

**PCEM1**

En exclusivité sur "DOC-DZ" [www.doc-dz.com](http://www.doc-dz.com)

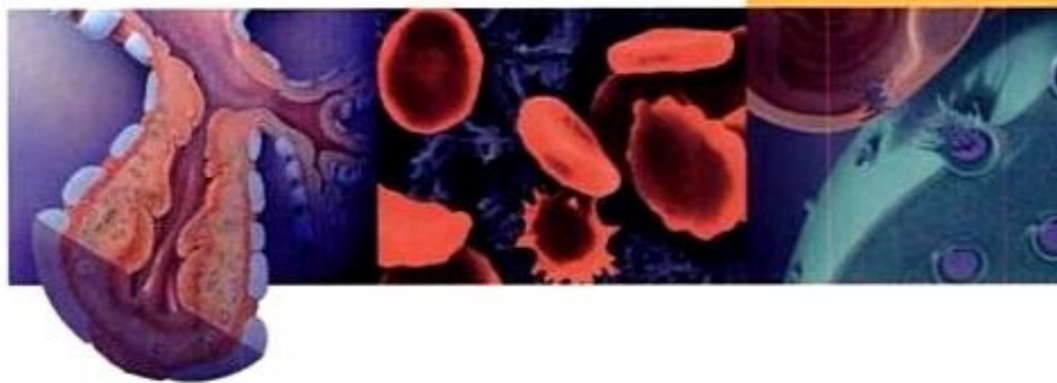
# Physiologie

J.-L. Ader, F. Carré,  
A.T. Dinh-Xuan, M. Duclos,  
N. Kubis, J. Mercier, F. Mion,  
C. Préfaut, S. Roman

► L'essentiel  
du cours  
en 8 parties

► 165 QCM

2<sup>e</sup> édition



**MASSON**

"NADJI 85"

ABRÉGES

# Physiologie générale





**CHEZ LE MÊME ÉDITEUR**

*Sciences humaines et sociales*, par S. BIMES-ARBUS, Y. LAZORTES, D. ROUGÉ, et coll., collection *Abrégés PCEM1*, 2006.

*Biologie Cellulaire*, par M. MAILLET, 10<sup>e</sup> édition, collection *Abrégés PCEM1*, 2006.

*Biochimie génétique, biologie moléculaire*, par É. CLAUSER, J. ÉTIENNE, C. HOUSSET, P. ROINGEARD, 9<sup>e</sup> édition, collection *Abrégés PCEM1*, 2006.

*Biophysique. Radiobiologie, radiopathologie*, par R. PAULIN, P. GALLE, collection *Abrégés cours + exos*, 2000.

*Anatomie générale*, par J.-P. CHEVREL, J.-L. DUMAS, J.-P. GUÉRAUD, J.-B. LÉVY, collection *Abrégés cours + exos*, 2000.

*Embryologie. Développement précoce chez l'humain*, par M. CATALA, 3<sup>e</sup> édition, collection *Abrégés PCEM1*, 2006.

*Histologie. Les tissus*, par J. POIRIER, M. CATALA, J.-M. ANDRÉ, R. GHERARDI, J.-F. BERNAUDIN, 3<sup>e</sup> édition, collection *Abrégés PCEM1*, 2006.

*Chimie organique*, par H. GALONS, 2<sup>e</sup> édition, collection *Abrégés cours + exos*, 2003.

*Biomathématiques*, par S. BÉNAZETH, M. BONIFACE, I. NICOLIS, V. LASSERRE, C. DEMARQUILLY, M. LEMDANI, 2<sup>e</sup> édition, collection *Abrégés cours + exos*, 2004.

*Évolution de l'organisation animale*, par J. BAILENGER, collection *Abrégés cours + exos*, 2001.

*Chimie générale*, par G. GERMAIN, R. MARI, D. BURNEL, collection *Abrégés cours + exos*, 2001.

*Probabilités et statistique*, par A.-J. VALLERON, 2001.

**Dans la collection QCM**

*Anatomie 300 QCM, Tome 1*, par J.-P. CHEVREL, 2002.

*Anatomie 300 QCM, Tome 2*, par J.-P. CHEVREL, 2002.

*Biologie cellulaire 300 QCM*, par Marc MAILLET, 2002.

*Chimie organique, 120 QCM et exercices*, par H. GALONS, 2002.

*Embryologie, 300 QCM*, par M. CATALA, 2002.

*Histologie, 300 QCM*, par J. POIRIER, M. CATALA, J.-M. ANDRÉ avec la collaboration de J.-F. BERNAUDIN et R.K. GHERARDI, 2002.

*Chimie générale, 330 QCM et exercices*, par G. GERMAIN, 2003.

*Physiologie, 320 QCM*, par J.-L. ADER, F. CARRÉ, A. T. DINH-XUAN, M. DUCLOS, N. KUBIS, J. MERCIER, F. MION, C. PRÉFAUT, S. ROMAN, 2004.

*Biochimie génétique, biologie moléculaire, 300 QCM et exercices*, par É. CLAUSER, S. CONCHON, 2004.

# Physiologie générale

**Jean-Louis Ader**  
**François Carré**  
**Anh Tuan Dinh-Xuan**  
**Martine Duclos**  
**Nathalie Kubis**  
**Jacques Mercier**  
**François Mion**  
**Christian Préfaut**  
**Sabine Roman**

**2<sup>e</sup> édition**

 **MASSON**



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ». Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites. Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 75006 Paris. Tél. : 01 44 07 47 70.

*La maquette intérieure a été réalisée par Pascal Plottier.*

*Les figures ont été dessinées par Vadim Rolland.*

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective, et d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© Masson, Issy-les-Moulineaux, 2003, 2006

ISBN : 2-294-02052-9

EAN : 978-2-294-02052-0



# Table des matières

LES AUTEURS .....	XVII
AVANT-PROPOS À LA PREMIÈRE ÉDITION .....	XIX
AVANT-PROPOS À LA DEUXIÈME ÉDITION.....	XXI

## I

### PHYSIOLOGIE CELLULAIRE

1. COMMUNICATION CELLULAIRE .....	3
Communication cellulaire par contact direct .....	3
Communication cellulaire par l'intermédiaire des molécules de signalisation .....	4
2. SIGNALISATION INTER- ET INTRACELLULAIRE .....	10
Nature des molécules de signalisation .....	10
Transduction du signal à partir des récepteurs membranaires .....	13
Récepteurs couplés à une protéine G .....	13
Apoptose .....	20

## II

### PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE

3. BIOÉNERGÉTIQUE .....	25
Principes de la thermodynamique .....	25
Calorimétrie .....	26
Calorimétrie directe .....	26
Calorimétrie indirecte .....	27
Métabolisme .....	29
Dépense énergétique de fond et métabolisme de base.....	29
Facteurs de variation du métabolisme .....	31
Principes de nutrition .....	36
Poids « idéal ».....	36
Réserves .....	37
Ration alimentaire.....	37
Besoins en matériaux énergétiques.....	38
Besoins hydrominéraux et vitaminiques.....	39
Classes d'aliments et alimentation mixte équilibrée .....	39

## Physiologie générale

<b>4. PHYSIOLOGIE DU NERF ET DU MUSCLE SQUELETTIQUE</b> .....	<b>41</b>
Nerf .....	41
Neurone.....	42
Neuroglie.....	52
Muscle squelettique .....	53
Structure .....	53
Organisation en unités motrices.....	56
Potentiel d'action.....	57
Couplage excitation-contraction .....	57
Phénomènes moléculaires de la contraction .....	58
Propriétés mécaniques .....	59
Réponses contractiles.....	60
Sources d'énergie de la contraction musculaire.....	63
Phénomènes thermiques.....	64
Synapses .....	65
Caractéristiques générales.....	65
Synapse neuroneuronique .....	66
Jonction neuromusculaire.....	69
<b>5. PHYSIOLOGIE DES COMPARTIMENTS LIQUIDIENS</b> .....	<b>72</b>
Caractères généraux des liquides biologiques .....	73
Composition.....	73
Méthodes d'étude et de notation.....	73
Volumes liquidiens .....	76
Eau totale .....	76
Volume extracellulaire.....	77
Volume plasmatique (VP).....	77
Volume interstitiel .....	80
Volume intracellulaire .....	81
Échanges entre les compartiments .....	81
Échanges entre plasma et milieu extérieur.....	81
Échanges entre plasma et liquide interstitiel.....	83
Échanges entre liquide interstitiel et liquide intracellulaire .....	84
Cas particuliers .....	85
Nourrisson.....	85
Femme enceinte .....	85
Conclusion .....	86
<b>6. SYSTÈME NERVEUX VÉGÉTATIF</b> .....	<b>87</b>
Mise en place anatomique .....	88
Voies centrifuges.....	88
Voies centripètes.....	90
Neurotransmetteurs .....	90
Acétylcholine.....	90
Noradrénaline .....	91
Organisation des réflexes et leurs contrôles .....	92
Exemple de mise en jeu des réflexes.....	92
Centres de contrôle.....	93
Tests d'exploration : deux exemples .....	93
Tests pupillaires.....	93
Étude d'une boucle réflexe : régulation de la pression artérielle.....	94



## III

## PHYSIOLOGIE RESPIRATOIRE

<b>7. RELATIONS STRUCTURE-FONCTION</b> .....	105
Voies aériennes .....	105
Parenchyme pulmonaire .....	106
Circulation pulmonaire .....	108
Plèvre .....	108
<b>8. MÉCANIQUE VENTILATOIRE</b> .....	110
Mécanique élémentaire : cycle ventilatoire .....	110
Forces en présence.....	111
Relation forces motrices et résistantes.....	111
Muscles de la respiration .....	111
Diaphragme .....	111
Autres muscles de l'inspiration spontanée .....	112
Muscles inspiratoires accessoires.....	113
Muscles expiratoires.....	113
Propriétés statiques de l'appareil respiratoire .....	113
Relations pression-volume.....	113
Origine de l'élasticité pulmonaire .....	117
Propriétés dynamiques de l'appareil respiratoire .....	118
Résistance des voies aériennes ou relation pression-débit.....	119
Relations volume-temps et débit-volume.....	119
Domaines explorés par ces différentes variables.....	120
La spirométrie du généraliste .....	121
<b>9. ÉCHANGES RESPIRATOIRES</b> .....	122
Ventilation alvéolaire et sa distribution régionale .....	122
Ventilation alvéolaire et espace mort .....	122
Distribution régionale de la ventilation alvéolaire .....	124
Circulation pulmonaire et sa distribution régionale .....	124
Hémodynamique de la circulation pulmonaire.....	124
Distribution inhomogène de la perfusion pulmonaire .....	126
Rapport ventilation-perfusion .....	127
Distribution régionale du rapport ventilation-perfusion.....	127
Inégalités extrêmes du rapport ventilation-perfusion.....	128
Le rapport ventilation-perfusion peut-il s'uniformiser ?.....	128
Rapport ventilation-perfusion et différence alvéoloartérielle en oxygène .....	129
Diffusion alvéolocapillaire .....	130
Calcul de la capacité de diffusion .....	130
Analyse des facteurs de variation de la capacité de diffusion .....	130
Mesure de la capacité de diffusion.....	131
<b>10. FONCTION RESPIRATOIRE DU SANG</b> .....	132
Notion de pression partielle .....	132
Transport de l'oxygène sous forme combinée .....	133
Relation $SO_2$ - $PO_2$ ou courbe de saturation de l'hémoglobine en $O_2$ .....	134
Facteurs modifiant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène .....	134
Transport du dioxyde de carbone par le sang .....	135
Relation $PCO_2$ et $CO_2$ total ou courbe de dissociation du $CO_2$ sanguin .....	136
<b>11. RESPIRATION CELLULAIRE</b> .....	138
Mitochondries .....	138



**Physiologie générale**

Chaîne respiratoire .....	139
Synthèse de l'ATP .....	139
Régulation .....	140
<b>12. CONTRÔLE DE LA VENTILATION .....</b>	<b>142</b>
Centres respiratoires .....	142
Centres respiratoires bulbaires.....	142
Centre pneumotaxique.....	143
Contrôle central de l'activité des centres respiratoires .....	143
Contrôle cortical.....	143
Substance réticulée activatrice ascendante.....	143
Chémorécepteurs centraux .....	143
Contrôle respiratoire périphérique .....	145
Chémorécepteurs périphériques.....	145
Afférences vagales bronchoparenchymateuses .....	145
Récepteurs musculaires.....	146
Autres afférences .....	146

**IV****PHYSIOLOGIE CARDIOVASCULAIRE**

<b>13. LOIS GÉNÉRALES DE L'HÉMODYNAMIQUE .....</b>	<b>153</b>
Écoulement du sang .....	153
Grandeurs hémodynamiques fondamentales .....	154
Schéma général de la circulation .....	154
<b>14. CŒUR .....</b>	<b>157</b>
Rappels anatomiques et histologiques .....	157
Vascularisation du cœur .....	159
Innervation du cœur .....	159
Métabolisme myocardique .....	160
Propriétés des cellules myocardiques .....	160
Automatisme et excitabilité.....	160
Conductivité.....	162
Propriétés mécaniques de la fibre cardiaque.....	162
Couplage excitation-contraction .....	163
Modalités de stimulation.....	163
Conditions de charge .....	164
Propriétés du cœur entier .....	165
Cycle cardiaque .....	165
Phénomènes électriques.....	165
Phénomènes mécaniques et hémodynamiques.....	168
Énergétique cardiaque .....	170
Débit cardiaque.....	170
<b>15. VAISSEAUX .....</b>	<b>173</b>
Rappels histologiques .....	173
Tuniques vasculaires.....	173
Correspondance histofonctionnelle.....	174
Secteurs vasculaires résistif et capacitif .....	174
Circulation artérielle.....	174
Circulation capillaire .....	175
Circulation veineuse.....	176



Circulation lymphatique .....	177
<b>16. FACTEURS D'ADAPTATION DU SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE .....</b>	<b>179</b>
Facteurs d'adaptation du débit cardiaque .....	179
Fréquence cardiaque.....	179
Volume d'éjection systolique .....	180
Facteurs d'adaptation du rayon vasculaire .....	180
Facteurs d'action locale.....	180
Facteurs d'action générale.....	181
<b>17. PRESSION ARTÉRIELLE ET SA RÉGULATION .....</b>	<b>182</b>
Définitions et mesures .....	182
Régulation .....	183
Régulation à court terme.....	183
Régulation à moyen terme.....	184
Régulation à long terme .....	184
<b>18. CIRCULATIONS PULMONAIRE ET CORONAIRE .....</b>	<b>186</b>
Circulation pulmonaire .....	186
Circulation coronaire .....	186

**V**

## PHYSIOLOGIE RÉNALE

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>193</b>
Relations structures et fonctions .....	193
Conséquences de la binéphrectomie .....	193
Fonctions du rein .....	194
Fonction d'épuration sélective .....	194
Fonction de régulation de l'homéostasie hydroélectrolytique .....	194
Fonction « endocrine » .....	194
Participation à la régulation de la pression sanguine artérielle .....	194
<b>19. MÉTHODES D'ÉTUDE ET MÉCANISMES DES TRANSFERTS NÉPHRONIQUES .....</b>	<b>196</b>
Méthodes d'étude .....	196
Méthodes globales .....	196
Méthodes expérimentales.....	199
Mécanismes des transferts .....	200
Transferts passifs.....	200
Transports actifs.....	200
<b>20. CIRCULATION RÉNALE .....</b>	<b>201</b>
Particularités vasculaires .....	201
Débit rénal .....	202
Débit plasmatique rénal et débit sanguin rénal.....	202
Distribution intrarénale .....	202
Consommation rénale d'oxygène.....	203
Pressions et résistances .....	203
Régulation .....	204
Autorégulation.....	204
Régulation extrinsèque.....	204



## Physiologie générale

<b>21. FILTRATION GLOMÉRULAIRE</b> .....	207
Urine primitive .....	207
Pression de filtration .....	207
Propriétés du filtre glomérulaire .....	208
Filtration de l'eau .....	208
Filtration des solutés.....	209
Débit de filtration glomérulaire .....	210
Clearance de l'inuline.....	210
Clearance de la créatinine endogène.....	210
Clearance de la créatinine calculée .....	210
Procédés de mesure sans recueil d'urines .....	210
Régulation .....	211
Altérations de la filtration glomérulaire .....	211
Modifications aiguës.....	211
Modifications chroniques.....	212
<b>22. TRANSFERTS TUBULAIRES</b> .....	213
Caractères généraux .....	213
Démonstration des transferts .....	213
Rôle homéostasique.....	214
Réabsorption tubulaire active .....	214
Glucose .....	214
Acides aminés.....	215
Acide urique .....	215
Réabsorption tubulaire passive : l'urée .....	215
Sécrétion tubulaire active .....	216
Sécrétion tubulaire passive : bases et acides faibles .....	216
<b>23. EXCRÉTION RÉNALE DE L'EAU ET DU SODIUM</b> .....	218
Transferts néphroniques .....	218
Réabsorption proximale .....	218
Réabsorption distale.....	219
Régulation .....	223
Régulation proximale : équilibre glomérulotubulaire .....	223
Régulation distale.....	223
Résultats .....	224
Excrétion sodée.....	224
Excrétion hydrique.....	224
Exploration .....	225
<b>24. EXCRÉTION RÉNALE DU POTASSIUM</b> .....	226
Bilan du potassium (K+) .....	226
Balance externe .....	226
Balance interne .....	226
Transferts néphroniques .....	227
Filtration glomérulaire.....	227
Réabsorption tubulaire .....	227
Sécrétion tubulaire .....	227
Régulation .....	228
Apports potassiques .....	228
Apports sodés .....	228
État acido-basique.....	228
Aldostérone .....	228



<b>25. ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE</b> .....	229
Facteurs de déséquilibre .....	229
Métabolisme oxydatif.....	229
Alimentation et digestion .....	229
Systèmes tampons .....	230
Tampons intracellulaires et osseux .....	230
Tampons extracellulaires .....	231
Régulation respiratoire .....	232
Régulation rénale .....	232
Mécanisme tubulaire de base.....	232
Conservation des bicarbonates filtrés sans excrétion d'ions H <sup>+</sup> .....	232
Régénération des bicarbonates avec excrétion d'ions H <sup>+</sup> .....	234
Exploration de la régulation rénale .....	235
Perturbations de l'équilibre acido-basique .....	236
Déséquilibres respiratoires ou gazeux.....	236
Déséquilibres métaboliques ou fixes.....	236
Déséquilibres mixtes.....	236
<b>26. REIN ET PRESSION SANGUINE ARTÉRIELLE</b> .....	238
Régulation rénale rapide .....	238
Régulation rénale lente .....	238

## VI

## PHYSIOLOGIE DIGESTIVE

<b>27. MOTRICITÉ DIGESTIVE</b> .....	247
Notions générales .....	247
Muscle lisse viscéral .....	247
Système nerveux entérique .....	248
Système nerveux extrinsèque.....	249
Déglutition .....	249
Phase orale.....	250
Phase pharyngée.....	250
Phase œsophagienne .....	251
Motricité œsophagienne .....	251
Sphincter supérieur de l'œsophage .....	252
Corps de l'œsophage.....	252
Sphincter inférieur de l'œsophage .....	253
Motricité gastrique .....	254
Motricité pariétale.....	254
Vidange gastrique .....	256
Contrôle de la motricité gastrique .....	257
Motricité de l'intestin grêle .....	257
Phénomènes moteurs .....	257
Régulation.....	259
Motricité colique .....	260
Phénomènes moteurs .....	260
Régulation de la motricité colique.....	261
Motricité anorectale .....	261
Rappel anatomique .....	261
Continence .....	263
Réflexe d'échantillonnage .....	264



**Physiologie générale**

Défécation.....	264
Motricité biliaire .....	265
<b>28. SÉCRÉTIONS DIGESTIVES ET ABSORPTION .....</b>	<b>266</b>
Sécrétion salivaire .....	266
Glandes salivaires .....	266
Sécrétion hydroélectrolytique .....	267
Sécrétion organique.....	267
Contrôle de la sécrétion salivaire .....	268
Rôle de la salive .....	269
Sécrétion gastrique .....	269
Épithélium gastrique.....	269
Composition du suc gastrique.....	269
Contrôle de la sécrétion acide gastrique .....	271
Rôle de la sécrétion gastrique .....	272
Sécrétion pancréatique exocrine .....	272
Parenchyme pancréatique .....	272
Composition du suc pancréatique .....	273
Régulation de la sécrétion pancréatique exocrine.....	274
Mécanismes de contrôle .....	275
Rôle de la sécrétion pancréatique.....	275
Foie .....	276
Rappel anatomique.....	276
Stockage et utilisation des nutriments.....	276
Traitement des déchets .....	278
Synthèse des acides biliaires .....	279
Sécrétion biliaire .....	279
Digestion et absorption dans l'intestin grêle .....	280
Épithélium intestinal.....	280
Sécrétions intestinales.....	281
Absorption des nutriments .....	281
Absorption des vitamines.....	283
Mouvements d'eau et d'électrolytes.....	283
Absorption des minéraux.....	284
Physiologie colique .....	284
Épithélium colique .....	284
Mouvements d'eau et d'électrolytes.....	285
Rôle de la flore bactérienne.....	285

**VII****PHYSIOLOGIE ENDOCRINIENNE**

<b>29. HYPOTHALAMUS ENDOCRINIEN ET HYPOPHYSE .....</b>	<b>291</b>
Hypothalamus .....	291
Hypophyse .....	292
Hormones posthypophysaires.....	293
Hormones antéhypophysaires.....	294
<b>30. GLANDE THYROÏDE .....</b>	<b>300</b>
Embryologie .....	300
Histologie .....	300
Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes .....	300
Biosynthèse .....	301



Captation des iodures.....	301
Sécrétion.....	302
Devenir des hormones thyroïdiennes dans les tissus périphériques .....	303
Circulation.....	303
Métabolisme.....	303
Mécanismes d'action .....	303
Rôle .....	304
Action sur l'organisme entier.....	304
Effets sur les métabolismes .....	304
Effets sur la croissance et le développement du système nerveux central .....	304
Effets viscéraux.....	304
Contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes .....	305
Axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.....	305
Influence de la disponibilité en iode .....	306
<b>31. MÉTABOLISME PHOSPHOCALCIQUE .....</b>	<b>307</b>
Réserves phosphocalciques .....	307
Hormone parathyroïdienne .....	308
Biosynthèse et sécrétion de la PTH.....	308
Mécanismes d'action de la PTH.....	309
Contrôle de la sécrétion de PTH.....	309
Vitamine D .....	309
Biosynthèse et sécrétion.....	310
Action.....	310
Calcitonine .....	311
Biosynthèse et sécrétion.....	311
Action.....	311
Contrôle de la sécrétion.....	311
Homéostasie du calcium et du phosphate .....	311
<b>32. PANCRÉAS ENDOCRINE .....</b>	<b>313</b>
Insuline .....	313
Biosynthèse et sécrétion.....	313
Mode de sécrétion.....	316
Mécanismes d'action .....	316
Rôle.....	317
Glucagon .....	318
Biosynthèse.....	318
Contrôle de la sécrétion.....	318
Action .....	319
<b>33. GLANDES SURRÉNALES .....</b>	<b>321</b>
Glandes corticosurrénales .....	321
Importance des hormones corticosurrénales.....	321
Synthèse des hormones corticosurrénales .....	322
Libération.....	322
Action au niveau cellulaire .....	323
Glucocorticoïdes.....	323
Aldostérone.....	326
Androgènes surrénales.....	329
Médullosurrénale .....	329
Embryologie et histologie.....	330
Métabolisme des catécholamines .....	331
Action des catécholamines .....	332



## Physiologie générale


<b>34. GONADES</b> .....	<b>334</b>
Ovaires .....	334
Physiologie de la fonction ovarienne .....	334
Action des hormones sexuelles .....	340
Puberté et ménopause .....	342
Grossesse .....	343
Testicules .....	344
Rappels histologiques .....	344
Physiologie de la fonction testiculaire .....	344
Mise en jeu de la sécrétion .....	347
Évolution de la fonction testiculaire au cours de la vie .....	347

## VIII

## NEUROPHYSIOLOGIE

<b>35. ORGANISATION ET STRUCTURE DU SYSTÈME NERVEUX</b> .....	<b>355</b>
Système nerveux périphérique et central .....	355
Système nerveux périphérique .....	355
Système nerveux central .....	356
Moelle spinale .....	356
Substance blanche .....	357
Substance grise .....	358
Encéphale .....	359
Tronc cérébral .....	359
Cervelet .....	360
Hémisphères cérébraux .....	360
Structures profondes .....	361
<b>36. SYSTÈME SOMATOSENSORIEL</b> .....	<b>363</b>
Généralités .....	363
Récepteurs .....	363
Codage sensoriel primaire .....	364
Voies sensorielles .....	365
Somesthésie .....	366
Récepteurs .....	366
Voies sensorielles .....	368
Contrôle de la douleur .....	371
Vision .....	372
Audition .....	376
Système vestibulaire .....	379
Odorat .....	380
Goût .....	381
<b>37. MOUVEMENT</b> .....	<b>383</b>
Réflexes .....	384
Réflexe d'étirement ou réflexe myotatique monosynaptique .....	384
Réflexe myotatique inverse ou inhibition autogénique .....	387
Réflexes de flexion et d'extension croisée .....	387
Centres moteurs cérébraux et voies descendantes .....	388
Cortex sensorimoteur .....	388
Voies descendantes pyramidales .....	389
Voies non pyramidales .....	389

## Table des matières

Voies non pyramidales spinales.....	389
Cervelet.....	390
Noyaux sous-corticaux.....	392
<b>38. FONCTIONS SUPÉRIEURES .....</b>	<b>394</b>
État de conscience .....	394
Attention .....	396
Motivation.....	396
Émotions.....	397
Apprentissage et mémoire .....	398
Langage .....	399
	
RÉPONSES AUX QCM.....	403
INDEX.....	413



# Les auteurs

**Jean-Louis ADER**

professeur des universités – praticien hospitalier, chef de service, faculté de médecine de Ranguéil et CHU de Toulouse.

**François CARRÉ**

professeur de physiocardiologie vasculaire, faculté de médecine, université Rennes 1, hôpital Pontchaillou, Rennes.

**Anh Tuan DINH-XUAN**

professeur des universités – praticien hospitalier, service de physiologie-explorations fonctionnelles, Groupe hospitalier Cochin-Port-Royal, faculté de médecine de l'université Paris V, Paris.

**Martine DUCLOS**

docteur en médecine, ancien chef de clinique d'endocrinologie, docteur en sciences, MCU-PH physiologie, service sport santé, CHU et Inserm U. 471, Bordeaux.

**Nathalie KUBIS**

maître de conférences des universités – praticien hospitalier, service de physiologie – explorations fonctionnelles du Pr. Lévy, Hôpital Lariboisière, Paris.

**Jacques MERCIER**

professeur de physiologie à la faculté de médecine, praticien hospitalier, service central de physiologie clinique, CHU de Montpellier.

**François MION**

chef du service d'exploration fonctionnelle digestive, Hospices civils de Lyon, professeur de physiologie, UFR Lyon-Nord, université Claude-Bernard Lyon 1.

**Christian PRÉFAUT**

professeur de physiologie à la faculté de médecine, praticien hospitalier, service central de physiologie clinique, CHU de Montpellier.

**Sabine ROMAN**

assistant hospitalo-universitaire : service d'exploration fonctionnelle digestive, hôpital Édouard-Herriot, Lyon ; physiologie, UFR Lyon-Nord, université Claude-Bernard Lyon 1.





# Avant-propos à la première édition

Vous avez dit Pédagogie ? *Pédagogue* est un mot d'origine grecque qui signifie littéralement « enfant-conduire ». En fait il s'agissait du serviteur qui conduisait l'enfant. La pédagogie serait-elle au service de l'apprenant, comme l'on dit maintenant, ou, si vous préférez, de l'étudiant ?

La pédagogie a beaucoup évolué. Dans le passé, le maître enseignait, l'étudiant écoutait, et le savoir était censé s'écouler de l'un vers l'autre comme dans l'expérience des vases communicants. Le maître restait le maître et l'étudiant restait passif, sa tâche étant simplement de retenir la connaissance avant qu'elle ne fuie, comme l'eau à travers les parois du vase. Comment retenir ? En apprenant passivement par cœur ? Apprendre la physiologie par cœur, hérésie, schisme. La physiologie est par excellence la matière qui se comprend. Le pédagogue n'explique pas un phénomène ; il donne un mode de raisonnement et le fait appliquer par l'étudiant à un phénomène donné. L'élève commence alors à avoir un rôle actif, grâce à l'interactivité mise en place par le pédagogue.

On croyait aussi qu'il fallait tout connaître, dans toutes les disciplines : en somme, le savoir encyclopédique. Et pourtant Rabelais, illustre médecin de Montpellier, disait il y a bien longtemps, citant Montaigne : « Mieux vaut une tête bien faite qu'une tête bien pleine ».

Alors comment faire ? Que choisir ? Il faut décider de ce qu'il sera indispensable de connaître plus tard, décider des méthodes qu'il faut mettre en place pour acquérir, pour maîtriser ces connaissances... Méthodes qui permettront d'appréhender des données non enseignées, puisqu'il est ni possible ni souhaitable de tout enseigner, et parce que l'étudiant devra un jour acquérir de manière autonome de nouvelles connaissances. Méthodes privilégiant le raisonnement, la logique, la cognition, aux dépens de la mémoire pure. Solliciter activement celle-ci la rend d'autant plus réactive.

Ainsi, la pédagogie moderne implique de faire des choix, de préciser des objectifs pédagogiques réalistes qui puissent tenir compte des activités futures et des besoins cognitifs. Cet ouvrage collectif a souhaité répondre à ces critères. Il n'est pas exhaustif, par définition. Il n'est pas non plus un résumé de la discipline. Il a l'ambition de regrouper des données essentielles et utiles aux objectifs pédagogiques considérés comme réalistes par ses auteurs. Il souhaite donner une culture physiologique mais aussi un apprentissage au raisonnement applicable aux chapitres traités, aux futures connaissances à acquérir y compris dans d'autres disciplines. La



## Physiologie générale

---

physiologie n'est-elle pas la « mère » de celles-ci pour toute profession médicale ou plus largement de soignant ?

L'écriture des chapitres dans cet esprit n'a pas toujours été facile. Que mes collègues reçoivent ici les remerciements qu'ils méritent pour avoir accepté de se plier à cette discipline.

Bonne lecture, bon apprentissage, actifs, interactifs... bien sûr.

Christian PRÉFAUT

# Avant-propos à la deuxième édition

La réussite de la première édition de cet Abrégé a dépassé toutes les espérances. Cela s'est d'abord traduit par un succès d'estime qui nous a particulièrement encouragés : un jury d'enseignants et « d'apprenants » nous a attribué en 2003 le prix « Premier Cycle » du Deuxième Festival International du Livre Médical. Puis nous avons eu l'honneur rare d'être traduit en langue portugaise. Enfin, c'est l'intérêt des utilisateurs qui nous amène en trois ans à cette deuxième édition.

Cette nouvelle parution se devait d'être revue. Non pas que les données physiologiques basiques aient tant changé en si peu de temps, mais pour répondre à ce qui fut, ce qui est, notre objectif majeur : la pédagogie. Également pour faire un lien plus étroit entre la cellule, la molécule, la physiologie intégrative, la physiopathologie et le soignant au sens le plus large du terme. Nous avons donc tenu compte des suggestions faites à chacun des auteurs, de notre propre évolution. Merci aux éditeurs qui ont optimisé la présentation de cet ouvrage rendant les schémas plus explicites, augmentant la banque des incontournables QCM.

La physiologie intégrative ? Il s'agit quasiment d'un pléonasmе, la physiologie est intégration. Intégration des sciences basiques du raisonnement : physique, chimie, ... Intégration des données morphologiques : anatomie, histologie, dans ces chapitres fondamentaux que sont les relations structure-fonction. Intégration d'une fonction donnée : comment s'adapte-t-elle aux modifications de son environnement, à ses propres signaux, comment se régule-t-elle ? Intégration des fonctions des différents appareils. Certes les enseignants savent que par nécessité ils doivent séquencer l'enseignement de la physiologie chapitre par chapitre. Ils savent également que l'étudiant n'est formé que le jour où il est capable de relier, d'interconnecter les différents appareils entre eux. L'homme n'est pas cerveau ou motricité, tube digestif ou appareil respiratoire... Il est un tout, au fonctionnement harmonieux, intégré. Il est rassurant de voir qu'en ce début du XXI<sup>e</sup> siècle, la notion d'intégration se généralise. Les chercheurs égarés à la fin du siècle dernier dans la physiologie de tel ou tel canal sodique, calcique... isolé de son ensemble, réintègrent aujourd'hui ce même canal dans l'organisme entier, redécouvrant la physiologie intégrative, lui donnant de nouvelles lettres de noblesse. Être physiologiste, c'est intégrer le fonctionnement de l'infiniment petit dans la physiologie globale et ce en fonction de l'environnement. C'est aussi partir d'une observation physiologique ou physiopathologique et tenter de l'expliquer par des mécanismes moléculaires.

## Physiologie générale

---

Ainsi, pour les soignants, connaître la physiologie apparaît incontournable mais cela dépasse la simple connaissance, même intégrée. La physiologie est aussi raisonnement depuis la méthode expérimentale chère à Claude Bernard jusqu'à la physiologie clinique de nos jours. Ce raisonnement appris en physiologie s'applique intégralement à l'approche clinique. Étudier la physiologie c'est apprendre à raisonner, c'est devenir un bon clinicien.

Christian PRÉFAUT

# Physiologie cellulaire



**Anh Tuan Dinh-Xuan**





# Communication cellulaire

- I. Communication cellulaire par contact direct
- II. Communication cellulaire par l'intermédiaire des molécules de signalisation

## Objectifs

- Savoir définir les différents types de communication intercellulaire.
- Connaître les principales familles de molécules de signalisation et leurs rôles respectifs dans la signalisation cellulaire.

La vie de tout organisme pluricellulaire repose sur la communication et les interactions entre les cellules qui le composent. On distingue deux types d'interactions cellulaires :

- par contact direct ;
- par l'intermédiaire des molécules de signalisation.

## I. Communication cellulaire par contact direct

Ce type de communication n'est utilisé que si deux cellules sont suffisamment proches l'une de l'autre. On distingue deux types de communications par contact direct :

- à travers les jonctions communicantes (fig. 1.1A) ;
- par l'intermédiaire des molécules d'adhérence (fig. 1.1B).

### A. Jonctions communicantes

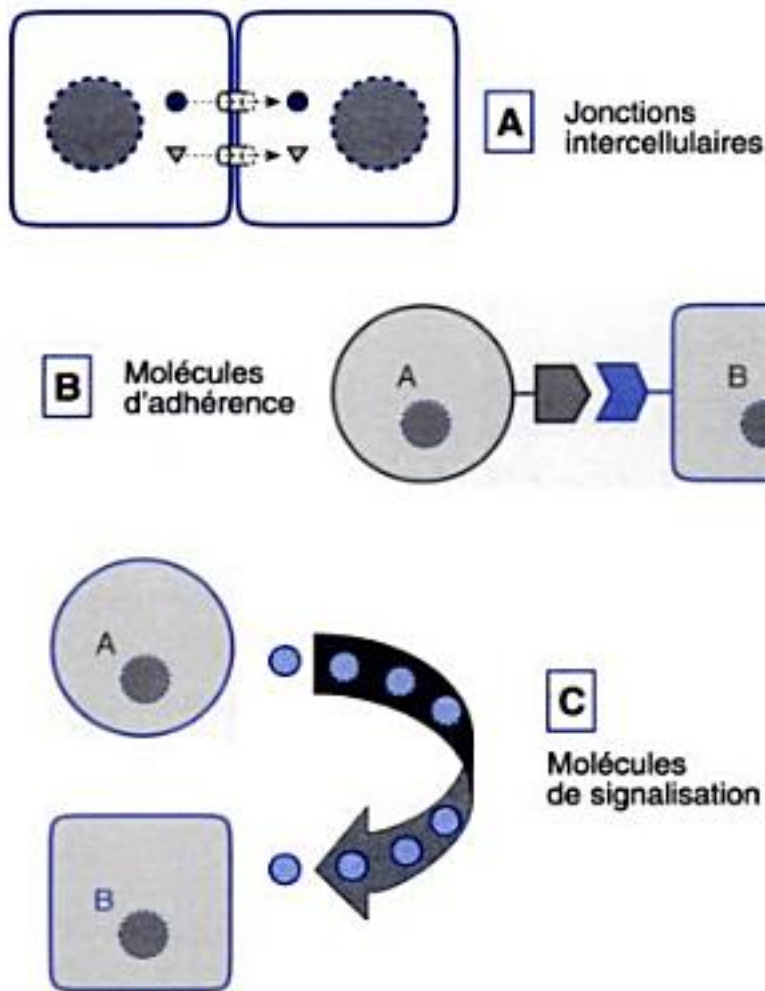
Les jonctions communicantes permettent le passage direct entre deux cellules voisines de petites molécules (de poids moléculaire inférieur à 1 500 Da) comme les électrolytes ( $\text{Ca}^{2+}$ ) et les seconds messagers (AMPc).

### B. Molécules d'adhérence

Les molécules d'adhérence sont des glycoprotéines transmembranaires appartenant à cinq grandes familles :

- les intégrines ;
- les cadhérines ;
- les sélectines ;
- les immunoglobulines ;
- les molécules riches en leucine.





**Fig. 1.1**  
La communication cellulaire.

Selon la nature moléculaire et le type cellulaire, on distingue quatre types d'interactions cellulaires utilisant les molécules d'adhérence (fig. 1.2). Une interaction est qualifiée d'homophilique si les molécules d'adhérence sont de même nature, et d'hétérophilique si les molécules d'adhérence sont de natures différentes. De même, on dira d'une interaction qu'elle est homotypique si les cellules sont de même type et qu'elle est hétérotypique si les types cellulaires sont distincts.

Les molécules d'adhérence cellulaire (*cell adhesion molecules*, CAM) jouent un rôle important dans trois circonstances : au cours du développement embryonnaire, lors des phénomènes de réparation tissulaire chez l'adulte normal, et dans la lutte contre l'invasion tumorale.

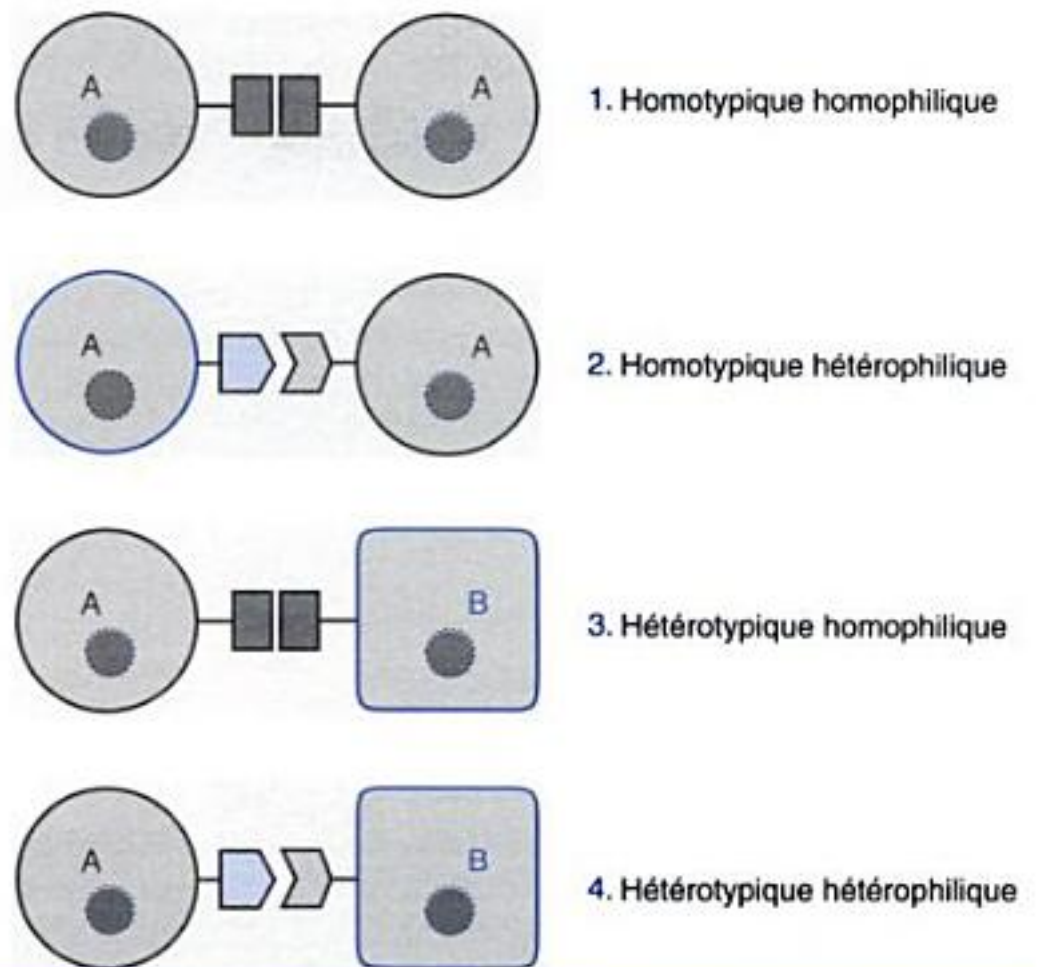
## II. Communication cellulaire par l'intermédiaire des molécules de signalisation

Les molécules de signalisation sont des substances chimiques d'origine cellulaire, capables de jouer le rôle de messagers en mettant en communication deux cellules plus ou moins distantes l'une de l'autre (fig. 1.1C). Les molécules de communication peuvent appartenir à diverses familles de substances biochimiques (tableau 1.I).

On distingue divers types de communication cellulaire selon la nature des cellules qui émettent et/ou qui reçoivent le signal moléculaire, et la disposition de ces cellules les unes par rapport aux autres (tableau 1.II).

### A. Communication endocrine

La communication endocrine permet de relier, par des signaux chimiques, des cellules situées à distance les unes des autres. Les molécules de



**Fig. 1.2**  
Les quatre modes d'interactions cellulaires, selon la nature des molécules d'adhérence et le type cellulaire.

### Tableau 1.I. Les différentes familles de molécules de signalisation

Neurotransmetteurs  
Hormones et neurohormones  
Cytokines  
Immunoglobulines  
Eicosanoïdes (dérivés de l'acide arachidonique)  
Gaz (NO, CO)

### Tableau 1.II. Les différents types de communication cellulaire

Communication endocrine  
Communication paracrine  
Communication neurocrine  
Communication autocrine  
Communication intracrine  
Communication juxtacrine

signalisation sont des hormones. Elles utilisent la circulation sanguine pour atteindre la cellule cible à partir de la cellule émettrice. Par définition, les cellules émettrices appartiennent aux glandes endocrines ; les molécules de signalisation qu'elles synthétisent sont appelées des hormo-



# 1 Physiologie cellulaire

nes (fig. 1.3). Les cellules cibles peuvent, dans certains cas, se comporter comme de véritables cellules émettrices en synthétisant d'autres hormones (fig. 1.4). Les nouvelles hormones peuvent agir soit sur la première cellule émettrice (principe de rétroaction), soit sur une autre cellule cible (actions en cascades). Ces mécanismes de rétroaction (*feed-back* des auteurs anglosaxons) et/ou d'actions en cascades permettent de contrôler la synthèse des hormones et un ajustement précis de leurs effets sur les organes cibles (voir *chapitres 29 à 34*).

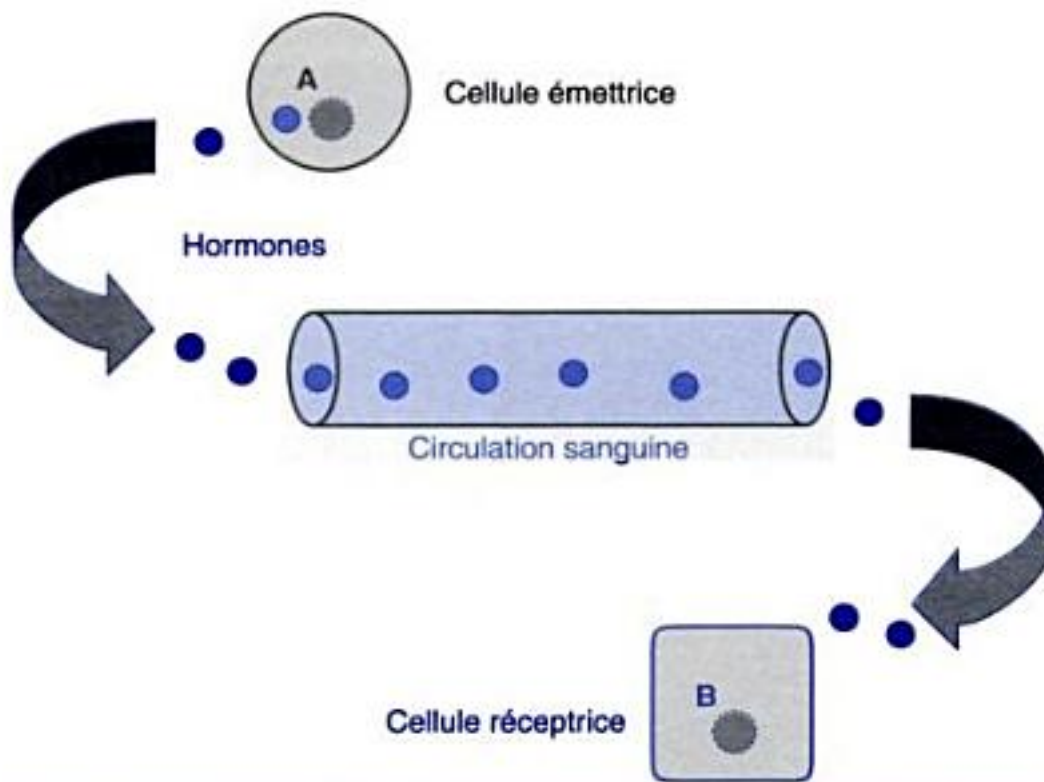


Fig. 1.3

La communication endocrine.

Glandes endocrines :

- Antéhypophyse
- Thyroïde
- Parathyroïdes
- Pancréas
- Surrénales
- Gonades

## B. Communication paracrine

La communication paracrine est, à la différence de la communication endocrine, le moyen utilisé par des cellules voisines dont la proximité rend inutile l'utilisation de la circulation sanguine pour amener un message à distance de son lieu d'origine. La communication entre cellules endothéliales et cellules du muscle lisse vasculaire est un exemple type de la communication paracrine illustrant l'importance du monoxyde d'azote (NO), un facteur relaxant dérivé de l'endothélium, dans la modulation du tonus vasculaire local (voir *chapitre 16*, p. 179) (fig. 1.5). Notons que le NO synthétisé par la cellule endothéliale agit également sur les plaquettes sanguines circulantes en inhibant leur agrégation (fig. 1.5). L'action antiagrégante plaquettaire est également un effet paracrine, et non pas un effet endocrine, du NO. Ceci est dû au fait que bien qu'ayant lieu dans le sang, l'effet du NO ne s'exerce que sur des plaquettes de voisinage et non sur l'ensemble des plaquettes de l'organisme. Ainsi, c'est bien la notion de proximité (ou de distance) entre deux cellules qui détermine le type de communication (paracrine ou endocrine) mise en jeu.

## C. Communication neurocrine

La communication neurocrine est semblable à la communication paracrine car elle permet également de connecter deux cellules voisines. Les principaux points de différence concernent le lieu où s'effectuent l'émission



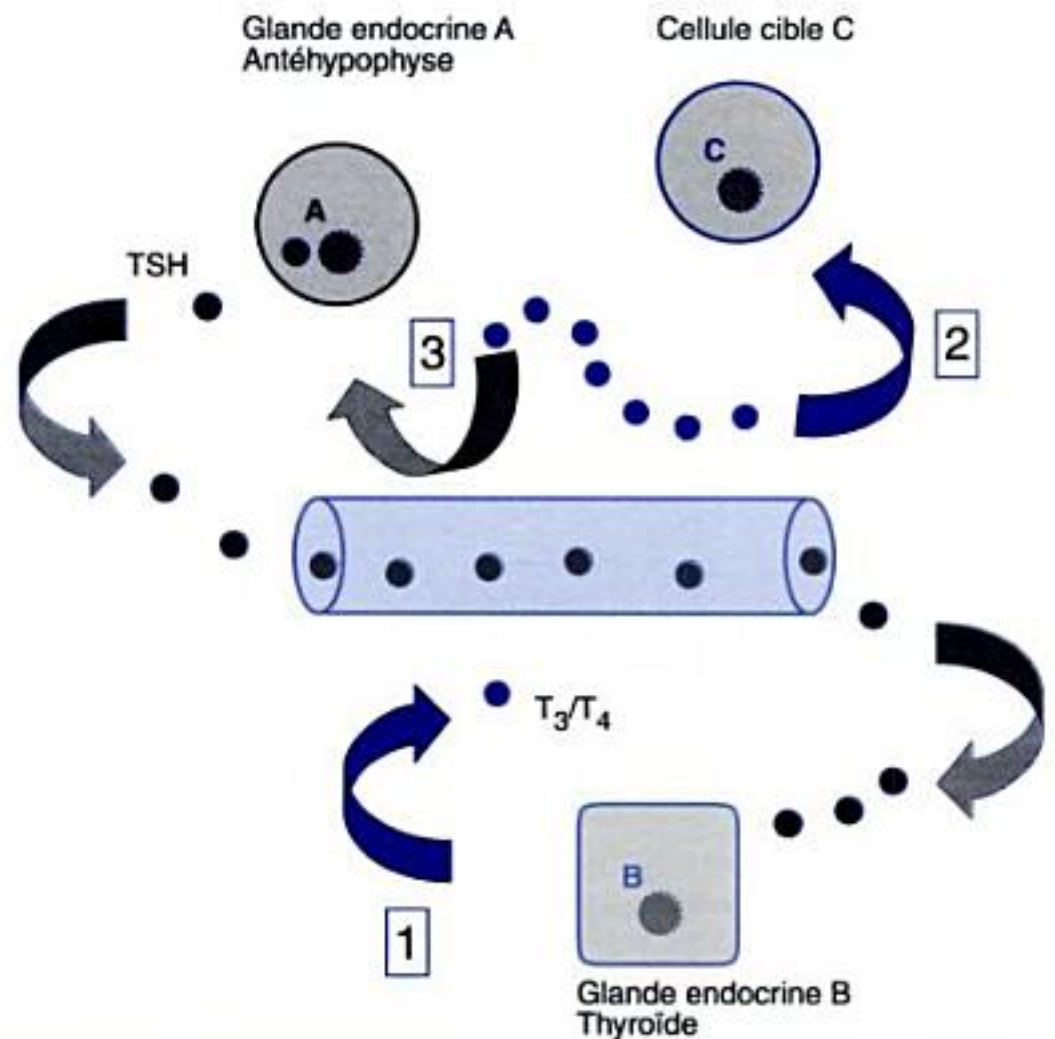


Fig. 1.4

Exemple de communication endocrine entre l'antéhypophyse, la glande thyroïde et les cellules cibles périphériques.

Les hormones thyroïdiennes ( $T_3/T_4$ ) sont synthétisées suite à la stimulation de la glande thyroïde par la TSH provenant de l'antéhypophyse, agissent sur des cellules cibles périphériques et inhibent la synthèse de TSH par l'antéhypophyse (mécanisme de rétrocontrôle négatif).

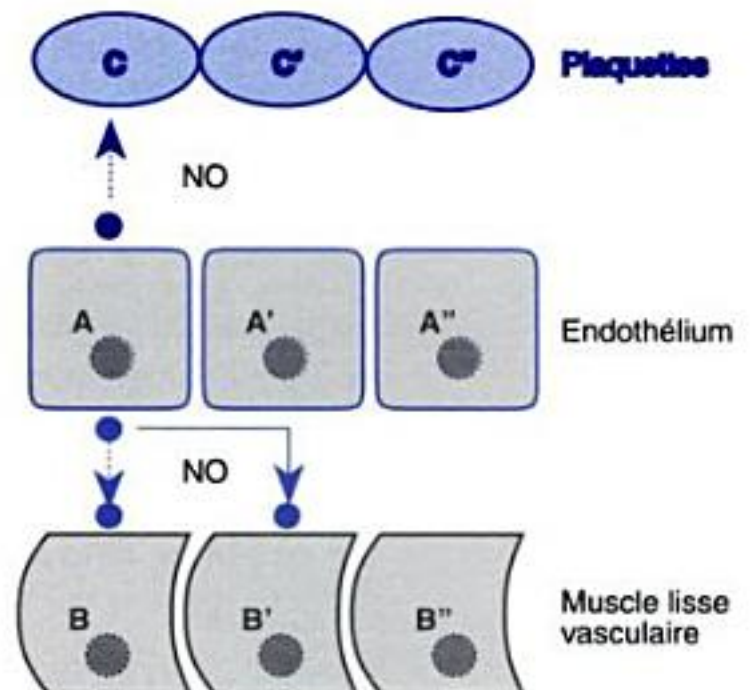


Fig. 1.5

Exemple de communication paracrine assurée par le monoxyde d'azote (NO) entre la cellule endothéliale (A), le muscle lisse vasculaire sous-jacent (B) et les plaquettes sanguines (C).

sion et la réception du signal, ainsi que les types de cellules impliqués. En effet, la communication neurocrine (à une exception près, concernant le NO) doit survenir à un endroit bien précis qui est la synapse (fig. 1.6). De plus, alors que la communication paracrine peut connecter n'importe quel type de cellules, la communication neurocrine ne s'établit qu'entre deux cellules nerveuses (synapse neuroneurone) ou entre une cellule nerveuse et une cellule musculaire (synapse neuromusculaire). La com-



La communication neurocrine est donc une forme particulière de la communication paracrine (bon nombre d'auteurs la classe par ailleurs dans la communication paracrine), elle s'en distingue néanmoins sur deux principaux points : le caractère *orienté* de la communication (allant toujours de la cellule présynaptique vers la cellule postsynaptique) et son aspect *sélectif* vis-à-vis des cellules nerveuses (entre elles, ou avec des cellules musculaires qu'elles innervent).

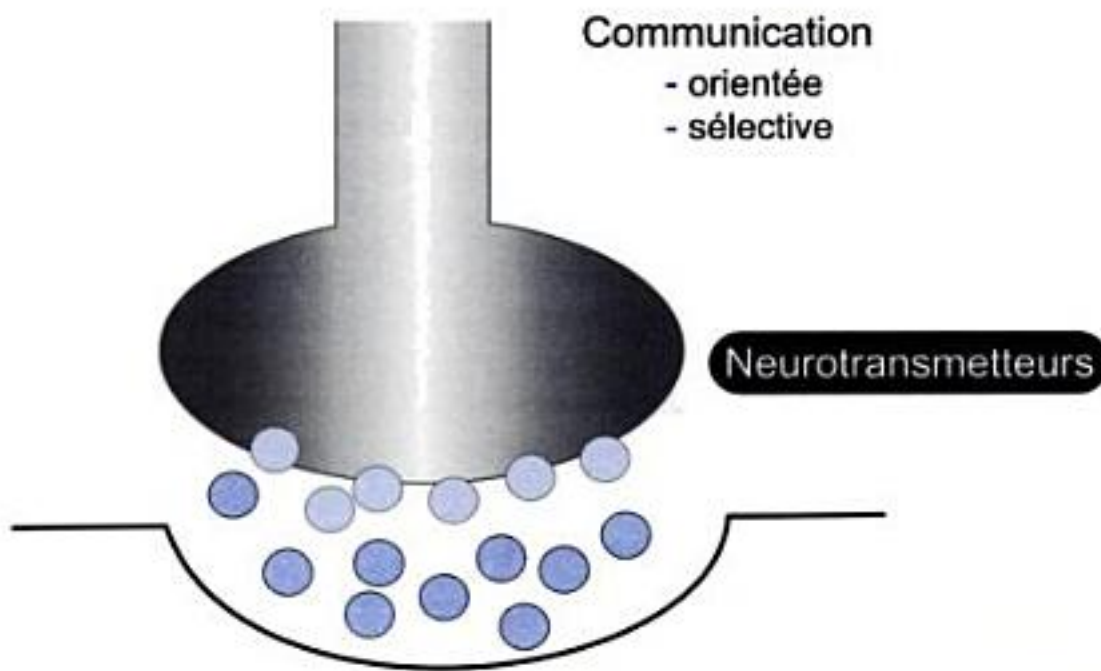


Fig. 1.6  
Synapse (neuromusculaire  
ou neuroneuronale).

#### D. Communication autocrine

On parle de communication autocrine lorsqu'un signal agit sur la cellule qui lui a donné naissance (fig. 1.7A). La cellule cible se confond, dans ce cas, avec la cellule émettrice du signal. Un tel mécanisme est parfois utilisé dans des processus d'amplification du signal quand celui-ci stimule sa propre production (rétroaction positive). Cependant, la communication autocrine est le plus souvent impliquée dans des boucles de rétroaction négative lorsqu'un signal agit en inhibant sa propre synthèse, ce qui permet aux cellules de réguler leur propre activité en fonction des besoins et des effets physiologiques obtenus. Qu'elle soit positive ou négative, la rétroaction permise par la communication autocrine n'est possible que si la cellule exprime aussi le récepteur spécifique du signal qu'elle synthétise, ce qui n'est bien sûr pas le cas de toutes les cellules.

#### E. Communication intracrine

La communication intracrine est une forme particulière de la communication autocrine. Dans ce cas, le signal ne sort pas de la cellule qui le synthétise et agit sur elle en se liant à un récepteur intracellulaire (fig. 1.7B). Ainsi, c'est la nature du récepteur qui détermine le type de communication autocrine ou intracrine. Un récepteur de type membranaire est nécessairement impliqué dans la communication autocrine alors qu'un récepteur intracellulaire est requis dans la communication intracrine. Dans les deux cas, les récepteurs appartiennent à la cellule qui a donné naissance au signal.

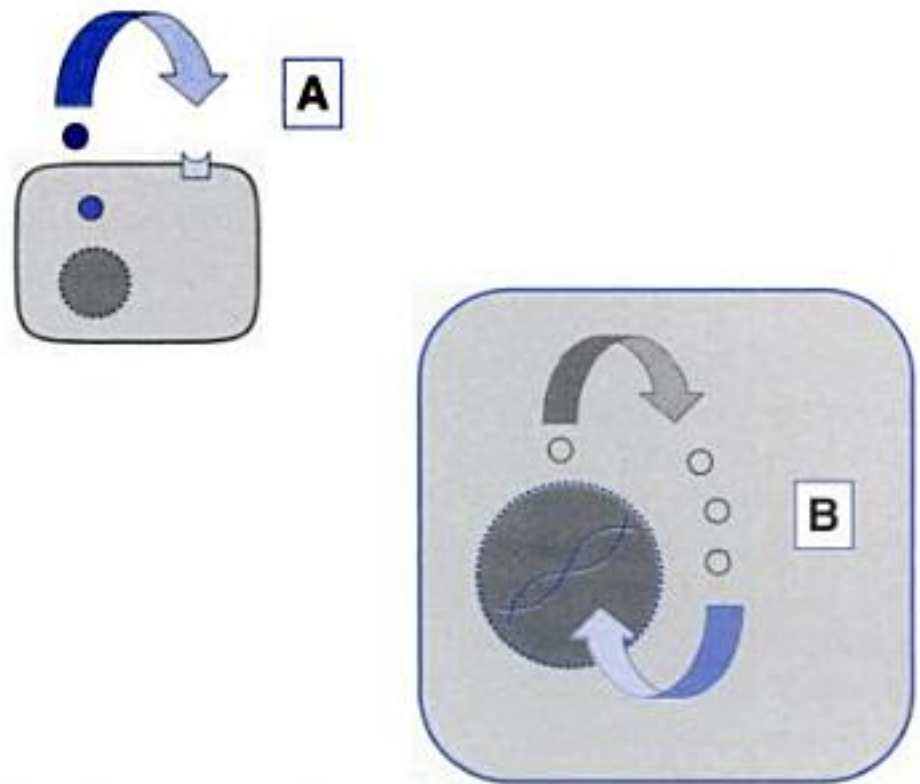


Fig. 1.7

Communication autocrine (A)  
et communication intracrine (B).

## F. Communication juxtacrine

La communication juxtacrine a été précédemment abordée (voir p. 3). Retenons ici que les molécules de signalisation impliquées sont soit des molécules de faibles poids moléculaires ( $\text{Ca}^{2+}$ , AMPc), soit des molécules d'adhérence. Comme dans les autres types de communication, ces molécules jouent pleinement leur rôle de molécules de signalisation. Ainsi, le contact étroit entre les diverses molécules d'adhérence à la surface membranaire permet non seulement d'accoler les cellules voisines mais il favorise également la transmission des signaux entre les cellules ainsi solidarisées.

### POINTS CLÉS

- ▶ La communication cellulaire s'effectue soit par contact direct entre deux cellules voisines, soit par l'intermédiaire des molécules de signalisation.
- ▶ On distingue six types de communication cellulaire selon la distance séparant la cellule émettrice de la cellule cible, et les moyens de transport empruntés par les molécules de signalisation pour aller de l'une à l'autre.



# 2

## Signalisation inter- et intracellulaire

- I. Nature des molécules de signalisation**
- II. Transduction du signal à partir des récepteurs membranaires**
- III. Apoptose**

### Objectifs

- Savoir déduire la nature d'un récepteur selon le type de molécules de signalisation.
- Connaître la destination cellulaire d'une molécule de signalisation selon sa nature chimique.
- Connaître la fonction cellulaire des récepteurs nucléaires des hormones liposolubles.
- Connaître les principales familles de molécules de signalisation et leurs rôles respectifs dans la signalisation cellulaire.
- Savoir la définition d'un second messenger et en connaître les principaux types.
- Savoir ce qu'est un facteur de transcription.
- Savoir la définition de l'apoptose et en connaître l'intérêt physiologique.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les échanges d'information entre les cellules conditionnent et régulent le fonctionnement des organes et déterminent l'homéostasie à l'échelle de l'organisme entier. Les informations sont ainsi transmises de cellules en cellules sous forme de molécules, dont la nature et la fonction déterminent les mécanismes d'action au niveau cellulaire et leurs conséquences fonctionnelles au niveau tissulaire.

### I. Nature des molécules de signalisation

Les molécules de signalisation sont :

- soit hydrosolubles ;
- soit liposolubles.

Leurs destinations cellulaires dépendent en grande partie de leurs natures chimiques.

Les substances hydrosolubles sont soit des molécules de gros poids moléculaires (des peptides), soit des petites molécules dérivées des acides aminés (les catécholamines). Ces substances sont soit des hormones, soit des neurotransmetteurs. Les neurohormones représentent une classe particulière de substances qui, bien que synthétisées par des neurones, agissent comme des hormones (voir *chapitre 1*, p. 4).

Les substances liposolubles sont des molécules de petites tailles, caractérisées par leur capacité à diffuser à travers la membrane cellulaire. Selon leurs natures biochimiques, ces substances peuvent être classées en :

- substances dérivées du cholestérol constituant la famille des hormones stéroïdiennes ;
- substances dérivées d'un acide aminé, la tyrosine, formant la famille des hormones thyroïdiennes ;
- composés gazeux : monoxyde d'azote (NO) et monoxyde de carbone (CO).

Ainsi, les hormones peptidiques, les neurotransmetteurs (à l'exception du NO et du CO) et les neurohormones (voir *chapitre 29*, p. 294) sont incapables de traverser la membrane cellulaire. Celle-ci est, en revanche, perméable aux hormones stéroïdiennes, thyroïdiennes et aux gaz (NO et CO). De cette perméabilité sélective, dépend la destination cellulaire de chacune des molécules de signalisation. Les signaux portés par les molécules hydrosolubles étant bloqués au niveau de la surface de la cellule doivent être captés à ce niveau par des *récepteurs membranaires* (fig. 2.1). Les signaux des molécules liposolubles, capables de traverser la membrane cellulaire, sont liés à l'intérieur de la cellule à des *récepteurs intracellulaires* (fig. 2.1). Ces derniers peuvent, selon les circonstances, être localisés soit dans le cytosol (récepteurs cytosoliques) soit dans le noyau (récepteurs nucléaires).

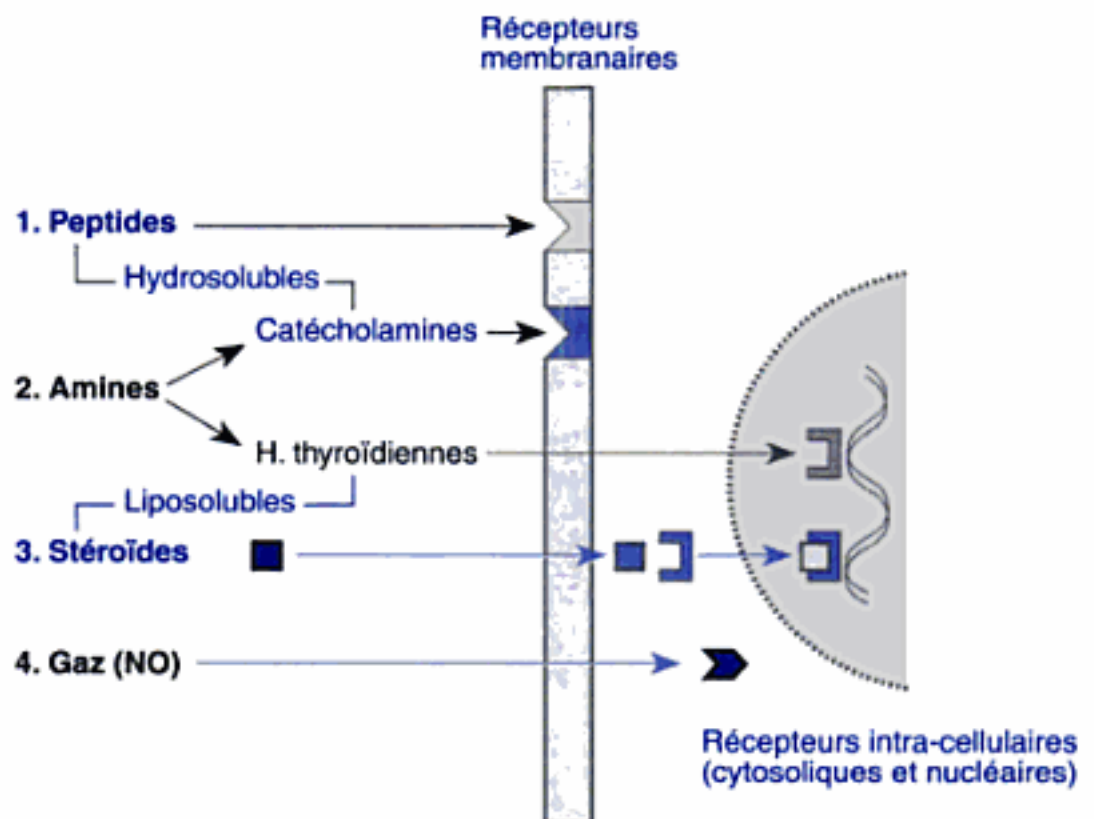


Fig. 2.1

Natures biochimiques des molécules de signalisation et leurs destinations cellulaires.

À l'exception des récepteurs des hormones thyroïdiennes (voir *chapitre 30*, p. 300) qui ne sortent pas du noyau, la majeure partie des récepteurs intracellulaires des hormones liposolubles voyage sans cesse entre les deux compartiments, cytosoliques et nucléaires. Pour les hormones corticoïdes, le passage à l'intérieur du noyau (encore appelé translocation nucléaire) du récepteur survient suite à sa liaison avec l'hormone. Le complexe hormone-récepteur ainsi formé a la même fonction physiologique qu'un facteur de transcription activé. Il régule (en activant ou en inhibant) la transcription de gènes spécifiques et rend compte des effets



physiologiques et/ou physiopathologiques des hormones stéroïdiennes (fig. 2.2) (voir chapitre 33, p. 321).

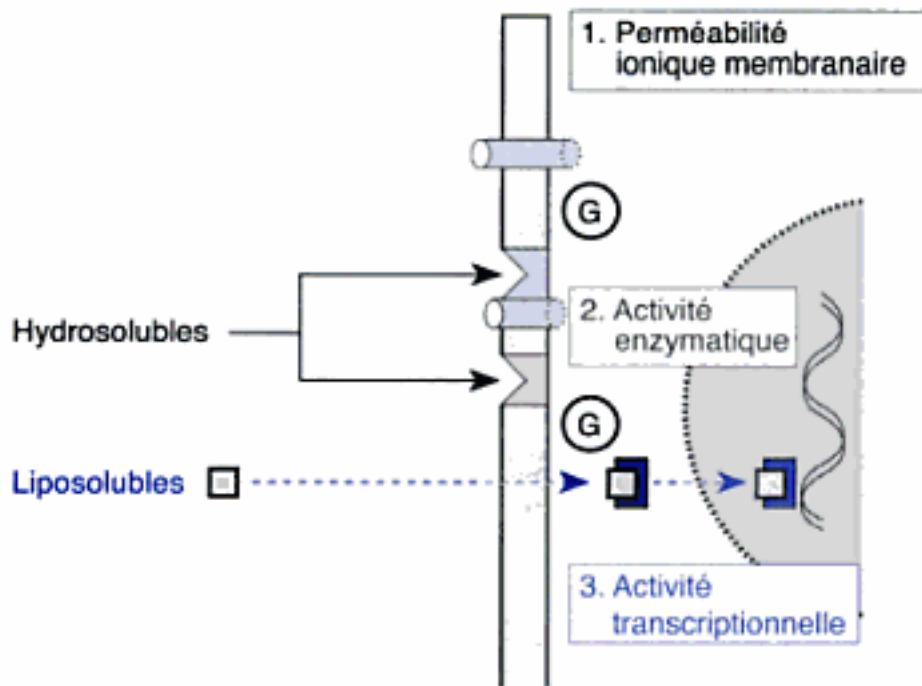


Fig. 2.2

Les trois types de conséquences cellulaires des effets des molécules de signalisation hydrosolubles et liposolubles.

Les hormones peptidiques, ainsi que les autres molécules hydrosolubles (tableau 2.1) agissent, en se liant (d'où le terme de « ligand » parfois utilisé) à des protéines membranaires. L'interaction ligand-récepteur membranaire est le début d'une série de réactions aboutissant à diverses modifications du comportement cellulaire. Ces modifications sont de trois ordres (fig. 2.2) :

- changements de perméabilité membranaire vis-à-vis des ions et de l'eau ;
- modifications des activités enzymatiques à la surface et à l'intérieur de la cellule ;
- modifications des activités transcriptionnelles.

Tableau 2.1. Les molécules de signalisation et leurs récepteurs

Molécules de signalisation agissant sur des récepteurs membranaires
<b>Hormones peptidiques</b> – Hormones hypothalamiques (TRH, CRH, GH-RH, GnRH, etc.) – Hormones antéhypophysaires (GH, TSH, ACTH, prolactine, LH, FSH) – Hormones posthypophysaires (ADH, ocytocine) – Hormones thyroïdiennes (calcitonine) – Hormones parathyroïdiennes (PTH) – Hormones pancréatiques (insuline, glucagon) – Facteurs endothéliaux (endothéline)
<b>Cytokines</b> <b>Eicosanoïdes (prostaglandines et thromboxanes)</b> <b>Neurotransmetteurs (noradrénaline, acétylcholine, sérotonine, etc.) et neuropeptides</b>
Molécules de signalisation agissant sur des récepteurs intracellulaires (cytosoliques et/ou nucléaires)
<b>Hormones stéroïdiennes</b> – Hormones gluco- et minéralocorticoïdes – Hormones stéroïdes sexuelles (testostérone, œstrogènes, progestérone) – Vitamine D <b>Hormones thyroïdiennes (T<sub>3</sub>/T<sub>4</sub>)</b> <b>Gazotransmetteurs (CO, NO)</b>

## II. Transduction du signal à partir des récepteurs membranaires

Un grand nombre d'hormones (notamment les hormones peptidiques) et la plupart des neuromédiateurs ne traversent pas la membrane cellulaire (tableau 2.I). Le message porté par ces molécules de signalisation, ne pouvant aller au-delà de ce premier obstacle, doit être reçu et interprété par des structures protéiques particulières disposées à la surface cellulaire, les récepteurs membranaires.

Les récepteurs membranaires sont des protéines transmembranaires ayant la double capacité :

- de reconnaître spécifiquement une molécule de signalisation (ligand) ;
- d'induire des modifications (à la surface ou à l'intérieur) de la cellule suite à l'occupation du récepteur par le ligand.

On distingue trois classes de récepteurs membranaires :

- les récepteurs-canaux ;
- les récepteurs-enzymes ;
- les récepteurs couplés à une protéine G (RCPG).

### A. Récepteurs couplés à une protéine G

Ils appartiennent à des structures modulaires constituées de trois éléments :

- le récepteur membranaire (RCPG) ;
- la protéine G ;
- l'effecteur.

#### 1. RCPG

La famille des RCPG est probablement la famille de récepteurs membranaires la plus nombreuse et la plus diverse, avec plus de 1 000 RCPG identifiés jusqu'à ce jour. Les gènes encodant ces récepteurs membranaires dérivent d'un gène ancestral commun qui se serait multiplié en se diversifiant au cours de l'évolution. Les RCPG servent de récepteurs à des molécules dont la fonction et la structure moléculaire peuvent fortement varier entre elles (tableau 2.II).

Tableau 2.II. Les ligands des RCPG

Photons
Molécules de petites tailles :
– molécules odorantes
– catécholamines (adrénaline, noradrénaline)
– prostaglandines
Hormones peptidiques (TSH, LH, FSH, parathormone, glucagon, endothéline, etc.)
Cytokines (interleukine-8, etc.)

#### 2. Transduction du signal par les RCPG

Le message (porté par la molécule de signalisation) doit passer par plusieurs étapes, afin d'être reçu et correctement interprété par la cellule cible qui, à son tour, élaborera des réactions adaptées en réponse au



## 2 Physiologie cellulaire

message initial. Ces étapes sont au nombre de sept dans les mécanismes de transduction du signal par les RCPG (fig. 2.3) :

- le ligand se fixe sur le RCPG qui lui est spécifique ;
- le RCPG modifie sa conformation tridimensionnelle et active, de ce fait, la protéine G qui lui est associée<sup>1</sup> ;
- le nucléotide guanosine diphosphate (GDP) quitte la sous-unité  $\alpha$  de la protéine G ;
- le nucléotide guanosine triphosphate (GTP) remplace le GDP sur le site de fixation nucléotidique de la sous-unité  $\alpha$  ;
- la sous-unité  $\alpha$  est activée (par sa liaison avec le GTP) et se détache du dimère  $\beta/\gamma$  de la protéine G ;
- les deux complexes  $\alpha$ -GTP et  $\beta/\gamma$  activent, chacun de son côté, un effecteur différent ;
- hydrolyse du GTP en GDP par l'activité GTPase intrinsèque de la sous-unité  $\alpha$ , la molécule  $\alpha$ -GDP se réassocie avec le dimère  $\beta/\gamma$ .

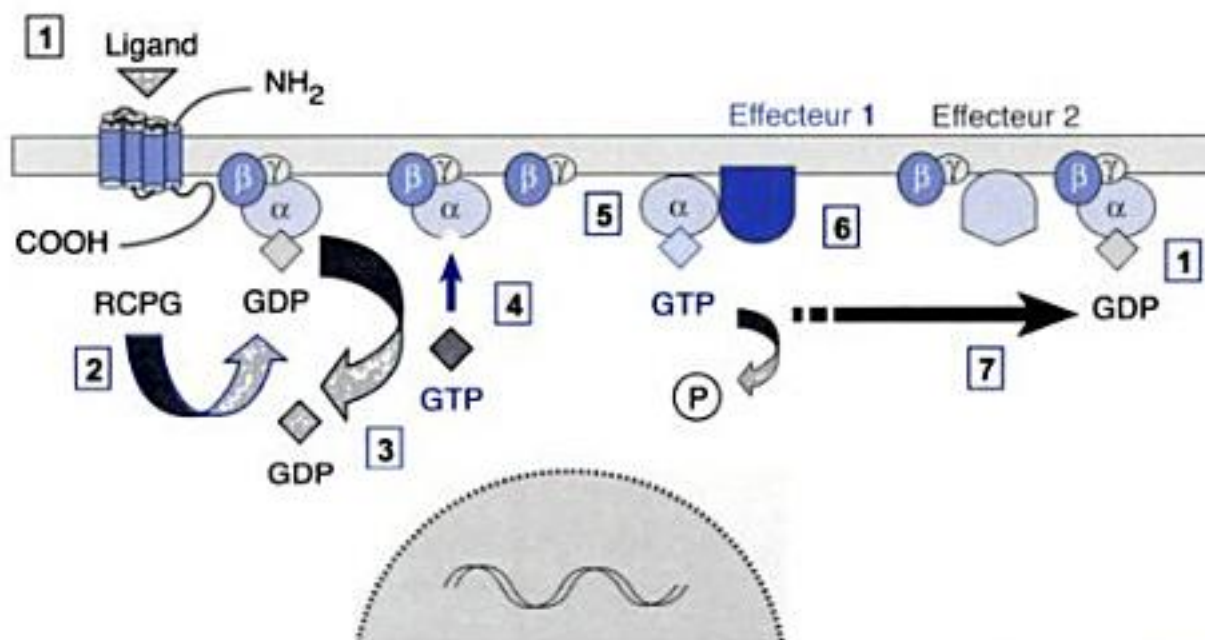


Fig. 2.3  
Les sept étapes de la transduction du signal par les RCPG (voir texte).

La liaison de la molécule de signalisation à son récepteur membranaire permet donc l'activation de la protéine G. Cette dernière est composée de trois sous-unités,  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . Les deux sous-unités  $\beta$  et  $\gamma$  forment un dimère indissociable, alors que la sous-unité  $\alpha$  possède le site de liaison dont l'occupation est convoitée par les deux nucléotides : GDP et GTP. La liaison du GDP à la sous-unité  $\alpha$  maintient celle-ci dans une conformation inactive en l'associant au dimère  $\beta/\gamma$ . Le remplacement du GDP par le GTP (dont la concentration cellulaire est 100 fois supérieure à celle du GDP) induit un changement de la conformation tridimensionnelle de la sous-unité  $\alpha$  et favorise sa séparation du dimère  $\beta/\gamma$ . Aussi bien la sous-unité  $\alpha$  activée ( $\alpha$ -GTP) que le dimère  $\beta/\gamma$  (détaché de  $\alpha$ ) peuvent agir en activant (ou en inhibant) des effecteurs moléculaires. Ces derniers peuvent être soit des enzymes membranaires, soit des canaux ioniques (tableau 2.III). Ainsi les conséquences des effets cellulaires des protéines G (et de leurs sous-unités  $\alpha$  et  $\beta/\gamma$ ) sur les effecteurs sont l'activation (ou l'inhibition) de

1. Le prix Nobel de physiologie et de médecine a été décerné en 1994 aux professeurs Alfred G. Gilman (1941-) et Martin Rodbell (1925-1998), États-Unis, pour leurs travaux ayant permis la découverte des protéines G. <http://www.nobel.se/medicine/Laureates/1994>



la synthèse de petites molécules, appelées seconds messagers (tableau 2.III) et l'altération de la perméabilité ionique de la membrane cellulaire (tableau 2.III).

Tableau 2.III. Effets des protéines G sur les effecteurs membranaires : conséquences moléculaires et cellulaires

Protéines G	Sous-unités	Effecteurs	Conséquences moléculaires	Effets physiologiques cellulaires
G <sub>s</sub>	$\alpha_s$	Adénylyl cyclase	Synthèse d'AMPC (stimulée)	Relaxation du muscle lisse Métabolisme glucidique
G <sub>i</sub>	$\alpha_i$	Adénylyl cyclase	Synthèse d'AMPC (inhibée)	Diminution de la relaxation musculaire lisse
	$\beta/\gamma$	Canaux K <sup>+</sup>	Efflux d'ions K <sup>+</sup>	Hyperpolarisation membranaire Relaxation du muscle lisse
G <sub>q</sub>	$\alpha_q$	Phospholipase C- $\beta$	Synthèse du DAG et de l'IP <sub>3</sub>	Prolifération cellulaire Contraction musculaire Sécrétion vésiculaire
G <sub>t</sub>	$\alpha_t$	Phosphodiesterase	Hydrolyse du GMPC en GMP	Perception lumineuse

AMPC : adénosine monophosphate cyclique ; K<sup>+</sup> : ion potassium ; DAG : 1,2-diacyl-glycérol, IP<sub>3</sub> : inositol 1,4,5-triphosphate ; GMPC : guanosine monophosphate (cyclique).

## B. Seconds messagers

Les seconds messagers sont de petites molécules synthétisées (ou libérées) dans la cellule en réponse aux molécules de signalisation extracellulaires dont elles prennent la suite sous la forme de signaux intracellulaires. On peut, de ce fait, assimiler la molécule de signalisation extracellulaire à un premier message (fig. 2.4).

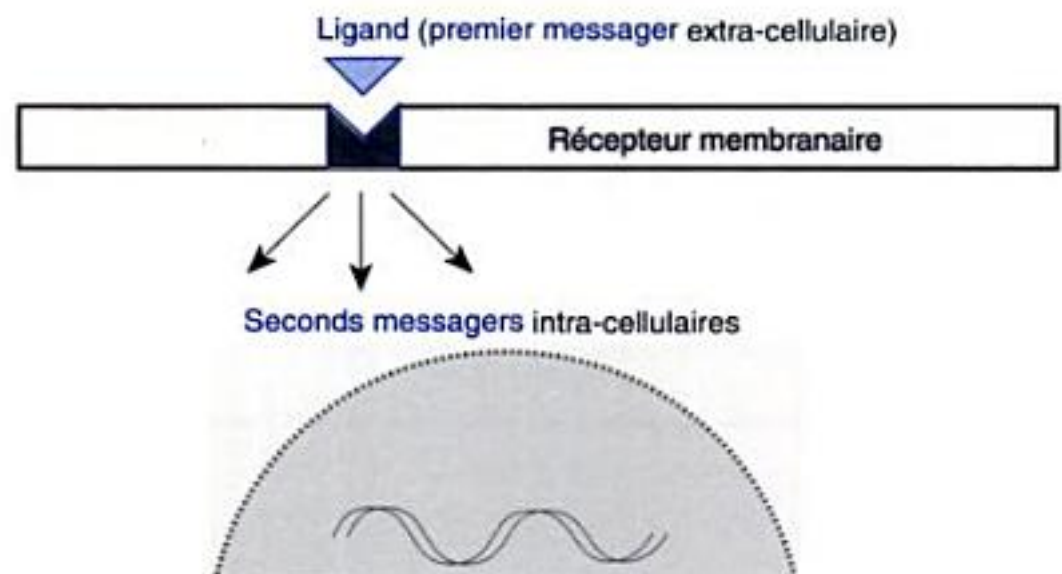


Fig. 2.4  
Messagers **extra-** et intracellulaires.

Les seconds messagers peuvent être classés en plusieurs familles (tableau 2.IV).

Tableau 2.IV. Les seconds messagers

Nucléotides cycliques
– Adénosine monophosphate cyclique (AMPc)
– Guanosine monophosphate cyclique (GMPc)
Ion calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ )
Glucides : inositol 1,4,5-triphosphate ( $\text{IP}_3$ )
Lipides : 1,2-diacylglycérol (DAG)

### 1. Adénosine monophosphate cyclique

L'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) est synthétisée à partir de l'adénosine triphosphate (ATP) grâce à l'action catalytique d'une enzyme membranaire, l'adénylyl cyclase (fig. 2.5). L'adénylyl cyclase peut être soit activée soit inhibée par des ligands. L'activation survient à la suite de la stimulation de la protéine Gs, alors que l'inhibition est consécutive à la stimulation de la protéine Gi par des récepteurs membranaires différents (respectivement couplés à Gs et à Gi). Il est à noter qu'une même molécule de signalisation peut avoir des effets diamétralement opposés, selon qu'elle active un récepteur couplé à Gs ou à Gi. Ainsi, l'adrénaline stimule la synthèse d'AMPc lorsqu'elle est liée au récepteur  $\beta$ 2-adrénergique (couplé à Gs). À l'inverse, la liaison de l'adrénaline au récepteur  $\alpha$ 2-adrénergique (couplé à Gi) inhibe la synthèse d'AMPc (fig. 2.5). On retiendra donc que ce n'est pas tant la nature du premier messageur que la spécificité du récepteur (et le type de la protéine G liée au récepteur) qui détermine la réaction cellulaire et la synthèse du second messageur en réponse au premier messageur.

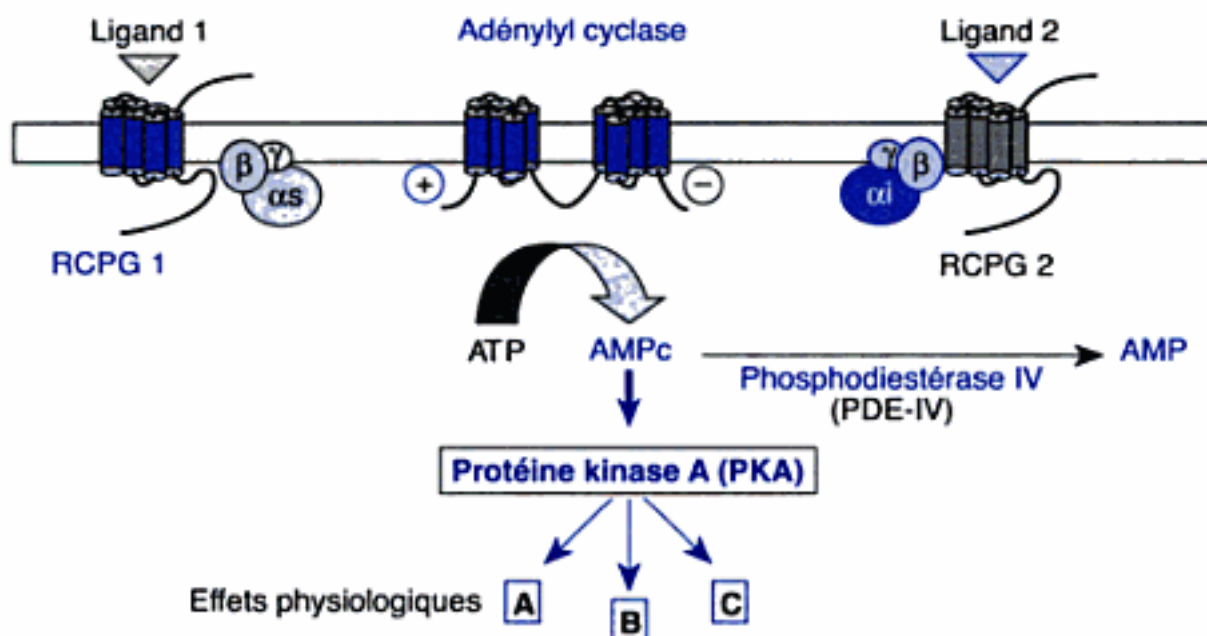


Fig. 2.5  
Biosynthèse et effets  
cellulaires de l'AMPc.

L'AMPc intervient dans de nombreux processus cellulaires. Dans la plupart des cas, l'action intracellulaire de ce second messageur passe par l'activation d'une protéine kinase, la protéine kinase dépendante de l'AMPc (PKA). La PKA est capable de reconnaître un grand nombre de substrats, ce qui explique la diversité des effets physiologiques de l'augmentation de la concentration intracellulaire de l'AMPc, allant de la relaxation du



muscle lisse bronchique, aux processus de la mémorisation en passant par des effets métaboliques de la libération du glucose à partir du glycogène<sup>1</sup>.

## 2. Guanosine monophosphate cyclique

La guanosine monophosphate cyclique (GMPc) est synthétisée à partir de la guanosine triphosphate (GTP) grâce à l'action catalytique de la guanylyl cyclase. Il existe deux formes de guanylyl cyclase, la forme membranaire et la forme soluble. La guanylyl cyclase membranaire est l'exemple typique de récepteur-enzyme (voir plus haut) qui reconnaît comme ligands les hormones peptidiques de la famille des peptides natriurétiques synthétisées par l'oreillette (*atrial natriuretic peptide*, ANP). La guanylyl cyclase soluble est le récepteur intracellulaire du NO et du CO (voir chapitre 1). Le principal effet physiologique du NO (plus accessoirement du CO) est donc la stimulation de la synthèse du GMPc par la guanylyl cyclase soluble.

## C. MAP kinases

Les protéines kinases activées par des signaux mitogènes (*mitogen-activated protein* – MAP – kinases) assurent la liaison entre l'activation des récepteurs membranaires et celle des gènes du noyau. Du fait de leur contrôle sur l'activité transcriptionnelle du noyau, les MAP kinases jouent un rôle fondamental dans de nombreux processus impliquant la multiplication cellulaire. Des anomalies constitutives ou acquises d'un (ou de plusieurs) élément(s) de cette voie de transduction du signal sont à l'origine de plusieurs maladies cancéreuses humaines.

La mise en route des MAP kinases met en jeu une série d'activations en cascade, que l'on peut schématiquement décomposer en cinq étapes (fig. 2.6) :

- activation d'un récepteur transmembranaire par un signal extracellulaire (par exemple, le facteur de croissance EGF, *epidermal growth factor*) ;
- assemblage de diverses petites molécules intracytosoliques, comme l'adaptateur moléculaire Grb2 (*growth factor receptor-bound protein 2*) et le facteur d'échange nucléotidique Sos (*son of sevenless*) (fig. 2.6), aboutissant ainsi à l'activation de la petite protéine G monomérique Ras<sup>2</sup> ;
- déclenchement d'une série de réactions en cascade de réactions selon la séquence suivante :
  - la protéine Ras (activé par Sos) active la MAP-KKK,
  - une fois activée, la MAP-KKK activera à son tour la MAP-KK (en la phosphorylant),

1. Le prix Nobel de physiologie et de médecine a été décerné en 1971 au professeur Earl W. Sutherland Jr (1915-1974), États-Unis, pour ses travaux sur les mécanismes d'action des hormones, dans lesquels il a clairement démontré l'existence et le rôle de l'AMPc, synthétisé par l'adényl cyclase, dans la libération du glucose en situation de stress (avec sécrétion d'adrénaline). Ces travaux ont également permis de développer le concept de second messenger, dont l'AMPc demeure un exemple classique, et probablement le plus connu.  
<http://www.nobel.se/medicine/Laureates/1971>

2. La petite protéine G monomérique Ras est également l'un des proto-oncogènes les plus étudiés jusqu'à ce jour.



- cette dernière effectuera alors la deuxième phosphorylation sur la MAP kinase qui pourrait ainsi devenir active si elle était préalablement phosphorylée par Raf (fig. 2.6) ;
- implication des facteurs de transcription (voir paragraphe suivant) rendus actifs grâce à leurs phosphorylations par les MAP kinases ;
- transcription des gènes contrôlés par les facteurs de transcription activés par la voie des MAP kinases.

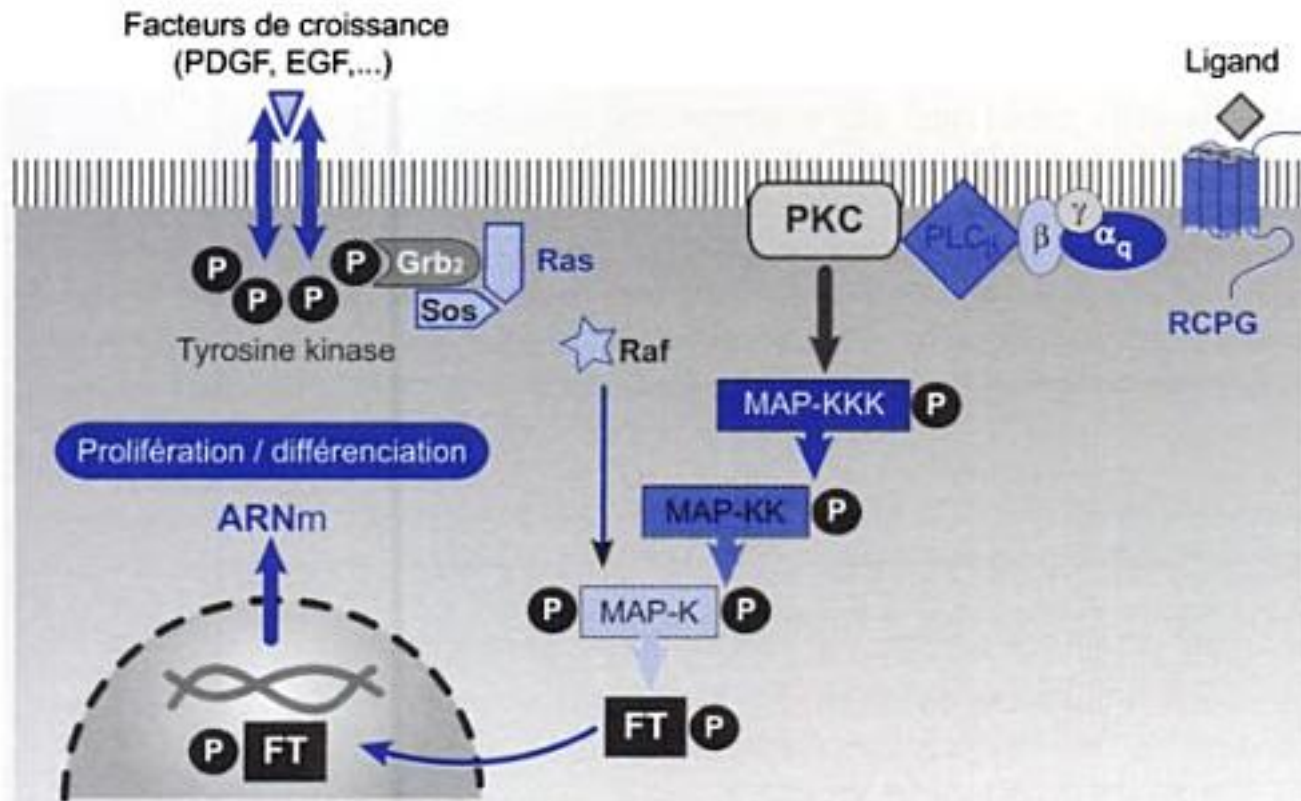


Fig. 2.6  
Activation des MAP  
kinases.

## D. Facteurs de transcription

Les facteurs de transcription sont des protéines intracellulaires à destinée intranucléaire et ayant pour fonction le contrôle (soit positif ou activateur, soit négatif ou inhibiteur) de la transcription des gènes. Contrairement à la diversité moléculaire des signaux extracellulaires, les facteurs de transcription connus sont relativement peu nombreux. Nous allons décrire un facteur de transcription remarquable, aussi bien par le caractère ubiquitaire, l'abondance cellulaire que l'importance physiologique qu'il possède. Il s'agit du facteur nucléaire activant la transcription de la chaîne légère des immunoglobulines produites par les lymphocytes B (*nuclear factor-κB*, NF-κB).

### 1. NF-κB

NF-κB est un hétérodimère formé de deux sous-unités (p50 et p65), toutes deux liées à une protéine inhibitrice (IκB) dont le rôle essentiel est d'empêcher l'entrée de NF-κB dans le noyau (fig. 2.7). De nombreuses molécules de signalisation extracellulaires agissent sur la cellule cible en activant des enzymes spécialisés, les protéines kinases membranaires et/ou cytosoliques, dont la fonction est d'induire la phosphorylation d'IκB et sa transformation en substrat préférentiel pour les protéasomes<sup>1</sup>. La pro-

1. Les travaux décrivant la dégradation protéolytique par le protéasome et les processus d'ubiquitinylation ont été récompensés par le prix Nobel 2004 de Chimie, décerné à Aaron Ciechanover, Avram Hershko et Irwin Rose.

<http://nobelprize.org/chemistry/laureates/2004/index.html>



téolyse d'I $\kappa$ B par ces dernières libère NF- $\kappa$ B qui peut désormais traverser la membrane nucléaire et entrer dans le noyau pour y activer la transcription de gènes spécifiques. Les protéines codées par des gènes dont la transcription est contrôlée par NF- $\kappa$ B sont nombreuses et appartiennent, pour la plupart, au groupe des cytokines pro-inflammatoires (tableau 2.V). Notons que la disparition d'I $\kappa$ B de la cellule n'est que transitoire car, une fois activé, NF- $\kappa$ B stimulera la transcription du gène I $\kappa$ B. La réapparition de la protéine inhibitrice I $\kappa$ B dans la cellule arrête la transcription des gènes dépendants de NF- $\kappa$ B par la reconstitution du complexe inactif NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B, permettant ainsi de fermer la boucle d'activation de NF- $\kappa$ B. Il est probable qu'une partie des effets anti-inflammatoires des hormones glucocorticoïdes (voir *chapitre 33*, p. 321) passe également par la synthèse *de novo* d'I $\kappa$ B dont la réapparition graduelle dans le cytosol permet la reconstitution progressive du complexe protéique inactif NF- $\kappa$ B/I $\kappa$ B et, par conséquent, l'inhibition de NF- $\kappa$ B.

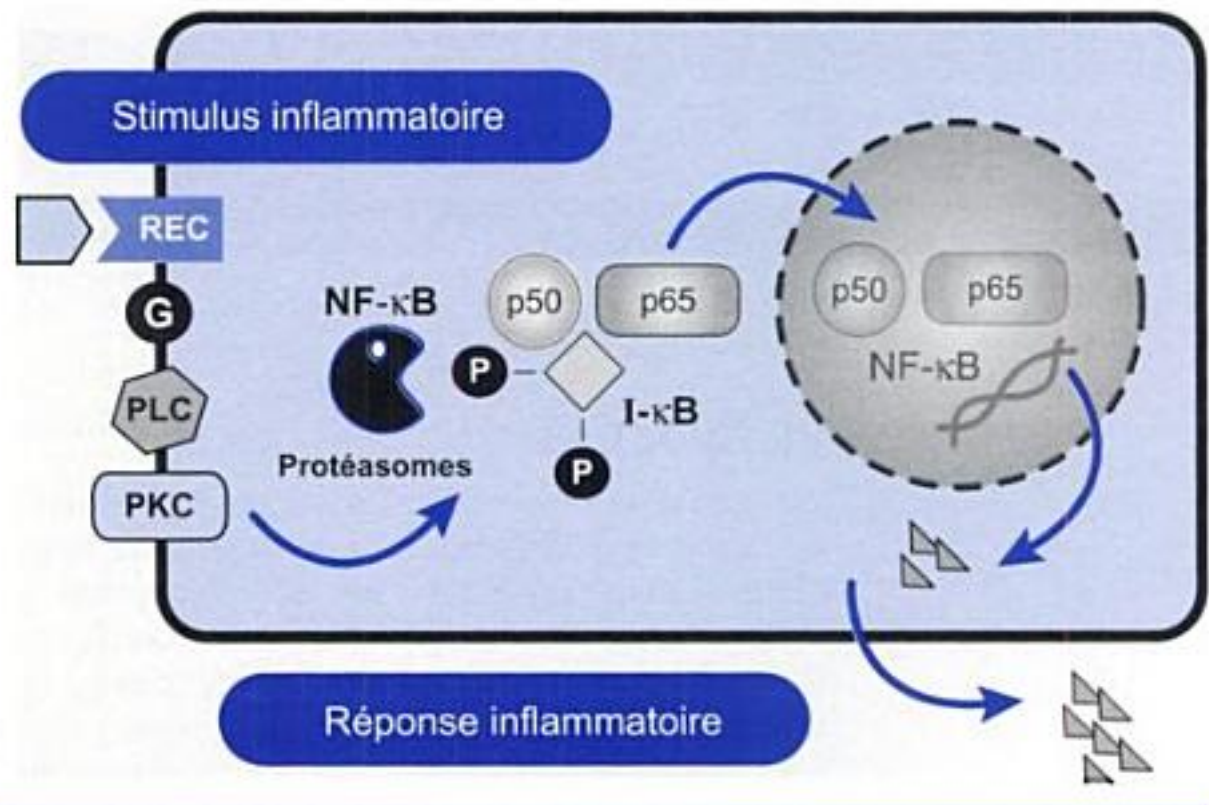


Fig. 2.7  
Rôle de la protéine inhibitrice (IB).

## 2. AP-1

La protéine activatrice 1 (*activator protein-1*, AP-1) est un autre facteur de transcription capable d'activer des gènes (notamment ceux impliqués dans la réaction inflammatoire et la prolifération cellulaire). Un complexe AP-1 typique est constitué d'une sous-unité c-Jun et d'une sous-unité Fos, liées par une glissière de leucine (*leucine zipper*). Chez des malades présentant une résistance acquise aux effets thérapeutiques des corticoïdes, il semble qu'il y ait une liaison anormale entre le complexe AP-1 et les récepteurs aux corticoïdes aboutissant à la séquestration intranucléaire de ces derniers. Le complexe AP-1 peut être activé par des enzymes, en particulier les protéines kinases spécifiques de la sous-unités c-Jun (*Jun kinase*, JNK). Sous sa forme activée, AP-1 inhibe les récepteurs des corticoïdes et empêche ces derniers (même lorsqu'ils sont liés aux corticoïdes) d'induire la transcription des gènes anti-inflammatoires.



Tableau 2.V. Protéines codées par des gènes régulés par NF- $\kappa$ B

Cytokines pro-inflammatoires
Facteur de nécrose tissulaire (TNF)- $\alpha$
Interleukine (IL)-1 $\beta$
IL-2
IL-6
IL-8
Facteur de stimulation des granulocytes et des macrophages (GM-CSF)
Enzymes pro-inflammatoires
NO synthase inductible
Cyclo-oxygénase 2
5-lipoxygénase
Phospholipase A <sub>2</sub> cytosolique
Molécules d'adhérence
Molécule d'adhérence intercellulaire (ICAM)-1
Sélectine E
Protéines inhibitrices
I $\kappa$ B

### III. Apoptose

L'apoptose (ou mort cellulaire programmée) est un processus physiologique dont le dérèglement est à l'origine de nombreuses maladies. Schématiquement, on peut dire que l'apoptose est une mort cellulaire « propre », caractérisée par une succession d'événements ordonnés aboutissant à la condensation de la chromatine et à la fragmentation de l'acide désoxyribonucléique. Les fragments oligonucléosomiques ainsi formés sont ensuite empaquetés dans des structures membranaires avant d'être phagocytés puis éliminés par les cellules phagocytaires. Cette séquence d'événements explique comment une cellule apoptotique peut disparaître sans laisser de traces, phénomène rarement observé en cas de nécrose. Cette différence entre apoptose et nécrose est due aux circonstances de survenue et à la nature même de la mort cellulaire. Alors que l'apoptose est une mort programmée par la cellule qui, le moment venu, décidera d'arrêter elle-même les mécanismes lui permettant de se maintenir en vie (d'où la métaphore souvent utilisée de suicide cellulaire), la nécrose est, quant à elle, une mort accidentelle provoquée par des agressions extérieures. Le caractère traumatique de ces agressions, quel qu'en soit le type (chimique, physique ou infectieux), entraîne une réaction inflammatoire locale dont la séquelle la plus communément observée au niveau tissulaire est une fibrose cicatricielle.

Les mécanismes induisant, ou inhibant, l'apoptose font intervenir essentiellement trois familles de protéines. Ces protéines furent d'abord identifiées grâce à l'étude d'un des plus petits organismes pluricellulaires, le nématode *Cænorhabditis elegans* (*C. elegans*). Ce ver transparent ne comporte que 1 090 cellules parmi lesquelles 131 vont, au cours du déve-

veloppement embryonnaire, invariablement mourir d'apoptose. L'analyse systématique de ces 131 cellules, dont le programme génétique doit contenir les gènes de mort cellulaire, a ainsi permis d'identifier les principales protéines impliquées dans l'apoptose. Ces protéines peuvent être schématiquement classées en deux familles : les protéines proapoptotiques et les protéines anti-apoptotiques. Chez *C. elegans*, les protéines proapoptotiques sont codées par les gènes *Ced-3* et *Ced-4*, alors que le gène *Ced-9* code pour une protéine anti-apoptotique. Les équivalents de ces protéines dans l'espèce humaine sont maintenant identifiés.

## POINTS CLÉS

- ▶ Selon leurs capacités (ou non) à traverser la membrane cellulaire, les molécules de signalisation peuvent se lier soit à des récepteurs membranaires soit à des récepteurs intracellulaires.
- ▶ Il existe trois principales familles de récepteurs membranaires : les récepteurs-canaux, les récepteurs-enzymes et les récepteurs couplés à une protéine G (RCPG).
- ▶ L'activation des récepteurs membranaires donne lieu à la synthèse des seconds messagers : molécules de petite taille permettant la signalisation intracellulaire en relais du premier signal porté par les molécules de signalisation extracellulaire (premiers messagers).
- ▶ La transcription des gènes dépend de l'activité intranucléaire des facteurs de transcription, eux-mêmes contrôlés par des réactions en cascade (phosphorylation des protéines, assemblage et désassemblage de sous-unités protéiques) déclenchées par des signaux extracellulaires.
- ▶ L'apoptose (ou mort cellulaire programmée) est un mécanisme physiologique permettant l'auto-régulation par élimination des cellules devenues potentiellement dangereuses (soit par leur nombre soit par leur activité)



## E N T R A Î N E M E N T

## QCM

**1. Les molécules d'adhérence cellulaire :**

- A. sont des glycoprotéines transmembranaires.
- B. interviennent au cours du développement embryonnaire.
- C. participent à la lutte contre l'invasion tumorale.
- D. sont à la base de la communication endocrine.
- E. comprennent plusieurs familles de protéines dont les intégrines et les sélectines.

**2. La communication endocrine :**

- A. permet de connecter des cellules distantes les unes des autres.
- B. utilise la circulation sanguine pour véhiculer les molécules de signalisation.
- C. est basée sur les messagers particuliers appelés hormones.
- D. permet la communication entre les cellules de l'hypothalamus et l'antéhypophyse.
- E. permet la communication entre les neurones de l'hypothalamus.

**3. La communication paracrine :**

- A. permet de connecter deux cellules voisines.
- B. utilise obligatoirement des molécules transportables par des éléments sanguins.
- C. est basée sur les messagers particuliers appelés hormones.
- D. est à la base des mécanismes de modulation de la contractilité du muscle lisse vasculaire par l'endothélium.
- E. utilise des molécules dont le périmètre de diffusion est généralement faible, comme le NO.

**4. Les molécules de signalisation suivantes agissent sur des récepteurs membranaires :**

- A. hormones peptidiques.
- B. catécholamines.
- C. prostaglandines.
- D. photons.
- E. NO et CO.

**5. Les récepteurs membranaires :**

- A. sont des protéines traversant une ou plusieurs fois la membrane cellulaire.
- B. peuvent posséder une activité enzymatique intrinsèque.
- C. peuvent être également des canaux ioniques.
- D. sont indispensables aux actions cellulaires des hormones glucocorticoïdes.
- E. associés à une protéine G membranaire (RCPG) sont impliqués dans l'odorat.

**6. Les seconds messagers :**

- A. permettent de relayer à l'intérieur de la cellule les effets des hormones liposolubles (corticoïdes et hormones thyroïdiennes).
- B. sont synthétisés suite à l'action des hormones (premiers messagers).
- C. comprennent notamment l'AMP et le GMP.
- D. sont sécrétés à l'extérieur de la cellule.
- E. déterminent une partie de la spécificité des effets cellulaires des hormones.

**7. Le GMPc est :**

- A. un nucléotide cyclique synthétisé à partir de l'ATP.
- B. le principal second messenger du NO.
- C. synthétisé par la cellule cible suite à l'activation du récepteur membranaire de l'ANP.
- D. synthétisé par la cellule cible suite à l'activation de la guanylyl cyclase soluble par le NO et/ou le CO.
- E. dégradé par les MAP kinases.

**8. Les facteurs de transcription NF- $\kappa$ B et AP-1 sont :**

- A. des protéines membranaires.
- B. destinés à contrôler l'activité transcriptionnelle du noyau.
- C. constitués de plusieurs sous-unités.
- D. en permanence actifs.
- E. continuellement localisés dans le noyau.

# Physiologie générale







# Bioénergétique

Jacques Mercier

- I. Principes de la thermodynamique
- II. Calorimétrie
- III. Métabolisme
- IV. Principes de nutrition

## Objectifs

Connaître :

- les méthodes de calorimétrie ;
- les conditions et l'intérêt de la mesure du métabolisme de base ;
- les facteurs de variations du métabolisme de base et de la dépense énergétique ;
- les besoins alimentaires et les principes d'une alimentation mixte équilibrée.

La bioénergétique traite de l'origine et du devenir de l'énergie dans la matière vivante. La vie, d'une façon générale, est basée sur des transformations d'énergie rendues possibles grâce à des échanges de matière avec l'environnement. Les animaux et l'homme sont des organismes hétérotrophes, c'est-à-dire qu'ils utilisent l'énergie chimique élaborée par les autotrophes (végétaux). Cette énergie chimique est principalement contenue dans les glucides, les lipides et les protides apportés par l'alimentation. Dans l'organisme, l'énergie chimique peut être stockée sous forme de composés phosphorylés riches en énergie tels que l'adénosine triphosphate (ATP), l'adénosine diphosphate (ADP) et la créatine phosphate (CP) ou servir à la réalisation d'un travail mécanique (contraction musculaire, ventilation pulmonaire, péristaltisme intestinal, activité cardiaque...) ou d'un travail chimique (élaboration de nouvelles molécules). Toutefois, la transformation de l'énergie chimique en travail n'a pas un rendement parfait car elle produit de la chaleur.

## I. Principes de la thermodynamique

Les êtres vivants sont de simples transducteurs d'énergie assujettis aux banales lois de la thermodynamique telles que la constance et la conservation d'énergie et l'équivalence des formes d'énergie. La constance et la conservation de l'énergie signifient que dans un système isolé, toute transformation d'énergie fait apparaître une part d'énergie thermique. Ainsi, dans un système isolé, la proportion d'énergie thermique ne peut qu'augmenter : c'est la définition même de l'entropie. Cependant, la somme du travail fourni et de la quantité de chaleur produite reste







- **la calorimétrie fractionnelle** : cette méthode permet d'estimer l'énergie thermique échangée séparément par radiation, convection, conduction et évaporation. Elle permet des mesures prolongées à condition de vérifier la stabilité de la température centrale.

## B. Calorimétrie indirecte

Moins complexe que la calorimétrie directe, elle comprend deux méthodes utilisables en pratique clinique : la thermochimie alimentaire et la thermochimie respiratoire. Ces méthodes reposent sur le fait que l'utilisation de l'énergie chimique contenue dans les aliments nécessite la consommation d'oxygène (O<sub>2</sub>) et aboutit à des produits terminaux de dégradation : le gaz carbonique (CO<sub>2</sub>) et l'urée.

### 1. Thermochimie alimentaire

La quantité d'énergie utilisée par l'organisme est estimée à partir du calcul de l'énergie apportée par la ration alimentaire (méthode des *ingesta*) ou la mesure du gaz carbonique et de l'urée excrétée par l'organisme (méthode des *egesta*).

#### a. Méthode des *ingesta*

Elle consiste à estimer la quantité d'énergie utilisée par l'organisme à partir de la quantité d'énergie apportée (ration calorique) en connaissant la quantité des aliments ingérés, leur composition en glucides, en lipides et en protides et leur valeur calorique.

#### ► Valeur calorique et utilisation des aliments

La combustion complète des glucides et des lipides en présence d'oxygène à haute pression (bombe de Berthelot) conduit à la production d'eau, de CO<sub>2</sub> et de chaleur. Celle des protides conduit en plus à la production d'azote (N). La quantité de chaleur que dégage la combustion totale dans ces conditions est appelée : *valeur calorique théorique*.

► Ainsi :

1 g glucide → 4,1 kcal → 17,2 kJ

1 g lipide → 9,3 kcal → 38,9 kJ

1 g protide → 5,7 kcal → 23,9 kJ

Dans l'organisme, la dégradation des glucides et des lipides est identique à celle observée dans la bombe de Berthelot. En revanche, pour les protides, la dégradation est incomplète. L'azote n'est pas libéré et reste « emprisonné » sous forme d'urée ce qui constitue une perte d'énergie de 0,86 kcal/g (3,6 kJ/g). Ceci permet de définir la *valeur calorique réelle* qui est donc pour les protides différente de la valeur calorique théorique.

1 g glucide → 4,1 kcal → 17,2 kJ

1 g lipide → 9,3 kcal → 38,9 kJ

1 g protide → 4,84 kcal → 20,3 kJ

■ La calorimétrie globale et la calorimétrie fractionnelle sont des méthodes d'application difficile, elles demandent un équipement très sophistiqué et sont uniquement utilisées par des laboratoires de recherche. Néanmoins, la calorimétrie globale a permis de vérifier le principe de la conservation d'énergie.



De plus, dans l'organisme, l'absorption intestinale des glucides, des lipides et des protides est incomplète. Par exemple, pour les protides, le coefficient d'utilisation digestive est égal à 0,82. Ainsi, on définit la *valeur calorique pratique*.

1 g glucide → 4 kcal → 16,7 kJ

1 g lipide → 9 kcal → 37,7 kJ

1 g protide → 4 kcal → 16,7 kJ

■ La valeur calorique pratique doit être utilisée lorsque l'on applique la méthode des *ingesta*.

#### Exemple :

Si un sujet ingère en 24 heures, 350 g de glucides, 100 g de lipides et 100 g de protides, sa ration calorique en kcal est égale à :

$350 \times 4 = 1\ 400$  kcal

+  $100 \times 9 = 900$  kcal

+  $100 \times 4 = 400$  kcal

soit : 2 700 kcal/24 h

#### ► Limites de la méthode des *ingesta*

Comme cela a été précisé précédemment, on considère lorsqu'on applique la méthode des *ingesta* que la quantité d'énergie apportée est égale à la quantité d'énergie utilisée. Or, cela n'est valable que si l'individu ne fait pas de réserves énergétiques ou n'utilise pas ses réserves énergétiques pendant la période considérée.

La méthode des *ingesta* est donc une méthode simple dans des conditions telles que les modifications des réserves énergétiques peuvent être négligées. Elle devient plus complexe dès lors que les modifications des réserves doivent être évaluées par des techniques telles que la mesure des plis cutanés, l'impédancemétrie, la densitométrie ou la résonance magnétique.

#### b. Méthode des *egesta*

Alors que la méthode des *ingesta* s'intéresse aux entrées d'énergie dans l'organisme, la méthode des *egesta* consiste à estimer l'énergie chimique utilisée par l'organisme à partir de la mesure des déchets (carbone, urée, eau), contenus dans l'air expiré, les matières fécales et l'urine. C'est une méthode intéressante par son principe et qui permet une analyse sélective de la part des différents aliments dans la dépense énergétique. Toutefois, elle ne sera pas détaillée car sa complexité la rend inapplicable en pratique clinique humaine.

## 2. Thermochimie respiratoire

Cette méthode repose sur le calcul de l'énergie utilisée par l'organisme à partir de la mesure de la consommation d'oxygène ( $\dot{V}O_2$ ). Elle nécessite de connaître l'équivalent calorique qui est la quantité d'énergie produite rapportée à la masse d'aliment dégradée.

Toutefois, au moment de la mesure de la  $\dot{V}O_2$  il est difficile de connaître la participation exacte de chacun des trois substrats. Aussi, en pratique on utilise généralement l'équivalent calorique moyen qui est égal à

■ Cette méthode est principalement utilisée en pratique clinique courante pour déterminer la ration calorique d'un individu ou pour des études épidémiologiques sans tenir compte des modifications des réserves.



► L'équivalent calorique varie avec le type d'aliment.

Glucides → 5,05 kcal/LO<sub>2</sub>

Lipides → 4,70 kcal/LO<sub>2</sub>

Protides → 4,70 kcal/LO<sub>2</sub>

4,8 kcal/LO<sub>2</sub> ou 20 kJ/LO<sub>2</sub>. Cette valeur a été constatée chez des sujets recevant une alimentation « standard ».

#### Exemple :

Si un individu a une  $\dot{V}O_2$  de 0,250 L/min, la quantité d'énergie utilisée est égale à :  $0,250 \times 20 = 5$  kJ/min.

De même que la  $\dot{V}O_2$ , la quantité de gaz carbonique ( $\dot{V}CO_2$ ) produit lors de la dégradation des substrats varie selon leur nature. Ainsi, on définit le quotient respiratoire qui est le rapport  $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ . Les valeurs du quotient respiratoire sont différentes pour chaque type d'aliment. Ainsi, le quotient respiratoire est égal à 1 pour les glucides, 0,70 pour les lipides et 0,80 pour les protides. La mesure du quotient respiratoire permet, si l'on connaît la quantité de protéines dégradées, de déterminer par calcul ou à l'aide d'abaques les quantités de glucides et de lipides utilisées. En appliquant ensuite les valeurs spécifiques des équivalents caloriques, il est possible de calculer l'énergie produite par la dégradation de chacun des substrats.

### III. Métabolisme

Le métabolisme est l'ensemble des transformations chimiques et biologiques qui s'accomplissent dans l'organisme et qui constituent l'acte de nutrition. On distingue l'anabolisme qui correspond à l'activité de construction (synthèse) et d'entretien de la matière vivante et le catabolisme qui est l'activité de destruction (combustion) des molécules organiques. L'anabolisme est endothermique car il consomme de l'énergie alors que le catabolisme est exothermique car il libère de l'énergie. L'énergie libérée par le catabolisme est utilisée pour l'anabolisme et pour effectuer un travail.

#### A. Dépense énergétique de fond et métabolisme de base

La dépense énergétique de fond correspond à l'utilisation d'énergie mesurée chez un sujet à jeun, éveillé, au repos et placé dans des conditions de neutralité thermique. La dépense énergétique de fond n'est pas la dépense énergétique minimale car au cours du sommeil la dépense énergétique diminue. La dépense énergétique de fond résulte des activités irréductibles comme le travail cardiaque, le travail respiratoire, le travail sécrétoire, le tonus musculaire et l'activité cellulaire. De la dépense énergétique de fond sont exclues les dépenses énergétiques liées à la lutte contre le chaud et le froid ainsi que celles non immédiatement indispensables à la vie.

■ Si la méthode utilisant le quotient respiratoire pour analyser la part respective des glucides, des lipides et des protides dans la dépense énergétique est intéressante pour le physiologiste, le calcul plus simple fondé sur l'utilisation de l'équivalent calorique moyen convient dans la majorité des cas en pratique clinique. La méthode analytique n'est nécessaire que lorsque l'alimentation du sujet s'écarte notablement des conditions standards. Du fait de sa simplicité, la thermochimie respiratoire est la méthode de calorimétrie la plus utilisée en pratique clinique. Toutefois, elle impose que le sujet soit en état stable et au repos depuis au moins 15 à 30 minutes.



### 1. Conditions basales de mesure

La dépense énergétique de fond doit être mesurée dans les conditions standardisées suivantes :

- *jeûne depuis 12 à 16 heures* : c'est-à-dire depuis la veille si la mesure est effectuée le matin ;
- *neutralité thermique* : c'est-à-dire absence de lutte contre le chaud et le froid, ce qui correspond à 26 °C si le sujet est nu et à 21 °C si le sujet est légèrement vêtu ;
- *repos et détente musculaire* : c'est-à-dire que le sujet doit être allongé depuis au moins 30 minutes et en état de relaxation musculaire.

### 2. Technique de mesure

La dépense énergétique de fond est calculée à partir de la mesure de la consommation d'oxygène ( $\dot{V}O_2$ ) et de l'équivalent calorique moyen.

► Dépense énergétique de fond (W, J/s) = Équivalent calorique moyen  $\times \dot{V}O_2/60$ .

### 3. Facteurs de variation

La dépense énergétique de fond varie considérablement en fonction des espèces et d'une façon générale elle augmente selon une fonction puissance de la masse. Des variations interindividuelles existent aussi au sein d'une même espèce en fonction du sexe, de la taille, de l'âge et de la masse de l'individu. La dépense énergétique de fond est en fait très significativement reliée à la surface corporelle de l'individu.

### 4. Métabolisme de base

Le métabolisme de base est la dépense énergétique de fond rapportée à la surface corporelle. Les unités de mesure sont le  $W/m^2$  ou  $kcal/h/m^2$ . En réduisant considérablement les différences interindividuelles, cette expression permet une meilleure interprétation physiologique des variations liées au sexe, à l'âge, aux conditions climatiques et aux habitudes alimentaires.

La détermination directe de la surface corporelle par des méthodes de planimétrie est extrêmement difficile et fastidieuse. Aussi, en pratique clinique, on estime la surface corporelle à partir du poids (kg) et de la taille (m) à l'aide de la formule de Du Bois :  $S (m^2) = P^{0,425} \times T^{0,725} \times 71,84$ .

Ainsi, le métabolisme de base d'un sujet de 20 ans de sexe masculin est d'environ :  $46,5 W/m^2$  ou  $40 kcal/h/m^2$ .

### 5. Facteurs de variation du métabolisme de base

Plusieurs facteurs modifient le métabolisme de base et permettent d'expliquer les variations interindividuelles :

- *le sexe* : le métabolisme de base est plus élevé chez l'homme ( $45 W/m^2$ ) que chez la femme ( $42 W/m^2$ ) ; cette différence s'explique par une masse métaboliquement active plus faible chez la femme. En

réalité, en valeurs relatives à la masse dégraissée ou à la masse protoplasmique active, la différence devient négligeable ;

- *l'âge* : le métabolisme de base augmente de la naissance jusqu'à un an puis diminue progressivement ;
- *certaines états physiologiques* : le métabolisme de base augmente au moment de la puberté. Chez la femme, il s'élève pendant la grossesse et l'allaitement alors qu'il diminue après la ménopause ;
- *les habitudes alimentaires et climatiques* : le métabolisme de base est plus élevé chez des sujets chroniquement hyperalimentés ou vivants dans des pays froids ;
- *les états pathologiques* : en raison de l'action métabolique importante des hormones thyroïdiennes, les troubles de la sécrétion thyroïdienne se répercutent sur le métabolisme de base. Ainsi, en situation d'hyperthyroïdie, le métabolisme de base augmente alors qu'il est réduit dans l'hypothyroïdie. Ceci explique qu'à une époque où le dosage des hormones thyroïdiennes n'était pas de pratique courante, la mesure du métabolisme de base était une exploration déterminante pour le diagnostic d'un trouble de la sécrétion thyroïdienne. Enfin, le métabolisme de base augmente dans les états fébriles.

## B. Facteurs de variation du métabolisme

Le métabolisme de base varie relativement peu si les conditions standards de mesure sont respectées. En revanche, la dépense énergétique peut varier de façon importante dans certaines circonstances. En particulier, l'alimentation, l'activité musculaire ou la lutte contre le chaud ou le froid induisent une augmentation du métabolisme.

### 1. Effet de l'alimentation

Après un repas, la dépense énergétique augmente pendant plusieurs heures (environ 6 heures) même si le sujet est au repos et à neutralité thermique. Cette augmentation du métabolisme induite par la prise alimentaire est appelée thermogénèse postprandiale ou action dynamique spécifique des aliments ou extrachaleur postprandiale (fig. 3.1).

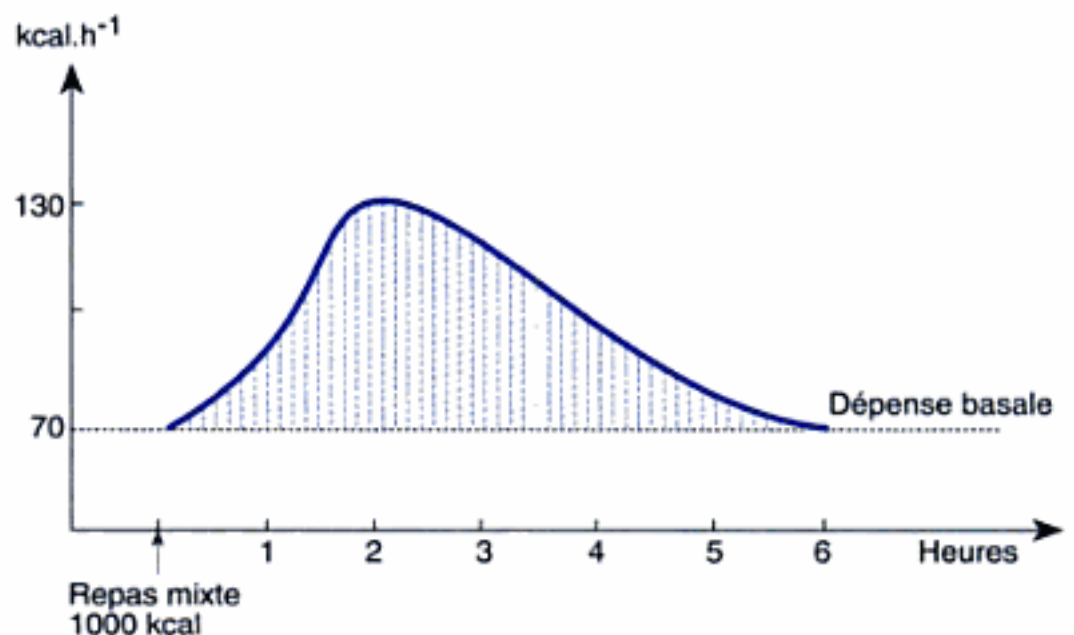


Fig. 3.1  
Thermogénèse postprandiale.



La thermogénèse postprandiale augmente avec l'importance de la prise alimentaire et varie en fonction de la qualité des aliments ingérés (tableau 3.1). Ainsi, la thermogénèse postprandiale est d'autant plus importante que la teneur en protéines de la prise alimentaire est élevée et, dans une même classe d'aliment, elle peut varier selon la voie métabolique empruntée.

La thermogénèse postprandiale est principalement due au travail métabolique lié aux transformations chimiques contemporaines de l'assimilation des aliments. Ce travail est particulièrement important pour les protéines qui nécessitent des réactions de désamination et de transamination.

**Tableau 3.1. Valeurs de la thermogénèse pour chaque classe d'aliment**

Aliments	Thermogénèse postprandiale	
	Kcal/g	%
Glucose → glycogène	0,2	5
Glucose → acides gras	0,96	24
Lipides	0,18 à 0,36	2 à 4
Protides	1	25

## 2. Thermorégulation

L'homme est un homéotherme ce qui signifie qu'il doit maintenir sa température centrale dans des limites étroites. S'il est exposé à des variations de température ambiante, l'homme met en place des processus de thermorégulation qui lui permettent de maintenir sa température la plus proche possible de 37 °C.

### a. Production et échanges thermiques

La production de chaleur par l'organisme (thermogénèse) résulte des oxydations cellulaires et de l'activité musculaire. Elle est largement influencée par les hormones thyroïdiennes et surrénaliennes.

Les échanges thermiques entre l'organisme et son environnement s'effectuent par conduction, convection, radiation et évaporation.

*Les échanges par conduction* nécessitent un contact avec un objet. Ils sont donc faibles si le sujet est debout mais augmentent fortement si le sujet est étendu sur le sol.

*Les échanges par convection* s'effectuent par déplacement du fluide dans lequel se trouve le sujet. Ils sont modérés si le sujet se trouve dans l'air sans vent et sont accrus en présence de vent ou lorsque le sujet est immergé.

*Les échanges par radiation* sont d'autant plus importants que la différence de température entre la peau et l'environnement est grande.

*Les échanges par évaporation* constituent une source importante de perte de chaleur par les voies respiratoires ou la peau. La perte de chaleur est d'autant plus importante que la température de l'air ambiant est élevée et que l'hygrométrie est basse. La sudation est un phénomène actif qui peut considérablement accroître les pertes thermiques, surtout si les conditions ambiantes (air sec et vent) sont favorables à l'évaporation de la sueur.

■ La peau est donc le lieu principal des échanges thermiques entre l'organisme et l'environnement. La circulation sanguine cutanée règle la quantité de chaleur cédée à l'environnement. Ainsi, la vasoconstriction cutanée diminue les échanges thermiques alors que la vasodilatation cutanée les favorise.



## b. Lutte contre le froid

L'homme s'adapte au froid en diminuant la thermolyse (perte de chaleur) et en augmentant la thermogenèse (production de chaleur).

Dans la lutte contre le froid, les pertes de chaleur sont très variables selon les conditions, notamment en fonction du type de vêtement, des surfaces d'appui au sol, de l'exposition au vent et de la température environnante. Chez un homme normalement vêtu, au repos, et placé dans un air ambiant à 20 °C, les pertes thermiques par conduction sont de l'ordre de 5 %, celles par convection de 5 %, celles par radiation de 60 % et enfin celles par évaporation de 30 %.

La production de chaleur peut être augmentée par la thermogenèse de frisson qui est une activité musculaire involontaire dont la presque totalité de l'énergie chimique dépensée est transformée en chaleur. L'augmentation du tonus musculaire mais aussi l'activité musculaire volontaire constituent deux mécanismes importants d'augmentation de la thermogenèse. Enfin, la thermogenèse postprandiale peut aussi contribuer à une production de chaleur utile dans la lutte contre le froid. Il existe d'ailleurs une adaptation spontanée du régime alimentaire selon les saisons et les climats, avec une alimentation plus riche en protéines lorsque le sujet est exposé au froid.

Lorsque le sujet lutte contre le froid, sa dépense énergétique peut augmenter jusqu'à un maximum que l'on qualifie de métabolisme de sommet. Si l'exposition au froid est de courte durée, le métabolisme de sommet peut atteindre quatre fois la valeur du métabolisme de base (fig. 3.2). Toutefois, cette situation ne peut être que transitoire.

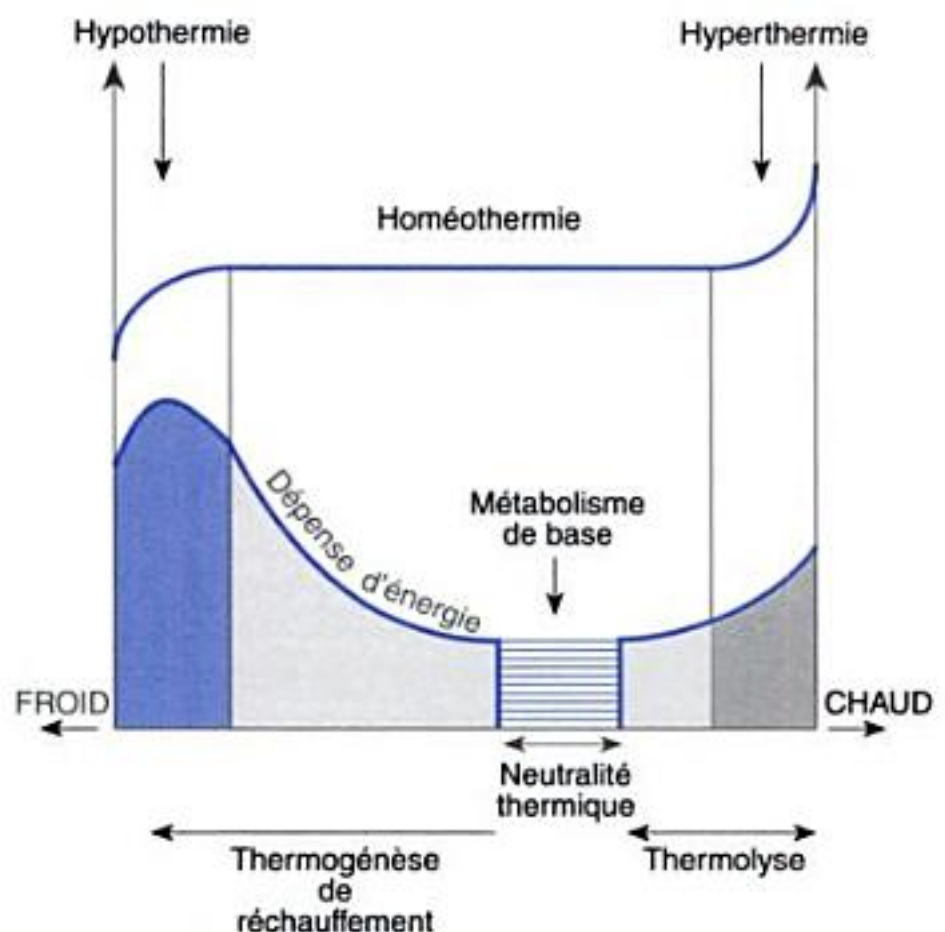


Fig. 3.2

Variations de la dépense énergétique et de la température corporelle centrale en fonction de la température ambiante.



### c. Lutte contre le chaud

Lorsqu'un individu lutte contre une élévation de la température ambiante, il réduit la thermogenèse en diminuant l'activité musculaire et accroît la thermolyse. La thermolyse peut augmenter grâce à la vasodilatation cutanée qui accentue les pertes de chaleur par conduction et convection. Ce mécanisme n'est toutefois efficace que jusqu'à une température ambiante de 35,5 °C. La sudation constitue un autre moyen pour augmenter les pertes de chaleur par évaporation. En effet, l'évaporation est un moyen efficace de thermolyse car le passage d'un gramme d'eau de l'état liquide à l'état gazeux consomme 2,45 kJ. Cependant, dans la lutte contre le chaud, le travail des glandes sudoripares ainsi que l'élévation du travail cardiaque provoquée par la vasodilatation cutanée élèvent la dépense énergétique (fig. 3.2). La variation de la dépense énergétique induite par la thermolyse reste toutefois nettement plus faible que celle observée lors de la lutte contre le froid.

### 3. Activité musculaire

L'activité musculaire est responsable d'un accroissement de la dépense énergétique qui peut s'apprécier à l'aide d'un ergomètre (bicyclette, tapis roulant) et d'un dispositif de mesure de la consommation d'oxygène ( $\dot{V}O_2$ ). Le rendement qui est le rapport du travail fourni par l'activité musculaire sur la dépense énergétique n'est que de 20 à 25 %, le reste étant transformé en chaleur.

Si un sujet effectue une activité musculaire à puissance constante, la  $\dot{V}O_2$  s'élève lentement au début de l'exercice pour atteindre un état stable vers la deuxième et troisième minute (fig. 3.3). Cette lente augmentation de  $\dot{V}O_2$  s'explique par l'inertie de la mise en jeu des adaptations cardiorespiratoires. Pendant cette phase qui constitue la dette d'oxygène, l'organisme utilise la faible quantité d'oxygène fixée sur la myoglobine mais l'énergie provient principalement des mécanismes anaérobies tels que la dégradation des composés phosphorés (créatine phosphate et adénosine triphosphate) présents dans le muscle et la dégradation du glycogène qui conduit à la formation d'acide lactique. À l'arrêt de l'effort, la  $\dot{V}O_2$  reste élevée pendant plusieurs minutes afin de permettre l'élimination de l'acide lactique, la fixation d'oxygène sur la myoglobine et la resynthèse des composés phosphorés.

Si le sujet effectue un exercice à puissance progressivement croissante, la  $\dot{V}O_2$  s'élève linéairement en fonction de l'augmentation de puissance jusqu'à un maximum qui correspond à la consommation maximale d'oxygène ( $\dot{V}O_2$  max). À ce niveau, les possibilités maximales d'approvisionnement en oxygène des muscles en activité sont atteintes et au-delà la puissance de l'exercice ne pourra être augmentée que pendant une courte durée grâce aux mécanismes énergétiques anaérobies. La puissance pour laquelle la  $\dot{V}O_2$  max est atteinte est appelée : « puissance maximale aérobie » (fig. 3.4).

La consommation maximale d'oxygène peut représenter 10 fois la valeur de la consommation d'oxygène de repos, c'est-à-dire atteindre 2,5 à 3 L/min chez un sujet sédentaire. Elle est un bon reflet de l'aptitude cardiorespiratoire et musculaire à l'exercice. Plusieurs facteurs peuvent l'influencer :

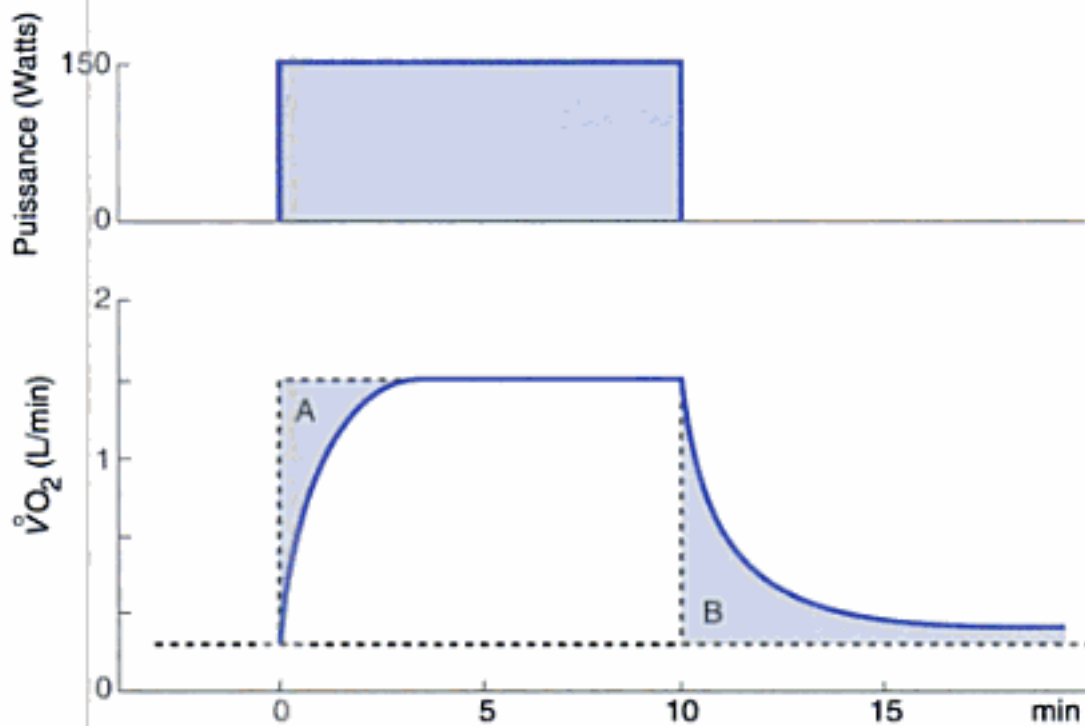


Fig. 3.3

Évolution de la consommation d'oxygène lors d'un exercice à puissance constante.

En haut : puissance imposée.  
En bas : la consommation d'oxygène atteint un état stable qu'après quelques minutes.

Surface A : dette d'oxygène –  
Surface B : paiement de la dette d'oxygène

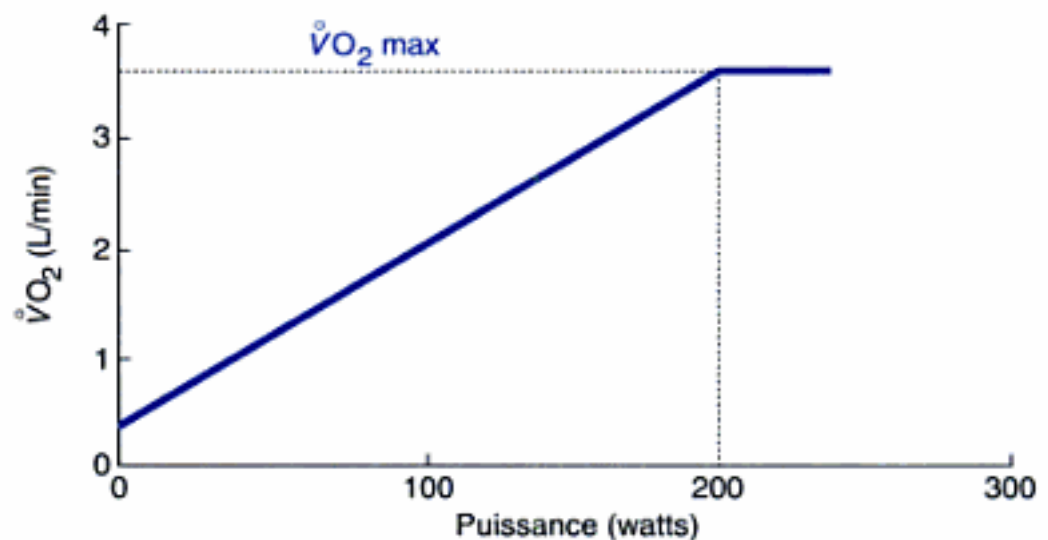


Fig. 3.4

Évolution de la consommation d'oxygène lors d'un exercice à puissance progressivement croissante.

$\dot{V}O_2$  max : consommation maximale d'oxygène

- **les caractéristiques anthropométriques** : comme la  $\dot{V}O_2$  max exprimée en L/min dépend étroitement de la masse musculaire mise en jeu lors de l'exercice, il est classique de normaliser la  $\dot{V}O_2$  max par le poids du sujet afin de réduire les différences interindividuelles liées aux caractéristiques anthropométriques. Ainsi normalisée, la  $\dot{V}O_2$  max d'un sujet sédentaire se situe entre 20 et 30 ans à 40 mL/kg/min ;
- **l'âge** : exprimée en valeur absolue (L/min), la  $\dot{V}O_2$  max augmente parallèlement aux caractéristiques anthropométriques durant la période de croissance sans différence entre les garçons et les filles jusqu'au pic de croissance pubertaire. À partir du pic de croissance pubertaire, la  $\dot{V}O_2$  max augmente plus rapidement chez le garçon que chez la fille. De ce fait, lorsqu'elle est normalisée par le poids, la  $\dot{V}O_2$  max des garçons est stable pendant la croissance alors qu'elle diminue légèrement chez la fille. Entre 20 et 30 ans, la  $\dot{V}O_2$  max reste relativement stable, et au-delà elle diminue d'environ 10 % par décennie ;



- *le sexe* : à partir de la croissance pubertaire, la  $\dot{V}O_2$  max des filles est inférieure même normalisée par le poids à celle des garçons. Cela s'explique par des différences de composition corporelle et notamment parce qu'à partir de la puberté les filles présentent une masse de tissu adipeux plus importante que celle des garçons. Si on normalise la  $\dot{V}O_2$  max par le poids maigre ou par la masse musculaire active, les différences deviennent extrêmement faibles ;
- *l'entraînement* : alors que pendant de nombreuses années, on a pensé que la  $\dot{V}O_2$  max était déterminée génétiquement, il est actuellement admis que l'entraînement en endurance (exercices effectués à des intensités modérées sur une longue durée) peut l'améliorer dans des proportions importantes. Ainsi, chez des sportifs entraînés en endurance, comme des cyclistes, des nageurs, des coureurs de fond, des valeurs de  $\dot{V}O_2$  max de 5 à 6 L/min (80 à 90 mL/kg/min) ont pu être mesurées.

#### 4. Autres facteurs de variation de la dépense énergétique

La dépense énergétique varie au cours du sommeil. Elle diminue lors du sommeil lent et augmente au cours du sommeil rapide ou paradoxal.

L'activité intellectuelle ne s'accompagne pas d'une augmentation de la dépense énergétique. Par contre, des états émotionnels qui engendrent des réactions nerveuses végétatives (tachycardie, hyperventilation, augmentation du tonus musculaire) peuvent augmenter de façon très significative la dépense énergétique. Pour cette raison, la mesure du métabolisme de base doit être pratiquée chez un sujet parfaitement calme et détendu.

## IV. Principes de nutrition

Dans le monde, de nombreux individus souffrent de malnutrition. En effet, une large part de la population du globe souffre de sous-nutrition par insuffisance de denrées alimentaires de base. Cette sous-nutrition conduit à des états de carences qui constituent une cause importante de mortalité. À l'inverse, une part beaucoup plus limitée d'individus vivants dans les sociétés modernes est exposée à la surnutrition qui favorise le développement de pathologies comme le diabète, l'obésité, les maladies cardiovasculaires et le cancer.

Le but de l'alimentation est de permettre un apport calorique quotidien afin de couvrir les dépenses énergétiques. Il est donc logique d'observer de grandes variations individuelles en fonction de l'âge, du sexe, de la taille, du poids et de l'activité socioprofessionnelle et/ou sportive. Toutefois, même si l'alimentation d'un sujet peut momentanément varier dans des proportions relativement importantes, tant par sa qualité que par sa quantité, un équilibre à long terme est indispensable. Le poids dont la mesure est simple permet de juger de cet équilibre et constitue un excellent témoin des conditions alimentaires.

### A. Poids « idéal »

Le poids « idéal » est celui qui correspond à la plus faible mortalité et morbidité. Il peut se calculer par la formule de Quetelet qui permet de calculer un indice de masse corporelle (IMC).

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \text{masse/taille}^2$$



Les valeurs doivent être inférieures à 25. L'obésité se définit par un IMC supérieur à 30.

## B. Réserves

Les variations des conditions alimentaires fréquentes dans la vie quotidienne sont compatibles avec un bon fonctionnement de l'organisme grâce à la présence de réserves énergétiques.

Les réserves glucidiques sont faibles (10 à 200 g) et sont représentées par le glycogène musculaire et hépatique.

Les réserves protéiques ne sont pas réellement des réserves car leur utilisation ne s'effectue que dans des conditions extrêmes de jeûne prolongé ou de carences alimentaires. Leur utilisation a des conséquences très négatives comme par exemple la perte de la masse musculaire.

Les réserves lipidiques sont très importantes et très variables. Elles constituent la principale réserve de l'organisme.

## C. Ration alimentaire

La ration alimentaire doit apporter quotidiennement de l'énergie mais aussi de l'eau, des minéraux, et des vitamines en quantité suffisante pour le bon fonctionnement de l'organisme, voire le développement de l'individu (période de croissance, grossesse...).

### 1. Couverture des besoins en énergie

L'apport calorique quotidien doit compenser les dépenses énergétiques inhérentes au métabolisme de base et celles liées à l'activité du sujet. Ainsi, la ration calorique quotidienne comprend la ration d'entretien à laquelle s'ajoute un supplément calorique (ou ration de travail) dont la valeur dépend de l'activité du sujet (professionnelle, sportive...) ou éventuellement du travail de croissance.

La ration d'entretien d'un homme adulte est de l'ordre de 2 000 à 2 200 kcal/24 h. Celle d'une femme est de 1 600 à 1 800 kcal/24 h. Le supplément calorique dépend de l'activité professionnelle ou sportive du sujet et des conditions environnementales dans lesquelles il la réalise. Par exemple, s'il s'agit d'un travail nécessitant une activité physique légère, le supplément calorique sera de 500 kcal/24 h alors qu'il pourra s'élever jusqu'à 1 500 kcal/24 h s'il s'agit d'une activité physique plus intense. Dans des conditions de température extrême (travail dans les mines, travail en Antarctique dans des conditions de froid extrême), le supplément calorique peut atteindre 4 000 kcal/24 h.

### 2. Loi de l'isodynamie

Les glucides, les lipides et les protéines sont théoriquement interchangeables pour la couverture des besoins énergétiques. C'est ce que l'on appelle : « l'isodynamie des aliments ». Cependant, l'isodynamie a des limites. En effet, en ce qui concerne les protéines, la loi de l'isodynamie n'est pas complètement applicable car l'apport d'acides aminés essentiels et le maintien de l'équilibre azoté sont une nécessité. De même, les lipides ne peuvent pas être éliminés de l'alimentation car ils fournissent les acides gras essentiels.



## D. Besoins en matériaux énergétiques

### 1. Protéines

Les protides sont des aliments constructeurs. Ils fournissent les acides aminés nécessaires à la synthèse des protéines endogènes mais sont aussi, dans une moindre mesure et dans des conditions particulières d'alimentation (jeûne extrême), des substrats énergétiques. De plus comme cela a été évoqué précédemment, la présence de protides dans la ration alimentaire est nécessaire afin de maintenir l'équilibre azoté et pour apporter à l'organisme les acides aminés essentiels.

### 2. Équilibre azoté

Le catabolisme protéique conduit à une perte d'azote d'environ 2,5 g/24 h. Comme 1 g d'azote provient de la dégradation de 6,25 g de protéines, 15 à 18 g d'apport protéique par 24 h devraient suffire pour couvrir les besoins protéiques. En fait, cette valeur est insuffisante car la valeur biologique des protéines est inférieure à 100 %. Ainsi, la ration protéique quotidienne chez un adulte doit être d'environ 30 à 50 g/24 h et doit être augmentée chez la femme en période de grossesse ou d'allaitement.

### 3. Apport en acides aminés essentiels

Les acides aminés essentiels sont ceux dont la synthèse dans l'organisme est impossible. Ils doivent donc nécessairement être apportés par l'alimentation et ce de façon simultanée car l'absence des uns peut interdire l'utilisation des autres. Les acides aminés essentiels sont :

- l'isoleucine ;
- la leucine ;
- la lysine ;
- la méthionine ;
- la phénylalanine ;
- la thréonine ;
- le tryptophane ;
- la valine.

### 4. Lipides

Les lipides sont des aliments énergétiques dont la présence dans la ration alimentaire est nécessaire car ils apportent les acides gras essentiels (acide linoléique, l'acide  $\alpha$  linoléique, acide arachidonique) indispensables et permettent l'absorption des vitamines liposolubles A, D, E, et K. Les lipides peuvent contenir des acides gras non saturés et des acides gras saturés. Les acides gras non saturés sont surtout présents dans les graisses végétales (huile de maïs et de tournesol) et ont un effet antiathérogène. Les acides gras saturés sont apportés par les graisses animales (viandes rouges) et sont très athérogènes.

## 5. Glucides

Les glucides sont des aliments énergétiques. En cas de jeûne glucidique, l'organisme réagit par l'activation de la néoglucogenèse hépatique et du catabolisme lipidique qui conduit à une production de corps cétoniques pouvant aboutir à une acidose. Les glucides sont apportés dans l'alimentation sous deux formes :

- *les sucres « rapides »* : ce sont des mono- et des disaccharides (glucose, saccharose, lactose, fructose). Ces sucres ont un index glycémique élevé, c'est-à-dire que leur ingestion provoque une augmentation rapide de la glycémie et une réponse insulinique brutale orientant le métabolisme du glucose vers la glycogénogenèse et la synthèse de lipides de réserve. Chez certains sujets prédisposés, leur ingestion peut favoriser la survenue d'une hypoglycémie réactionnelle ;
- *les sucres « lents »* : il s'agit de polysaccharides comme l'amidon. Ils ont un index glycémique faible et n'ont pas de ce fait les conséquences métaboliques néfastes des sucres rapides.

■ *Le glucose est la seule source d'énergie pour le cerveau, les reins et les globules rouges.*

## E. Besoins hydrominéraux et vitaminiques

Ces besoins sont couverts dans des conditions normales d'alimentation et les apports complémentaires sont inutiles. L'eau, qui est la boisson « idéale » doit être apportée quotidiennement à un volume de 2 à 2,5 L/24 h. Parmi les vitamines, on distingue les vitamines hydrosolubles (B, acide folique, C) et les vitamines liposolubles (A, D, E, K). La carence en vitamine peut induire à des maladies comme le rachitisme (carence en vitamine D), le scorbut (carence en vitamine C) et le bériberri (carence en vitamine B1). Enfin la ration alimentaire doit aussi quotidiennement apporter des minéraux ( $Mg^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ) pour combler les pertes inévitables par l'urine, les matières fécales et la sueur. L'apport en  $Na^+$ ,  $K^+$  et  $Ca^{2+}$  est particulièrement important pour l'enfant en période de croissance et pour la femme qui allaite.

## F. Classes d'aliments et alimentation mixte équilibrée

Une alimentation équilibrée doit être quantitativement adaptée aux besoins énergétiques et qualitativement variée en fonction des six classes d'aliments.

### 1. Besoins quantitatifs

Les protides doivent représenter 10 à 15 % de la ration alimentaire et la moitié doit être d'origine animale. Les besoins sont évalués à 1 g/kg/j.

L'apport en lipide doit constituer 20 à 30 % de la ration alimentaire et la moitié doit provenir des graisses végétales. Environ 1 g/kg/j doit être apporté par l'alimentation.

Les glucides représentent le reste de la ration alimentaire soit 55 % à 70 %. La quantité recommandée est de 4 à 5 g/kg/j dont moins de 10 % de sucres rapides.

### 2. Classes d'aliments

Groupe I : viandes, poissons, œufs.

Groupe II : lait, laitages, fromages.



Groupe III : matières grasses.

Groupe IV : pain, céréales.

Groupe V : fruits, légumes secs.

Groupe VI : légumes cuits, fruits cuits.

Pour s'assurer d'une alimentation équilibrée, il convient de respecter les besoins quantitatifs précédemment décrits et de répartir les types d'aliments selon deux méthodes classiques :

- la *méthode des six groupes* qui consiste à prendre lors du repas un aliment de chacune des six classes ;
- la *méthode glucides-protides-lipides (4-2-1)* : dans cette méthode, il est recommandé de prendre : 4 éléments glucidiques : pain, féculant ou produits sucrés, légumes cuits ou crus, légumes ou fruits ; 2 éléments protidiques : viande, poisson ou œuf et fromage ou lait ; 1 élément lipidique.

Certaines situations physiologiques peuvent imposer des adaptations de l'alimentation : par exemple en période de grossesse ou d'allaitement les apports en calcium et en protides doivent être augmentés ; chez le sportif pratiquant une activité physique intense un supplément calorique doit également être apporté et chez le sujet âgé les apports supplémentaires en acides aminés et en acides gras essentiels sont recommandés.

## POINTS CLÉS

- ▶ Les êtres vivants sont de simples transducteurs d'énergie assujettis aux lois de la thermodynamique telles que la constance et la conservation d'énergie et l'équivalence des formes d'énergie.
- ▶ La calorimétrie permet d'évaluer le fonctionnement de l'organisme en mesurant la quantité d'énergie qu'il utilise. Les méthodes indirectes de calorimétrie telles que la thermochimie alimentaire et la thermochimie respiratoire sont les plus couramment utilisées en pratique courante.
- ▶ Le métabolisme de base est la dépense énergétique mesurée chez un sujet à jeun, éveillé, au repos et placé dans des conditions de neutralité thermique. Il résulte des activités irréductibles de l'organisme comme le travail cardiaque, respiratoire et sécrétoire.
- ▶ Les principaux facteurs de variation du métabolisme sont l'alimentation, la thermorégulation et l'activité musculaire.
- ▶ Le poids et l'Indice de Masse Corporelle (IMC) sont de bons témoins des conditions alimentaires.
- ▶ La ration alimentaire doit apporter quotidiennement de l'énergie (principalement sous forme de glucides et de lipides), des matériaux de constructions (sous forme de protides), des minéraux, des vitamines et de l'eau en quantité suffisante pour assurer le bon fonctionnement de l'organisme et son développement.

# Physiologie du nerf et du muscle squelettique

4

Jacques Mercier

- I. Nerf
- II. Muscle squelettique
- III. Synapses

## Objectifs

Connaître :

- les relations structure-fonction du neurone ;
- les conditions d'efficacité d'un excitant ;
- la genèse du potentiel d'action et les mécanismes de la propagation de l'influx nerveux ;
- les relations entre l'ultrastructure et les mécanismes moléculaires de la contraction musculaire ;
- les mécanismes du couplage excitation-contraction ;
- les propriétés et les réponses mécaniques du muscle squelettique ;
- les phénomènes métaboliques dans le muscle squelettique ;
- les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles d'une synapse chimique ;
- le fonctionnement d'une synapse neuroneuronique ;
- le fonctionnement de la jonction neuromusculaire.

## I. Nerf

Le système nerveux humain est constitué d'environ 100 milliards de neurones (ou cellules nerveuses) et de 10 à 50 fois plus de cellules gliales (neuroglie). Les principales propriétés du neurone sont l'intégration et la transmission de l'influx nerveux alors que les cellules gliales constituent le tissu de soutien des cellules nerveuses. Les nerfs, principalement constitués d'axones (ou fibres nerveuses) qui sont des prolongements cylindriques des neurones, transmettent l'influx nerveux sous forme de potentiel d'action de la périphérie vers les centres nerveux (messages sensoriels) et des centres vers la périphérie (messages moteurs). Dans l'organisme, beaucoup de nerfs sont des nerfs mixtes qui contiennent des fibres nerveuses motrices efférentes et des fibres nerveuses sensibles afférentes.



## A. Neurone

### 1. Relation structure-fonction du neurone

Les neurones du système nerveux des mammifères sont de formes et de taille très variables. Toutefois, la plupart d'entre eux possèdent les mêmes éléments que le motoneurone médullaire (fig. 4.1).

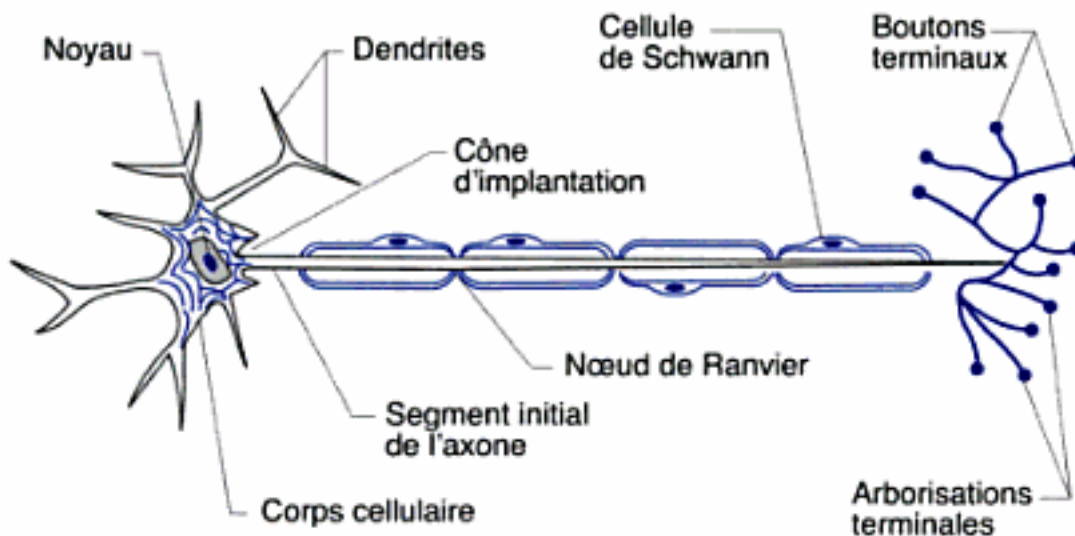


Fig. 4.1  
Représentation schématique d'un motoneurone médullaire.

Le neurone qui constitue l'unité fondamentale du système nerveux présente un corps cellulaire et deux types de prolongements : l'axone et les dendrites. L'axone naît d'une zone épaissie du corps cellulaire : le cône d'implantation. La portion initiale de l'axone constitue le segment initial. La longueur des axones est très variable et certains d'entre eux peuvent atteindre un mètre. Dans sa partie terminale l'axone se ramifie pour former une arborisation terminale dont chacune des branches se finit par un bouton terminal. Chaque bouton terminal contient des vésicules de neurotransmetteur. On distingue d'une part des axones myélinisés (ou myéliniques) qui possèdent une gaine de myéline (structure protéolipidique) élaborée par les cellules de Schwann et interrompue à intervalles réguliers par les nœuds de Ranvier et d'autre part des axones non myélinisés (ou amyéliniques) qui sont simplement entourés de cellules de Schwann. Le diamètre des axones amyéliniques est inférieur à celui des axones myélinisés (les axones amyéliniques ont un diamètre inférieur à  $1,5 \mu\text{m}$  alors que les axones myélinisés ont un diamètre compris entre 1 et  $20 \mu\text{m}$ ). Comme il existe une relation linéaire entre la vitesse de propagation de l'influx nerveux et le diamètre de l'axone, il est évident que les axones myélinisés conduisent l'influx nerveux à des vitesses nettement supérieures à celles des neurones amyéliniques. Ces différences morphologiques et fonctionnelles ont permis d'établir des classifications des fibres nerveuses. La première établie par Erlanger et Gasser, classe les fibres nerveuses en trois groupes A, B, et C ; les fibres de type A étant subdivisées en fibres  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  et  $\delta$  (tableau 4.I). Toutefois, le fait que des études ultérieures ont montré que les catégories de cette nomenclature alphabétique n'étaient pas homogènes a amené les physiologistes à établir une autre classification numérique (Ia, Ib, II, III, IV) pour les fibres sensibles (tableau 4.II). Même si ces deux classifications peuvent amener à des confusions, elles sont importantes à connaître en raison des relations qui existent entre les fonctions physiologiques et les caractéristiques morphologiques.

Tableau 4.I. Classification des fibres nerveuses (selon Erlanger et Gasser)

Type de fibre	Fonction	Diamètre (μm)	Vitesse (m/s)
Aα	Motricité volontaire, proprioception	12-20	70-120
Aβ	Tact, pression	5-12	30-70
Aγ	Motricité des fuseaux neuromusculaires	3-6	15-30
Aδ	Tact, température, douleur	2-5	12-30
B	Fibres préganglionnaires du système nerveux végétatif	< 3	3-15
C	Douleur, température	0,4-1,2	0,5-2
	Fibres postganglionnaires sympathiques	0,3-1,3	0,7-2,3

Les fibres A et B sont des fibres myélinisées ; les fibres C sont amyéliniques.

Tableau 4.II. Classification des fibres nerveuses sensibles

Chiffres	Origine	Classification par lettres
Ia	Fuseau neuromusculaire : <i>terminaisons annulospiralées</i>	Aα
Ib	Organe tendineux de Golgi	Aα
II	Fuseau neuromusculaire : <i>terminaisons en bouquet</i> Récepteurs : tact et pression	Aβ
III	Récepteurs : douleur, température, Tact	Aδ
IV	Récepteurs : douleur, température, autres récepteurs	C

■ Dans le neurone, toutes les protéines sont synthétisées dans le corps cellulaire et sont transportées le long de l'axone jusqu'aux boutons terminaux par le flux axoplasmique. C'est donc le corps cellulaire qui maintient l'intégrité anatomique et fonctionnelle de l'axone. Si l'axone est sectionné, la partie distale dégénère : ce phénomène est connu sous le nom de *dégénérescence wallerienne*.

## 2. Potentiel de repos de la fibre nerveuse

Les cellules nerveuses sont des cellules excitables, et elles se distinguent des autres cellules de l'organisme par le fait que leur membrane est capable de maintenir une importante différence de potentiel entre le milieu intracellulaire et extracellulaire. Cette différence de potentiel représente le potentiel de repos.

Le potentiel de repos peut facilement être mis en évidence sur des axones de calmar (diamètre d'environ 1 mm) à l'aide de deux microélectrodes reliées à un oscilloscope à rayons cathodiques. Si les deux électrodes sont placées à la surface de l'axone, aucune différence de potentiel n'est enregistrée. Par contre si l'on fait pénétrer une électrode à l'intérieur de l'axone, il apparaît une différence de potentiel d'environ -90 mV qui se maintient constante en l'absence de stimulation. Cette différence de potentiel signifie que le potentiel à l'intérieur de la fibre est de 90 mV



## 4 Physiologie générale

inférieur à celui de l'extérieur de la fibre. Chez l'homme, le potentiel de repos est d'environ  $-70$  mV.

Le potentiel de repos est dû à l'existence de concentrations inégales, entre les milieux intra- et extracellulaires, d'ions pouvant diffuser à travers la membrane. Les ions diffusent à travers la membrane plasmique selon leur gradient électrique et leur gradient de concentration par des canaux ioniques et la bicouche lipidique sert d'isolant. Néanmoins, l'excès de charges positives à l'extérieur de la cellule et le déficit en charges positives à l'intérieur de la cellule rendant compte de la différence de potentiel s'expliquent par plusieurs mécanismes impliquant principalement les mouvements des ions  $K^+$ . Le potassium est l'ion qui contribue le plus à la genèse de cette différence de potentiel car c'est lui qui diffuse le plus facilement à travers la membrane et qui est le plus inégalement concentré entre les deux compartiments. Toutefois, plusieurs mécanismes permettent d'expliquer les différences de concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane. Ainsi, les protéines intracellulaires qui sont de gros anions non diffusibles contribuent à créer une électronégativité intracellulaire et empêchent les ions  $K^+$  de migrer complètement. Les ions  $K^+$  s'accumulent ainsi à la surface de la membrane et il se crée un équilibre électrochimique (équilibre de Donnan). Par ailleurs, il existe en permanence à travers la membrane neuronale des fuites de  $Na^+$  et de  $K^+$  qui sont sous la dépendance de protéines qui jouent le rôle de canaux de fuite. Cependant, comme les canaux de fuite sont beaucoup plus perméables au  $K^+$  qu'au  $Na^+$  (environ 100 fois), le flux sortant de  $K^+$  est supérieur au flux entrant de  $Na^+$ . Enfin, au niveau de la membrane, la pompe  $Na^+/K^+$  qui fonctionne selon un mécanisme actif (consommateur d'énergie) transporte continuellement le  $Na^+$  hors de la cellule alors qu'elle fait entrer le  $K^+$  dans la cellule. Cette pompe électrogène fait sortir un nombre plus grand de charges positives qu'elle n'en introduit : en effet, cette pompe expulse 3  $Na^+$  chaque fois qu'elle fait entrer 2  $K^+$ . Ce transport inégal de charges positives contribue à rendre l'intérieur de la cellule plus électronégatif qu'il ne le serait par la seule diffusion ionique. L'ensemble de ces mécanismes et plus particulièrement les flux de  $K^+$  permettent de maintenir la membrane de la cellule nerveuse polarisée, l'extérieur étant positif par rapport à l'intérieur.

### 3. Excitabilité du neurone

La cellule nerveuse (comme la cellule musculaire) est une cellule excitable ce qui signifie qu'elle est capable de modifier son potentiel de membrane sous l'effet d'une action extérieure (excitant ou stimulus). Les excitants peuvent être artificiels ou physiologiques. Les excitants physiologiques peuvent être appliqués au niveau des dendrites lorsqu'il s'agit de messages sensitifs, ou au niveau de l'axone pour les messages moteurs. Dans le cas de messages sensitifs, les principaux excitants, mécaniques, thermiques, lumineux ou vibratoires sont appliqués au niveau d'une terminaison nerveuse libre ou d'un récepteur spécifique où s'effectue la transformation du stimulus physique en stimulus chimique. Pour les messages moteurs, c'est le corps cellulaire qui joue le rôle d'excitant. Les excitants artificiels sont de type chimique, physicochimique ou physique mais le plus utilisé est le stimulus électrique car il est le plus facile à quantifier en termes d'intensité, de durée, de vitesse d'application et de fréquence. C'est notamment grâce aux stimulations électriques qu'on a pu établir les



lois de l'excitabilité nerveuse qui permettent de définir les conditions d'efficacité d'un excitant.

Pour être efficace, l'intensité du courant électrique doit varier rapidement. En effet, une élévation trop lente du courant n'arrive pas à engendrer une réponse de la fibre nerveuse car celle-ci s'adapte au stimulus. Ce phénomène porte le nom d'accommodation et la climalyse correspond à la vitesse seuil d'établissement du courant. L'intensité du courant doit aussi atteindre une valeur suffisante (intensité seuil) qui, appliquée pendant un certain temps, suffit tout juste à déclencher une réponse de la fibre nerveuse. Cette intensité varie en fonction de la durée d'application du stimulus ; ainsi un stimulus de forte intensité devra être appliqué moins longtemps qu'un stimulus de faible intensité. La relation qui lie l'intensité et la durée de la stimulation est illustrée par la courbe intensité-durée (fig. 4.2).

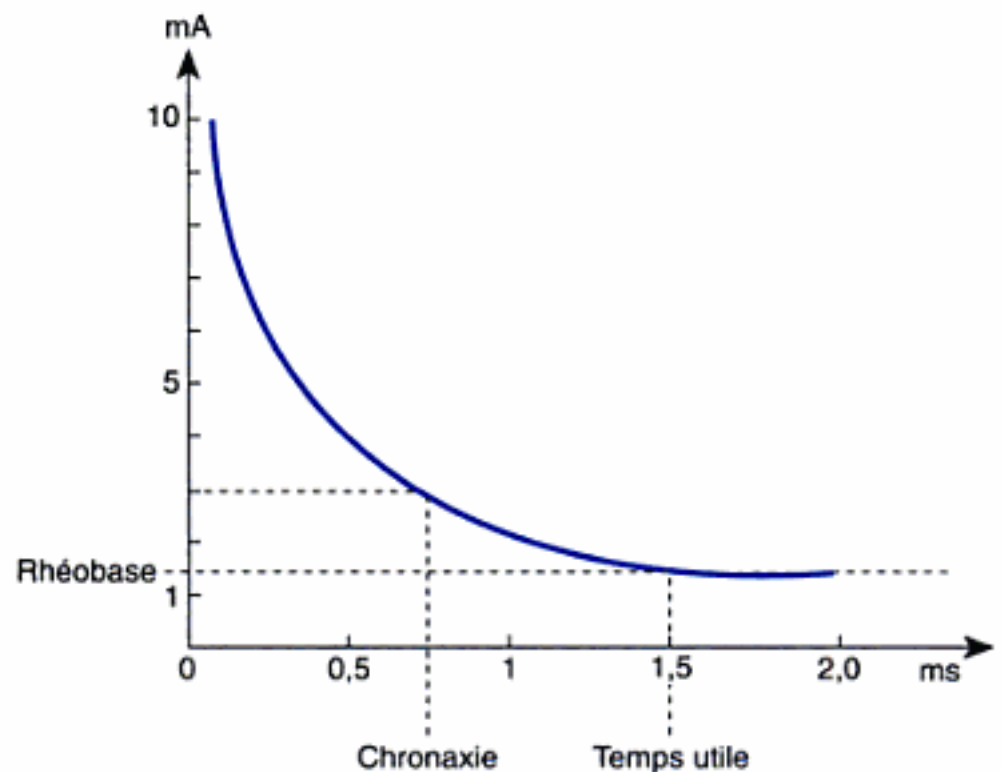


Fig. 4.2

Courbe intensité-durée de stimulation.

Au-dessous d'une certaine intensité, appelée rhéobase, la stimulation électrique n'est jamais efficace quel que soit le temps de passage du courant. Le temps utile est le temps pendant lequel doit être appliquée une stimulation d'intensité égale à la rhéobase. En pratique, on préfère déterminer la chronaxie qui correspond au temps pendant lequel doit être appliquée une stimulation d'une intensité égale au double de la rhéobase. La relation intensité-durée a le même aspect pour les différents types de fibres nerveuses (et même pour les fibres musculaires), seule diffère l'échelle de temps. La chronaxie est souvent utilisée pour caractériser l'excitabilité d'une fibre nerveuse ou musculaire. Par exemple, la chronaxie d'une fibre de gros diamètre (type A) est de 0,1 à 0,2 ms alors qu'elle est de 0,5 ms pour les fibres amyéliniques.

Même si elles ne déclenchent pas de réponse de la fibre nerveuse, les stimulations inférieures à l'intensité seuil modifient localement le potentiel de membrane. Ces changements de potentiels de membrane sont appelés potentiels électrotoniques ou gradués (fig. 4.3). On les appelle ainsi



car leur valeur dépend de l'intensité de stimulation. Lorsque leur amplitude atteint + 15 mV, c'est-à-dire que le potentiel de membrane se situe à - 55 mV, le potentiel membranaire se met à chuter rapidement et une réponse nerveuse propagée (potentiel d'action) apparaît. Le potentiel de membrane à partir duquel le potentiel d'action propagé apparaît est appelé : potentiel seuil ou seuil d'excitation.

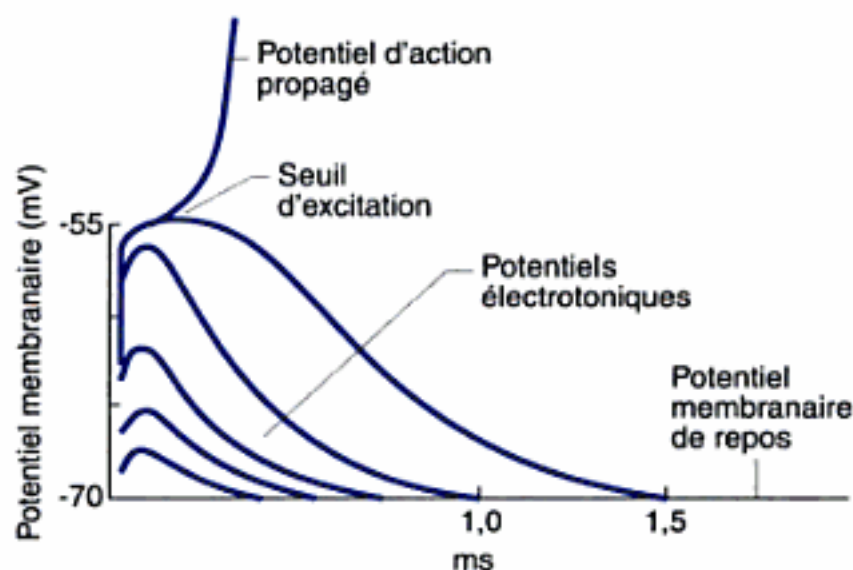


Fig. 4.3  
Potentiels électrotoniques.

■ L'efficacité d'une stimulation dépend aussi des changements du seuil d'excitabilité du neurone qui varie en fonction de l'état de polarisation de la membrane. Toutefois, pour faciliter la compréhension, ces changements du seuil d'excitabilité du neurone ne seront abordés qu'après avoir décrit le potentiel d'action de la fibre nerveuse.

#### 4. Potentiel d'action

Lorsqu'une stimulation répondant aux critères d'efficacité précédemment décrits est portée sur une fibre nerveuse, il apparaît une variation brève du potentiel de membrane qui passe de - 70 mV à + 30 mV. Cette variation de potentiel qui a donc une amplitude de l'ordre de 100 mV représente le potentiel d'action. C'est la propagation de ce potentiel d'action qui permet la transmission des messages nerveux plus communément appelé influx nerveux.

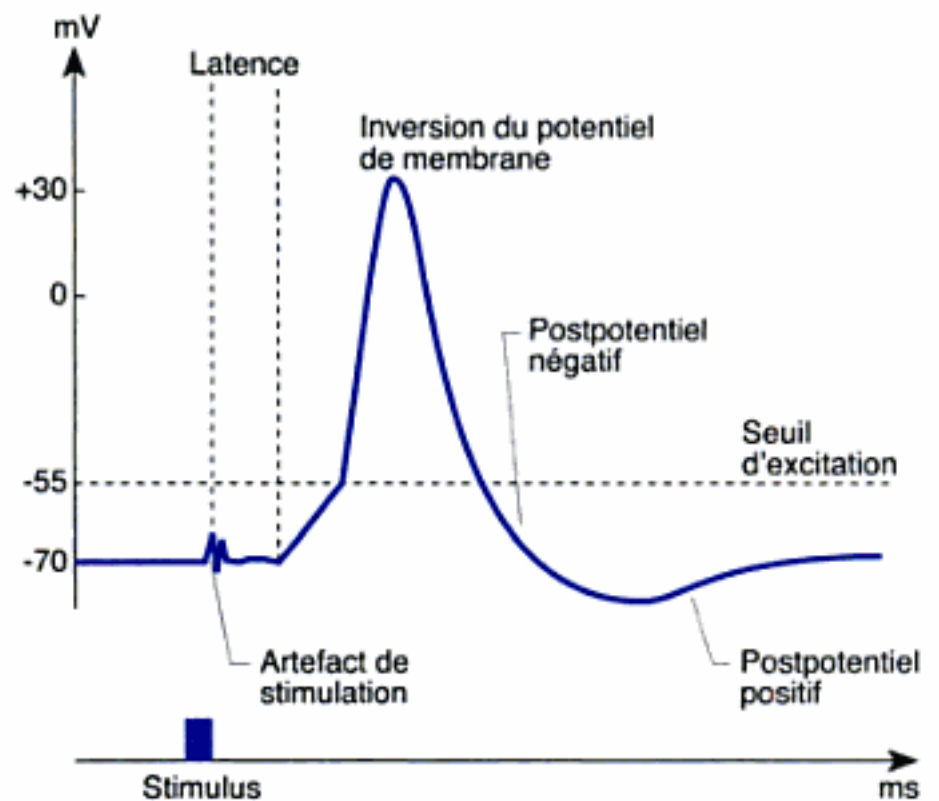
Le dispositif expérimental permettant de mettre en évidence un potentiel d'action comprend un système de stimulation et un système d'enregistrement qui comprend une électrode d'enregistrement placée à l'intérieur de la fibre nerveuse et une électrode de référence de surface reliées à un oscilloscope à rayons cathodiques.

##### a. Aspect et caractéristiques du potentiel d'action

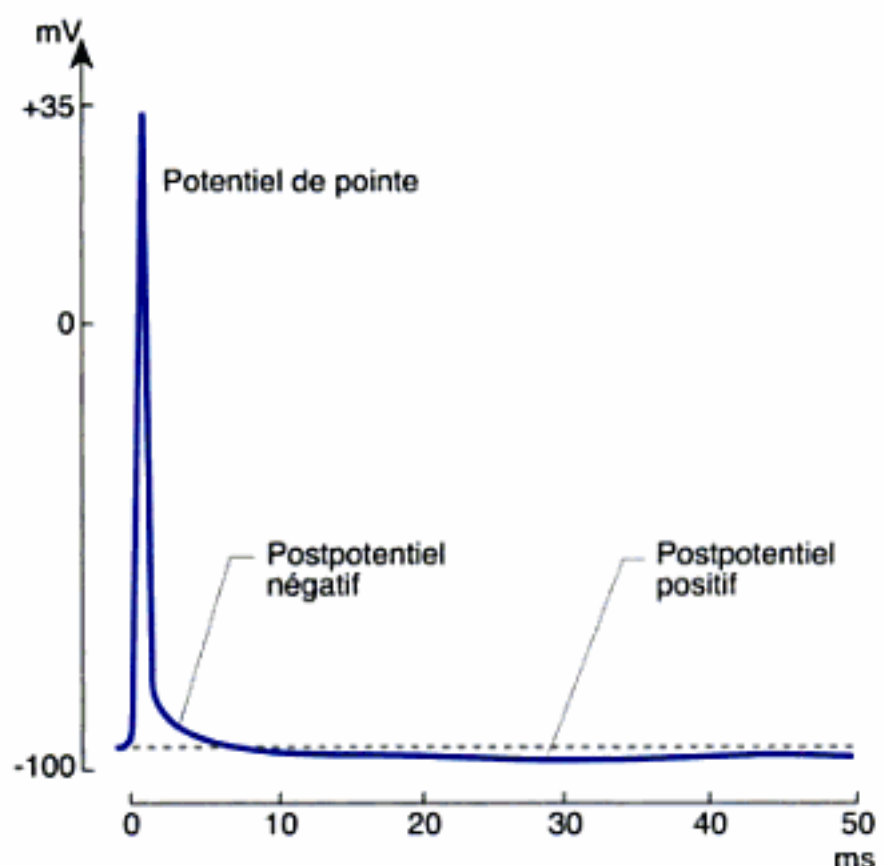
La première manifestation qui apparaît au niveau d'une fibre nerveuse sur laquelle est portée une stimulation répondant aux critères d'efficacité est une lente variation du potentiel de membrane qui permet d'atteindre le seuil d'excitation. À partir de ce niveau la variation de potentiel s'accélère jusqu'à atteindre environ + 35 mV : c'est la dépolarisation. Quelque dix millièmes de seconde après s'effectue la repolarisation pendant laquelle le potentiel de membrane retourne à sa valeur de repos. Au début, cette repolarisation s'effectue très rapidement puis plus lentement. Les phases de dépolarisation et de repolarisation rapides constituent le potentiel de pointe. La phase lente de la repolarisation correspond au postpotentiel négatif auquel fait suite une phase d'hyperpolarisation de faible amplitude et de longue durée, le postpotentiel positif. Sur la figure 4.4, l'échelle

de temps a été modifiée afin de visualiser les différentes composantes du potentiel d'action. En effet, si l'échelle de temps n'est pas modifiée, les différentes phases sont si rapides qu'il est difficile de les visualiser (fig. 4.5).

**Fig 4.4**  
Potentiel d'action obtenu à l'aide d'un dispositif d'enregistrement comprenant une électrode intracellulaire et représenté selon une échelle de temps modifiée pour permettre la visualisation des différentes phases.



**Fig. 4.5**  
Potentiel d'action représenté en fonction d'une échelle de temps réelle.





## 4 Physiologie générale

■ Les termes de postpotentiel négatif et postpotentiel positif peuvent paraître inappropriés dans la mesure où le postpotentiel positif est plus négatif que le postpotentiel négatif. Cela s'explique par le fait que les premiers enregistrements étaient réalisés avec un dispositif d'enregistrement ne comprenant que des électrodes extracellulaires. Dans ce cas, le postpotentiel positif correspond bien à une phase de potentiel positif et le postpotentiel négatif à une phase de potentiel négatif.

Durant le potentiel d'action, le seuil d'excitabilité du neurone varie. En effet, pendant la phase de variation lente du potentiel de membrane qui précède le potentiel de pointe, le seuil d'excitabilité est abaissé. À l'inverse, pendant la phase ascendante (dépolarisation) et pendant la majeure partie de la phase descendante (repolarisation) du potentiel de pointe, le neurone est réfractaire à la stimulation. En fait cette période réfractaire se subdivise en période réfractaire absolue et en période réfractaire relative. Pendant la période réfractaire absolue, qui s'étend du moment où le seuil d'excitation est atteint jusqu'au tiers de la repolarisation (1 ms), aucune stimulation quelle que soit son intensité ne peut exciter le neurone. Pendant la période réfractaire relative (5 ms) qui va de la fin de la période réfractaire absolue jusqu'au début du postpotentiel négatif, des stimulations d'intensité supérieure à la normale peuvent déclencher une excitation. Enfin, pendant le postpotentiel négatif, le seuil diminue de nouveau alors qu'il augmente pendant le postpotentiel positif. Le potentiel d'action d'une fibre nerveuse répond à la loi du tout ou rien. Cela signifie que son amplitude est indépendante de l'intensité de stimulation. En revanche, le nerf qui est constitué d'un ensemble de fibres nerveuses, répond à la loi de l'efficacité croissante puis maximale. En effet, lorsque des stimulations d'intensité croissante sont appliquées à un nerf, la réponse croît en amplitude en raison d'un recrutement progressif des fibres, puis atteint un maximum quand toutes les fibres sont recrutées. Enfin, l'aspect du potentiel d'action n'est ni spécifique de la nature de la stimulation ni de la nature de la fibre nerveuse.

### b. Mécanismes du potentiel d'action

Les phases de dépolarisation et de repolarisation du potentiel d'action s'expliquent par des changements de conductance (mesure de la perméabilité membranaire) de la membrane au  $\text{Na}^+$  et au  $\text{K}^+$  (fig. 4.6).

Avant le déclenchement du potentiel d'action, lorsque la membrane est au repos, la conductance du  $\text{K}^+$  est 50 à 100 fois supérieure à celle du  $\text{Na}^+$ . Ensuite au début du potentiel d'action, il apparaît brutalement une augmentation de la conductance au  $\text{Na}^+$  (500 à 5 000 fois) qui permet une entrée massive de  $\text{Na}^+$  dans la fibre et donc l'inversion du potentiel de membrane (dépolarisation). Très rapidement, la conductance du  $\text{Na}^+$  diminue alors que celle du  $\text{K}^+$  atteint son maximum ; le  $\text{K}^+$  sort de la cellule, et le potentiel de membrane revient à son niveau de repos (repolarisation). Contrairement à la conductance du  $\text{Na}^+$  qui décroît très rapidement, la conductance du  $\text{K}^+$  reste élevée plusieurs millisecondes ce qui permet une fuite accrue d'ions  $\text{K}^+$  responsable de l'hyperpolarisation observée pendant le postpotentiel positif.

Ces changements de conductances s'expliquent par des modifications d'activité des canaux  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  voltage dépendants.

Les canaux  $\text{Na}^+$  possèdent deux portes, une porte d'activation située côté externe et une porte d'inactivation située côté interne. Lorsque le potentiel de membrane est de  $-70$  mV (potentiel de repos), la porte d'activation est fermée et s'oppose à l'entrée de  $\text{Na}^+$ , tandis que la porte d'inactivation est ouverte. Si une stimulation engendre une dépolarisation supérieure à  $7$  mV, elle active le canal, et dès lors que le potentiel seuil est atteint, elle provoque une ouverture brutale de la porte d'activation. À ce moment là, la perméabilité membranaire augmente brutalement et les ions  $\text{Na}^+$  peuvent s'engouffrer dans la fibre nerveuse : c'est la dépolarisa-



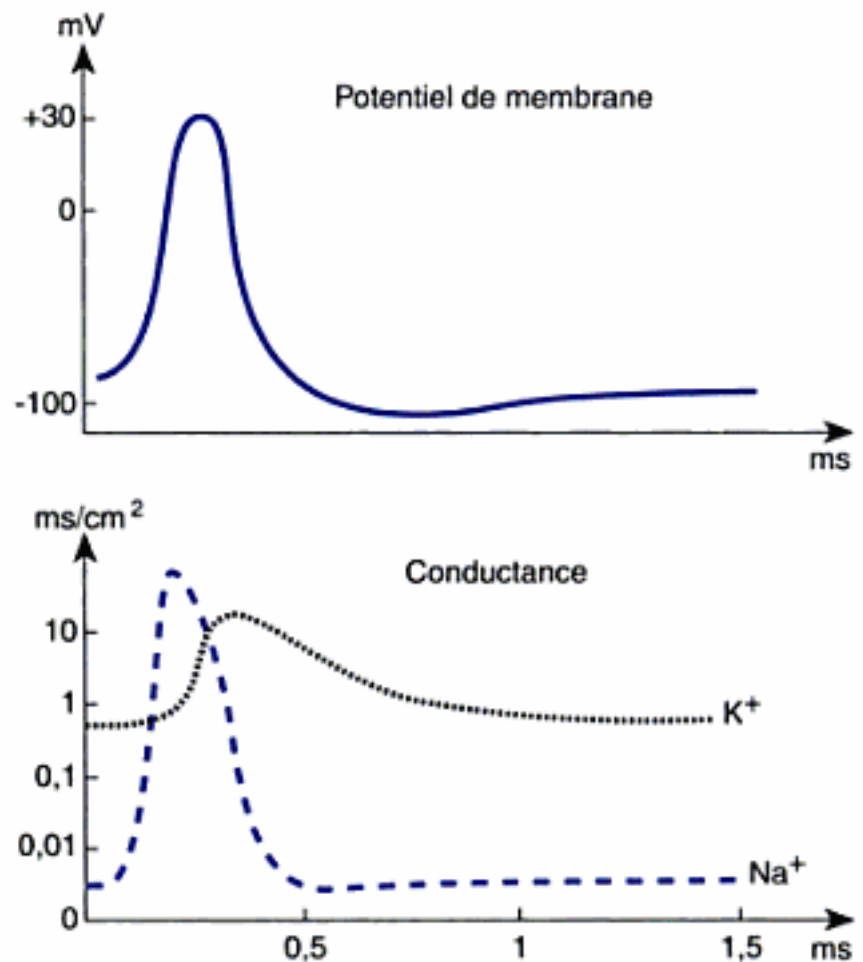


Fig. 4.6

Changements de la conductance du  $\text{Na}^+$  et du  $\text{K}^+$  pendant le potentiel d'action.

tion. Cependant, la variation de potentiel qui a ouvert le canal  $\text{Na}^+$  inactive celui-ci en faisant basculer la porte d'inactivation environ dix millièmes de seconde après son ouverture. Cela a pour effet de bloquer l'entrée des ions  $\text{Na}^+$  et le potentiel de membrane se rapproche du potentiel de repos : c'est le début de la repolarisation.

Les canaux  $\text{K}^+$  possèdent une seule porte située côté interne. Lorsque la membrane est à son potentiel de repos, la porte est fermée et les ions  $\text{K}^+$  ne peuvent pas sortir de la fibre nerveuse. Lors d'une stimulation, les canaux  $\text{K}^+$  s'ouvrent lentement et permettent la sortie lente des ions  $\text{K}^+$ . Toutefois, du fait de la lenteur de leur ouverture, les canaux  $\text{K}^+$  sont ouverts quand les canaux  $\text{Na}^+$  se sont déjà refermés. À ce moment là, l'entrée des ions  $\text{Na}^+$  a diminué et la sortie des ions  $\text{K}^+$  est augmentée, ce qui a pour conséquence d'accélérer la repolarisation et de permettre le retour du potentiel de membrane à sa valeur de repos. Ensuite les canaux potassiques restent ouverts quelques millisecondes, ce qui entraîne un excès d'ions positifs à l'extérieur responsable de l'hyperpolarisation correspondant au postpotentiel positif.

L'ouverture et la fermeture lentes des canaux  $\text{K}^+$  permettent d'expliquer le phénomène d'accommodation. En effet, si la stimulation est suffisamment brutale, elle engendre une ouverture rapide des canaux  $\text{Na}^+$  qui ne peut pas être contrebalancée par l'ouverture des canaux  $\text{K}^+$ , et la fibre nerveuse se dépolarise. Si au contraire la stimulation est progressive, elle induit une ouverture graduelle des canaux  $\text{Na}^+$  qui est contrebalancée par l'ouverture des canaux  $\text{K}^+$ , et la fibre ne se dépolarise pas.

Enfin, la distribution des canaux  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  voltage-dépendant varie en fonction de la zone de la fibre nerveuse et du type de fibre nerveuse. Ainsi dans une fibre myélinisée, les canaux  $\text{Na}^+$  sont surtout concentrés au niveau des nœuds de Ranvier, environ 2 000 à 12 000 par  $\mu\text{m}^2$  de



membrane, alors que l'on en compte que 50 à 75 au niveau du corps cellulaire. Le long de l'axone des fibres amyéliniques le nombre moyen est de 110.

### 5. Conduction nerveuse

Dans l'organisme, la transmission de l'influx nerveux s'effectue grâce à la propriété qu'ont les cellules nerveuses de propager le potentiel d'action. Le potentiel d'action propagé correspond à un flux de courant circulaire qui occupe sur la surface de l'axone un segment de quelques millimètres. Cette propriété de conduction des cellules nerveuse peut se mettre en évidence à l'aide d'un dispositif d'enregistrement placé à distance du système de stimulation. Dans ces conditions, lorsqu'une stimulation efficace est portée sur la cellule nerveuse, il est possible d'enregistrer un potentiel d'action avec un délai qui est fonction de la distance entre le point de stimulation et le dispositif d'enregistrement et du type de fibre nerveuse. Ce délai correspond au temps de latence. Connaissant la distance qui sépare le système de stimulation du dispositif d'enregistrement et le temps de latence, on peut calculer la vitesse de conduction de la fibre nerveuse.

■ Lorsque l'influx se propage, il ne peut pas dépolariser la région située en arrière car elle se trouve en période réfractaire.

#### a. Mécanisme de la conduction

Le mécanisme de la conduction nerveuse est basé sur l'apparition de courants locaux induits par le potentiel d'action (fig. 4.7). Les charges positives des portions de membrane situées en avant et en arrière du potentiel d'action s'écoulent dans la région d'électronégativité que constitue le potentiel d'action. Il en résulte une augmentation du potentiel de membrane qui, lorsqu'il atteint le seuil d'excitation, entraîne l'activation des canaux  $\text{Na}^+$  voltage dépendants. À ce moment, la perméabilité au  $\text{Na}^+$  augmente brutalement et le potentiel d'action est recréé. Ainsi, la propagation du potentiel d'action est en fait une « autopropagation » qui est la conséquence indirecte de l'extension de courants locaux.

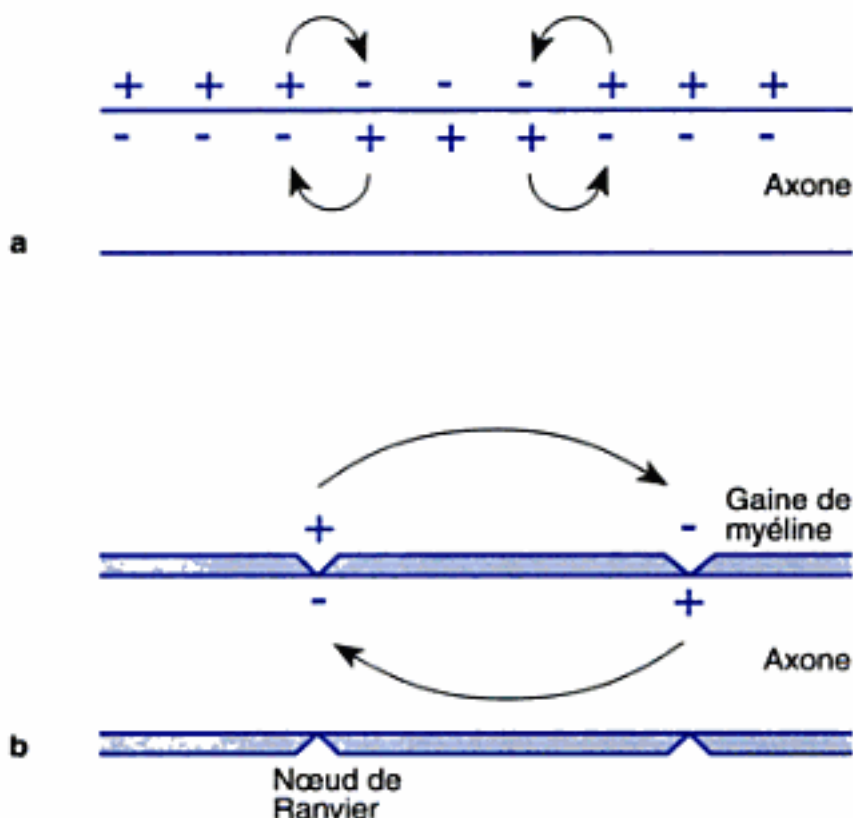


Fig. 4.7

Mécanismes de propagation du potentiel d'action.  
a. Axone amyélinique.  
b. Axone myélinisé.



### b. Influence de la gaine de myéline

Dans les axones amyéliniques, toute la surface de la fibre nerveuse participe aux mouvements ioniques et le potentiel d'action se propage de proche en proche. La vitesse de conduction est lente, de l'ordre de 0,5 à 2 m/s. Dans les fibres myélinisées, du fait de la gaine de myéline qui joue le rôle d'isolant, les ions ne peuvent traverser la membrane qu'au niveau des nœuds de Ranvier. Ainsi, les mouvements ioniques ne peuvent s'effectuer que d'un nœud de Ranvier à un autre (voir fig. 4.7). La dépolarisation se fait par sauts successifs d'où le terme de conduction saltatoire. Ce mode de conduction permet d'augmenter la vitesse de conduction qui se situe entre 2 et 120 m/s selon le type de fibre myélinisée. Enfin, la gaine de myéline en réduisant le métabolisme nécessaire au rétablissement des gradients de concentration ionique permet une économie d'énergie pour la fibre nerveuse.

### c. Caractéristiques de la conduction

La vitesse de conduction varie en fonction du type de fibre nerveuse alors qu'elle reste constante pour un type de fibre nerveuse donné. Elle n'est pas influencée par le type ou l'intensité de stimulation. Dans un nerf, le potentiel d'action n'est pas propagé aux fibres adjacentes : on dit que la conduction est isolée. Lorsqu'une stimulation est portée sur un axone, la conduction peut se faire dans les deux sens, vers l'extrémité de l'axone (conduction orthodromique) et vers le corps cellulaire (conduction antidromique). On dit que la conduction est indifférente. Contrairement aux axones, les synapses chimiques sont unidirectionnelles, c'est-à-dire qu'elles ne conduisent que dans un seul sens, et dans une chaîne de neurones, un influx antidromique ne peut franchir la première synapse. *In vivo*, la conduction des influx nerveux s'effectue normalement dans le sens orthodromique car la dépolarisation naît au niveau du corps cellulaire. Enfin, la conduction de l'influx nerveux se fait sans décrement ce qui signifie que l'amplitude du potentiel d'action reste identique tout le long de l'axone.

## 6. Potentiel d'action des nerfs mixtes

Les nerfs périphériques des mammifères sont composés de plusieurs types d'axones qui ont des vitesses de conduction différentes (voir tableau 4.1). Ainsi, le potentiel d'action d'un nerf mixte présente des caractéristiques très différentes du potentiel d'action de la fibre nerveuse. D'une part, le potentiel d'action du nerf répond à la loi de l'efficacité croissante puis maximale, c'est-à-dire que lorsqu'on stimule un nerf avec des intensités croissantes, l'amplitude du potentiel augmente en raison du recrutement des fibres nerveuses jusqu'à un maximum qui correspond au recrutement de toutes les fibres. Le stimulus qui permet le recrutement de tous les axones est appelé stimulus maximal. D'autre part, le potentiel d'action des nerfs mixtes se distingue du potentiel d'action de la fibre nerveuse dans la mesure où il présente plusieurs pics : il s'agit donc d'un potentiel polyphasique (fig. 4.8). Cela s'explique par la présence de fibres nerveuses de vitesses de conduction différentes. Par conséquent, lorsque toutes les fibres sont stimulées, les influx transmis par les fibres à conduction rapides arrivent au niveau de l'électrode d'enregistrement plus tôt que ceux transmis par les fibres à conduction plus lente. Plus la distance



## 4 Physiologie générale

entre le point de stimulation et le dispositif d'enregistrement augmente, plus les pics du potentiel polyphasique sont séparés. De plus, le nombre et l'amplitude des pics varient selon le type de fibres qui constituent le nerf mixte et pour des stimulations d'intensité sous-maximale, la forme du potentiel d'action polyphasique dépend aussi du nombre et du type de fibres stimulées.

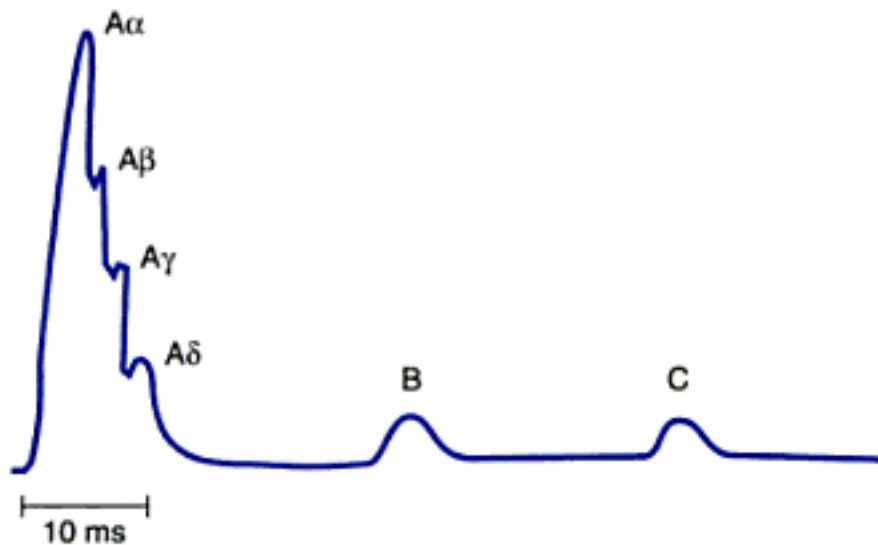


Fig. 4. 8

Potentiel d'action polyphasique d'un nerf mixte.

### B. Neuroglie

La neuroglie est constituée de cellules gliales qui constituent le tissu de soutien des neurones. Ces cellules sont environ 10 à 15 fois plus nombreuses que les neurones. Les cellules de Schwann sont des cellules gliales que l'on trouve au niveau du système nerveux périphérique. Dans le système nerveux central, la neuroglie est constituée de trois types de cellules : les astrocytes qui envoient des prolongements vers les vaisseaux sanguins, les synapses et la surface des cellules nerveuses ont un rôle trophique sur les neurones ; les oligodendrocytes qui participent à l'élaboration de la gaine de myéline ; et la microglie qui joue le rôle de cellules phagocytaires.

## POINTS CLÉS

- ▶ Les cellules nerveuses transmettent les informations sous forme de potentiels d'action générés par un stimulus d'une intensité seuil minimale. Des stimulations supérieures à ce seuil génèrent des potentiels d'action d'amplitude d'emblée maximale (loi du « tout ou rien »).
- ▶ Le potentiel d'action, dont la durée est d'environ 1 ms, est induit par une augmentation de la perméabilité de la membrane au sodium qui résulte de l'ouverture des canaux sodiques voltage-dépendants.
- ▶ Après le passage d'un potentiel d'action, il existe pendant environ 1 ms une période d'inexcitabilité appelée période réfractaire absolue. À la suite de la période réfractaire absolue, l'axone est moins excitable que la normale. Cette période s'appelle période réfractaire relative.
- ▶ Les axones de gros diamètre conduisent plus rapidement que les axones de petit diamètre. Les axones myélinisés, qui propagent le potentiel d'action par conduction saltatoire, conduisent les influx plus vite que les axones non myélinisés.
- ▶ Un stimulus électrique porté sur un nerf génère un potentiel d'action composé qui est la somme de l'activité des fibres nerveuses présentes dans le nerf. Les potentiels d'action composés augmentent en amplitude avec l'augmentation de l'intensité de stimulation jusqu'à ce que tous les axones du nerf soient recrutés.



## II. Muscle squelettique

La cellule musculaire, comme le neurone, est une cellule excitable qui peut être stimulée par des excitants chimique, électrique ou mécanique. Sa stimulation génère un potentiel d'action qui, en se propageant le long de la membrane (sarcolemme), provoque le déclenchement de la contraction musculaire. La contraction musculaire implique plusieurs protéines contractiles en particulier l'actine et la myosine. La myosine grâce à sa propriété d'hydrolyser l'adénosine triphosphate (ATP) joue un rôle déterminant pour permettre la transformation d'énergie chimique en énergie mécanique.

Dans l'organisme, il existe trois types de muscles : le muscle squelettique, le muscle cardiaque, et le muscle lisse. Le muscle squelettique est constitué de cellules musculaires (ou fibres musculaires) qui présentent une striation transversale et qui n'ont pas de connexions entre elles. Les muscles squelettiques représentent environ 40 % du poids du corps et participent de façon importante à la dépense énergétique de l'organisme en particulier au cours de l'exercice musculaire. Ils sont sous le contrôle de la volonté et ne peuvent pas se contracter en l'absence d'innervation. Ils interviennent dans les mouvements et la posture mais aussi dans les fonctions végétatives (comme par exemple les muscles respiratoires) et la thermogénèse puisque lors de la contraction, 75 à 80 % de l'énergie apparaît sous forme de chaleur. Le muscle cardiaque (myocarde) possède aussi une striation transversale, mais il se comporte comme un syncytium. À la différence du muscle squelettique, il peut se contracter en l'absence de stimulation nerveuse externe, car il contient des cellules douées d'une activité rythmique spontanée. Enfin, le muscle lisse qui ne possède pas de striation transversale se trouve surtout dans la plupart des viscères comme le tube digestif, les bronches, les artères... Il fonctionne lui aussi comme un syncytium et possède des cellules qui ont une activité rythmique.

### A. Structure

Le muscle squelettique est constitué de fibres musculaires qui sont des cellules cylindriques polynucléées dont le diamètre est compris entre 10 et 100  $\mu\text{m}$  et la longueur peut aller de quelques millimètres à plusieurs centimètres (fig. 4.9). Elles s'étendent généralement sur toute la longueur du muscle et sont disposées en parallèle entre les extrémités tendineuses du muscle de sorte que les forces générées par leur contraction s'additionnent. Chaque fibre musculaire reçoit une seule terminaison nerveuse provenant d'un motoneurone médullaire.

Chaque fibre musculaire est entourée par une membrane : le sarcolemme. C'est à ce niveau qu'apparaît le potentiel de plaque motrice généré par le motoneurone puis le potentiel d'action propagé. Le sarcolemme présente à intervalles réguliers des invaginations, appelées système tubulaire transverse ou système T, qui s'enfoncent en profondeur à l'intérieur de la fibre musculaire. Lorsque la fibre musculaire est stimulée, ce système se dépolarise comme le reste du sarcolemme et permet le déclenchement du couplage excitation-contraction.

Les fibres musculaires sont constituées de plusieurs milliers de myofibrilles qui sont des éléments allongés cylindriques disposés longitudinalement dans la fibre musculaire (fig. 4.9). Les myofibrilles présentent une



## 4 Physiologie générale

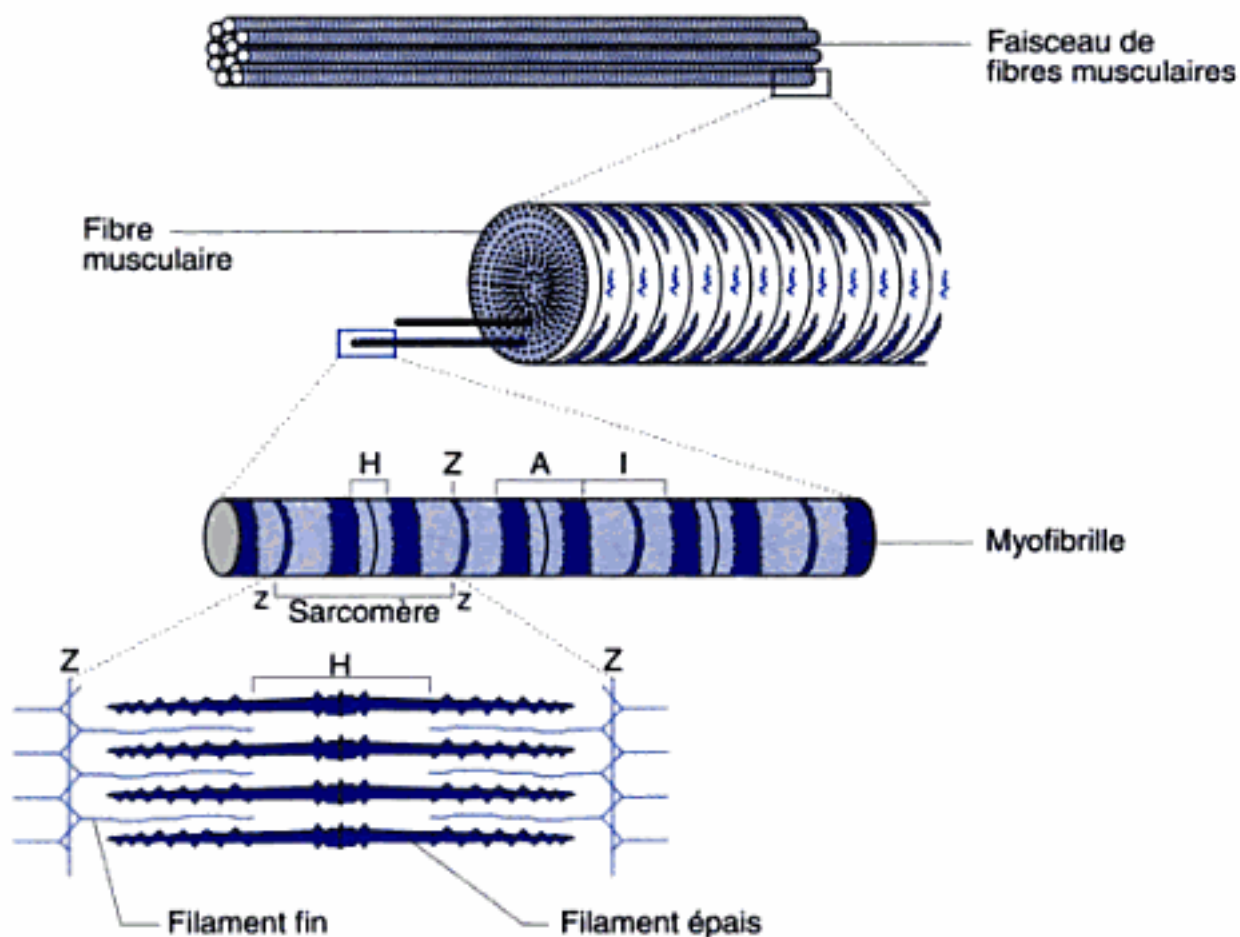


Fig. 4.9  
Structure du muscle  
squelettique.

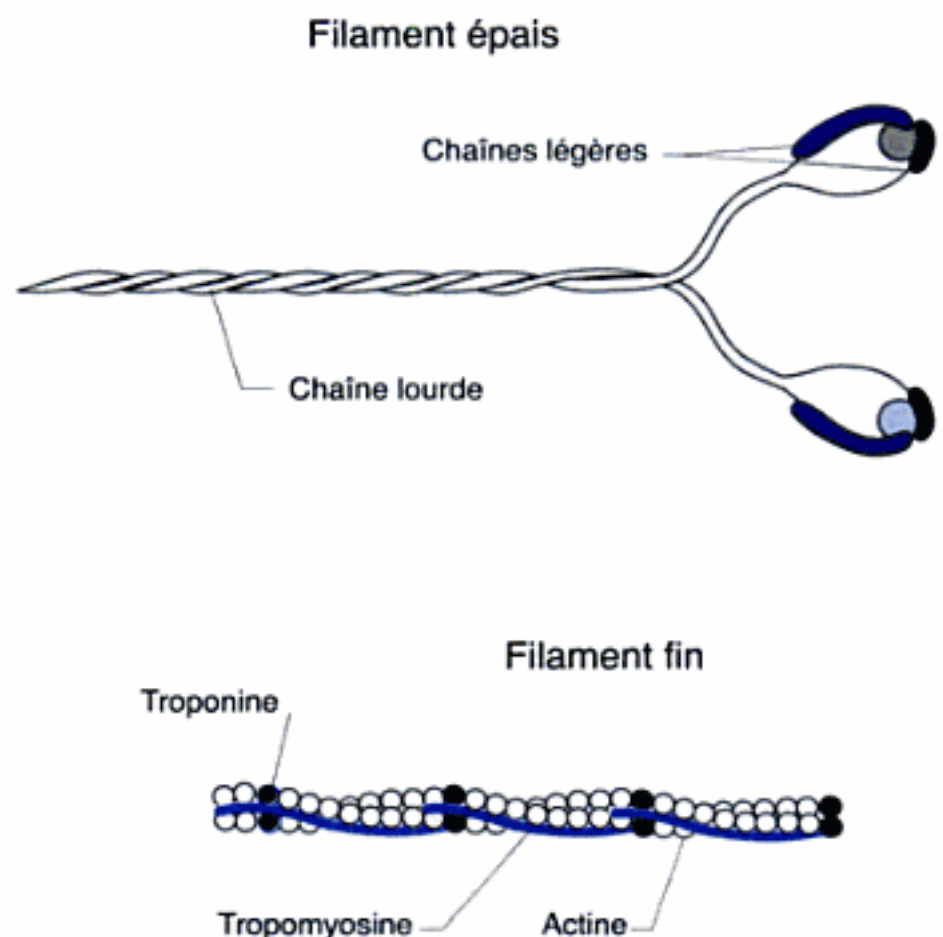
alternance de bandes sombres (bande A) et de bandes claires (bande I) qui donnent un aspect strié transversal au muscle squelettique. Cette striation s'explique par le fait que les différentes parties des myofibrilles n'ont pas les mêmes indices de réfraction. La bande I est divisée en deux par la strie Z et la zone délimitée par deux stries Z (une bande A et deux demi-bandes I) constitue le sarcomère. Le sarcomère est l'unité fonctionnelle contractile du muscle. La bande A est traversée en son centre par la bande H au milieu de laquelle se trouve la ligne M.

Chaque myofibrille est constituée de filaments plus petits disposés côte à côte : les filaments épais et les filaments fins (fig. 4.9). L'alignement des filaments épais forme la bande A et celui des filaments fins constitue la bande I. Les bandes H sont les zones où les filaments fins et les filaments épais ne se chevauchent pas lorsque le muscle est au repos. Les stries Z coupent transversalement les myofibrilles et s'attachent aux filaments fins. Dans un sarcomère, il existe une superposition partielle des filaments fins et des filaments épais de telle sorte que dans la zone de chevauchement, chaque filament épais est entouré de six filaments fins disposés hexagonalement.

Les filaments épais sont constitués par un assemblage longitudinal de 300 à 400 molécules de myosine (fig. 4.10). Chaque molécule de myosine est formée de deux chaînes protéiques lourdes et de quatre chaînes protéiques légères. Les deux chaînes lourdes sont enroulées en double hélice et une de leur extrémité qui est repliée se combine à deux chaînes légères pour former la tête de la molécule de myosine. Ainsi, à l'extrémité de la double hélice, il existe deux têtes de myosine côte à côte. Les têtes de myosine possèdent deux caractéristiques essentielles dans le développement des mécanismes moléculaires de la contraction, à savoir de contenir un site de liaison pour l'actine et un site catalytique hydrolysant l'ATP. L'autre extrémité de la molécule de myosine constitue la queue. Dans le

sarcomère, les molécules de myosine sont disposées tête bêche de telle manière que le centre du filament épais ne contient que des queues de myosine. Une portion de la partie hélicoïdale de la myosine déborde sur les côtés avec la tête. Elle permettra de former le pont d'union transversal avec l'actine lors de la contraction musculaire.

Les filaments fins sont composés de trois éléments protéiques : l'actine, la tropomyosine et la troponine (fig. 4.10). Les molécules d'actine sont polymérisées en deux chaînes disposées en double hélice. Dans le sillon formé par les deux chaînes d'actine, se trouvent deux polymères de tropomyosine, qui recouvrent au repos les sites actifs de l'actine. Enfin, à intervalles réguliers le long de la molécule de tropomyosine, est disposé un complexe de troponine. Ce complexe comprend trois sous-unités : la troponine I qui a une grande affinité pour l'actine et qui est à l'origine de l'inhibition de l'interaction entre la myosine et l'actine, la troponine C qui contient les sites de liaison pour le  $\text{Ca}^{2+}$ , et la troponine T qui lie les deux sous-unités précédentes à la tropomyosine. Ainsi, ce complexe de troponine permet la liaison de la tropomyosine à l'actine et l'affinité élevée de la troponine C pour le  $\text{Ca}^{2+}$  est directement impliquée dans le déclenchement des phénomènes de la contraction musculaire.



**Fig. 4. 10**

Structure des filaments épais (en haut) et des filaments fins (en bas).

Le cytoplasme de la cellule musculaire (sarcoplasme) contient, outre les composants intracellulaires habituels, de grandes quantités de potassium, de magnésium, de phosphates, d'enzymes impliquées dans le métabolisme et des substrats énergétiques : ATP, créatine phosphate (CP), glycogène et lipides. On trouve aussi dans le sarcoplasme de la myoglobine qui fixe de l'oxygène et de nombreuses mitochondries qui témoignent de la nécessité d'un apport d'énergie important pour la contraction.



■ En plus des protéines contractiles qui viennent d'être décrites, il existe dans le muscle d'autres protéines qui jouent un rôle de support et d'ancrage de l'appareil contractile au sarcolemme et à la matrice extracellulaire. Parmi celles-ci, on trouve notamment la dystrophine qui lie les filaments fins d'actine au sarcolemme. Son absence est à l'origine d'une dystrophie musculaire génétique la plus fréquente : la dystrophie musculaire de Duchenne.

■ Des facteurs tels que le vieillissement, l'inactivité ou l'entraînement et des pathologies peuvent modifier la proportion de fibres de type I et de fibres de type II dans les muscles. Par exemple, une personne qui pratique régulièrement des exercices de longue durée aura des muscles essentiellement constitués de fibres de type I alors que celle qui pratique des exercices courts et puissants aura surtout des muscles constitués de fibres de type II.

Le réticulum endoplasmique est particulièrement dense dans la fibre musculaire et constitue un réseau de canalicules qui entourent les myofibrilles. Le réticulum endoplasmique et le système T constituent le système sarcotubulaire. Au niveau des extrémités du sarcomère et à proximité du système T, les canalicules s'anastomosent et forment les citernes terminales qui contiennent une concentration importante de  $\text{Ca}^{2+}$ . Le système sarcotubulaire joue un rôle capital dans le couplage excitation-contraction.

Enfin, dans le muscle squelettique, toutes les fibres musculaires ne présentent pas les mêmes caractéristiques biochimiques, histologiques, enzymologiques et physiologiques. Ainsi, on distingue deux grands types de fibres musculaires.

### 1. Fibres de type I

Ce sont des fibres musculaires qui contiennent beaucoup de mitochondries et de myoglobine ce qui explique leur coloration rouge. Elles sont riches en glycogène et en triglycérides, et sont entourées d'un réseau capillaire dense. Elles ont un métabolisme essentiellement de type oxydatif. Les muscles qui ont une proportion élevée de ces fibres sont appelés muscles rouges. Ils se caractérisent par une faible fatigabilité et des contractions lentes et prolongées. Ces muscles servent dans le maintien de la posture.

### 2. Fibres de type II

Ces fibres ont plus de myofibrilles que les fibres de type I et ont une capacité de pompage de  $\text{Ca}^{2+}$  du réticulum sarcoplasmique supérieure. La quantité de glycogène y est comparable mais par contre elles ne possèdent pas de triglycérides. Les mitochondries sont peu abondantes et le réseau capillaire peu développé. Ces fibres musculaires ont un métabolisme essentiellement de type glycolytique. Les muscles qui sont constitués majoritairement de ces fibres sont appelés muscles blancs. Lorsqu'ils sont activés, ils répondent par une contraction rapide en développant une tension élevée, mais ils sont rapidement fatigables. Ces muscles sont surtout impliqués dans les mouvements fins et précis. Parmi, les fibres de type II, on distingue deux sous-types : les fibres de type IIa et les fibres de type IIb. Les fibres de type IIb représentent la forme type des fibres II et sont souvent appelées fibres glycolytiques rapides. Les fibres de type IIa sont des fibres qui possèdent des caractéristiques intermédiaires entre les fibres IIb et I sont généralement appelées fibres glycolytiques lentes.

### B. Organisation en unités motrices

Dans le muscle squelettique, les fibres musculaires sont regroupées en plusieurs unités motrices. Une unité motrice comprend le motoneurone médullaire et toutes les fibres musculaires qu'il innerve. Elle constitue l'unité fonctionnelle du muscle. La quantité d'unités motrices peut varier de 50 à 2 000 par muscle squelettique. Le nombre de fibres musculaires dans une unité motrice dépend de la taille et de la finesse d'action du muscle. Ainsi, les muscles responsables de mouvements fins, tels que les muscles de la main ou les muscles oculomoteurs, ont peu de fibres musculaires par unité motrice. À l'inverse, dans les muscles impliqués dans des mouvements grossiers ou dans la posture comme le muscle quadri-



ceps, le nombre de fibres musculaires par unité motrice est beaucoup plus important. Dans une unité motrice, toutes les fibres musculaires ont les mêmes propriétés physiologiques, histologiques, biochimiques et enzymologiques et elles sont toutes activées de façon simultanée quand le motoneurone est activé. En fonction du type de fibre musculaire qui constitue l'unité motrice, on distingue des unités motrices rapides (fibres de type II) et des unités motrices lentes (fibres de type I). Les unités motrices rapides sont constituées par des motoneurones de grosse taille à conduction rapide tandis que les unités motrices lentes ont des motoneurones de petite taille à conduction lente. Au cours du mouvement, les unités motrices lentes sont activées en premier, puis lorsque le mouvement devient plus vigoureux, les unités motrices rapides sont recrutées. Ce mécanisme de recrutement progressif des unités motrices permet d'expliquer la gradation de la force musculaire au cours du mouvement.

■ L'activation des unités motrices peut être étudiée par l'électromyographie. Cette technique consiste à étudier l'activité électrique du muscle en utilisant des électrodes placées sur la surface de la peau au-dessus du muscle étudié ou à l'aide d'aiguilles hypodermiques reliées à un oscilloscope à rayons cathodiques.

### C. Potentiel d'action

Les mécanismes impliqués dans la production et la propagation du potentiel d'action de la fibre musculaire sont globalement comparables à ceux qui ont été décrits dans la cellule nerveuse. Les différences portent essentiellement sur la durée du potentiel d'action et la vitesse à laquelle il est propagé. En effet, la durée du potentiel d'action est plus longue (1 à 5 ms) et la vitesse de propagation (3 à 5 m/s) est plus lente pour la fibre musculaire que pour les fibres nerveuses myélinisées. Le potentiel d'action de la fibre musculaire naît dans la partie médiane au niveau de la jonction neuromusculaire et se propage de façon bidirectionnelle vers les deux extrémités de la fibre.

Enfin, l'amplitude du potentiel d'action obtenu sur un muscle entier est proportionnelle à l'intensité de la stimulation.

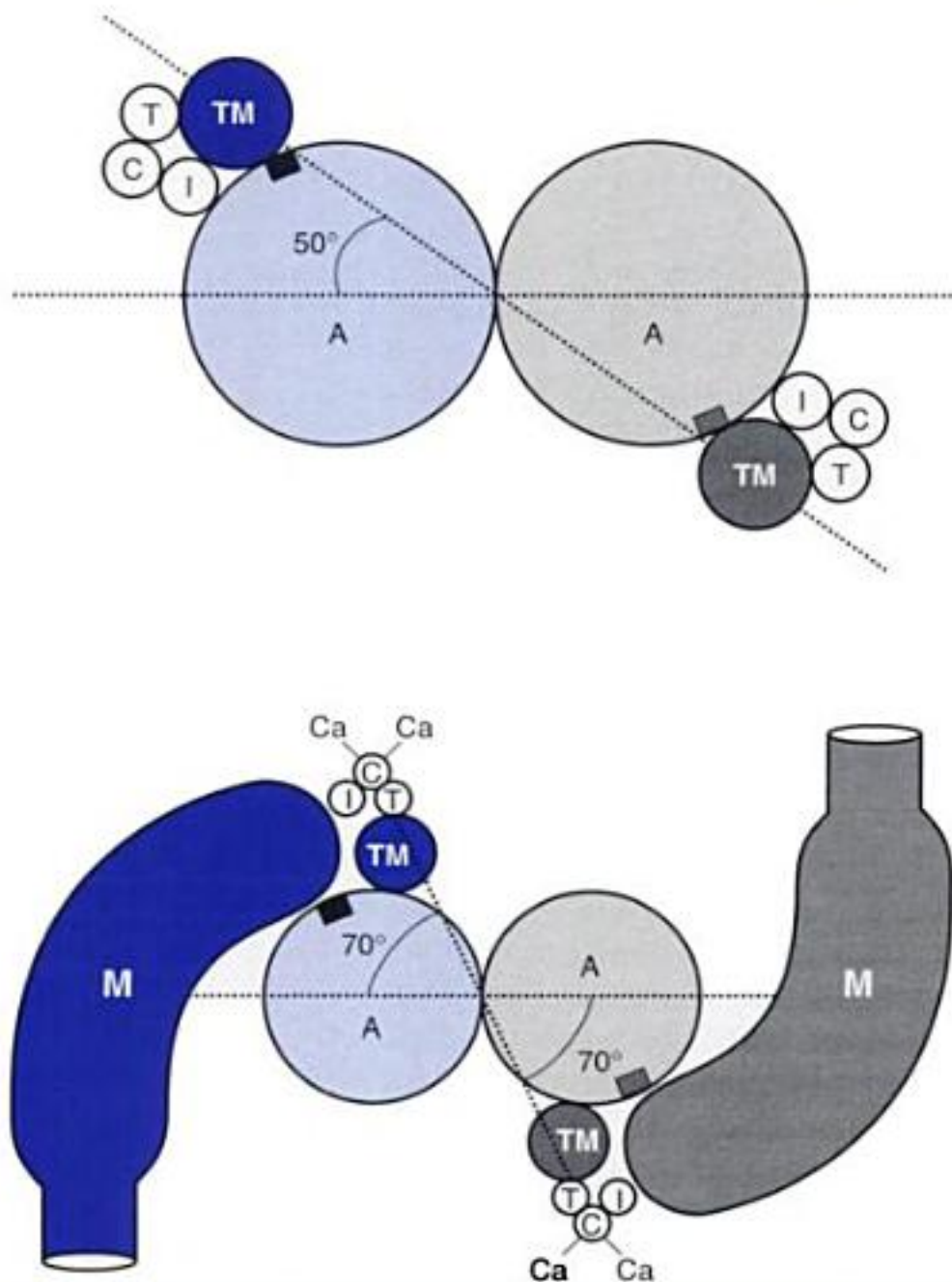
### D. Couplage excitation-contraction

Le couplage excitation-contraction correspond à l'ensemble des processus qui permettent le déclenchement de la contraction musculaire.

Le potentiel d'action en se propageant à la surface de la fibre nerveuse va dépolariser la membrane des tubules T ce qui va activer le réticulum sarcoplasmique *via* les récepteurs dihydropyridine qui sont des canaux calciques ( $\text{Ca}^{2+}$ ) sensibles au voltage de la membrane. Il en résulte une libération de  $\text{Ca}^{2+}$  contenu dans les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique du fait de l'ouverture des récepteurs ryanodine. Les ions  $\text{Ca}^{2+}$  ainsi libérés diffusent dans le sarcoplasme vers les myofibrilles et en se fixant sur la troponine C vont déclencher la contraction musculaire (fig. 4.11). En effet, lorsque le muscle est au repos, la tropomyosine recouvre les sites par lesquels les têtes de myosine se lient à l'actine en raison de la liaison entre la troponine I et l'actine. Ainsi, en empêchant l'interaction entre la myosine et l'actine, le complexe troponine-tropomyosine joue le rôle de protéine inhibitrice de la contraction musculaire. Lorsque le  $\text{Ca}^{2+}$  libéré par le réticulum se lie à la troponine C, il se produit une modification de la liaison entre la troponine I et l'actine qui permet à la tropomyosine de démasquer les sites auxquels peuvent se lier les têtes de myosine (fig. 4.11). Les mécanismes moléculaires de la contraction musculaire peuvent alors se dérouler.



## 4 Physiologie générale



**Fig. 4.11**  
**Représentation, en coupe transversale,**  
**des relations entre l'actine, la**  
**tropomyosine et la myosine.**  
 En haut : en absence de libération de Ca<sup>2+</sup>  
 En bas : lors de la libération de Ca<sup>2+</sup>  
 I, T, C : sous unités de troponine ; TM :  
 tropomyosine ; A : actine ; M : myosine ;  
 Ca : calcium.

■ Pour qu'une contraction musculaire puisse être maintenue, le muscle doit recevoir une série continue de potentiels d'action de manière à conserver un niveau élevé de Ca<sup>2+</sup> dans le sarcoplasme. Toutefois, en cas d'inhibition du transport du Ca<sup>2+</sup> dans le réticulum, le muscle peut rester contracté même s'il n'y a plus de potentiel d'action : on parle alors de contracture musculaire.

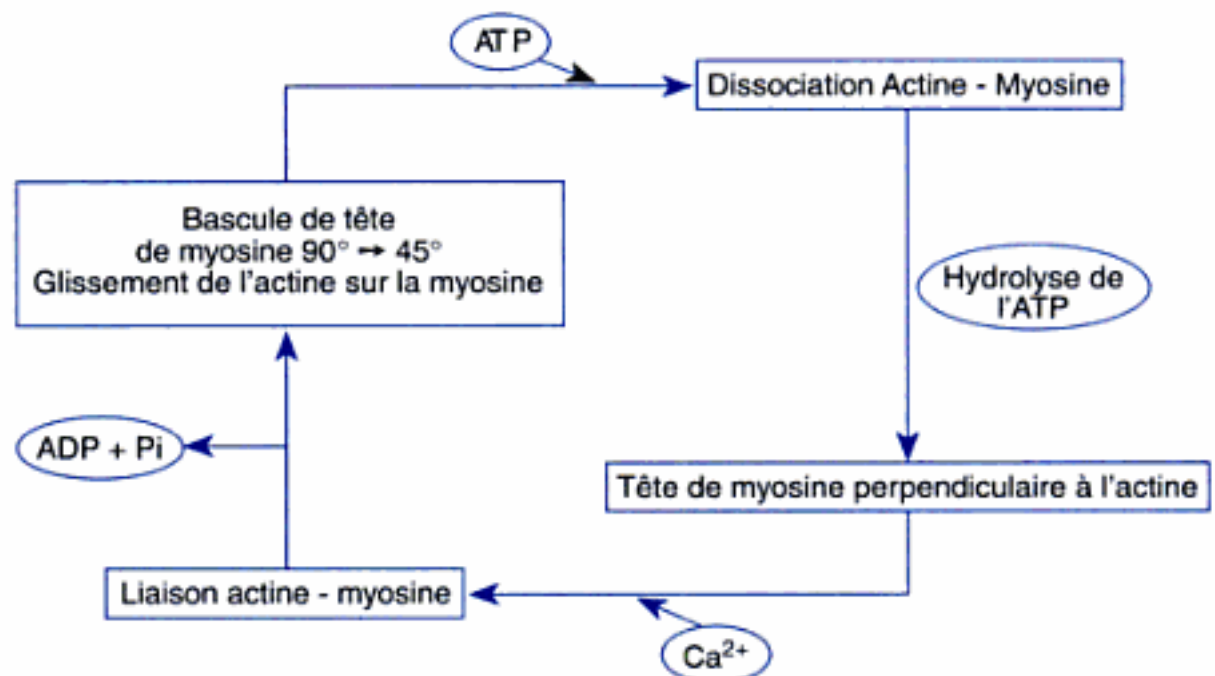
Quand l'excitation du muscle cesse, c'est-à-dire lorsqu'il n'arrive plus de potentiel d'action, la libération du Ca<sup>2+</sup> par le réticulum s'arrête et grâce à une pompe, la Ca<sup>2+</sup>-ATPase, le Ca<sup>2+</sup> est transporté activement dans le réticulum sarcoplasmique ce qui a pour effet de diminuer sa concentration dans le sarcoplasme. La liaison troponine I et actine se rétablit et entraîne la tropomyosine qui masque à nouveau les sites de l'actine. C'est la relaxation musculaire.

### E. Phénomènes moléculaires de la contraction

Lors de la contraction d'un sarcomère, les filaments fins d'actine sont attirés vers l'intérieur entre les filaments de myosine. Ainsi, les bandes A ont une largeur constante alors que les stries Z se rapprochent. La contraction se fait donc par un mécanisme de glissement des filaments les uns sur les autres grâce à l'interaction entre les filaments de myosine avec les filaments d'actine. Les têtes de myosine se lient d'abord à l'actine, puis se replient sur la queue de la myosine pour ensuite se détacher. Ce cycle se reproduit plusieurs fois.



Sur chaque tête de myosine se trouvent deux sites : un site de liaison pour l'actine et un site de liaison pour l'ATP. Lorsque l'ATP se fixe sur la myosine, il est hydrolysé par l'adénosine triphosphatase (ATPase) mais l'ADP et le  $P_i$  (phosphate inorganique) restent liés à la tête (fig. 4.12). Dans ces conditions, la tête de myosine est perpendiculaire au filament d'actine. La liaison entre la tête de myosine et le site de l'actine provoque une libération de l'ADP et du  $P_i$ , ce qui induit une bascule de la tête de myosine ( $90^\circ \rightarrow 45^\circ$ ) qui fait glisser l'actine sur la myosine. L'énergie qui permet la bascule de la tête de myosine est l'énergie emmagasinée dans la tête lors du clivage de l'hydrolyse de l'ATP. Après libération de l'ADP et du  $P_i$ , une nouvelle molécule d'ATP peut venir se lier à la myosine, ce qui a pour effet de détacher la tête de myosine de l'actine. Ainsi, la tête de myosine pourra ensuite se fixer sur un autre site de l'actine. Ce cycle se répète environ 5 fois par seconde pour chacune des 500 têtes de myosine qui constituent chaque filament épais. La bascule d'une tête de myosine induit un raccourcissement du sarcomère d'environ 10 nm.



**Fig. 4.12**  
Cycle de l'ATP lors de la contraction musculaire.

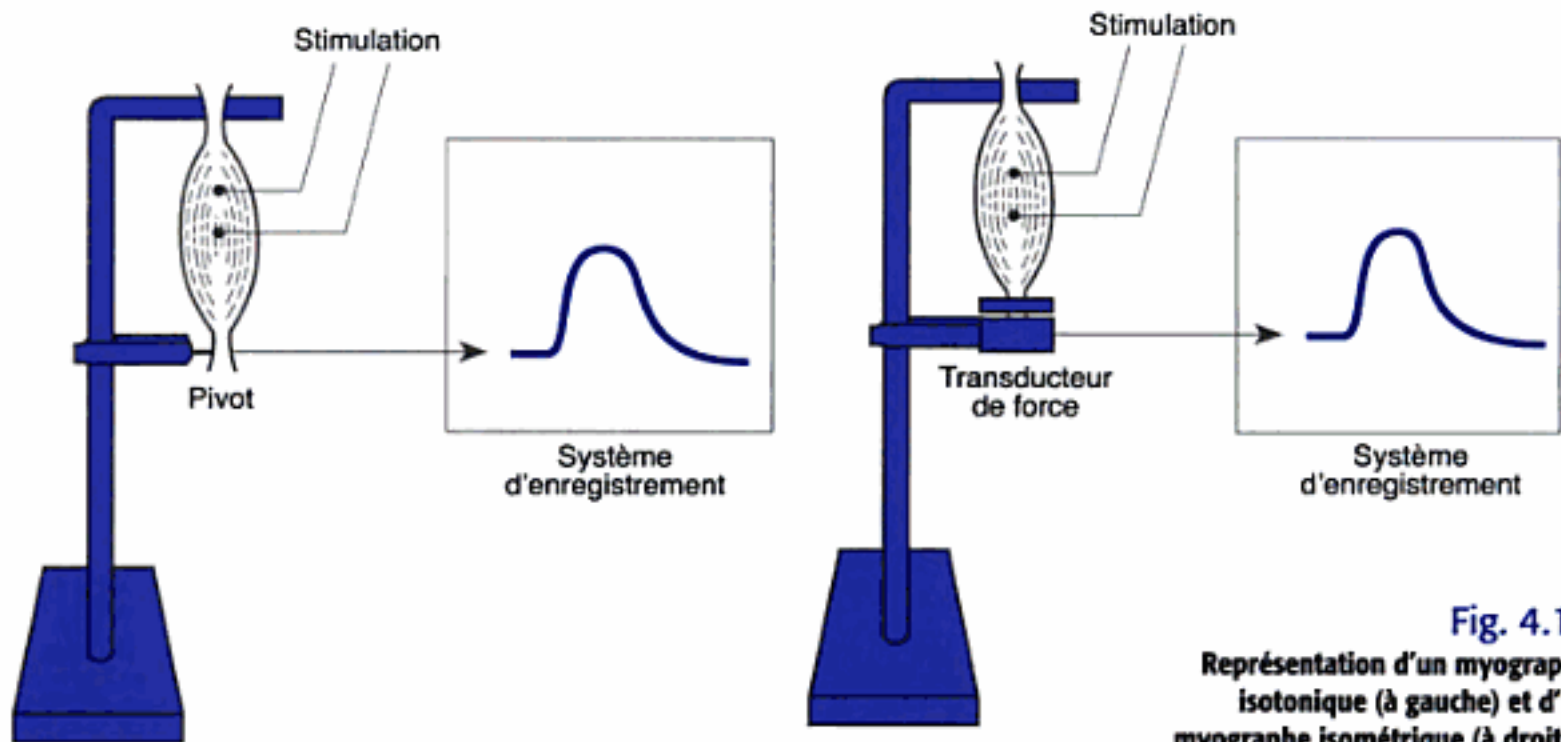
## F. Propriétés mécaniques

L'application d'une faible force est suffisante pour allonger le muscle : il est donc extensible. Mais lorsque l'on supprime cette force, le muscle reprend sa longueur initiale : il est donc élastique. Le muscle n'est cependant pas un corps élastique parfait mais plutôt une structure viscoélastique. Cette propriété de viscoélasticité peut se démontrer par l'étude de la relation tension-longueur. En effet, lorsque cette relation est étudiée dans des conditions d'allongement progressif par une augmentation de charge puis de raccourcissement progressif par suppression de charge, les courbes obtenues ne sont pas superposées. Pour une même longueur, la tension développée par le muscle est plus élevée lors de l'allongement et pour une même charge, la longueur est supérieure lors du raccourcissement. Ainsi, la déformation du muscle sous l'effet d'une contrainte dépend de son état antérieur : c'est le phénomène d'hystérésis.

Enfin, le muscle possède la propriété de contractilité, c'est-à-dire qu'à une excitation, il répond par un raccourcissement ou par une augmentation de tension. Ainsi, on peut définir deux types de contraction musculaire. La



contraction isotonique au cours de laquelle les deux extrémités du muscle peuvent se rapprocher et la contraction isométrique au cours de laquelle il n'y a pas de raccourcissement mais uniquement une augmentation de tension (fig. 4.13).



**Fig. 4.13**  
Représentation d'un myographe isotonique (à gauche) et d'un myographe isométrique (à droite).

## G. Réponses contractiles

Les réponses contractiles du muscle varient suivant que l'on porte sur le muscle une stimulation unique ou des stimulations répétées.

### 1. Secousse musculaire

La secousse musculaire est la réponse mécanique induite par un potentiel d'action unique (fig. 4.14). Cette secousse musculaire, qui survient environ 2 ms après la dépolarisation membranaire (phase de latence), se décompose en une phase de contraction de courte durée suivie d'une phase plus longue de relaxation. Les secousses musculaires obtenues en conditions isotonique et isométrique ont un aspect comparable. La seule différence est que, dans le premier cas, on enregistre une variation de longueur et dans le deuxième cas, une variation de tension. Le temps de demi-relaxation qui correspond au délai séparant le moment de la stimulation de la diminution de 50 % de la variation de longueur ou de tension qu'elle a provoqué permet d'apprécier la vitesse de contraction. Ainsi, les muscles rouges ont un temps de demi-relaxation plus long que les muscles blancs.

Plusieurs facteurs peuvent modifier la durée et l'amplitude de la secousse musculaire :

- le type de fibre musculaire : les muscles constitués de fibres musculaires rouges (fibres de type I) répondent par une secousse musculaire d'une durée plus longue que les muscles constitués de fibres blanches (fibres de type II). Pour cette raison les muscles rouges sont dits « muscles à contraction lente » alors que les muscles blancs sont dits « muscles à contraction rapide ». Les muscles rouges sont surtout impliqués dans les

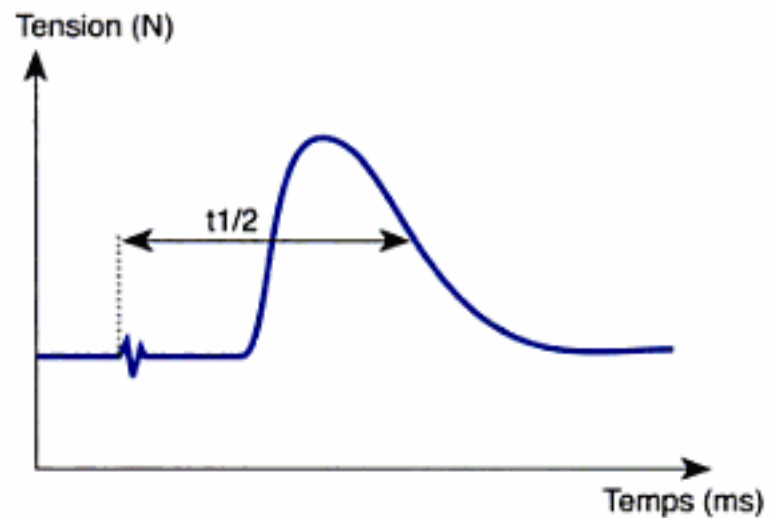


Fig. 4.14

Enregistrement d'une secousse musculaire en condition isométrique ( $t_{1/2}$  : temps de demi-relaxation).

- mouvements lents et soutenus ainsi que la posture alors que les muscles blancs sont surtout spécialisés dans les mouvements fins et précis ;
- les conditions biochimiques locales : la diminution du pH musculaire réduit l'amplitude alors qu'une augmentation des ions  $K^+$  l'augmente ;
- la température du muscle : la vitesse de contraction augmente avec l'échauffement du muscle.
- les hormones thyroïdiennes ont une action importante sur la vitesse de contraction. Ceci explique que pendant longtemps, la mesure du temps de demi-relaxation a été utilisée pour explorer des troubles de la sécrétion en hormones thyroïdiennes. En effet, le temps de demi-relaxation est diminué dans l'hyperthyroïdie alors qu'il est augmenté dans l'hypothyroïdie.

## 2. Somme des contractions

Ce phénomène apparaît lorsque l'on porte sur un muscle des stimulations répétées et suffisamment rapprochées. Dans ces conditions, on obtient une réponse mécanique (raccourcissement ou augmentation de tension) plus importante que celle produite par chacune des stimulations prise isolément. En effet, la répétition du stimulus, avant que ne survienne la relaxation, déclenche une nouvelle activation car le mécanisme contractile ne présente pas de période réfractaire. Si la fréquence des stimulations est telle que la relaxation a le temps de débiter, il y aura une fusion incomplète des secousses que l'on appelle : tétanos imparfait. Si la fréquence de stimulation est telle que la relaxation n'a pas le temps de débiter, il y aura une fusion complète des secousses : le tétanos est alors un tétanos parfait (fig. 4.15). La fréquence de stimulation pour laquelle il est possible d'obtenir un tétanos parfait est appelée fréquence de fusion tétanique. Elle dépend de la durée de la secousse et de la température du muscle étudié. Elle se situe généralement entre 30 et 100/s. La contraction volontaire correspond toujours à un tétanos parfait quelle que soit la force développée : c'est le tétanos physiologique.

## 3. Relation entre longueur du muscle, tension et vitesse de contraction

Les tensions que développe un muscle lorsqu'il est progressivement étiré au repos et lorsqu'il se contracte en conditions isométriques varient en fonction de la longueur des fibres musculaires. La relation qui lie la ten-



## 4 Physiologie générale

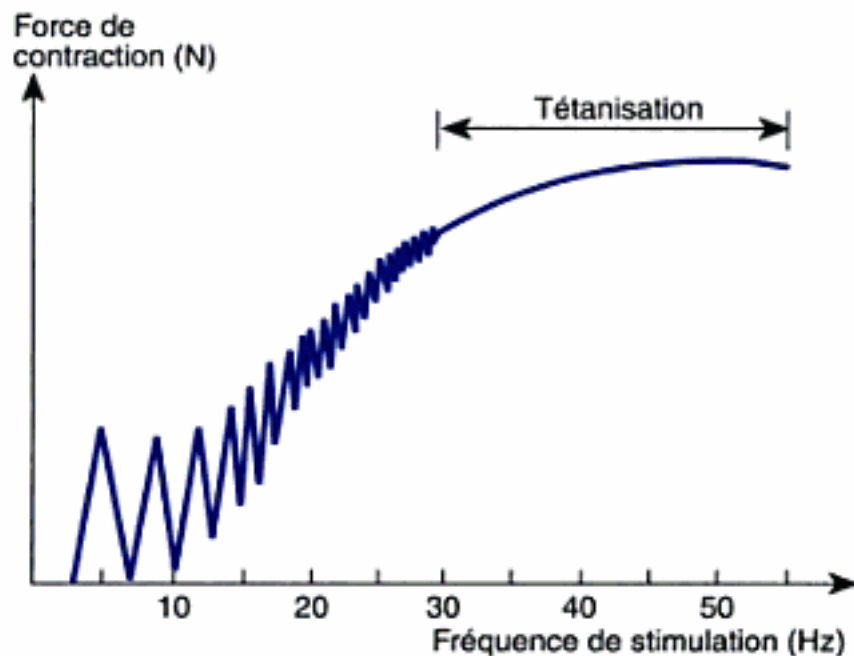


Fig. 4.15  
Enregistrement d'un téтанos.

sion et la longueur du muscle peut être étudiée sur une préparation de muscle dans laquelle il est possible de faire varier la longueur du muscle en modifiant la distance entre les points d'attache. Pour chaque longueur de muscle est mesurée la tension passive, c'est-à-dire la tension que développe le muscle en l'absence de stimulation, et la tension totale qui est la tension obtenue lorsque le muscle est stimulé en condition isométrique (fig. 4.16). La différence entre ces deux tensions est la tension active qui correspond à la tension effectivement générée par le mécanisme contractile.

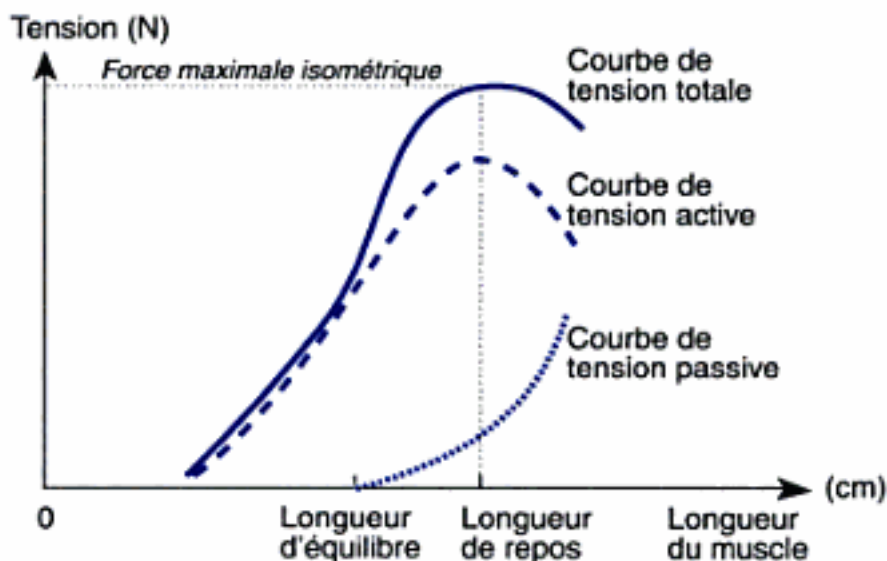


Fig. 4.16  
Relation entre la tension et la longueur dans le muscle.

Lors de l'étirement passif du muscle au repos, la tension apparaît pour une longueur appelée longueur d'équilibre. Cette longueur est la longueur que présente le muscle désinséré lorsqu'il n'est soumis à aucune force. À partir de cette longueur, la tension augmente d'abord lentement puis plus rapidement à partir d'une longueur nommée longueur de repos qui correspond environ à 125 % de la longueur d'équilibre. Ce terme a été choisi car dans l'organisme au repos les muscles sont insérés à cette longueur. La courbe qui représente l'augmentation de tension au cours d'un étirement passif est appelée courbe de tension passive (fig. 4.16). Lorsque le muscle est activé en conditions isométriques, la tension appa-



raît pour une longueur inférieure de 40 % à la longueur de repos. Ensuite, elle croît rapidement et passe par un maximum qui est obtenu pour une longueur de muscle égale à la longueur de repos (fig. 4.16). Le muscle est capable de développer le maximum de force à la longueur de repos car pour cette longueur un maximum de liens entre l'actine et la myosine peuvent s'effectuer au niveau du sarcomère. De part et d'autre de cette longueur, la force diminue en raison d'une longueur moins favorable des sarcomères.

Comme la tension, la vitesse de contraction d'un muscle dépend de sa longueur. La vitesse de contraction est maximale à la longueur de repos et diminue lorsque le muscle s'en éloigne. Enfin, la vitesse de contraction d'un muscle décroît lorsque la charge imposée au muscle augmente.

## H. Sources d'énergie de la contraction musculaire

Comme cela a été précisé précédemment, le muscle a besoin d'énergie sous forme d'ATP pour se contracter mais aussi pour se relâcher. Ainsi, un apport suffisant d'ATP est nécessaire pour permettre le développement des processus contractiles. Or, dans le muscle, les réserves d'ATP sont faibles (environ 5 mmol/kg muscle) et ne permettent des contractions que pendant quelques secondes. Par conséquent, pour que le muscle puisse se contracter plus longtemps, il est donc nécessaire que l'ATP soit resynthétisé au fur et à mesure qu'il est utilisé. Cette resynthèse peut s'effectuer grâce à la créatine phosphate (CP) musculaire et à des voies métaboliques, anaérobie ou aérobie, qui utilisent principalement comme substrats les glucides et les lipides.

La resynthèse de l'ATP à partir de la CP s'effectue grâce à la créatine phosphokinase selon la réaction :



Ce processus permet la résynthèse d'ATP au début des contractions musculaires, mais comme la quantité de CP musculaire est faible (environ 20 mmol/kg muscle), il est nécessaire que très rapidement d'autres voies métaboliques prennent le relais. Ainsi, lorsque les contractions musculaires se prolongent, l'énergie est apportée par le métabolisme des glucides et des lipides. La dégradation extramitochondriale du glycogène et du glucose nécessite la régénération de NAD (nicotine-adénine-dinucléotide) à partir du NADH<sub>2</sub>. Si cette régénération est insuffisamment réalisée par les mitochondries soit parce que l'apport en oxygène est insuffisant soit parce que le fonctionnement mitochondrial est trop lent par rapport à la demande d'énergie, la régénération se fait par transfert du H<sub>2</sub> du NADH<sub>2</sub> sur l'acide pyruvique. Cela conduit à la formation de trois molécules d'ATP qui peuvent être utilisées par le muscle mais aussi à la production d'acide lactique. Cette voie métabolique intervient surtout au début de l'exercice quand l'apport en oxygène aux muscles est insuffisant, et lors d'exercices intenses lorsque l'activité mitochondriale ne permet pas une régénération suffisamment rapide de NAD. L'acide lactique produit peut alors s'accumuler dans le muscle et causer une acidose qui perturbe les mécanismes contractiles. Quand l'apport en oxygène est satisfaisant et que l'intensité de l'exercice n'est pas trop élevée, les oxydations mitochondriales fournissent la majeure partie de l'énergie. En effet, l'oxydation du glucose conduit à la production de 36 molécules d'ATP et celle de certains lipides peut dépasser 120 molécules d'ATP. Dans de bonnes conditions d'oxygé-



nation et d'apport en substrats, la production mitochondriale d'ATP peut assurer la poursuite des contractions musculaires pendant plusieurs heures.

### I. Phénomènes thermiques

La chaleur dégagée par le muscle au repos est faible (de l'ordre de 1 kJ/min) et elle est la manifestation des processus métaboliques de base. Lors de l'exercice physique, le travail musculaire s'accroît et la production de chaleur augmente de façon très importante. Cette production de chaleur, qui pourrait apparaître comme une perte d'énergie quand le muscle est utilisé comme producteur d'énergie mécanique, n'est pas en fait perdue pour l'organisme car elle joue un rôle important dans la thermorégulation. La production de chaleur lorsque le muscle se contracte se fait en deux temps : la chaleur initiale et la chaleur retardée. La chaleur initiale comprend la chaleur d'activation, qui correspond à celle que le muscle génère lors de la contraction, et la chaleur de raccourcissement qui est proportionnelle à la force et au raccourcissement. Après la contraction musculaire, le muscle continue à produire de la chaleur à un taux plus élevé que lorsqu'il était au repos. Cette chaleur retardée ou de récupération provient des processus métaboliques qui permettent au muscle de retrouver l'état dans lequel il était avant la contraction. Cette production de chaleur peut s'observer jusqu'à 30 minutes après l'arrêt des contractions musculaires et représente une proportion élevée de la quantité de chaleur totale. Lorsqu'un muscle revient à sa longueur originale après avoir été contracté en isotonie, il dégage une chaleur supplémentaire : la chaleur de la relaxation qui s'additionne à la chaleur de récupération.

## POINTS CLÉS

- ▶ Le muscle squelettique est constitué de fibres musculaires qui contiennent des myofibrilles formées d'une succession d'unités fonctionnelles contractiles : les sarcomères. Les sarcomères contiennent des molécules de myosine qui forment les filaments épais et de l'actine, de la troponine, et de la tropomyosine qui constituent les filaments fins.
- ▶ Les nerfs moteurs qui innervent un muscle squelettique sont myélinisés et leurs axones se ramifient pour se mettre en contact avec plusieurs fibres musculaires afin de constituer une unité motrice.
- ▶ Lors du couplage excitation-contraction, l'augmentation du calcium autour des myofibrilles permet l'interaction entre l'actine et la myosine.
- ▶ Pendant la contraction, l'actine et la myosine forment des ponts d'union qui se rompent et se reconstituent au fur et à mesure que l'adénosine triphosphate (ATP) est hydrolysé. Il en résulte un glissement des filaments épais et des filaments fins entre eux qui conduit à l'augmentation de la tension.
- ▶ Un potentiel d'action unique donne naissance à une réponse contractile appelée secousse musculaire. Lors de l'activation répétée du muscle, les secousses fusionnent pour donner un tétanos.
- ▶ La force développée par un muscle dépend du nombre d'unités motrices recrutées, de la longueur du muscle, de sa surface de section, et de la fréquence de stimulation.
- ▶ La production de chaleur par le muscle au repos est faible mais elle augmente de façon très importante au cours du travail musculaire. Cette production de chaleur joue un rôle important dans la thermorégulation.

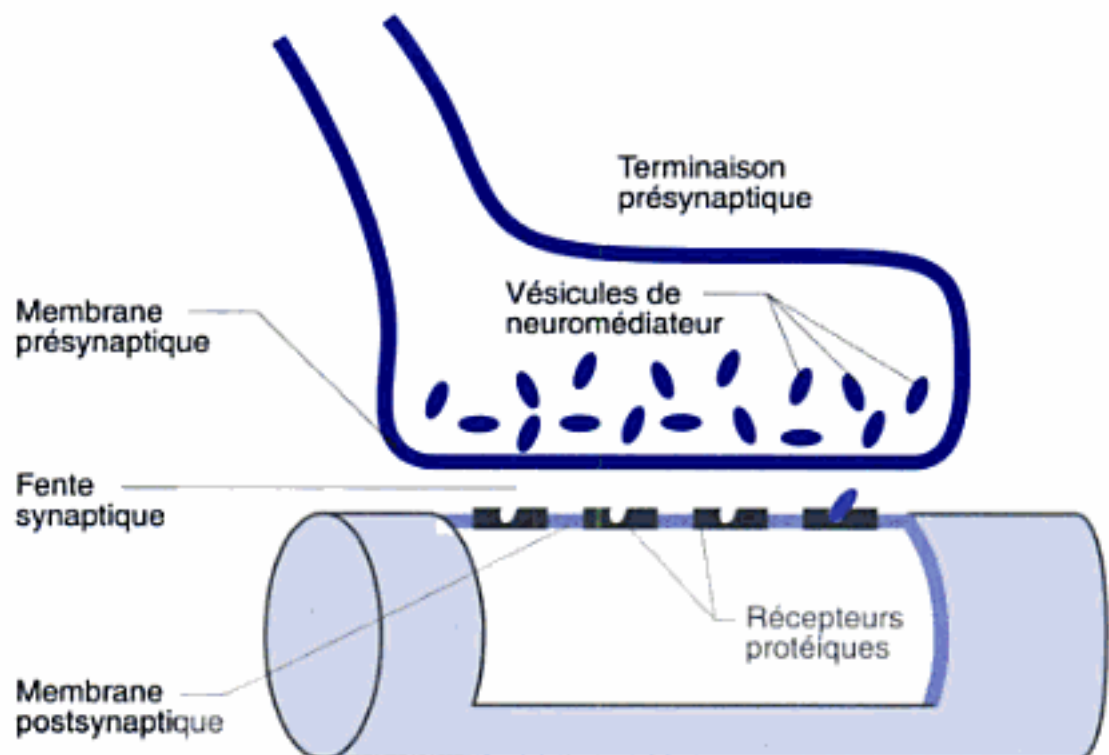


### III. Synapses

Dans le système nerveux, les influx se propagent d'une cellule à l'autre grâce à des synapses qui sont des structures spécialisées qui mettent en présence deux cellules dont une est une cellule nerveuse. On distingue les synapses neuroneuroniques qui s'effectuent entre deux axones (axoaxoniques), entre un axone et un dendrite (axodendritique), entre un axone et le corps cellulaire (axosomatique) et les synapses neuroeffectrices dans lesquelles la deuxième cellule est une fibre musculaire (jonction neuromusculaire) ou une cellule glandulaire. Dans la plupart des synapses, la transmission de l'influx nerveux s'effectue grâce à un neuromédiateur. On parle de synapse chimique. Il existe aussi des synapses électriques mais comme ce type de synapse est plus rare, seules les synapses chimiques seront abordées dans cette section.

#### A. Caractéristiques générales

Les synapses neuroneuroniques et neuroeffectrices possèdent des caractéristiques communes tant sur le plan morphologique que fonctionnel. D'un point de vue morphologique (fig. 4.17), une synapse comprend toujours un élément présynaptique et un élément postsynaptique séparés par un espace (20 à 40 nm de largeur) appelé fente synaptique. L'élément présynaptique est toujours d'origine nerveuse et il est généralement représenté par les boutons terminaux des fibres nerveuses. Il contient de nombreuses vésicules de neuromédiateur ainsi que des mitochondries qui fournissent l'énergie nécessaire à la synthèse du neuromédiateur. L'élément postsynaptique présente des récepteurs spécifiques pour le neuromédiateur.



**Fig. 4.17**  
Morphologie générale d'une synapse chimique.

Sur le plan fonctionnel, l'activité sécrétoire est localisée au niveau de l'élément présynaptique. C'est l'arrivée du potentiel d'action au niveau de la terminaison de la fibre nerveuse qui, en provoquant l'entrée de



$\text{Ca}^{2+}$ , déclenche la libération du neuromédiateur spécifique de la fibre nerveuse. La quantité de neuromédiateur libérée est directement dépendante de la quantité de  $\text{Ca}^{2+}$ . Sur la membrane de l'élément postsynaptique sont localisés des récepteurs spécifiques de structure protéique. Ces récepteurs possèdent un composant de liaison sur lequel viennent se fixer le neuromédiateur et un composant ionophore. Le composant ionophore peut être un canal ionique ou une enzyme capable d'activer un système métabolique intracellulaire. Les canaux ioniques peuvent être des canaux  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ou  $\text{Cl}^-$ . L'ouverture des canaux  $\text{Na}^+$  en induisant une dépolarisation de la membrane provoque une activation de l'élément postsynaptique alors que l'ouverture des canaux  $\text{K}^+$  ou  $\text{Cl}^-$ , en induisant une hyperpolarisation de la membrane, inhibent l'élément postsynaptique. Comme le neuromédiateur est toujours libéré par l'élément présynaptique et que les récepteurs spécifiques se trouvent sur l'élément postsynaptique, l'influx nerveux ne peut se propager que dans un seul sens. À la différence des synapses électriques qui peuvent transmettre l'influx nerveux dans les deux sens, la synapse chimique est unidirectionnelle. Dans les synapses chimiques, la sécrétion du neuromédiateur, sa diffusion dans la fente synaptique et sa fixation sur les récepteurs spécifiques ralentissent la transmission des messages nerveux. Le délai synaptique est d'environ 0,5 ms par synapse. Lorsque le neuromédiateur a été libéré, sa durée d'action est très limitée à cause de sa disparition rapide. Selon le type de neuromédiateur, celle-ci peut s'effectuer par diffusion, destruction enzymatique (comme l'acétylcholine par les acétylcholinestérases) et recaptation par l'élément présynaptique (mécanisme spécifique des terminaisons présynaptiques sympathiques). Enfin, les synapses peuvent être excitatrices ou inhibitrices selon la nature du neuromédiateur et des récepteurs postsynaptiques. Ainsi, un neurone peut être excité par l'acétylcholine si la membrane possède un récepteur excitateur, alors que ce même neurone peut être inhibé par un autre transmetteur (tel que la glycine) s'il existe sur la membrane postsynaptique des récepteurs inhibiteurs. L'adrénaline peut exercer un effet inhibiteur au niveau de certaines synapses alors qu'elle a un effet excitateur dans d'autres, suivant que des récepteurs inhibiteurs ou excitateurs sont présents au niveau de l'élément postsynaptique. Dans les synapses excitatrices, la fixation du neuromédiateur en augmentant la perméabilité au  $\text{Na}^+$  provoque une dépolarisation de la membrane postsynaptique tandis que dans les synapses inhibitrices, la fixation du neuromédiateur en augmentant la perméabilité au  $\text{K}^+$  ou au  $\text{Cl}^-$  induit une hyperpolarisation.

## B. Synapse neuroneuronique

Le système nerveux humain renferme une quantité innombrable de synapses compte tenu du nombre extrêmement élevé de neurones et du fait que chaque neurone donne de très nombreuses terminaisons synaptiques. Ainsi, les influx nerveux peuvent emprunter des voies très différentes et peuvent activer ou inhiber diverses structures dans l'organisme. Un motoneurone médullaire reçoit environ 10 000 contacts synaptiques si bien que les corps cellulaires et les dendrites sont quasiment entièrement recouverts de boutons synaptiques (fig. 4.18). Aucun caractère morphologique ne permet de différencier les synapses excitatrices et les synapses inhibitrices.



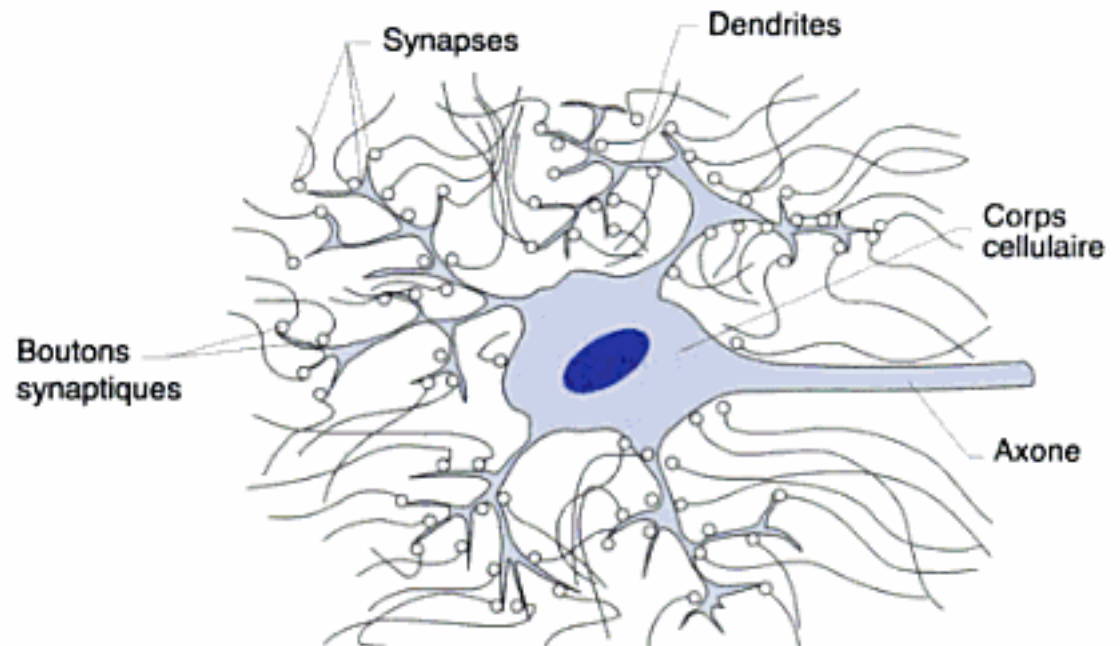


Fig. 4.18

Synapses au niveau d'un motoneurone médullaire.

### 1. Phénomènes électriques dans le neurone postsynaptique

L'étude des phénomènes électriques au niveau du neurone postsynaptique peut se réaliser en introduisant une microélectrode dans le corps cellulaire d'un motoneurone de la corne antérieure de la moelle spinale et en activant les terminaisons présynaptiques, qui font synapse avec ce motoneurone en stimulant les racines postérieures (fig. 4.19).

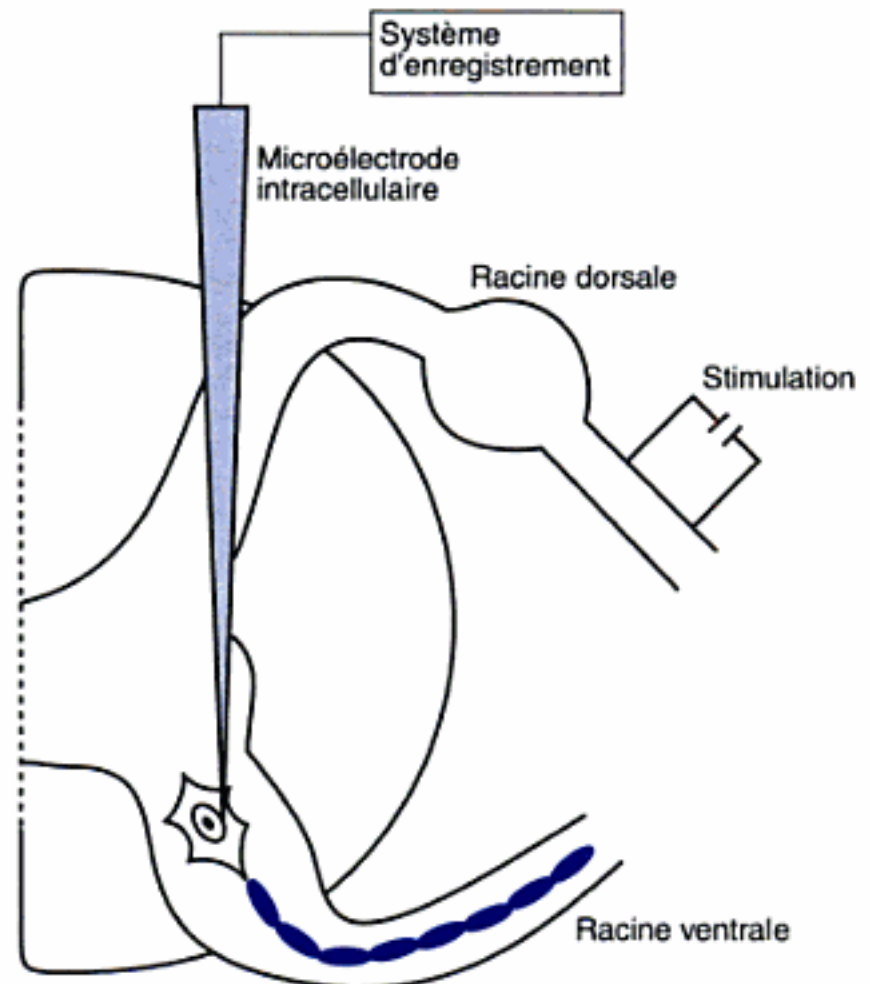


Fig. 4.19

Dispositif pour l'étude des phénomènes électriques dans les motoneurones médullaires.

#### a. Potentiels postsynaptiques excitateurs et inhibiteurs

Une stimulation de faible intensité portée sur une fibre nerveuse de la racine postérieure de la moelle ne déclenche pas de potentiel d'action



dans le motoneurone avec lequel la fibre sensitive est en contact synaptique mais fait apparaître au niveau de celui-ci une dépolarisation partielle. Cette dépolarisation atteint son amplitude maximale environ 1 à 1,5 ms après l'application de la stimulation puis décroît de façon exponentielle. Cette dépolarisation est appelée postpotentiel synaptique exciteur (PPSE) car pendant cette période l'excitabilité du neurone est accrue (fig. 4.20). Ce PPSE est un potentiel local qui ne répond pas à la loi du tout ou rien mais qui est graduable en fonction de l'intensité du stimulus afférent par sommation temporelle et spatiale. Les sommations spatiale et temporelle correspondent respectivement à l'addition dans l'espace et le temps des effets des stimulations de faible intensité. Ces deux mécanismes permettent de comprendre comment le PPSE peut atteindre une amplitude de 20 mV, alors que la variation de potentiel induite par une seule terminaison nerveuse n'est que de l'ordre du millivolt. Lorsque l'amplitude du PPSE permet d'atteindre le seuil d'excitation, il déclenche l'apparition d'un potentiel d'action propagé au niveau du motoneurone. Le PPSE est dû à une augmentation de la perméabilité de la membrane postsynaptique au  $\text{Na}^+$  induite par la libération du neuromédiateur contenu dans la terminaison présynaptique.

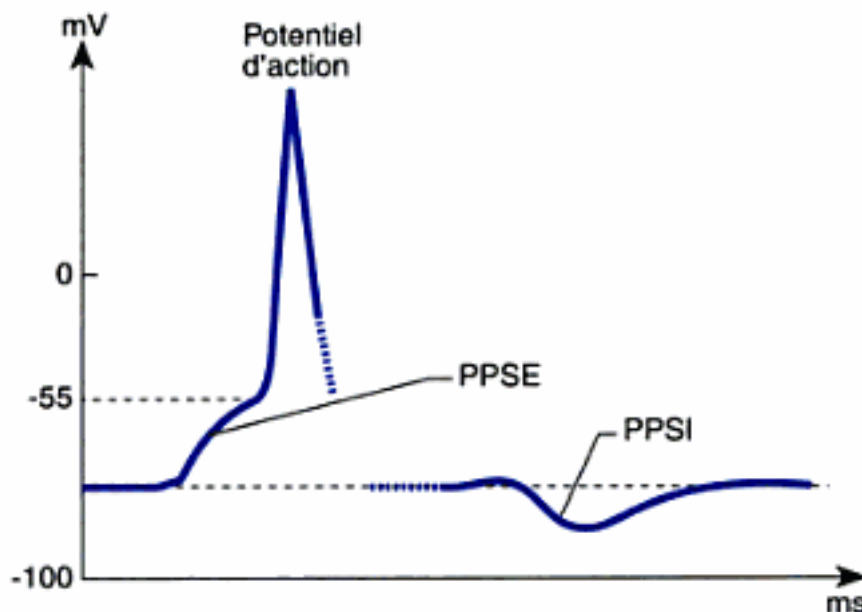


Fig. 4.20  
Enregistrement des PPSE et PPSI au niveau  
d'un motoneurone médullaire.

La stimulation de certaines afférences ne produit pas de dépolarisation au niveau du motoneurone mais une hyperpolarisation (fig. 4.20). Comme le PPSE, cette réponse atteint son amplitude maximale entre 1 et 1,5 ms puis décroît de façon exponentielle. Durant cette variation de potentiel, l'excitabilité du neurone postsynaptique est diminuée car le potentiel de membrane est plus éloigné du seuil d'excitation et il faut qu'une stimulation excitatrice plus importante soit portée pour que le seuil d'excitation soit atteint. Ainsi, ce potentiel est appelé potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI). Ce potentiel comme le PPSE peut faire l'objet de sommation spatiale ou temporelle. L'inhibition créée par le PPSI est qualifiée d'inhibition postsynaptique. L'hyperpolarisation de la membrane du neurone postsynaptique s'explique généralement par une ouverture des canaux  $\text{Cl}^-$  ou  $\text{K}^+$  qui a pour effet d'augmenter le potentiel de membrane mais peut aussi résulter d'une fermeture des canaux  $\text{Na}^+$  ou  $\text{Ca}^{2+}$ .



### b. Fonction d'intégration synaptique

Elle consiste à faire la sommation des PPSE et des PPSI. Si la somme algébrique de ces potentiels permet d'atteindre le seuil d'excitation, il y a induction d'un potentiel d'action dans le neurone postsynaptique. Si la somme reste inférieure, l'élément postsynaptique ne sera pas activé. Ainsi, le fonctionnement du système nerveux est simple. Il consiste en l'addition de phénomènes électriques excitateurs ou inhibiteurs. La complexité de la transmission des influx nerveux et des fonctions nerveuses provient de la multiplicité des connexions nerveuses.

## 2. Neuromédiateurs

Un neuromédiateur est une substance chimique qui possède les caractéristiques suivantes :

- elle est contenue dans les terminaisons neuronales présynaptiques ;
- ses précurseurs chimiques et les enzymes nécessaires à sa synthèse sont présents dans le neurone ;
- sa durée d'action est courte en raison de mécanismes d'inactivation ou de réabsorption ;
- sa fixation sur des récepteurs postsynaptiques spécifiques provoque une modification de perméabilité ionique ;
- les effets physiologiques induits par la libération de cette substance peuvent être reproduits par un apport expérimental.

De très nombreux neuromédiateurs ont été identifiés dans le système nerveux des mammifères. Certains d'entre eux sont localisés dans des zones bien précises du système nerveux alors que d'autres ont une distribution beaucoup plus ubiquitaire. Ils sont regroupés essentiellement en quatre classes : la *classe 1* est représentée uniquement par l'acétylcholine ; la *classe 2*, des amines, regroupe la noradrénaline, l'adrénaline, la dopamine, la sérotonine et l'histamine ; la *classe 3*, contient des acides aminés excitateurs (glutamate et aspartate) et inhibiteur (glycine et acide gamma-aminobutyrate : GABA) et enfin la *classe 4* des polypeptides. Cette dernière classe qui est la plus importante en nombre contient des substances très diverses telles que : les facteurs hypothalamiques (somatostatine, CRH, TRH, GRH...), la substance P, les enképhalines, les endorphines, le peptide intestinal vasoactif...

## C. Jonction neuromusculaire

La jonction neuromusculaire est la zone de contact entre le motoneurone médullaire et une fibre musculaire striée squelettique. Elle se situe au milieu de la fibre musculaire et il n'y a qu'une seule terminaison nerveuse par fibre musculaire ce qui implique qu'il n'y a pas de convergence d'influx nerveux. Elle possède toutes les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles d'une synapse.

D'un point de vue morphologique (fig. 4.21), l'élément présynaptique est constitué par le motoneurone médullaire et l'élément postsynaptique par la fibre musculaire. À proximité du muscle, le motoneurone perd sa gaine de myéline et chaque branche de l'arborisation terminale vient se loger dans une dépression d'une fibre musculaire, appelée gouttière synaptique, pour constituer la plaque motrice. Sous la terminaison nerveuse, la gouttière synaptique forme de très nombreux replis appelés : fentes sous-



## 4 Physiologie générale

neurales. Cette zone n'est recouverte que par les cellules de Schwann qui forment la tégologie. La terminaison du motoneurone contient de très nombreuses mitochondries et une grande quantité de vésicules remplies d'acétylcholine. La fente synaptique est remplie de liquide extracellulaire et contient des molécules d'acétylcholinestérase, enzyme capable de dégrader l'acétylcholine.

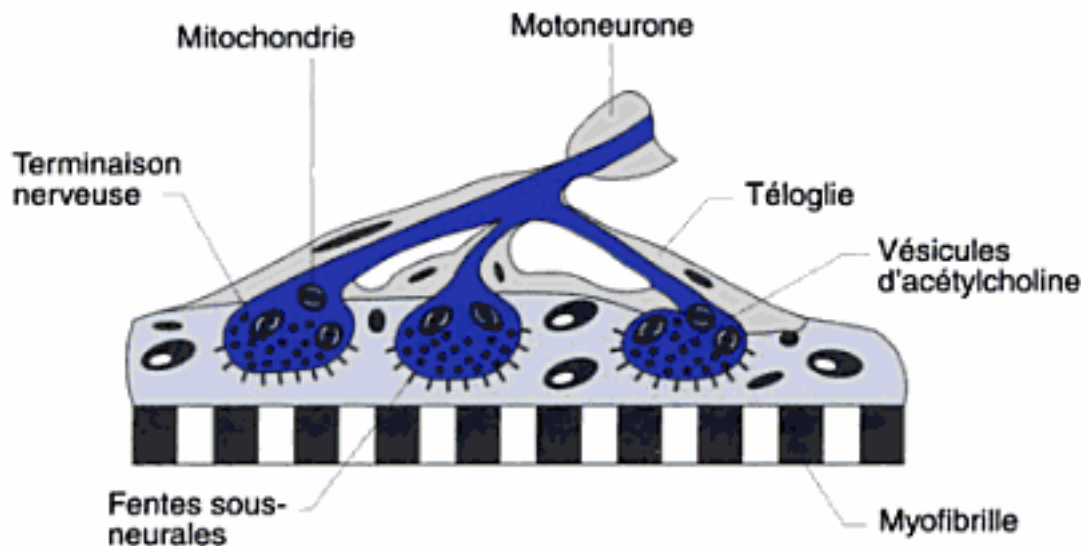


Fig. 4.21  
La jonction neuromusculaire.

■ Même en l'absence de potentiel d'action au niveau de la terminaison nerveuse, de petites quantités d'acétylcholine sont libérées dans la fente synaptique et entraînent l'apparition de potentiels miniature de plaque motrice d'une amplitude de l'ordre du millivolt et d'une durée de quelques millisecondes.

Sur le plan fonctionnel, c'est la modification de la perméabilité de la terminaison nerveuse au  $\text{Ca}^{2+}$  induite par l'arrivée du potentiel d'action qui provoque la libération des vésicules d'acétylcholine dans la fente synaptique. L'acétylcholine se fixe alors sur des récepteurs nicotiques situés au niveau des replis de la gouttière synaptique. La liaison de l'acétylcholine à ces récepteurs augmente la perméabilité au  $\text{Na}^+$  et au  $\text{K}^+$  de la membrane de la fibre musculaire ce qui a pour effet d'induire un potentiel dépolarisant : le potentiel de plaque motrice (PPM) (fig.4.22). L'amplitude de ce potentiel est graduable en fonction de la quantité d'acétylcholine libérée. Lorsque l'amplitude du PPM est suffisante pour atteindre le seuil d'excitation, des potentiels d'action musculaires apparaissent alors de part et d'autre de la plaque motrice. Ces potentiels d'action musculaires en se propageant vers les deux extrémités de la fibre musculaire déclenchent la contraction musculaire.

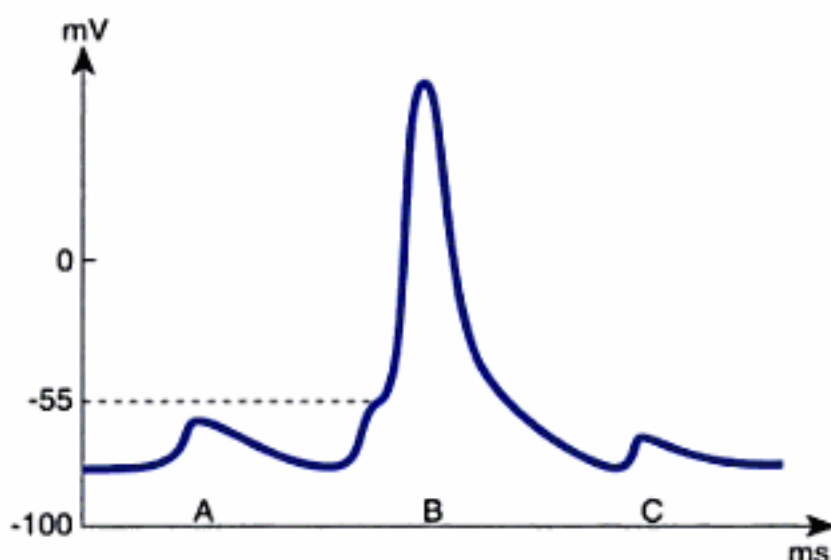


Fig. 4.22  
Potentiels de plaque motrice.  
En A et C, les potentiels de plaque motrice ne déclenchent pas de potentiel d'action musculaire car ils ne permettent pas d'atteindre le seuil d'excitation. En B, le seuil d'excitation est atteint et un potentiel d'action musculaire est généré.



Lorsque l'acétylcholine est libérée dans la fente synaptique, elle est rapidement dégradée par les acétylcholinestérases qui sont en quantité importante dans la fente synaptique. Toutefois, le délai est suffisant pour que l'acétylcholine puisse exercer ses effets sur les récepteurs nicotini-ques.

## POINTS CLÉS

- ▶ Dans une synapse chimique, l'entrée de calcium dans la terminaison nerveuse présynaptique déclenche la libération du neurotransmetteur qui, après diffusion à travers la fente synaptique, se lie à des récepteurs spécifiques pour induire un bref changement du potentiel de membrane de la cellule postsynaptique.
- ▶ L'activation d'une synapse excitatrice provoque une dépolarisation de la membrane postsynaptique, appelée potentiel postsynaptique excitateur (PPSE). L'activation d'une synapse inhibitrice conduit à une hyperpolarisation de la membrane postsynaptique, appelée potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI). Les PPSE et les PPSI sont des potentiels graduables qui ne répondent pas à la loi du « tout ou rien ».
- ▶ La jonction neuromusculaire est un exemple de synapse chimique entre le motoneurone et la fibre musculaire. Le motoneurone libère de l'acétylcholine qui active les récepteurs cholinergiques nicotiniques pour dépolariser la membrane musculaire. Cette dépolarisation s'appelle potentiel de plaque motrice (PPM). Lorsque le PPM atteint une amplitude suffisante, il déclenche un potentiel d'action dans la membrane musculaire qui conduit à la contraction musculaire. L'effet de l'acétylcholine est limité par l'acétylcholinestérase.

■ La transmission au niveau de la jonction neuromusculaire est affectée par différentes substances chimiques. Certaines, dites cholinomimétiques, reproduisent les effets de l'acétylcholine et d'autres agissent par compétition avec l'acétylcholine ou en activant les acétylcholinestérases. La métaboline, le carbachol et la nicotine qui sont des drogues cholinomimétiques produisent les mêmes effets que l'acétylcholine mais ont une durée d'action plus longue du fait d'une dégradation plus lente par les acétylcholinestérases. Le curare, qui est une drogue qui se fixe sur les récepteurs cholinergiques nicotiniques, empêche la liaison de l'acétylcholine et de ce fait bloque la transmission. Enfin, la néostigmine et la physostigmine inactivent les acétylcholinestérases ce qui a pour effet d'augmenter la concentration d'acétylcholine dans la fente synaptique et d'entraîner un spasme musculaire.



## 5

# Physiologie des compartiments liquidiens

Jean-Louis Ader

- I. **Caractères généraux des liquides biologiques**
- II. **Volumes liquidiens**
- III. **Échanges entre les compartiments**
- IV. **Cas particuliers**
- V. **Conclusion**

## Objectifs

- Connaître les méthodes d'étude des volumes liquidiens.
- Savoir définir et calculer les caractéristiques physicochimiques des liquides biologiques.
- Connaître le volume, la composition et les caractères physicochimiques des compartiments liquidiens.
- Connaître les mécanismes d'échange entre les compartiments liquidiens.

C'est un chapitre particulier de la physiologie : l'étude d'une organisation structurale et fonctionnelle qui est une condition plutôt qu'une manifestation de la vie.

L'eau, contenant les substances minérales, est le constituant moléculaire le plus abondant de l'organisme : environ 60 % du poids corporel d'un adulte. Elle est répartie en *compartiments* ou *secteurs* ou *volumes liquidiens*. Le volume, la composition en solutés et les propriétés physicochimiques des différents compartiments sont normalement stables. Cette stabilité constitue l'*équilibre hydroélectrolytique*. Différents mécanismes nerveux et, surtout, hormonaux concourent à cet équilibre en assurant l'annulation des bilans journaliers de l'eau et des électrolytes, c'est-à-dire l'égalité des *entrées* (ou *gains* ou *absorptions*) et des *sorties* (ou *pertes* ou *excrétions*). Cette stabilité et les mécanismes qui la maintiennent constituent l'*homéostasie*. Elle est particulièrement importante pour le secteur interstitiel qui est le milieu ambiant de la vie cellulaire qu'on appelle « *milieu intérieur* » depuis Claude Bernard.

Les *déséquilibres hydroélectrolytiques* sont fréquents en pathologie humaine. Ils résultent d'une altération passagère ou définitive soit des organes d'absorption ou d'excrétion de l'eau et des électrolytes soit des systèmes de régulation homéostasique. Les traitements visant à la restauration de l'équilibre sont une composante importante de la réanimation médicale.



## I. Caractères généraux des liquides biologiques

### A. Composition

Les liquides de l'organisme sont des solutions aqueuses.

L'eau est le solvant **unique** des organismes vivants. Ce solvant possède deux propriétés particulières. L'eau a une structure dipolaire qui détermine la solvatation des sels, la dissociation électrolytique et l'ionisation. L'eau est amphotère : elle peut accepter (comme une base faible) ou céder (comme un acide faible) des protons  $H^+$  en fonction de l'affinité pour les protons des solutés qu'elle contient.

Les solutés sont très divers. Ce sont des molécules simples ou complexes, dissociées ou non. Les électrolytes sont dissociés en ions par perte (cations) ou par gain (anions) d'électron(s).

Un point important est que les liquides biologiques *ne sont pas vraiment des solutions idéales* : la quantité de solutés est importante par rapport au volume de solvant, la dissociation électrolytique n'y est pas complète et toutes les particules n'ont pas un diamètre inférieur à 1 nm.

### B. Méthodes d'étude et de notation

#### 1. Méthode des bilans externes

C'est la méthode de base de la réanimation médicale. Elle utilise la comparaison journalière des *entrées* (apports oraux, apports parentéraux et formation métabolique) et des *sorties* normales (urinaires, cutanées, digestives et respiratoires) et, éventuellement, anormales (hémorragies, vomissements, diarrhée, brûlures étendues...) d'eau et des différents électrolytes. Les gains et les pertes sont mesurés directement quand cela est possible. Ils sont évalués approximativement quand ils ne peuvent pas être mesurés (exemple : les pertes cutanées et respiratoires sont évaluées en tenant compte de l'activité, de la température corporelle, de la température externe et de l'hygrométrie).

► Le bilan est dit *nul* quand les gains sont égaux aux pertes, *positif* quand les gains sont supérieurs aux pertes, et *négatif* quand les gains sont inférieurs aux pertes. La nullité des bilans conditionne l'équilibre hydroélectrolytique.

#### 2. Méthodes de dilution de traceurs

Elles sont réservées aux études physiologiques et physiopathologiques spécialisées.

##### a. Traceurs répartis dans des volumes liquidiens

Après l'injection intraveineuse d'une quantité connue  $Q$  d'un traceur coloré ou marqué, sa concentration dans le plasma sanguin n'est jamais stable. On observe une augmentation initiale jusqu'à un pic de concentration qui correspond à la dispersion du traceur dans le compartiment sanguin. Puis, une seconde phase de décroissance irrégulière si le traceur diffuse hors du compartiment plasmatique tout en commençant à disparaître. Enfin, une troisième phase plus ou moins tardive est la seule utili-



sable quand la diffusion est achevée : la décroissance de concentration n'est due qu'à la disparition du traceur par métabolisation et/ou excrétion et est une fonction monoexponentielle par rapport au temps. On peut ainsi déterminer la concentration à l'origine ( $C_0$ ) et calculer le *volume de dilution du traceur*  $V = Q/C_0$ .

#### b. Traceurs répartis dans des masses d'électrolytes

Après comptage de son activité, l'isotope radioactif d'un ion ( $^{24}\text{Na}$ ,  $^{42}\text{K}$  par exemple) est injecté par voie intraveineuse. Les urines sont recueillies pendant 24 heures. Un échantillon sanguin est prélevé à la 24<sup>e</sup> heure (par décision arbitraire car il faudrait un temps beaucoup plus long pour que l'isotope injecté se mélange à la totalité de la masse ionique correspondante de l'organisme). On calcule « *la masse ou capital échangeable en 24 heures* » de l'ion =

$$\frac{\text{activité injectée} - \text{activité excrétée dans les urines}}{\text{activité sanguine à 24 h}}$$

### 3. Méthodes d'expression des caractères physicochimiques

#### a. Concentration

La concentration exprime le rapport quantitatif entre un soluté et un solvant. La concentration d'un soluté est de 1 mol/L de solution (*molarité*) ou de 1 mol/kg de solvant (*molalité*) quand 1 L de la solution ou 1 kg de solvant contient une quantité de soluté égale à sa masse moléculaire ou atomique. Cette notation s'applique aux molécules non dissociées, aux molécules dissociées ou électrolytes et aux ions. Elle ne s'applique pas aux solutés de masse moléculaire inconnue et aux mélanges de substances (protéines).

Dans les liquides biologiques, l'unité la plus utilisée est la millimole (mmol).

$$\text{mmol/L} = \frac{\text{mg/L}}{\text{masse moléculaire ou atomique}}$$

La molalité et la molarité d'un soluté sont deux expressions proches mais pas identiques. L'expression correcte devrait être la molalité car la molarité est trompeusement modifiée quand le rapport entre le volume total des solutés et le volume du solvant s'écarte de la normale (exemple : fausse diminution de la concentration molaire du sodium dans le plasma sanguin quand le volume des solutés est augmenté par une grande hyperlipidémie).

Les *gradients de concentration* entre deux compartiments liquidiens déterminent des transferts passifs de solutés par diffusion.

#### b. Charge électrique

La dissociation électrolytique donne naissance à des ions porteurs de charges électriques par gain ou perte de un ou de plusieurs électrons. Un Équivalent correspond à la masse d'un anion (gain d'électrons) se combinant à 1 g d'hydrogène  $\text{H}^+$  ou à la masse d'un cation (perte d'électrons) se combinant à 17 g de radical  $\text{OH}^-$ .

La « *concentration électrolytique* » d'un ion dans une solution biologique s'exprime le plus souvent en milliéquivalents (mEq).



$$n\text{Eq/L} = \frac{\text{mg/L}}{\text{masse atomique}} \times \text{valence} = \text{mmol/L} \times \text{valence}$$

Cette notation peut être trompeuse en raison de la dissociation électrolytique incomplète et de la liaison aux protéines de certains ions.

#### Exemple du calcium :

Bien que la concentration du calcium dans le plasma sanguin ou calcémie totale soit 100 mg/L ou  $100 : 40 = 2,5$  mmol/L, le calcium ionisé  $\text{Ca}^{2+}$  n'est pas 5 mEq/L mais 2,5 mEq/L parce que 50 % environ sont liés aux protéines.

De plus, la valence des ions polyvalents change selon les conditions de pH et de température. La valence moyenne qui permet de calculer que 4,5 g de protéines correspondent à 1 mEq d'anions protéinates n'est valable qu'à la température et au pH normaux du plasma.

Les solutions biologiques sont électroneutres.

Les *gradients électriques* entre deux compartiments déterminent des transferts passifs de solutés ionisés jusqu'à l'équilibre.

#### c. Pression osmotique

La pression osmotique (PO) d'une solution équivaut à la pression hydrostatique qui doit lui être appliquée pour empêcher l'entrée du solvant hydrique à travers une membrane perméable à l'eau et imperméable aux solutés. L'effet des solutés est de réduire le potentiel chimique du solvant hydrique. La pression hydrostatique appliquée à la solution augmente l'activité chimique de l'eau jusqu'à annuler l'effet des solutés. La PO est donc proportionnelle au nombre de particules de solutés. Elle est surtout développée par les solutés de faible masse moléculaire et les électrolytes dissociés parce qu'ils représentent un grand nombre de particules.

Une Osmole est la PO développée par une solution contenant une mole de soluté par litre de la solution (*osmolarité*) ou par kg de solvant (*osmolarité*) à 20 °C. La PO des liquides biologiques est le plus souvent exprimée en milliosmoles (mOsm) :

$$\text{mOsm/L} = \frac{\text{mg/L} \times n \text{ particules}}{\text{masse moléculaire ou atomique}}$$

La PO d'une solution peut être mesurée par cryoscopie et application de la loi de Raoult puisqu'une mole de soluté dans un kg d'eau abaisse le point de congélation de 1,86 °C au-dessous de celui de l'eau pure. Dans le langage physiologique et médical, on fait référence à la PO normale du plasma sanguin pour définir l'isotonie, l'hypotonie ou l'hypertonie d'une solution. Les *gradients de pression osmotique* entre deux compartiments liquidiens déterminent des transferts passifs d'eau par osmose.

#### Exemple concernant l'expression de la concentration, du potentiel électrique et de la pression osmotique :

Une solution supposée idéale contient 22,2 g de chlorure de calcium  $\text{CaCl}_2$  dans un litre d'eau.

Masses atomiques et moléculaires :  $\text{Cl}^- = 35,5$ ,  $\text{Ca}^{2+} = 40$ ,  $\text{CaCl}_2 = 111$

Concentration  $22\ 200 \text{ mg} + 111 = 200 \text{ mmol/L}$



Potentiel électrique  $(22\ 200\ \text{mg} \div 111) \times 4 = 800\ \text{mEq/L}$

Pression osmotique  $(22\ 200\ \text{mg} \div 111) \times 3 = 600\ \text{mOsm/L}$

#### d. Potentiel acide

Un litre d'eau pure à 25 °C contient 1 000 g : 18 = 55,5 moles d'eau. L'eau pure étant faiblement dissociée, les concentrations d'ions  $\text{H}^+$  (ou hydronium  $\text{H}_3\text{O}^+$ ) et d'ions  $\text{OH}^-$  (ou hydroxyle) sont toutes deux égales à  $1 \cdot 10^{-7}$  mole. Par commodité, le potentiel acide d'une solution est exprimé par le pH, c'est-à-dire le logarithme changé de signe de la concentration molaire des ions  $\text{H}^+$  :  $\text{pH} = -\log \text{H}^+$ .

L'eau pure est neutre et son pH est 7. De l'acidité extrême à l'alcalinité extrême, le pH d'une solution est noté de 0 ( $\text{H}^+ = 1$  mole/L) à 14 ( $\text{H}^+ = 1 \cdot 10^{-14}$  mole/L).

Les liquides de l'organisme ne sont pas neutres. En particulier, les liquides extracellulaires sont maintenus dans un état de faible alcalinité qui constitue l'équilibre acidobasique.

## II. Volumes liquidiens

L'eau est répartie dans l'organisme de manière non homogène en compartiments ou secteurs séparés les uns des autres (fig. 5.1) :

- le *volume plasmatique* contenu dans le réseau vasculaire ;
- le *volume interstitiel* compris entre les parois capillaires et les membranes cellulaires (ils forment à eux deux le secteur ou *volume extracellulaire*) ;
- le *volume intracellulaire* contenu à l'intérieur des membranes plasmiques.

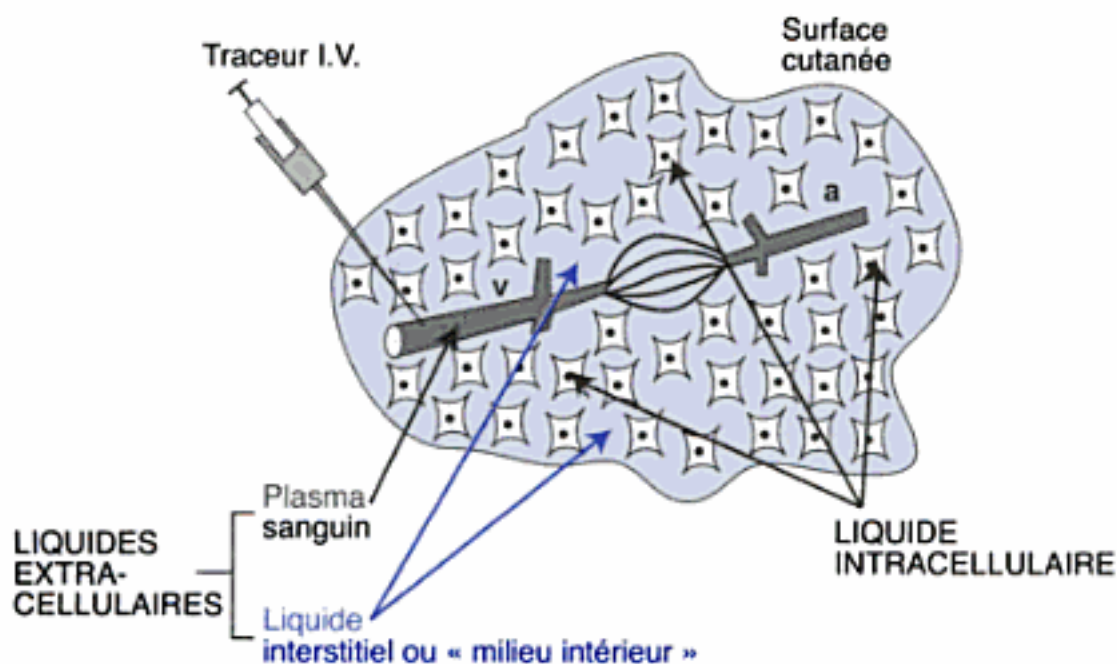


Fig. 5.1  
Représentation amiboïde  
des liquides de l'organisme.

### A. Eau totale

Le capital hydrique total est mesuré à l'aide de traceurs qui traversent les parois capillaires et les membranes cellulaires (urée, antipyrine, eau tritiée, eau lourde). Dans la pratique médicale, une méthode très simple et très utile pour évaluer les modifications de l'hydratation totale consiste à suivre les variations rapides de la courbe de poids.

Chez un adulte de morphologie standard, l'eau représente environ 60 % du poids. En raison de la faible teneur en eau du tissu adipeux, le contenu en eau exprimé en % de poids identiques est inférieur à 60 % chez les femmes, les vieillards et les obèses, et supérieur à 60 % chez les sujets longilignes ou maigres.

## B. Volume extracellulaire

C'est l'addition du volume plasmatique et du volume interstitiel. Il est mesuré à l'aide de traceurs traversant la paroi des capillaires mais non les membranes cellulaires (inuline, mannitol, thiocyanate, <sup>82</sup>brome). Le volume extracellulaire représente environ 20 % du poids corporel.

## C. Volume plasmatique (VP)

En pratique, c'est le volume le plus intéressant pour deux raisons : il peut être aisément prélevé et étudié, et ses caractéristiques fournissent des informations indirectes sur l'état d'autres volumes liquidiens.

### 1. Mesures et index

#### a. Mesure directe

Elle utilise des traceurs qui ne traversent pas la paroi des capillaires : soit des macromolécules, soit des colorants ou des molécules marquées (<sup>131</sup>iode) qui se fixent sur la sérulalbumine. Le VP représente normalement environ 4 % du poids corporel.

#### b. Mesure indirecte

Elle passe par celle du volume sanguin total (VST). C'est le volume de distribution d'hématies marquées au monoxyde de carbone ou au <sup>51</sup>chrome. Le VST représente normalement environ 7 % du poids corporel. Le volume plasmatique est ensuite calculé à partir du VST et de l'hématocrite (Hct %).

$$VP = \frac{VST \times (100 - Hct)}{100}$$

#### c. Volémie efficace

En pratique journalière, on ne dispose pas des méthodes de mesure du VP ou du VST. Ils sont évalués indirectement en appréciant l'état de ce qu'on appelle conventionnellement la *volémie efficace*. La volémie n'est pas un volume mesurable mais une fraction abstraite qui exprime l'adéquation entre le remplissage et la capacité du réseau vasculaire. En pratique clinique, deux moyens permettent d'apprécier l'état de la volémie.

Le premier est la mesure des pressions intravasculaires : pression sanguine artérielle (PA) et pression veineuse centrale (PVC). La PVC est un index sensible des modifications de la volémie. On la mesure en introduisant un cathéter de fort calibre contenant du sérum hépariné dans une veine périphérique. Son extrémité est poussée jusque dans une veine cave ou l'oreillette droite. L'extrémité externe du cathéter est reliée à un tube vertical dont la base est placée au niveau du cœur. La hauteur de la

■ L'hématocrite est le volume occupé par les cellules, exprimé en pourcentage du volume sanguin. On le mesure après centrifugation d'un faible volume sanguin (environ 60 µL) dans un tube capillaire en verre anticoagulé. Un peu plus élevé chez l'homme que chez la femme, il est normalement compris entre 40 et 45 %. Le plasma représente donc 55 à 60 % du volume sanguin.



colonne de liquide dans ce tube vertical indique la PVC : normalement 2 à 8 cm H<sub>2</sub>O, avec de faibles oscillations dues aux mouvements respiratoires (diminution à l'inspiration). Dans certaines situations de choc grave, il est utile d'introduire un cathéter de Swan-Ganz : on peut ainsi mesurer la pression capillaire pulmonaire (qui renseigne sur la pression dans l'oreillette gauche) et le débit cardiaque par thermodilution.

Le second moyen est de mesurer *l'hématocrite et la protidémie* qui s'élèvent quand le VP diminue et s'abaissent quand il augmente (naturellement, l'hématocrite diminue si l'hypovolémie est due à une perte de sang total et non de plasma).

## 2. Composition

Le plasma sanguin est le surnageant obtenu par centrifugation de sang anticoagulé (alors que le sérum est le surnageant dépourvu de fibrinogène obtenu après coagulation spontanée). C'est un liquide jaune clair, environ 2,2 fois plus visqueux que l'eau et limpide à jeun. Il est constitué d'eau (92 %), de protéines (70 à 72 g/L), de substances organiques non protéiques (azotées, glucidiques et lipidiques) et de constituants minéraux.

La composition minérale est exprimée en charges anioniques et cationiques dont l'ensemble constitue *l'ionogramme plasmatique* (improprement appelé bilan électrolytique sanguin ou BES) (fig. 5.2). Le langage courant utilise les préfixes normo, hypo et hyper pour qualifier les concentrations ioniques (exemples : normokaliémie, hyponatrémie, hyperchlorémie...).

Plusieurs conclusions importantes peuvent être tirées de l'ionogramme plasmatique.

Le plasma sanguin est électroneutre : il contient autant d'anions que de cations.

Le plasma est avant tout une solution de chlorures et de bicarbonates de sodium.

► Chlores et bicarbonates représentant des anions d'accompagnement, on considère en pratique que *la quantité de sodium détermine le volume du plasma et globalement, des liquides extracellulaires*. En d'autres termes, le gain ou la perte isotonique de 140 mmol de sodium détermine une augmentation ou une diminution de 1 litre du volume des liquides extracellulaires.

Les laboratoires ne dosent couramment que la natrémie, la kaliémie, la calcémie (soit presque tous les cations), la chlorémie, la bicarbonatémie et les protéines (en g/L) ; il existe donc des *anions indosés* ; en pratique courante, ils sont évalués par la formule anions indosés =  $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$ , différence normalement inférieure à  $12 \pm 3$  mEq/L. Lorsque la différence excède cette valeur, on dit qu'il existe un trou anionique (exemples : acidocétose diabétique, acidose lactique...) *"NADJI 85"*



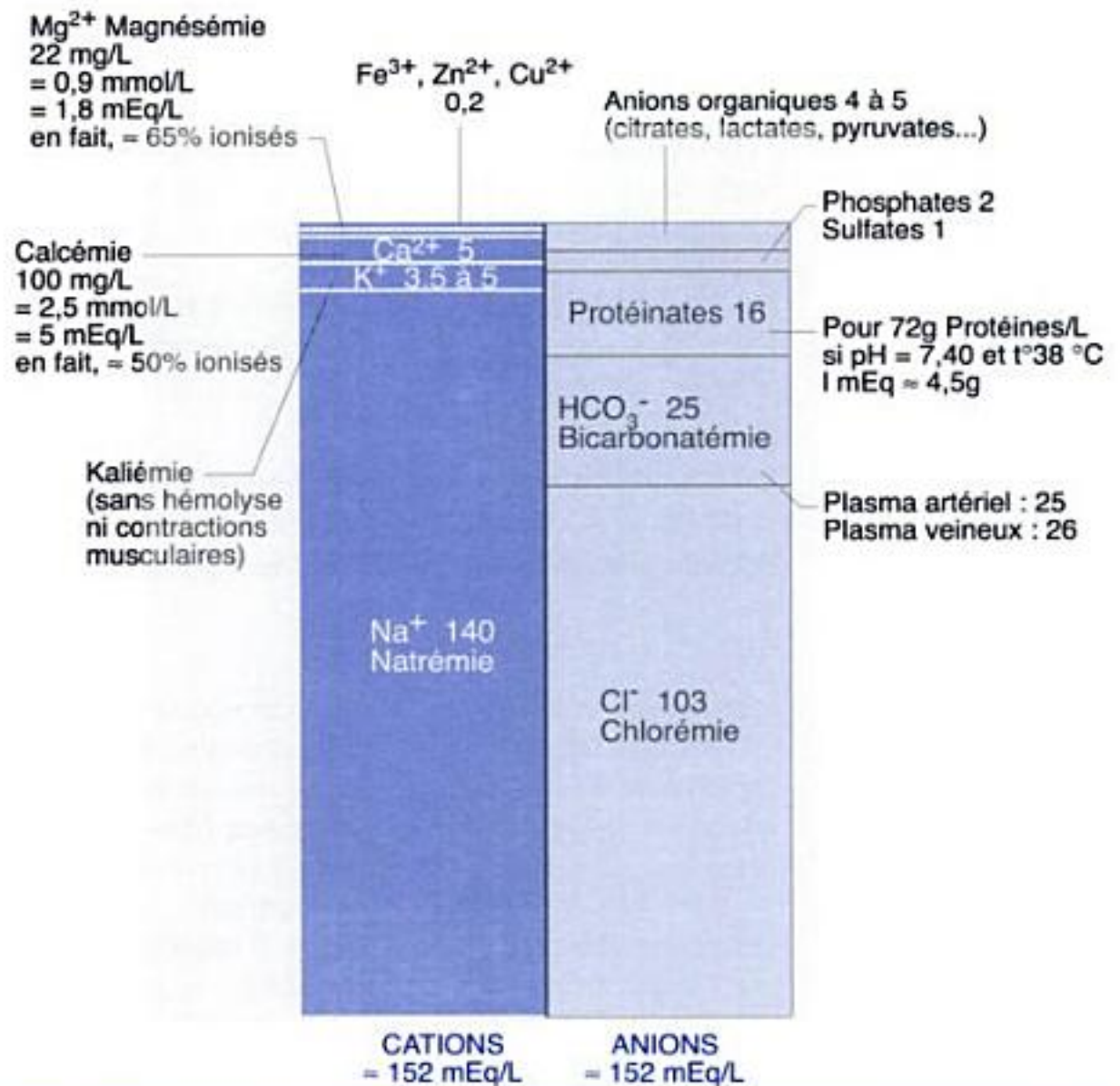


Fig. 5.2  
Ionogramme plasmatique.

### 3. Pression osmotique (PO)

Mesuré par cryoscopie, le point de congélation du plasma normal est inférieur de 0,54 °C à celui de l'eau pure. Le point de congélation d'une solution dont la PO est 1 Osm/kg étant inférieur de 1,86 °C, selon la loi de Raoult la *PO totale* du plasma est  $0,54 : 1,86 = 0,290$  Osm/kg ou 290 mOsm/kg.

En pratique médicale, une valeur approchée de la *PO . T* peut être obtenue par la formule

$$\begin{aligned} \text{PO . T} &= 2 \text{ natrémies} + \text{azotémie et glycémie en mmol/L} \\ &= 2 \cdot 140 \text{ mmol/L} + 5 \text{ mmol/L} + 5,5 \text{ mmol/L} \\ &= \text{environ } 290 \text{ mOsm/kg.} \end{aligned}$$

La *pression osmotique efficace* ne tient pas compte du glucose ni de l'urée qui sont des solutés très diffusibles dont les variations ne sont pas à l'origine de gradients osmotiques entre les compartiments.

$$\text{PO . E} = 2 \text{ natrémies} = \text{environ } 280 \text{ mOsm/kg.}$$

► La simple valeur de la natrémie renseigne sur l'état osmotique du plasma. La concentration du sodium détermine la pression osmotique du plasma et, globalement, des liquides extracellulaires.



## D. Volume interstitiel

### 1. Mesure

Elle est indirecte, par différence entre le volume extracellulaire et le volume plasmatique. Chez un adulte, le volume interstitiel représente environ 16 % du poids corporel. Il comprend en fait trois fractions inégales :

- le *liquide interstitiel proprement dit* ou *lymphe non canalisée*, véritable « milieu intérieur » compris entre les capillaires de la grande circulation et les cellules ;
- la *lymphe canalisée* ;
- les *liquides transcellulaires* : liquide céphalorachidien, liquides de l'œil, de l'oreille, des séreuses, des néphrons et du tube digestif.

Ce qui suit concerne seulement le liquide interstitiel proprement dit.

### 2. Composition

Sa détermination est difficile parce que les méthodes de prélèvements sont imparfaites. La lympe non canalisée a la structure physique d'un *gel relativement déshydraté* : l'eau, les solutés et des cellules sont enfermés dans un réseau maillé de protéines fibrillaires. La pression hydrostatique ( $P_i$ ) est négative par rapport à la pression atmosphérique d'environ -3 mmHg. L'hydratation interstitielle peut être augmentée de 30 % environ sans que  $P_i$  ne dépasse 0 mmHg. Au-delà, l'inflation interstitielle se manifeste par des œdèmes déclives, visibles et palpables.

Le liquide interstitiel peut être considéré comme un *ultrafiltrat plasmatique* presque dépourvu de protéines (2 à 5 g/L à la périphérie). Sa composition électrolytique est proche de celle du plasma avec de faibles différences dues à l'équilibre de Donnan-Gibbs : en raison de la quasi-absence d'anions protéiques, la concentration des anions  $\text{Cl}^-$  est un peu supérieure à celle du plasma, et celle des cations  $\text{Na}^+$  un peu inférieure (fig. 5.3).

Parois des capillaires de la grande circulation			
Protéines 72 g/L →	PRESSION ONCOTIQUE CAPILLAIRE $\pi_c = 1,5 \text{ mOsm/kg} = 25 \text{ mmHg}$	Protéines 2 g/L →	PRESSION ONCOTIQUE INTERSTITIELLE $\pi_i = 4 \text{ mmHg}$
$\text{Cl}^-$ 103 mmol/L		$\text{Cl}^-$ 110 mmol/L	
$\text{Na}^+$ 140 mmol/L		$\text{Na}^+$ 132 mmol/L	
<b>PLASMA SANGUIN</b>		<b>LIQUIDE INTERSTITIEL</b>	

Fig. 5.3  
Pression oncotique des protéines.



### 3. Pression osmotique

Elle est légèrement inférieure à celle du plasma. La pression oncotique ou pression colloïde osmotique  $\Pi_c$  des protéines plasmatiques représente environ 1,5 mOsm/kg (ou 25 mmHg) dans les 290 mOsm/kg de la pression osmotique totale du plasma. La pression oncotique  $\Pi_i$  des protéines interstitielles ne représente qu'environ 4 mmHg (fig. 5.3). Cette faible différence joue un rôle important dans le mécanisme des échanges capillaires.

### E. Volume intracellulaire

C'est le volume liquidien enfermé dans les membranes plasmiques des cellules. Sa mesure est indirecte, par différence entre l'eau totale et le volume extracellulaire. Il représente environ 40 % du poids corporel d'un adulte. En fait, la proportion d'eau est très différente selon les types cellulaires : 70 % dans les hépatocytes, 10 % dans les adipocytes...

La composition est également variable d'un type cellulaire à l'autre. En moyenne, les anions principaux sont les phosphates et les protéinates ; les cations principaux sont le potassium et le magnésium. La composition électrolytique cellulaire est donc *complètement différente de la composition extracellulaire*. Ce liquide est une solution peu idéale dans laquelle beaucoup d'électrolytes sont incomplètement dissociés et beaucoup d'ions liés aux protéines. La pression osmotique semble un peu supérieure à la pression osmotique extracellulaire. Cette composition et cette pression osmotique différentes de celles du milieu extracellulaire impliquent, pour être préservées, des transports actifs cellulaires permanents.

## III. Échanges entre les compartiments

Les compartiments liquidiens ne sont pas des volumes statiques. Ils échangent en permanence entre eux et avec le milieu extérieur : *l'équilibre hydroélectrolytique est dynamique*. Ces compartiments, constamment renouvelés, ne sont pas juxtaposés mais *disposés de façon concentrique* (fig. 5.4) :

- à la périphérie du dispositif, se trouve le volume plasmatique qui circule rapidement et qui est en contact avec le milieu extérieur à travers *quatre zones d'échange d'eau et d'électrolytes : la surface cutanée, le tube digestif, les voies respiratoires et le rein* ;
- au centre du dispositif, se trouve le compartiment intracellulaire ;
- entre les deux est interposé le liquide interstitiel ou milieu intérieur.

### A. Échanges entre plasma et milieu extérieur

Par les quatre organes d'échange déjà cités, l'individu prélève et rejette de façon intermittente de l'eau et des électrolytes dans le milieu extérieur. Pour l'eau, le sodium, le potassium, le calcium, le phosphore ou tout autre électrolyte, le bilan de ces échanges est normalement nul (ou les différentes balances sont en équilibre).

#### Exemples de bilans de l'eau, du sodium et du potassium :

Le sujet a une activité sédentaire en climat tempéré et ingère une alimentation mixte.

- Bilan hydrique annulé à 2,4 L/24 h :



## 5 Physiologie cellulaire

- gains : eau des aliments 0,9 L, boissons 1,1 L, eau endogène 0,4 L ;
- pertes : perspiration insensible 0,4 L, transpiration 0,4 L, air expiré 0,3 L, selles 0,1 L, urines 1,2 L.
- Bilan sodé annulé à 150 mmol/24 h :
  - gains : sodium des aliments 82 mmol, sel condiment 68 mmol (1 g NaCl = 17 mmol Na) ;
  - pertes : sudation et selles 15 mmol, urines 135 mmol.
- Bilan potassique annulé à 100 mmol/24 h :
  - gains : potassium des aliments 100 mmol ;
  - pertes : sudation et selles 10 mmol, urines 90 mmol.

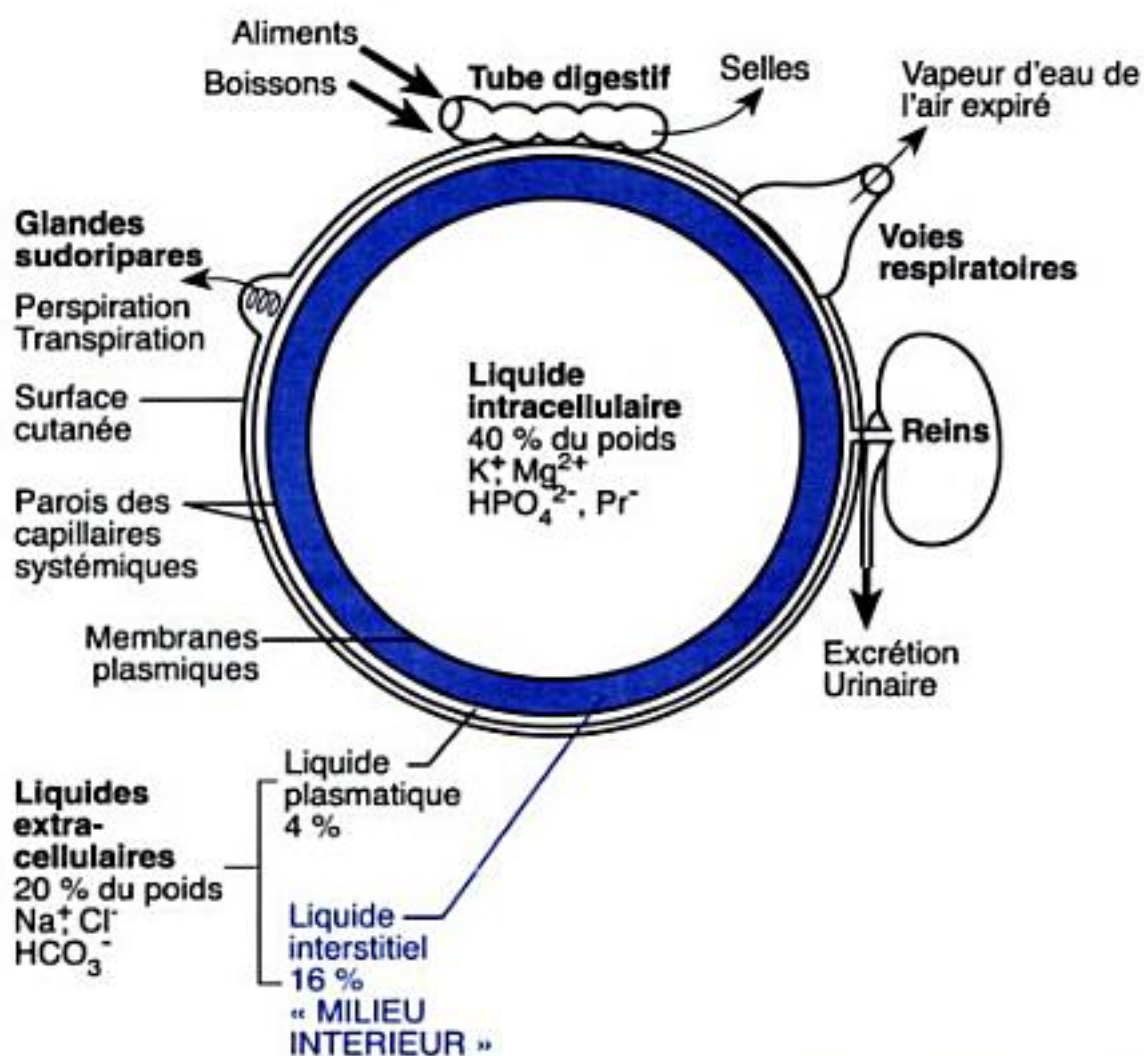


Fig. 5.4  
Disposition des compartiments  
liquidiens.

Deux points majeurs sont à souligner.

► Il n'existe pas un bilan normal mais une infinité de bilans normaux de l'eau et des électrolytes selon les individus et les circonstances.

Un sujet ayant une activité physique importante en climat chaud perd plusieurs litres d'eau par voie cutanée, compense par la prise de boissons et annule normalement son bilan hydrique bien au-delà de 10 L/24 h ; un sujet abusant du sel peut en consommer 25 g/24 h, soit 425 mmol, et annuler son bilan journalier par une augmentation proportionnée de la perte urinaire.

► Sans minimiser les mécanismes de la soif qui règle les prises de boissons et de l'appétence pour le sel, l'organe principal de ces adaptations et de l'annulation des bilans est le rein.

Les pertes urinaires sont réglées en permanence pour maintenir l'équilibre des balances hydriques et électrolytiques. Cette fonction homéostatique est la fonction la plus importante des reins.

## B. Échanges entre plasma et liquide interstitiel

Ils empruntent deux voies : à travers la paroi des capillaires et par le drainage lymphatique.

### 1. Échanges transcapillaires

Les capillaires de la grande circulation représentent une structure semi-perméable de très grande surface variable (environ 300 à 1 000 m<sup>2</sup> selon l'état physiologique), étendue entre le plasma et l'interstitium.

#### a. Échanges par diffusion

Ils sont permanents, massifs (environ 60 L/min), bidirectionnels et égaux. L'échange hydrique entraîne les gaz respiratoires et les petites molécules.

#### b. Échanges par filtration-réabsorption

Ce sont les échanges principaux parce qu'ils peuvent varier et modifier les deux volumes concernés. Ils sont régis par la relation inégale entre les pressions hydrostatiques capillaires et interstitielles ( $P_c$  et  $P_i$ ) et les pressions oncotiques capillaires et interstitielles ( $\Pi_c$  et  $\Pi_i$ ) selon le schéma de Starling.

$J_v = K_f (\Delta P - \Delta \Pi) = K_f (P_c - P_i) - (\Pi_c - \Pi_i)$  où  $J_v$  est le flux transcapillaire par unité de temps et  $K_f$  le coefficient d'ultrafiltration de la paroi capillaire. Le rapport change le long des capillaires systémiques en raison de la diminution progressive de  $P_c$  due à la résistance à l'écoulement du sang. Au pôle artériel des capillaires, la résultante de ces forces est une pression de filtration ( $P_f$ ) d'environ 9 mmHg et au pôle veineux, une pression de réabsorption ( $P_r$ ) d'environ 6 mmHg (fig. 5.5).

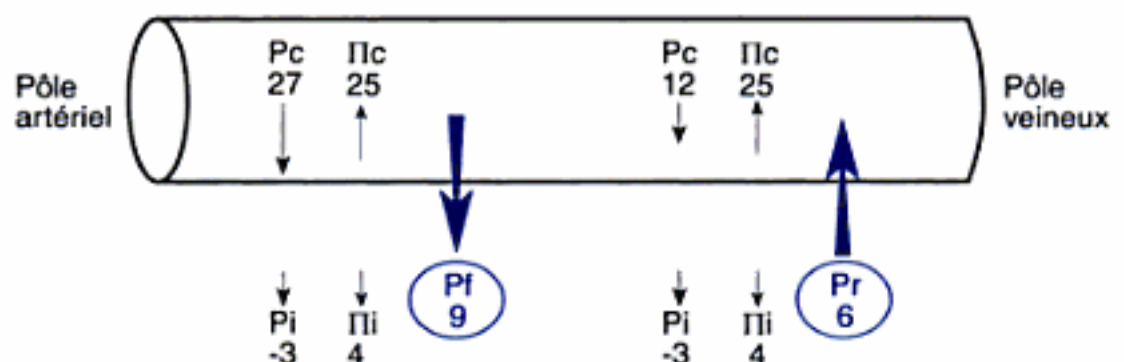


Fig. 5.5  
Pressions intra- et péri-capillaires  
en mmHg.

Le résultat est la sortie des capillaires d'environ 15 mL/min d'eau et de substances dissoutes plasmatiques, suivie de la réabsorption d'environ 13,5 mL de ce volume filtré (pour l'ensemble des capillaires systémiques,



## 5 Physiologie cellulaire

chez un sujet au repos) (fig. 5.6). Le volume non réabsorbé de 1,5 mL/min est repris par les innombrables vaisseaux lymphatiques en doigts de gant qui prennent naissance dans l'interstitium.

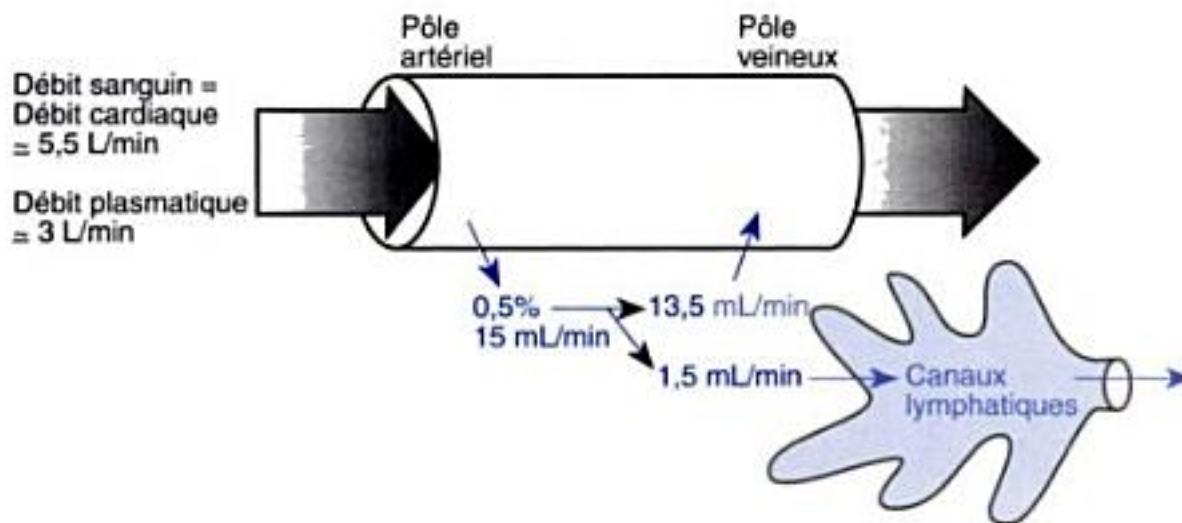


Fig. 5.6  
Filtration-réabsorption  
capillaire.

Les anomalies des pressions hydrostatiques et oncotiques capillaires peuvent mécaniquement altérer ces transferts en diminuant ou en augmentant les flux. Par exemple, une chute de la pression sanguine artérielle et de  $P_c$  réduit la filtration et induit une anoxie tissulaire ; une diminution de la protidémie et de  $\Pi_c$  ou une augmentation de la pression capillaire au pôle veineux par insuffisance cardiaque droite induit une diminution de la réabsorption, une inflation interstitielle et des œdèmes.

### 2. Drainage lymphatique

Les vaisseaux lymphatiques, nés dans l'interstitium, se regroupent en canaux de plus en plus gros qui forment finalement le canal thoracique et la grande veine lymphatique. Ces derniers se jettent dans la circulation générale au niveau des veines sous-clavières. Le drainage ramène lentement 2 à 4 L de lymphe canalisée par 24 heures des espaces interstitiels vers la circulation systémique. La lymphe a la même composition que le liquide interstitiel mais contient 20 à 30 g/L de protéines en moyenne. La circulation lymphatique draine les protéines interstitielles et entretient la très basse concentration protéique du milieu intérieur. La compression ou l'obstruction de lymphatiques provoque, en amont, un lymphoedème localisé.

### C. Échanges entre liquide interstitiel et liquide intracellulaire

Trois types d'échanges ont lieu à travers les membranes cellulaires.

#### 1. Transferts passifs par diffusion

Des éléments non polarisés et des ions diffusent toujours en fonction de gradients de concentration ou électriques. La diffusion simple peut avoir lieu directement à travers la membrane plasmique pour les gaz respiratoires et quelques molécules lipophiles. La diffusion des ions se produit à travers des canaux sélectifs. La diffusion facilitée utilise des transporteurs protéiques membranaires, par exemple pour le glucose, l'urée ou les acides aminés, ce qui augmente la vitesse des transferts.



## 2. Transports actifs

Le transfert a lieu contre des gradients de concentration ou électrique. Ils sont *primaires*, par des « pompes » ioniques ATPasiques qui maintiennent des compositions électrolytiques différentes à l'intérieur et à l'extérieur des cellules. Ces pompes ioniques utilisent l'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP. La principale d'entre elles est la  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase qui expulse du sodium et introduit du potassium ( $3\text{Na}^+$  pour  $2\text{K}^+$ ) en permanence et pour tous les types cellulaires. Ou ils sont *secondaires* aux gradients ioniques créés par l'activité des pompes : ce sont les cotransports et contre-transports (ou échangeurs) membranaires.

## 3. Transferts passifs de l'eau par osmose

Ils ont lieu principalement à travers des canaux membranaires spécifiques appelés aquaporines. Ils sont exclusivement régis par les gradients de pression osmotique entre l'intérieur et l'extérieur des cellules, l'eau se déplaçant vers le compartiment dont la PO est plus élevée.

► La PO intracellulaire étant peu variable, les gradients et les transferts d'eau sont secondaires aux changements de la PO extracellulaire. *En pratique, on peut considérer que les variations de la PO efficace des liquides extracellulaires, donc de la natrémie, règlent les transferts hydriques et le volume cellulaire.* En d'autres termes, les gains et les pertes hypo- ou hypertoniques font varier la natrémie et le volume cellulaire.

# IV. Cas particuliers

## A. Nourrisson

L'eau totale représente environ 80 % du poids corporel d'un nouveau-né. La différence avec l'adulte est due à l'importance des liquides extracellulaires (en fait, le volume interstitiel) qui représentent environ 40 % du poids. De plus, le renouvellement et le besoin d'eau du nourrisson sont proportionnellement beaucoup plus intenses. Par exemple, chez un adulte de 70 kg, les liquides extracellulaires représentent 14 L ; un échange de 2 L/24 h avec le milieu correspond à un renouvellement journalier de  $1/7^e$ . Chez un nourrisson de 3,750 kg, les liquides extracellulaires représentent 1,5 L ; l'échange avec le milieu est d'environ 0,5 L/24 h qui correspond à un renouvellement journalier de  $1/3$ .

Le besoin hydrique et les risques de déséquilibre du bilan sont donc beaucoup plus grands. D'autant plus que le nourrisson est totalement dépendant de son environnement, que sa grande surface cutanée, son immaturité rénale et sa forte activité métabolique tendent à majorer les pertes.

## B. Femme enceinte

La grossesse est un état physiologique d'hypervolémie et d'hyperhydratation globale. La prise de poids normale est de  $12 \text{ kg} \pm 10 \%$  à terme. Elle inclut une rétention d'environ 8 L d'eau et de 1 000 mmol de sodium



répartis entre la mère, le fœtus et les annexes. L'inflation volumétrique concerne principalement le secteur interstitiel et, à un moindre degré, les secteurs plasmatique et cellulaire. L'inflation extracellulaire s'accompagne d'une dilution : l'osmolalité plasmatique est normalement abaissée de 8 à 10 mOsm/kg.

La grossesse est caractérisée par un déplacement provisoire mais total de la normalité physiologique.

## V. Conclusion

De la répartition et des modes d'échange de l'eau et des électrolytes résultent une contrainte et un avantage biologiques.

*La contrainte* est celle de la régulation homéostasique permanente et précise du volume et des qualités physicochimiques du liquide interstitiel qui est le milieu intérieur. Cette stabilité est une condition impérative du fonctionnement des cellules et donc, de la vie.

*L'avantage* est une relative indépendance ou liberté biologique. Indépendance, parce que les cellules vivent dans un milieu liquide constant et sont soustraites aux variations du milieu ambiant subies par l'individu selon les moments et selon les lieux. Liberté, parce que la satisfaction des besoins d'absorption et d'excrétion hydroélectrolytiques est intermittente et brève. Cette discontinuité représente un avantage adaptatif considérable pour l'exercice des facultés cognitives et opératives.

## POINTS CLÉS

- ▶ L'eau et les substances minérales sont réparties dans l'organisme de façon non homogène en volumes (ou compartiments ou secteurs) : volume intracellulaire et volume extracellulaire qui comprend le volume plasmatique et le volume interstitiel, véritable milieu intérieur de la vie cellulaire.
- ▶ L'équilibre hydroélectrolytique implique la nullité des bilans externes de l'eau et des substances minérales, c'est-à-dire l'égalité des gains et des pertes. Le rein tient un rôle prédominant dans l'annulation des bilans.
- ▶ La quantité de sodium détermine l'état des volumes extracellulaires.
- ▶ La concentration extracellulaire du sodium détermine la pression osmotique extracellulaire efficace et l'état du volume cellulaire.



# Systeme nerveux végétatif

6

Nathalie Kubis

- I. Mise en place anatomique
- II. Neurotransmetteurs
- III. Organisation des réflexes et leurs contrôles
- IV. Tests d'exploration : deux exemples

## Objectifs

- Comprendre l'organisation anatomique des systèmes nerveux sympathique, parasympathique et entérique.
- Connaître les neurotransmetteurs impliqués dans ces voies.
- Connaître les effets de l'activation de l'innervation sympathique et parasympathique sur les principaux organes.
- Comprendre comment interpréter un test cardiovasculaire de stimulation du système nerveux végétatif.
- Il est recommandé de lire le chapitre « Organisation et structure du système nerveux » avant de débiter la lecture de celui-ci.

Le *système nerveux végétatif* (SNV) a aussi été appelé système nerveux autonome car le plus souvent, il n'est pas perçu de manière consciente et fonctionne « de son propre chef ». Il assure le maintien et la régulation de l'équilibre interne de l'organisme. Il participe aux réactions émotionnelles et aux comportements fondamentaux (faim, soif, thermorégulation, reproduction...). À la différence des voies efférentes du système nerveux somatique qui innervent les muscles striés squelettiques, les fibres efférentes du système nerveux végétatif innervent les muscles lisses, le muscle cardiaque, les glandes et le tube digestif.

Le système nerveux végétatif comporte des voies afférentes et des voies efférentes permettant la mise en jeu des circuits de façon réflexe immédiate, mais il est également sous le contrôle de l'hypothalamus, du tronc cérébral et du système limbique. Les voies afférentes du système nerveux végétatif ne lui sont pas propres mais sont communes au système nerveux somatique, contrairement à ses voies efférentes dont les organisations anatomique et biochimique lui sont uniques.

Enfin, les fonctions végétatives sont non seulement sous contrôle nerveux mais également sous contrôle hormonal, dont la réponse est plus durable mais qui apparaît plus lentement. Le contrôle hormonal prend naissance dans l'hypothalamus et l'hypophyse au niveau central et dans les glandes endocrines au niveau périphérique (voir *Physiologie endocrinienne*, p. 289).



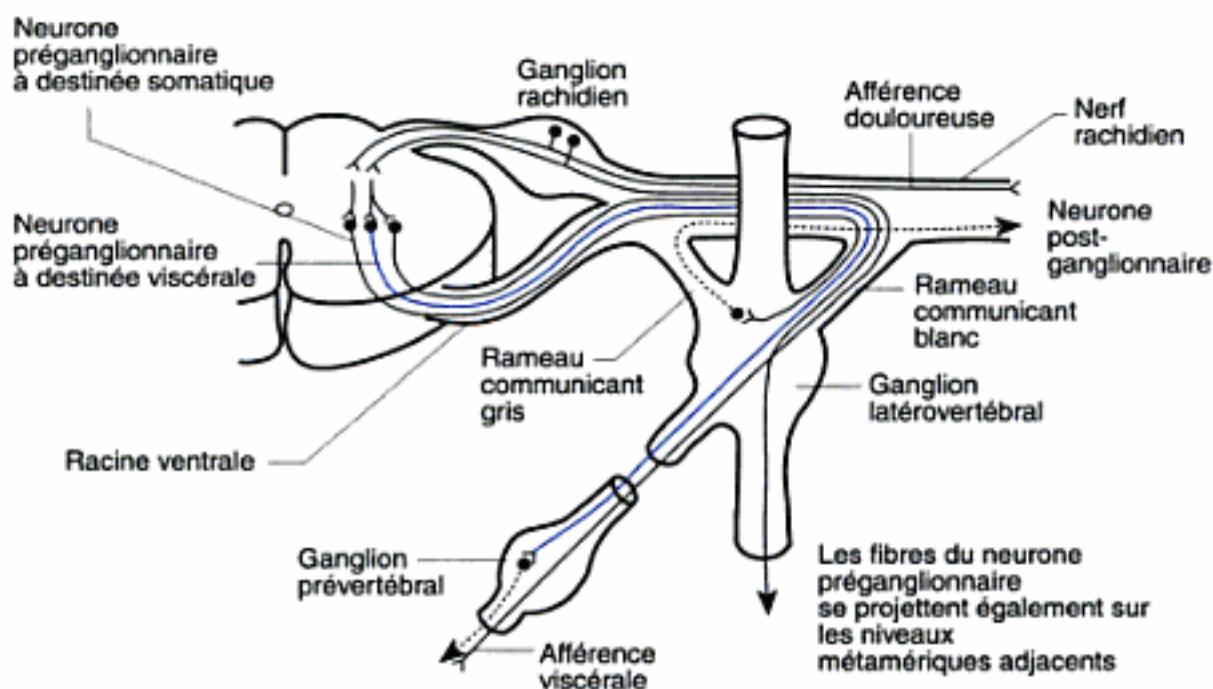
## I. Mise en place anatomique

Le système nerveux végétatif est constitué de deux ensembles : le *système nerveux sympathique* ou *orthosympathique* ou thoracolombaire car ses fibres efférentes quittent le système nerveux central (SNC) au niveau de la moelle thoracique et lombaire, et le *système nerveux parasympathique* ou *crâniosacré* car ses fibres efférentes quittent le système nerveux central au niveau du tronc cérébral et de la moelle sacrée. La plupart des organes reçoit une double innervation excepté les glandes sudoripares et les vaisseaux. Les deux systèmes ont souvent l'effet opposé sur leur organe cible. Néanmoins, il existe une activation *tonique* des deux systèmes permettant une régulation fine par l'augmentation ou la diminution de l'activité de l'un ou l'autre. On individualisera le *système nerveux entérique* du tube digestif qui, associé au système nerveux sympathique et parasympathique, contrôle la motricité intestinale et les sécrétions digestives. Un certain nombre de réflexes du système nerveux entérique restent sous la dépendance du système nerveux végétatif.

Le système nerveux végétatif relie le système nerveux central aux cellules effectrices par l'intermédiaire de deux neurones et d'une synapse. Le corps cellulaire du premier neurone se situe dans le système nerveux central ; la synapse se trouve dans un agglomérat de cellules appelé ganglion végétatif ; les fibres qui se rendent du SNC au ganglion sont les fibres préganglionnaires, celles qui se rendent du ganglion aux cellules effectrices sont les fibres postganglionnaires.

### A. Voies centrifuges

#### 1. Système nerveux sympathique (fig. 6.1)



**Fig. 6.1**  
Organisation anatomique des voies efférentes de la chaîne orthosympathique du système nerveux végétatif.

Les centres sont situés dans la corne latérale de la moelle spinale, étagés de C8 à L2. Ils donnent naissance aux neurones préganglionnaires qui passent par les racines ventrales puis quittent le nerf rachidien en empruntant le *rameau communicant blanc* (ainsi nommé car les fibres qu'il contient sont myélinisées) :



- les axones à destinée somatique (dont la fonction est la piloérection, la sudation et la vasomotricité) font relais dans un ganglion situé dans la *chaîne ganglionnaire latérovertébrale* ; deux chaînes droite et gauche descendent ainsi de chaque côté de la moelle spinale ; les fibres postganglionnaires gagnent ensuite le nerf rachidien par l'intermédiaire du *rameau communicant gris* (ainsi nommé car les fibres qu'il contient sont amyéliniques) ; le ganglion est situé loin de l'organe effecteur ; aucune de ces structures cibles ne reçoit d'innervation supplémentaire parasymphatique ;
- les axones à destinée viscérale traversent la chaîne latérovertébrale sans synapse et font relais dans la *chaîne prévertébrale*. Il existe une relative organisation segmentaire de la colonne sympathique : les neurones pré-ganglionnaires destinés à la face émergente en regard de C8 à D3 ; au cœur, aux bronches et aux poumons en regard de D1 à D5 ; à l'estomac, au pancréas, et au territoire mésentérique supérieur en regard de D5 à D11 et au territoire mésentérique inférieur et au territoire pelvien en regard de D11 à L2 ; les *nerfs splanchniques* sont issus des cinq derniers ganglions thoraciques.

## 2. Système nerveux parasymphatique

Son anatomie est opposée point par point à celle du système nerveux sympathique. Les ganglions parasymphatiques se trouvent près ou dans les organes à innover. Les fibres pré-ganglionnaires parasymphatiques sont donc beaucoup plus longues que leurs homologues sympathiques.

Les noyaux des fibres pré-ganglionnaires parasymphatiques sont représentés au niveau du tronc cérébral par les noyaux végétatifs annexés aux nerfs crâniens III, VII, IX et X ou *colonne viscéromotrice* du plancher du IV<sup>e</sup> ventricule. Dans le mésencéphale est situé le noyau pupillaire d'Edinger-Westphal, contenant les corps cellulaires des neurones qui se projettent *via* le III, sur le ganglion ciliaire dont les fibres innervent le dilatateur de l'iris. Dans le bulbe et la protubérance sont distribués :

- le noyau cardiopneumo-entérique ou noyau dorsal du vague contenant les corps cellulaires des fibres pré-ganglionnaires des neurones qui projettent *via* le X ou nerf vague sur les ganglions préviscéraux du cœur, des poumons et du tube digestif ;
- le noyau salivaire inférieur contenant les corps cellulaires des fibres pré-ganglionnaires des neurones qui se projettent sur le ganglion otique *via* le IX, dont les fibres postganglionnaires innervent la parotide ;
- le noyau salivaire supérieur contenant les corps cellulaires des fibres pré-ganglionnaires des neurones qui se projettent *via* le VII sur les ganglions sub-maxillaire et sublingual, dont les fibres postganglionnaires innervent les glandes sub-maxillaire et sublinguale ;
- le noyau lacrymal contenant le corps cellulaire des fibres pré-ganglionnaires des neurones qui se projettent *via* le VII sur le ganglion sphéno-palatin, dont les fibres postganglionnaires innervent les glandes lacrymales.

Dans la partie intermédiolatérale des segments S2 à S4 de la moelle sacrée sont issus les neurones pré-ganglionnaires destinés à la vessie, aux organes génitaux externes, au rectum et au côlon descendant.

Certaines fibres pré-ganglionnaires parasymphatiques font synapse sur les cellules chromaffines de la médullosurrénale.



### 3. Système nerveux entérique

Il existe un rétrocontrôle mécanique (distension des organes creux) et chimique (libération des sucs gastriques) qui arrive au système nerveux central. Les neurones sensoriels sont distribués dans la paroi des organes du tube digestif mais aussi du pancréas et des voies biliaires ; ils sont reliés aux neurones moteurs par des interneurons formant les *plexus myentérique* (d'Auerbach) et *sous-muqueux* (de Meissner) : de la profondeur vers la lumière de l'organe, le plexus myentérique est situé dans la musculaire externe entre le muscle circulaire et le muscle longitudinal et le plexus nerveux sous-muqueux est situé dans la sous-muqueuse. Les neurones de ces plexus établissent des synapses entre eux. Ainsi, les aliments une fois dans la lumière du tube digestif déclenchent la sécrétion d'acide gastrique dans l'estomac et de bile dans l'intestin grêle et les mouvements péristaltiques qui propulsent les aliments.

On décrit deux types d'arcs réflexes : les réflexes courts qui relient les récepteurs aux effecteurs par l'intermédiaire des plexus nerveux ; les réflexes longs qui vont des récepteurs dans le tube digestif au SNC par l'intermédiaire de nerfs afférents et qui reviennent aux plexus nerveux et aux cellules effectrices par l'intermédiaire des fibres nerveuses du système nerveux sympathique et parasympathique. Certains mécanismes de régulation n'utilisent que l'un ou l'autre de ces deux réflexes ou bien les deux. Tous les réflexes nerveux ne sont pas déclenchés par un signal émis de l'intérieur du tube digestif ; la vue, l'odeur des aliments, l'état émotionnel ont des effets sur le tube digestif par l'intermédiaire de l'hypothalamus lui-même relié au *faisceau solitaire*.

### B. Voies centripètes

Pour que le système soit informé de ce qui se passe à sa périphérie, des fibres doivent conduire l'information de la périphérie vers la moelle spinale et le tronc cérébral : elles constituent la partie afférente du système nerveux végétatif. En périphérie, il existe dans la paroi des viscères des récepteurs sensibles à la tension de l'organe d'une part et aux stimulations nociceptives d'autre part. Le corps cellulaire des neurones conduisant l'influx nerveux à partir de ces récepteurs est situé dans le ganglion rachidien dorsal. L'influx nerveux est ensuite acheminé vers la corne dorsale de la moelle, où il y est relayé par les neurones effecteurs de la voie végétative. Les projections afférentes venant des récepteurs non nociceptifs vont participer aux boucles réflexes viscéromotrices, vasomotrices et sécrétoires : elles pénètrent dans le SNC avec les nerfs glossopharyngien et vague jusqu'au *noyau du faisceau solitaire*. Celui-ci a un rôle majeur dans la plupart des réflexes vitaux. Il existe à partir de ce noyau des projections ascendantes jusqu'à l'hypothalamus et le cerveau limbique qui font relais avec le système parasympathique.

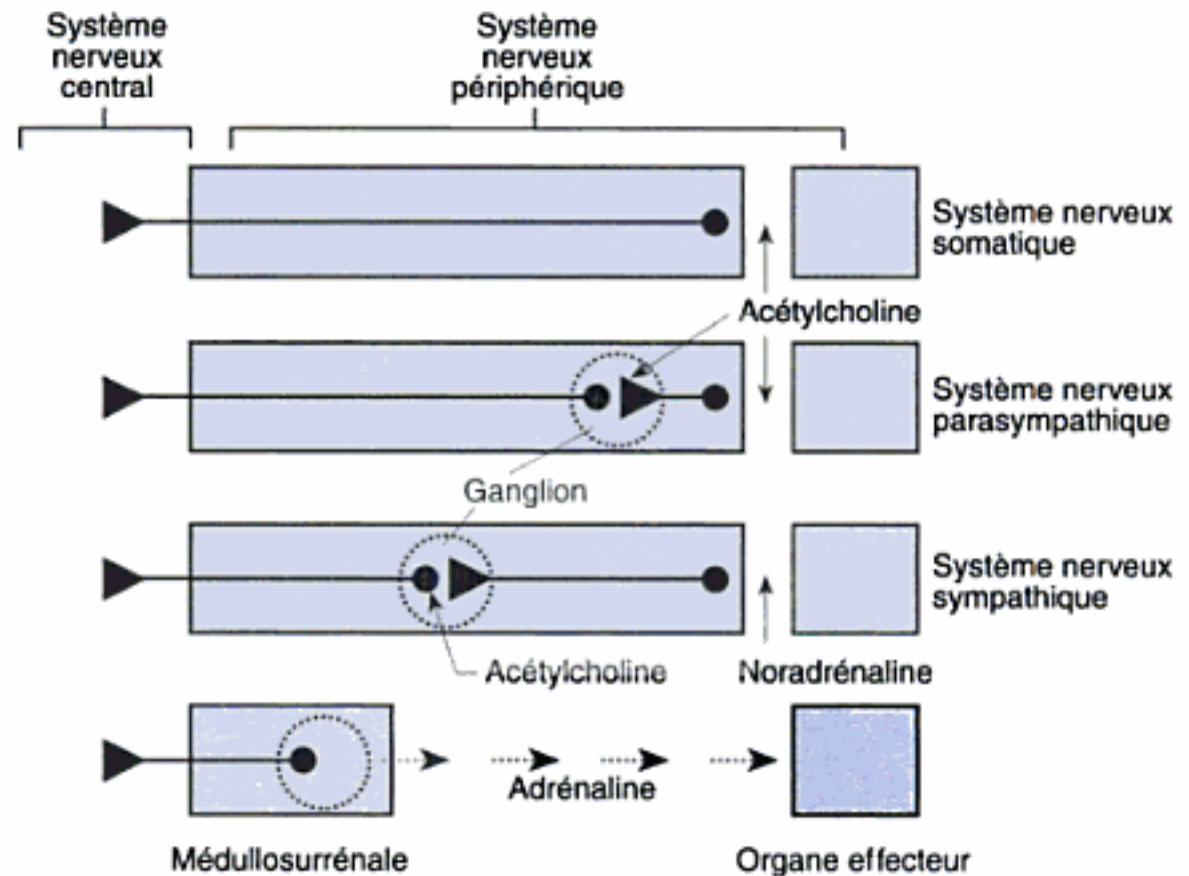
## II. Neurotransmetteurs

### A. Acétylcholine

L'acétylcholine est le neurotransmetteur de toutes les fibres préganglionnaires des deux contingents sympathique et parasympathique. Les fibres postganglionnaires du système nerveux parasympathique libèrent aussi



de l'acétylcholine au niveau des cellules effectrices, ainsi que les fibres postganglionnaires sympathiques des glandes sudoripares (fig. 6.2).



**Fig. 6.2**

Organisation des voies pré- et postganglionnaires et des neurotransmetteurs impliqués dans le système nerveux végétatif.

Elle a une durée de vie très courte. L'acétylcholine se fixe sur deux types de récepteurs : *nicotinique* au niveau de la synapse ganglionnaire qui active un canal ionique, et *muscarinique* (récepteurs  $M_1$  et  $M_2$ ) au niveau de la synapse postganglionnaire parasympathique qui active une protéine G. Les récepteurs muscariniques sont activés par des agonistes muscariniques tels que la *pilocarpine* et bloqués par les antagonistes muscariniques tels que l'*atropine* ou la *scopolamine*. Les récepteurs nicotiniques sont activés par des agonistes nicotiniques tels que la *nicotine* et bloqués par les antagonistes nicotiniques tels que le *curare*, également appelé ganglioplégique car il bloque à la fois l'activité sympathique et parasympathique.

## B. Noradrénaline

La noradrénaline est le neurotransmetteur principal des fibres postganglionnaires du système nerveux sympathique. Les récepteurs sont de quatre types :  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  et  $\beta_2$ . Ils ont été individualisés en fonction de leur sensibilité préférentielle à l'adrénaline (récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ ), la noradrénaline (récepteurs  $\alpha$ ) et l'isoprotérénol (récepteurs  $\beta$ ).

Une particularité de ce système est la médullosurrénale qui reçoit un neurone pré-ganglionnaire sympathique qui innerve directement la médullosurrénale qui, à son tour, sécrète des hormones dans la circulation à type d'*adrénaline* (80 %) et de *noradrénaline* (20 %) : ces cellules jouent le rôle de fibres postganglionnaires sympathiques (fig. 6.2). Ces neurotransmetteurs ont une durée de vie plus longue que l'acétylcholine, de l'ordre de 20 à 30 secondes. Il existe des différences anatomiques et fonctionnelles entre les types de récepteurs : Les récepteurs  $\alpha_1$  sont postsynaptiques et les récepteurs  $\alpha_2$  présynaptiques ; le récepteur  $\beta_1$  est



stimulé à la fois par la noradrénaline et l'adrénaline et le  $\beta_2$  par l'adrénaline ; le récepteur  $\beta_2$  est responsable de la plupart des effets périphériques de la stimulation bêta-adrénergique.

L'acétylcholine et la noradrénaline coexistent avec d'autres cotransmetteurs qui ont un rôle de modulateur tel que le neuropeptide Y ou le vaso-intestinal peptide ou VIP. Ils agissent par l'intermédiaire d'une protéine G. La transduction de ces récepteurs et le métabolisme de leurs neuromédiateurs sont traités au chapitre 4.

### III. Organisation des réflexes et leurs contrôles

Le système nerveux sympathique a un rôle d'intégrateur et de coordonnateur : le rapport du nombre de fibres préganglionnaires sur le nombre de fibres postganglionnaires est d'environ 1 : 200 pour le système nerveux sympathique ce qui implique une réponse étendue et généralisée alors que ce rapport est 10 fois moins élevé pour le système nerveux parasympathique. De plus, l'amplification de son action est assurée par la sécrétion endocrine de la médullosurrénale. L'exemple le plus illustratif est représenté par les réactions à un sentiment de frayeur qui vont impliquer la plupart des systèmes de l'organisme : accélération de la fréquence cardiaque, augmentation de la pression sanguine, augmentation de la sécrétion d'adrénaline dans la circulation sanguine, élévation de la concentration en glucose sanguin, diminution de la motilité gastrique, diminution du débit sanguin vers les viscères et la peau, dilatation des pupilles (mydriase) et sudation. Ce système est très coûteux en énergie. Au contraire, le système nerveux parasympathique fonctionne dans chaque organe de manière indépendante et spécifique. Il prend le relais au moment du repos et de la digestion. Il économise l'énergie. Les réponses à l'activation des innervations sympathique et parasympathique sont résumées au tableau 6.1.

#### A. Exemple de mise en jeu des réflexes

##### 1. Régulation de la pression artérielle

Les barorécepteurs artériels de l'artère carotide (sinus carotidien) et de l'aorte sont des mécanorécepteurs activés par une distension pariétale localisée provoquée par toute variation de la pression artérielle. Cette distension artérielle génère alors un potentiel d'action qui se propage en train d'ondes le long des nerfs afférents. Lorsque la pression artérielle augmente, les nerfs afférents qui sont stimulés se projettent sur le noyau du faisceau solitaire du bulbe par l'intermédiaire du nerf glossopharyngien pour les fibres issues du sinus carotidien et par le nerf vague pour celles issues du glomus aortique ; ils activent les nerfs efférents parasympathiques qui, en se projetant sur le cœur, provoquent une bradycardie et, par l'intermédiaire d'un interneurone inhibiteur qui se projette sur une région vasopressive du bulbe, induit une diminution de l'activité du tonus orthosympathique efférent. La résultante en est une diminution de la pression artérielle. Lors du passage en orthostatisme, au contraire, la chute de la pression artérielle réduit la stimulation des barorécepteurs entraînant une activation sympathique, par diminution de l'inhibition, et une baisse de l'activité vagale cardiaque, responsables alors d'une tachy-



cardie et d'une vasoconstriction artériolaire, permettant ainsi de maintenir la pression artérielle à un niveau stable.

## 2. Sécrétion glandulaire

L'odeur d'une nourriture stimule les récepteurs olfactifs à l'origine des influx véhiculés par les nerfs glossopharyngien et vague du tronc cérébral, et provoque en retour la stimulation sympathique glandulaire sécrétoire de la partie haute du tube digestif.

## 3. Évacuation de l'ampoule rectale

La distension rectale provoque la stimulation du système parasympathique responsable d'une augmentation du péristaltisme colique et l'évacuation de l'ampoule rectale.

## 4. Déclenchement de la miction

La distension de la vessie stimule le centre de la miction dans le tronc cérébral et provoque son déclenchement par inhibition des projections sympathiques et activation des projections parasympathiques aboutissant à la contraction du détrusor et au relâchement du trigone et du sphincter interne.

## B. Centres de contrôle

Ces réflexes sont sous la dépendance de centres de contrôle. Les noyaux du tronc cérébral sont sous la dépendance de l'hypothalamus et du système limbique. Le rôle de ces régions a été mis en évidence par la stimulation électrique expérimentale chez l'animal de certaines zones de l'hypothalamus qui modifie les comportements alimentaires (boulimie, anorexie), les états émotionnels (rage, peur) et les comportements de recherche de stimulation appétitive (plaisir, sensations agréables) ou aversive (déplaisir, sensations désagréables). Tous ces états s'accompagnent de manifestations végétatives. Ainsi, les connexions du système nerveux végétatif avec les centres supérieurs et avec l'hypophyse par l'intermédiaire de l'hypothalamus permettent l'intégration du SNV aux comportements élaborés.

Les comportements élaborés sont détaillés au chapitre 38. La thermorégulation et le contrôle du bilan hydrique sont traités aux chapitres 3 et 29.

## IV. Tests d'exploration : deux exemples

### A. Tests pupillaires

Ce test pharmacologique consiste en l'instillation de cocaïne à 4 % (qui augmente la concentration d'adrénaline dans la fente synaptique) entraînant une mydriase lorsque l'innervation sympathique est intacte. Au contraire lors de lésions de la voie sympathique, cette instillation n'entraîne pas de mydriase permettant d'affirmer l'atteinte spécifique de cette voie.



## B. Étude d'une boucle réflexe : régulation de la pression artérielle

Une manœuvre simple telle que le passage en orthostatisme permet d'étudier la totalité de la boucle réflexe.

Tableau 6.1. Effets des innervations sympathique et parasympathique sur leurs organes cibles

Organe cible	Innervation sympathique	Innervation parasympathique
Pupille	Mydriase (dilatation pupillaire) ( $\alpha$ ) Accommodation ( $\beta$ )	Myosis (contraction pupillaire) Accommodation
Glande lacrymale		Sécrétion
Glande salivaire		Sécrétion
Muscle piloérecteur	Contraction ( $\alpha$ )	
Glande sudoripare	Sécrétion ( $\alpha$ ) (récepteur cholinergique)	
Vaisseaux – peau – muscles – viscères abdominaux – coronaires	Vasoconstriction ( $\alpha$ ) Vasoconstriction ( $\alpha$ ), vasodilatation ( $\beta_2$ ) Vasoconstriction ( $\alpha$ ) Vasoconstriction ( $\alpha$ ), vasodilatation ( $\beta_2$ )	
Cœur	Augmentation de la fréquence cardiaque ( $\beta_1$ ) Augmentation de la contractilité ( $\beta_1$ ) Augmentation de la vitesse de conduction ( $\beta$ ) Augmentation de l'excitabilité ( $\beta$ )	Diminution de la fréquence cardiaque Diminution de la contractilité Diminution de la vitesse de conduction
Poumons	Bronchorelaxation ( $\beta_2$ )	Bronchoconstriction Augmentation de la sécrétion
Médullosurrénale	Sécrétion d'adrénaline (récepteur cholinergique)	
Foie	Néoglucogenèse ( $\beta$ )	Glycogenèse
Tube digestif	Vasoconstriction ( $\alpha$ ) Fermeture du pylore ( $\alpha$ ) Diminution des sécrétions gastrique, pancréatique et intestinale Diminution du péristaltisme ( $\alpha$ , $\beta$ ) entraînant un ralentissement du bol alimentaire	Augmentation des sécrétions pancréatique, gastrique, intestinale, colique Augmentation du péristaltisme entraînant une augmentation de la progression du bol alimentaire
Reins	Sécrétion de rénine ( $\beta_2$ )	
Uretères	Augmentation de la motilité et du tonus ( $\alpha$ )	
Vessie – détrusor – trigone et sphincter interne	Relaxation ( $\beta$ ) Contraction ( $\alpha$ ) → empêche la vidange de la vessie non remplie	Contraction Relaxation → entraîne la miction, une fois la vessie remplie
Organes génitaux	Éjaculation ( $\alpha$ )	Érection
Utérus	Contraction ( $\alpha$ ) Relaxation ( $\beta$ )	

## POINTS CLÉS

- ▶ Le système nerveux **végétatif** ou **système nerveux autonome** maintient et régule l'équilibre interne de l'organisme. Il est constitué du **système nerveux sympathique** ou **thoracolombaire** et du **système nerveux parasympathique** ou **crâniosacré** dont les fibres efférentes sont constituées de deux neurones faisant synapse dans le **ganglion végétatif**.
- ▶ L'acétylcholine est le neurotransmetteur des fibres préganglionnaires des deux contingents et des fibres postganglionnaires du contingent parasympathique.
- ▶ La noradrénaline est le neurotransmetteur des fibres postganglionnaires du contingent sympathique.
- ▶ L'activation du système **nerveux sympathique** implique une réponse étendue et généralisée, alors que l'activation du **système nerveux parasympathique** fonctionne dans chaque organe de manière indépendante et spécifique.



## E N T R A Î N E M E N T

## QCM

**1. Parmi les méthodes suivantes, lesquelles sont des méthodes de calorimétrie directe :**

- A. calorimétrie globale.
- B. calorimétrie fractionnelle.
- C. méthode des *ingesta*.
- D. thermochimie respiratoire.

**2. La valeur calorique réelle :**

- A. des protides est égale à 5,7 kcal/g.
- B. des glucides est égale à 9,3 kcal/g.
- C. des lipides est égale à 9,3 kcal/g.
- D. des protides est inférieure à la valeur calorique mesurée dans la bombe de Berthelot.

**3. Quelle est la ration calorique, en kcal, d'un sujet qui ingère quotidiennement : 450 g de glucides, 100 g de protides, 100 g de lipides ?**

- A. 3 245 kcal.
- B. 3 100 kcal.
- C. 650 kcal.
- D. 3 262 kcal.

**4. La ration calorique d'un sujet, calculée par la méthode des *ingesta*, est égale à 3 000 kcal par 24 heures. Sachant que ce sujet a mis en réserve 300 g de lipides en 30 jours, quelle est sa dépense énergétique quotidienne ?**

- A. 2 910 kcal.
- B. 2 600 kcal.
- C. 1 800 kcal.
- D. 2 907 kcal.

**5. Le quotient respiratoire :**

- A. est d'autant plus proche de 1 que l'alimentation est riche en glucides.
- B. est égale au rapport de la consommation d'oxygène (mL/min)/la production de gaz carbonique (mL/min).
- C. est utile pour déterminer la part respective des glucides et des lipides dans la dépense énergétique, si l'on connaît la quantité de protéines utilisée.
- D. permet de déterminer le métabolisme de base d'un sujet.

**6. Le métabolisme de base d'un individu de sexe masculin, âgé de 20 ans est égal à :**

- A. 40 kcal/h/m<sup>2</sup>.
- B. 50 kcal/h/m<sup>2</sup>.
- C. 46 W/m<sup>2</sup>.
- D. 30 W/m<sup>2</sup>.

**7. Parmi les facteurs suivants, quels sont ceux qui peuvent influencer la mesure du métabolisme de base ?**

- A. la prise d'un repas.
- B. l'âge.
- C. la puberté.
- D. l'exposition au froid.

**8. La thermogenèse postprandiale est :**

- A. plus élevée pour les lipides que les protides car la valeur énergétique des lipides est supérieure.
- B. principalement la traduction du travail métabolique nécessaire à l'assimilation des aliments.
- C. plus élevée lorsque le glucose est orienté vers la formation d'acide gras plutôt que vers celle du glycogène.
- D. un moyen efficace de lutte contre le chaud car elle permet d'éliminer de la chaleur.

**9. Si un homme normalement vêtu, au repos, est exposé à un air ambiant sec de 20 °C et sans vent, les pertes de chaleur se font environ à raison :**

- A. de 35 % par conduction.
- B. de 5 % par convection.
- C. de 30 % par évaporation.
- D. de 60 % par radiation.

# QCM

## 10. Parmi les propositions suivantes relatives à la thermorégulation, quelles sont celles qui sont vraies ?

- A. la lutte contre le chaud induit une augmentation du métabolisme.
- B. la lutte contre le froid peut provoquer une augmentation du métabolisme qui peut atteindre sur une courte période quatre fois la valeur du métabolisme de base.
- C. la vasodilatation cutanée constitue un moyen efficace de thermolyse jusqu'à une température de 35 °C.
- D. la sudation est un phénomène efficace pour éliminer de la chaleur si l'air est saturé en vapeur d'eau.

## 11. Le métabolisme de sommet est :

- A. la valeur maximale d'oxygène que peut consommer un individu lors de l'exercice musculaire.
- B. la dépense énergétique maximale lorsque l'organisme lutte contre le froid.
- C. de l'ordre de 3 à 4 fois la valeur du métabolisme de base.
- D. la valeur du métabolisme que présente un individu placé à haute altitude.

## 12. Au cours de l'exercice musculaire :

- A. la consommation d'oxygène augmente linéairement en fonction de la puissance de l'exercice.
- B. le rendement musculaire est égal à 50 %.
- C. la détermination de la consommation maximale d'oxygène renseigne sur l'aptitude cardiorespiratoire et musculaire à l'exercice d'un individu.
- D. la valeur de la consommation maximale d'oxygène est étroitement dépendante du niveau d'entraînement en endurance de l'individu.

## 13. Les glucides :

- A. sont des aliments énergétiques.
- B. doivent principalement être apportés par l'alimentation sous forme de sucres rapides.
- C. doivent représenter 55 à 70 % de la ration calorique.
- D. ont une valeur calorique inférieure à celle des lipides.

## 14. Les protides :

- A. sont des aliments constructeurs qui apportent les acides aminés nécessaires à la synthèse des protéines endogènes.
- B. peuvent devenir des substrats énergétiques dans des conditions particulières d'alimentation (jeune extrême).
- C. doivent représenter 70 % de la ration calorique.
- D. induisent une thermogénèse postprandiale supérieure à celle des glucides.

## 15. Une alimentation équilibrée doit apporter :

- A. 2 g/kg/j de glucides.
- B. 1 g/kg/j de protides.
- C. 4 à 5 g/kg/j de lipides.
- D. des glucides, des lipides et des protides en quantité égale.

## 16. Le seuil d'excitation d'une cellule nerveuse :

- A. est atteint lorsqu'une stimulation fait varier le potentiel de membrane de + 15 mV.
- B. est toujours atteint quelle que soit l'intensité de stimulation.
- C. se situe au niveau d'un potentiel de membrane de - 55 mV.
- D. est dépendant de l'intensité et de la durée de stimulation.
- E. est toujours atteint quel que soit le type de cellule nerveuse pour une intensité de stimulation de 55 mA.

## 17. La chronaxie :

- A. caractérise la vitesse de conduction d'une fibre nerveuse.
- B. est plus faible dans les fibres nerveuses qui conduisent des sensations douloureuses que dans celles qui transmettent des sensations tactiles.
- C. est le temps pendant lequel doit être appliquée une stimulation égale à la rhéobase.
- D. est toujours inférieure au temps utile quel que soit le type de fibre nerveuse.
- E. est d'autant plus faible que la fibre nerveuse est excitable.



# QCM

## 18 Le potentiel d'action de fibre nerveuse :

- A. est obtenu quel que soit le temps de passage du courant de stimulation à condition que celui-ci soit d'une intensité supérieure à la rhéobase.
- B. résulte d'une entrée massive et brutale de sodium dans la fibre nerveuse qui dépend de l'activation de canaux voltage-dépendants.
- C. a une amplitude graduable en fonction de l'intensité de stimulation.
- D. est toujours transmis dans une fibre nerveuse dans le sens orthodromique.
- E. peut entraîner la libération de médiateurs inhibiteurs ou excitateurs par l'extrémité de la fibre nerveuse.

## 19 Dans une fibre nerveuse :

- A. la vitesse de propagation du potentiel d'action dépend de l'intensité de stimulation.
- B. la vitesse de propagation du potentiel d'action dépend du diamètre de la fibre nerveuse.
- C. l'amplitude du potentiel d'action décroît lors de sa propagation.
- D. lorsque la stimulation est portée sur l'axone, la propagation de l'influx nerveux se fait vers le corps cellulaire et l'extrémité axonique.
- E. de type A $\alpha$ , la conduction de l'influx nerveux se fait selon un mode saltatoire.

## 20 Dans le muscle strié squelettique :

- A. les filaments fins sont principalement constitués de molécules de myosine.
- B. le sarcomère constitue l'unité fonctionnelle contractile.
- C. le sarcolemme présente à intervalles réguliers des invaginations, appelées système T, qui contiennent le Ca<sup>2+</sup>.
- D. chaque fibre musculaire reçoit une seule terminaison nerveuse provenant d'un motoneurone.
- E. se sont les têtes de myosine qui contiennent le site de liaison pour l'actine et le site catalytique hydrolysant l'adénosine triphosphate.

## 21 Parmi les affirmations suivantes, quelles sont celles qui caractérisent les unités motrices du muscle strié squelettique :

- A. le nombre de fibres musculaires par unité motrice est d'autant plus faible que le muscle est destiné à réaliser des mouvements fins.
- B. le mécanisme de gradation de la force musculaire s'explique par un recrutement progressif des unités motrices.
- C. une unité motrice peut contenir à la fois des fibres musculaires de type I et II.
- D. lors de la contraction musculaire, les unités motrices sont toutes recrutées en même temps.
- E. les fibres nerveuses qui constituent les unités motrices peuvent être des fibres de type C.

## 22 Lors du couplage excitation-contraction dans le muscle strié squelettique :

- A. le Ca<sup>2+</sup> est libéré par le réticulum endoplasmique sous l'effet du potentiel de plaque motrice.
- B. le Ca<sup>2+</sup> en se fixant sur la sous-unité I de la troponine permet le glissement des molécules de tropomyosine.
- C. le Ca<sup>2+</sup> contenu dans les citernes terminales du réticulum endoplasmique est libéré du fait de l'ouverture des récepteurs ryanodine.
- D. c'est la libération du site actif de l'actine qui permet l'interaction avec la myosine.
- E. la rupture de la liaison entre la troponine I et l'actine permet le glissement de la molécule de tropomyosine.

## 23. La longueur de repos du muscle :

- A. correspond à la longueur du muscle désinséré.
- B. est la longueur pour laquelle il développe une tension minimale.
- C. est toujours supérieure à la longueur d'équilibre.
- D. correspond à la longueur minimale des sarcomères.
- E. est la longueur pour laquelle le muscle développe le maximum de force lorsqu'il se contracte en condition isométrique.

# QCM

## 24. Dans le muscle strié squelettique :

- A. l'adénosine triphosphate est nécessaire pour la contraction mais aussi pour le relâchement musculaire.
- B. la resynthèse de l'adénosine triphosphate se fait uniquement grâce à des mécanismes consommateurs d'oxygène.
- C. les fibres musculaires de type I sont plus fatigables et plus riches en glycogène et triglycérides que les fibres musculaires de type II.
- D. la longueur de repos est la longueur que présente le muscle dans l'organisme au repos.
- E. la chaleur produite lors du raccourcissement est proportionnelle à la force.

## 25. Dans une synapse neuroneuronique :

- A. c'est l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  dans la terminaison nerveuse qui provoque la libération de neuromédiateur.
- B. le neuromédiateur libéré provoque une dépolarisation de la membrane postsynaptique s'il entraîne l'ouverture de canaux ioniques  $\text{Na}^+$ .
- C. le neuromédiateur est toujours de l'acétylcholine.
- D. l'influx nerveux ne peut se propager que dans un seul sens.
- E. la propagation de l'influx nerveux est ralentie et le délai synaptique est évalué à 5 ms.

## 26. Au niveau de la jonction neuromusculaire :

- A. la libération d'acétylcholine est provoquée par l'arrivée du potentiel d'action du motoneurone qui permet l'entrée de sodium dans la terminaison présynaptique.
- B. la durée d'action de l'acétylcholine est limitée car elle est recaptée par la terminaison nerveuse présynaptique et hydrolysée par les acétylcholinestérases.
- C. le potentiel de plaque motrice entraîne toujours un potentiel d'action musculaire car il est excitateur.
- D. le potentiel de plaque motrice est un potentiel local et graduable par sommations spatiale et temporelle.
- E. la transmission peut être bloquée par le curare qui se fixe sur les récepteurs postsynaptiques cholinergiques nicotiniqes.

## 27. On compare deux solutions supposées idéales : l'une de 22,2 g de chlorure de calcium ( $\text{CaCl}_2$ ) dans un litre d'eau ; l'autre de 17,55 g de chlorure de sodium ( $\text{NaCl}$ ) dans un litre d'eau. Il est exact que :

- A. les deux solutions ont la même concentration molaire.
- B. les deux solutions contiennent le même nombre de milliéquivalents d'ions.
- C. les deux solutions développent la même pression osmotique.
- D. la solution de  $\text{CaCl}_2$  contient autant d'anions que de cations.
- E. la solution de  $\text{NaCl}$  contient autant d'anions que de cations.  
(Masses atomiques :  $\text{Na} = 23$ ,  $\text{Ca} = 40$ ,  $\text{Cl} = 35,5$ .)

## 28. Il est exact que le capital hydrique total :

- A. représente une fraction d'autant plus importante du poids corporel que le sujet est plus jeune.
- B. représente une fraction d'autant plus importante du poids corporel que le sujet est plus maigre.
- C. représente une fraction plus importante du poids corporel chez une femme que chez un homme de même poids.
- D. peut être mesuré par la dilution de traceurs traversant les parois capillaires et les membranes cellulaires.
- E. présente des variations rapides qui peuvent être appréciées par les changements du poids corporel.

## 29. Un sujet adulte pesant 68,75 kg, de morphologie normale et en bonne santé, a un volume plasmatique de 2,75 L et un volume sanguin total de 5 L. Il est exact que :

- A. son volume liquidien intracellulaire est d'environ 27,5 L.
- B. son volume interstitiel est d'environ 11 L.
- C. son hématoците calculé serait de 41 %.
- D. son volume liquidien extracellulaire représente environ 23,3 % du poids corporel.
- E. la concentration des anions chlore dans le liquide interstitiel est inférieure à leur concentration dans le liquide plasmatique.



# QCM

**30. Il est exact que le liquide interstitiel proprement dit ou lymphe non canalisée :**

- A. occupe un volume qui peut être mesuré directement par la dilution de traceurs traversant la paroi des capillaires.
- B. contient des anions chlore à une concentration un peu supérieure à leur concentration plasmatique.
- C. représente environ 14 L chez un adulte de morphologie normale pesant 70 kg.
- D. contient des protéinates à la concentration d'environ 16 mEq/L.
- E. a une pression hydrostatique inférieure à la pression atmosphérique.

**31. Il est exact que le volume de liquide réabsorbé chaque minute du milieu interstitiel vers le volume plasmatique à travers la paroi des capillaires sanguins de la grande circulation :**

- A. est égal au volume liquidien ultrafiltré dans le même temps du plasma sanguin vers le milieu interstitiel à travers la paroi des mêmes capillaires.
- B. correspond à environ 5 % du débit plasmatique dans ces capillaires.
- C. est augmenté par l'abaissement de la pression oncotique plasmatique.
- D. est augmenté par l'élévation de la pression hydrostatique interstitielle.
- E. est diminué par l'élévation de la pression oncotique interstitielle.

**32. Un sujet organiquement sain et ayant une activité sédentaire en climat tempéré boit 5 L d'eau par jour. Il est exact que :**

- A. son bilan hydrique journalier est positif.
- B. son excrétion urinaire est d'environ 5,1 L par 24 heures.
- C. ce sujet est potomane.
- D. à l'ionogramme plasmatique, la natrémie est d'environ 140 mEq/L.
- E. l'osmolalité efficace du plasma est d'environ 280 mOsm/kg d'eau.

**33. Un sujet sain ajoute habituellement de grandes quantités de sel à sa nourriture. Son ingestion journalière totale correspond à 20 g de NaCl. Sachant qu'il perd 25 mmol de Na<sup>+</sup> par 24 heures dans les selles et la sueur, il est exact que :**

- A. son bilan journalier du sodium est positif.
- B. sa natrémie est égale ou supérieure à 147 mmol/L de plasma.
- C. son excrétion urinaire de sodium est d'environ 315 mmol par 24 heures.
- D. le volume de ses liquides extracellulaires est supérieur à la normale.
- E. le volume de ses liquides intracellulaires est inférieur à la normale.

**34. Un sujet sain et végétarien ingère tous les jours 250 mmol de potassium. Sachant qu'il perd 20 mmol de potassium par jour dans les selles et la sueur, il est exact que :**

- A. son bilan journalier du potassium est nul.
- B. sa kaliémie est égale ou supérieure à 5,5 mmol/L de plasma.
- C. son excrétion urinaire de potassium est d'environ 150 mmol par 24 heures.
- D. sa masse de potassium échangeable en 24 heures est supérieure à la normale.
- E. sa kaliémie est comprise entre 3,5 et 5 mmol/L de plasma.

**35. Au cours d'un épisode de gastroentérite aiguë, un enfant de 5 ans, antérieurement sain, a une température corporelle de 39,5 °C. Il vomit et a de la diarrhée. Sa pression veineuse centrale est inférieure à la normale et son hématocrite est de 50 %. L'ionogramme plasmatique indique : Na<sup>+</sup> = 152 mEq/L et K<sup>+</sup> = 2,5 mEq/L. Il est exact que :**

- A. son volume plasmatique est inférieur à la normale.
- B. le volume de ses liquides intracellulaires est inférieur à la normale.
- C. l'excrétion de sodium dans les urines de 24 heures est diminuée.
- D. le volume de ses urines de 24 heures est diminué.
- E. ses pertes d'eau par les voies cutanée et respiratoire sont diminuées.

# QCM

**36. À la 36<sup>e</sup> semaine d'une grossesse normale, il est exact qu'on observe :**

- A. une prise de poids totale d'environ 7 kg.
- B. une augmentation du volume des liquides intracellulaires proportionnellement plus importante que celle des liquides extracellulaires.
- C. une augmentation du volume des liquides interstitiels proportionnellement plus importante que celle du volume des liquides intracellulaires.
- D. une augmentation du volume plasmatique proportionnellement plus importante que celle du volume des liquides interstitiels.
- E. un abaissement d'environ 3 % de la pression osmotique du plasma sanguin.

**37. Quelle(s) est (sont) la (les) caractéristique(s) exacte(s) du système nerveux parasympathique ?**

- A. le neurotransmetteur libéré lors de la première synapse est l'acétylcholine.
- B. les fibres du neurone préganglionnaire font synapse dans les chaînes latérovertébrales.
- C. les fibres du neurone préganglionnaire font synapse dans les chaînes prévertébrales.
- D. il est responsable de l'innervation de la médullosurrénale.
- E. ses fibres quittent le système nerveux central au niveau du tronc cérébral et de la moelle sacrée.

**38. Quelle(s) est (sont) la (les) caractéristique(s) anatomique(s) exacte(s) du système nerveux sympathique ?**

- A. les fibres préganglionnaires qui se rendent aux organes effecteurs quittent la moelle spinale par la racine postérieure.

- B. les fibres empruntant le rameau communicant blanc sont amyéliniques.
- C. les fibres préganglionnaires qui font relais dans la chaîne prévertébrale sont destinées aux viscères.
- D. les fibres préganglionnaires qui sont destinées aux viscères quittent la moelle spinale au niveau sacré.
- E. les fibres préganglionnaires du système nerveux sympathique sont longues et font relais près ou dans les organes effecteurs.

**39. Quelle(s) est (sont) la (les) conséquence(s) de la stimulation des récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques ?**

- A. vasoconstriction des vaisseaux de la peau.
- B. bronchodilatation.
- C. vasoconstriction des coronaires.
- D. augmentation des sécrétions intestinales et gastriques.
- E. myosis.

**40. Concernant les voies afférentes de la boucle de régulation de la pression artérielle :**

- A. elles sont activées par la stimulation des barorécepteurs carotidiens et aortiques.
- B. elles sont exclusivement constituées par des fibres du nerf vague.
- C. leur activation conduit à une bradycardie.
- D. leur activation conduit à une tachycardie.
- E. leur activation conduit à une augmentation de la pression artérielle.

*Pour les corrections, se reporter à la page page 405*





# Physiologie respiratoire



**Christian Préfaut**

## **Introduction**

L'objet de la fonction respiratoire est d'assurer les échanges gazeux entre l'air atmosphérique et la cellule. Pour se faire, le poumon, tel une pompe, va puiser l'air, donc son oxygène, dans le milieu ambiant et l'amener par convection vers les alvéoles. La mécanique ventilatoire étudie le fonctionnement de cette pompe. L'oxygène traverse ensuite la membrane alvéolocapillaire et investit le compartiment sanguin. Ce processus de diffusion fait partie d'un ensemble plus global, les échanges respiratoires. Le sang transporte alors par convection cette même molécule d'oxygène jusqu'aux tissus. Il s'agit de la fonction respiratoire du sang ; un processus de diffusion permettra à l'oxygène de pénétrer dans les tissus, il terminera sa course dans la mitochondrie où il servira d'accepteur final d'électrons pour la formation d'ATP. C'est le processus de la phosphorylation oxydative ou respiration cellulaire.

Si un « fil rouge » devait être suivi dans cette partie, ce serait celui du parcours de l'oxygène ou « cascade de l'oxygène ». Nous commencerons toutefois par rappeler succinctement *les relations structure-fonction du système respiratoire* et terminerons par *le contrôle de la ventilation*.





# Relations structure-fonction

- I. Voies aériennes
- II. Parenchyme pulmonaire
- III. Circulation pulmonaire
- IV. Plèvre

## Objectifs

- Appréhender qu'une structure donnée est « dessinée » pour permettre une fonction, mais que cette structure peut avoir parallèlement des effets négatifs sur cette, ou une autre, fonction.
- Savoir que la résistance maximale à l'écoulement de l'air dans les voies aériennes se trouve au niveau des grosses bronches.
- Comprendre que les fibres élastiques du poumon peuvent être comparées à des « extenseurs » amarrés sur la plèvre et sur les gaines péribronchovasculaires. Une inspiration allongera les « extenseurs » ; ceux-ci, en tirant sur leurs amarres, abaisseront la pression pleurale et augmenteront le diamètre des bronches et des vaisseaux.

Le système respiratoire est formé de deux éléments fondamentaux, le thorax et le poumon, reliés entre eux par une séreuse la plèvre. Le thorax est une cavité fermée comprenant outre les poumons, les organes médiastinaux ; c'est une paroi osseuse et musculaire. Le poumon est constitué par les voies aériennes, le parenchyme pulmonaire, la circulation pulmonaire.

## I. Voies aériennes

Les voies aériennes intrathoraciques succèdent aux voies aériennes extrathoraciques ou supérieures (nez, pharynx, larynx, trachée extrathoracique). On compare les voies aériennes intrathoraciques à un arbre : l'*arbre bronchique*. Celui-ci est constitué d'un nombre variable de générations bronchiques, selon les individus, mais qui oscille en moyenne autour de 25 et que l'on divise en trois zones.

La *zone de convection* s'étend de la trachée intrathoracique ou génération 0 jusqu'à environ la 15<sup>e</sup> génération. Cette zone de convection est divisée en deux : les grosses voies aériennes jusqu'à la 6<sup>e</sup>-7<sup>e</sup> génération, les petites bronches (diamètre interne 1-2 mm) jusqu'à la 15<sup>e</sup> génération (bronchioles terminales). Comme son nom l'indique, cette zone va servir uniquement à la conduction des mélanges gazeux inspirés ou expirés. Lui succède la *zone de transition* de la 16<sup>e</sup> à la



## 7 Physiologie respiratoire

20<sup>e</sup> génération, ces bronches ayant la particularité d'être partiellement alvéolisées et donc de permettre des échanges, d'où le terme de transition. La dernière zone, ou *zone respiratoire* qui s'étend de la 21<sup>e</sup> à la 25<sup>e</sup> génération, est constituée de canaux alvéolaires, de sacs et d'alvéoles. Cette zone est entièrement alvéolisée, c'est la zone des échanges respiratoires.

Deux particularités s'attachent à l'arbre bronchique. Tout d'abord la zone de convection contient un volume gazeux important qui ne participe pas aux échanges et que l'on appelle l'*espace mort*. Par ailleurs, au fur et à mesure que les générations se déroulent, le diamètre bronchique est de plus en plus petit, c'est ainsi qu'il passe de 18 mm au niveau de la trachée pour atteindre 0,1 mm au niveau des bronchioles respiratoires terminales. Parallèlement, les divisions bronchiques successives entraînent une augmentation considérable du nombre de ces bronches donc de la surface de section totale (tableau 7.1). La question est de savoir où se trouve la résistance majeure à l'écoulement de l'air. Considérer le diamètre bronchique serait une erreur. En revanche, la surface de section est de 2,5 cm<sup>2</sup> au niveau de la trachée mais de 500 cm<sup>2</sup> au niveau des bronchioles respiratoires terminales. Ainsi, l'arbre bronchique ressemble à un entonnoir dont le goulot d'étranglement est constitué par les *grosses bronches qui présentent la résistance maximale à l'écoulement de l'air*.

■ *L'arbre bronchique est indispensable pour conduire l'air vers la zone des échanges, mais le mélange gazeux qu'il contient ne participe pas à ceux-ci et représente un volume « mort ».*

**Tableau 7.1.** Les bronchioles dont le diamètre est le plus petit représentent une surface de section très importante car elles sont très nombreuses

Génération bronchique	Nombre	Diamètre (mm)	Surface de section (cm <sup>2</sup> )
0 Trachée	1	18	2,5
8 <sup>e</sup> Petites bronches	10 <sup>3</sup>	2	10
15 <sup>e</sup> Bronchioles terminales	3.10 <sup>4</sup>	0,7	70
20 <sup>e</sup> Bronchioles respiratoires terminales	2.10 <sup>5</sup>	0,1	500

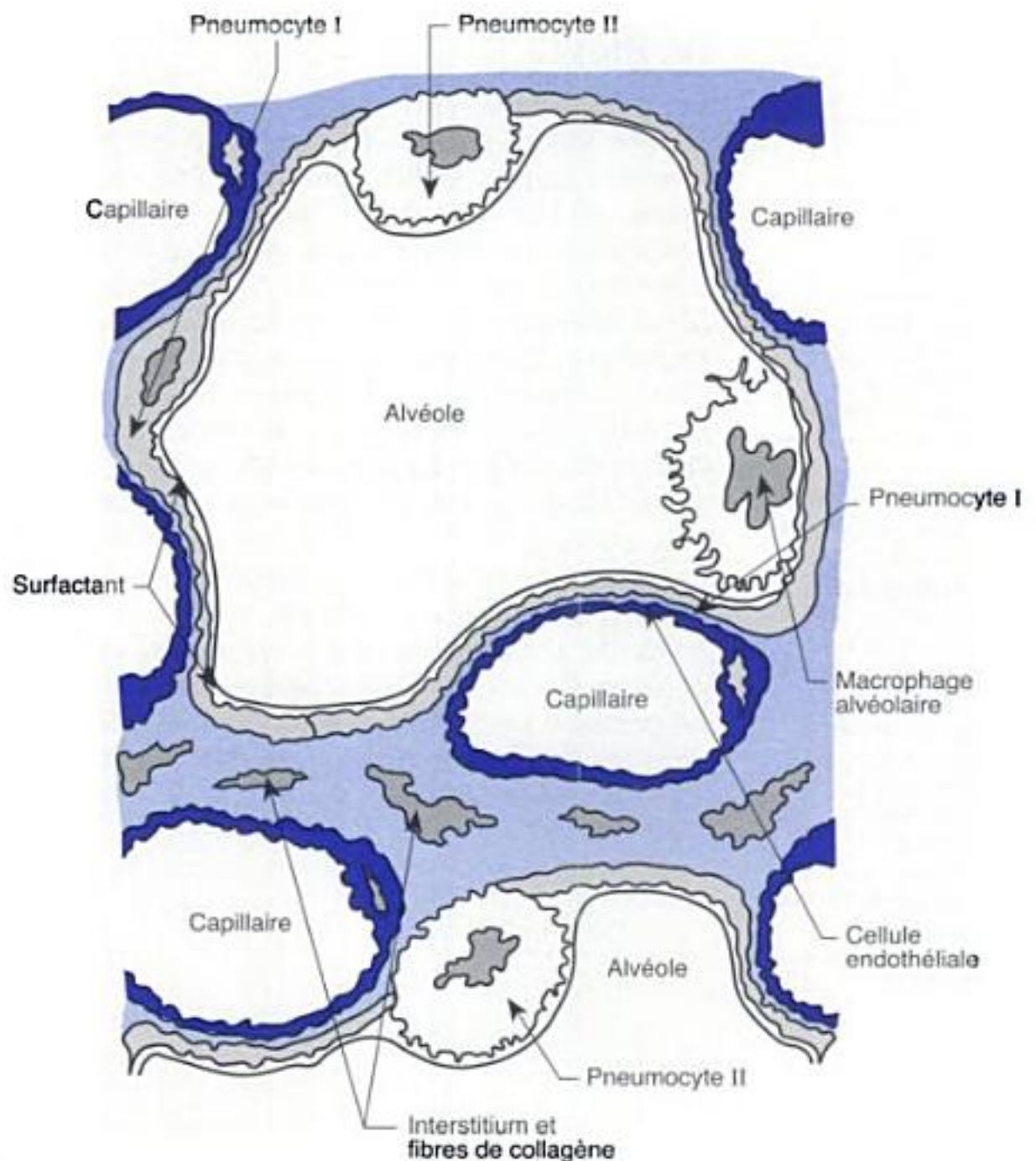
## II. Parenchyme pulmonaire

Avec une épaisseur de 0,3 à 0,5 µm, la membrane alvéolocapillaire est constituée de l'intérieur de l'alvéole vers le capillaire par quatre éléments (fig. 7.1). Tout d'abord un *film liquidien endoalvéolaire* qui contient essentiellement la substance tensioactive du poumon ou surfactant. Ensuite un *épithélium alvéolaire* constitué par les 300 à 400 millions d'alvéoles qui occupent une surface d'environ 100 m<sup>2</sup>. Les pneumocytes de type I ou membraneux forment de grandes cellules minces qui représentent 95 % de la surface alvéolaire. Les pneumocytes de type II ou granuleux, beaucoup plus petits, sécrètent eux le surfactant et pourraient être le départ de la régénération de l'épithélium alvéolaire en cas de destruction. L'*interstitium* ou troisième couche de la membrane alvéolocapillaire représente la charpente conjonctive du poumon, il est formé de fibres collagènes et de fibres élastiques. On peut imaginer que ces fibres parcourent le poumon entre les alvéoles et sont amarrées d'une part à la plèvre, d'autre part à la gaine péribronchovasculaire qui entoure les éléments bronchiques et

■ *Paradoxalement, ce sont les grosses voies aériennes dont le diamètre est le plus grand qui représentent la résistance maximale à l'écoulement de l'air parce que leur nombre étant réduit, leur surface de section totale est faible.*



artériels du poumon. Ainsi, lors de l'inspiration, lorsque ces fibres élastiques sont étirées, elles exercent une force de rétraction qui va tendre à diminuer la pression dans le sac pleural et agrandir le diamètre des bronches et des artères. Finalement, cette membrane est constituée par les cellules de l'*endothélium capillaire* qui sont analogues aux pneumocytes de type I. la surface de l'*endothélium capillaire* est inférieure à celle de l'*épithélium alvéolaire* puisqu'elle ne fait qu'environ 75 m<sup>2</sup>. C'est en fait la véritable surface d'échange.



**Fig. 7.1**  
La membrane alvéolocapillaire.



## 7 Physiologie respiratoire

■ Les fibres élastiques de l'interstitium pulmonaire sont amarrées d'un côté sur les gaines périfonchovascuaires. Lors de l'inspiration elles vont exercer une traction sur leurs points d'amarrage donc augmenter le diamètre des bronches et des vaisseaux. Ce sera l'inverse à l'expiration.

■ La surface alvéolaire est d'environ  $100\text{ m}^2$  soit la surface d'un appartement de type F5 bon confort !

■ À la sortie du cœur droit (ou gauche) les artères sont essentiellement constituées de fibres élastiques. Ainsi elles pourront transformer un jet discontinu en écoulement continu.

■ En raison du gradient de pression pleurale, lors d'une expiration, la pression peut devenir positive dans les parties inférieures du poumon avec pour conséquence une fermeture des petites voies aériennes dans cette région et l'apparition d'un « effet shunt » facteur d'hypoxémie, phénomène fréquent en cas d'obésité abdominale par exemple.

### III. Circulation pulmonaire

La circulation pulmonaire s'étend du ventricule droit à l'oreillette gauche. Elle est d'abord formée d'artères pulmonaires essentiellement constituées de fibres élastiques (diamètre : 1 mm) qui se continuent par des artères plus petites de type musculaire (diamètre :  $100\ \mu\text{m}$  à 1 mm). Ces éléments vasculaires évoluent parallèlement aux bronches et bronchioles et sont protégés comme nous l'avons dit par une gaine périfonchovasculaire, ces *vaisseaux extra-alvéolaires* se dilateront donc à l'inspiration. Ils se poursuivent par les *vaisseaux interalvéolaires*, quant à eux comprimés par les alvéoles lors de l'inspiration. Il s'agit des artérioles précapillaires, des capillaires artériels puis veineux. Ces derniers se poursuivront par des petites veines dont le cheminement périphérique est différent de celui des artères.

### IV. Plèvre

Comme toute *séreuse*, la plèvre est formée de deux feuillets, le feuillet interne viscéral est accolé au poumon (en particulier aux fibres élastiques interstitielles), le feuillet externe pariétal, né de la réflexion du premier au niveau du hile du poumon, épouse le médiastin, le diaphragme, la cage thoracique. Les deux feuillets de la plèvre sont accolés, conséquence de mécanismes qui empêchent la collection de liquide ou de gaz entre eux. Ainsi délimitant un espace « virtuel », ils unissent le poumon à la cage thoracique, le premier suivra tous les mouvements induits par le second. Mais ces feuillets sont également soumis aux forces de rétraction élastique du poumon, aux forces de rétraction ou de distension élastique de la cage thoracique. La pression pleurale qui règne à l'intérieur de l'espace virtuel du sac pleural est légèrement subatmosphérique. Lors de l'inspiration, puisque les fibres élastiques parenchymateuses exercent une traction sur la plèvre viscérale, la pression pleurale devient plus négative ; lors de l'expiration le phénomène inverse se manifeste. Parallèlement, le poids du poumon, du diaphragme, des viscères abdominaux (donc la pesanteur) s'exerce sur les parties inférieures du poumon, il existe ainsi un *gradient vertical de pression pleurale*, la pression étant plus négative dans les parties supérieures que dans les parties inférieures du poumon. À ce niveau, la pression peut même devenir positive, par exemple en fin d'expiration.

## POINTS CLÉS

- ▶ Ce sont les grosses bronches qui présentent la résistance maximale à l'écoulement de l'air.
- ▶ La surface d'échanges du poumon est représentée par le plus petit dénominateur commun entre surfaces alvéolaire et capillaire, donc par cette dernière c'est-à-dire  $75 \text{ m}^2$ .
- ▶ Les vaisseaux extra-alvéolaires, comme les bronches qui les accompagnent dans la gaine péri-broncho-vasculaire, se dilatent à l'inspiration. En effet, les fibres élastiques du parenchyme pulmonaire étirées lors de cette même inspiration exercent une traction sur leurs points d'amarrage ce qui augmente le diamètre de la gaine donc des vaisseaux et des bronches.
- ▶ Le gradient vertical de pression pleurale est une conséquence de la pesanteur. Il induit une augmentation des diamètres des bronches, des alvéoles et des vaisseaux dans les parties supérieures du poumon. Ainsi il contribue à l'hétérogénéité de la structure pulmonaire.



## 8

# Mécanique ventilatoire

- I. Mécanique élémentaire : cycle ventilatoire
- II. Muscles de la respiration
- III. Propriétés statiques de l'appareil respiratoire
- IV. Propriétés dynamiques de l'appareil respiratoire
- V. La spirométrie du généraliste

Il s'agit de l'étude des phénomènes qui vont permettre ou s'opposer au renouvellement de l'air dans les alvéoles.

## Objectifs

- Retenir que l'entrée ou la sortie du mélange gazeux dans les poumons est la simple conséquence de variations de pression alvéolaire par rapport à la pression atmosphérique.
- Démontrer que les muscles inspiratoires agissent en synergie pour augmenter le volume thoracopulmonaire.
- Retenir que les muscles de l'expiration forcée ont une action identique mais de sens opposé à celle du diaphragme.
- Savoir construire les courbes pression-volume.
- Définir le niveau ventilatoire de repos.
- Démontrer comment les propriétés statiques du système respiratoire définissent les différents volumes pulmonaires.
- Comprendre l'importance du surfactant.
- Définir la zone silencieuse du poumon et les conséquences qui résultent de ce « silence ».
- Connaître la notion de courbe d'expiration forcée et de VEMS.
- Pouvoir réaliser la « spirométrie du généraliste ».

## I. Mécanique élémentaire : cycle ventilatoire

Avant que l'inspiration ne commence, l'appareil respiratoire est au repos. Il est en apnée ou en condition statique, les voies aériennes sont ouvertes, donc en communication avec l'atmosphère, la pression dans les alvéoles (PA) est égale à la pression barométrique (PB). Lors de l'inspiration, le volume pulmonaire augmente. Par application de la loi de Boyle-Mariotte (pression x volume = constante), la pression alvéolaire va diminuer en dessous de sa valeur de repos, c'est-à-dire qu'elle va être inférieure à la pression barométrique. Puisque les gaz comme les liquides s'écoulent des zones de haute pression vers les zones de basse pression, l'air va pénétrer dans les voies aériennes jusqu'à ce que les pressions alvéolaires et barométriques se soient à nouveau égalisées. Lors de l'expi-



ration, le volume alvéolaire diminue, la pression alvéolaire augmente par rapport à la pression barométrique et le mélange gazeux pulmonaire s'écoule depuis l'alvéole vers l'environnement extérieur.

### A. Forces en présence

La *force motrice* de l'inspiration est indiscutablement la contraction des muscles inspiratoires qui a permis l'augmentation des trois diamètres du système respiratoire. Ces muscles ont dû lutter contre des *forces résistantes* : tout d'abord *l'élasticité du système thoracopulmonaire* qu'il a fallu étirer, la force étant d'autant plus importante que le volume pulmonaire est élevé ; l'écoulement de l'air dans les voies aériennes, le frottement des tissus sur eux-mêmes provoquent une *résistance* au passage des gaz, plus le débit inspiratoire est élevé plus cette résistance est importante. Finalement puisque le système respiratoire était au repos il a fallu lutter contre son *inertie*.

L'expiration normale est la conséquence du retour élastique et passif du système respiratoire sur lui-même. Ce qui précédemment était une force résistante, la force de rétraction élastique du système respiratoire, devient une force motrice, mais celle-ci va devoir lutter contre les résistances du système respiratoire, plus particulièrement des voies aériennes, qui sont plus importantes à l'expiration qu'à l'inspiration, et contre l'inertie du système.

### B. Relation forces motrices et résistantes

La relation entre les forces motrices et résistantes peut être exprimée par l'équation du mouvement de Newton appliquée au système à trois dimensions, qui nous dit que la pression totale appliquée au système doit être égale à la somme des produits de l'élastance totale par le volume, la résistance totale par le débit et de l'inertie par l'accélération :

$$P_{\text{tot}} = E_{\text{tot}} \times V + R_{\text{tot}} \times \dot{V} + I \times \ddot{V}$$

L'inertie est négligeable, ce qui permet de supprimer le dernier terme et l'équation simplifiée indique les principaux chapitres de la mécanique ventilatoire, pression totale ou étude des muscles respiratoires, élastance totale ou étude des propriétés élastiques du poumon et du thorax, résistance totale ou étude des propriétés dynamiques dont les plus importantes sont de loin celles des voies aériennes.

■ L'expiration spontanée est un phénomène passif. La pression de rétraction élastique du système respiratoire contre laquelle doivent lutter les muscles inspiratoires devient la force motrice de l'expiration.

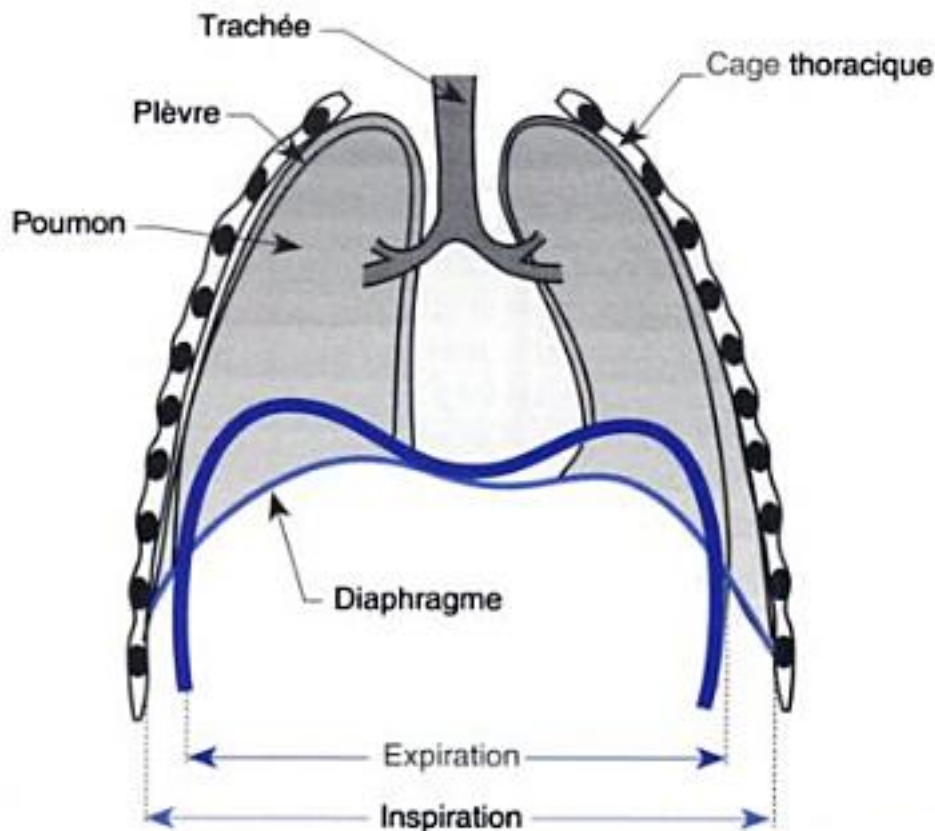
## II. Muscles de la respiration

### A. Diaphragme

Mince lame musculotendineuse qui sépare la cage thoracique de la cavité abdominale, il s'agit du principal muscle inspiratoire, inséré de la septième à la douzième paire de côtes sur tout le pourtour de la cage thoracique. Les coupes qu'il dessine remontent jusqu'à la quatrième, cinquième paire de côtes lorsque le diaphragme est en position de repos (fig. 8.1). On parle alors de zone d'apposition entre diaphragme et paroi thoracique. Le diaphragme est caractérisé par sa riche vascularisation et par les possibilités remarquables d'augmentation du débit sanguin lors d'un accroissement important de la ventilation. Par ailleurs, avec 75 % de



fibres résistantes à la fatigue (55 % de fibres de type I, 20 % de fibres de type IIa), le diaphragme se révèle être un muscle particulièrement endurant.



**Fig. 8.1**  
Le diaphragme s'abaisse au cours de l'inspiration et parallèlement repousse les côtes vers l'extérieur.

La contraction diaphragmatique induit un abaissement de ce muscle ce qui produit trois phénomènes :

- augmentation du diamètre vertical de la cage thoracique, c'est l'*effet inspiratoire craniocaudal* ;
- refoulement actif par les fibres diaphragmatiques, au niveau de leurs insertions, des côtes en haut et en dehors ; cette augmentation des diamètres horizontaux de la cage thoracique correspond à l'*effet inspiratoire d'insertion* ;
- parallèlement, l'abaissement des coupes a augmenté la pression abdominale, ce qui, par l'intermédiaire de la zone d'apposition, déplace les côtes inférieures en dehors ; cet *effet inspiratoire passif est dit d'apposition*.

## B. Autres muscles de l'inspiration spontanée

### 1. Intercostaux

Les muscles intercostaux externes sont en position postérieure et latérale par rapport à la cage thoracique et leurs fibres sont dirigées en bas et en avant. Les muscles intercostaux internes sont constitués de deux parties, l'une antérieure interchondrale que l'on appelle les muscles parasternaux, l'autre latérale intercostale. Leurs fibres sont dirigées en haut et en avant. Les muscles intercostaux externes vont soulever la côte sous-jacente et leur rôle est inspiratoire. Les muscles intercostaux internes vont abaisser la côte sus-jacente et ont donc un rôle expiratoire. Les muscles parasternaux fixés sur le sternum attirent vers celui-ci les côtes et sont inspiratoires.



Au cours de la respiration normale, les *muscles parasternaux* jouent un rôle important dans l'expansion thoracique.

## 2. Scalènes

Les scalènes s'insèrent sur les dernières vertèbres cervicales et sur les deux premières côtes. Leur rôle est de fixer la partie supérieure de la cage thoracique (afin d'éviter une « aspiration » de celle-ci lors de la contraction diaphragmatique), voire de la soulever donc d'avoir un rôle inspiratoire.

## C. Muscles inspiratoires accessoires

D'autres muscles à action inspiratoire ne sont pas actifs lors de la respiration spontanée. Ils le deviennent en cas d'hyperventilation lors d'un exercice musculaire par exemple.

Nous avons déjà envisagé le rôle des *intercostaux externes* qui augmentent le diamètre horizontal de la cage thoracique. Signalons les *muscles sternocléidomastoïdiens* qui soulèvent la partie supérieure de la cage thoracique et qui peuvent, en cas de parésie ou d'hémi-parésie diaphragmatique, assurer une ventilation de repos satisfaisante. De nombreux autres muscles peuvent être activés lors d'un exercice maximal mais leur rôle est minime.

## D. Muscles expiratoires

Rappelons que l'expiration spontanée est un phénomène passif. Le système respiratoire étiré activement pendant l'inspiration revient passivement sur lui-même lorsque celle-ci s'interrompt. Ce mouvement est freiné par une *contraction postinspiratoire du diaphragme* afin d'éviter un retour trop brutal et un collapsus de certains territoires alvéolaires.

Les muscles expiratoires sont mis à contribution lors d'une expiration forcée. Nous avons déjà envisagé le rôle des *intercostaux internes*. Les autres muscles de l'expiration forcée sont les *muscles abdominaux*. Lorsque les grands droits, les obliques, les transverses de l'abdomen se contractent, ils augmentent la pression abdominale ce qui refoule en direction craniale le diaphragme, alors complètement relâché, et induit une diminution du diamètre vertical de la cage thoracique. En se contractant, les muscles de la paroi abdominale vont exercer une traction sur les côtes inférieures et ainsi diminuer les diamètres horizontaux de la cage thoracique.

---

■ L'inspiration normale est la conséquence d'une activation du diaphragme mais aussi des intercostaux parasternaux et des scalènes.

---

■ Les muscles abdominaux ne participent qu'à l'expiration forcée. Leur rôle est identique, mais de sens opposé, donc en « miroir », de celui du diaphragme.

---

## III. Propriétés statiques de l'appareil respiratoire

En l'absence de mouvement respiratoire, c'est-à-dire en condition statique, l'équation de Newton se simplifie :

$P_{tot} = E_{tot} \times V$ . Il s'agit donc d'étudier les *propriétés élastiques* de l'appareil respiratoire et les volumes pulmonaires qu'elles déterminent.

### A. Relations pression-volume

Considérant l'équation de Newton en condition statique, l'élastance du système respiratoire ou de ses composantes, la paroi thoracique et le poumon, est égale au rapport pression (motrice) sur volume (mobilisé)

---

■ Mesurer la compliance d'un organe revient à mesurer sa distensibilité.

---



$[E = P/V]$ . En fait, on ne mesure pas l'élastance, on lui préfère son inverse, la compliance.

$$\text{Compliance} = 1/\text{élastance} : C = 1/E = V/P$$

En d'autres termes, on mesure la quantité d'air qui pénètre dans le poumon pour une variation de pression égale à l'unité. La compliance est donc une *mesure de la distensibilité du poumon* ou du système respiratoire ou de la cage thoracique.

### 1. Mesure de la pression motrice et des volumes pulmonaires

Lorsque l'on veut gonfler un ballon ou une chambre à air, il suffit d'augmenter la pression interne par rapport à la pression (externe) environnante. La pression motrice est donc la différence entre pressions interne et externe. Si l'on considère le système thoracopulmonaire, la pression interne est représentée par la pression alvéolaire (PA) et la pression externe par la pression atmosphérique ou barométrique (Pb). Si l'on considère maintenant la composante pulmonaire, sa pression interne est la pression alvéolaire mais sa pression externe est la pression pleurale (Ppl) et on peut écrire :

$$P \text{ transpulm} = PA - Ppl$$

En condition statique, la pression interne s'équilibre dans tout le poumon. Si les voies aériennes ne sont pas en communication avec l'air atmosphérique et si la glotte est ouverte, la pression buccale (Pb) sera égale à la pression alvéolaire :  $Pb = PA$ . Mesurer la pression pleurale est plus délicat. On admet que si un organe, soumis à la pression pleurale, n'a pas de pression propre particulièrement importante, ses variations de pressions reflètent fidèlement les variations de pression pleurale. La veine cave supérieure et l'œsophage répondent à cette définition. En usage clinique, on mesure la pression dans l'œsophage en lieu et place de la pression pleurale :  $P_{\text{œsoph}} = Ppl$ . On peut donc écrire :

$$P_{\text{transpulm}} = Pb - P_{\text{œsoph}}$$

Concernant les volumes pulmonaires, ceux-ci sont mesurés au cours d'une manœuvre mobilisant l'ensemble des volumes pulmonaires (inspiration totale suivie d'une expiration complète). Cette manœuvre, que l'on appelle une *capacité vitale*, peut être enregistrée par un simple système mécanique : le spirographe. À l'heure actuelle, ce système pionnier est remplacé par des systèmes électroniques. En pratique le sujet inspire (ou expire) une certaine quantité d'air, se met en apnée et on mesure à cet instant (statique) la différence de pression :  $Pb - P_{\text{œsoph}}$ .

### 2. Courbes pression-volume

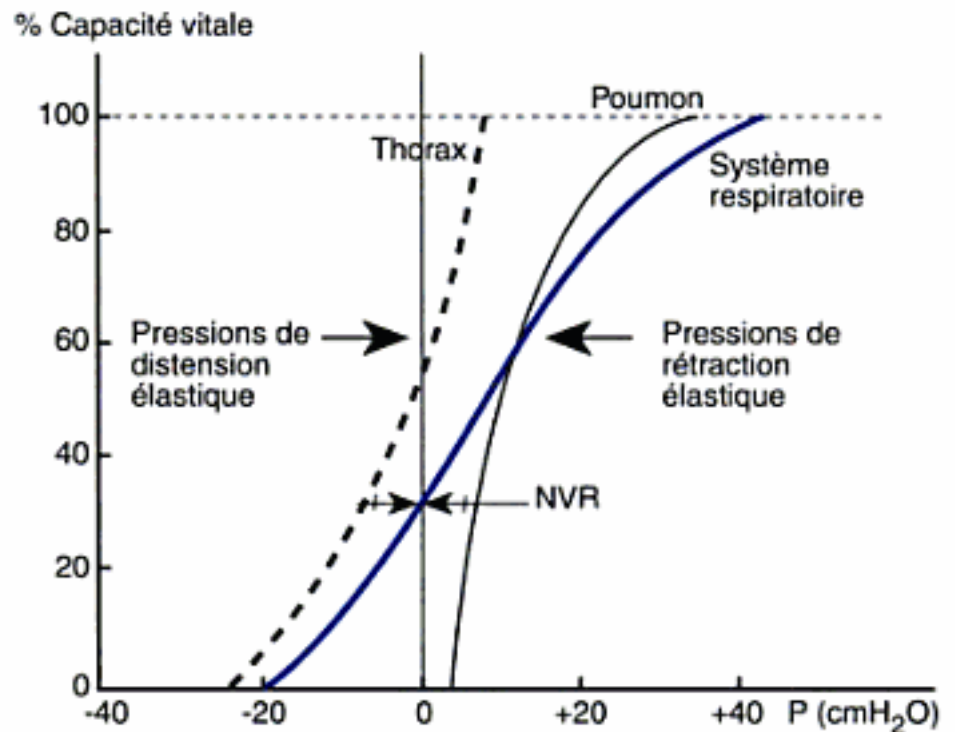
Lorsqu'on mesure la *relation pression-volume du poumon* (fig. 8.2), on s'aperçoit que la variation de volume suit de manière linéaire la variation de pression, puis que les variations de pression doivent être de plus en plus importantes pour entraîner de petites augmentations de volume, la courbe devient asymptotique à l'horizontale. Lorsque l'on observe cette courbe, on constate qu'elle reste toujours du même côté de l'axe des ordonnées ; sa distance par rapport à celui-ci est grande à haut volume pulmonaire, elle existe toujours à bas volume pulmonaire. Cette distance



représente la *pression de rétraction élastique du poumon*. Tel un « extenseur » celui-ci, lorsqu'il est étiré, tend donc à revenir sur lui-même avec une pression proportionnelle à l'étirement du poumon. Un autre point est que cette courbe pression-volume ne croise pas l'axe des ordonnées. On dit que le poumon ne satisfait pas à son élasticité. En fin d'expiration, il exerce encore une pression de rétraction, et ne peut se vider complètement.

**Fig. 8.2**

**Courbes pression-volume du poumon, du thorax et de leur résultante : le système respiratoire.**  
Les flèches désignent les pressions de rétraction (←) ou de distension élastique (→).



En pratique, on évalue les propriétés élastiques du poumon de deux manières différentes, d'une part en mesurant la *compliance de ce poumon*, c'est-à-dire le rapport  $\Delta V/\Delta P$  au niveau de la partie linéaire de la courbe. Cette compliance est égale à 0,250 L/cmH<sub>2</sub>O : une variation de pression de 1 cmH<sub>2</sub>O en condition statique permet l'entrée dans le poumon d'un volume d'air de 0,250 L. On mesure également la *pression de rétraction élastique maximale*, elle est de l'ordre de 35 cmH<sub>2</sub>O.

Si l'on réalise la *courbe pression-volume de la paroi thoracique* (fig. 8.2) on observe un aspect différent. À haut volume pulmonaire, cette courbe se trouve du même côté que la courbe pulmonaire, la paroi exerce donc une pression de rétraction élastique. Mais pour un volume pulmonaire d'environ 60 % de la capacité vitale, la courbe de la paroi croise l'axe des ordonnées. Il s'agit du volume de repos, d'équilibre de la paroi, volume dit de relaxation car la paroi n'exerce alors aucune traction. En dessous de ce volume, la paroi va exercer une *pression de distension élastique*, elle aura donc tendance non plus à se « vider » mais au contraire à se « gonfler ». Si l'élasticité du poumon pouvait être comparée à celle d'un extenseur, celle de la cage thoracique (et du système respiratoire) peut être comparée à un ressort rigide. Lorsque l'on étire ce ressort puis le relâche, il revient vers son point de repos donc se raccourcit (se vide). Lorsque l'on enfonce ce ressort, il revient ensuite vers son point de repos en s'allongeant (se gonfle).

La *courbe pression-volume du système respiratoire* (voir fig. 8.2) est la somme algébrique des courbes de ses deux composantes : le poumon et la paroi. À haut volume pulmonaire, le système respiratoire exerce une pression de rétraction élastique, puis la courbe coupe l'axe des ordonnées

■ Lorsque ces deux pressions sont égales et de sens opposé, la courbe du système respiratoire croise l'axe des ordonnées et définit le niveau ventilatoire de repos (NVR) où se termine l'expiration spontanée.



nées. Il s'agit du volume de relaxation du système respiratoire. À ce niveau, les pressions de rétraction élastique du poumon sont égales et de sens opposé aux pressions de distension élastique de la paroi thoracique. C'est donc à ce niveau que se terminera l'expiration spontanée passive évoquée plus haut. En dessous de ce niveau ventilatoire de repos, le système respiratoire exerce une pression de distension élastique.

#### Expérimentation :

Faire une inspiration complète, relâcher les muscles inspiratoires. Spontanément, le système respiratoire va se vider (jusqu'au niveau ventilatoire de repos). Faire maintenant une expiration forcée, relâcher les muscles expiratoires, le système respiratoire va spontanément se gonfler. Vous avez mis en jeu tour à tour les pressions de rétraction puis de distension élastique de l'ensemble thoracopulmonaire.

En pratique clinique, on mesure couramment la compliance pulmonaire, et de manière beaucoup moins usuelle, la compliance de la paroi ou celle du système respiratoire pour une raison simple, l'activité résiduelle des muscles respiratoires en condition statique. Lors de la mesure de compliance pulmonaire, cette activité résiduelle influence à la fois la pression alvéolaire et la pression pleurale donc s'annule. Pour les autres compliances, cette activité parasite de manière rédhibitoire les tracés en pratique clinique.

### 3. Relation courbes pression-volume/volumes pulmonaires

Lorsque le sujet respire spontanément, l'inspiration dépend du niveau de stimulation de ses centres respiratoires mais l'expiration se termine systématiquement au *niveau ventilatoire de repos* (NVR), c'est-à-dire au niveau pulmonaire pour lequel les pressions de rétraction élastique du poumon sont égales et de sens opposé aux pressions de distension élastique de la cage thoracique (fig. 8.2 et 8.3).

Si le sujet fait une inspiration profonde, celle-ci est limitée pour le volume pulmonaire auquel la pression développée par les muscles inspiratoires ne peut plus compenser la pression de rétraction élastique du système respiratoire. L'élément le plus rigide à haut volume pulmonaire, donc le plus limitatif, est le poumon. La différence entre ce volume pulmonaire maximal et le niveau ventilatoire de repos s'appelle la *capacité inspiratoire* (CI). Si le sujet fait une expiration forcée, celle-ci se termine pour le volume pulmonaire auquel la pression développée par les muscles expiratoires ne peut plus compenser la pression de distension élastique du système respiratoire, le facteur limitatif étant à bas volume pulmonaire la rigidité du thorax. La différence entre le niveau ventilatoire de repos et ce volume pulmonaire s'appelle le *volume de réserve expiratoire* (VRE). La somme de la capacité inspiratoire et du volume de réserve expiratoire va donner la *capacité vitale* (CV), c'est-à-dire le volume pulmonaire maximal qu'un sujet est capable de mobiliser.

Nous avons précisé que le poumon n'atteignait pas son point de relaxation à la fin d'une expiration forcée. Ainsi, il exerce toujours une pression de rétraction élastique qui correspond à un volume pulmonaire. Ce volume pulmonaire non mobilisable est appelé : le *volume résiduel* (VR). La somme du volume résiduel et de la capacité vitale est dénommée *capacité pulmonaire totale* (CPT), elle représente l'ensemble des volumes pulmonaires mobilisables et non mobilisables (voir fig. 8.3). Précisons



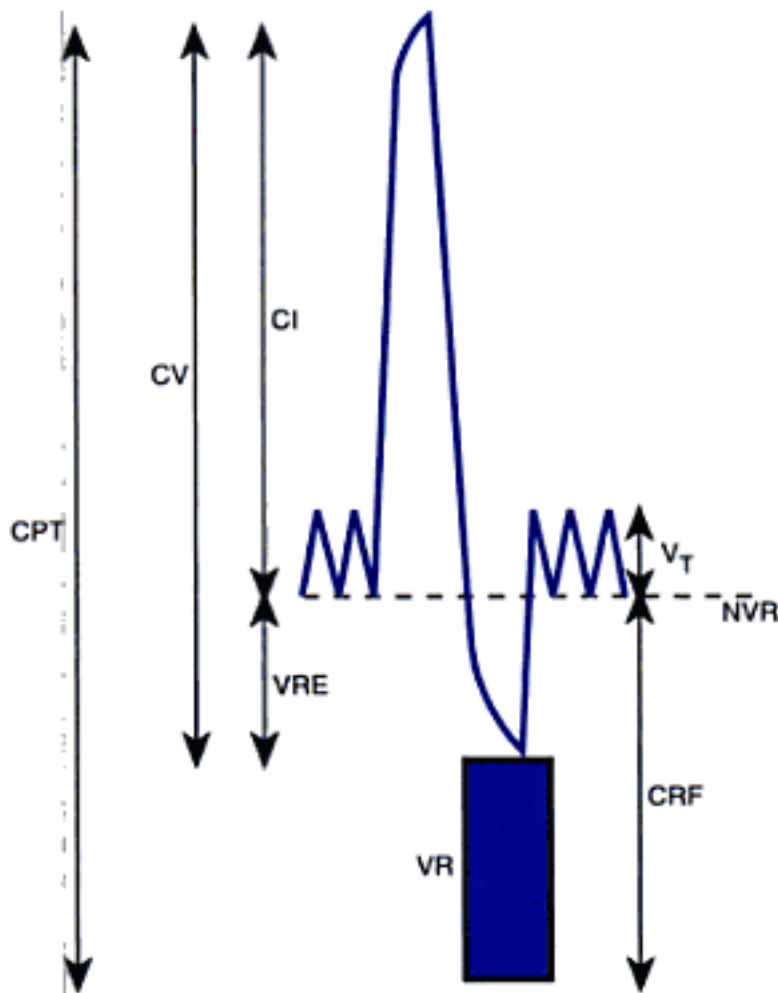


Fig. 8.3

**Les volumes pulmonaires.**

- CI : capacité inspiratoire ;
- VRE : volume de réserve expiratoire ;
- VT : volume courant ;
- CV : capacité vitale ;
- VR : volume résiduel ;
- CPT : capacité pulmonaire totale ;
- CRF : capacité résiduelle fonctionnelle ;
- NVR : niveau ventilatoire de repos.

que la somme du volume de réserve expiratoire et du volume résiduel s'appelle la *capacité résiduelle fonctionnelle* (CRF). Cette capacité est physiologiquement très importante car c'est à partir d'elle que l'oxygène amené de manière discontinue par l'inspiration va diffuser de manière continue dans le sang capillaire pulmonaire. Notons enfin que les volumes pulmonaires, comme les débits, dépendent du sexe, de l'âge et de la taille.

## B. Origine de l'élasticité pulmonaire

### 1. Notion de tension superficielle

Intuitivement, parler de l'élasticité d'un organe fait appel aux facteurs histologiques, qu'il s'agisse de l'élasticité du parenchyme pulmonaire, de celle des bronches, des vaisseaux, voire du contenu liquidien du poumon lui-même (qui peut être variable). Toutefois, le poumon avec sa membrane alvéolocapillaire, dont la première couche est formée par du liquide, est en fait une interface gaz-liquide. Toute *interface gaz-liquide*, entraîne un déséquilibre des forces d'attraction intermoléculaires, elles sont toujours supérieures dans le liquide par rapport au gaz. Ce déséquilibre se traduit par une force de rétraction physicochimique du liquide vers le gaz, il s'agit de la *force de tension superficielle*. C'est l'exemple classique de la bulle de savon : se rétractant sur elle-même, elle induit une augmentation de sa pression interne, qui lorsqu'elle devient supérieure à la pression atmosphérique fait éclater la bulle. C'est Von Neergaard qui, en 1929, a proposé qu'une force de tension superficielle pulmonaire pouvait participer à la force de rétraction élastique de cet organe. Il a ensuite prouvé l'existence de ce phénomène. Comparant



des courbes pression-volume de poumons isolés de chats gonflés avec de l'air puis avec du sérum physiologique il a montré qu'en présence de ce dernier, la compliance pulmonaire était multipliée par deux, la pression de rétraction élastique divisée par le même chiffre et l'hystérésis du poumon extrêmement diminuée. En substituant à l'interface naturelle gaz-liquide une interface liquide-liquide, il a supprimé globalement la moitié de la force de rétraction élastique du poumon, démontrant par là même qu'un facteur physicochimique, la force de tension superficielle, jouait un rôle fondamental dans l'élasticité pulmonaire.

■ La pression de rétraction élastique du poumon est représentée pour moitié par des facteurs histologiques et pour moitié par un facteur physicochimique : la force de tension superficielle.

## 2. Notion de surfactant

La force de tension superficielle d'une interface gaz-liquide est très importante et n'est pas compatible avec la vie dans la mesure où elle provoque un épuisement rapide des muscles respiratoires. Il existe donc à l'intérieur des alvéoles un *produit tensioactif* dont l'objet est de diminuer cette force de tension superficielle. Ce produit est le surfactant, une lipoprotéine, qui comme nous l'avons déjà précisé est sécrété par les pneumocytes de type II. Le surfactant est l'équivalent d'un détergent, c'est-à-dire qu'il se fixe à la surface du liquide par son extrémité hydrophile, l'extrémité hydrophobe interrompt l'attraction exercée par les molécules d'eau donc diminue la tension superficielle.

Le surfactant a de nombreuses propriétés, il abaisse la tension superficielle de l'interface gaz-liquide de poumon et *diminue le travail des muscles respiratoires* s'opposant ainsi à leur fatigue. Il a la propriété d'adapter son pouvoir tensioactif à la taille de l'alvéole. Selon la loi de Laplace (la pression régnant à l'intérieur de l'alvéole est égale au rapport tension de surface sur rayon de courbure  $[T/R]$ ), les petits alvéoles auraient une pression élevée et se videraient dans les gros alvéoles à la pression plus basse. Le surfactant permet de maintenir identiques les tensions dans les différents alvéoles et ainsi de *les stabiliser*. Du fait de cette force de tension superficielle, la pression régnant autour des alvéoles dans l'interstitium est négative, cette négativité agit sur les vaisseaux et tend à faire sortir le plasma de ceux-ci. En diminuant la force de tension superficielle, le surfactant diminue cette négativité, et permet de *garder les alvéoles secs* et assure en particulier l'imperméabilité alvéolaire aux protéines.

■ Le surfactant indispensable à la vie diminue la force de tension superficielle du poumon. L'une des conséquences essentielles de ce phénomène est la diminution du travail des muscles respiratoires.

Le surfactant est indispensable à la vie. Synthétisé dans les dernières semaines de la vie fœtale, il peut être absent ou non fonctionnel chez les prématurés chez qui il existe un risque de présenter ce qui est appelé : la *détresse respiratoire du nouveau-né*. Ce dernier, pour remplir ses poumons d'air, réalise des efforts musculaires dramatiques (« tirage » avec « avalement » de la partie supéroantérieure de la cage thoracique) qui conduisent à l'épuisement et à la mort si la ventilation n'est pas « assistée » (aidée). Parallèlement, un liquide hyalin (protéinique) remplit les alvéoles, c'est la *maladie des membranes hyalines*, aggravant la fatigue musculaire. Seule l'instillation de surfactant peut sauver ces enfants.

## IV. Propriétés dynamiques de l'appareil respiratoire

Lors de la ventilation normale, à la pression statique qu'il faut générer pour vaincre l'élasticité thoracopulmonaire s'ajoute une pression dynamique qui doit lutter essentiellement contre les résistances à l'écoulement du gaz.



## A. Résistance des voies aériennes ou relation pression-débit

Les *résistances pulmonaires* sont constituées à plus de 80 % par les résistances des voies aériennes, le reste étant représenté par les résistances de frottement tissulaire.

Si l'on assimile l'arbre aérien à un tube aux multiples embranchements, la résistance à l'écoulement du gaz dans ce tube est égale à la différence de pression entre les deux extrémités du tube, donc entre la pression alvéolaire et la pression buccale, divisée par la valeur du débit gazeux dans ce tube :  $R_{va} = (P_A - P_b) / \dot{V}$ .

La résistance dépend de l'écoulement des gaz, celui-ci peut être *laminaire*, on peut alors écrire :  $\Delta P = R_1 \times \dot{V}$ . L'élément essentiel du coefficient  $R_1$  est alors géométrique, plus le diamètre est petit, plus la résistance est importante (lorsque le rayon diminue de moitié la résistance est multipliée par 16). L'écoulement peut être *turbulent*, dans ces conditions on peut écrire  $\Delta P = R_2 \times \dot{V}^2$ , l'élément contre lequel il faut alors lutter est le débit puisqu'il est élevé au carré, il faut donc augmenter de manière considérable la pression motrice.

Au niveau de l'arbre aérien, la surface de section est surtout petite dans les grosses voies aériennes dont nous avons dit qu'elles représentaient un goulot d'entonnoir. De même à ce niveau, l'écoulement est essentiellement turbulent (alors qu'il est surtout laminaire au niveau des petites voies aériennes). Dans ces conditions, l'essentiel de la résistance des voies aériennes se trouve situé au niveau des grosses voies aériennes. Quatre-vingts pour cent des résistances de l'arbre bronchique se trouvent situés au niveau des premières générations bronchiques soit 20 % pour le reste de l'arbre aérien. Une augmentation du double des résistances des petites voies aériennes, donc considérable, ne modifiera pas de manière sensible les résistances totales de l'arbre aérien et passera inaperçue. Pour cette raison l'ensemble des petites voies aériennes est appelé « zone silencieuse » du poumon. En pratique clinique, la mesure des résistances des voies aériennes se révèle donc décevante puisque pour les principales maladies obstructives : bronchopneumopathie chronique obstructive ou maladie des fumeurs, asthme intercritique... c'est au niveau des petites voies aériennes que l'obstruction est située.

## B. Relations volume-temps et débit-volume

Débit et résistance sont liés : pour une pression motrice donnée, plus les résistances sont élevées plus le débit est diminué. On peut mesurer les *débites moyens*, c'est-à-dire le volume expiré dans un temps, un simple spirographe permet cette mesure. On peut mesurer aussi les *débites instantanés*, à chaque instant d'une expiration forcée par exemple. Pour ce faire, on mesure la courbe débit-volume en utilisant un petit appareil électronique : le pneumotachographe. Dans les deux cas, on exécute une manœuvre standardisée, la *courbe d'expiration forcée*, ou capacité vitale forcée. Il s'agit de gonfler ses poumons à fond puis d'expirer le plus rapidement et le plus puissamment possible jusqu'au volume résiduel.

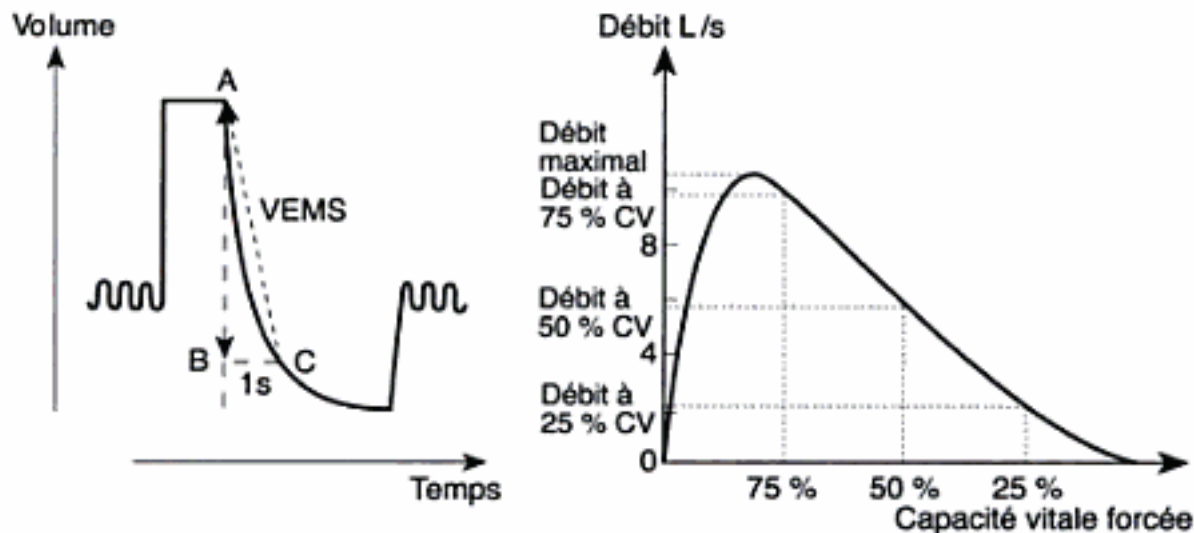
Concernant la *relation volume-temps*, on mesure le volume expiré pendant la première seconde de l'expiration forcée. Il s'agit du volume expiratoire maximal seconde [VEMS] (fig. 8.4). C'est le paramètre le plus utilisé en exploration de la fonction respiratoire, un véritable « gold standard » de la mise en évidence d'une obstruction de l'ensemble des

■ À compter de la huitième génération bronchique, les voies aériennes sont difficilement explorables : il s'agit de la zone silencieuse du poumon.

■ En exploration fonctionnelle respiratoire, le VEMS est le paramètre de référence.



voies aériennes, même s'il est moins sensible que d'autres variables. On mesure également le débit maximal expiratoire 25-75 % (DME 25-75), c'est-à-dire que l'on mesure le temps nécessaire pour expirer la partie de l'expiration forcée comprise entre 25 et 75 % de la capacité vitale. Pour la relation débit-volume (fig. 8.4), on exprime les débits instantanés en fonction du volume expiré. Par convention on mesure le débit instantané maximal (ou débit de pointe) ainsi que les débits à 75 %, 50 % et 25 % de la capacité vitale forcée.



**Fig. 8.4**  
Relation volume-temps  
(à gauche) et débit-  
volume (à droite).

### C. Domaines explorés par ces différentes variables

Les *résistances des voies aériennes*, qui nécessitent du matériel lourd pour mesurer la pression alvéolaire en condition dynamique (pléthysmographe), n'évaluent que la fonction des grosses voies aériennes, ce qui a peu d'intérêt en pratique.

Lors d'une expiration forcée, il y a contraction maximale des muscles expiratoires, ce qui entraîne une augmentation de la pression pleurale. Cette pression pleurale s'applique sur l'ensemble du poumon, c'est-à-dire sur les parois alvéolaires avec pour conséquence une augmentation de la pression alvéolaire (pression alvéolaire = pression pleurale + pression de rétraction élastique du poumon), mais également sur les bronches elles-mêmes. La pression bronchique décroît depuis l'alvéole jusqu'à la bouche, il y a donc forcément un ensemble de points où la pression pleurale sera égale à la pression intrabronchique (points d'égale pression). En aval de ces points, donc vers les grosses bronches, il y aura compression des voies aériennes. Ainsi toute augmentation de l'effort des muscles expiratoires engendrera à la fois une augmentation de la pression alvéolaire et une compression des voies aériennes, il y aura donc une *autolimitation des débits*. Au-delà de la force nécessaire pour initier l'expiration forcée (le premier quart de cette dernière) les débits sont indépendants de l'effort musculaire, ils ne dépendent que de la force de rétraction élastique pulmonaire au volume considéré et de la résistance du segment non comprimé. Le point d'égale pression se déplaçant vers l'alvéole au cours de l'expiration forcée, la zone bronchique explorée se raccourcit progressivement en devenant de plus en plus distale. Ainsi le VEMS qui couvre 80 % de la capacité vitale est effort-dépendant et explore un ensemble important de l'arbre aérien global, alors que le DME 25-75 %, le débit max. 50, le débit max. 25 sont effort-indépendants et explorent

■ Le VEMS explore globalement grosses et petites voies aériennes. Le DME 25-75, les débits max. 50 % et 25 % de la capacité vitale sont effort-indépendants et explorent plus spécifiquement la zone silencieuse du poumon.



plus spécifiquement les petites voies aériennes de la zone silencieuse du poumon.

## V. La spiropgraphie du généraliste

La spiropgraphie est l'exploration du souffle, elle permet donc de définir des altérations des volumes pulmonaires et des débits bronchiques. Jusqu'à un passé récent, elle était affaire de spécialistes alors même qu'une maladie mortelle à moyenne échéance, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) dont la prévalence a augmenté de manière exponentielle ces dernières années, nécessitait un diagnostic précoce. Des petits appareils, les débitmètres électroniques dont le prix est insignifiant, permettent de mesurer le VEMS et la capacité vitale donc de calculer le rapport VEMS/CV qui permet le diagnostic d'obstruction bronchique, élément incontournable du diagnostic de la BPCO. Ces débitmètres électroniques sont à l'exploration des bronches ce que sont les tensiomètres à l'exploration des vaisseaux pour le diagnostic de l'hypertension artérielle périphérique. Ils doivent donc être utilisés par le médecin généraliste chez tout sujet présentant des facteurs de risques : tabagique ayant fumé au moins un paquet par jour pendant 10 ans ou ayant au moins 40 ans.

### POINTS CLÉS

- ▶ L'expiration spontanée est un phénomène passif.
- ▶ L'équation de Newton appliquée au système à 3 dimensions régit l'ensemble des phénomènes qui permettent ou s'opposent au renouvellement de l'air dans les alvéoles donc régit la mécanique ventilatoire.
- ▶ La compliance pulmonaire est représentée par la quantité d'air qui pénètre dans les poumons pour une variation de pression trans-pulmonaire de 1 cm d'eau. Mesurant la distensibilité des poumons, elle exprime leur élasticité.
- ▶ La capacité pulmonaire totale est égale à la somme des volumes mobilisables (capacité vitale) et non mobilisables (volume résiduel). Elle est également représentée par l'addition de la capacité inspiratoire (CI) et de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF).
- ▶ Le surfactant en abaissant la tension superficielle de l'interface gaz/liquide du poumon, diminue le travail des muscles respiratoires, stabilise les alvéoles, leur permet de rester secs... Il est indispensable à la vie.
- ▶ La résistance des petites voies aériennes, c'est-à-dire à partir de la 8<sup>e</sup> génération, ne représente que 20 % de la résistance de l'ensemble des voies aériennes : c'est la zone silencieuse du poumon.
- ▶ Le VEMS est le « gold standard » de l'exploration des voies aériennes. S'il permet le diagnostic de l'obstruction bronchique, il est peu sensible aux variations de celle-ci.
- ▶ Le débit-mètre électronique est à l'exploration des bronches ce qu'est le tensiomètre à l'exploration des vaisseaux. Il s'agit donc du spiropgraphe du médecin généraliste.



## 9

# Échanges respiratoires

- I. **Ventilation alvéolaire et sa distribution régionale**
- II. **Circulation pulmonaire et sa distribution régionale**
- III. **Rapport ventilation-perfusion**
- IV. **Diffusion alvéolocapillaire**

## Objectifs

- Comprendre que la ventilation alvéolaire est le régulateur de la captation de l'oxygène et du rejet du dioxyde de carbone.
- Démontrer, à partir de la courbe pression-volume du poumon et du gradient vertical de pression pleurale, que les parties inférieures du poumon sont les plus ventilées.
- Comprendre et appliquer le principe de Fick.
- Démontrer pourquoi la distribution de la perfusion pulmonaire n'est pas homogène.
- Démontrer comment l'exercice musculaire peut uniformiser le rapport ventilation-perfusion. Expliquer les conséquences d'un haut et d'un bas rapport ventilation-perfusion sur les échanges respiratoires.
- Expliquer comment l'inhomogénéité du rapport ventilation-perfusion peut engendrer une diminution de la  $PaO_2$  et ainsi participer à la « cascade de l'oxygène ».
- Comprendre que la capacité de diffusion explore à la fois un facteur physique de conductance membranaire et un facteur chimique de combinaison à l'hémoglobine.
- Connaître le rôle sur la capacité de diffusion des facteurs surface, épaisseur et temps.

L'échangeur pulmonaire est la rencontre de deux circulations : alvéolaire et capillaire pulmonaire, c'est aussi une fenêtre interne sur l'environnement extérieur. Son fonctionnement est la base, l'objectif, le point d'orgue de la physiologie de la respiration.

## I. Ventilation alvéolaire et sa distribution régionale

### A. Ventilation alvéolaire et espace mort

#### 1. Notion de ventilation

La ventilation globale :  $\dot{V}_E$  (E puisqu'elle se mesure au cours de l'expiration) se définit comme la quantité d'air qui, par minute, pénètre dans le système respiratoire d'un sujet.  $\dot{V}_E = V_T \times F$  où  $V_T$  représente le volume courant (T pour *tidal* : calme), F représentant la fréquence respiratoire par minute. La *ventilation alvéolaire* :  $\dot{V}_A$  (A pour alvéolaire) représente la



quantité d'air qui par minute arrive *effectivement* au niveau des alvéoles. Ceci sous entend qu'une partie de l'air inhalé est perdue en terme d'échanges. Nous savons déjà que cet air est piégé dans les espaces morts, on écrit :  $\dot{V}_A = (V_T - V_D) \times F$  (D pour *dead*)  $V_D$  représentant le volume de l'espace mort.

## 2. Différents types d'espace mort

Est défini comme espace mort, tout espace ventilé mais non perfusé.

*L'espace mort anatomique*, ou *série*, représente la zone de conduction et la partie non alvéolisée de la zone de transition des voies aériennes. Sa valeur moyenne est de 0,140 L chez l'homme et de 0,120 L chez la femme. Cet espace mort se remplit d'air ambiant à l'inspiration, air qui ne participe donc pas aux échanges. À l'expiration suivante l'espace mort est rempli d'air alvéolaire ayant participé aux échanges, air qui est réinhalé dès le début de l'inspiration suivante contaminant le mélange gazeux présent dans la capacité résiduelle fonctionnelle.

Il existe également des alvéoles ventilés mais non perfusés qui correspondent donc à la définition de l'espace mort que l'on appelle *alvéolaire ou parallèle*. Cet espace mort, chez le sujet normal, est d'environ 10 mL. Toutefois, chez le sujet pathologique, cet espace mort peut être multiplié par un facteur pouvant aller jusqu'à 30. La somme des deux espaces morts, 0,150 mL chez l'homme et 0,130 mL chez la femme, correspond à *l'espace mort physiologique ou total*.

## 3. Retentissement fonctionnel d'un espace mort

Soit deux sujets A et B ayant la même ventilation globale : 6 L/min. Chez le sujet A, cette ventilation est obtenue avec un  $V_T$  de 0,600 L et une  $F$  de 10 cycles/min. Chez le sujet B, ces valeurs sont respectivement de 0,300 L et de 20 cycles/min. Si l'on mesure les gaz du sang, qui reflètent la qualité des échanges gazeux, on observe une normoxémie et une normocapnie chez le sujet A, en revanche le sujet B présente une *hypoxémie* et une *hypercapnie*. Les échanges sont donc perturbés chez le sujet B alors qu'il a la même ventilation globale que le sujet A. Qu'en est-il de leur ventilation alvéolaire, en admettant qu'ils ont tous les deux le même espace mort soit 0,150 L ? Chez le sujet A, la ventilation alvéolaire va être de 4,500 L alors que chez le sujet B elle n'est que de 3,000 L, ainsi le sujet B présente une *hypoventilation alvéolaire* dont l'altération des gaz du sang est la conséquence.

Comment expliquer cette hypoventilation alvéolaire ? Il suffit de faire le rapport entre le volume de l'espace mort et le volume courant. Chez le sujet A, ce rapport est de 25 %, l'organisme tolère donc parfaitement un volume d'espace mort qui n'est que le quart du volume courant. Chez le sujet B, ce même rapport est de 50 %, à l'évidence beaucoup plus important. Comme nous l'avons vu précédemment, à chaque inspiration, le sujet réinhale un volume d'air vicié qui est égal à la moitié de son volume courant. En conséquence l'oxygène n'est pas suffisamment renouvelé et le dioxyde de carbone non suffisamment éliminé. Dans le cas particulier, le volume courant était trop bas mais en clinique la situation la plus fréquente est celle où le volume de l'espace mort est trop grand par rapport au volume courant.

■ Espace mort  
= espace ventilé mais  
non perfusé.

■ Lorsque l'espace mort est trop grand par rapport au volume courant, le mélange gazeux de la CRF est mal renouvelé. Il y a hypoventilation alvéolaire facteur d'hypoxémie et d'hypercapnie.



## B. Distribution régionale de la ventilation alvéolaire

### 1. La $\dot{V}_A$ se distribue de manière inhomogène

La distribution régionale de la  $\dot{V}_A$  est déterminée grâce à l'inhalation d'un bolus de  $^{133}\text{Xenon}$  analysée par une gamma caméra. On observe chez un sujet en position assise que l'ensemble des alvéoles est ventilé mais cette ventilation est beaucoup plus importante dans les parties inférieures du poumon. Il existe donc une inhomogénéité de la distribution de la ventilation alvéolaire, avec augmentation de celle-ci depuis les parties supérieures vers les parties inférieures du poumon.

### 2. Comment expliquer ce phénomène ?

Nous avons vu qu'il existait un gradient de pression pleurale dû au poids de la colonne : poumon, diaphragme, masse abdominale, donc conséquence de la gravité. Ainsi les alvéoles de la partie supérieure du poumon sont soumises à une pression pleurale plus négative que celle de la partie inférieure du poumon. Pour un poumon de 30 cm de hauteur, cette différence de pression est de 7,5 cmH<sub>2</sub>O. On considère que la courbe volume-pression du poumon est identique pour tous les territoires pulmonaires. Partie supérieure et partie inférieure du poumon naviguent sur une même courbe volume-pression mais à deux niveaux de pression différents. Admettons que la pression transpulmonaire (Palv-Ppl) soit à la partie supérieure du poumon de 10 cmH<sub>2</sub>O et à sa partie inférieure de 2,5 cmH<sub>2</sub>O avant que toute inspiration ne commence. Admettons qu'à la fin de l'inspiration une variation de pression statique de 5 cmH<sub>2</sub>O ait été développée. Les parties inférieures du poumon « circulent » sur une partie très distensible de la courbe, cette variation de pression fait pénétrer dans les alvéoles une quantité d'air nettement supérieure que celle arrivant dans les alvéoles de la partie supérieure du poumon qui « circulent » sur une partie nettement moins compliant de la courbe pression-volume pulmonaire (fig. 9.1).

## II. Circulation pulmonaire et sa distribution régionale

### A. Hémodynamique de la circulation pulmonaire

La mécanique de la circulation pulmonaire ou hémodynamique est régie par les trois grandeurs fondamentales : pression, débit, volume et par la relation pression-débit.

La *pression motrice de la circulation pulmonaire* est la différence des pressions de l'artère pulmonaire ( $\bar{P}_{ap}$ ), c'est-à-dire à l'entrée du système et celle de l'oreillette gauche, à la sortie de celui-ci ( $\bar{P}_{og}$ ). On accède facilement à la  $\bar{P}_{ap}$  en faisant un cathétérisme cardiaque droit, c'est-à-dire en plaçant un cathéter dans l'artère pulmonaire qui aura traversé, à partir d'une veine périphérique, l'oreillette et le ventricule droit. La pression dans l'oreillette gauche est mesurée de manière indirecte, il existe au bout du cathéter un ballonnet, lorsque celui-ci est gonflé, toute circulation s'arrête en aval de l'artère bouchée, ainsi s'instaure un continuum liquide et immobile entre l'oreillette gauche et le cathéter, ce continuum va transmettre la pression de l'oreillette gauche au cathéter. La pression moyenne

■ Les parties inférieures du poumon sont plus ventilées que ses parties supérieures car le gradient vertical de pression pleurale fait que ces deux régions « navigent » sur des parties différentes de la courbe pression-volume du poumon. Les parties inférieures se trouvent sur la partie la plus compliant.



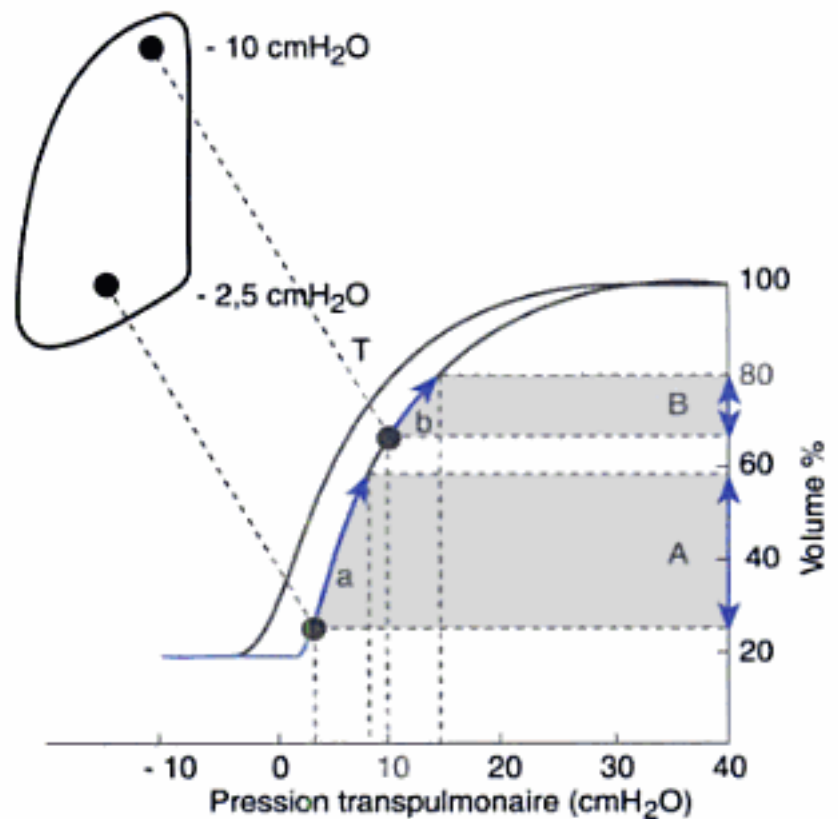


Fig. 9.1

**Distribution de la ventilation pulmonaire.**

Pour une même variation de pression, les parties inférieures du poumon reçoivent un volume A à l'évidence supérieur au volume B reçu par les parties supérieures du poumon. La raison en est simple, les régions inférieures fonctionnent sur une partie très compliant de la courbe pression-volume du poumon, la pente a étant supérieure à la pente b.

dans l'artère pulmonaire est de 15 mmHg, quant à celle de la pression de l'oreillette gauche, elle est d'environ 5 mmHg.

La *pression capillaire pulmonaire* est par définition intermédiaire à la  $\bar{P}_{ap}$  et à  $\bar{P}_{og}$  au niveau du hile du poumon ou plus exactement au niveau de l'oreillette gauche, sa valeur est d'environ 10 mmHg. Toutefois le système artériel pulmonaire peut être comparé à une colonne de sang sur laquelle intervient la pression hydrostatique. La différence de pression hydrostatique entre le haut et la base d'un poumon vertical de 30 cm de hauteur et de 30 cmH<sub>2</sub>O, soit 22,5 mmHg. Par rapport au hile du poumon (niveau de référence), les pressions capillaires sont donc diminuées dans les parties supérieures (0 à 10 mmHg) et augmentées (10 à 22,5 mmHg) dans les parties inférieures du poumon.

Le poumon est le seul organe traversé par la totalité du *débit cardiaque* (aux shunts anatomiques près). Les débits de la circulation pulmonaire et cardiaque sont donc égaux. C'est en fait le débit du cœur droit qui est mesuré par l'utilisation du principe de Fick, lui même basé sur la loi de conservation des masses et qui s'applique à différents traceurs.

Selon le principe de Fick, il y a égalité entre la quantité d'oxygène captée par les poumons dans l'unité de temps et celle fixée par le sang au cours de son passage pulmonaire dans le même temps. La quantité d'oxygène captée par les poumons en 1 minute correspond à la consommation d'oxygène ou  $\dot{V}O_2$ , c'est-à-dire au produit de la différence entre fractions inspiratoire et expiratoire d'oxygène par la ventilation globale :  $\dot{V}O_2 = (FIO_2 - FEO_2) \times \dot{V}E$  (1). La quantité d'oxygène ( $\dot{Q}O_2$ ) fixée par le sang en 1 minute est égale au produit de la différence entre les contenus artériels et veineux mêlés en oxygène par le débit cardiaque  $\dot{Q}O_2 = (CaO_2 - CvO_2) \times \dot{Q}_c$  (2). Selon le principe de Fick, on peut écrire que le premier membre de l'équation 1 est égal au deuxième membre de l'équation 2. Ainsi  $\dot{V}O_2 = (CaO_2 - CvO_2) \times \dot{Q}_c$ , le débit cardiaque étant égal à  $\dot{Q}_c = \dot{V}O_2 / (CaO_2 - CvO_2)$ . Au repos le débit cardiaque est égal à environ



5 litres par minute, il varie en fonction de l'âge, du sexe, de la posture, de l'exercice musculaire...

Les *résistances vasculaires pulmonaires* ou relation pression-débit de la circulation pulmonaire sont caractéristiques : faibles au repos, elles diminuent lorsque le débit cardiaque augmente. Ce phénomène est la conséquence du recrutement et de la distensibilité des vaisseaux pulmonaires lorsque le débit cardiaque augmente.

Le *volume de sang* contenu dans la circulation pulmonaire est modéré, on peut l'estimer à environ 500 mL, soit 75 mL dans le lit capillaire pulmonaire, le reste se divisant entre les artères et les veines. Cette circulation est *capacitive* ce qui signifie que le volume sanguin pulmonaire peut augmenter de façon importante. Par exemple, le volume capillaire pulmonaire peut doubler à l'exercice et, si besoin, les veines peuvent contenir un volume quatre fois supérieur à celui des artères.

■ La circulation pulmonaire est à basse résistance.

### B. Distribution inhomogène de la perfusion pulmonaire

Pour étudier la distribution de la perfusion pulmonaire on peut injecter du  $^{133}\text{Xénon}$ . Ce gaz est si peu soluble que lorsqu'il arrive au contact des alvéoles, il diffuse dans celles-ci. Il ne reste plus qu'à compter la radioactivité avec une gamma caméra pour quantifier la distribution de la perfusion pulmonaire. On observe que la distribution de la perfusion augmente des parties supérieures vers les parties inférieures du poumon (fig. 9.2). Toutefois, à l'extrémité inférieure du poumon, cette perfusion diminue modérément, on appelle cet aspect en « canne de golf ».

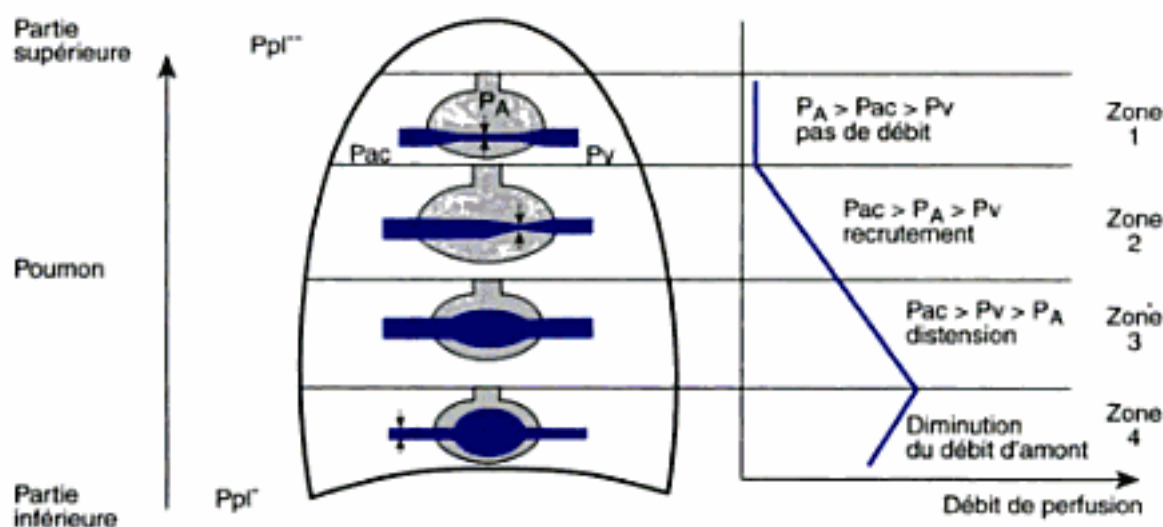


Fig. 9.2

À droite, distribution de la perfusion pulmonaire. À gauche, relation dans les vaisseaux interalvéolaires entre pression artériolo-capillaire (Pac), pression alvéolaire (PA) et pression veineuse (Pv).

Pour la zone 4, les vaisseaux extra-alvéolaires soumis à une pression pleurale (Ppl) plus faible sont moins distendus, ce qui entraîne une diminution du débit en amont des vaisseaux interalvéolaires.

Pour comprendre cette distribution on divise le poumon en quatre zones (fig. 9.2). Pour les trois premières zones, l'interprétation fait intervenir les relations entre pression dans les *vaisseaux interalvéolaires* (artériolocapillaire), veineuse et alvéolaire. La zone 1 est située à la partie supérieure du poumon, à ce niveau la pression artériolocapillaire pulmonaire (compte tenu de son gradient vertical) est voisine de 0, la pression alvéolaire est supérieure à la pression capillaire. Il s'agit donc d'une *zone ventilée mais non perfusée* (qui correspond à ce que nous avons dénommé l'espace mort alvéolaire) ou peu perfusée. Dans la zone 2, la pression artériolocapillaire est supérieure à la pression alvéolaire, mais cette dernière est supérieure à la pression veineuse. Dans ces conditions, le modèle de Star-



ling démontre que la pression motrice est la différence entre pression artériolocapillaire et pression alvéolaire. La pression artériolocapillaire augmentant de 1 cmH<sub>2</sub>O par cm de « descente dans le poumon », il y a un *recrutement* important des vaisseaux pulmonaires et donc une augmentation des débits circulatoires régionaux. Dans la zone 3, la pression artériolocapillaire et la pression veineuse ont augmenté parallèlement. Elles sont supérieures à la pression alvéolaire, c'est donc la différence entre pression artériolocapillaire et pression veineuse qui devient motrice. *A priori* les vaisseaux sont entièrement recrutés, le débit va donc augmenter par *distension des vaisseaux pulmonaires*.

On ne peut pas expliquer la réduction des débits observée dans l'extrême partie inférieure du poumon par les relations précédentes. On fait appel aux vaisseaux extra-alvéolaires. Comme il a été précisé plus haut, ceux-ci sont sensibles à la pression pleurale par l'intermédiaire de la gaine péri-bronchovasculaire. Dans les parties inférieures du poumon, cette pression pleurale est peu négative et les vaisseaux extra-alvéolaires sont peu étirés. Le débit artériel à leur niveau est donc diminué et par conséquent dans les territoires vasculaires interalvéolaires qui en dépendent. Cette réduction du débit est probablement multifactorielle. En effet, dans cette zone du poumon la pression partielle en oxygène peut être très basse et dans ces conditions un phénomène dit de « vasoconstriction hypoxique » intervient très certainement, ce qui entraîne une diminution supplémentaire du débit de perfusion.

■ Le gradient vertical de pression capillaire explique l'inhomogénéité de la distribution de la circulation pulmonaire.

### III. Rapport ventilation-perfusion

#### A. Distribution régionale du rapport ventilation-perfusion

Les distributions de la ventilation et de la perfusion augmentent des parties supérieures vers les parties inférieures du poumon. Toutefois les deux pentes ne sont pas parallèles, il y aura donc une inhomogénéité de la distribution du rapport ventilation-perfusion ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ). On peut globalement décrire trois zones pulmonaires (fig. 9.3). Dans la *zone supérieure*, le rapport ventilation-perfusion est très élevé puisque la ventilation existe mais la perfusion est faible, le sang contenu dans cette région est donc riche en oxygène (PaO<sub>2</sub> : 130 mmHg) et pauvre en CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub> : 30 mmHg). Toutefois, la contribution à l'oxygénation générale sera discrète, puisque le débit sanguin de cette zone est faible. Dans la *partie médiane* du poumon, le rapport ventilation-perfusion est idéal : pour un débit alvéolaire optimal correspond le débit proportionnel du capillaire. Le rapport  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  moyen est égal à 4 L/min/5 L/min = 0,8. Pour cette valeur de  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ , au niveau régional PaO<sub>2</sub> et PaCO<sub>2</sub> sont voisines de 100 mmHg et de 40 mmHg. Dans la *partie inférieure* du poumon, la perfusion est supérieure à la ventilation et le rapport ventilation-perfusion est bas, la perfusion trop rapide des zones alvéolaires ne permet pas au sang de s'enrichir au maximum en oxygène et de délivrer de même manière le CO<sub>2</sub>. Cette zone inférieure aura donc des valeurs de PO<sub>2</sub> et de PCO<sub>2</sub> respectivement plus basses (90 mmHg) et plus élevées (43 mmHg) que celles des autres parties du poumon. Toutefois, c'est cette zone qui contribuera le plus à l'oxygénation sanguine puisque c'est celle dont le débit sanguin est le plus important.



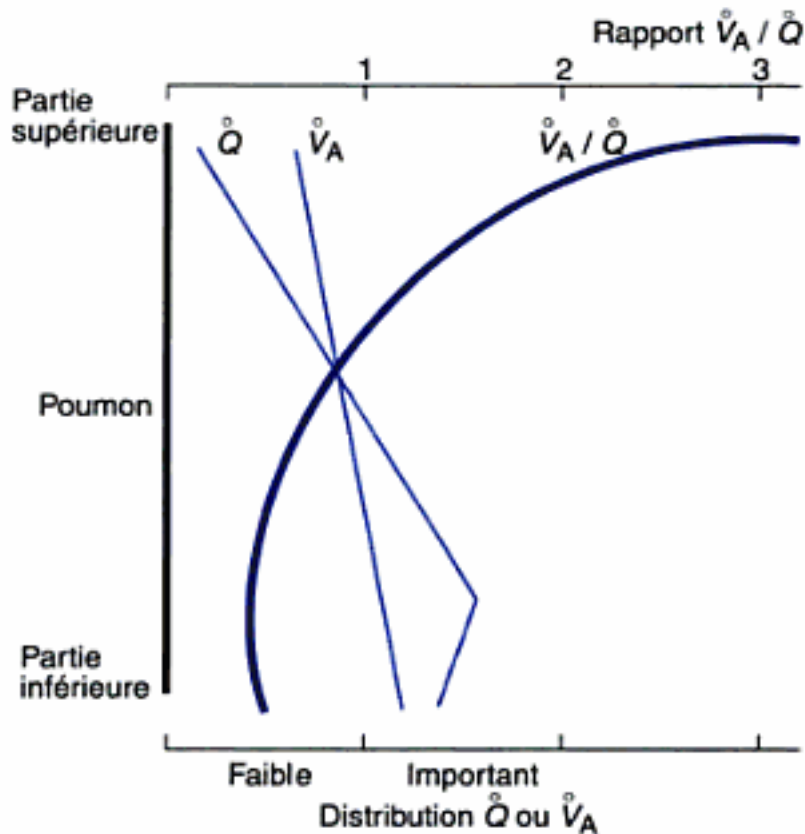


Fig. 9.3

Distribution du rapport ventilation-perfusion.

### B. Inégalités extrêmes du rapport ventilation-perfusion

On peut imaginer le poumon comme un continuum entre un rapport ventilation-perfusion parfait et des inégalités extrêmes. La connaissance de ces dernières permettra de comprendre le retentissement des inégalités plus modérées du rapport  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ .

Soit une ventilation nulle avec une perfusion normale, le rapport  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  est égal à 0. Ceci correspond à un *effet shunt* (par opposition au shunt vrai anatomique) dont la conséquence est une hypoxémie puisque le sang veineux qui arrive en regard de l'alvéole repart non hématosé et contamine le sang provenant d'autres unités alvéolaires. Ce phénomène entraîne une hyperventilation qui empêche l'accumulation de  $\text{CO}_2$  mais est dans l'incapacité totale de corriger l'hypoxémie.

Soit une ventilation normale et une perfusion nulle, le rapport  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  est égal à l'infini. Ceci correspond à l'*espace mort alvéolaire* déjà défini. L'incidence de cet espace mort est faible lorsqu'il est peu important, hypoxémie et hypercapnie étant compensées par l'hyperventilation induite. En revanche, lorsque de nombreux territoires sont affectés, l'augmentation de la ventilation devient insuffisante, une hypoxie et une hypercapnie apparaissent.

### C. Le rapport ventilation-perfusion peut-il s'uniformiser ?

Il ne semble pas qu'il y ait de situation où le rapport  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  devienne totalement homogène. Toutefois, il peut considérablement s'uniformiser. L'altitude entraîne une meilleure distribution de la perfusion pulmonaire grâce au phénomène de la vasoconstriction hypoxique. La position couchée entraîne à la fois une meilleure distribution de la perfusion et de la ventilation puisque la hauteur verticale du poumon diminue. L'exercice musculaire entraîne une augmentation des débits de ventilation et de perfusion. Le surplus se distribue préférentiellement dans les territoires

■ Un shunt est un espace non ventilé mais perfusé.

■ La position couchée fait disparaître la zone 1 de distribution de perfusion pulmonaire.

qui étaient les moins ventilés et perfusés, par distension alvéolaire, recrutement et distension capillaire.

#### D. Rapport ventilation-perfusion et différence alvéoloartérielle en oxygène

Dans chaque région pulmonaire, les pressions partielles alvéolaires et artérielles en oxygène sont égales :  $PAO_2 = PaO_2$ , toutefois il existe une différence alvéoloartérielle globale en oxygène :  $P(A - a)O_2$ . Cette différence est égale à 10 mmHg chez le sujet jeune. Elle est la conséquence d'une part de la contamination apportée par les *shunts anatomiques* (4 mmHg), d'autre part des inégalités du rapport ventilation-perfusion. À la partie supérieure du poumon, la  $PAO_2$  est égale à 130 mmHg alors qu'elle est de 90 mmHg dans sa partie inférieure (fig. 9.4). Toutefois, le débit ventilatoire dans cette partie inférieure du poumon est trois fois supérieur à celui de la partie supérieure. La  $PAO_2$  « moyenne » sera donc  $130 + (3 \times 90)/4$ , soit 100 mmHg, ce qui bien entendu n'est pas la moyenne arithmétique entre 130 et 90. On peut faire le même raisonnement avec la pression partielle artérielle en oxygène à cette seule différence que le débit vasculaire est 10 fois supérieur dans les parties inférieures du poumon par rapport aux parties supérieures ; on peut donc écrire :  $130 + (10 \times 90)/11 = 94$  mmHg. Ainsi la  $PaO_2$  est inférieure de part les inhomogénéités du *rapport ventilation-perfusion* de 6 mmHg à la  $PAO_2$ . Cette diminution de  $PaO_2$  participe à la « cascade de l'oxygène ». Parce que l'augmentation des débits circulatoires entre parties supérieures et parties inférieures du poumon est supérieure à celle des débits ventilatoires, une différence alvéoloartérielle en oxygène apparaît alors même qu'à chaque niveau régional pulmonaire  $PAO_2 = PaO_2$ .

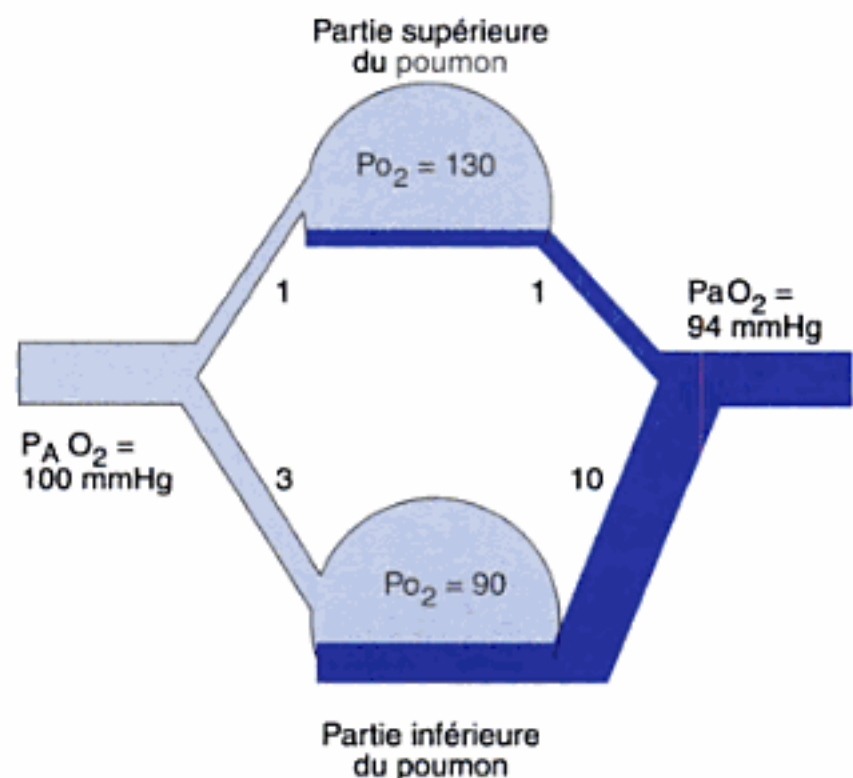


Fig. 9.4

Malgré des  $PO_2$  alvéolaires et artérielles identiques dans chaque compartiment pulmonaire, la  $PaO_2$  moyenne est inférieure à la  $PAO_2$  moyenne en raison d'une contribution plus importante de la perfusion des zones à bas rapport ventilation-perfusion.



## IV. Diffusion alvéolocapillaire

### A. Calcul de la capacité de diffusion

La quantité d'oxygène qui traverse la membrane alvéolocapillaire par unité de temps est égale à :

$$\dot{V}O_2 = K \times s/e (PAO_2 - PcO_2)$$

Où K représente des facteurs physico-chimiques, c'est-à-dire le coefficient de solubilité de l'oxygène divisé par la racine carrée du poids moléculaire de l'oxygène ;

s représente la surface d'échanges ;

e l'épaisseur de la membrane alvéolocapillaire ;

PAO<sub>2</sub> est la pression alvéolaire en oxygène et PcO<sub>2</sub> la pression capillaire en oxygène.

On peut écrire  $\dot{V}O_2 = DLO_2 (PAO_2 - PcO_2)$ .

DLO<sub>2</sub>, la capacité de diffusion pour l'oxygène est égale aux propriétés physiques constantes K et au rapport des caractéristiques physiologiques inconnues s/e. En écrivant  $DLO_2 = \dot{V}O_2 / (PAO_2 - PcO_2)$ , on mesure la *conductance de la membrane alvéolocapillaire* c'est-à-dire que l'on estime ses propriétés à conduire l'oxygène. En d'autres termes, toute altération de l'épaisseur et/ou de la surface de la membrane alvéolocapillaire entraînera une diminution de la conductance de cette membrane pour l'oxygène.

### B. Analyse des facteurs de variation de la capacité de diffusion

Concernant le *facteur surface*, une altération anatomique de la membrane (amputation) n'a que peu de retentissement sur la capacité de diffusion, tout au moins au repos, car cette amputation supprime de manière homogène des territoires alvéolaires et capillaires. À l'opposé, si l'on raisonne en termes fonctionnels, c'est-à-dire s'il existe des *altérations du rapport ventilation-perfusion*, la capacité de diffusion est diminuée puisque l'effet shunt ne permet pas à l'O<sub>2</sub> de diffuser dans le capillaire et l'effet espace mort ne lui permet pas de quitter l'alvéole.

De même, on pourrait penser que le *terme épaisseur de la membrane alvéolocapillaire* ne s'adresse qu'à l'aspect anatomique de cette membrane. Il n'en est rien, et l'on entend par épaisseur l'ensemble des éléments qui vont s'opposer au passage de l'oxygène depuis l'alvéole jusqu'à l'hémoglobine. Il s'agit donc de la distance alvéolaire parcourue par la molécule gazeuse, diffusion d'un gaz dans un gaz, la mécanique ventilatoire amenant la molécule d'oxygène à l'entrée des alvéoles. Puis il y a le passage de la membrane proprement dite, c'est évidemment un des termes majeurs. Il y a ensuite la distance à parcourir intraplasmatisque jusqu'aux globules rouges. Il y a la membrane du globule rouge à traverser, une distance intraérythrocytaire jusqu'à l'hémoglobine et finalement la combinaison avec l'hémoglobine. Il s'agit là d'un phénomène très important puisque la quantité d'hémoglobine va jouer un rôle propre, rôle évidemment extrapulmonaire. *On peut considérer que la capacité de diffusion « membranaire » dépend de deux facteurs placés en série, un facteur physique de conductance membranaire, un facteur chimique ou sanguin de combinaison avec l'hémoglobine.*

■ Une hémorragie diminue, une perfusion de globules rouges augmente la valeur de la capacité de diffusion.



Le *facteur temps* intervient au niveau du numérateur de la formule de la conductance alvéolocapillaire. Il peut s'envisager à deux niveaux, le *temps de transit* tout d'abord qui est celui pendant lequel le sang traverse le capillaire au contact de l'alvéole. Ce temps de transit est de 0,75 s au repos, il est aux environs de 0,25 s à l'exercice exhaustif. Le *temps d'équilibre* définit le temps nécessaire pour que les pressions partielles dans l'alvéole et le sang capillaire s'égalisent. Il est de l'ordre de 0,25 s. Ainsi que ce soit au repos ou à l'exercice, le temps de transit est suffisant pour qu'un équilibre puisse se faire entre l'oxygène alvéolaire et le sang capillaire.

■ Le temps d'équilibre semble toujours suffisant entre alvéole et capillaire. Oui mais. En altitude la diminution de la  $PAO_2$  va prolonger celui-ci, qui peut devenir trop long par rapport au temps de transit (au cours de l'exercice par exemple).

### C. Mesure de la capacité de diffusion

Si l'on reprend la formule  $DLO_2 = \dot{V}O_2 / (PAO_2 - PcO_2)$ , le terme  $PcO_2$  qui représente la pression capillaire de  $O_2$  est très difficile à mesurer. On utilise alors le monoxyde de carbone (CO) qui a deux propriétés fondamentales. Il se combine à l'hémoglobine donc suit le même trajet que l' $O_2$ , mais son affinité pour l'hémoglobine est telle que sa pression partielle capillaire est négligeable, donc négligée. On peut écrire  $DLCO = \dot{V}CO / PACO - PcCO$ .

■ Le CO a deux propriétés remarquables : il ressemble à l' $O_2$  en se fixant sur l'hémoglobine. Il ne ressemble pas à l' $O_2$  puisqu'il s'y fixe en quasi-totalité. La quantité restant à l'état dissous exerce alors une pression partielle négligeable.

## POINTS CLÉS

- ▶ Un espace mort est un espace ventilé mais non perfusé alors que le shunt est une zone perfusée mais non ventilée.
- ▶ La distribution de la ventilation se fait de manière préférentielle dans les parties inférieures du poumon.
- ▶ La distribution de la perfusion augmente globalement des parties supérieures vers les parties inférieures du poumon mais avec une pente bien plus importante que la distribution de la ventilation.
- ▶ Le rapport ventilation-perfusion sera donc élevé dans les parties supérieures et bas dans les parties inférieures du poumon.
- ▶ La capacité de diffusion mesure la conductance de la membrane alvéolo-capillaire.



## 10

# Fonction respiratoire du sang

- I. Notion de pression partielle
- II. Transport de l'oxygène sous forme combinée
- III. Relation  $SO_2$ - $PO_2$  ou courbe de saturation de l'hémoglobine en  $O_2$
- IV. Facteurs modifiant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène
- V. Transport du dioxyde de carbone par le sang
- VI. Relation  $PCO_2$  et  $CO_2$  total ou courbe de dissociation du  $CO_2$  sanguin

## Objectifs

- Connaître les valeurs exactes de la  $PaO_2$ , de la  $SaO_2$  et de la  $PaCO_2$ .
- Comprendre qu'une petite diminution de  $SO_2$  au niveau du sang artériel témoigne d'une importante chute de  $PaO_2$  mais d'une capacité de transport conservée.
- Expliquer pourquoi une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène entraîne une libération importante de ce gaz.
- Savoir pourquoi l'hémoglobine joue un rôle essentiel dans le maintien du pH intraérythrocytaire.

La fonction respiratoire du sang représente le transport des gaz : du poumon aux tissus pour l'oxygène, en sens inverse pour le dioxyde de carbone.

## I. Notion de pression partielle

Dans un mélange gazeux, la loi de Dalton nous apprend que la pression totale (PT) est égale à la somme des pressions partielles (Pp) des gaz constituant le mélange, ainsi la pression partielle d'un gaz donné :  $Pp = PT \times F$ , F étant la fraction de chaque gaz du mélange.

La  $PO_2$  dans l'air atmosphérique est donc :  $PO_2 = 760 \times 20,93 = 159$  mmHg. Le pourcentage d'oxygène ne varie pas avec l'altitude mais la pression barométrique diminue. C'est ainsi qu'à 1 800 m, la  $PO_2$  est de 127 mmHg, de 84 mmHg à 5 000 m et de 50 mmHg à 8 884 m (mont Everest).



Dans le mélange gazeux respiré, un nouveau gaz fait son apparition, la vapeur d'eau. La pression partielle exercée par cette vapeur d'eau à la température du corps est de 47 mmHg. Ainsi la pression inspiratoire en  $O_2$  :  $PIO_2 = (760 - 47) \times 20,93 = 149$  mmHg. Le simple passage de l'air atmosphérique dans les voies aériennes a fait perdre 10 mmHg à la pression partielle en oxygène. C'est le début de ce qu'il est convenu d'appeler la « cascade de l'oxygène ». Celle-ci se continue au niveau des alvéoles puisque nous avons déjà vu que la pression alvéolaire en oxygène,  $PAO_2$ , était sensiblement égale à 100 mmHg (100 – 105 mmHg en pratique).

Lorsqu'un mélange gazeux est au contact d'un liquide, un mouvement moléculaire apparaît en fonction des différences de pressions. Le gaz qui entre dans la phase liquide prend la forme dissoute, seule cette forme dissoute exerce une pression partielle. La pression partielle de l'oxygène dans le sang artériel,  $PaO_2$ , est aux alentours de 90-95 mmHg. On peut calculer que le volume d'oxygène dissous dans le sang artériel est de 0,3 mL pour 100 mL de sang artériel. Cet oxygène dissous joue un rôle remarquable puisqu'il va conditionner la forme de transport de l'oxygène combiné à l'hémoglobine. Au niveau tissulaire, l'hémoglobine relarguera son oxygène dans le sang où il retrouvera la forme dissoute avant de diffuser dans les tissus. La pression partielle de l'oxygène dans le sang veineux ( $PvO_2$ ) est de 40 mmHg ce qui correspond à un volume de 0,1 mL d'oxygène pour 100 mL de sang veineux. On considère que la  $PvO_2$  locale est un témoin de la  $PO_2$  tissulaire.

■ Sur la plus grande partie de son parcours (atmosphère-tissus) la « cascade de l'oxygène » a vu chuter la  $PO_2$  de 160 à 40 mmHg.

■ Lorsqu'un gaz est sous forme dissoute et combinée, seule la fraction dissoute exerce une pression partielle.

## II. Transport de l'oxygène sous forme combinée

L'oxygène est transporté sous forme combinée avec l'hémoglobine. L'hémoglobine est le principal composant de l'hématie à laquelle elle donne en présence d'oxygène sa couleur rouge. Un globule rouge contient 280 millions de molécules d'hémoglobine, chaque molécule d'hémoglobine, au poids moléculaire de 64 500, est un tétramère formé de quatre chaînes polypeptidiques : la *globine*. Chacune des chaînes est liée à un groupement prosthétique : l'*hème* qui contient un atome de fer fixateur de l'oxygène. L'oxyhémoglobine ( $HbO_2$ ) représente la molécule d'hémoglobine transportant l'oxygène. L'hémoglobine réduite (Hb) représente la forme non oxygénée de la molécule dont une fraction minime transporte du  $CO_2$  ou carbhémoglobine. Un gramme d'hémoglobine fixe 1,39 mL d'oxygène, c'est ce que l'on appelle le « pouvoir oxyphorique du sang ». La quantité moyenne d'hémoglobine étant de 15 grammes pour 100 mL de sang chez l'homme, l'oxygène transporté sous forme combinée ou « capacité en oxygène » est de 20,8 mL d'oxygène pour 100 mL de sang. La forme combinée se révèle donc, quantitativement, la forme de transport préférentielle de l'oxygène.

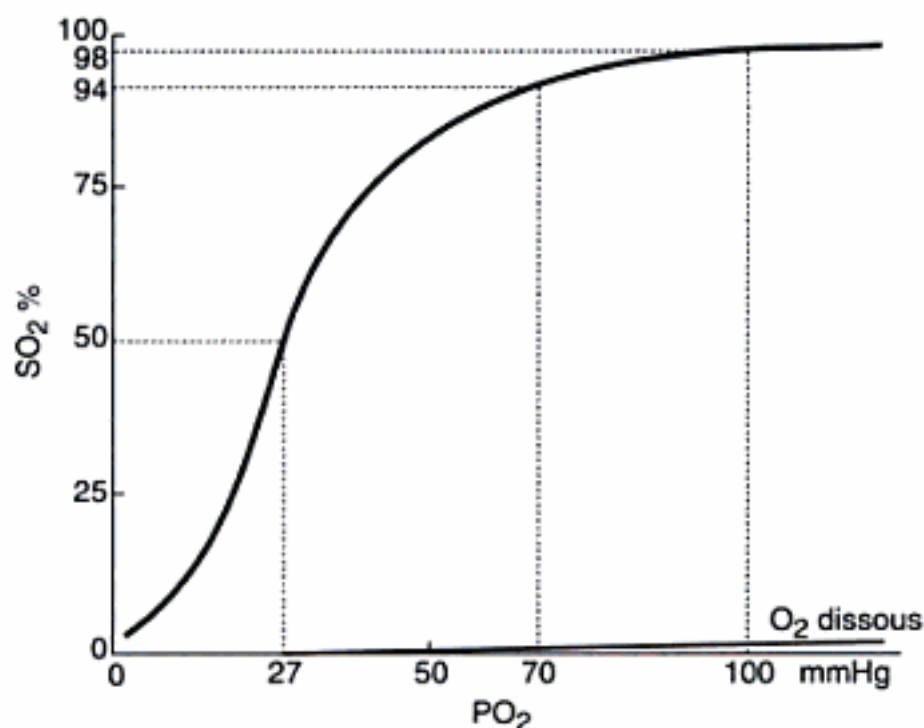
On appelle *saturation en oxygène* ( $SO_2$ ) le rapport hémoglobine oxygénée sur hémoglobine oxygénable. La saturation de l'hémoglobine en oxygène est donc le mode d'expression de l'oxygène combinée. L'hémoglobine étant présente au numérateur et au dénominateur de ce rapport, la saturation devient indépendante de la quantité d'hémoglobine. La valeur normale de saturation de l'hémoglobine en oxygène est de 98 %.

■ Pour une  $PaO_2$  normale, un sujet aura une saturation de l'hémoglobine en  $O_2$  identique que sa quantité d'hémoglobine soit de 5 g ou de 15 g pour 100 mL de sang.  
"NADJI 85"



### III. Relation $SO_2$ - $PO_2$ ou courbe de saturation de l'hémoglobine en $O_2$

La relation entre la  $SO_2$  et la  $PO_2$  représente une sigmoïde pour laquelle on peut décrire deux régions remarquables (fig. 10.1).



**Fig. 10.1**  
**Saturation de l'hémoglobine en oxygène ( $SO_2$ ).**  
 On a également tracé la relation linéaire entre la quantité d'oxygène dissous et la  $PO_2$ .

Le *plateau de la sigmoïde* correspond aux valeurs élevées de la  $PaO_2$ , celles habituellement retrouvées au niveau du sang artériel lorsque l'hémoglobine se combine à l'oxygène. Lorsque la  $PaO_2$  chute de 95 à 70 mmHg, ce qui traduit une hypoxémie franche, il n'y a pas de diminution importante de la saturation en oxygène (98 à 94 %) donc pas de diminution importante de la quantité d'oxygène transportée vers les tissus. Ainsi, on peut vivre avec des  $PaO_2$  relativement basses en altitude, ou parce qu'on est insuffisant respiratoire, sans réduction importante de la quantité d'oxygène utilisable par les tissus, les muscles périphériques.

La *partie très en pente* de la sigmoïde correspond aux valeurs de  $PO_2$  habituellement relevées au niveau du sang tissulaire. Dans cette région une petite diminution de la  $PO_2$  entraînera une chute importante de la saturation, c'est-à-dire une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Autrement dit, on observe une libération importante d'oxygène, par l'hémoglobine, pour les tissus. Dans cette région, l' $O_2$  n'est plus fixé mais libéré par son transporteur qui se révèle donc parfaitement adapté à ses différents rôles : captation, transport, libération de l'oxygène.

### IV. Facteurs modifiant l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène

L'augmentation de la température, des ions  $H^+$ , de la  $PaCO_2$ , de la concentration en 2-3-diphosphoglycérate (2-3-DPG) provoque un *déplacement de la courbe de saturation de l'hémoglobine en oxygène vers la droite* (fig. 10.2). Pour une même  $PO_2$  la saturation est inférieure, il y a diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène ou libération supplémentaire d'oxygène par l'hémoglobine, pour les tissus.

■ Le plateau de la sigmoïde de la courbe de saturation de l'hémoglobine en  $O_2$  peut être assimilé à un « volant de sécurité » permettant un apport d'oxygène quasi constant aux cellules pour des chutes importantes de l'oxygénation alvéolaire et/ou artérielle.



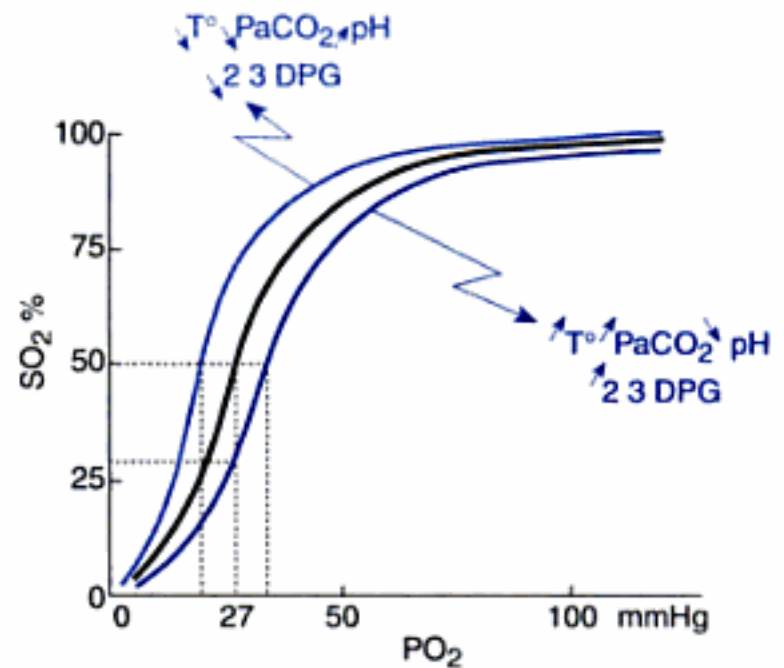


Fig. 10.2

Lorsque la courbe de saturation de l'hémoglobine en oxygène est déplacée vers la droite pour une même pression partielle en oxygène (27 mmHg), la saturation passe de 50 à 30 %. Il y a donc diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène et libération accrue d'oxygène par l'hémoglobine pour les tissus.

Ainsi, lorsque localement un groupe musculaire augmente son activité et donc sa température, ses ions H<sup>+</sup> et son CO<sub>2</sub>, il y a libération accrue d'oxygène par l'hémoglobine. Nous sommes de nouveau en présence d'un bel exemple d'adaptation physiologique. Les modifications en sens opposé de ces différents facteurs entraînent une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.

Il n'est pas nécessaire de tracer la courbe SO<sub>2</sub>-PO<sub>2</sub> pour étudier ces phénomènes. La P50, c'est-à-dire la pression partielle d'oxygène pour une saturation de 50 % permet de chiffrer cette courbe. La P50 normale est égale à 27 mmHg. Cette valeur augmente quand l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène baisse (fig. 10.2).

## V. Transport du dioxyde de carbone par le sang

Le coefficient de solubilité du CO<sub>2</sub> étant 20 fois supérieur à celui de l'oxygène, le volume de CO<sub>2</sub> transporté par *voie dissoute* est également plus important : 3 mL de CO<sub>2</sub> dissous pour 100 mL de sang, soit environ 5 % du transport du gaz carbonique.

Comme pour l'oxygène, ce sont les *formes combinées du CO<sub>2</sub>* qui représentent la majeure partie du transport. Dans le plasma le CO<sub>2</sub> peut se combiner avec les protéines selon la relation  $\text{Pr NH}_2 + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{Pr NHCOOH}$ , ce mode de transport est secondaire. Par ailleurs le CO<sub>2</sub> peut donner la réaction  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{CO}_3\text{H}_2$ , réaction qui se fait très lentement au niveau du plasma qui ne contient pas d'anhydrase carbonique. Arrivant dans l'hématie, le CO<sub>2</sub> va se combiner avec les groupes aminés de l'hémoglobine pour former la carbhémoglobine  $\text{Hb NH}_2 + \text{CO}_2 \rightleftharpoons \text{Hb NHCOOH}$ . Les *composés carbaminés* représentent 5 % du transport du CO<sub>2</sub>, le reste du transport (90 %) sera assuré par la *voie des bicarbonates* (fig. 10.3). En effet, le CO<sub>2</sub> en présence d'anhydrase carbonique dans l'hématie va rapidement se transformer en acide carbonique qui va se dissocier en ion bicarbonate et hydrogène ( $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{CO}_3\text{H}^- + \text{H}^+$ ). Les ions bicarbonates formés dans le globule rouge vont migrer dans le plasma et être échangés contre des ions chlorures. Les ions H<sup>+</sup> devraient diminuer le pH du liquide intraérythrocytaire. Cependant l'hémoglobine réduite est moins acide que l'oxyhémoglobine ce qui



signifie qu'elle est moins dissociée donc va s'accompagner d'une fixation d'ion  $H^+$  sur l'hémoglobine, le pH du globule rouge restant constant. Le transport du  $CO_2$  sous forme combinée va donc se faire essentiellement sous forme de bicarbonates formés dans l'hématie mais dont les deux tiers sont transportés par le plasma. Au niveau du poumon, la transformation de l'hémoglobine réduite en oxyhémoglobine va libérer des ions  $H^+$  qui s'associent à l'acide carbonique  $CO_3H^- + H^+ \rightleftharpoons CO_2 + H_2O$  permet l'élimination du  $CO_2$  et des ions  $H^+$ . On a pu calculer que le poumon pouvait ainsi éliminer 200 fois plus de milli-équivalents d'ions  $H^+$  que le rein, le poumon participe donc de manière importante à l'équilibre acido-basique. Rappelons que ces modifications : le transport du  $CO_2$ , cette élimination des ions  $H^+$  se font sans modifications du pH intracellulaire.

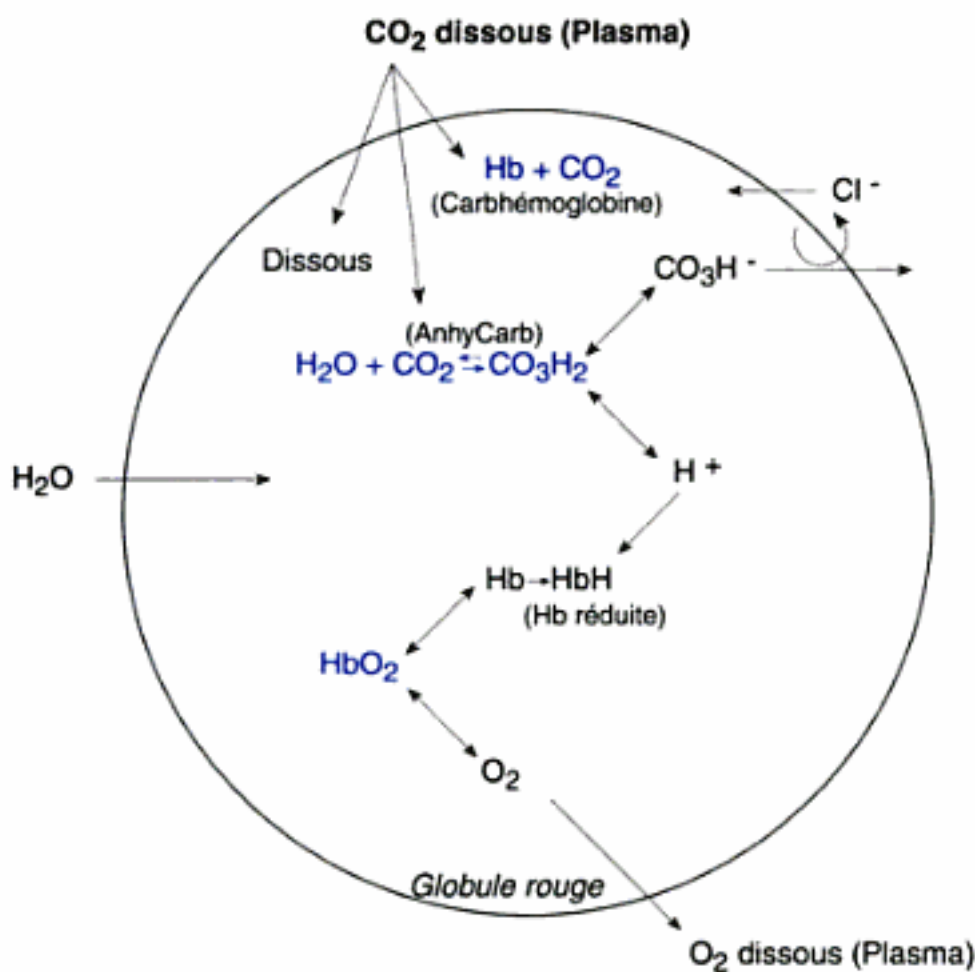


Fig. 10.3

**Le globule rouge au niveau tissulaire.** La principale forme de transport du  $CO_2$  est la formation de  $CO_3H^-$  qui passe dans le plasma, en échange avec du  $Cl^-$ . L'ion  $H^+$  libéré se fixe sur l'hémoglobine réduite, moins acide donc moins dissociée que l'oxyhémoglobine. L'électroneutralité et le pH intraérythrocytaire ne sont pas modifiés.

■ Quatre-vingt-dix pour cent du  $CO_2$  sont combinés à l'eau dans l'érythrocyte pour former des bicarbonates. Deux tiers d'entre eux diffusent hors globule rouge et sont transportés par le plasma.

Le  $CO_2$  plasmatique total donne une information sur le  $CO_2$  transporté à la fois sous forme de bicarbonates et de  $CO_2$  dissous, il est de 25 mmol par litre de plasma artériel.

## VI. Relation $PCO_2$ et $CO_2$ total ou courbe de dissociation du $CO_2$ sanguin

Dans la zone de  $PCO_2$  physiologique, cette relation est quasiment linéaire, il y a donc une augmentation de  $CO_2$  total proportionnelle à celle de la  $PCO_2$ . L'augmentation de la  $PO_2$  dévie la courbe de dissociation de  $CO_2$  sanguin vers la droite. Pour une même  $PCO_2$ , lorsque l'oxygène arrive au niveau des poumons, il y a moins de  $CO_2$  transporté par le sang donc une libération accrue de ce  $CO_2$ .

**POINTS CLÉS**

- ▶ L'oxygène dissous exerce une pression partielle dans le sang artériel ( $\text{PaO}_2$ ) de  $95 \pm 5$  mmHg. Cette dernière conditionne la fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine, alors que le relargage dépendra de la  $\text{PO}_2$  tissulaire proche de la pression veineuse en oxygène :  $\text{PvO}_2$ .
- ▶ La relation  $\text{SaO}_2$  vs  $\text{PaO}_2$  est quasi asymptotique à l'horizontale dans sa partie initiale. Ainsi pour une variation de 30 mmHg de la  $\text{PaO}_2$ , la saturation de l'hémoglobine en oxygène ne variera que très peu permettant une fixation et un transport optimal de l'oxygène vers la périphérie.
- ▶ Une déviation de la relation  $\text{SaO}_2$  vs  $\text{PaO}_2$  vers la droite indique un relargage accru de l'oxygène de l'hémoglobine pour les tissus.
- ▶ 90 % du transport du  $\text{CO}_2$  est assuré par la voie des bicarbonates.



## 11

# Respiration cellulaire

- I. Mitochondries
- II. Chaîne respiratoire
- III. Synthèse de l'ATP
- IV. Régulation

## Objectifs

- Décrire la succession d'événements par laquelle les mitochondries assurent la synthèse de l'ATP à partir du catabolisme des substrats cellulaires.
- Comprendre qu'une énergie chimique (NADH, FADH<sub>2</sub>) s'est convertie en une énergie électrochimique : la force protomotrice, puis en énergie mécanique : le mouvement de rotation, pour redonner une énergie chimique : l'ATP.

Le sang va délivrer l'oxygène aux tissus afin que, par les mitochondries, il soit traité. Par la voie des réactions d'oxydoréduction, du processus de respiration cellulaire, l'oxygène dans la mitochondrie va accomplir sa fonction première : la production d'énergie.

## I. Mitochondries

Les mitochondries présentent une ultrastructure-type, avec deux membranes définissant deux cavités. La membrane externe et la membrane interne délimitent l'espace intermembranaire et la membrane interne la cavité centrale, appelée matrice mitochondriale. Le nombre de mitochondries varie selon le type cellulaire considéré, en relation directe avec le niveau de consommation énergétique. Ainsi les fibres musculaires de type I (aérobies) sont 10 fois plus riches en mitochondries que les fibres de type II (anaérobies).

L'oxygène termine sa course au niveau mitochondrial où sa pression partielle est généralement inférieure à 1 mmHg. Ainsi la « cascade de l'oxygène » a vu cette dernière molécule chuter d'une pression partielle de 160 mmHg à moins de 1 mmHg. Il s'agit en fait probablement d'un processus d'adaptation car si l'oxygène est indispensable à la production d'ATP, il crée, au niveau mitochondrial par exemple, des espèces oxygénées réactives au potentiel destructeur important (membranes, complexes protéiques...).

L'énergie nécessaire au fonctionnement de la cellule est apportée par les réactions du catabolisme, glycolyse,  $\beta$ -oxydation des acides gras, oxydation des acides aminés, cycle de Krebs, qui aboutissent à la formation de coenzymes réduits, NADH et FADH<sub>2</sub>, donneurs d'électrons. À l'exception de la glycolyse qui est une voie cytosolique, la mitochondrie possède un

■ La mitochondrie est une centrale énergétique pour l'oxydation des substrats.

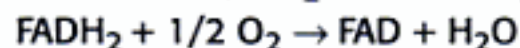
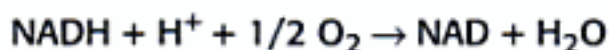
La cascade de l'oxygène fait chuter la pression partielle de l'oxygène de 160 mmHg dans l'air atmosphérique à moins de 1 mmHg dans la mitochondrie.



patrimoine enzymatique très riche lui permettant d'assurer l'ensemble de ces réactions. Les électrons des coenzymes réduits sont transférés à l'oxygène moléculaire par une succession de réactions d'oxydoréduction, couplées à un transfert actif de protons de la matrice vers l'espace intermembranaire.

## II. Chaîne respiratoire

L'ensemble structural assurant le transfert des électrons est appelé « chaîne respiratoire » (fig. 11.1). Celle-ci comprend des transporteurs mobiles, ubiquinone (coenzyme Q) et cytochromes, et quatre complexes multiprotéiques enchâssés dans la membrane interne, numérotés de I à IV. Le complexe I est la NADH/ubiquinone (UQ) réductase, également appelé NADH déshydrogénase. Le complexe II, succinate-UQ-réductase ou encore succinate déshydrogénase, fait partie du cycle de Krebs. Le complexe III est l'ubiquinol/cytochrome c réductase, le complexe IV le cytochrome c oxydase. La proportion de chaque complexe varie selon le type cellulaire. Sans entrer dans le détail des différentes réactions d'oxydoréduction, on peut décrire schématiquement le transport des électrons de la façon suivante : l'ubiquinone est le carrefour principal de la chaîne respiratoire et reçoit des électrons de trois origines, le NADH via le complexe I, le FADH<sub>2</sub> via le complexe II ou le FADH<sub>2</sub> issu de la navette du glycérol-3-phosphate ; les électrons sont alors transférés au complexe III, puis au complexe IV via le cytochrome c (fig. 11.1). Le flux d'électrons se déplace des composés qui possèdent les plus petits potentiels de réduction standards (NADH : - 0,32 V, succinate : + 0,03 V) vers celui ayant le potentiel le plus élevé, l'oxygène moléculaire (+ 0,82 V). On peut donc écrire les réactions globales comme suit :



Le transfert des électrons vers l'oxygène moléculaire est couplé à un transport actif de protons de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire, acidifiant celui-ci et créant une différence de potentiel électrochimique de part et d'autre de la membrane interne. La force résultante est dite « protomotrice » ; au final, la chaîne respiratoire a donc converti une énergie chimique en une énergie électrochimique.

■ La chaîne respiratoire est un convoyeur d'électrons.

## III. Synthèse de l'ATP

La dernière étape est la synthèse de l'ATP, catalysée par un complexe multiprotéique appelé ATP-synthase. Il comporte deux grands domaines fonctionnels : un domaine membranaire F<sub>0</sub>, véritable canal à protons, et un domaine extramembranaire F<sub>1</sub>, portant notamment les sites catalytiques (fig. 11.1). Le flux de protons traverse le domaine F<sub>0</sub> et crée un mouvement de rotation transmis au domaine F<sub>1</sub>. Les sites catalytiques changent alors de configuration et permettent la formation de l'ATP à partir de l'ADP.

L'ATP-synthase assure donc la conversion de l'énergie électrochimique, représentée par la force protomotrice, en une énergie mécanique, le mouvement de rotation, et enfin en une énergie chimique correspondant au potentiel énergétique de l'ATP.

■ L'ATP-synthase est un véritable moteur rotatif spécialisé dans la production d'ATP.  
"NADJI 85"



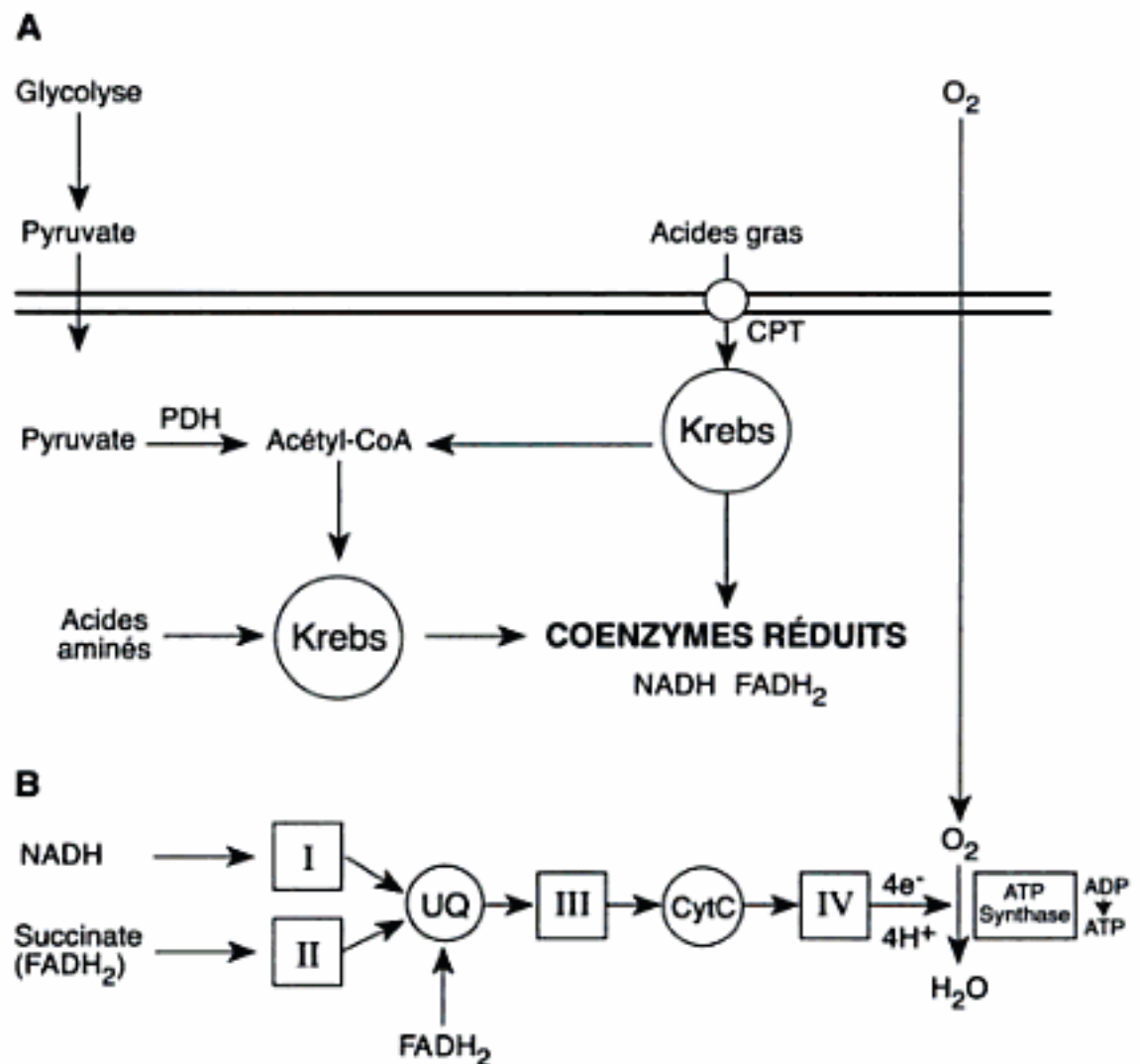


Fig. 11.1

**La respiration cellulaire.**

Production des coenzymes réduits (A). Fonctionnement simplifié de la chaîne respiratoire (B). CPT : carnitine palmitoyl transférase ; PH : pyruvate déshydrogénase ; bêta-ox : bêta-oxydation.

**IV. Régulation**

La respiration cellulaire est un processus physiologique étroitement régulé. Ainsi, la force protomotrice active l'ATP-synthase ; l'ATP produit entraîne alors une diminution de la force protomotrice, qui stimule en retour le fonctionnement de la chaîne respiratoire. Par ailleurs, l'élévation du rapport intramitochondrial ATP/ADP inhibe le complexe IV. D'autres signaux régulateurs interviennent vraisemblablement, comme le monoxyde d'azote (NO) qui présente une action biphasique. À faible concentration, de l'ordre de la nanomole, il inhibe de façon réversible la respiration cellulaire par un mécanisme de compétition avec l'oxygène au niveau du complexe IV. À forte concentration, le NO se comporte comme un agent cytotoxique (espèce oxygénée réactive) qui endommage les complexes I, II, IV et l'ATP-synthase. Enfin, il existe des poisons bien connus, susceptibles d'agir à tous les niveaux de la chaîne, dont on peut donner quelques exemples : roténone pour le complexe I, antimycine pour le complexe III, cyanure pour le complexe IV, atractyloside ou oligomycine pour l'ATP-synthase. Ces inhibiteurs sont utilisés en expérimentation ou en diagnostic pour étudier séquentiellement le fonctionnement de la chaîne respiratoire.

## POINTS CLÉS

- ▶ Les mitochondries sont des organites dont la fonction essentielle est la production d'énergie.
- ▶ Cette spécialisation métabolique leur est conférée notamment par un très grand potentiel enzymatique : les réactions du catabolisme cellulaire aboutissent à la production de coenzymes réduits, qui sont des donneurs d'électrons.
- ▶ La chaîne respiratoire mitochondriale est un ensemble structural très organisé qui permet le transfert de ces électrons vers l'oxygène moléculaire, avec la création parallèle d'une force protomotrice, à la base du fonctionnement de l'ATP-synthase : l'ensemble du processus, unique dans le monde vivant, correspond de ce fait à une conversion d'énergie chimique en énergie électrochimique, puis en énergie mécanique, pour produire au final de l'ATP.
- ▶ La régulation de la chaîne respiratoire est un phénomène intégré dans la régulation générale du métabolisme énergétique.



# 12

# Contrôle de la ventilation

- I. Centres respiratoires
- II. Contrôle central de l'activité des centres respiratoires
- III. Contrôle respiratoire périphérique

## Objectifs

- Comprendre l'hypothèse de fonctionnement rythmique des centres respiratoires.
- Comprendre les mécanismes centraux qui permettent au CO<sub>2</sub> de réguler la ventilation.
- Comprendre que les afférences vagales vont participer, renforcer l'inhibition périodique de l'inspiration et accélérer ainsi le rythme respiratoire.

Le contrôle de la ventilation s'intéresse à deux éléments fondamentaux. L'origine de l'autorythmicité des centres respiratoires et les boucles de régulation qui vont la contrôler. Le contrôle de la ventilation permet de maintenir l'homéostasie des gaz du sang.

## I. Centres respiratoires

Les centres respiratoires sont situés dans le tronc cérébral : ils sont bulbo-protubérentiels. En effet, une section dans la partie supérieure de cette région laisse persister une respiration spontanée normale. À l'opposé une section sous-bulbaire interrompt toute respiration. Actuellement on décrit deux centres bulbaires et un centre plus haut situé (partie supérieure du pont), le centre pneumotaxique.

### A. Centres respiratoires bulbaires

#### 1. Groupe respiratoire dorsal (GRD)

Il est situé dans le noyau du faisceau solitaire, il reçoit des afférences des IX<sup>e</sup> (glossopharyngien) et X<sup>e</sup> paires (vague) de nerfs crâniens, envoie des efférences vers les motoneurones phréniques, donc le diaphragme, et vers le groupe respiratoire ventral. Il est formé de deux types de neurones inspiratoires, les *neurones inspiratoires  $\alpha$* , dits générateurs de rampe inspiratoire et dont la décharge croît progressivement tout au long de l'inspiration. Ils permettent le recrutement progressif des fibres du diaphragme. Les *neurones inspiratoires  $\beta$*  reçoivent les informations vagales.

## 2. Groupe respiratoire ventral (GRV)

Il est localisé au niveau des noyaux para-ambigus et rétroambigus. Le GRV contient des neurones inspiratoires qui envoient des efférences vers les intercostaux, les scalènes et des neurones expiratoires qui commandent les muscles abdominaux. Il reçoit par ailleurs les informations du groupe respiratoire dorsal.

## 3. Hypothèses de fonctionnement des centres

Ces hypothèses sont nombreuses, celle qui est le plus en faveur est dite de l'inhibition phasique. Un activateur d'inspiration centrale stimulerait les cellules du GRD. Les cellules  $\alpha$  provoqueraient une inspiration. En revanche, la stimulation des cellules  $\beta$ , lorsqu'elle atteint un seuil suffisant, induirait une inhibition du générateur d'activité inspiratoire centrale donc l'arrêt de l'inspiration et le début d'une expiration spontanée. Cette hypothèse est basée sur l'inhibition périodique (phasique) de l'activité des neurones inspiratoires.

## B. Centre pneumotaxique

Ce centre localisé au niveau du noyau parabrachialis médian modulerait l'arrêt de l'inspiration en fonction de différents stimulus afférents qu'ils soient chimiques ou mécaniques. Par ailleurs, il pourrait transmettre les signaux de l'hypothalamus aux centres bulbaires ce qui expliquerait les réponses ventilatoires aux émotions, aux variations de température...

■ La rythmicité des centres respiratoires est basée sur l'interruption périodique de l'inspiration qui amène l'expiration.

# II. Contrôle central de l'activité des centres respiratoires

## A. Contrôle cortical

La respiration est un acte involontaire mais qui peut être volontairement contrôlé sous la dépendance du cortex. Ces influences corticales interviennent directement au niveau des motoneurones phréniques, intercostaux et abdominaux.

## B. Substance réticulée activatrice ascendante

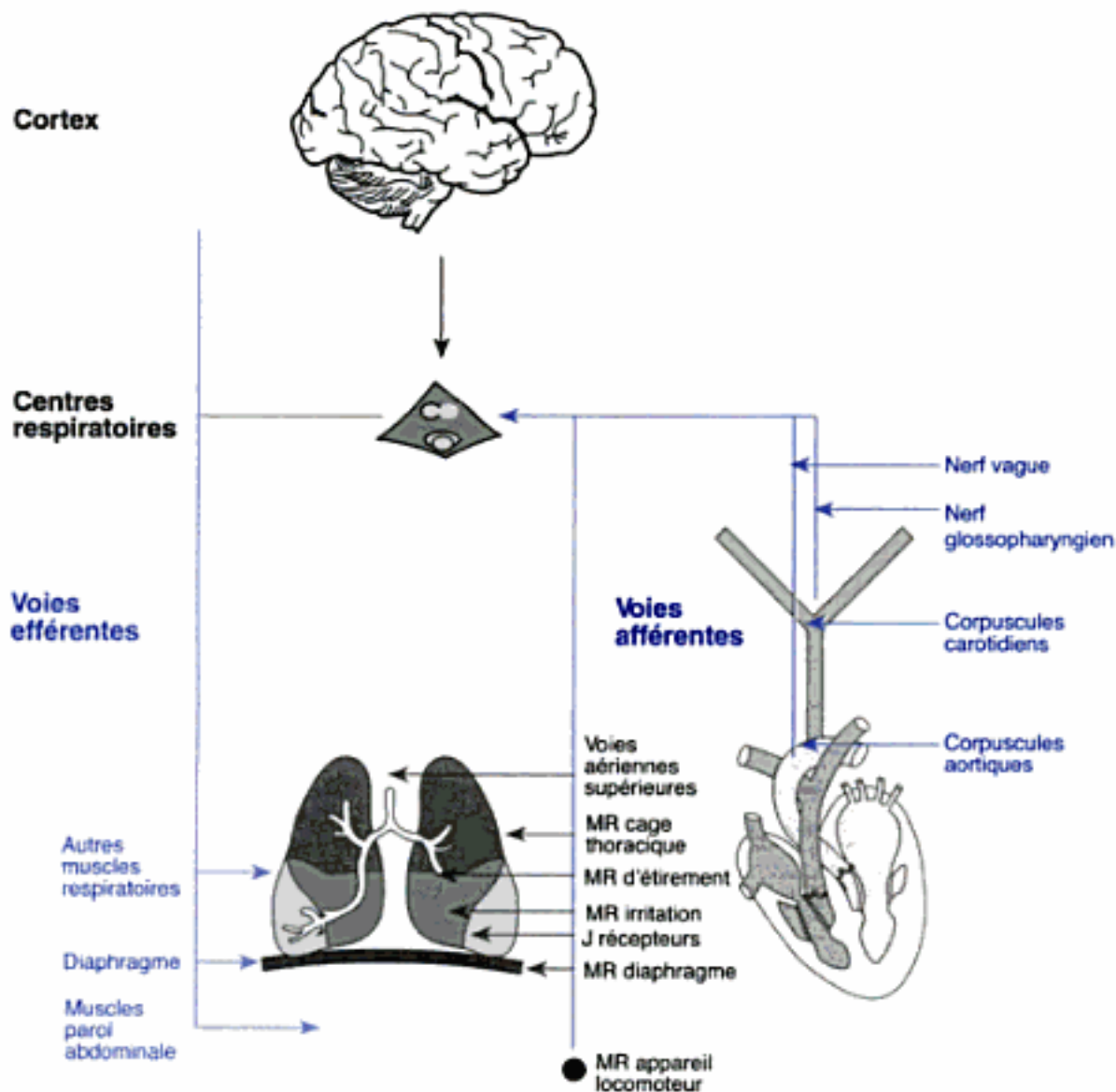
Cette substance réticulée joue un rôle important chez le sujet éveillé. Celui-ci est moins dépendant des afférences périphériques. Ainsi, pendant le sommeil, lent on observe une diminution d'environ 15 % de la ventilation par inhibition des activités de la substance réticulée.

## C. Chémorécepteurs centraux

### 1. Localisation

Les chémorécepteurs centraux seraient situés sur la face antérolatérale du bulbe (fig. 12.1). Toutefois, on ne sait pas s'il s'agit de chémorécepteurs propres ou d'expansion des neurones des centres respiratoires bulbaires. Ces chémorécepteurs sont baignés par le liquide céphalorachidien dont la composition est voisine de celle du plasma. Si les ions  $H^+$  et  $CO_3H^-$  passent difficilement il n'en est pas de même du  $CO_2$  qui diffuse très facilement vers le liquide céphalorachidien.





**Fig 12.1**  
**La régulation de la ventilation.**  
 MR : mécanorécepteurs

## 2. Stimulus des chémorécepteurs centraux

■ La réponse au  $\text{CO}_2$  est majoritairement centrale, elle agit par une modification des ions  $\text{H}^+$  du liquide céphalorachidien. L'hypoxie n'a aucun effet propre sur les chémorécepteurs centraux, elle potentialise cependant la réponse à l'hypercapnie.

L'augmentation du  $\text{CO}_2$  alvéolaire, après section de toutes les afférences nerveuses périphériques, provoque un accroissement très important de la ventilation qui survient après un délai d'une trentaine de secondes. Cette réponse centrale, plus importante que la réponse périphérique, est également plus sensible puisqu'une variation de 1,5 mmHg de  $\text{PaCO}_2$  provoque des modifications ventilatoires. La réponse augmente linéairement avec la  $\text{PaCO}_2$ , à capnie égale elle est renforcée par l'hypoxie (qui peut doubler ou tripler l'effet obtenu). L'augmentation artificielle des ions  $\text{H}^+$  au niveau du liquide céphalorachidien provoque un accroissement de la ventilation à  $\text{PaCO}_2$  constante. L'oxygène n'a pas d'effet direct sur les chémorécepteurs centraux.

## 3. Mécanisme de la stimulation centrale

Lorsque le  $\text{CO}_2$  diffuse vers le liquide céphalorachidien, il y a libération d'ion  $\text{H}^+$ , ce sont ces derniers qui stimulent les chémorécepteurs. Le pouvoir tampon du liquide céphalorachidien étant inférieur à celui du sang, l'augmentation des ions  $\text{H}^+$  est conséquente ce qui explique les variations importantes de ventilation et la grande sensibilité de cette chémosensibilité centrale. Par ailleurs, le temps de la réaction (30 s) est bien sûr parfaitement compatible avec une transmission par le liquide



céphalorachidien dont l'écoulement est lent par rapport à l'écoulement sanguin. Lors d'une diminution de la  $\text{PaCO}_2$  le phénomène inverse apparaît et l'on observe une diminution de la ventilation.

### III. Contrôle respiratoire périphérique

#### A. Chémorécepteurs périphériques

Il existe deux types de chémorécepteurs (voir fig. 12.1). Les *chémorécepteurs carotidiens* se trouvent à la division de l'artère carotide commune en carotides externe et interne, ce sont de petits nodules rosés pesant environ 15 mg. Leur vascularisation est particulière en ce sens qu'il s'agit de la structure la plus vascularisée de notre organisme, ainsi la différence entre  $\text{PaO}_2$  et  $\text{PvO}_2$  est extrêmement faible. Il s'ensuit que l'oxygène tissulaire est de l'ordre d'une valeur artérielle de  $\text{PO}_2$  et non d'une valeur veineuse comme pour les autres organes. Les fibres nerveuses issues de ces corpuscules rejoignent la IX<sup>e</sup> paire de nerfs crâniens (glossopharyngien). On estime que la réponse à l'hypoxie est presque totalement la conséquence d'une stimulation des chémorécepteurs carotidiens. Les *chémorécepteurs aortiques* sont situés au niveau de la crosse de l'aorte. Les fibres nerveuses originaires de ces corpuscules rejoignent le vague ou X<sup>e</sup> paire de nerfs crâniens.

Les chémorécepteurs sont sensibles aux  $\text{PO}_2$  normales et supranormales. L'inhalation d'oxygène pur diminue la ventilation d'environ 15 %. Toutefois, le stimulus oxygène devient efficace pour des  $\text{PO}_2$  inférieures à 70 mmHg. Si la  $\text{PO}_2$  tombe à une valeur très basse, il y a une dépression ventilatoire (les cellules nerveuses sont très sensibles et détruites par les hypoxies profondes). Le  $\text{CO}_2$  stimule également les chémorécepteurs périphériques. On estime la participation de ceux-ci, lors d'une variation de ce paramètre, à environ 40 %. Comme nous l'avons précisé, l'augmentation du  $\text{CO}_2$  entraîne une hyperventilation et sa diminution une hypoventilation. Les ions  $\text{H}^+$  stimulent les chémorécepteurs périphériques, une acidose induit une hyperventilation, une alcalose l'inverse. Les effets de l'hypoxie sont potentialisés par une hypercapnie ou une acidose.

#### B. Afférences vagales bronchoparenchymateuses

Le rôle de ces afférences est prépondérant dans la régulation du rythme respiratoire puisqu'une vagotomie (section du vague) entraîne une diminution de 50 % de la fréquence ventilatoire.

##### 1. Mécanorécepteurs

Ils sont situés tout au long de l'arbre bronchique mais surtout dans les voies aériennes centrales et connectés aux grosses fibres vagales myélinisées (voir fig. 12.1). Ils sont sensibles à l'étirement donc à l'inflation pulmonaire. Leur adaptation est très lente c'est le classique réflexe d'inhibition de l'inspiration de Hering Breuer : *l'inspiration appelle l'expiration*. Si la distension pulmonaire est maintenue, elle provoque une apnée dont la durée est proportionnelle à l'importance du stimulus. Le rôle de ce réflexe semble secondaire chez l'homme.

■ Un arc réflexe comprend un récepteur, des voies afférentes, un centre nerveux, des voies efférentes, un effecteur. L'hypoxie ne stimule que les chémorécepteurs périphériques, quasi exclusivement les chémorécepteurs carotidiens.



## 2. Récepteurs d'irritation

De nombreuses fibres myélinisées proviennent de l'épithélium nasal, de l'arbre bronchique dans toute son étendue (voir fig. 12.1). Les récepteurs sont activés par les variations importantes de pression intrapulmonaire, par le CO<sub>2</sub> de l'air alvéolaire, par l'inhalation de gaz irritants comme le chlore ou l'ammoniac, par les médiateurs tels que l'histamine, les prostaglandines... Leur rôle essentiel est bronchomoteur. Ils pourraient intervenir dans les « soupirs », réguliers au cours de la ventilation spontanée.

## 3. Récepteurs J

Le terme J correspond au fait qu'ils sont situés dans l'interstitium pulmonaire au contact des capillaires, donc juxtacapillaires (voir fig. 12.1). Ces récepteurs sont d'innervation amyélique, leurs informations étant transportées par les fibres C. Ils provoquent une tachypnée, c'est-à-dire une respiration caractérisée par un petit volume courant et une grande fréquence respiratoire. Ils sont activés par un œdème interstitiel.

## C. Récepteurs musculaires

Il s'agit des récepteurs des muscles striés, c'est-à-dire les fuseaux neuromusculaires, les organes tendineux de Golgi et les terminaisons libres.

Les *récepteurs des muscles respiratoires* (voir fig. 12.1) participent au contrôle ventilatoire (le diaphragme est pauvre en fuseaux mais riche en organes de Golgi). À l'étage spinal, ils peuvent renforcer ou réduire la contraction musculaire. À l'étage bulbaire, ils participent au contrôle de l'arrêt de l'inspiration donc de la fréquence respiratoire. Les récepteurs des muscles respiratoires jouent un rôle important dans la sensation de dyspnée (essoufflement) en transmettant au cortex des informations sur leurs caractéristiques géométriques. La dyspnée est perçue lorsqu'il y a dysharmonie entre la commande nerveuse et la perception de la contraction musculaire résultante.

Les *récepteurs des muscles périphériques* (voir fig. 12.1) jouent probablement un rôle au cours de l'exercice musculaire, en particulier dans sa phase de début. Les terminaisons libres de ces mêmes muscles périphériques pourraient transmettre des informations sur les conditions métaboliques locales (métaborécepteurs) ce qui renforcerait la ventilation d'exercice.

## D. Autres afférences

D'autres afférences, qu'elles viennent des voies aériennes supérieures, des barorécepteurs artériels, des récepteurs digestifs ou des thermorécepteurs peuvent intervenir. Elles jouent un rôle dans des circonstances particulières et n'ont qu'un effet ponctuel.

■ Les afférences périphériques ont pour rôle essentiel d'inhiber la « rampe » inspiratoire donc d'augmenter la fréquence respiratoire. Si la fréquence respiratoire résultant de l'action de ces facteurs inhibiteurs sur les centres est de 12 cycles par minute, il est vraisemblable que le rythme propre des centres respiratoires est proche de l'unité en une minute.

## POINTS CLÉS

- ▶ L'activité rythmique des centres respiratoires est la conséquence d'une interruption **phasique** du générateur inspiratoire **central** ce qui entraîne un **arrêt** inspiratoire et induit une **expiration passive**.
- ▶ Le  $\text{CO}_2$  stimule **les chémorécepteurs centraux** par l'intermédiaire du liquide céphalo-rachidien.
- ▶ Les chémorécepteurs : **périphériques**, sont stimulés par une baisse de la  $\text{PaO}_2$  ; centraux, ne le sont pas.
- ▶ Les mécanorécepteurs à l'étirement inhibent l'inspiration donc appellent l'expiration lorsqu'ils sont stimulés.



## E N T R A Î N E M E N T

## QCM

## 1. L'arbre bronchique :

- A. la zone de conduction comprend la trachée, les grosses bronches, les petites bronches et les bronchioles respiratoires.
- B. la zone de conduction n'est le lieu d'aucun échange gazeux.
- C. la zone respiratoire est partiellement alvéolisée.
- D. le tabac touche les petites voies aériennes : les résistances à l'écoulement de l'air sont considérablement augmentées.

## 2. La barrière alvéolocapillaire :

- A. le surfactant, produit par les pneumocytes granuleux, recouvre l'épithélium alvéolaire, c'est-à-dire les pneumocytes de type I.
- B. l'interstitium est composé de collagène et d'élastine, il constitue donc la charpente du poumon.
- C. grâce à la membrane alvéolaire, les échanges gazeux sont illimités.
- D. la surface d'échange correspond à la surface de l'épithélium alvéolaire, soit 100 m<sup>2</sup>.

## 3. La circulation pulmonaire :

- A. l'artère pulmonaire contient du sang pauvre en oxygène.
- B. les artérioles extra-alvéolaires sont contenues dans une gaine différente de celle des bronchioles.
- C. les vaisseaux interalvéolaires se dilatent à l'inspiration.
- D. les vaisseaux extra-alvéolaires de la partie supérieure du poumon sont plus perfusés que ceux de la partie inférieure.

## 4. La plèvre :

- A. les feuillets de la plèvre sont accolés parce qu'il existe des mécanismes qui empêchent la collection de liquide ou de gaz entre eux.
- B. le gradient de pression pleurale est de 7,5 cmH<sub>2</sub>O sur un homme de taille moyenne en position couchée.
- C. la pression pleurale est plus négative à l'inspiration qu'à l'expiration.
- D. la pression pleurale est plus négative à l'inspiration qu'à l'expiration, donc l'inspiration facilite l'écoulement de l'air dans les voies aériennes.

## 5. Les muscles respiratoires :

- A. on dénombre trois effets inspiratoires dus à la contraction diaphragmatique : abaissement, insertion, apposition.
- B. l'expiration spontanée correspond à un relâchement total du tonus musculaire diaphragmatique.
- C. les muscles intercostaux internes ont une action inspiratoire.
- D. les muscles abdominaux agissent uniquement lors de l'expiration forcée.

## 6. Les propriétés statiques de l'appareil respiratoire :

- A. la pression de rétraction élastique du poumon est le moteur de l'expiration spontanée.
- B. la pression de distension élastique du système thoracopulmonaire est le moteur de l'inspiration.
- C. le niveau ventilatoire de repos se situe au point d'équilibre des pressions de distension et de rétraction élastique du système thoracopulmonaire.
- D. le poumon ne « satisfait » jamais son élasticité.

## 7. Le surfactant :

- A. est une glycoprotéine.
- B. possède des propriétés tensioactives.
- C. possède des propriétés tensioactives parce qu'il augmente la tension superficielle de l'air alvéolaire.
- D. est le garant de la stabilité alvéolaire.

## 8. Les volumes pulmonaires mobilisables :

- A. la capacité pulmonaire totale correspond au volume maximal mobilisable.
- B. le niveau ventilatoire de repos est atteint en fin d'inspiration normale.
- C. le volume résiduel est défini comme le volume de gaz contenu dans les poumons en fin d'expiration forcée.
- D. les valeurs normales sont variables en fonction du sexe, de l'âge, et de la taille.

# QCM

## 9. Les propriétés dynamiques de l'appareil respiratoire :

- A. les résistances des petites voies représentent 20 % des résistances des voies aériennes.
- B. ce pourcentage correspond à l'incertitude absolue de la mesure, c'est pourquoi les petites voies sont appelées zone silencieuse du poumon.
- C. le VEMS est sensible à l'obstruction des petites voies aériennes.
- D. le VEMS est sensible à l'obstruction des petites voies aériennes parce qu'il se mesure à bas volume pulmonaire.

## 10. Les espaces morts :

- A. sont des espaces non ventilés et perfusés.
- B. alvéolaire ou anatomique ont les mêmes conséquences.
- C. lorsque l'espace mort est de 0,450 L, le volume courant doit être de 1,800 L pour que les échanges soient normaux.
- D. pour un espace mort total de 0,150 L, les échanges sont toujours normaux.

## 11. La distribution de la ventilation :

- A. se mesure en injectant un bolus de xénon.
- B. montre une distribution préférentielle de l'air inspiré dans les parties inférieures du poumon.
- C. montre une distribution préférentielle de l'air inspiré dans les parties inférieures du poumon parce qu'elles sont plus compliantes.
- D. s'homogénéise en position couchée.

## 12. La circulation pulmonaire :

- A. pour la circulation pulmonaire, la pression motrice correspond à la différence de pression entre l'artère pulmonaire et l'oreillette gauche.
- B. l'O<sub>2</sub> capté par les poumons correspond à l'O<sub>2</sub> fixé par les tissus.
- C. la perfusion pulmonaire augmente de la partie inférieure à la partie supérieure du poumon.
- D. l'absence de perfusion au niveau des zones inférieures du poumon explique l'espace mort alvéolaire.

## 13. Le rapport ventilation/perfusion :

- A. est inhomogène chez l'homme normal.
- B. est facteur d'hypercapnie lorsqu'il est trop bas.
- C. est facteur d'hypercapnie lorsqu'il est trop haut.
- D. augmente au cours de l'exercice musculaire.

## 14. La diffusion alvéolocapillaire :

- A. la surface fonctionnelle d'échange dépend du rapport ventilation-perfusion.
- B. la surface fonctionnelle d'échange augmente au cours de l'effort.
- C. la surface fonctionnelle d'échange augmente au cours de l'effort par uniformisation du rapport ventilation-perfusion.
- D. l'érythropoïétine (EPO) induit une augmentation du nombre de globules rouges et donc une augmentation de la diffusion alvéolocapillaire.

## 15. La cascade de l'oxygène :

- A. la première chute est due à l'humidification de l'air.
- B. la deuxième chute est liée au contenu gazeux du poumon.
- C. la PaO<sub>2</sub> normale est de 95 ± 5 mmHg chez le sujet jeune.
- D. la PO<sub>2</sub> mitochondriale est de l'ordre de l'unité.

## 16. Concernant le transport de l'O<sub>2</sub> :

- A. la PAO<sub>2</sub> témoigne de la quantité d'O<sub>2</sub> dissous.
- B. la forme dissoute est la principale forme de transport de l'O<sub>2</sub>.
- C. la saturation donne la quantité d'O<sub>2</sub> combiné à l'Hb par rapport à la PAO<sub>2</sub>.
- D. une anémie induit un effondrement de la saturation.

## 17. Courbe de fixation de l'oxygène sur l'hémoglobine (SO<sub>2</sub>-PO<sub>2</sub>) :

- A. le plateau de cette courbe protège l'oxygénation tissulaire.
- B. la libération d'O<sub>2</sub> par l'hémoglobine nécessite la présence d'anhydrase carbonique.
- C. le CO<sub>2</sub> augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène.
- D. le CO<sub>2</sub> augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène donc facilite sa libération.

## 18. Lors de l'effort physique, le relargage d'O<sub>2</sub> est accru par :

- A. l'augmentation de la PACO<sub>2</sub>.
- B. la diminution de la température réalisée grâce à la sudation.
- C. l'augmentation du pH.
- D. la déviation de la courbe de saturation de l'hémoglobine en O<sub>2</sub> vers la gauche.



# QCM

## 19. Le transport du CO<sub>2</sub> :

- A. les quantités de CO<sub>2</sub> et d'O<sub>2</sub> dissoutes dans 100 mL de sang sont égales.
- B. dans le plasma, le CO<sub>2</sub> est transporté essentiellement par la fixation sur les radicaux NH<sub>2</sub> des protéines plasmatiques.
- C. au niveau érythrocytaire grâce à l'anhydrase carbonique, le CO<sub>2</sub> réagit avec l'H<sub>2</sub>O et donne les ions HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> et H<sup>+</sup>.
- D. ce relargage de H<sup>+</sup> induit une augmentation de l'acidité intraérythrocytaire.

## 20. Respiration mitochondriale :

- A. les complexes I à IV sont situés dans la matrice mitochondriale.
- B. l'ubiquinone est le carrefour principal de la chaîne respiratoire.
- C. le flux d'électrons se déplace des composés au potentiel de réduction le plus élevé vers les composés au potentiel le plus bas.
- D. l'ATP synthase assure la conversion de la force motrice en un mouvement de rotation qui permet la synthèse de l'ATP.

## 21. Les centres respiratoires :

- A. le groupe respiratoire dorsal reçoit des afférences vagales.
- B. les cellules α du groupe respiratoire dorsal induisent l'inspiration.
- C. le générateur d'activité inspiratoire provoque l'inspiration et prépare indirectement l'expiration en stimulant les cellules β.
- D. les afférences vagales participent à l'inhibition de l'inspiration donc augmentent la fréquence respiratoire.

## 22. La régulation de la ventilation :

- A. les centres respiratoires bulbaires sont sensibles à l'hypoxie et à l'hypercapnie.
- B. les chémorécepteurs centraux sont sensibles à l'hypoxie.
- C. les chémorécepteurs périphériques sont sensibles à l'hypercapnie.
- D. la stimulation des mécanorécepteurs des voies aériennes entraîne une expiration par arrêt de l'inspiration.

## 23. Les résistances à l'écoulement de l'air sont élevées :

- A. au niveau des fosses nasales.
- B. au niveau du pharynx.
- C. au niveau des grosses voies aériennes.
- D. au niveau des petites bronches.
- E. au niveau des bronchioles respiratoires.

## 24. Le diaphragme :

- A. costal : s'insère sur les côtes et le tendon central.
- B. contient une majorité de fibres non fatigables.
- C. est très vascularisé.
- D. provoque un déplacement interne des côtes lors de sa contraction.
- E. est refoulé en direction céphalique lors de l'expiration forcée.

## 25. Les espaces morts :

- A. sont des espaces ventilés non perfusés.
- B. sont des espaces 4 fois plus ventilés que perfusés.
- C. la fréquence respiratoire doit être multipliée par 16 si l'espace mort double.
- D. le rapport volume de l'espace mort sur volume courant doit être de 0,5.
- E. en pathologie, l'espace mort alvéolaire peut être plus grand que l'espace mort anatomique.

## 26. On observe une augmentation de la DLCO :

- A. si la conductance de la membrane alvéolocapillaire est diminuée.
- B. si la conductance de la membrane alvéolocapillaire est diminuée, donc si cette dernière est détruite.
- C. en position couchée.
- D. après une perfusion de globules rouges.
- E. au cours d'un exercice.

## 27. Régulation de la ventilation :

- A. le CO<sub>2</sub> stimule les chémorécepteurs centraux et périphériques.
- B. l'oxygène stimule essentiellement les chémorécepteurs carotidiens.
- C. le vague achemine 20 % des afférences périphériques.
- D. les récepteurs J sont situés dans les capillaires pulmonaires.
- E. l'expiration est la conséquence d'une inhibition du centre pneumotaxique.

# Physiologie cardio- vasculaire

## IV

**François Carré**

### **Introduction**

Le système cardiovasculaire comprend une pompe, le cœur, qui propulse un fluide, le sang, dans un circuit fermé de conduits, les vaisseaux. Il joue plusieurs rôles dont deux majeurs dans le bon fonctionnement des organes. Par son rôle hémodynamique, il s'adapte rapidement aux perturbations continues de l'homéostasie du milieu intérieur afin de fournir aux organes un débit sanguin suffisant et circulant à une pression efficace. C'est le rôle fonctionnel de la circulation. Celle-ci dépend de la pression artérielle qui est la variable circulatoire régulée de l'organisme. Il assure aussi la circulation du sang, transporteur liquidien qui achemine les informations hormonales, métaboliques et immunitaires et participe à l'élimination de la chaleur et des déchets produits par les activités métaboliques. C'est le rôle nutritionnel de la circulation.





# Lois générales de l'hémodynamique

- I. Écoulement du sang
- II. Grandeurs hémodynamiques fondamentales
- III. Schéma général de la circulation

## Objectif

- Connaître les bases physiques de l'écoulement du sang et les grandeurs hémodynamiques fondamentales.

## I. Écoulement du sang

La circulation du sang est un phénomène physique. Le sang, formé du plasma et d'éléments cellulaires, est assimilable à un fluide de viscosité variable comparable à une encre d'imprimerie. Deux lois fondamentales régissent l'écoulement des fluides idéaux. La loi de conservation de masse qui dit qu'en tout point de l'écoulement d'un fluide le débit massique est constant. La loi de conservation de l'énergie de Bernouilli qui dit qu'en tout point de l'écoulement d'un fluide l'énergie hydraulique totale du fluide est constante. Cette énergie hydraulique totale est la somme de trois types d'énergie.

L'écoulement du fluide entre deux points se fait à partir du point où l'énergie totale (et non la pression) est la plus élevée. Sa vitesse d'écoulement dépend du gradient d'énergie entre ces deux points. Comme le sang est un fluide visqueux, les forces de friction sur les parois vasculaires entraînent une perte d'énergie, donc un ralentissement de l'écoulement.

- ▶ Le rôle principal de la contraction cardiaque est de fournir au sang une pression suffisante pour vaincre cette perte d'énergie afin qu'il s'écoule.

Ces deux lois expliquent qu'au niveau d'un rétrécissement vasculaire la vitesse du fluide soit accélérée et que la pression qu'il exerce soit diminuée par rapport à celles d'amont et d'aval (effet Venturi).

L'écoulement d'un fluide peut se faire selon deux modalités, laminaire, les couches cylindriques du fluide glissant les unes par rapport aux autres sans déformation, ou turbulent dans lequel le fluide perd sa régularité.

Ce dernier type d'écoulement réclame plus d'énergie que l'écoulement laminaire et provoque des phénomènes vibratoires qui peuvent léser les parois vasculaires. Dans le réseau cardiovasculaire l'écoulement sanguin est laminaire et devient turbulent en cas de sténose.

- Les trois types d'énergie sont :
  - l'énergie de pression  $P$  qui correspond à la pression appliquée par le fluide sur la paroi ;
  - l'énergie cinétique,  $E_c = 1/2 \rho V^2$ , qui dépend de la masse ( $\rho$ ) et du carré de la vitesse ( $V$ ) du fluide ;
  - l'énergie potentielle ou hydrostatique,  $E_h = \rho gh$ , où  $h$  est la différence de hauteur de la colonne de fluide avec le niveau de référence et  $g$  l'accélération due à la gravitation.

- En clinique, les vitesses sanguines peuvent être mesurées par utilisation de l'effet Doppler en amont et en aval d'une sténose vasculaire. L'application du phénomène de Venturi permet d'évaluer le degré d'une sténose vasculaire.



■ En clinique, les vibrations liées à l'écoulement turbulent peuvent entraîner des phénomènes tactiles, les frémissements, et/ou sonores, les souffles cardiaques ou vasculaires.

■ L'échographie-Doppler permet une étude hémodynamique cardiovasculaire non invasive qui peut être complétée par les données des cathétérismes. Ce qui permet de faire le bilan anatomique et fonctionnel des cardiopathies et de leur retentissement sur l'appareil circulatoire.

■ Ainsi, en clinique, le terme de tension artérielle couramment employé est inadapté. La mesure réalisée concerne la pression artérielle.

## II. Grandeurs hémodynamiques fondamentales

La pression (P) est le rapport d'une force (F) sur une surface (S) :  $P = F/S$ , son unité légale est le kiloPascal (kPa). En physiologie, elle est exprimée le plus souvent en millimètres de mercure (1 mmHg = 0,133 kPa).

► Au niveau circulatoire, la pression est liée à la force que le sang applique sur la paroi interne des vaisseaux.

La pression mesurée dans un vaisseau est la somme des trois composantes énergétiques déjà décrites plus la pression motrice qui correspond à la différence de pression entre deux points d'écoulement du fluide. La pression transmurale est la différence entre les pressions extra- et intra-vasculaire.

► Le débit est le volume moyen de fluide passé dans le circuit pendant l'unité de temps. Il s'exprime en litres/minute ou millilitres/secondes.

Les résistances vasculaires, par la perte d'énergie qu'elles entraînent, ralentissent l'écoulement du sang. Elles s'expriment par l'équation :  $R = 8 L\rho/\pi r^4$  ou L est la longueur des vaisseaux qui est stable au niveau circulatoire,  $\rho$  est la viscosité du sang qui normalement varie peu et r le rayon des vaisseaux.

► Les variations de rayon jouent le rôle principal dans le niveau des résistances vasculaires, c'est la vasomotricité.

La loi de Poiseuille précise la relation qui existe entre débit (D), pression (P) et résistances (R) :  $P = D \times R$ .

La tension pariétale (T) correspond à la contrainte mécanique que la pression du sang exerce sur la paroi vasculaire. C'est une force appliquée sur une unité de longueur, elle s'exprime en dynes/cm. Elle est différente de la pression (P) à laquelle elle est reliée par la relation :  $T = P \times r$  ou r est le rayon du vaisseau.

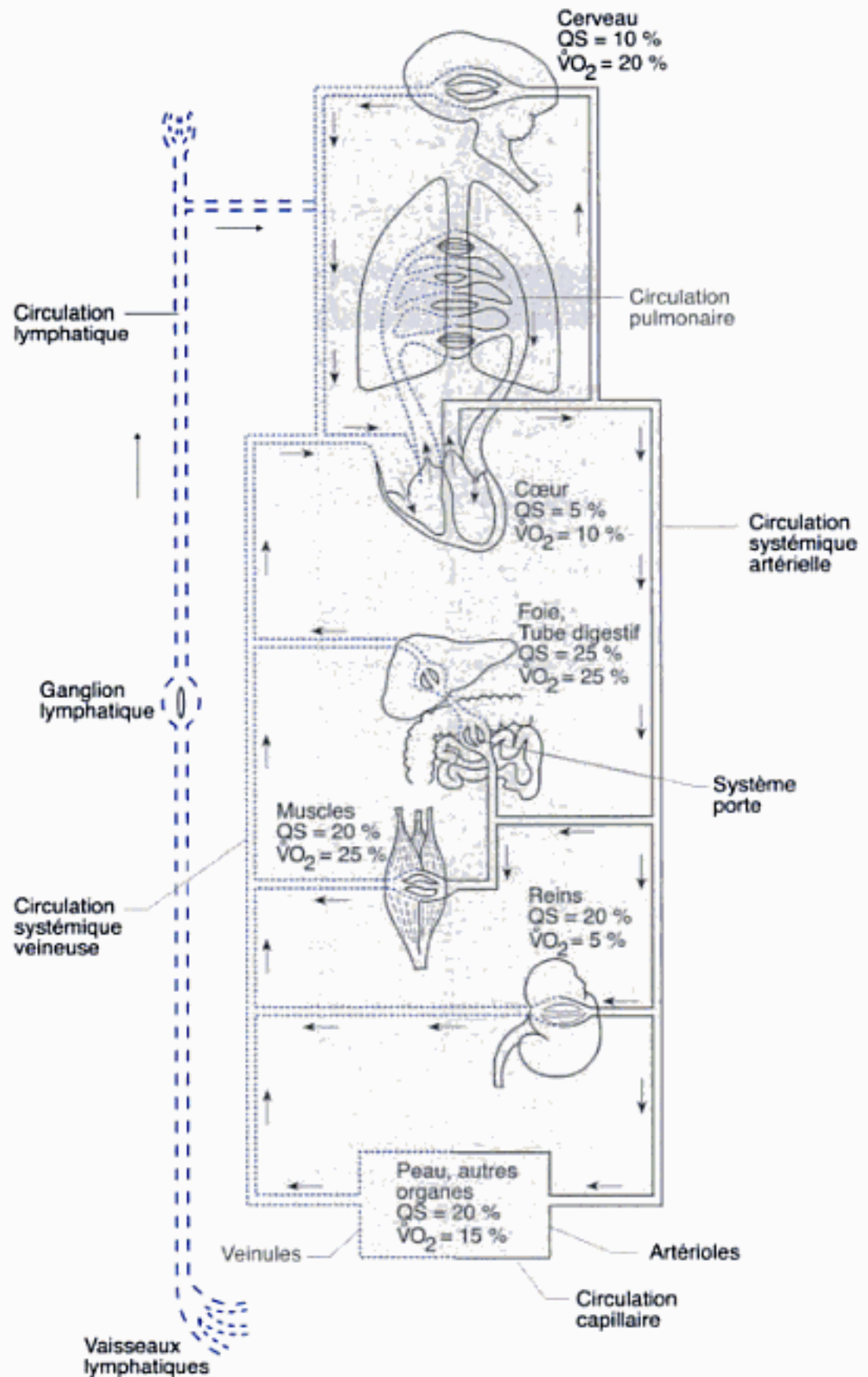
La distensibilité est la propriété qu'ont certains corps de se laisser déformer (inverse de la rigidité). De façon simplifiée, on peut la décrire par l'équation  $C = V/P$  ou C est la capacitance (mL/mmHg), V le volume (mL) et P la pression (mmHg). Pour les vaisseaux, les termes de compliance ou de capacitance sont utilisés même s'ils ne sont pas synonymes de distensibilité. Cela correspond à la capacité des cavités cardiaques et des vaisseaux de contenir plus ou moins de sang sans que la pression varie beaucoup.

## III. Schéma général de la circulation

Selon leurs caractéristiques anatomiques, hémodynamiques ou fonctionnelles, on peut décrire plusieurs circulations (fig. 13.1). Anatomiquement, la circulation systémique (grande circulation) qui va du ventricule gauche à l'oreillette droite et la circulation pulmonaire (petite circulation) qui va du ventricule droit à l'oreillette gauche forment deux circulations dispo-



sées en série. Elles sont traversées par le même débit sanguin mais présentent, comme nous le verrons, des caractéristiques hémodynamiques différentes. Au niveau des différents organes la circulation sanguine se fait en parallèle et le débit sanguin qui traverse un organe correspond à un pourcentage du débit cardiaque. Deux organes, le cerveau et le myocarde, présentent une circulation prioritaire. Les autres circulations sont adaptées en permanence aux besoins de l'organe perfusé.



**Fig. 13.1**

**Schéma général du système circulatoire.**

Les circulations pulmonaire et systémique sont disposées en série. Les circulations d'organes sont placées en parallèle. Qs : débit sanguin de l'organe en % du débit cardiaque (5,5 L/min) de repos d'un adulte jeune ; VO<sub>2</sub> : consommation d'oxygène de l'organe en % de celle de l'organisme au repos (250 mL/min). Les flèches représentent le sens de circulation du sang.



## 13 Physiologie cardio-vasculaire

■ *Le système circulatoire travaille en étroite collaboration avec le système pulmonaire qui apporte l'O<sub>2</sub> et élimine le CO<sub>2</sub> le système circulatoire libérant l'O<sub>2</sub> au niveau des tissus. On peut parler d'unité cardiopulmonaire.*

Sur le plan fonctionnel, la contraction ventriculaire gauche propulse le sang dans l'aorte puis dans l'ensemble de l'arbre artériel qui permet une distribution à l'ensemble de l'organisme. Après avoir apporté aux cellules l'O<sub>2</sub> et les nutriments, le sang se charge des déchets métaboliques et du CO<sub>2</sub>. Il rejoint l'oreillette droite par les veines caves supérieure et inférieure. Il passe dans le ventricule droit par la valve tricuspide, puis rejoint les poumons par l'artère pulmonaire. Au niveau pulmonaire, le CO<sub>2</sub> est éliminé et l'hémoglobine est réoxygénée. Ainsi, le sang veineux est pauvre en oxygène et le sang artériel est enrichi en oxygène. Le sang rejoint l'oreillette gauche par les quatre veines pulmonaires puis le ventricule gauche en traversant la valve mitrale. L'existence de valvules unidirectionnelles dont l'ouverture et la fermeture sont passives et soumises aux variations de pression qui règnent dans les cavités cardiaques explique que l'écoulement du sang se fasse selon un sens unique. Ainsi, le système cardiovasculaire est constitué d'un générateur de pression, le cœur, qui a pour rôle de vaincre la résistance à l'écoulement du sang que représentent les vaisseaux.

### POINTS CLÉS

- ▶ La circulation a un double rôle, nutritionnel avec apport de nutriments et élimination des déchets et fonctionnel en maintenant une perfusion adaptée, débit suffisant à pression efficace, aux besoins variables des différents organes.
- ▶ Le sang est un liquide visqueux dont le frottement sur les parois vasculaires ralentit l'écoulement. Le rôle de la contraction cardiaque périodique est de vaincre cette perte d'énergie pour assurer la circulation du sang.
- ▶ Les variations du rayon vasculaire qui constituent la vasomotricité jouent un rôle majeur dans les résistances périphériques. La vasoconstriction correspond à la diminution du rayon et la vasodilatation à son augmentation.



# Cœur

- I. Rappels anatomiques et histologiques
- II. Vascularisation du cœur
- III. Innervation du cœur
- IV. Métabolisme myocardique
- V. Propriétés des cellules myocardiques
- VI. Propriétés du cœur entier

## Objectifs

- Connaître les notions de base anatomiques et histologiques du cœur indispensables à la compréhension de son fonctionnement.
- Connaître les caractéristiques électriques et mécaniques et les facteurs de régulation des fibres myocardiques et du cœur entier.

## I. Rappels anatomiques et histologiques

Enfermé dans un sac peu distensible, le péricarde, le cœur est situé dans la cavité thoracique, dans le médiastin, entre les deux poumons.

Chez les mammifères, le cœur est fonctionnellement constitué de deux pompes (droite et gauche) séparées par une paroi musculaire étanche, le septum. Elles ont une activité permanente et synchrone et chacune est constituée de deux cavités, une oreillette et un ventricule, qui communiquent entre elles par des clapets mobiles, les valves auriculoventriculaires. Chaque pompe alimente un circuit par l'intermédiaire d'autres valves, la circulation pulmonaire pour le cœur droit (valves sigmoïdes pulmonaires) et la circulation systémique pour le cœur gauche (valves sigmoïdes aortiques).

Le cœur est constitué de parois musculaires qui entourent quatre cavités dont les caractéristiques morphologiques sont résumées dans le tableau 14.I. Le poids du cœur est bien corrélé avec la surface corporelle (150-180 g/m<sup>2</sup>). Histologiquement, il s'agit d'un muscle strié particulier, le myocarde. Bien que leur volume sanguin maximal soit identique, les ventricules droit et gauche sont très différents. Le ventricule droit est accolé sur la face droite du ventricule gauche dont la paroi est beaucoup plus épaisse. Le ventricule gauche représente la cavité cardiaque principale et le septum interventriculaire en fait partie.

À la coupe, la paroi ventriculaire présente trois parties : l'endocarde dont la surface en contact avec le sang est recouverte d'une couche monocellulaire analogue à l'endothélium vasculaire qui tapisse aussi toute la surface des valves ; une zone médiane qui sépare l'endocarde de l'épicarde tapissée sur sa partie externe par le feuillet interne du péricarde.

■ Le péricarde est un sac fibreux qui présente deux feuillets, viscéral séreux et externe fibreux, en continuité entre eux et séparés par un espace normalement virtuel dont l'inflammation est à l'origine d'une péricardite.

■ La persistance d'un orifice entre les cœurs droit et gauche après la naissance, est pathologique. Selon sa localisation, on parle respectivement de communication interventriculaire ou interauriculaire

■ Le rôle de l'endocarde au niveau des valves, fibreuses par ailleurs, est important. Son atteinte pathologique à ce niveau est appelée endocardite.



■ L'architecture spécifique des fibres musculaires permet une vidange ventriculaire efficace en torsion basée sur le principe de « l'essorage de la serpillère ».

Les cavités ventriculaires présentent de nombreuses anfractuosités formant un réseau musculaire trabéculaire. Plusieurs types de cellules sont individualisables au sein du myocarde. Les cellules musculaires (aussi appelées fibres) ou myocytes qui prédominent largement et assurent la contraction. Ce sont des cellules individualisées et mononuclées. Dans le ventricule gauche, elles sont regroupées en fibres circulaires dont la contraction diminue le rayon de la cavité, et en fibres spiralées (en écharpe de la base vers la pointe et remontant sur la face opposée) dont la contraction diminue le grand axe cavitaire. Au niveau du ventricule droit les fibres ont une disposition spiralée.

Leur membrane présente de nombreux replis qui majorent beaucoup sa surface et des invaginations en doigt de gant, les tubules T, qui facilitent les échanges ioniques et la conduction du potentiel d'action à l'intérieur des cellules. Les tubes du réticulum sarcoplasmique, lieu de stockage du calcium, sont dilatés à leur extrémité terminale en citernes qui sont en contact avec les tubules T ; ce sont les triades. Le sarcomère intracytoplasmique constitue l'unité contractile semblable à celle du muscle squelettique. Les mitochondries, nombreuses et volumineuses, témoignent d'un métabolisme aérobie intense. Les disques intercalaires (ou stries scalariformes) qui séparent les myocytes présentent plusieurs zones : les nexus (ou *gap junctions*) soudures intermembranaires et voies de faible résistance qui permettent la propagation rapide des potentiels d'action, les *fascia adherens* sur lequel le sarcomère s'insère et les desmosomes (ou *macula adherens*) zones sans insertion du sarcomère. Ainsi, grâce aux nexus, le myocarde fonctionne comme un syncytium électrique. D'autres cellules peu nombreuses, sans caractéristiques contractiles, arrondies et de petite taille sont individualisables dans les tissus auriculaire et ventriculaire. Ces cellules qui ont conservé des caractéristiques embryonnaires sont capables de se dépolariser spontanément et de transmettre très rapidement cette dépolarisation. Ce sont les cellules automatiques (cellules P pour *pacemaker*) et nodales (tissu de conduction). Enfin, il existe des cellules transitionnelles avec les cellules musculaires qui favorisent la transmission de l'impulsion au myocarde.

Les oreillettes droite et gauche sont peu différentes. Leur paroi est très fine et elles sont très distensibles. Les cellules auriculaires ont des triades moins bien individualisées et leur cytoplasme est riche en microtubules et en granulations.

Les autres cellules sont les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses vasculaires. La matrice extracellulaire est très riche en collagène en particulier de type I qui assure la cohésion du cœur et l'homogénéité de la contraction.

En dehors de la période de croissance, le myocarde se renouvelle lentement. La synthèse protéique au niveau transcriptionnel est sous la dépendance, entre autres, des catécholamines et de la thyroxine. La régulation post-transcriptionnelle reste mal connue. Contrairement au muscle squelettique, il ne semble pas exister de phénomène d'hyperplasie des myocytes au niveau du myocarde. En revanche, les autres cellules peuvent se multiplier. Lorsque la concentration en collagène de type I augmente, comme lors du vieillissement, la rigidité myocardique augmente. Le myocarde possède un grand pouvoir de plasticité (remodelage) qui s'exprime en réponse au travail cardiaque imposé.

■ On distingue les surcharges hémodynamiques physiologiques comme la grossesse et l'activité physique intense et prolongée et pathologiques comme l'hypertension artérielle ou une pathologie valvulaire. Les premières entraînent une hypertrophie cardiaque équilibrée (myocytes, vaisseaux, absence de fibrose) et réversible contrairement aux secondes.



## II. Vascularisation du cœur

Le cœur est irrigué de l'extérieur vers l'intérieur par les artères coronaires qui naissent de l'aorte dans le creux des valves aortiques sigmoïdes antérieures.

Les artères épicaudiques circulent à la surface du myocarde ce qui les rend accessibles au chirurgien. Les artères intramyocardiques qui naissent des précédentes plongent dans l'épaisseur du muscle et constituent un riche réseau vasculaire endocardique. La coronaire droite se distribue au ventricule droit et à la face postérieure du cœur. La coronaire gauche après un tronc commun court se divise en artères circonflexe et interventriculaire antérieure qui irriguent la plus grande partie du myocarde. Les veines coronaires se jettent dans le sinus coronaire qui s'ouvre dans l'oreillette droite.

## III. Innervation du cœur

Le cœur est un organe automatique qui ne reçoit ni innervation motrice ni sensitive. Il est cependant richement innervé par les deux branches du système nerveux autonome, parasympathique (vague) et sympathique. Le parasympathique agit par l'intermédiaire de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques et le sympathique par l'intermédiaire de la noradrénaline sur les récepteurs adrénergiques ( $\alpha$  et  $\beta$ ).

Le parasympathique innerve essentiellement les oreillettes alors que le sympathique innerve les oreillettes, les ventricules et, nous le reverrons, les vaisseaux coronaires et périphériques. Le parasympathique agit essentiellement sur la fréquence cardiaque alors que le sympathique agit sur la fréquence cardiaque et la force de contraction. Ces deux voies nerveuses qui fonctionnent principalement par l'intermédiaire d'arcs réflexes ont des voies afférentes, un niveau central où se font les connexions avec le cortex et les arcs réflexes médullaires, et des voies efférentes avec un niveau préganglionnaire et postganglionnaire. Les récepteurs sont des mécanorécepteurs avec fibres myélinisées situés dans la crosse aortique, les sinus carotidiens, les oreillettes et les grosses veines et des mécanorécepteurs, des chémorécepteurs et des nocicepteurs diffus dans le cœur. Chez l'homme, il n'y a pas de latéralisation évidente de cette innervation.

La contractilité cardiaque périodique est automatique, indépendante du système nerveux. Les systèmes sympathique (accélérateur) et parasympathique (freinateur) vont moduler en permanence la fréquence de contraction (chronotropisme) intrinsèque du nœud sinusal et la vitesse de conduction de l'influx (dromotropisme).

Le système sympathique module aussi la force de contraction (inotropisme) et la vitesse de relaxation (lusitropisme) des fibres myocardiques. La fréquence et l'intensité des contractions myocardiques sont aussi sous la dépendance de deux catécholamines, adrénaline et noradrénaline, hormones sécrétées par la médullosurrénale qui est embryologiquement assimilable à un ganglion sympathique.

---

■ Le terme de circulation coronaire est dû aux deux couronnes que les artères principales constituent sur les petit et grand axes du cœur.

---

■ La pauvreté des anastomoses explique la gravité de l'obstruction prolongée d'une des trois branches principales du réseau coronaire qui entraîne une nécrose cellulaire (infarctus du myocarde). On parle de circulation termino-terminale.

---

■ La sensation douloureuse liée à l'ischémie coronaire (angine de poitrine) est transmise aux centres supérieurs par les nocicepteurs et les fibres centripètes du système sympathique.

---

■ Parmi les cinq récepteurs muscariniques connus, seules les formes  $M_1$ ,  $M_2$ ,  $M_3$  sont présents dans le cœur humain avec prédominance de  $M_2$ .

---

■ Trois  $\beta$  récepteurs ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ) de la famille des récepteurs couplés aux protéines G régulatrices sont présents dans le cœur des mammifères. Les  $\beta_1$  et les  $\beta_2$  prédominent nettement. Les  $\beta_1$  ont des effets chronotrope, inotrope, et lusitrope positifs. Les  $\beta_2$  ont un effet chronotrope positif mais jouent un rôle prépondérant au niveau vasculaire.

---



■ *En cas d'insuffisance de débit coronaire due en général à une sténose sur une artère coronaire, l'apport d'oxygène peut être inadapté aux besoins cellulaires. L'utilisation du métabolisme anaérobie, outre son rendement faible en ATP, entraîne la libération de métabolites qui perturbent l'homéostasie et la contractilité de la cellule myocardique.*

## IV. Métabolisme myocardique

Comme toutes les cellules, la cellule myocardique consomme de l'ATP pour maintenir son homéostasie. Mais, son activité contractile permanente associée réclame un flux d'énergie particulièrement élevé. Celui-ci est assuré par une fourniture constante de molécules d'ATP entretenue par un métabolisme oxydatif (ou aérobie) important. C'est le cycle de l'acide citrique (ou cycle de Krebs) mitochondrial qui, en présence d'oxygène, permet la régénération de molécules d'ATP. Le myocarde sain est « omnivore » et si ses substrats préférentiels sont les acides gras à longues chaînes (60-90 %), il s'adapte facilement aux autres substrats métaboliques que sont les glucides ou le lactate (lors d'un exercice musculaire).

## V. Propriétés des cellules myocardiques

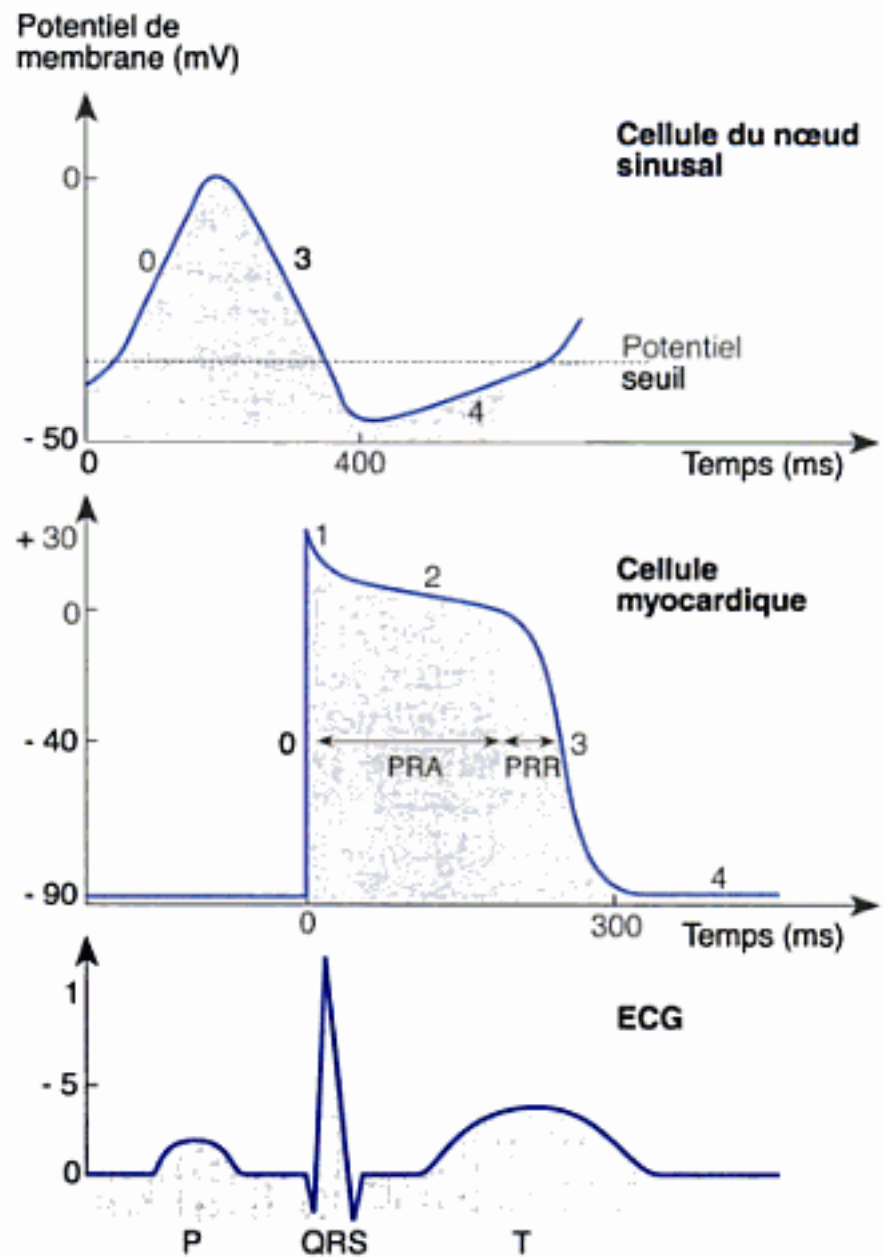
Toutes les cellules myocardiques ont potentiellement les mêmes propriétés électriques, et mécaniques. Comme l'expression de ces propriétés varie considérablement selon les cellules, on peut schématiquement distinguer deux types de cellules myocardiques. Les cellules automatiques qui produisent et conduisent un potentiel d'action spontané et périodique et les cellules contractiles qui répondent à ce potentiel d'action par un raccourcissement.

■ *La phase coûteuse en énergie, donc en oxygène, est la repolarisation. Ceci explique qu'en cas d'insuffisance coronaire (apport en oxygène insuffisant), les modifications électrocardiographiques concernent le segment ST et l'onde T (repolarisation électrique sur l'électrocardiogramme).*

### A. Automatismes et excitabilité

Les variations de potentiel à l'origine du potentiel d'action dépendent de courants ioniques entrants et sortants intervenants dans un ordre déterminé. Par souci de clarté, nous commencerons par décrire le potentiel d'action enregistrable au niveau des ventricules, des oreillettes et du système de Purkinje. Le potentiel de repos de la cellule myocardique qui approche le potentiel d'équilibre du potassium est négatif ( $-90$  mV). Le potentiel d'action présente cinq phases (fig. 14.1) et sa durée est inversement proportionnelle à la fréquence cardiaque. La dépolarisation membranaire débute par la phase 0 ascendante qui correspond à une entrée brutale de sodium (canal sodique voltage-dépendant) dans la cellule par augmentation de la conductance à cet ion. La phase 1, brève, correspond à une repolarisation modeste par baisse de la conductance au sodium et sortie d'ions potassium. La phase 2, ou plateau, du potentiel d'action dépend d'un courant entrant de calcium (canal calcique lent) et d'un ralentissement du courant potassique sortant. La phase 3 de repolarisation ramène la cellule à son potentiel de repos par augmentation de la conductance de plusieurs canaux potassiques. La phase 4 correspond au potentiel de membrane de repos. Le potentiel diastolique maximal est la valeur la plus négative qui suit le potentiel d'action, sa valeur varie selon les cellules. Pendant la phase 2, le courant sodique est inactivable et la cellule n'est plus excitable, c'est la période réfractaire absolue. L'excitabilité se rétablit progressivement lors de la repolarisation, c'est la période réfractaire relative qui se termine lorsque le potentiel de membrane est revenu à  $-40$  mV. Cette période réfractaire protège le cœur d'une excitation prématurée. Sur un plan énergétique, si la dépolarisation est peu coûteuse, il n'en est pas de même de la repolarisation. En effet, la reconstitution du gradient électrique membranaire réclame l'extrusion active des ions sodium par les pompes à sodium. Le calcium est pour une part stocké activement dans le réticulum endoplasmique et pour le reste expulsé par l'échangeur calcium-sodium.



**Fig. 14.1**

**Représentation des potentiels d'action enregistrés par micro-électrodes.**

En haut dans une cellule du nœud sinusal caractérisé par la présence d'une dépolarisation diastolique spontanée et l'absence de phases 1 et 2 ; au milieu dans une fibre myocardique banale avec les quatre phases du potentiel d'action et périodes réfractaires absolues (PRA) et relative (PRR) ; en bas enregistrement de l'activité électrique globale du cœur par une électrode de surface.

Chronologiquement, le premier potentiel d'action naît dans les cellules automatiques du nœud sinusal, qui est le *pacemaker* normal dont la fréquence de dépolarisation au repos est voisine chez l'adulte de 65-75 par minute. La morphologie de ce potentiel d'action (fig. 14.1) est particulière avec une phase 0 ascendante lente liée à une entrée de calcium. Le sommet du potentiel d'action est arrondi sans phase 1 ni plateau. Le potentiel de repos ( $-50$  mV pour le nœud sinusal) n'est pas constant. La phase 4 correspond à une dépolarisation diastolique spontanée induite par l'entrée progressivement croissante de sodium et de potassium (canal if). Le potentiel d'action se déclenche lorsque le niveau de dépolarisation atteint le potentiel seuil ( $-40$  mV pour le nœud sinusal). La modification des niveaux du potentiel diastolique maximal, du potentiel seuil ou de la pente de dépolarisation altère la fréquence de dépolarisation. Celle-ci est augmentée (accélération de la fréquence cardiaque) par les stimuli sympathiques, l'adrénaline, l'hypokaliémie et l'hyperthermie. Elle est diminuée (ralentissement de la fréquence cardiaque) par les effets du parasympathique, l'hyperkaliémie, l'hypothermie et les bêtabloquants (médicaments sympatholytiques).



## B. Conductivité

Le potentiel d'action produit par les cellules automatiques se propage de cellule en cellule. Selon la fréquence de dépolarisation, il existe une hiérarchie entre les cellules automatiques. Les cellules responsables de la dépolarisation initiale sont appelées cellules *pacemaker*. C'est normalement dans le nœud sinusal (de Keith et Flack) situé dans l'oreillette droite près de l'abouchement de la veine cave supérieure, que la fréquence de dépolarisation est la plus élevée. L'inhibition pharmacologique ou la destruction expérimentale du nœud sinusal met en évidence des *pacemakers* latents. Ainsi, le nœud auriculoventriculaire peut suppléer à une défaillance du nœud sinusal (40-60 fois par minute) de même que le système de conduction (30-40 fois par minute).

■ Lorsque l'onde de dépolarisation initiale ne vient pas du nœud sinusal, on parle de rythme cardiaque ectopique venant de cellules non situées dans le nœud sinusal. Un exemple souvent rencontré en clinique humaine est le rythme dit du sinus coronaire.

Le potentiel d'action issu des cellules du nœud sinusal diffuse rapidement en nappe à tout le tissu auriculaire. Il est arrêté au niveau des anneaux fibreux périvalvulaires. Sa diffusion aux ventricules dépend du tissu de conduction. Le nœud auriculoventriculaire (d'Aschoff-Tawara) placé à la jonction oreillette droite-septum interventriculaire se prolonge dans ce septum par le tronc du faisceau de His qui se divise en deux branches, une pour chaque ventricule. Le tissu de conduction se termine dans les ventricules par le réseau ramifié de Purkinje dont la vitesse de conduction élevée permet une diffusion rapide et homogène de l'influx à l'ensemble des parois ventriculaires. Au niveau du nœud auriculoventriculaire seul point de passage entre oreillettes et ventricules, l'influx est ralenti ce qui permet aux oreillettes de se remplir efficacement avant l'éjection auriculaire. De plus, à ce niveau, l'excitation se propage en sens unique et ne peut pas être transmise dans le sens ventricules-oreillettes. L'existence des périodes réfractaires guide aussi la dépolarisation. Dans les ventricules, l'onde de dépolarisation se propage de l'intérieur vers l'extérieur de la paroi et atteint successivement la pointe, les parois latérales et enfin la base du cœur. La vitesse de conduction est augmentée par la stimulation sympathique et l'adrénaline et diminuée par le parasympathique et l'hypothermie.

■ En pathologie, une altération de la période réfractaire peut s'accompagner d'un retour anormalement rapide et rétrograde de la dépolarisation (réentrée de l'onde de dépolarisation), ce qui induit des anomalies de conduction et de contraction.

La repolarisation est un phénomène spécifique à chaque cellule et ne se transmet pas, il n'existe donc pas de réelle onde de repolarisation. La repolarisation des cellules auriculaires suit le même chemin que la dépolarisation alors qu'au niveau ventriculaire du fait de la durée inégale de cette dépolarisation, la repolarisation se fait dans le sens épicarde-endorcarde donc en sens opposé à celui de la dépolarisation.

## C. Propriétés mécaniques de la fibre cardiaque

Elles caractérisent surtout les cellules myocardiques banales qui sont contractiles et élastiques. Les phénomènes mécaniques dépendent des phénomènes électriques décrits précédemment. La contractilité est une propriété active, elle correspond à la capacité des fibres myocardiques à fournir une certaine tension dans un temps donné. L'élasticité ou distensibilité est une propriété passive qui est maximale lorsque la fibre est relâchée. La fibre myocardique peut être modélisée par deux éléments en série : un élément contractile et un élément élastique (modèle de Hill). Au début de la stimulation induite par le potentiel d'action l'élément contractile se raccourcit ce qui allonge l'élément élastique. Comme la longueur globale de la fibre ne change pas, on parle de contraction isométrique. Lorsque la



tension atteint une certaine valeur, la fibre entière se raccourcit, on parle de contraction isotonique. La contraction auxotonique est une contraction au cours de laquelle force et raccourcissement augmentent en même temps.

L'étude expérimentale des propriétés mécaniques se fait le plus souvent sur un muscle papillaire cardiaque dont l'une des extrémités est fixe et l'autre est reliée à une jauge de force. Ces propriétés dépendent de la structure intrinsèque de la fibre. Elles peuvent être modulées par des facteurs environnants comme les modalités de stimulation, la charge appliquée à la fibre et l'état d'inotropisme de la fibre. Avec le système du muscle papillaire, on peut mesurer les vitesses de contraction et les variations de longueur de ce muscle en fonction de différentes longueurs et charges imposées initialement.

#### D. Couplage excitation-contraction

La dépolarisation entraîne la contraction des fibres myocardiques avec un court délai. La repolarisation précède leur relaxation. C'est le couplage excitation-contraction aussi appelé couplage électromécanique.

L'ion calcium libre intracellulaire ( $\text{Ca}^{2+}$ ) qui est un messager intracellulaire joue un rôle majeur dans ce couplage. Au repos, la membrane du myocyte est imperméable au  $\text{Ca}^{2+}$ . Le milieu extracellulaire est riche en  $\text{Ca}^{2+}$  ( $10^{-3}$  mol/L). Dans la cellule le  $\text{Ca}^{2+}$  est stocké dans le réticulum sarcoplasmique et la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  libre ( $< 10^{-5}$  mol/L) est faible. La dépolarisation (phase 2 du potentiel d'action) provoque l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  dans la cellule. Cette entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  favorisée par l'effet du sympathique et des catécholamines (effet inotrope positif) peut être inhibée par les inhibiteurs calciques. Cet apport calcique, insuffisant pour activer directement les protéines contractiles, a un rôle majeur car il entraîne la libération des ions  $\text{Ca}^{2+}$  stockés dans le réticulum sarcoplasmique. Bien que libéré en plus faible quantité que dans le muscle squelettique, le  $\text{Ca}^{2+}$  libre joue le même double rôle. Il augmente l'affinité des protéines contractiles entre elles et il active la myosine ATPase. En se fixant sur la troponine C, il modifie la configuration spatiale du complexe actine-tropomyosine-troponine et démasque les sites de fixation actine-myosine. L'hydrolyse de l'ATP permet alors la bascule du pont croisé actine-myosine ainsi créé. La succession d'attachement-détachement des têtes de myosine permet un glissement des filaments d'actine vers le centre des sarcomères et le raccourcissement musculaire. La qualité de la contractilité dépend du nombre de ponts activés et de la vitesse de recyclage de ces ponts.

#### E. Modalités de stimulation

À la différence des fibres squelettiques, lorsque la stimulation a dépassé la valeur seuil, la réponse des fibres myocardiques est toujours la même quelle que soit l'intensité de la stimulation (loi du tout ou rien). Grâce à la durée de la période réfractaire, le cœur est intétanisable.

Si la fréquence de stimulation augmente brutalement, l'intensité de la contraction est augmentée (phénomène de Bowditch).

■ Si le cœur restait en tétanos, cela entraînerait un arrêt de la circulation du sang. En pathologie cela peut s'observer lors de la fibrillation, soit auriculaire qui est compatible avec la vie, soit ventriculaire qui entraîne rapidement le décès.



# 14 Physiologie cardio-vasculaire

■ Ainsi, plus le cœur bat vite (jusqu'à 100-120 battements par minute), plus sa force de contraction est grande.

## F. Conditions de charge

Plus la fibre est étirée avant la stimulation, plus forte est la contraction en réponse au stimulus mais la vitesse de contraction n'est pas modifiée. C'est la relation tension-longueur (fig. 14.2) qui est l'équivalent au niveau de la fibre de la loi de Frank-Starling établie sur cœur entier. Quelques particularités sont à connaître par rapport au muscle squelettique. Au repos, la relaxation de la fibre myocardique est incomplète car il persiste des ponts actine-myosine. La fibre myocardique ne fonctionne pas sur la partie descendante de la courbe tension-longueur qui est plus pentue que celle des fibres squelettiques. La tension passive (rigidité) qui est liée à l'élément élastique de la fibre myocardique augmente exponentiellement avec la longueur de cette fibre. La vitesse de raccourcissement et la force de contraction de la fibre myocardique varient en permanence (contraction auxotonique). Ceci est illustré par la relation force ou charge-vitesse (fig. 14.3). On peut ajouter sur l'extrémité non fixée du muscle papillaire des charges variables qui simulent la postcharge. Pour une post-

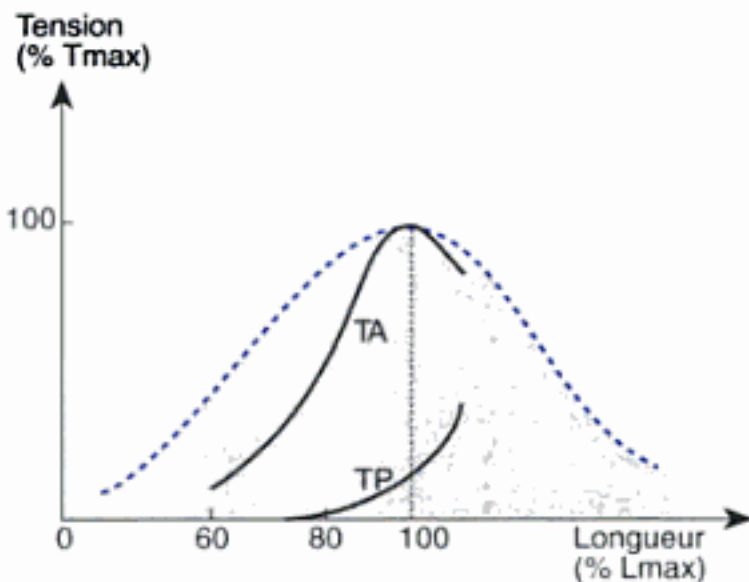


Fig. 14.2

Relation tension-longueur obtenue sur un muscle papillaire de chat (trait plein) (TA : tension active ; TP : tension passive).

La relation concernant la TA observée sur un muscle squelettique (trait discontinu) a été rajoutée pour comparaison.

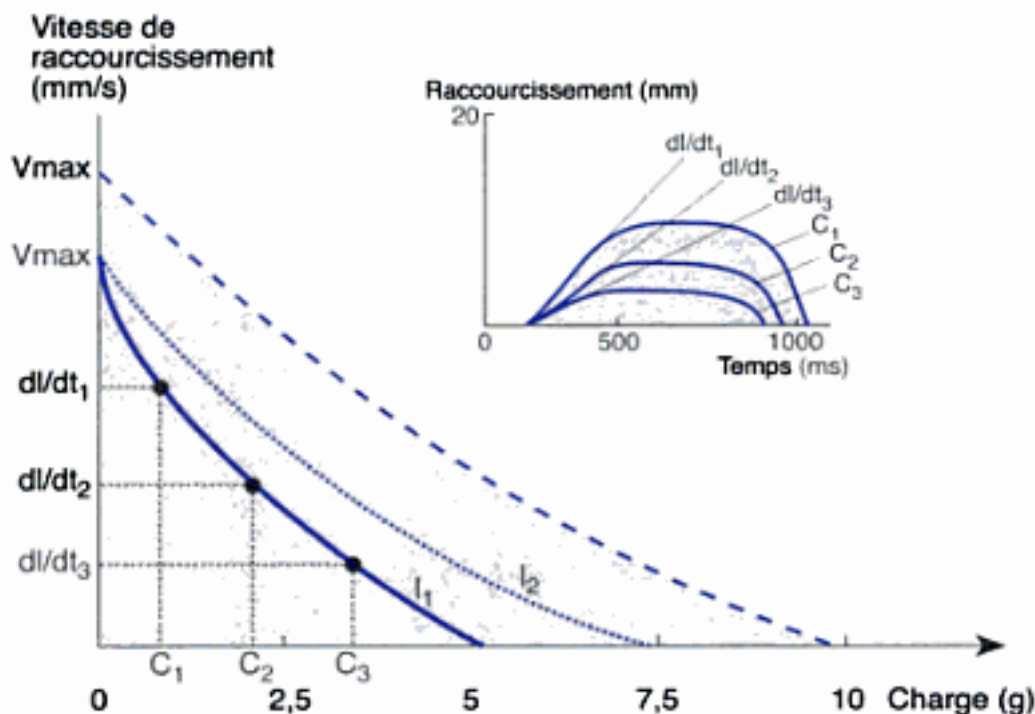


Fig. 14.3

Courbes charge-vitesse obtenues sur un muscle papillaire de chat. Les deux courbes en traits continus correspondent aux courbes obtenues pour deux longueurs initiales différentes ( $l_2 > l_1$ ).

Noter que  $V_{max}$  ne change pas. La courbe en traits discontinus a été obtenue pour la même longueur que  $l_1$  mais après addition de noradrénaline.

L'augmentation de  $V_{max}$  et de la charge maximale témoigne de l'effet inotrope positif de la drogue. En encart est schématisé le calcul de la vitesse initiale de raccourcissement ( $dl/dt$ ) de la fibre pour des charges croissantes ( $C_3 > C_2 > C_1$ ).



charge donnée, la vitesse initiale de raccourcissement qui est la plus élevée est mesurée par la tangente à la courbe de la vitesse de raccourcissement en fonction du temps. On peut ensuite à partir de la courbe force ou charge-vitesse extrapoler à l'origine sur les ordonnées pour avoir la vitesse maximale de contraction ( $V_{max}$ , obtenue pour une postcharge nulle). La  $V_{max}$  est indépendante de la longueur initiale de la fibre mais est sensible à la concentration intracellulaire de calcium. Les drogues inotropes positives augmentent la  $V_{max}$ . Ainsi, la  $V_{max}$  est un reflet de la contractilité de la fibre qui dépend de facteurs génétiques et varie selon les espèces animales.

On a vu que la qualité de la contractilité dépendait aussi de la vitesse de recyclage des ponts, donc de l'inactivation de l'appareil contractile. Celle-ci dépend d'une part de la facilité de libération du calcium des myofilaments (effet lusitrope favorisé par les catécholamines), de son recaptage par le réticulum sarcoplasmique et de son expulsion hors de la cellule et d'autre part de la concentration en ATP qui, si elle est faible, est source d'énergie, mais qui, si elle est élevée, va gêner les contacts entre les filaments. La relaxation dépend aussi des conditions de charge.

## VI. Propriétés du cœur entier

Le cœur est un organe automatique qui a une activité spontanée et périodique.

### A. Cycle cardiaque

Il correspond à l'évolution de tous les phénomènes de l'activité cardiaque survenant entre deux contractions cardiaques successives. Suivant un ordre de survenue immuable, les phénomènes électriques précèdent toujours les phénomènes mécaniques. Le cycle cardiaque comprend une phase d'activité (dépolarisation et contraction) dite systole et une phase de repos (repolarisation et relaxation) dite diastole. La diastole dure plus longtemps que la systole.

La périodicité et la force de certains phénomènes mécaniques du cycle cardiaque peuvent varier pour s'adapter aux besoins de l'organisme. Systole et diastole auriculaires précèdent respectivement systole et diastole ventriculaires.

En clinique, seule la systole ventriculaire est perceptible par le choc de pointe à la palpation et par l'auscultation. Le premier bruit cardiaque (B1) est contemporain du début et le second (B2) de la fin de la systole. La diastole est donc contemporaine de l'intervalle de temps entre B2 et B1.

### B. Phénomènes électriques

L'activité électrique périodique de chaque myocyte cardiaque se traduit par un vecteur électrique élémentaire. Le vecteur résultant de la somme vectorielle de tous les vecteurs cardiomyocytaires est défini par son amplitude et sa position dans l'espace. Le cœur est donc assimilable à une structure chargée électriquement positivement à sa surface et négativement à l'intérieur, c'est la théorie du dipôle cardiaque. La charge, qui est homogène au repos, devient asymétrique en activité, ce qui crée une différence de potentiel entre les deux extrémités du dipôle. On admet que le champ électrique produit se transmet de façon homogène à travers les

■ La qualité de la relaxation est une des premières fonctions altérées dans la plupart des cardiopathies.

■ Pour préciser le moment de survenue d'un phénomène lors de chacune de ces phases, on utilise les préfixes de proto (début), méso (milieu), télé (fin) et holo (ensemble de la phase).

■ Le phonocardiogramme enregistre, grâce à un capteur externe placé sur la cage thoracique, les bruits du cœur et permet d'établir la chronologie des mouvements valvulaires.



# 14 Physiologie cardio-vasculaire

■ Pour les dérivations dites unipolaires, en réalité l'électrode indifférente (borne centrale de potentiel zéro) est constituée par la somme des vecteurs des trois dérivations d'Einthoven.

tissus. L'électrocardiogramme (ECG) recueille l'activité électrique du myocarde par l'intermédiaire d'électrodes détectrices en contact avec la peau. L'enregistrement de la différence de potentiel réclame la présence de deux électrodes qui, disposées aux pôles positif et négatif du dipôle, constituent une dérivation électrocardiographique. L'ECG classique comprend douze dérivations dont le positionnement est standardisé (fig. 14.4). Les six dérivations des membres (DI, DII, DIII bipolaires d'Einthoven, aVR, aVL, aVF dites unipolaires de Goldberger où a représente un facteur d'amplification) sont situées dans un plan vertical. Les six dérivations précordiales (de V1 à V6 de Wilson) dites unipolaires sont plus proches du cœur et situées dans un plan horizontal.

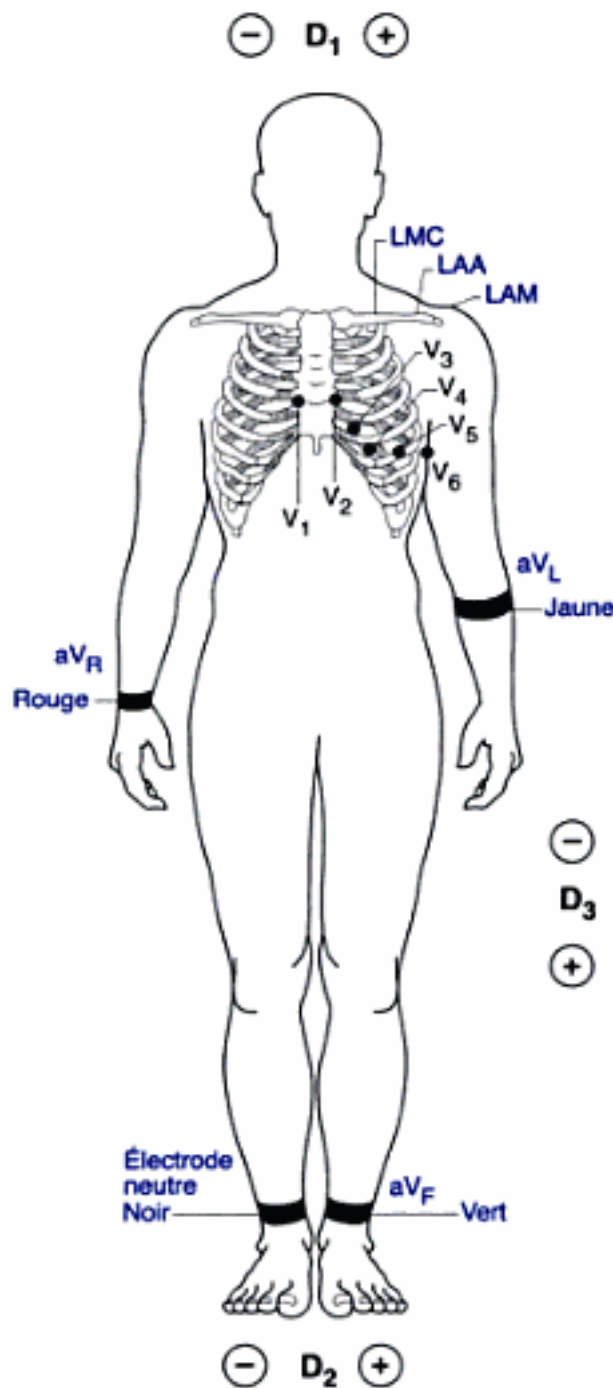


Fig. 14.4

**Positionnement standardisé des électrodes de l'électrocardiogramme.**  
Les dérivations sont définies dans le texte. V1 : 4<sup>e</sup> espace intercostal droit ; V2 : 4<sup>e</sup> espace intercostal gauche, V3 entre V2 et V4 ; V4 : 5<sup>e</sup> espace intercostal sur la ligne médioclaviculaire (LMC) ; V5 : 5<sup>e</sup> espace intercostal sur la ligne axillaire antérieure (LLA) ; V6 : 5<sup>e</sup> espace intercostal sur la ligne axillaire moyenne (LAM).

■ Par convention, l'espace (ou le segment) sépare deux ondes ou pics et l'intervalle englobe les espaces et les accidents. la durée d'un cycle cardiaque est représentée par l'intervalle RR.

La dépolarisation se traduit par une onde dont l'amplitude est proportionnelle au nombre de cellules concernées. Cette onde est positive lorsqu'elle se dirige vers l'électrode (elle apparaîtra alors dirigée vers le haut sur l'ECG) et négative dans le cas inverse. L'onde correspondant à la repolarisation est plus lente, de plus faible amplitude et de sens inversé à celle de dépolarisation. Une onde négative signifie donc que l'onde de repolarisation se dirige vers l'électrode. La morphologie de ces ondes varie selon la position des

électrodes. Chaque dérivation donne une projection unidirectionnelle du vecteur dans le plan où elle est située. Pour être déterminé, l'axe du vecteur résultant (le plus souvent estimé dans le plan frontal) nécessite au moins un enregistrement sur deux dérivations.

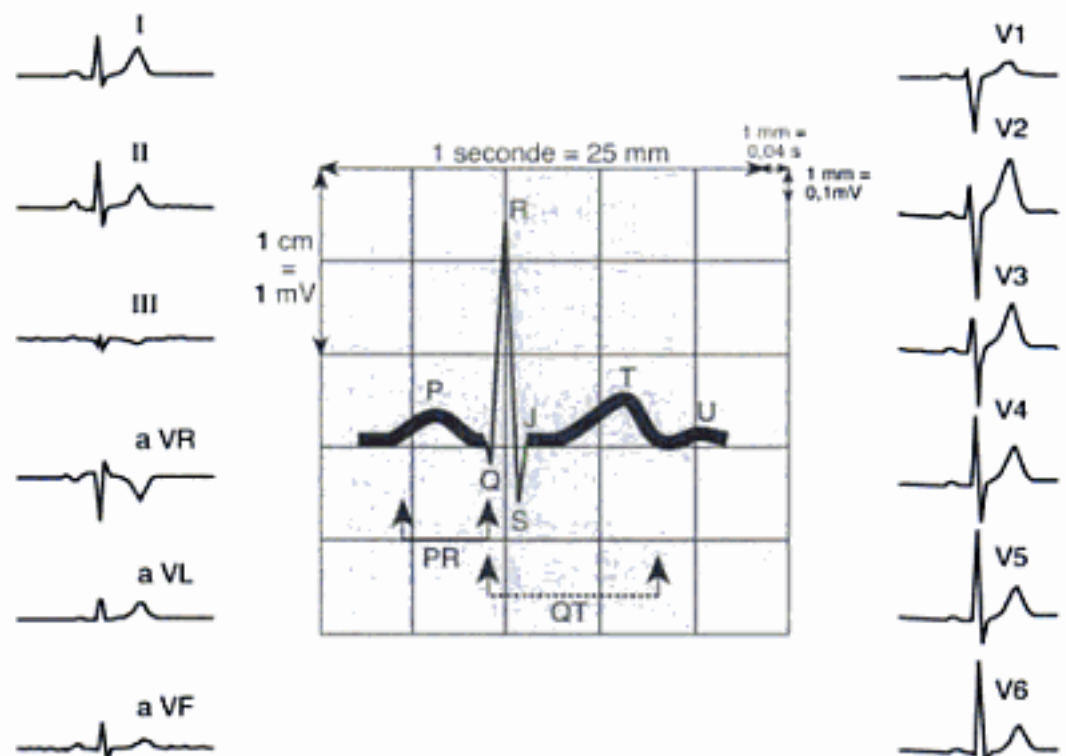
L'ECG comprend, chronologiquement, une onde P lente de dépolarisation auriculaire, un complexe rapide avec trois déflexions QRS de dépolarisation ventriculaire et une onde T lente en rapport avec la repolarisation ventriculaire. Le septum interventriculaire est le premier à se dépolariser, c'est le début du complexe QRS.

Il est important de noter que les ondes R et T sont de même signe bien qu'elles représentent deux phénomènes électriques opposés. Ceci est dû au fait, comme on l'a vu, que les fronts de dépolarisation et de repolarisation se propagent en sens inverse. La repolarisation auriculaire de faible amplitude et masquée dans le complexe QRS n'est pas individualisable. L'intervalle PR (ou PQ) représente le temps de conduction entre oreillettes et ventricules.

L'analyse de l'électrocardiogramme doit être systématique (fig. 14.5). Elle débute par le rythme sinusal ou non, la fréquence cardiaque, l'axe électrique du cœur dans le plan frontal, la durée des intervalles PR et QT puis l'analyse de la forme et des amplitudes des différentes ondes (P, QRS, T). Ceci permet de détecter des arythmies, des troubles de conduction auriculoventriculaires, des hypertrophies, des troubles de conduction intra-ventriculaires ou des troubles de repolarisation.

■ Une section du tronc du faisceau de His entraîne une indépendance du fonctionnement des oreillettes et des ventricules (bloc auriculoventriculaire). Une section d'une branche du faisceau de His allonge le temps de propagation dans le ventricule concerné ce qui modifie la forme du complexe QRS (bloc intraventriculaire). L'intervalle QT de l'ECG représente la durée du potentiel d'action de l'ensemble des cellules myocardiques.

■ Le vectocardiogramme visualise, sous forme de boucles (dans les plans frontal, sagittal et horizontal), les trajectoires en fonction du temps de la pointe des vecteurs de dépolarisation auriculaire et ventriculaire et de repolarisation



**Fig. 14.5**

Représentation des points caractéristiques d'un enregistrement électrocardiographique des variations observées sur les douze dérivations standard.

Noter que les durées des intervalles PR et QT sont inversement proportionnelles à la fréquence cardiaque.

Paramètre ECG	Durée(s)
Onde P	0,8-0,11
Onde Q	< 0,04
Complexe QRS	0,6-0,10
Intervalle PR	0,12-0,20
Intervalle QT	0,35-0,45



### C. Phénomènes mécaniques et hémodynamiques

■ Cette phase de contraction isovolumique de par la modification morphologique ventriculaire et les vibrations qu'elle entraîne est à l'origine du choc de pointe perçu à la palpation. Le premier bruit (B1) entendu à l'auscultation correspond à la fermeture des valves auriculoventriculaires.

■ Plus la postcharge est élevée et plus le travail de contraction isométrique ventriculaire nécessaire pour la vaincre est important. Ainsi, l'hypertension artérielle qui en est un exemple en pathologie va s'accompagner, si elle n'est pas traitée efficacement, d'une hypertrophie pariétale réactionnelle.

■ Physiologiquement, la diastole englobe tous les phénomènes passifs et comprend la seconde moitié de l'éjection, la chute de pression initiale et le remplissage rapide; la systole comprend les phénomènes actifs de relaxation et de contraction.

■ L'ouverture des valves auriculoventriculaires correspond au second bruit (B2) entendu à l'auscultation.

La systole suit la télédiastole (fig. 14.6). Les deux oreillettes se contractent avant les deux ventricules mais l'oreillette droite, dont la pression est légèrement inférieure (tableau 14.1), se contracte 10 à 15 ms avant l'oreillette gauche. Les valves auriculoventriculaires sont ouvertes et les valves sigmoïdes fermées.

Les ventricules sont remplis au maximum de leur capacité. Le volume télédiastolique (et non la pression) ventriculaire correspond à la précharge. En distendant la cavité, la précharge détermine la longueur des sarcomères avant la contraction. La pression télédiastolique est basse. La systole comprend deux phases successives. La contraction isovolumique en réponse à l'onde de dépolarisation électrique débute à la fin du complexe QRS de l'électrocardiogramme. La pression sanguine intracavitaire augmente, ce qui referme les valves auriculoventriculaires, les valves sigmoïdes restant fermées. Comme le sang est incompressible, la longueur des fibres myocardiques, donc le volume cavitaire, ne change pas, on parle de contraction isométrique et isovolumique. L'augmentation de pression est d'autant plus rapide que la contractilité myocardique est élevée.

La pression intracavitaire continue à s'élever et lorsqu'elle dépasse la pression qui règne dans les vaisseaux sus-jacents, les valves sigmoïdes s'ouvrent. La contraction isovolumique se termine, elle est suivie d'une contraction auxotonique qui caractérise la phase d'éjection. Le sang est éjecté à haute vitesse dans les vaisseaux (aorte et artère pulmonaire pour les ventricules respectivement gauche et droit). La pression sanguine croît tout au long de cette phase pour atteindre une valeur maximale qui correspond à la fin de l'onde T de l'électrocardiogramme. L'éjection sanguine se poursuit plus lentement. Tous les facteurs qui s'opposent à l'éjection ventriculaire, donc au raccourcissement des sarcomères, constituent la postcharge. Les principaux sont l'impédance de l'entrée de l'aorte, les résistances périphériques totales et le volume télédiastolique qu'il faut mobiliser.

À la fin de la systole, les ventricules ne sont pas vides de sang, le volume résiduel est le volume télésystolique.

Si en clinique, comme on l'a vu, la diastole est comprise entre B2 et B1, en physiologie on considère que la diastole débute avec la chute de pression.

La protodiastole précède donc la fermeture des sigmoïdes. La pression intraventriculaire chute immédiatement, et plus vite que celle des artères. Ce gradient de pression « aspire » les valves sigmoïdes qui se referment rapidement. La phase de relaxation isovolumique débute alors et avant que les valves auriculoventriculaires ne s'ouvrent. Ainsi, la pression intraventriculaire continue à chuter sans que son volume ne puisse varier.

L'augmentation du grand diamètre ventriculaire attire les valves auriculoventriculaires qui s'ouvrent.

Suit la phase de remplissage d'abord rapide liée à l'aspiration active du sang contenu dans l'oreillette. Plus le ventricule est compliant, plus cette phase du remplissage est efficace.



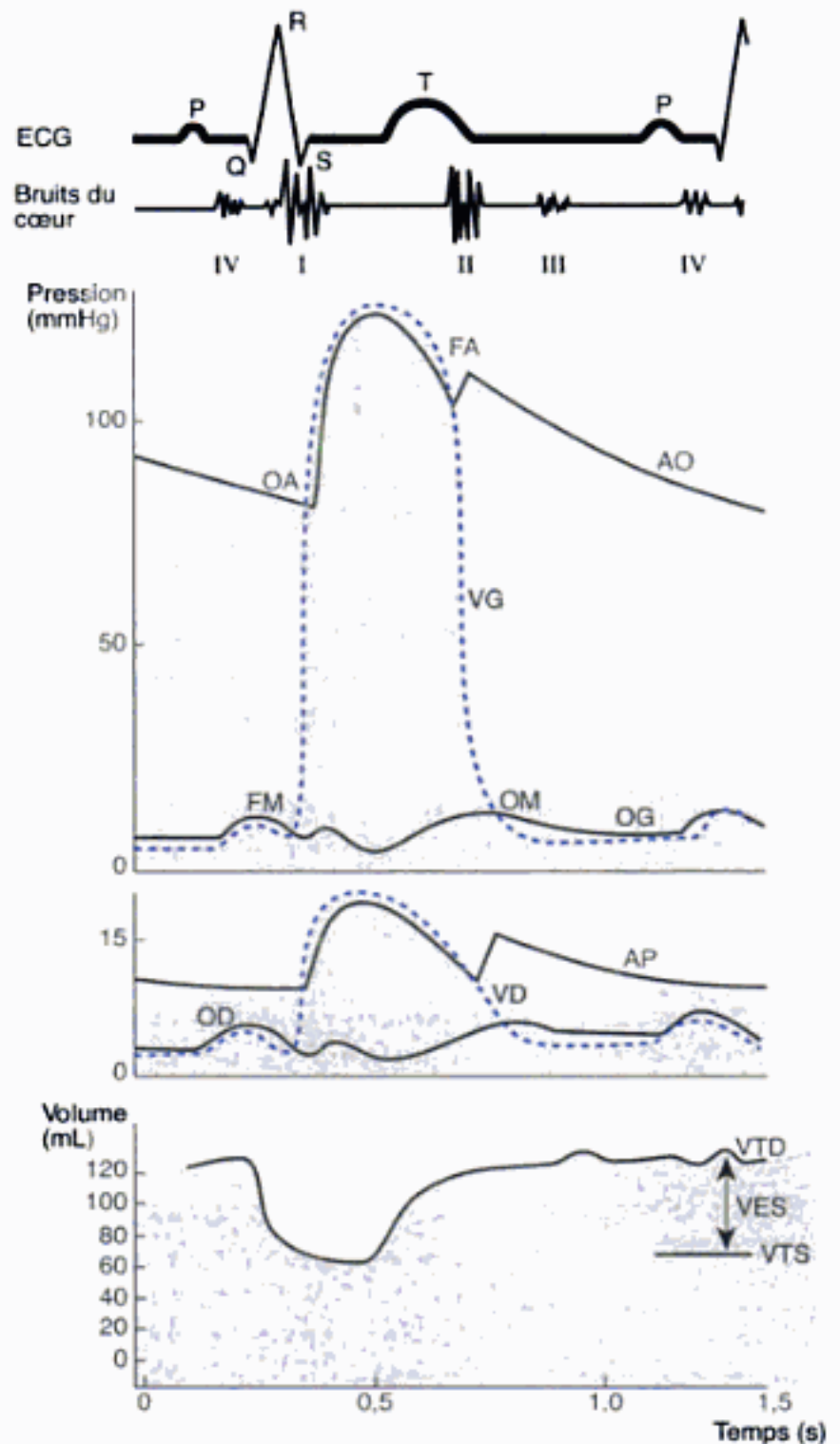


Fig. 14.6

**Schéma récapitulant la chronologie des événements mécaniques et hémodynamiques du cycle cardiaque (durée = 0,8 s).**

Enregistrement phonocardiographique des bruits du cœur. OA, FA : ouverture et fermeture aortiques ; OM, FM : ouverture et fermeture mitrales ; AO : aorte ; AP : artère pulmonaire ; VG, VD : ventricules gauche et droit ; OG, OD : oreillettes gauche et droite ; VTD, VTS et VES : volumes télédiastolique, télésystolique et d'éjection systolique.

**Tableau 14.1. Données morphologiques et hémodynamiques normales des cavités cardiaques humaines. Les mesures morphologiques ont été réalisées lors d'autopsies. Les mesures hémodynamiques concernent un homme jeune au repos allongé**

	Ventricule gauche	Ventricule droit	Oreillettes
Parois (mm)	6-10	2-3	1-2
Diamètre (mm)	35-55	-	30-35
Volume (mL)	60-200	60-200	100-200
Volume (mL/m)	35-110	35-110	60-200
Poids vide (g)	120-160	40-60	35-50
Pression systolique (mmHg)	100-140	20-30	-
Pression télédiastolique (mmHg)	3-8	3-8	-
Pression moyenne (mmHg)	-	-	Gauche : 3-10 Droite : 1-5



■ Les propriétés élastiques, viscoélastiques, l'épaisseur de la paroi du myocarde, les interactions entre les cavités cardiaques et le volume pulmonaire interfèrent avec la compliance ventriculaire.

■ Le remplissage rapide (B3) et la contraction auriculaire (B4) sont parfois audibles à l'auscultation ou visualisés sur le phonocardiogramme. Ils témoignent souvent de pathologies.

■ Ces mesures se font par l'introduction d'un cathéter dans un vaisseau et des mesures répétées le long du trajet vasculaire. L'exploration du cœur droit et des circulations veineuse et pulmonaire nécessite la ponction d'une veine périphérique (cathétérisme « droit »), celle du cœur gauche et de la circulation artérielle la ponction d'une artère (cathétérisme « gauche »).

■ Le travail cardiaque augmente en cas de surcharge de volume (dilatation cavitaire) ou par surcharge de pression (gêne à l'éjection ventriculaire).

■ La consommation myocardique d'oxygène qui dépend essentiellement de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la tension pariétale et de la contractilité est estimée en clinique par le produit fréquence cardiaque par pression artérielle.

Au terme de celle-ci, les valves auriculoventriculaires se referment incomplètement et le remplissage lent se poursuit lors de cette phase de diastase. Enfin, sous l'action de la contraction auriculaire, les valves auriculoventriculaires se réouvrent et le remplissage se termine. Un nouveau cycle cardiaque peut commencer.

L'utilisation de capteurs de pression intracavitaires permet la mesure des pressions dans les différentes cavités et leur variation en fonction du temps.

Ainsi, les valeurs maximale et minimale de la dérivée de la pression par rapport au temps sont des index de contractilité ( $dP/dt$  max. équivalent de  $V_{max}$  au niveau de la fibre) et de relaxation ( $dP/dt$  min.). Bien que classiques, leur utilité est limitée par les nombreux paramètres variables dont ils dépendent. Le régime des pressions est très différent entre les ventricules droit et gauche. Si les pressions minimales sont identiques dans les deux ventricules, la pression maximale fournie par le ventricule droit est nettement inférieure à celle du ventricule gauche. Cette différence de régime de pression implique un niveau de travail différent et explique la différence d'épaisseur pariétale déjà décrite.

#### D. Énergétique cardiaque

Le travail mécanique externe du ventricule est défini par le produit de la pression développée par le volume sanguin déplacé. Il est donc estimé par la surface de la courbe pression-volume équivalente au niveau du cœur entier de la relation tension longueur décrite pour la fibre myocardique (fig. 14.7). Un cœur sain isolé adapte son volume d'éjection systolique aux conditions de précharge, c'est la loi de Frank et Starling. En faisant varier la postcharge on peut étudier l'inotropisme du myocarde. Enfin, la courbe pression-volume télédiastolique qui est l'équivalent de la courbe tension passive-longueur de la fibre reflète la rigidité ventriculaire. Le rendement mécanique du cœur (travail mécanique externe/consommation myocardique d'oxygène) n'est que de 15 %. La part de travail non mécanique du cœur est donc importante. Lors de la contraction isovolémique, il n'y a pas de déplacement sanguin donc pas de travail mécanique. Les fibres myocardiques se contractent néanmoins et effectuent un travail statique qui consomme beaucoup d'énergie.

En assimilant la cavité cardiaque à une sphère, la pression (P) exercée par la contraction myocardique sur le volume sanguin intracavitaire peut être exprimée selon la loi de Laplace par la formule :  $P = 2Th/r$  ou T est la tension exercée par le sang sur la paroi du ventricule, h l'épaisseur de la paroi et r le rayon du ventricule. Enfin, comme dans toute transformation d'énergie, la majeure partie de l'énergie est éliminée sous forme de chaleur.

#### E. Débit cardiaque

Le débit cardiaque (DC) est le volume de sang expulsé par chaque ventricule par unité de temps. Il est égal au produit de la fréquence cardiaque par le volume d'éjection systolique.

La méthode de mesure de référence du débit cardiaque est basée sur le principe de Fick qui est une application de la loi de conservation de masse. La quantité recueillie par unité de temps d'un indicateur en aval d'un organe est égale à celle trouvée en amont plus celle ajoutée ou



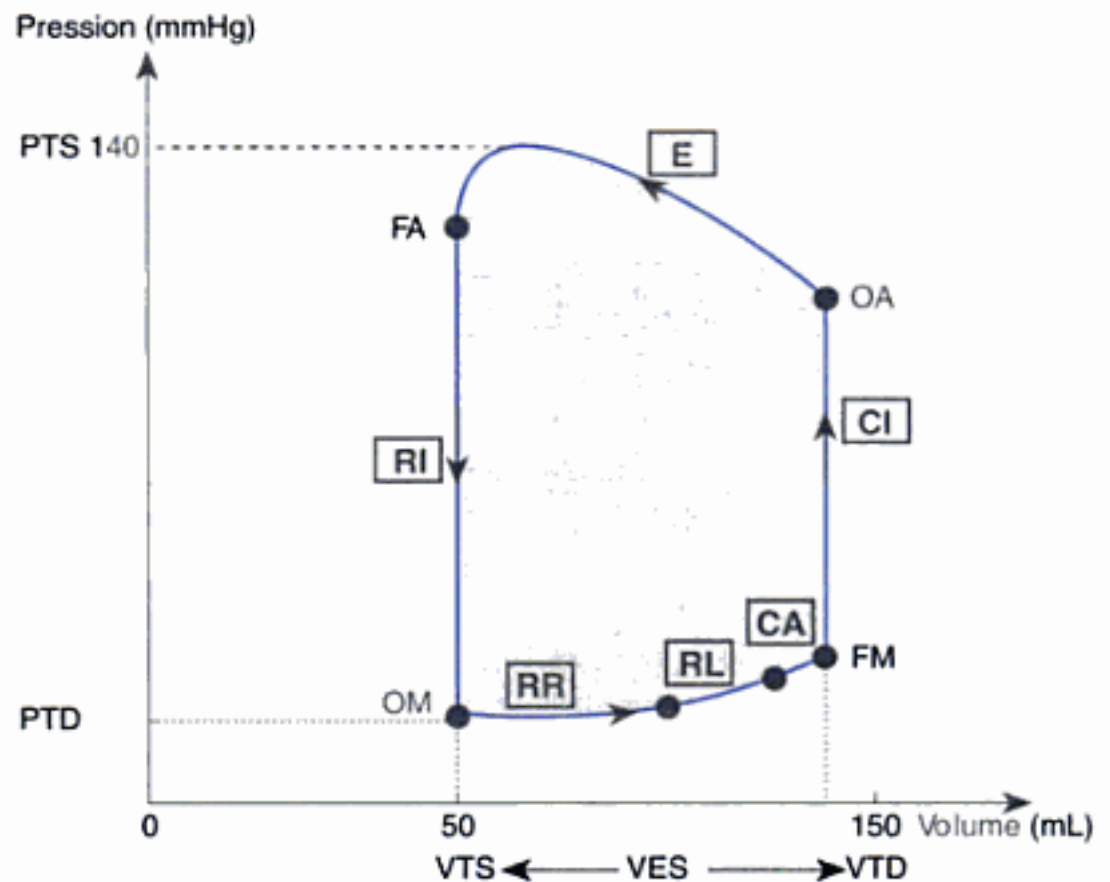
Fig. 14.7

**Courbe pression-volume du ventricule gauche.**

CI, RI : contraction et relaxation isovolumiques ; E : éjection systolique ; RR, RL : remplissages rapide et lent ; CA : contraction auriculaire. La surface tramée représente le travail ventriculaire.

PTS : pression téléstolique.

PTD : pression télédiastolique.



extraite lors de la traversée de cet organe. L'indicateur est l'oxygène dont le sang de l'artère pulmonaire s'enrichit pendant la traversée des poumons. La formule s'écrit  $DC = VO_2 / DAV O_2$  ou  $VO_2$  est la consommation d'oxygène qui se mesure par l'analyse des gaz expirés et  $DAV O_2$  la différence artérioveineuse en oxygène qui réclame des prélèvements sanguins dans une artère périphérique et dans l'artère pulmonaire (sang veineux mêlé). Cette méthode peut être utilisée pour mesurer le débit sanguin de n'importe quel organe. Le débit cardiaque peut aussi être mesuré par l'analyse de la courbe de dilution d'un indicateur (colorant, radioactif ou thermique) selon le principe de Stewart-Hamilton. Le débit cardiaque est alors égal au rapport de la quantité injectée de l'indicateur sur sa concentration moyenne artérielle après un seul passage dans le cœur. Le débit cardiaque peut aussi être calculé à partir des mesures de volume ventriculaire réalisées sur des images angiographiques. Toutes ces méthodes présentent cependant l'inconvénient de nécessiter des ponctions vasculaires, c'est pourquoi des mesures non invasives ont été développées (échocardiographie couplée à l'étude Doppler des flux sanguins, impédancemétrie, analyses de gaz inertes inspirés).

Si les débits cardiaques droit et gauche instantanés ne sont pas toujours identiques, les débits cardiaques moyens sont égaux. Bien qu'indécelable cliniquement (délai de 0,04 seconde), la chronologie de la dépolarisation explique que le ventricule gauche se contracte un peu avant le droit. Ainsi, les sigmoïdes aortiques s'ouvrent juste avant les pulmonaires et la valve mitrale se referme un peu avant la tricuspide. Globalement, cependant, on peut retenir que les deux ventricules se contractent simultanément.

Le débit cardiaque est exprimé en litres par minute (L/min). Pour comparer des sujets entre eux le débit cardiaque est souvent rapporté à la surface corporelle, on parle alors d'index cardiaque (L/min/m<sup>2</sup>). Au repos



couché, le débit cardiaque est compris entre 5 et 7 L/min et l'index cardiaque entre 3 et 3,6 L/min/m<sup>2</sup>. Plus élevé chez l'homme que chez la femme, le débit cardiaque diminue avec l'âge et en position debout (15 %). Lors de la grossesse il augmente à partir du troisième mois pour redevenir normal après l'accouchement.

## POINTS CLÉS

- ▶ Le cœur est un organe automatique qui se contracte spontanément et qui est sous la dépendance des deux branches du système nerveux autonome, parasympathique et sympathique.
- ▶ Toutes les cellules myocardiques n'ont pas les mêmes qualités électriques, automatisme, excitabilité et conductivité, ni mécaniques, contractilité et élasticité. Il existe donc une spécificité cellulaire.
- ▶ À l'inverse de sa dépolarisation, la repolarisation de la cellule myocardique met en jeu des échanges actifs coûteux en énergie.
- ▶ L'efficacité de la contraction cardiaque dépend de deux facteurs intrinsèques du myocarde, la contractilité et la relaxation, cette dernière est la première altérée en pathologie.
- ▶ La qualité de la contraction cardiaque dépend aussi de deux facteurs extrinsèques, la précharge et la postcharge.
- ▶ Les débits cardiaques moyens droit et gauche sont identiques.

# Vaisseaux

- I. Rappels histologiques
- II. Secteurs vasculaires résistif et capacitif

## Objectif

- Connaître le rôle de régulation majeur des vaisseaux et les spécificités hémodynamiques et fonctionnelles de chaque circulation.

À partir de l'aorte, prolongement du ventricule gauche, le réseau vasculaire comporte successivement les artères, la microcirculation et les veines.

## I. Rappels histologiques

### A. Tuniques vasculaires

La section vasculaire est circulaire et la paroi comprend trois tuniques concentriques dont l'importance relative varie selon les vaisseaux. On distingue de l'intérieur vers l'extérieur : l'intima, la média et l'adventice

La surface interne de l'intima est tapissée par l'endothélium, couche monocellulaire séparée du sang par une mince couche de mucopolysaccharides (glycocallix) qui évite la formation de thrombus sur la surface endothéliale. Les cellules endothéliales adjacentes sont réunies par des jonctions serrées, zones de cohésion cellulaire, et des nexus, zones d'échanges intercellulaires. Ces cellules endothéliales qui ont un faible pouvoir de régénération sont le lieu d'échanges importants par pinocytose et transcytose. La membrane basale riche en collagène et glycoprotéines sépare l'endothélium de la couche sous-endothéliale et de la limite élastique interne qui est une couche de tissu élastique fenêtré.

La média est caractérisée par la présence de cellules musculaires lisses mais elle contient aussi des fibres élastiques, des fibrilles d'élastine et de collagène de type I. Au niveau des artères dites élastiques, la média est constitué de feuillets musculo-élastiques superposés. Au niveau des artères dites musculaires, les couches de cellules musculaires lisses ne sont séparées que par de rares feuillets fibreux.

L'adventice est composée de fibres de collagène, de *vasa vasorum*, de lymphatiques et de filets nerveux. Ces derniers participent à la vasomotricité et provoquent par les catécholamines, soit une vasoconstriction (récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques) qui est prédominante à l'état basal, soit une vasodilatation (récepteurs  $\beta_2$ -adrénergiques). La nutrition pariétale vasculaire se fait de deux façons, surtout à partir du sang circulant pour les petits vaisseaux et aussi par les *vasa vasorum adventiciels* pour les vaisseaux dont le diamètre dépasse 200  $\mu\text{m}$ .

■ La surface de section artérielle augmente par divisions successives, ainsi la surface artériolaire totale est près de 1 000 fois plus importante que la surface de l'aorte initiale (4  $\text{cm}^2$ ). De plus cette surface varie beaucoup grâce à la vasomotricité qui la caractérise. Les lymphatiques doublent le réseau veineux.



## B. Correspondance histofonctionnelle

La composition pariétale variable des vaisseaux permet d'expliquer leurs rôles différents. La circulation systémique présente trois secteurs successifs. Une zone à haute pression avec des artères de type élastique, aorte, tronc brachiocéphalique, artères sous-clavières, carotides, iliaques et pulmonaires. La microcirculation ou artérioles, capillaires et veinules se succèdent. Les artérioles sont des vaisseaux résistifs à forte composante musculaire lisse dans lesquels la pression chute fortement. Les capillaires dont la paroi sans fibre musculaire lisse n'est constituée que d'un endothélium et d'une membrane basale sont le lieu des échanges métaboliques et liquidiens entre sang et secteur interstitiel. Les veinules à forte composante musculaire lisse sont aussi des vaisseaux résistifs. Enfin, les veines systémiques dont la paroi est riche en fibres élastiques constituent le réseau capacitif qui est une zone à basse pression.

## II. Secteurs vasculaires résistif et capacitif

Hémodynamiquement, on distingue deux circulations disposées en série. Ces secteurs sont opposés tant au niveau de la pression qui y règne qu'au niveau de leur compliance et de leur résistance à l'écoulement sanguin. La pression mécanique qui règne dans les vaisseaux dépend de la pompe cardiaque et de la pression de remplissage des vaisseaux. Un vaisseau est d'autant plus compliant qu'il est capable de stocker du sang, c'est-à-dire qu'une forte variation de volume induit une faible augmentation de pression.

Le secteur résistif à haute pression, forte résistance et faible compliance va du ventricule gauche en systole aux artérioles et contient 10 à 15 % du volume sanguin.

Le secteur capacitif à basse pression, faible résistance et compliance élevée retient 75 à 80 % du volume sanguin dans le système veineux, le cœur droit, la circulation pulmonaire, l'oreillette gauche et le ventricule gauche en diastole. Le reste du volume sanguin se trouve dans les capillaires périphériques qui font partie du système à basse pression.

L'élasticité est une propriété mécanique artérielle passive. Elle joue un rôle important en physiologie. Elle dépend de la contrainte exercée par la pression transmurale (différence entre les pressions intra- et extravasculaire). Cette contrainte exerce sur la paroi artérielle une tension (T) liée à la pression (P) par la loi de Laplace :  $T = P \times r$  ou r est le rayon du vaisseau (ici la faible épaisseur de la paroi est négligée).

### A. Circulation artérielle

Elle appartient au système à haute pression et forte résistance et a un double rôle.

Un rôle de transport du sang avec une pression élevée assuré par les grosses artères. Le sang est éjecté du ventricule gauche de façon phasique sous forte pression (120 mmHg) mais très vite grâce à l'élasticité de sa paroi le flux sanguin devient quasi continu (expérience de Marey). L'écoulement reste efficace grâce à l'énergie que la paroi aortique initialement distendue va restituer au sang en retrouvant son diamètre initial (effet Windkessel).

■ Ainsi l'assimilation faite en clinique entre tension et pression est abusive. La relation entre tension et pression, explique l'évolution spontanée d'un anévrisme artériel vers la dilatation et à terme sa rupture.



La perfusion sanguine ne pouvant pas être simultanément optimale pour tous les organes, le second rôle de la circulation artérielle est un rôle de distribution du débit cardiaque. C'est la vasomotricité locale qui adapte le débit sanguin sous pression efficace aux besoins variables des différents organes.

La vitesse du sang qui, à l'origine de l'aorte, est de 0,8 à 1,1 m/s, diminue de façon inversement proportionnelle à la surface de section vasculaire et plus rapidement que la pression le long de l'arbre artériel.

La mesure de la vitesse sanguine locale, facilitée par l'utilisation de l'effet Doppler, est utile pour dépister des sténoses ou obstructions vasculaires (effet Venturi).

## B. Circulation capillaire

Les capillaires ont deux spécificités majeures, leurs parois n'ont pas de fibres musculaires et c'est à leur niveau qu'ont lieu les échanges entre le plasma et le milieu interstitiel. Très nombreux, très courts et de faible diamètre, l'organisation des capillaires et la constitution de leur paroi varient selon les organes.

Intercalé entre artériole et veinule, le capillaire a surtout une motricité passive en réponse à la vasomotricité des sphincters musculaires (pré- et postcapillaire) qui l'encadre. Les fibres musculaires lisses artériolaires ont un tonus myogénique qui leur permet de répondre aux variations de pression sanguine et ainsi de protéger les capillaires sous-jacents.

Vue cette unité fonctionnelle, artérioles, capillaires et veinules sont souvent réunis sous le terme de microcirculation en particulier en pathologie.

L'écoulement sanguin est lent (tableau 15.1) et dépend de la taille du capillaire allant d'un empilement des hématies les unes sur les autres à une diffusion isolée du plasma. Ils participent de façon importante à la perte de charge puisque la pression sanguine chute de 10 mmHg sur le court trajet du capillaire.

Ces caractéristiques hémodynamiques favorisent les échanges sang-tissus qui se font dans les deux sens et dépendent de mécanismes passifs ne consommant pas d'énergie.

Outre le fait que l'ouverture du nombre de capillaires s'adapte à l'activité métabolique de l'organe considéré, trois facteurs principaux facilitent ces échanges, le rapport paroi-volume sanguin élevé, la présence dans le sang et les globules rouges d'enzymes accélérateurs, le mouvement de mélange du plasma qui existe entre deux globules rouges successifs. Les transferts de solutés suivent les mouvements d'eau et se font au début du capillaire par filtration entre plasma et tissu et par réabsorption à la fin du capillaire entre tissu et plasma (mécanisme de Starling). Le transfert des substances se fait par diffusion grâce au gradient de cette substance entre les deux milieux. Le transfert passif des gaz dépend de leur gradient de pression partielle. Enfin, le transfert de chaleur qui accompagne toute réaction chimique se fait dans le sens corps chaud-corps froid. Le sang est donc le liquide de refroidissement de l'organisme.

■ En cas de fortes résistances vasculaires (muscles squelettiques par exemple), le débit sanguin n'est que systolique alors qu'en cas de faibles résistances (artères à destination cérébrales), il est systolique et diastolique.

■ Le pouls artériel périphérique perçu par la palpation (radial par exemple) ne correspond pas au passage du sang dans l'artère mais à la propagation pariétale beaucoup plus rapide de l'onde liée à l'éjection ventriculaire.

■ La paroi capillaire qui ne présente qu'une membrane basale et une monocouche endothéliale est continue dans les muscles, fenêtrée dans le rein et le tube digestif et fortement discontinue dans le foie et la rate.

■ Au niveau de la circulation pulmonaire, les échanges se font entre sang et alvéole et sont essentiellement gazeux. Les échanges se font dans le sens sang-tissus pour l'oxygène et les nutriments et dans le sens tissus-sang pour le dioxyde de carbone, les déchets et la chaleur.



**Tableau 15.1. Données morphologiques et hémodynamiques normales des différentes circulations mesurées chez un adulte jeune au repos allongé**

Circulation systémique	Générale	Aorte	Artérioles	Capillaires	Veinules	Veines
Diamètre (mm)		25-30	$2 \cdot 10^{-2}$	$8 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-2}$	15-35
Longueur (cm)		35-45	0,2	< 0,1	0,2	20-40
Volume sanguin (mL)	3 200-3 800	150-200	250-300	300-350	550-650	250-350
Pression (mmHg)	Haute		35	35 (entrée) 25 (sortie)	25	5-10
Systolique		80-140				
Diastolique		60-80				
Moyenne		70-110				
Vitesse (cm/s)		80-100	3-6	0,1-0,5	2-4	10-20
Résistances (UI)	20-25	Hautes	Hautes	Basses	Basses	Basses
Circulation pulmonaire	Générale	Artère pulmonaire		Capillaires		Veines
Volume sanguin (mL)	1 150-1 500	350-450		50-70		650-750
Pression (mmHg)	Basse					
Systolique		15-30				
Diastolique		4-14				
Moyenne				4-12		
Résistances (UI)	2					

### C. Circulation veineuse

Aussi appelée circulation de retour, elle est à basse pression et faible résistance. À partir de la sortie des capillaires, les veinules se regroupent pour former les veines qui se terminent en deux veines caves, inférieure et supérieure, qui se jettent dans l'oreillette droite. Les parois veineuses s'enrichissent progressivement en fibres collagènes et musculaires et leur composition varie selon les organes. Certaines veines (jugulaires, membres inférieurs) possèdent des valvules qui dirigent le sang dans le sens périphérie-oreillettes.

La surface de section de la circulation veineuse est plus importante que celle du système artériel, et la grande distensibilité de ses parois lui permet de contenir un grand volume sanguin, c'est une circulation capacitive.

Comme la pression mécanique veineuse est faible, la pression hydrostatique joue un rôle important. En décubitus, la pression varie peu (de 25 à 15 mmHg). En orthostatisme, du fait de la pression hydrostatique, la pression veineuse est augmentée par le sang séquestré dans les membres inférieurs. Inversement, la pression dans les veines intracrâniennes est inférieure à celle de l'oreillette droite.

L'écoulement sanguin veineux qui dépend encore de la contraction ventriculaire gauche est modulé par différents facteurs. Ainsi, les variations de la pression auriculaire droite : sa baisse (expiration, remplissage et éjection ventriculaire droite) favorise l'écoulement alors que son augmentation (inspiration) a l'effet inverse. La compression veineuse par les muscles squelettiques lors de l'exercice dynamique favorise l'écoulement sanguin.



La vitesse du sang qui a diminué à la sortie des capillaires va augmenter parallèlement à la diminution de la surface de section vasculaire.

Trois secteurs veineux peuvent être décrits sur le plan physiologique. Le secteur splanchnique, insensible aux variations de pressions, qui sert de réservoir et de système de régulation pour le cœur droit.

Le système veineux profond des muscles squelettiques qui lutte contre la pression hydrostatique et participe à l'augmentation du débit sanguin lors de l'exercice musculaire par la pompe musculaire. Le système veineux superficiel qui joue un rôle majeur dans la thermorégulation.

#### D. Circulation lymphatique

C'est une circulation de retour qui est indépendante de la circulation veineuse (voir fig. 13.1) même si les vaisseaux lymphatiques suivent les trajets veineux. Les vaisseaux lymphatiques n'ont pas de connexion anatomique avec les autres vaisseaux. Cylindres de cellules endothéliales, leur orifice initial s'ouvre directement dans le tissu interstitiel. Leur paroi s'enrichit de fibres musculaires lisses pariétales et de valvules qui vont diriger l'écoulement lymphatique. Ils vont de place en place se ramifier en ganglions lymphatiques et, par anastomoses progressives, former les collecteurs lymphatiques (lymphangions).

La lymphe est formée par la réabsorption de l'excès de filtration au niveau des capillaires. Sa composition en ions et en petites molécules est proche de celle du plasma mais elle est inférieure en protéines.

L'écoulement lymphatique est lié à la contraction rythmique et spontanée (mécanisme myogène) des fibres musculaires pariétales. Cet écoulement est modulé par les variations de pression intrathoracique et intra-abdominale et par les contractions musculaires squelettiques. La lymphe dont le débit est très faible (2-4 litres par jour) rejoint le sang veineux au niveau du confluent jugulo-sous-clavier. La pression lymphatique, indépendante de l'activité cardiaque, est initialement faible et s'élève progressivement (20 mmHg).

Elle a un double rôle de récupération des protéines en surplus dans le milieu interstitiel et des éléments figurés circulants. Elle joue ainsi un rôle important dans la défense de l'organisme contre les infections mais peut aussi favoriser la dissémination des cellules cancéreuses et être à l'origine de métastases.

■ *Le système veineux est le vase d'expansion du ventricule droit. L'insuffisance cardiaque droite s'accompagne de stase sanguine dans les organes sous-jacents, œdèmes des membres inférieurs et hépatomégalie douloureuse.*

■ *La lymphe contrôle la pression oncotique et l'hydratation du milieu interstitiel. Si sa capacité fonctionnelle locale est dépassée, on observe un tableau d'œdème.*



## POINTS CLÉS

- ▶ La circulation artérielle est à haut débit, fortes résistances et pression élevée.
- ▶ Les artéioles jouent un rôle majeur dans la vasomotricité **et sur le niveau des résistances périphériques**. **La circulation artérielle a un rôle de distribution en adaptant en permanence les débits des différents organes à leur besoin métaboliques**. Cette adaptation est possible en jouant sur le niveau des résistances locales.
- ▶ La majeure **partie des échanges sang-tissus se fait au niveau des capillaires** qui par contre ont un faible rôle **sur la vasomotricité**.
- ▶ La circulation veineuse **qui est à haut débit, faibles résistances et basse pression a surtout un rôle capacitif**.
- ▶ **Il existe deux circulations de retour indépendantes, la circulation veineuse et la circulation lymphatique.**

# Facteurs d'adaptation du système cardiovasculaire

- I. Facteurs d'adaptation du débit cardiaque
- II. Facteurs d'adaptation du rayon vasculaire

## Objectif

- Connaître les caractères généraux des facteurs d'adaptation des vaisseaux et du débit cardiaque.

Pour maintenir l'homéostasie circulatoire indispensable au bon fonctionnement des organes, le système cardiovasculaire doit s'adapter aux variations permanentes des différents paramètres hémodynamiques. Ces adaptations dépendent du débit cardiaque et des résistances vasculaires.

## I. Facteurs d'adaptation du débit cardiaque

Les adaptations de la fréquence cardiaque sont dites chronotropes et celles du volume d'éjection systolique inotropes

### A. Fréquence cardiaque

Directement en relation inverse avec la durée du cycle cardiaque, elle s'exprime en nombre de battements par minute (bpm). Elle correspond au nombre de stimulations électriques par minute à laquelle le cœur est soumis et dépend essentiellement du système nerveux autonome. Un cœur humain isolé (donc dénervé) correctement perfusé bat à une fréquence comprise entre 100-120 bpm. C'est la fréquence cardiaque intrinsèque qui est soumise aux actions permanentes et antagonistes, freinatrice du système parasympathique et accélératrice du sympathique dont l'action est renforcée par les catécholamines circulantes libérées par les glandes médullosurrénales. Le tonus parasympathique prédominant dans l'espèce humaine permet d'expliquer que la fréquence cardiaque au repos et en neutralité thermique est comprise chez l'adulte entre 65 et 75 bpm.

On parle de tachycardie lorsque la fréquence s'accélère (digestion, émotion, exercice musculaire, fièvre...) et de bradycardie lorsqu'elle se ralentit (sommeil, sportifs...). Ces variations de la fréquence cardiaque se font essentiellement aux dépens de la diastole et en particulier sur la durée du remplissage lent.

La fréquence cardiaque n'est pas stable, elle varie battement à battement et de façon périodique. C'est la variabilité sinusale qui lorsqu'elle est

■ La fréquence cardiaque est plus élevée (120-130 battements par minute) chez le petit enfant.



élevée témoigne d'une bonne fonctionnalité du nœud sinusal. Trois types d'oscillations de la fréquence cardiaque sont déterminables, des rapides liées à l'arythmie respiratoire (activité parasympathique), des lentes liées au baroréflexe (activités sympathique et parasympathique) et des très lentes liées aux effets des hormones circulantes (catécholamines, angiotensine II...) sur la vasomotricité.

■ Dans l'arythmie respiratoire, la fréquence cardiaque s'accélère légèrement lors de l'inspiration et se ralentit lors de l'expiration

### B. Volume d'éjection systolique

C'est le volume de sang éjecté à chaque systole. Il est égal à la différence entre les volumes télédiastolique et télésystolique. Le rapport volume d'éjection systolique sur volume télédiastolique correspond à la fraction d'éjection (valeur normale = 70 %). Il varie aussi en permanence autour d'une valeur moyenne (80-100 mL au repos allongé et 60-80 mL debout). Le volume d'éjection systolique peut s'adapter par modification de longueur des fibres (régulation hétérométrique) et par changement de contractilité indépendante des changements de longueur (régulation homéométrique).

## II. Facteurs d'adaptation du rayon vasculaire

C'est la vasomotricité, quand le rayon augmente on parle de vasodilatation et quand il diminue de vasoconstriction. Les vaisseaux ont un tonus propre puisque lorsqu'ils sont isolés ils n'atteignent pas leur degré maximal de dilatation. Sur ce tonus basal agissent en permanence des facteurs intrinsèques d'action locale et extrinsèques d'action générale qui déterminent le tonus vasculaire de repos.

### A. Facteurs d'action locale

■ Ce sont ces métabolites qui sont à l'origine de l'hyperhémie réactionnelle de reperfusion après interruption temporaire d'une circulation locale.

L'élévation de la température entraîne une vasodilatation. Une élévation de la pression interne vasculaire (autorégulation myogène) peut faire varier le tonus de certains vaisseaux et modifier le débit de filtration capillaire.

La régulation métabolique par des substances vasoactives, produites et libérées localement, a un rôle majeur. Différents métabolites comme le CO<sub>2</sub>, les protons, le potassium, l'adénosine et le lactate ont une action vasodilatatrice.

■ L'endothélium lésé, par exemple en cas d'athérosclérose, va perdre ses qualités. Ainsi, l'application d'acétylcholine, qui sur un endothélium sain, provoque une relaxation des cellules musculaires lisses, a un effet constricteur sur un endothélium altéré (expériences de Furchgott et Zawadki, 1980).

Les substances vasodilatatrices circulantes principales sont l'histamine, les kinines et la prostacycline. Le thromboxane A2 et la sérotonine sont des agents vasoconstricteurs. L'endothélium vasculaire n'est pas une tunique inerte, c'est une zone permanente d'échange d'informations entre le sang et les cellules sous-jacentes. Il présente sur sa membrane de très nombreux récepteurs spécifiques sensibles à divers stimuli chimiques, physiques et mécaniques. Stimulés, ces récepteurs induisent dans la cellule endothéliale la formation de substances agissant, pour ce qui concerne le tonus vasculaire, sur les cellules musculaires lisses.

Il libère plusieurs facteurs vasodilatateurs. Le principal est le monoxyde d'azote (NO) initialement appelé EDRF. Sous l'action d'agonistes divers (acétylcholine, bradykinine, ADP, forces de cisaillement du sang...), les NO synthases catalysent à partir de la L-arginine la formation du NO qui va activer la synthèse du GMPc pour induire la vasorelaxation en diminuant la concentration intracellulaire de Ca<sup>2+</sup> (voir chapitre 1, p. 6).



Le facteur endothélial hyperpolarisant (EDHF) qui ouvre les canaux potassiques et la prostacycline qui agit sur l'adényl cyclase sont aussi des facteurs endothéliaux vasodilatateurs. L'endothéline 1, issue de l'action d'un enzyme de conversion endothélial sur la préendothéline, est le principal agent vasoconstricteur endothélial. Elle agit sur des récepteurs spécifiques couplés aux protéines G qui augmentent ainsi la concentration intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$  et donc la contraction des cellules musculaires lisses.

■ Les contraintes de cisaillement liées aux variations de flux sanguin déforment le cytosquelette endothélial. Des mécanorécepteurs ainsi stimulés vont entraîner des cascades de réactions biochimiques qui aboutissent à la libération de substances vasoactives.

## B. Facteurs d'action générale

### 1. Facteurs nerveux

Ils dépendent essentiellement du système sympathique. La stimulation par la noradrénaline des récepteurs  $\alpha$  induit une vasoconstriction et celle des  $\beta_2$  une vasodilatation et la résultante de ses effets dépend du rapport  $\alpha/\beta$ , au niveau de l'organe concerné. Globalement, le sympathique induit une vasoconstriction. Des fibres sympathiques vasodilatatrices contrôlées par le cortex moteur et qui agissent par l'intermédiaire de l'acétylcholine semblent exister au niveau des muscles squelettiques. Le parasympathique agit sur quelques organes (glandes salivaires, organes génitaux érectiles...) mais n'a pas d'action vasodilatatrice généralisée.

### 2. Facteurs hormonaux

L'adrénaline d'origine médullosurrénalienne renforce l'effet du sympathique. À faible dose, elle a un effet vasodilatateur (effet  $\beta_2$ ) et à forte dose un effet vasoconstricteur (effet  $\alpha$ ). La noradrénaline n'a qu'un effet vasoconstricteur.

L'angiotensine II, rénale et locale, est le résultat d'une cascade de réactions agissant sur l'angiotensinogène d'origine hépatique. Elle agit sur des récepteurs (AT1, AT2), couplés à des protéines guanines, situés sur la membrane des cellules musculaires lisses. La stimulation des AT1 est à l'origine de la plupart des effets délétères de l'angiotensine II. Outre sa puissante action vasoconstrictive directe, en favorisant la sécrétion d'aldostérone elle agit indirectement sur la volémie et favorise le développement de la fibrose. Enfin, par son action trophique sur les fibres musculaires lisses, elle favorise l'hypertrophie intimale ce qui associée à la fibrose diminue la compliance vasculaire.

## POINTS CLÉS

- ▶ Le débit cardiaque varie en permanence et instantanément selon les contraintes auxquelles il est soumis grâce à ses deux facteurs d'adaptation, la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique.
- ▶ Les résistances périphériques qui ont un rôle majeur dans les adaptations du système cardiovasculaire dépendent essentiellement de la vasomotricité qui régule le rayon vasculaire.



## 17

# Pression artérielle et sa régulation

## I. Définitions et mesures

## II. Régulation

### Objectif

- Connaître les caractéristiques et les acteurs de la régulation de la pression artérielle.

La régulation intégrée permanente la plus classique du système cardiovasculaire est celle de la pression artérielle qui est la grandeur réglée du système cardiovasculaire.

## I. Définitions et mesures

La pression artérielle (PA) est la pression qui règne dans la circulation à haute pression. En maintenant les parois du système artériel distendues et en assurant l'écoulement du sang, elle permet une perfusion efficace des organes. Créée par la contraction ventriculaire gauche et maintenue par les résistances artériolaires, la pression artérielle est la résultante du débit cardiaque (DC), des résistances périphériques totales (RPT) et de la volémie sanguine. La volémie variant peu dans les conditions physiologiques et par analogie avec un circuit électrique (loi d'Ohm) on peut écrire  $PA = DC \times RPT$  ou  $PA = FC \times VES \times RPT$ .

La pression artérielle peut être mesurée directement sur n'importe quelle artère de gros calibre (cathétérisme artériel relié à un manomètre et un système d'enregistrement).

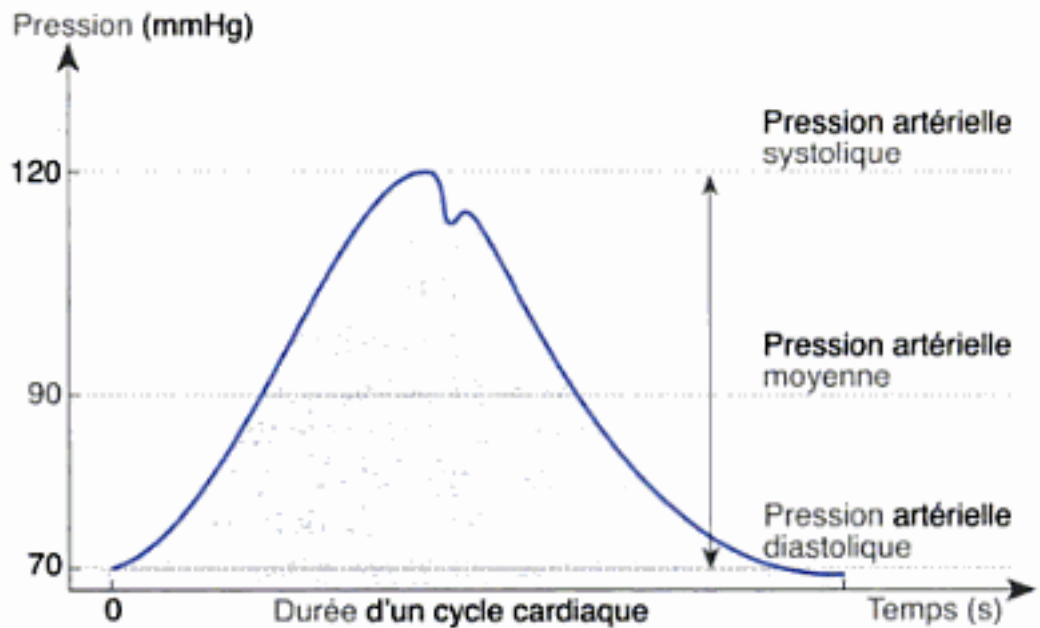
En clinique elle est mesurée indirectement par la méthode auscultatoire avec un brassard à tension.

La pression artérielle est caractérisée par sa variabilité. Variabilité temporelle périodique lors du cycle cardiaque (fig. 17.1) qui permet de définir les pressions artérielle maximale systolique (PAS) et minimale diastolique (PAD). La pression artérielle systolique dépend des trois facteurs hémodynamiques cités précédemment (FC, VES, RPT) alors que la pression artérielle diastolique dépend essentiellement des résistances vasculaires (RPT). La pression artérielle moyenne (PAM) est la pression constante qui assurerait dans les vaisseaux le même débit sanguin que la pression variable qui y règne. Elle représente la pression de perfusion efficace des organes et est estimée par la formule de Lian,  $PAM = PAD + 1/3 (PAS - PAD)$ . La pression artérielle différentielle ou pression pulsée (PP),  $PP = PAS - PAD$ , reflète la résistance des vaisseaux de gros et moyens calibre. Leur compliance est inversement proportionnelle à la pression pulsée.

■ Les courbes de pression artérielle et ventriculaire gauche sont superposables en systole mais pas en diastole où la pression artérielle est nettement supérieure à la pression ventriculaire.

■ La mesure indirecte de la pression artérielle par méthode stéthacoustique doit être rigoureuse. Un brassard gonflable comprime initialement une artère et l'auscultation au cours de la décompression lente détecte les bruits liés à l'écoulement (bruits décrits par Korotkoff). Leur apparition signe la pression artérielle systolique et leur disparition la pression artérielle diastolique. L'unité de pression la plus utilisée en physiologie et en clinique reste le millimètre de mercure (mmHg).



**Fig. 17.1**

**Mesure directe de la variation de la pression artérielle lors d'un cycle cardiaque.**

La différence entre les pressions artérielles systolique et diastolique ( $\Delta$ ) correspond à la pression artérielle différentielle ou pulsée.

La pression artérielle varie périodiquement battement à battement. Les variations de premier ordre sont celles du cycle cardiaque (PAS, PAD). Celles de second ordre sont liées à la respiration. Les variations de troisième ordre (période de 10 secondes) sont liées aux variations du tonus vasculaire. Enfin les variations de quatrième ordre dépendent du rythme circadien (la pression artérielle est plus faible la nuit que le jour).

La pression artérielle varie selon les individus et au cours de la vie, ce qui rend difficile la définition de ses normes. Elle est plus basse chez la femme et elle augmente avec l'âge par baisse de compliance vasculaire. Chez l'adulte jeune au repos en position couchée, la PAS est comprise entre 110 et 140 mmHg, la PAD entre 60 et 85 mmHg et la PAM entre 70 et 95 mmHg.

■ La variabilité tensionnelle au cours de la journée est explorée en clinique par la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA).

## II. Régulation

Au repos, la pression artérielle ne varie pas de plus de 10 mmHg autour de sa valeur moyenne. Cette régulation étroite est le résultat de la superposition et de la complémentarité de différents systèmes qui interviennent sur le débit cardiaque, la vasomotricité et la volémie sanguine.

### A. Régulation à court terme

La régulation à court terme de la pression artérielle repose sur le baroréflexe de mise en jeu quasi immédiate mais d'efficacité temporaire. Des barorécepteurs (dits à haute pression) situés dans la paroi de la crosse aortique et des sinus carotidiens informent en permanence par les voies nerveuses afférentes (dits de Hering et de Ludwig-Cyon chez l'animal) qui cheminent parallèlement aux IX et X<sup>e</sup> paires crâniennes les centres nerveux régulateurs des variations de la pression artérielle.

Les « centres » d'intégration cardiovasculaires ont une structure complexe, encore incomplètement expliquée. Situés dans la substance réticulée bulbotubéranciel, il ne s'agit pas de structures anatomiques bien définies mais d'ensembles neuroniques. Par simplification, il est cependant classique de décrire un « centre » cardiomodérateur (parasympathique), un « centre » cardioaccélérateur et un « centre » vasomoteur (sympathiques). Les voies afférentes stimulent le « centre » cardiomodé-

■ Les barorécepteurs sont en réalité des tensorécepteurs qui transforment un signal mécanique, la tension pariétale, en signal électrique.



rateur et inhibent les « centres » cardioaccélérateur et vasomoteur. Les voies efférentes sont le nerf vague (X) et le sympathique. Ces « centres » sont contrôlés par des structures suprabulbaires et les fonctions centrales peuvent modifier la réponse de la boucle de régulation en augmentant (stress, exercice physique) ou en diminuant (sommeil) le niveau de régulation. Les barorécepteurs sont sollicités pour des variations de pression artérielle comprises entre 60 et 200 mmHg.

■ Cette adaptation réflexe répond aux variations brutales et sert à maintenir la pression artérielle proche de son « set point », mais si celui-ci change comme en cas d'hypertension artérielle permanente, un nouvel équilibre s'établit en quelques jours autour de la nouvelle valeur de pression artérielle.

■ Le réflexe de Bainbridge correspond à la tachycardie induite par une distension brutale des oreillettes. Le réflexe de Bezold-Jarisch par stimulation chimique des récepteurs ventriculaires provoque une bradycardie, une vasodilatation et une apnée. L'hyperstimulation des récepteurs ventriculaires serait à l'origine des syncopes vasovagales.

■ Ces mécanismes de régulation seront les cibles des traitements pharmacologiques de l'hypertension artérielle.

Le passage en position debout illustre l'action du baroréflexe. En orthostatisme, la pression hydrostatique entraîne une séquestration sanguine veineuse dans les membres inférieurs, donc une baisse du volume d'éjection systolique et de la pression artérielle. Celle-ci est détectée par les barorécepteurs, qui diminuent leur fréquence de décharge donc de stimulation des centres. Ainsi, le « centre » parasympathique est moins stimulé et les « centres » sympathiques moins inhibés. Une tachycardie et une vasoconstriction périphérique surviennent et la valeur de la pression artérielle remonte.

Il existe d'autres mécanorécepteurs. Les volorécepteurs (dits à basse pression) auriculaires, des vaisseaux pulmonaires et des grosses veines corrigent les altérations de la pression veineuse centrale en agissant sur la vasomotricité. Les récepteurs ventriculaires sensibles à l'étirement provoquent une bradycardie et un effet inotrope négatif par voie vagale.

Il existe aussi des chémorécepteurs (carotidiens, aortiques et bulbaires) sensibles à l'hypoxie, l'hypercapnie et l'acidose qui par vasoconstriction induisent une hypertension en cas d'effondrement majeur de la pression artérielle.

## B. Régulation à moyen terme

La régulation à moyen terme de la pression artérielle intervient dans les minutes qui suivent sa perturbation. Elle dépend des systèmes de régulation hormonaux et humoraux de la vasomotricité précédemment décrits.

## C. Régulation à long terme

La régulation à long terme de la pression artérielle est efficace dans les heures ou les jours qui suivent son déséquilibre. De nature hormonale, elle agit surtout sur la volémie sanguine en intervenant sur l'excrétion rénale de l'eau et du sel. L'élévation de la pression artérielle augmente la natriurèse et sa baisse induit une rétention sodée. Le rein joue un rôle fondamental dans la régulation à moyen terme par le système rénine-angiotensine et dans la régulation à long terme en contrôlant le volume plasmatique. La vasopressine sécrétée par la posthypophyse réagit à la moindre variation de l'osmolalité plasmatique et entraîne une rétention d'eau. L'aldostérone dont la sécrétion est stimulée par l'angiotensine II maintient la pression artérielle par rétention d'eau et de sel au niveau du rein. Le facteur natriurétique atrial a plusieurs actions : diurétique, natriurétique, antirénine et vasodilatatrice. Stocké dans des granules intracellulaires auriculaires, sa libération en cas d'élévation de la volémie illustre la fonction endocrine du cœur.

## POINTS CLÉS

- ▶ La pression artérielle qui est la variable régulée de l'organisme dépend du débit cardiaque et des résistances périphériques.
- ▶ Il existe de nombreux mécanismes de régulation de la pression artérielle caractérisés par leur inertie de mise en route et leur délai d'épuisement.



## 18

# Circulations pulmonaire et coronaire

## I. Circulation pulmonaire

## II. Circulation coronaire

La circulation pulmonaire qui présente des caractéristiques hémodynamiques propres et la circulation régionale coronaire qui fait partie intégrante du système cardiovasculaire sont décrites ici. Les autres circulations régionales seront abordées dans les chapitres correspondant aux organes concernés.

### I. Circulation pulmonaire

Cette circulation qui n'a pas de rôle nutritionnel, celui-ci étant assuré par les artères bronchiques, n'est pas une circulation d'organe. Interposée entre les cœurs droit et gauche elle reçoit tout le sang veineux non oxygéné. Disposée en série avec la circulation systémique, elle est caractérisée par un haut débit sanguin, de faibles résistances vasculaires et des pressions basses (voir fig. 13.1 et tableau 15.1). Elle subit les influences de la respiration, l'inspiration qui abaisse la pression intrathoracique, favorise le remplissage du réseau vasculaire pulmonaire, donc les échanges gazeux. La régulation vasculaire est surtout passive et suit les variations du volume sanguin. L'hypoxie habituellement vasodilatatrice a ici une action vasoconstrictive. On distingue un secteur capacitif regroupant les artères et les veines pulmonaires et une zone d'échanges essentiellement gazeux, les capillaires pulmonaires. Outre son rôle principal d'hématose, elle a aussi un rôle de filtre métabolique et mécanique et participe à la sécrétion et à l'activation de substances (surfactant pulmonaire, enzyme de conversion).

### II. Circulation coronaire

Elle assure la vascularisation du myocarde par les artères coronaires dont le remplissage se fait en diastole (ostium coronaire au niveau des valves aortiques). La résistance vasculaire coronaire est la somme de la vasomotricité, de la viscosité sanguine et aussi de la résistance extrinsèque liée à la compression myocardique systolique. Les variations du débit coronaire (250 mL/min au repos) au cours du cycle cardiaque sont différentes pour les coronaires gauche et droite. Dans le réseau coronaire gauche, l'écoulement sanguin se fait surtout en diastole, car en systole la pression intraventriculaire dépasse la pression aortique et comprime les artères. C'est la zone sous-endocardique qui est la plus vulnérable. Dans le réseau coronaire droit, l'écoulement se fait en systole et en diastole car la pression aortique est toujours supérieure à la pression intraventriculaire.

■ L'embolie pulmonaire correspond à une obstruction vasculaire artérielle mécanique par un caillot sanguin issu du réseau veineux périphérique.

La consommation myocardique d'oxygène basale très élevée (15-20 mL O<sub>2</sub>/min pour 100 g de myocarde) est liée à une extraction d'oxygène importante (60-70 %). Son adaptation ne peut donc se faire que par l'augmentation du débit coronaire, d'où l'importance de l'intégrité de la vascularisation coronaire. La régulation de la vasomotricité est mixte, nerveuse (récepteurs  $\alpha > \beta_2$ ) et métabolique. Dans les conditions physiologiques, le débit coronaire de repos suit la demande en oxygène, il n'y a pas de réelle autorégulation du débit coronaire.

La réserve coronaire, calculée après injection intrac coronaire d'une drogue vasodilatatrice, est le rapport pour une pression de perfusion coronaire donnée du débit coronaire maximal au débit coronaire de base (valeur normale > 3,5).

■ Dans des conditions expérimentales, à pression aortique constante, le débit coronaire basal n'est pas modifié pour des variations de pression de perfusion coronaire comprises entre 40 et 150 mmHg. D'où le terme parfois utilisé d'autorégulation coronaire.

## POINTS CLÉS

- ▶ La circulation pulmonaire est à haut débit, faibles résistances et basse pression.
- ▶ La circulation pulmonaire qui n'est pas une circulation d'organe a pour rôle principal d'assurer l'hématose.
- ▶ La circulation coronaire est une circulation termino-terminale qui est confrontée à la résistance secondaire à la compression myocardique systolique.
- ▶ Dans la coronaire droite le débit est systolodiastolique alors qu'il est essentiellement diastolique dans la coronaire gauche.
- ▶ L'adaptation des besoins en oxygène du myocarde repose essentiellement sur le débit coronaire.



## E N T R A Î N E M E N T

## QCM

**1. Parmi ces affirmations concernant les propriétés du sang deux sont fausses, lesquelles ?**

- A. c'est un fluide idéal.
- B. son écoulement est toujours turbulent.
- C. son écoulement peut être turbulent.
- D. son frottement sur les parois vasculaires est à l'origine d'une perte de charge.

**2. Parmi ces affirmations une est fausse, laquelle ?**

- A. tension et pression sont équivalentes.
- B. la résistance à l'écoulement sanguin dépend essentiellement du rayon des vaisseaux.
- C. le débit sanguin peut s'exprimer en millilitres par seconde.

**3. Quelles sont les caractéristiques vraies de la circulation systémique ?**

- A. haut débit.
- B. basse pression.
- C. fortes résistances.
- D. en série avec la circulation pulmonaire.
- E. allant du ventricule gauche aux capillaires.

**4. Quelles sont les propriétés des cellules du nœud sinusal ?**

- A. automaticité.
- B. dépolarisation diastolique spontanée.
- C. contractilité.
- D. excitabilité.

**5. Parmi ces affirmations, cinq sont fausses, lesquelles ?**

- A. toutes les cellules myocardiques sont des cellules *pacemaker*.
- B. la fibre myocardique est téтанisable.
- C. la force de contraction de la fibre myocardique dépend de sa longueur initiale.
- D. la force de contraction de la fibre myocardique augmente avec la fréquence de stimulation.
- E. l'intensité de contraction de la fibre myocardique est proportionnelle à l'intensité de stimulation.
- F. la vitesse maximale de raccourcissement de la fibre myocardique dépend de sa longueur initiale.
- G. la fibre myocardique est excitable en permanence.

**6. La lusitropie correspond à :**

- A. la régulation de la fréquence cardiaque.
- B. la régulation de la conduction électrique.
- C. la régulation de la relaxation de la fibre myocardique.
- D. la régulation de la contraction de la fibre myocardique.

**7. Le débit cardiaque dépend de tous ces facteurs sauf un lequel ?**

- A. le sexe.
- B. la postcharge.
- C. le volume d'éjection systolique.
- D. la fréquence cardiaque.
- E. la taille.
- F. la différence artérioveineuse en dioxygène.

**8. Le volume d'éjection systolique dépend :**

- A. du volume télédiastolique.
- B. de la fréquence cardiaque.
- C. de la postcharge.
- D. des résistances périphériques totales.

**9. Les substances suivantes sont toutes vasodilatatrices sauf une, laquelle ?**

- A. angiotensine II.
- B. monoxyde d'azote.
- C. ADP.
- D. prostacycline.
- E. bradykinine.

**10. L'angiotensine :**

- A. est d'origine rénale seule.
- B. a une action vasoconstrictrice.
- C. limite la sécrétion d'aldostérone.
- D. favorise l'hyperplasie musculaire lisse pariétale vasculaire.
- E. diminue la fibrose.

**11. La circulation veineuse est :**

- A. à haut débit.
- B. à faible résistance.
- C. à haute pression.
- D. de type capacitif.

**QCM****12. La régulation de la pression artérielle dépend :**

- A. de la fréquence cardiaque.
- B. du facteur natriurétique atrial.
- C. des hormones thyroïdiennes.
- D. du tonus parasympathique.
- E. du rayon des vaisseaux.
- F. de la volémie.
- G. du débit cardiaque.

**13. Les barorécepteurs aortiques sont :**

- A. sensibles à la tension pariétale.
- B. des tensorécepteurs.
- C. en relation avec les centres de régulation par le nerf vague.
- D. aussi appelés récepteurs à basse pression.
- E. mis en jeu quelle que soit la variation de pression artérielle.

**14. Le rein joue un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle :**

- A. à court terme.
- B. à moyen terme.
- C. à long terme.

**15. Le passage en orthostatisme induit :**

- A. une élévation de la pression artérielle.
- B. une bradycardie.
- C. une tachycardie.
- D. une élévation du volume d'éjection systolique.

**16. La circulation pulmonaire est une circulation :**

- A. d'organe.
- B. à haut débit.
- C. à fortes résistances.
- D. à pressions basses.

**17. La circulation coronaire est :**

- A. de type termino-terminale.
- B. identique dans les coronaires droite et gauche.
- C. le siège d'une autorégulation.

Pour les corrections, se reporter à la page 408





# Physiologie rénale **V**

**Jean-Louis Ader**





# Introduction

- I. Relations structures et fonctions
- II. Conséquences de la binéphrectomie
- III. Fonctions du rein

## Objectifs

- Connaître l'anatomie et l'histologie rénales.
- Expliquer les conséquences de la binéphrectomie.
- Identifier les différentes fonctions rénales.

La physiologie du rein ne peut pas être abordée sans connaître l'anatomie et l'histologie car il existe une relation étroite entre la structure et les fonctions.

La suppression de fonction est un moyen classique de mettre en évidence le rôle vital des reins dans la préservation de l'homéostasie hydroélectrolytique.

## I. Relations structures et fonctions

Les fonctions rénales sont strictement dépendantes de la structure des 2 millions de néphrons (environ) et de leur vascularisation. L'anatomie et l'histologie rénales seront supposées connues, en particulier :

- l'organisation et la structure du cortex, de la médullaire et des voies excrétrices hautes ;
- la disposition des formations capillaires glomérulaires et péritubulaires ;
- la disposition des tubes urinifères et leur division en segments tubulaires différenciés ;
- l'existence de deux populations néphroniques : l'une majoritaire (80 %), avec de petits glomérules dans le cortex externe et moyen et des anses de Henlé courtes ; l'autre minoritaire (20 %) avec de gros glomérules dans le cortex interne et des anses de Henle longues, descendant jusqu'à la région papillaire des pyramides.

## II. Conséquences de la binéphrectomie

La binéphrectomie expérimentale détermine la mort de l'animal anurique en quelques jours dans un tableau de « coma urémique ». Ce tableau comprend des signes cliniques (digestifs, neurologiques, respiratoires et cardiovasculaires) et deux types de signes biologiques. D'une part, la rétention de catabolites protidiques exprimée par l'élévation progressive des concentrations plasmatiques d'urée (qui a donné son nom au tableau en dépit de sa faible toxicité ; azotémie normale :  $5 \pm 2,5$  mmol/L), de créatinine (créatininémie normale :  $80 \pm 30$   $\mu$ mol/L) et d'acide urique



## Physiologie rénale

■ En pathologie humaine, la suppression totale des fonctions rénales survient dans deux circonstances différentes.

■ L'insuffisance rénale aiguë : elle est théoriquement réversible car elle résulte de la sidération brutale et provisoire des fonctions de reins antérieurement sains par une agression hémodynamique, infectieuse ou toxique, etc.

■ Et l'insuffisance rénale chronique terminale où la perte de fonction est irréversible : elle résulte de l'évolution en quelques semaines à plusieurs décennies d'une néphropathie vasculaire ou glomérulaire ou tubulo-interstitielle... Utilisés provisoirement dans le premier cas, définitivement dans le second, les procédés d'épuration extrarénale permettent la survie des patients.

(uricémie normale  $240 \pm 100 \mu\text{mol/L}$ ). D'autre part, la rétention beaucoup plus délétère d'eau et d'électrolytes ; l'hyperhydratation globale et l'acidose hyperkaliémique sont responsables des signes cliniques et de la mort.

### III. Fonctions du rein

Le rein forme et excrète l'urine qui est une solution dans l'eau de sels minéraux et de substances organiques. Le rein remplit quatre fonctions principales.

#### A. Fonction d'épuration sélective

C'est la plus évidente. Le rein n'est pas un filtre passif mais un filtre sélectif. Certaines substances plasmatiques sont absentes des urines (glucose, bicarbonates, protéines, acides aminés). Certaines substances plasmatiques sont en grande quantité dans l'urine (urée, créatinine, acide urique, métabolites hormonaux et vitaminiques). Certaines substances absentes du plasma sont présentes dans les urines (ammoniac).

#### B. Fonction de régulation de l'homéostasie hydroélectrolytique

► C'est la fonction la plus importante. Le volume et la composition des urines sont réglés avec précision afin d'annuler les bilans de l'eau et des électrolytes et de maintenir la stabilité des volumes liquidiens de l'organisme.

Volume et composition urinaires peuvent varier entre de larges limites en cas de changement des apports et/ou des pertes extrarénales : de 0,5 à 12 L/24 h pour le volume, de 0 à 1 000 mmol/24 h pour l'excrétion de sodium, de 50 à 1 200 mOsm/kg pour l'osmolalité, et de 4,4 à 8 pour le pH. Cette variabilité préserve l'égalité journalière :

apports = pertes extrarénales + pertes urinaires d'eau et d'électrolytes.

#### C. Fonction « endocrine »

Le rein sécrète différents facteurs dont les actions s'exercent par voie humorale. Les principaux sont la rénine, la vitamine D active et l'érythropoïétine.

#### D. Participation à la régulation de la pression sanguine artérielle

Le rein participe à la régulation rapide (quelques minutes) de la pression artérielle (PA) par les actions hémodynamiques du système rénine-angiotensine. Il assure à lui seul la régulation lente (quelques heures) qui se confond avec la régulation de la volémie.

## POINTS CLÉS

- ▶ La fonction des 2 millions de néphrons est dépendante de leur disposition et de leur structure.
- ▶ Les reins sont des organes vitaux dont la suppression ou l'insuffisance complète entraîne la mort dans un tableau dominé par la rétention hydrosodée et l'acidose hyperkaliémique.
- ▶ Plus importante que sa fonction d'épuration est la fonction rénale de maintien de l'homéostasie hydroélectrolytique.
- ▶ Cette fonction est assurée grâce à la variabilité du volume, de la composition et des propriétés physicochimiques des urines qui sont adaptés dans de larges limites aux changements des apports et des pertes extrarénales.



## 19

# Méthodes d'étude et mécanismes des transferts néphroniques

- I. Méthodes d'étude
- II. Mécanismes des transferts

## Objectifs

- Nommer les transferts d'eau et de substances dissoutes permettant la formation des urines.
- Comprendre, expliquer et savoir utiliser la méthode des clearances rénales.
- Connaître le principe de mesure des transferts maximaux.
- Comprendre et utiliser les expressions absolues et fractionnelles d'excrétion et de réabsorption.
- Connaître les méthodes expérimentales d'étude des fonctions rénales.

Le résultat du fonctionnement rénal est l'*excrétion* des urines qui sont formées en deux temps successifs.

D'abord la *filtration glomérulaire* aboutissant à l'entrée dans les néphrons d'eau et de substances dissoutes formant l'*urine primitive* (ou *glomérulaire*). Puis, les *transferts tubulaires* soit à type de *réabsorption*, soit à type de *sécrétion* qui peuvent être toutes deux actives ou passives. La réabsorption est le transfert tubulaire quantitativement le plus important.

La quantité d'une substance excrétée dans les *urines terminales* (QE mg/min ou mmol/min) est finalement égale à la quantité filtrée (QF), moins la quantité réabsorbée (QR), plus la quantité sécrétée (QS) dans le même temps :

$$QE = QF - QR + QS$$

## I. Méthodes d'étude

### A. Méthodes globales

Elles fournissent des informations indirectes sur l'activité de l'ensemble des néphrons et sont utilisables en exploration fonctionnelle humaine.

#### 1. Méthode des clearances rénales

Soit une substance X excrétée par le rein dont la concentration dans le plasma artériel est Pa mg/L ou mmol/L. La quantité excrétée QE mg/min ou mmol/min est égale :

- d'une part, au produit de la concentration dans les urines  $U$  mg/L ou mmol/L par le débit urinaire dans le même temps  $V$  mL/min ;
- d'autre part, au produit de  $P_a$  par le volume de plasma sanguin qui a été épuré de  $X$  dans la minute. Ce volume est appelé la clearance rénale  $C$  mL/min de la substance  $X$ .

$$QE = U \times V = P_a \times C$$

Si les reins sont les seuls organes à extraire, métaboliser ou excréter  $X$ , la concentration  $P_a$  est égale à la concentration  $P$  dans le sang veineux périphérique.

$$U \cdot V = P \cdot C$$

$$C \text{ mL / min} = \frac{U \cdot V}{P}$$

► La clearance  $C$  (ou coefficient d'épuration plasmatique) d'une substance est le volume théorique (ou virtuel) de plasma entièrement épuré de la substance et qui a fourni la quantité excrétée dans les urines en une minute.  $C$  s'exprime toujours en mL de plasma par minute.

Elle doit être rapportée à la surface corporelle standard de  $1,73 \text{ m}^2$  d'un sujet de  $1,70 \text{ m}$  et  $70 \text{ kg}$  pour pouvoir comparer des sujets de morphologies différentes.

En fait, la clearance rénale d'une substance représente un volume virtuel.

#### Exemple :

Soit une substance  $X$  dont la concentration dans le plasma artériel rénal  $P_a$  est  $200 \text{ mg/L}$  et la clearance de  $150 \text{ mL/min}$ . On supposera que le débit de plasma traversant les reins est  $600 \text{ mL/min}$  (fig. 19.1).

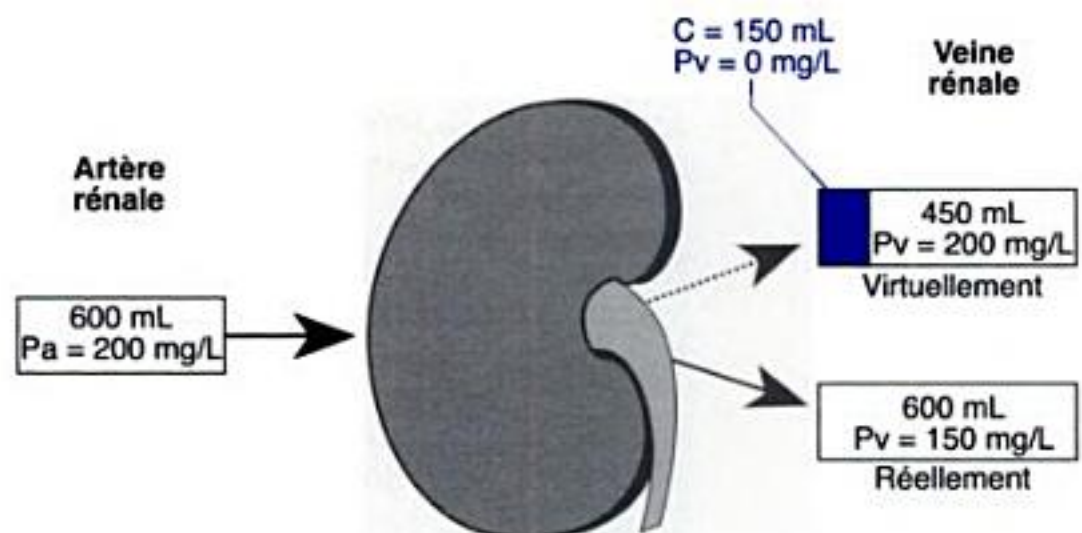


Fig. 19.1

Exemple d'une substance  $X$  dont la clearance  $C_x$  est égale à  $150 \text{ mL/min}$ .

Dans le plasma veineux rénal, il n'y a pas deux volumes fictivement séparés : un volume épuré de  $150 \text{ mL}$  qui est la clearance et dans lequel  $P_x = 0$  ; et un volume de  $450 \text{ mL}$  dans lequel  $P_x$  inchangé =  $200 \text{ mg/L}$ . Il n'y a qu'un seul volume de  $600 \text{ mL}$ , mélange des deux volumes virtuels précédents, dans lequel  $P_x = 150 \text{ mg/L}$ .

Quelques modèles de clearance sont remarquables.



## a. Clearance du glucose

Elle est égale à 0 mL/min quand la glycémie  $P_g$  est inférieure à 10 mmol/L. Tout le glucose filtré est réabsorbé par les tubes rénaux et il n'y a pas de glycosurie.

## b. Clearance de l'acide para-amino-hippurique ou PAH à basse concentration plasmatique

Cet acide aromatique est injecté et perfusé de manière à établir une concentration plasmatique stable inférieure à 40 mg/L. À cette condition de concentration, tout le PAH parvenant aux reins est excrété par filtration et sécrétion (en réalité, 90 % ; voir p. 202). La clearance du PAH mesure le *débit plasmatique rénal effectif* (DPR) soit environ 600 mL/min/1,73m<sup>2</sup>.

## c. Clearance de l'inuline

L'inuline est un polymère du fructose de masse moléculaire 5 200. Elle est injectée et perfusée afin d'établir une concentration plasmatique stable. Ce traceur possède deux propriétés remarquables. L'inuline fait partie des substances qui filtrent « librement », c'est-à-dire dont la concentration dans l'urine primitive  $U_p$  est égale à la concentration dans le plasma  $P$  ; et l'inuline ne subit aucun transfert tubulaire, ni réabsorption ni sécrétion. La quantité excrétée est égale à la quantité filtrée dans le même temps. La clearance de l'inuline mesure le *débit de filtration glomérulaire* (DFG), soit environ 120 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Les clearances de toutes les substances sont comprises entre 0 et la clearance du PAH. Quand une substance filtre librement (et uniquement dans ce cas), la comparaison de sa clearance à celle de l'inuline indique son *transfert tubulaire net* : sécrétion exclusive ou prédominante quand sa clearance est supérieure ; réabsorption exclusive ou prédominante quand sa clearance est inférieure.

2. Transfert maximal ou  $T_m$ 

À concentration plasmatique très élevée, le transfert tubulaire de certaines substances (réabsorption ou sécrétion) est limité à une quantité maximale par minute qui ne peut être dépassée et qu'on appelle  $T_m$ . C'est le cas du glucose et du PAH.

Quand la glycémie est supérieure à 17 mmol/L, la quantité réabsorbée par minute  $Q_R$  représente le  $T_m$  glucose :  $T_m G = Q_F - Q_E$  dans le même temps ou  $T_m G = (DFG \cdot P) - (U \cdot V)$ .

Quand la concentration plasmatique du PAH est supérieure à 200 mg/L, la quantité sécrétée par minute  $Q_S$  représente le  $T_m$  PAH =  $Q_E - Q_F$  ou  $T_m PAH = (U \cdot V) - (DFG \cdot P)$ .

Les  $T_m$  du glucose ou du PAH sont des performances maximales qui évaluent la *masse tubulaire active*.

## 3. Excrétions et réabsorptions fractionnelles

En valeur absolue, la quantité d'une substance excrétée par minute  $Q_E = U \cdot V$

L'excrétion fractionnelle d'une substance filtrant « librement » est l'excrétion absolue exprimée en pourcentage de la quantité filtrée dans le même temps.

$$EF \% = \frac{QE}{QF} \times 100 = \frac{U \cdot V}{DFG \cdot P} \times 100$$

Inversement, la réabsorption fractionnelle de cette substance  $RF \% = 100 - EF \%.$

Ces expressions fractionnelles sont largement employées pour décrire l'excrétion urinaire des substances et leurs transferts spécifiques au niveau des différents segments tubulaires.

#### Exemple du sodium :

Si la concentration urinaire du sodium est 100 mmol/L et le débit urinaire 1 mL/min,  $QE = U \cdot V = 100 \text{ mmol/L} \times 0,001 \text{ L/min} = 0,1 \text{ mmol/min}.$

Si la natrémie est 140 mmol/L et le DFG 100 mL/min,  $QF = P \cdot DFG = 140 \text{ mmol/L} \times 0,1 \text{ L/min} = 14 \text{ mmol/min}.$

$$EF_{Na} = (0,1/14) \times 100 = 0,7 \%$$

$$RF_{Na} = 100 - 0,7 = 99,3 \%$$

Moins de 1 % de la masse filtrée de sodium est excrété, plus de 99 % sont réabsorbés.

## B. Méthodes expérimentales

Elles permettent l'étude directe des transferts au niveau d'un néphron ou d'un segment de néphron. La première méthode utilisée a été la *diurèse interrompue* ou *stop-flow* : l'écoulement urinaire est momentanément interrompu chez un animal en surcharge hydrique ; lorsque cet écoulement est rétabli, les urines sont recueillies par fractions successives et chaque fraction est supposée avoir pour origine un segment néphronique différent.

Cette méthode peu précise a été périmée par le développement des *microméthodes* et des *microdosages*. Ces nombreux procédés expérimentaux ont pour base commune l'introduction, à travers la surface externe ou hilare du rein, de micropipettes dans les différentes parties des néphrons (chambres glomérulaires, segments tubulaires) et dans les capillaires intrarénaux (glomérulaires et péri-tubulaires). Ces micropipettes permettent la mesure des pressions (micromanométrie), le recueil urinaire (microponction), l'introduction de solutions dans les néphrons suivie de leur récupération (microperfusion), le repérage et l'isolement de segments néphroniques (microdissection), les mesures localisées de différences de potentiel (microvoltmétrie) ou de pression osmotique (microcryoscopie), etc.

Il existe une variété infinie de combinaisons de ces microméthodes. Elles ont permis d'élaborer une nouvelle physiologie rénale, analytique et topographique.



## II. Mécanismes des transferts

### A. Transferts passifs

La filtration glomérulaire est un transfert passif selon un gradient de pression hydrostatique. Certains transferts tubulaires sont des transferts passifs par diffusion simple ou facilitée selon des gradients de concentration ou de potentiel électrique ou (pour l'eau) de pression osmotique.

Ces transferts tubulaires passifs empruntent deux voies. Par la *voie transcellulaire*, les transferts ont lieu à travers la membrane apicale, le cytoplasme et la membrane basolatérale des cellules épithéliales ; l'eau et les ions sont transférés à travers des canaux spécifiques ; les solutés non ionisés sont transférés par diffusion facilitée *via* des protéines membranaires de transport. Par la *voie paracellulaire*, le transfert a lieu entre la lumière et l'interstitium à travers les espaces intercellulaires qui sont plus ou moins poreux selon les segments tubulaires.

### B. Transports actifs

Les *transports actifs primaires* d'ions résultent d'une activité membranaire consommatrice d'énergie qui met en jeu différentes enzymes ATPasiques apicales ou basolatérales. Le débit d'un tel transfert est souvent limité (ex :  $T_m$ ).

Le transfert passif de l'ion selon le gradient de concentration créé par le transport actif primaire peut entraîner le *transfert secondaire* d'autres solutés dans le même sens que l'ion (cotransport) ou en sens inverse (antiport ou échangeur).

## POINTS CLÉS

- ▶ La méthode des clearances est la principale méthode globale d'étude des fonctions rénales.
- ▶ La clearance d'une substance est le volume virtuel de plasma sanguin épuré de la substance par unité de temps et d'où provient la quantité excrétée dans les urines.
- ▶ Les microméthodes et les microdosages ont donné naissance à la physiologie rénale moderne analytique et topographique.
- ▶ Les néphrons sont le siège d'une grande variété de transferts passifs et de transports actifs.

# Circulation rénale

20

- I. Particularités vasculaires
- II. Débit rénal
- III. Pressions et résistances
- IV. Régulation

## Objectifs

- Connaître la mesure et les caractéristiques particulières du débit sanguin rénal.
- Connaître les caractères remarquables des pressions sanguines et des résistances vasculaires dans le rein.
- Comprendre et expliquer les mécanismes intrinsèques et extrinsèques de régulation de la circulation rénale.
- Connaître l'organisation, la régulation et les actions du système rénine-angiotensine.

Composante particulière de la grande circulation, la circulation rénale présente plusieurs caractéristiques remarquables qui conditionnent largement les fonctions rénales.

## I. Particularités vasculaires

La circulation intrarénale comporte deux réseaux capillaires successifs : le réseau artérioartériel glomérulaire, puis le réseau artérioveineux péri-tubulaire (réseau « admirable »). La vascularisation tubulaire est donc exclusivement postglomérulaire. La vascularisation corticale (*via* les artères interlobulaires qui donnent naissance aux artéioles afférentes des glomérules) est dense et abondante. La vascularisation médullaire est seulement assurée par les vaisseaux droits qui naissent des artéioles efférentes des glomérules du cortex interne. Elle est pauvre et ténue. Cette disposition permet de considérer qu'il existe trois microcirculations différentes dans le rein : glomérulaire, postglomérulaire corticale et postglomérulaire médullaire.

Chaque néphron comporte une formation complexe sécrétrice de la rénine : l'appareil juxtaglomérulaire (AJG). Chaque AJG est constitué par les cellules myoépithéliales de la paroi de l'artéiole afférente glomérulaire, par la *macula densa* (portion différenciée du tubule distal au contact du pôle vasculaire du glomérule correspondant) ; et par le lacis cellulo-conjonctif qui prolonge le mésangium glomérulaire dans l'espace triangulaire limité par les deux artéioles glomérulaires et la *macula densa*.



## II. Débit rénal

### A. Débit plasmatique rénal et débit sanguin rénal

En pratique humaine, le débit plasmatique rénal (DPR) est mesuré par la clearance du PAH à basse concentration plasmatique (voir p. 198) :

$$\text{DPR} = C . \text{PAH} = 600 \text{ mL/min/1,73 m}^2$$

Le débit sanguin rénal (DSR) peut être calculé à partir du DPR et de l'hématocrite (Hct %) :

$$\text{DSR} = \frac{\text{DPR} \times 100}{100 - \text{Hct}} = 1\ 000 \text{ à } 1\ 200 \text{ mL/min/1,73 m}^2$$

► Le caractère remarquable du DSR est son énormité par rapport au poids de l'organe.

Un tel débit représente 4 mL/min/g de tissu rénal à l'état de repos soit 5, 8 et 100 fois plus, respectivement, que les perfusions myocardique, cérébrale et musculaire. Ce caractère est mis en exergue par le calcul de la fraction rénale (FR), pourcentage du débit cardiaque de repos destiné au rein :

$$\text{FR} = (\text{DSR}/\text{DC}) \times 100 = 20 \text{ à } 25 \%,$$

alors que les reins ne représentent que 0,4 % du poids corporel.

Chez un même sujet, le débit sanguin rénal varie avec l'activité (voir p. 204) et les apports alimentaires : un apport protéique important provoque une augmentation transitoire du débit sanguin rénal.

Considérant des sujets différents, il diminue régulièrement avec l'âge à partir de 30 ans (– 40 % à 70-80 ans) et augmente au cours de la grossesse (+ 40 % au 3<sup>e</sup> trimestre) ; en cas de néphrectomie unilatérale, le débit sanguin rénal du rein restant augmente de 50 à 80 % en quelques semaines.

### B. Distribution intrarénale

Le débit sanguin rénal n'est pas distribué également à toutes les parties du rein. Différentes méthodes évaluent cette distribution inégale.

#### 1. Clearance du PAH corrigée par l'extraction

L'extraction du PAH (E . PAH) est la différence de concentration du PAH entre le sang artériel et le sang veineux rénal, exprimée en pourcentage de la concentration artérielle.

$$\text{E . PAH} = \frac{\text{Pa} - \text{Pv}}{\text{Pa}} \times 100 = 90 \% \text{ normalement}$$

Les 10 % qui échappent à l'extraction rénale correspondent au PAH contenu dans le sang destiné à la médullaire, la capsule et la graisse péri-rénale puisque l'extraction par le cortex est théoriquement totale. La clearance du PAH non corrigée par l'extraction (600 mL/min) ne représente que 90 % du DPR total : c'est le *débit plasmatique rénal « effectif »*, utilisé en pratique courante et qui correspond au débit plasmatique cortical. La



clearance du PAH corrigée par l'extraction (660 mL/min) correspond au débit plasmatique rénal total ; il est rarement évalué parce que le calcul de  $E_{PAH}$  nécessite un cathétérisme de la veine rénale pour mesurer la concentration veineuse rénale.

## 2. Autres méthodes

Les méthodes d'élu­tion isotopique (*wash out*) d'indicateurs gazeux diffusibles ( $^{133}\text{Xe}$  ou  $^{85}\text{Kr}$ ) injectés dans l'artère rénale sont de moins en moins utilisées. En revanche, on assiste à l'émergence des méthodes d'imagerie fonctionnelle grâce aux progrès simultanés de la cadence de prise des clichés et de la puissance informatique de traitement des images. Après l'injection d'un produit de contraste dans l'artère rénale, le scanner tomographique computerisé fournit, en temps réel, des images permettant le calcul du débit rénal et l'appréciation de sa distribution. La tomographie par émission de positons et l'imagerie par résonance magnétique permettent aussi l'étude de la vascularisation intrarénale.

## C. Consommation rénale d'oxygène

Il existe une dissociation remarquable entre la forte consommation rénale d'oxygène (8 % de celle de l'organisme au repos) et la faible désaturation artérioveineuse rénale : 1,5 mL/100 mL de sang (la désaturation moyenne de l'organisme au repos est environ 5 mL/100 mL de sang).

► L'association d'une forte consommation et d'une faible désaturation indique que le débit sanguin rénal surabondant excède les besoins nutritionnels de l'organe. La circulation rénale est une circulation plus fonctionnelle que nourricière.

La consommation d'oxygène est principalement justifiée par la réabsorption tubulaire active du sodium (1 mmol d' $\text{O}_2$  pour réabsorber 30 mEq de  $\text{Na}^+$ ).

## III. Pressions et résistances

L'examen des pressions sanguines dans les différents segments vasculaires intrarénaux fournit trois informations importantes :

- la pression hydrostatique du sang  $P_{cg}$  est exceptionnellement élevée (50 mmHg) dans les capillaires glomérulaires, supérieure à la pression oncotique des protéines  $\Pi_c$  ;
- la pression hydrostatique sanguine est exceptionnellement basse (10 mmHg) dans les capillaires péri­tubulaires, inférieure à la pression oncotique des protéines ;
- la pression sanguine diminue fortement au niveau des arté­rioles afférentes et efférentes des glomérules.

► Les principales résistances intrarénales à l'écoulement du sang sont pré- et postglomérulaires. La régulation du débit rénal est une régulation de la vasomotricité de ces arté­rioles.



## IV. Régulation

Une double régulation s'exerce sur les résistances et la circulation rénales : une régulation intrinsèque ou autorégulation, qui protège dans une large mesure la circulation rénale des variations de la PA ; et une régulation extrinsèque neurohormonale classique

### A. Autorégulation

Le débit sanguin rénal est presque stable quand la pression sanguine artérielle (PA) moyenne varie entre 80 et 160 mmHg chez un sujet au repos allongé et normovolémique (fig. 20.1).

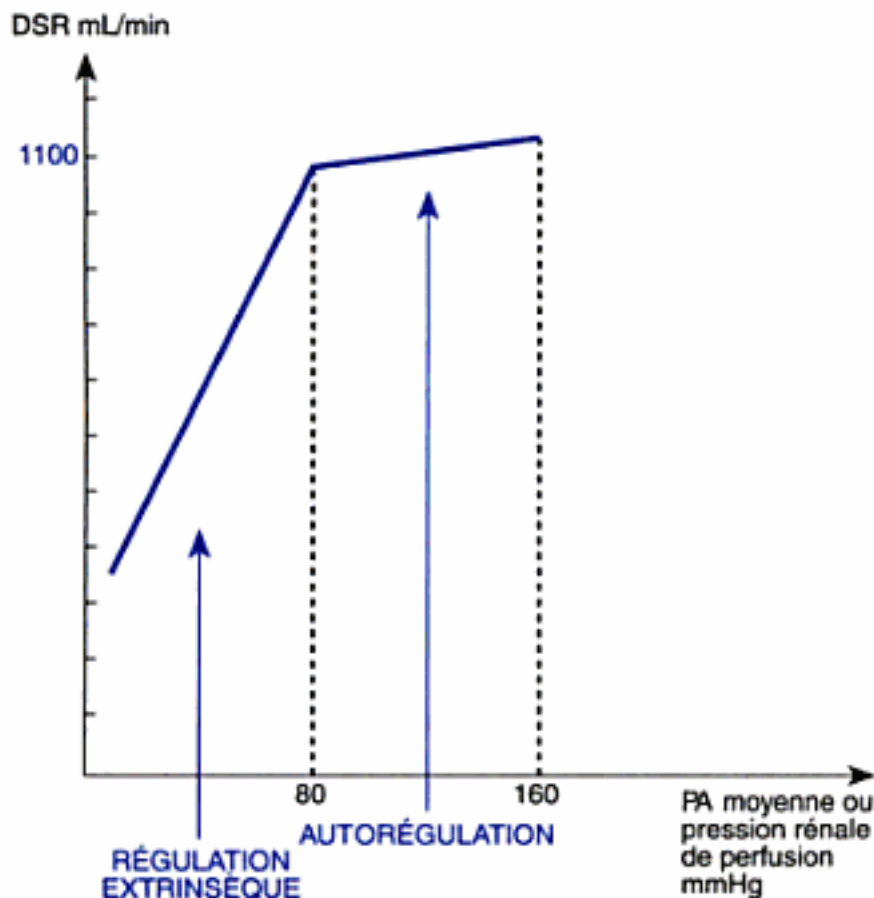


Fig. 20.1  
Régulation du débit sanguin rénal.

C'est une autorégulation ou régulation intrinsèque parce qu'elle persiste en l'absence de toute influence nerveuse ou hormonale (rein dénervé, greffé ou perfusé). L'autorégulation implique une variation des résistances intrarénales (surtout afférentes) de même sens et proportionnelle à celle de la pression rénale de perfusion. Elle résulte principalement des propriétés particulières de la paroi des artéioles intrarénales (théorie myogénique) : la tension développée par les fibres musculaires lisses pariétales varie comme la pression transmurale qu'elles supportent. L'élévation de la pression induit une diminution du rayon et une augmentation des résistances. La diminution de la pression induit une augmentation du rayon et une diminution des résistances.

### B. Régulation extrinsèque

Une régulation extrinsèque classique intervient quand l'une ou l'autre des conditions de l'autorégulation (PA > 80 mmHg, normovolémie et repos physiologique) n'est pas remplie. L'orthostatisme, l'activité, l'exposition aux agressions, l'hypovolémie ou la diminution de la pression artérielle

au-dessous de 80 mmHg sont des circonstances qui entraînent l'activation, à des degrés divers, des systèmes neurohormonaux vasoconstricteurs. Par exemple, quand la pression artérielle devient inférieure à 80 mmHg, le débit sanguin rénal diminue proportionnellement selon une relation à peu près directe entre ces deux variables (voir fig. 20.1). Les relations entre pression de perfusion, débit sanguin et résistance rénale dans la zone de régulation extrinsèque sont donc inverses de celles de la zone d'autorégulation. En cas de chute de PA au-dessous de 80 mmHg, les systèmes vasoconstricteurs extrinsèques déterminent une augmentation des résistances rénales et une diminution du DSR.

Deux systèmes neurohormonaux principaux participent à la régulation extrinsèque.

### 1. Système neuroadrénergique

Les vaisseaux intrarénaux reçoivent un riche contingent de fibres postganglionnaires orthosympathiques. L'innervation  $\Sigma$  est issue des segments médullaires D4 à L3 et est contenue dans les nerfs splanchniques. Les artéioles sont aussi sensibles aux effets des catécholamines circulantes. Une particularité remarquable de l'innervation sympathique rénale est *de ne pas exercer d'action tonique vasoconstrictrice*. Le système neuroadrénergique n'exerce ses effets constricteurs de type  $\alpha$  1 sur le rein que dans les circonstances d'urgence déjà citées qui entraînent son activation.

### 2. Système rénine-angiotensine

Les vaisseaux rénaux sont particulièrement sensibles à l'angiotensine II : les actions rénales sont observées avec des concentrations plasmatiques ( $10^{-12}$  mol/L) remarquablement inférieures à celles des actions extrarénales ( $10^{-9}$  à  $10^{-10}$  mol/L) (fig. 20.2).

Ces deux systèmes développent des actions concordantes qui tendent à réduire le débit sanguin rénal. Leurs actions ubiquitaires ne sont pas limitées aux reins mais concernent l'ensemble de la circulation.

■ *Si la chute de pression artérielle moyenne est importante et prolongée, on peut atteindre la pression critique de fermeture des artéioles intracorticales à parois riches en fibres musculaires lisses : elles se ferment, déterminant un état d'ischémie corticale, un arrêt de la filtration glomérulaire et une insuffisance rénale aiguë anurique.*



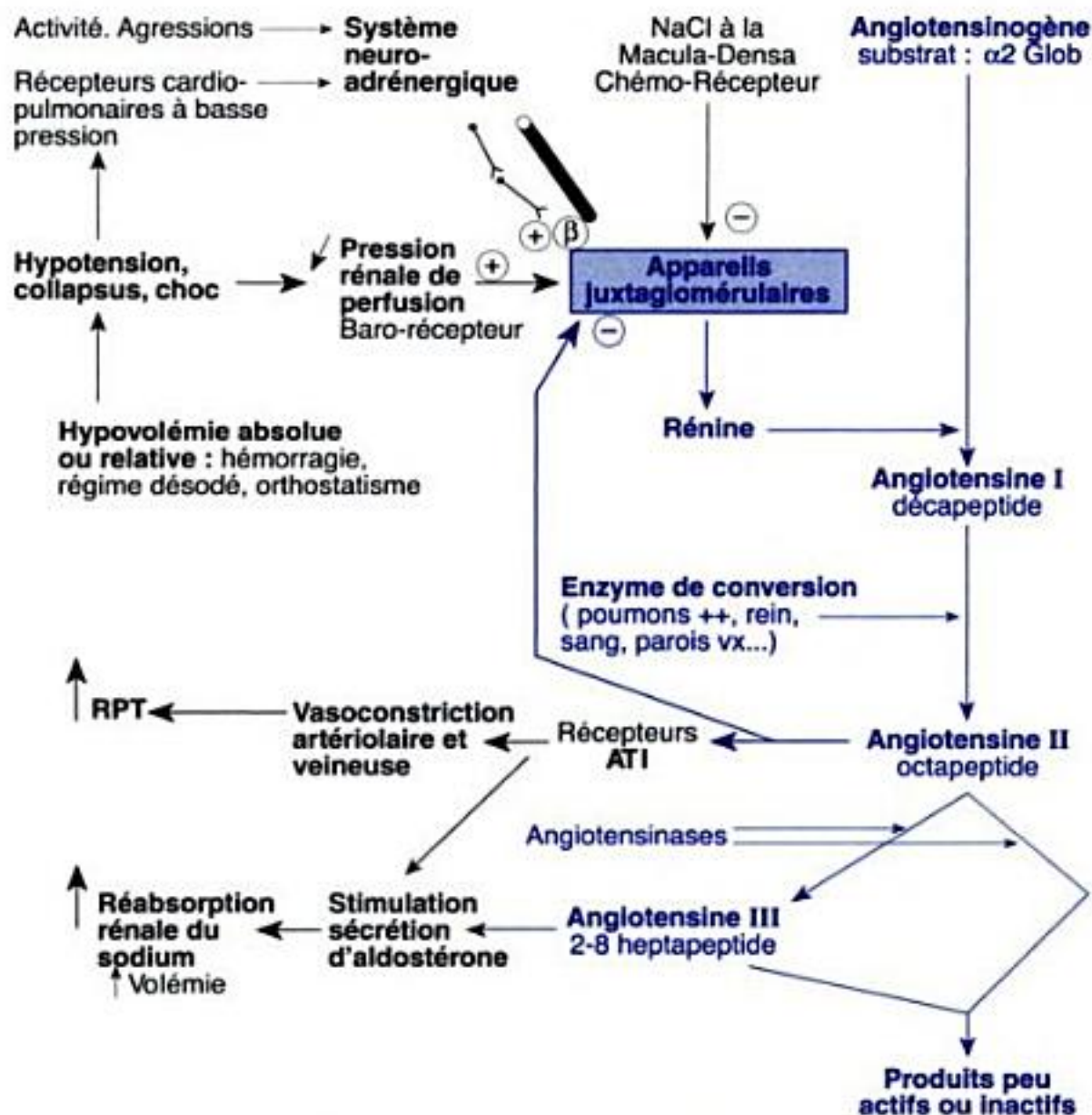


Fig. 20.2  
Constitution, régulation et actions du système rénine-angiotensine.

Autres actions de l'angiotensine II :

- Activation neuroadrénergique centrale et périphérique
- Action directe sur l'épithélium tubulaire
- Stimulation de la sécrétion d'ADH
- Soif
- Facteur de croissance pour les myocytes cardiaques et vasculaires

► L'autorégulation permet une relative indépendance de la circulation rénale vis-à-vis de la circulation systémique générale. Au contraire, la régulation extrinsèque neurohormonale se superpose ou se substitue à l'autorégulation pour faire participer la circulation rénale aux adaptations cardiovasculaires générales dans les conditions d'urgence.

## POINTS CLÉS

- Les particularités de la circulation rénale conditionnent les fonctions néphroniques.
- L'énormité du DSR et la faible désaturation rénale en oxygène caractérisent une circulation plus fonctionnelle que nourricière.
- La régulation porte sur les résistances des artérioles pré- et postglomérulaires.
- L'autorégulation rend la circulation rénale partiellement indépendante de la circulation systémique.
- Hors des conditions d'autorégulation, les systèmes neurohormonaux extrinsèques font participer la circulation rénale aux adaptations circulatoires systémiques.



# Filtration glomérulaire

- I. **Urine primitive**
- II. **Pression de filtration**
- III. **Propriétés du filtre glomérulaire**
- IV. **Débit de filtration glomérulaire**
- V. **Régulation**
- VI. **Altérations de la filtration glomérulaire**

## Objectifs

- Connaître la composition de l'urine primitive.
- Connaître les déterminants de la pression de filtration glomérulaire.
- Connaître les déterminants de la filtrabilité de l'eau et des substances dissoutes.
- Connaître les méthodes de mesure et d'évaluation du débit de filtration.

La filtration glomérulaire (FG) est le premier temps de la formation des urines, c'est-à-dire l'entrée de l'urine primitive ou glomérulaire dans les néphrons.

## I. Urine primitive

L'urine glomérulaire est un ultrafiltrat plasmatique : mêmes concentrations en électrolytes et en substances dissoutes, mêmes propriétés physicochimiques que le plasma et quasi-absence de protéines. Cette affirmation doit être nuancée. L'urine primitive contient 200 à 300 mg/L de protéines qui sont ensuite presque entièrement réabsorbées au niveau tubulaire. En raison de la non-filtration des anions protéiques, les anions non protéiques ( $\text{Cl}^-$  et  $\text{HCO}_3^-$ ) sont un peu plus concentrés dans l'urine primitive que dans le plasma. Les concentrations du calcium et du magnésium sont inférieures à celles du plasma parce que les fractions liées aux protéines ne filtrent pas.

Le débit filtré dépend de deux facteurs, la pression de filtration (Pf) et le coefficient d'ultrafiltration (Kf) :

$$\text{DFG} = \text{Pf} \times \text{Kf}.$$

## II. Pression de filtration

C'est la résultante de trois forces : la pression hydrostatique du sang dans les capillaires glomérulaires ( $\text{P}_{\text{cg}}$ ) qui favorise la filtration, la pression



oncotique des protéines dans les capillaires glomérulaires ( $\Pi_c$ ) et la pression hydrostatique dans les néphrons ( $P_t$ ) qui s'opposent à la filtration :

$$P_f = P_{cg} - \Pi_c - P_t \text{ (fig. 21.1).}$$

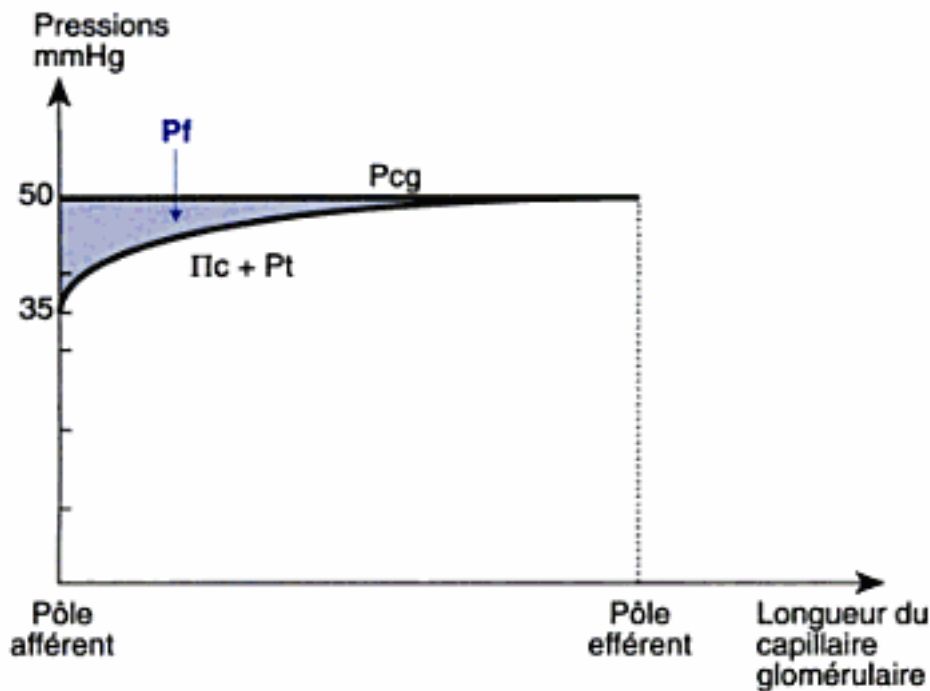


Fig. 21.1  
Évolution des pressions dans les capillaires glomérulaires.

Au pôle afférent des capillaires,  $P_{cg} = 50$  mmHg,  $\Pi_c = 25$  mmHg,  $P_c = 10$  mmHg et la  $P_f$  vaut 15 mmHg. La pression de filtration décroît le long des capillaires glomérulaires parce que  $\Pi_c$  augmente progressivement. Cette augmentation est due à la non-filtration des protéines qui se concentrent dans un volume plasmatique réduit d'environ  $1/5^e$  (le volume de l'urine primitive). Au pôle efférent des capillaires,  $\Pi_c = 40$  mmHg et la  $P_f$  vaut 0. On admet, chez l'homme, cette annulation de la force de filtration (filtration « en équilibre des pressions »).

► La filtration glomérulaire est un cas particulier des échanges capillaires puisque le transfert est unidirectionnel : filtration sans réabsorption en raison de la valeur exceptionnellement élevée de  $P_{cg}$ .

### III. Propriétés du filtre glomérulaire

Le « filtre » ou « membrane de filtration » glomérulaire est une structure hétérogène, d'épaisseur inférieure à  $0,5 \mu\text{m}$ , constituée par l'accolement de trois couches : l'endothélium capillaire fenêtré, la membrane basale et les cellules podocytaires de l'épithélium viscéral de la capsule de Bowman.

#### A. Filtration de l'eau

Le coefficient d'ultrafiltration est le  $K_f = A \times k$  où  $A$  est la surface du filtre et  $k$  la perméabilité hydraulique.

Chez l'homme, la surface totale de filtration ( $A$ ) est évaluée à environ  $0,27 \text{ m}^2$ . Il n'y a pas d'alternance mais une hétérogénéité glomérulaire : le débit de filtration glomérulaire individuel des gros glomérules du cortex interne est plus élevé que celui des petits glomérules du cortex externe et moyen.

La *perméabilité hydraulique* ( $k$ ), exprimée en nL d'eau/sec/mmHg/cm<sup>2</sup>, est remarquablement élevée, 50 fois supérieure à celle des capillaires musculaires. Cette haute perméabilité à l'eau explique la valeur considérable du débit de filtration.

## B. Filtration des solutés

Le problème majeur est celui de la *perméabilité aux substances dissoutes*. La filtrabilité des molécules dépend avant tout de leur taille. La filtrabilité est exprimée par le rapport des concentrations dans l'urine primitive et dans le plasma (tableau 21.I).  $U_p/P = 1$  (filtration « libre ») pour les molécules de poids moléculaire  $\leq 5\,000$ . Ce rapport diminue pour les molécules dont la masse est supérieure. La limite de non-filtration correspond à l'albumine du sérum.

Tableau 21.I. Filtrabilités moléculaires

	Poids moléculaire	Filtrabilité ( $U_p/P$ )
Eau	18	1
Urée	60	1
Glucose	180	1
Inuline	5 200	0,98
Myoglobine	17 000	0,75
Hémoglobine	68 000	0,03
Sérum-albumine	69 000	< 0,01

La forme et la charge électrique des molécules de solutés influencent aussi la filtration. À masses identiques, la filtrabilité des molécules linéaires est supérieure à celle des molécules globulaires. À rayons moléculaires identiques, la filtrabilité des molécules neutres et, surtout, cationiques est supérieure à celle des molécules anioniques. Les charges négatives du filtre participent normalement à l'imperméabilité aux anions protéiques.

Ces données ont permis de construire des modèles physiques du filtre glomérulaire ; le plus satisfaisant est biporeux, avec une majorité de pores fins et quelques pores plus larges.

Cependant, le mécanisme intime du passage des molécules à travers les structures de filtration demeure incertain pour deux raisons. La première est l'absence de pores : la membrane basale ne présente aucune solution de continuité et les espaces entre les pédicelles de l'épithélium podocytaire sont fermés par des « diaphragmes de fente ». La seconde est la disposition paradoxale des structures de filtration : l'emploi de traceurs électro-opaques ou enzymatiques de masses croissantes a montré que la structure la plus perméable est l'endothélium interne alors que la moins perméable est l'épithélium podocytaire externe.

La filtration glomérulaire peut paraître, *a priori*, un processus simple, régi par des forces mécaniques. C'est, en fait, un transfert complexe qui suscite d'intenses efforts de recherche parce que la physiopathogénie et le traitement des néphropathies glomérulaires dépendent de sa compré-



hension. Dans ce cadre, l'organisation moléculaire et le rôle fonctionnel des diaphragmes de fente (la couche du filtre la moins poreuse) viennent d'être mieux compris grâce à la découverte des protéines constitutives (la principale est la néphrine) et de leur influence régulatrice sur la signalisation intracellulaire des podocytes.

#### IV. Débit de filtration glomérulaire

Il est mesuré par la clearance des substances filtrant librement ( $U_p/P = 1$ ) et ne subissant ni réabsorption, ni sécrétion tubulaires (voir p. 198).

##### A. Clearance de l'inuline

C'est la méthode de référence. L'inuline est un polymère du fructose de masse moléculaire 5 200 Da.

$$C . \text{ inuline} = 120 \text{ mL/min/1,73 m}^2$$

##### B. Clearance de la créatinine endogène

Très utilisée en pratique clinique, elle est mesurée sur 24 heures en hydratant le sujet. La créatinine est un métabolite du phosphagène musculaire dont la concentration plasmatique est peu influencée par les apports protidiques (contrairement à l'urée). Cependant, elle surestime le débit de filtration glomérulaire (DFG) réel parce que la créatinine est légèrement sécrétée par les tubes :

$$\frac{C . \text{ créatinine}}{C . \text{ inuline}} = 1,2 \text{ à DFG normal}$$

Cette surestimation est encore plus importante quand le débit de filtration glomérulaire est inférieur à la normale : le rapport devient 1,6 s'il est compris entre 40 et 80 mL/min, et 1,9 s'il est inférieur à 40 mL/min.

##### C. Clearance de la créatinine calculée

Une valeur approchée de la clearance de la créatinine peut être calculée à partir de la créatininémie, de l'âge et du poids par la *formule de Cockcroft et Gault*.

$$C . \text{ Créat mL/min} = \frac{K \times \text{Poids en kg} \times (140 - \text{Âge années})}{P . \text{ Créat } \mu\text{mol/L}}$$

K = 1,23 chez les hommes et 1,04 chez les femmes

##### D. Procédés de mesure sans recueil d'urines

Ils utilisent des traceurs inertes ou marqués (polyfructosan S, iohexol,  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ,  $^{125}\text{I-iodohalamate}$ ). La clearance est calculée à partir de la pente de décroissance de la concentration ou de l'activité plasmatique du traceur représentée en coordonnées semi-logarithmiques.

La *fraction de filtration* (FF) est calculée à partir du débit de filtration glomérulaire et du débit plasmatique rénal effectif :

$$FF = \frac{\text{DFG}}{\text{DPR}} \times 100 = 16 \text{ à } 20 \%$$

## B. Modifications chroniques

Les glomérulopathies ont deux conséquences principales.

La première est *une augmentation de la perméabilité du filtre glomérulaire* avec protéinurie et/ou hématurie. Quand elle dépasse 300 mg/24 h, une protéinurie est qualifiée par son débit et par sa sélectivité. L'altération glomérulaire est d'autant plus grave quand la protéinurie est abondante et non sélective, c'est-à-dire comporte des protéines de haute masse moléculaire.

La seconde est *une diminution de la surface de filtration* : le débit de filtration glomérulaire diminue en proportion de la surface. Sa réduction entraîne une rétention progressive des catabolites azotés et une augmentation de leur concentration plasmatique. Mieux que l'azotémie, la créatininémie (normalement 80 à 90  $\mu\text{mol/L}$ ) est un bon index du débit de filtration glomérulaire en pratique clinique. Une relation statistique satisfaisante unit la diminution du débit de filtration glomérulaire et l'élévation de la créatininémie. Elle est de forme hyperbolique ; on considère que la créatininémie double à chaque réduction de 50 % du débit de filtration glomérulaire : 90  $\mu\text{mol/L}$  à DFG 120 mL/min, 180  $\mu\text{mol/L}$  à DFG 60 mL/min, 360  $\mu\text{mol/L}$  à DFG 30 mL/min, 720  $\mu\text{mol/L}$  à DFG 15 mL/min, etc. L'élévation de la concentration sérique de la cystatine C (un inhibiteur des protéinases produit par toutes les cellules nucléées) s'est récemment révélée un témoin sensible des réductions du DFG.

■ Un DFG inférieur à 5-10 mL/min ne permet plus d'assurer la fonction homéostatique rénale et implique le recours aux procédés d'épuration extrarénale.

## POINTS CLÉS

- ▶ À quelques détails près, l'urine primitive est un ultrafiltrat plasmatique.
- ▶ La filtration glomérulaire est un transfert régi mécaniquement par des forces de pression assurant un DFG massif.
- ▶ C'est aussi un transfert complexe de substances dissoutes à travers le filtre glomérulaire hétérogène selon des mécanismes encore à l'étude.
- ▶ La filtration glomérulaire est réglée par les mêmes mécanismes que les débits sanguin et plasmatique rénaux.



# Transferts tubulaires

- I. **Caractères généraux**
- II. **Réabsorption tubulaire active**
- III. **Réabsorption tubulaire passive : l'urée**
- IV. **Sécrétion tubulaire active**
- V. **Sécrétion tubulaire passive : bases et acides faibles**

## Objectifs

- Comprendre le rôle homéostasique des transferts tubulaires variables.
- Connaître l'excrétion rénale des substances réabsorbées selon un mécanisme à seuil et à  $T_m$ .
- Connaître les mécanismes d'excrétion rénale de l'urée.
- Comprendre la diffusion non ionique des bases et acides faibles.

Les transferts tubulaires constituent le second temps de la formation des urines.

Des cellules épithéliales bordées par une membrane basale forment le tube urinaire des néphrons. Elles sont dites polarisées parce que la membrane plasmique comprend deux parties dont les propriétés sont différentes : la membrane apicale du côté urinaire et la membrane basolatérale du côté de l'interstitium et des capillaires. Deux cellules voisines sont en contact au niveau d'une partie différenciée de la membrane qui ceinture chacune d'elles. Ce contact constitue une jonction intercellulaire plus ou moins serrée.

Le transfert des substances peut emprunter deux voies : soit la voie transcellulaire à travers la membrane apicale, le cytoplasme et la membrane basolatérale ; soit la voie paracellulaire à travers l'espace et la jonction intercellulaires.

Les 20 à 45 mm de chaque tube (au total, environ 70 km) sont divisés en segments successifs caractérisés par l'ultrastructure des cellules épithéliales et par leur équipement en enzymes et en protéines membranaires de transport : canaux, perméases, pompes, cotransporteurs et échangeurs.

## I. Caractères généraux

### A. Démonstration des transferts

La comparaison des débits et des compositions de l'urine primitive et de l'urine terminale démontre que le transfert tubulaire prédominant est la réabsorption massive de la plus grande partie du filtrat glomérulaire. Le débit urinaire passe de 173 L à environ 1 L à 1,5 L/24 h, le débit de



sodium de 24 000 à 150 mmol/24 h. La totalité du glucose et des bicarbonates filtrés est réabsorbée. Quelques rares substances sont sécrétées.

### B. Rôle homéostasique

La filtration glomérulaire est relativement stable en dépit des variations d'apports ou de pertes extrarénales. Ce sont les transferts tubulaires qui déterminent principalement le volume et la composition des urines terminales afin de maintenir la nullité des bilans et l'équilibre hydroélectrolytique.

► La réabsorption tubulaire variable est le mécanisme principal de la fonction rénale de régulation homéostasique.

Dans ce chapitre seront traités des exemples de transferts tubulaires à l'exclusion de ceux de l'eau et des électrolytes.

## II. Réabsorption tubulaire active

### A. Glucose

C'est le prototype des substances réabsorbées activement suivant un mécanisme dit à seuil et à  $T_m$  (fig. 22.1). À concentration plasmatique normale (5,5 mmol/L), tout le glucose filtré est réabsorbé et il n'y a pas de glycosurie (le rein ne règle pas la glycémie). Quand, à DFG constant, on élève la glycémie au-dessus d'un seuil minimal ou d'apparition ( $\approx 10$  mmol/L), une glycosurie apparaît. Au-dessus d'un seuil maximal ( $\approx 17$  mmol/L), la capacité maximale de réabsorption de tous les néphrons est mise en jeu et la glycosurie varie en proportion de la glycémie. Dans ces conditions, le  $T_mG$  est atteint  $\approx 2$  mmol/min.

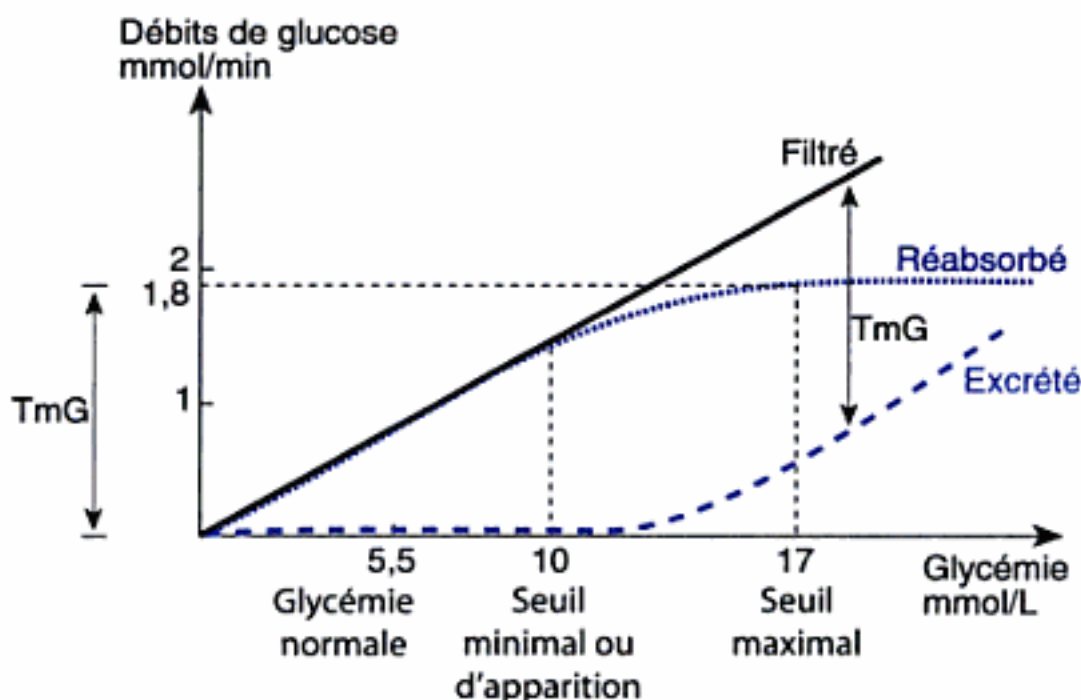


Fig. 22.1  
Excrétion rénale du glucose.

La quasi-totalité du glucose (95 %) est réabsorbée au niveau du tubule proximal (TP). L'entrée luminale est un cotransport actif secondaire *via* les



La haute diffusibilité de l'urée est due à la facilitation du transfert par des UT (*urea transporters*) récemment identifiés. UT1 est le transporteur du pôle apical des cellules du canal collecteur terminal ; son expression est stimulée par l'ADH et il permet le recyclage intramédullaire de l'urée. UT2 est aux pôles luminal et basal des cellules de la branche descendante de l'anse de Henlé. UT3 est le transporteur des vasa recta descendants (et des hématies). Un renouveau d'intérêt pour les transferts intrarénaux de l'urée est justifié par leurs relations complexes avec :

- l'excrétion hydrique : le recyclage intramédullaire des canaux collecteurs aux branches descendantes des anses urinaires et capillaires est intensifié par la restriction hydrique et l'ADH, participant au gradient osmotique corticopapillaire et à la concentration des urines (voir p. 220) ;
- la filtration glomérulaire : un apport protidique massif ou un régime hyperprotidique provoquent une augmentation transitoire ou chronique du débit de filtration glomérulaire (« hyperfiltration glomérulaire ») qui, *via* des mécanismes indirects, peut résulter de l'excrétion d'une charge uréique accrue.

#### IV. Sécrétion tubulaire active

Cette fonction d'excrétion, probablement vestige d'un processus de détoxication, concerne principalement des anions ou des cations organiques et des substances exogènes. Plusieurs systèmes de transport sont connus dont celui de la créatinine. Un autre concerne différentes substances sécrétées suivant un mécanisme à seuil et à  $T_m$  : colorants, acides organiques (en particulier le PAH dont on mesure le  $T_m$  à concentration plasmatique élevée), antibiotiques, sulfamides, produits iodés (c'est le principe de l'urographie intraveineuse).

#### V. Sécrétion tubulaire passive : bases et acides faibles

C'est la *diffusion non ionique ou piégée des bases et des acides faibles* qui dépend du pH et du débit de l'urine tubulaire. La forme neutre, très diffusible, de la substance passe des cellules épithéliales dans l'urine tubulaire en fonction d'un gradient de concentration d'autant plus important que le débit urinaire est plus élevé (et donc, la concentration intratubulaire plus basse).

Quand la substance est une base faible (les antipaludéens de synthèse et l'ammoniac  $NH_3$ ), sa diffusion est aussi stimulée par l'abaissement du pH urinaire. Par exemple,  $NH_3$  s'ionise dans l'urine en ion ammonium  $NH_4^+$  (qui ne peut rétrodiffuser) d'autant plus intensément que le pH urinaire est plus acide. L'ionisation réduit d'autant la concentration urinaire de la forme neutre, majore son gradient de concentration et stimule sa sécrétion.

Inversement, quand la substance est un acide faible (acides salicylique et barbiturique), la sécrétion est stimulée par l'alcalinisation urinaire.

## 23

# Excrétion rénale de l'eau et du sodium

- I. Transferts néphroniques
- II. Régulation
- III. Résultats
- IV. Exploration

## Objectifs

- Savoir établir les bilans normaux du sel et de l'eau.
- Décrire la réabsorption proximale du sel et de l'eau.
- Comprendre les déterminants et le rôle du gradient osmotique cortico-papillaire.
- Connaître les mécanismes, la régulation et les résultats de la dilution-concentration des urines.

La quantité de sodium présente dans les liquides extracellulaires détermine le volume de ces liquides, l'état de la volémie et, (partiellement) la valeur de la pression artérielle. La quantité d'eau présente dans les liquides extracellulaires détermine la natrémie, la pression osmotique de ces liquides et, finalement, le volume des liquides intracellulaires (voir *chapitre 5*).

Les bilans de l'eau et du sel sont normalement nuls. L'égalité des gains et des pertes est préservée par la régulation des apports (soit pour l'eau, appétit spécifique pour le sel) et par la régulation de l'excrétion urinaire (voir *chapitre 5*).

## I. Transferts néphroniques

Pour un débit de filtration glomérulaire de 120 mL/min et une natrémie de 140 mmol/L, la charge de sodium et le volume d'eau filtrés sont d'environ 24 000 mmol et 173 L par jour. En deux étapes, proximale puis distale, les transferts tubulaires vont aboutir à l'excrétion d'environ 150 mmol et 1 L à 1,5 L par jour.

### A. Réabsorption proximale

#### 1. Sodium

Environ 65 % du sodium filtré sont réabsorbés le long du tubule proximal. Au niveau de la première moitié du tubule proximal, la réabsorption du  $\text{Na}^+$  est active, liée à l'activité des pompes  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasiques basolaté-



rales. Le  $\text{Na}^+$  entre dans les cellules au pôle luminal selon un double gradient de concentration et électrique, *via* l'antiport  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  ou *via* des cotransports actifs secondaires avec le glucose, les acides aminés ou les phosphates. Globalement, le sodium est réabsorbé avec des ions  $\text{HCO}_3^-$  qui sont formés dans les cellules avec les ions  $\text{H}^+$  sécrétés (voir p. 232). Au niveau de la seconde moitié du tubule proximal, la réabsorption du  $\text{Na}^+$  est active et passive. Active, selon le même mode : extrusion par les pompes  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasiques basolatérales et entrée apicale *via* les échangeurs  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ . Passive, parce que les cations  $\text{Na}^+$  suivent les anions  $\text{Cl}^-$  réabsorbés à ce niveau par les voies trans- et paracellulaires.

## 2. Eau

La réabsorption proximale de l'eau est massive (environ 70 % du volume filtré, soit environ 121 L/24 h), iso-osmotique et entièrement proportionnelle à celles des solutés, c'est-à-dire « obligatoire ». À chaque niveau du tubule proximal, la réabsorption du sodium, du glucose, des acides aminés et des bicarbonates crée un faible gradient osmotique transépithélial d'environ 5 mOsm/kg entre la lumière et l'interstitium rénal. L'eau diffuse à travers les cellules et par les espaces intercellulaires selon ce gradient.

Le passage de l'eau et des solutés réabsorbés dans les capillaires péri-tubulaires est favorisé par la différence de pression entre la faible  $P_c$  (environ 10 mmHg) et la forte  $\Pi_c$  (environ 40 mmHg du fait de la non-filtration des protéines).

► À la fin du tubule proximal, l'urine glomérulaire a subi une simple réduction du volume sans changement d'osmolalité : l'urine tubulaire représente environ 30 % du filtrat glomérulaire et est toujours isotonique au plasma.

## B. Réabsorption distale

La réabsorption « facultative » de l'eau et la *dilution-concentration des urines* ont lieu au niveau des segments postproximaux ou globalement « distaux » des néphrons.

### 1. Anses de Henle : création et entretien du gradient osmotique cortico-papillaire (GOC-P)

En l'absence de réabsorption active de l'eau, les mécanismes de la concentration des urines (excrétion d'urines hypertoniques au plasma) ont été longtemps obscurs. Leur compréhension repose sur une triple base structurale, écologique et physiologique.

#### a. Structurale

Dans la médullaire rénale, l'urine et le sang cheminent à contre-courant dans une série de canaux parallèles : les branches des anses de Henle longues des néphrons profonds, les branches des vasa recta et les canaux collecteurs. Cette disposition anatomique particulière est identique à celle des dispositifs industriels d'échange par contre-courants liquidiens.



## b. Écologique

Dans les différentes espèces, le développement de la médulla, la longueur des anses, l'importance de la population néphronique à anses longues et la capacité maximale de concentration des urines sont inversement proportionnels à la richesse en eau du milieu selon le type d'habitat : aquatique, humide, aride ou désertique.

## c. Physiologique

Les mesures microscopiques (fig. 23.1) ont montré que :

- après un apport hydrique important, l'osmolalité du tissu médullaire interne est un peu supérieure à celle du cortex et du plasma sanguin (environ 400 à 500 mOsm/kg H<sub>2</sub>O) ;
- après une période de privation hydrique complète, l'osmolalité du tissu médullaire augmente progressivement de la jonction corticomédullaire à la papille où elle atteint une valeur maximale (chez l'homme) d'environ 1 200 mOsm/kg.

L'augmentation de l'osmolalité est due à celle de la concentration des solutés : sodium, chlore et urée. Dans cette situation il existe un *gradient osmotique cortico-papillaire* (GOC-P) maximal de 1 200 – 300 = environ 900 mOsm/kg H<sub>2</sub>O.

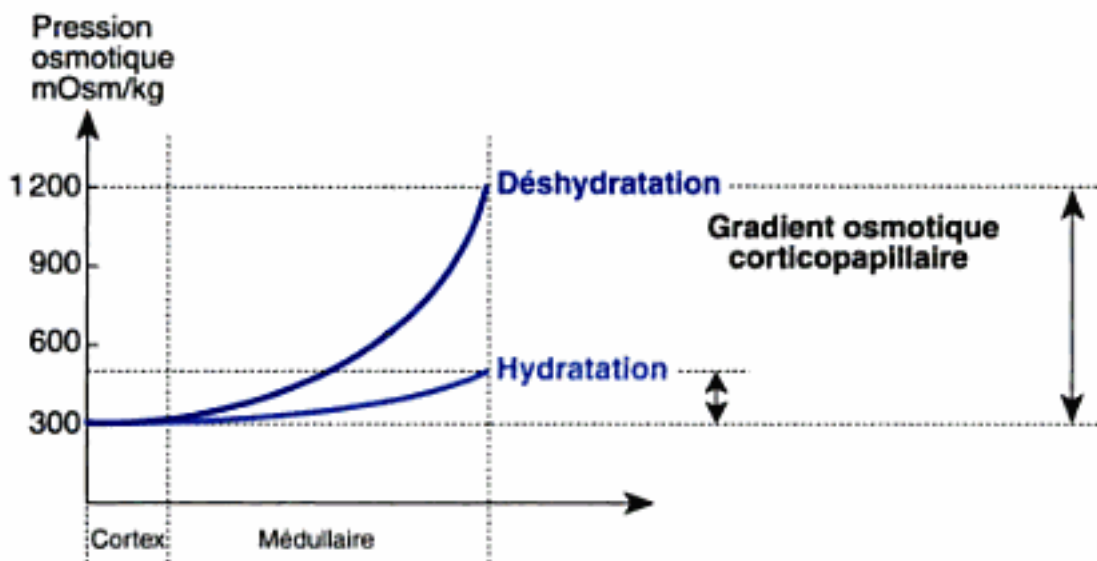


Fig. 23.1  
Pression osmotique intrarénale  
en fonction des conditions d'hydratation.

Selon les conditions d'hydratation, l'osmolalité médullaire et le GOC-P peuvent prendre toutes les valeurs intermédiaires entre celles de ces deux situations extrêmes.

En condition de restriction hydrique, la création du GOC-P a pour première origine la réabsorption active de chlorure de sodium au niveau d'un segment imperméable à l'eau : les branches ascendantes larges des anses de Henle longues (effet élémentaire). L'effet élémentaire est induit par l'activité des pompes Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPasiques basolatérales. L'entrée apicale du Na<sup>+</sup> utilise principalement un cotransporteur particulier Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-2 Cl<sup>-</sup> (ou NKCC2) dont l'activité peut être inhibée par les diurétiques de l'anse (furosémide). La seconde origine est la forte réabsorption d'urée au niveau des canaux collecteurs dans cette situation de restriction. Une série de transferts passifs de solutés et d'eau entre les différents canaux parcourant la médulla (multiplication de concentration et échanges par contre-courant) aboutit finalement à augmenter la tonicité du tissu médullaire proportionnellement au déficit hydrique.



Finalement, ces transferts ont quatre conséquences :

- Les solutés  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  et urée s'accumulent dans la médullaire interne alors que, au contraire, l'eau court-circuite cette région. L'osmolalité médullaire interne atteint 1 200 mOsm/kg en déshydratation et 400-500 mOsm/kg en charge hydrique ;
- environ 25 % du sodium filtré sont réabsorbés au niveau des anses de Henlé ;
- environ 40 L/24 h d'eau filtrée sont réabsorbés au niveau des anses de Henlé ;
- inversement au tissu médullaire, les urines tubulaires sont hypotoniques par rapport au plasma (environ 150 mOsm/kg) au débouché cortical des branches ascendantes des anses de Henlé qu'on appelle aussi segments de dilution.

## 2. Tubules contournés distaux et canaux collecteurs : utilisation du GOC-P

### a. Sodium

Les tubules contournés distaux et les canaux collecteurs sont le siège de la réabsorption active de 9 à 10 % du sodium filtré due aux pompes  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ATPasiques basolatérales. (fig. 23.2). Au niveau du tubule contourné distal, l'entrée apicale utilise un cotransporteur particulier  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  (ou NCC), inductible par l'aldostérone et dont l'activité peut être inhibée par les diurétiques thiazidiques. Au niveau du canal collecteur, l'entrée apicale dans les cellules principales emprunte un canal sodique épithélial (ou ENaC), également inductible par l'aldostérone et dont l'activité peut être inhibée par l'amiloride ou le triamtérene.

L'excrétion fractionnelle du sodium est finalement, dans les conditions normales, inférieure à 1 %.

### b. Eau

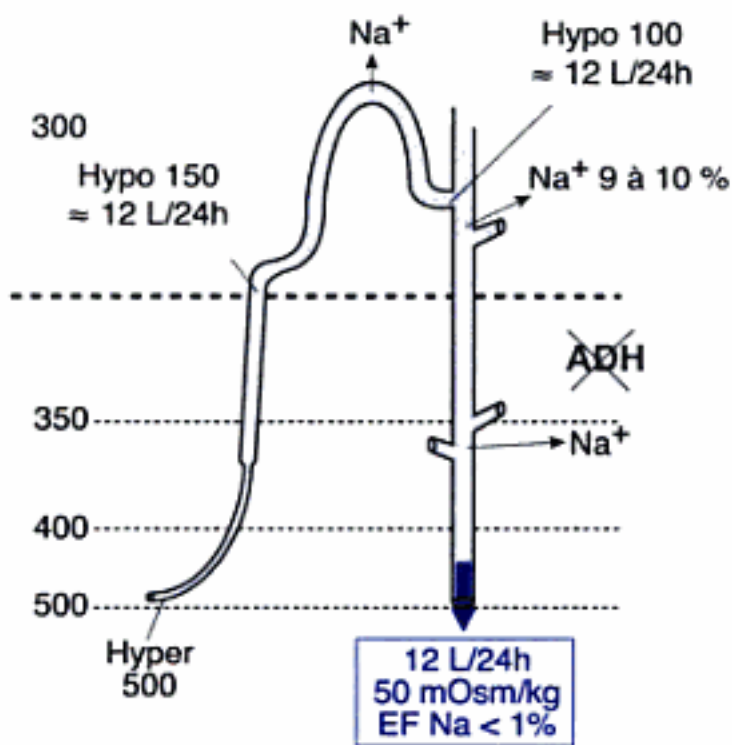
Au niveau des tubules contournés distaux imperméables, la réabsorption du sodium n'entraîne pas d'eau. Ceci contribue à diminuer un peu plus l'osmolalité de l'urine tubulaire : environ 100 mOsm/kg à l'entrée dans les canaux collecteurs.

La réabsorption hydrique « facultative » a lieu au niveau des canaux collecteurs qui tiennent le rôle d'échangeurs osmotiques. Cette réabsorption facultative dépend de deux facteurs qui changent avec les conditions d'hydratation : le GOC-P et l'hormone antidiurétique (ADH).

En condition de *charge hydrique* (fig. 23.2 en haut), la médullaire est peu hypertonique, le GOC-P est faible, la sécrétion d'ADH est inhibée et la paroi des canaux collecteurs est imperméable à l'eau. Il n'y a donc pas de réabsorption hydrique. En raison de la réabsorption du sodium, les urines se diluent un peu plus. Dans cette situation de *dilution* maximale, les urines terminales sont abondantes (environ 12 L/24 h) et hypotoniques (environ 50 mOsm/kg  $\text{H}_2\text{O}$ ).

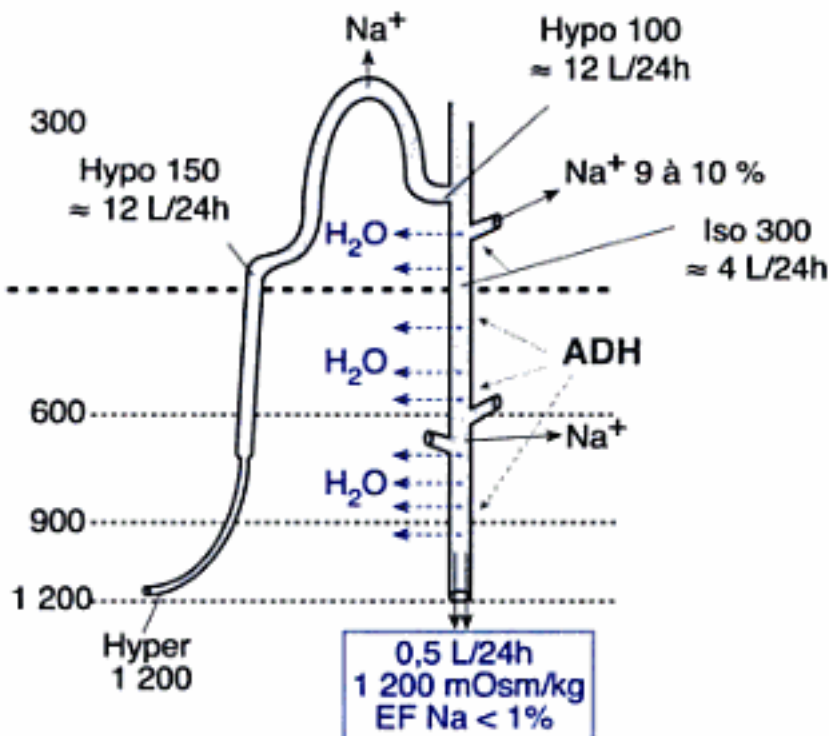
En condition de *privation hydrique* (fig. 23.2 en bas), la médullaire est hypertonique, le GOC-P est maximal, la sécrétion d'ADH est stimulée et cette hormone rend la paroi des canaux collecteurs perméable à l'eau. L'ADH, fixée sur ses récepteurs V2, induit l'activation d'une adénylate cyclase membranaire, la synthèse d'AMPc intracellulaire et l'activation de protéines kinases A. L'effet final est la translocation des molécules intracy-

CORTEX  
MÉDULLAIRE



Charge hydrique :  
Dilution urinaire  
diurèse

CORTEX  
MÉDULLAIRE



Privation hydrique :  
Concentration urinaire  
antidiurèse

Fig. 23.2

Dilution et concentration des urines.

toplasmiques d'aquaporines 2, leur insertion dans la membrane apicale des cellules et l'entrée d'eau. L'eau sort des cellules épithéliales vers l'interstitium par d'autres canaux hydriques basolatéraux qui sont des aquaporines 3 et 4. Sur toute la hauteur des canaux collecteurs, les urines se mettent en équilibre osmotique avec le milieu plus concentré qu'elles parcourent en lui cédant de l'eau. Les urines deviennent donc isotoniques dans la portion corticale des canaux collecteurs. Elles deviennent progres-



sivement hypertoniques dans la portion médullaire des canaux collecteurs. Dans cette situation de concentration maximale, les urines terminales sont rares (environ 0,5 L/24 h) et hypertoniques (environ 1 200 mOsm/kg H<sub>2</sub>O).

Naturellement, selon les conditions d'hydratation, le volume et la concentration urinaires varient entre ces valeurs extrêmes.

► Le mécanisme de dilution-concentration des urines aboutit, finalement, à séparer et rendre relativement indépendantes l'une de l'autre l'excrétion des solutés et l'excrétion de l'eau.

## II. Régulation

Elle met en jeu deux systèmes régulateurs disposés en série.

### A. Régulation proximale : équilibre glomérulotubulaire

Un ensemble de mécanismes complexes assure une relative stabilité de la proportion du filtrat glomérulaire réabsorbée au niveau des tubules proximaux. Cette régulation grossière résulte des relations réciproques entre filtration glomérulaire et réabsorption tubulaire néphron par néphron. Toute augmentation isolée du débit de filtration glomérulaire entraîne une élévation de la fraction de filtration, de la pression oncotique du plasma péritybulaire et des cotransports sodium-substrats proximaux : la réabsorption proximale augmente en proportion du DFG (balance glomérulotubulaire). Simultanément, cette augmentation du DFG entraîne une élévation du débit d'urines et de la charge chlorurée-sodée au niveau de la *macula densa* distale. La *macula densa* est l'origine d'un rétrocontrôle négatif vasoconstricteur sur les artéioles du glomérule homologue qui tend à ramener le débit de filtration glomérulaire à sa valeur initiale (balance tubuloglomérulaire).

### B. Régulation distale

Cette régulation précise est principalement hormonale.

#### 1. Réabsorption distale du sodium

La réabsorption active du sodium au niveau des segments distaux des néphrons est stimulée par l'aldostérone (fig. 23.3 ; voir *chapitre 33, Régulation et actions de la sécrétion minéralocorticoïde*).

Cependant, en 10 à 15 jours, le phénomène « d'échappement rénal » limite la rétention sodée induite par une hypersécrétion ou un apport prolongé de minéralocorticoïdes.

Le cortisol et ses dérivés réduisent aussi l'excrétion urinaire du sodium. La progestérone et les facteurs natriurétiques auriculaires l'augmentent.

#### 2. Réabsorption distale de l'eau

La valeur du GOC-P dépend de la réabsorption des solutés (sodium, urée) et du débit des urines et du sang qui parcourent la médullaire. La perméabilité du canal collecteur dépend de l'hormone antidiurétique (ADH) (fig. 23.3 ; voir *chapitre 29, Régulation et actions de la sécrétion d'ADH*).

■ La réduction de sécrétion détermine un diabète sodé dans l'insuffisance surrénale. L'excès prolongé de la sécrétion d'aldostérone par un adénome ou une hyperplasie surrénale provoque une rétention hydrosodée avec hypertension artérielle (hyperaldostéronisme primaire ou syndrome de Conn).



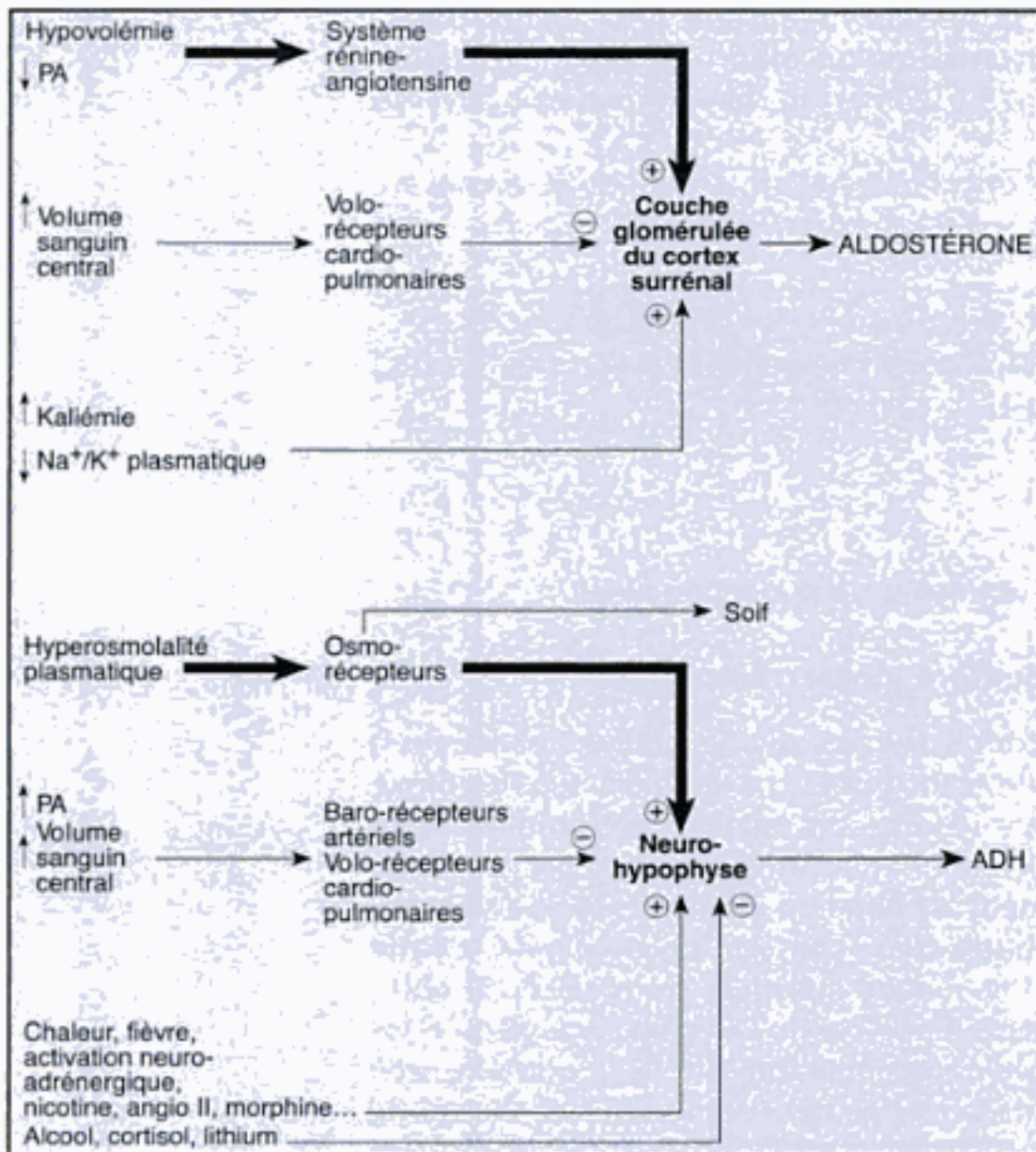


Fig. 23.3

Principales régulations de l'aldostérone et de l'ADH.

■ L'insuffisance de la sécrétion d'ADH détermine un diabète insipide central ; l'insensibilité des cellules épithéliales à l'ADH détermine un diabète insipide néphrogénique.

### III. Résultats

#### A. Excrétion sodée

La régulation de l'excrétion sodée est *lente et parfaite*. En cas de changement des apports (augmentation ou diminution ; fig. 23.4), l'adaptation rénale et le retour à la nullité du bilan ne sont obtenus qu'en 2 à 4 jours environ. Mais en cas de suppression des apports, l'excrétion urinaire peut être presque complètement supprimée (« verrouillée »).

#### B. Excrétion hydrique

La régulation de l'excrétion hydrique est *rapide et imparfaite*. En cas de changement des apports, l'adaptation rénale et le rétablissement d'un bilan nul sont obtenus en quelques minutes. En cas de suppression totale des apports, une perte inévitable d'environ 500 mL/24 h aggrave la déshydratation. La capacité maximale d'élimination d'une surcharge hydrique sous forme d'urines diluées semble être de 20 à 30 L/24 h à condition que cette charge soit répartie sur le nyctémère. Dans des conditions d'hydratation normale (environ 1,5 L de boissons par jour), le mélange des urines de 24 heures est concentré (500 à 600 mOsm/kg H<sub>2</sub>O).



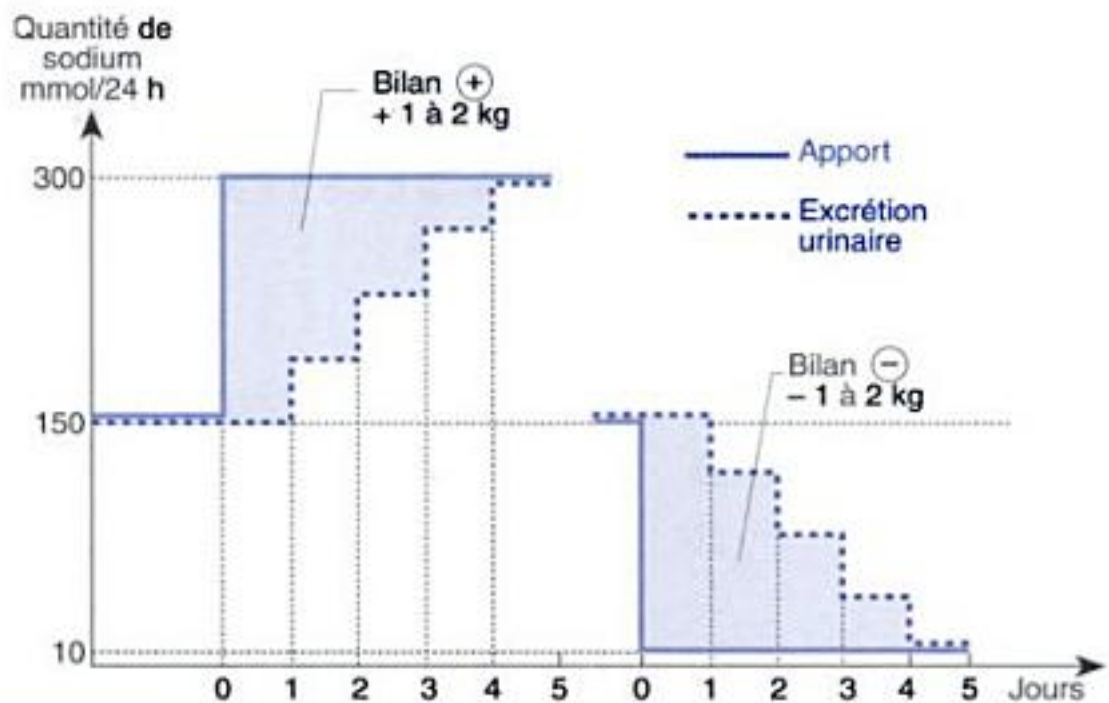


Fig. 23.4

Adaptation de l'excrétion sodée aux changements d'apport.

#### IV. Exploration

Elle utilise d'abord la méthode des bilans, c'est-à-dire la comparaison des apports et des pertes : bilan nul, positif ou négatif. Au-delà, l'exploration du bilan sodé se confond avec l'évaluation du volume des liquides extracellulaires. L'exploration du bilan hydrique se confond avec l'évaluation du volume des liquides intracellulaires.

Une évaluation plus précise de la gestion rénale de l'eau et du sel comporte les mesures du volume urinaire, de la natriurèse, de l'excrétion fractionnelle du sodium, de la densité urinaire, de la *clearance osmolaire* ( $C \cdot \text{Osm}$ ) et de la *clearance de l'eau libre* ( $C \cdot \text{H}_2\text{O}$ ).

$$C \cdot \text{Osm} \text{ mL/min} = \frac{U \text{ mOsm/kg} \times V \text{ mL/min}}{P \text{ mOsm/kg}}$$

$$C \cdot \text{H}_2\text{O} \text{ mL/min} = V \text{ mL/min} - C \cdot \text{Osm} \text{ mL/min.}$$

$C \cdot \text{H}_2\text{O}$  est nulle quand les urines sont isotoniques, positive quand les urines sont diluées, négative quand les urines sont concentrées.

#### POINTS CLÉS

- ▶ Environ 2/3 du sodium et de l'eau filtrés sont réabsorbés en proportion isotonique au niveau du tubule proximal.
- ▶ Un gradient osmotique cortico-papillaire est créé dans la médulla rénale. Il est fort en restriction hydrique et faible en charge hydrique.
- ▶ La dilution-concentration des urines sépare les excrétions des solutés et de l'eau grâce à la réabsorption « facultative » de l'eau au niveau des canaux collecteurs. Elle permet l'excrétion d'urines hypotoniques ou hypertoniques par rapport au plasma sanguin.
- ▶ La régulation des excrétions est principalement hormonale, *via* l'aldostérone pour le sodium et *via* l'ADH pour l'eau.
- ▶ Les adaptations de l'excrétion urinaire sont lentes (2 à 4 jours) et parfaites (verrouillage) pour le sodium ; elles sont rapides (quelques minutes) et imparfaites (perte inévitable) pour l'eau.



### III. Régulation

Elle concerne la sécrétion passive du  $K^+$  qui varie en fonction de quatre facteurs principaux.

#### A. Apports potassiques

L'augmentation des apports stimule l'entrée cellulaire et la sécrétion de  $K^+$ . La réduction des apports réduit la sécrétion ; au maximum, celle-ci peut être abolie et remplacée par une réabsorption supplémentaire via les cellules intercalaires  $\alpha$ .

#### B. Apports sodés

L'augmentation des apports sodés stimule les pompes ATPasiques et la captation cellulaire du  $K^+$ . De plus, élevant le débit urinaire distal, elle renforce les gradients électrique et de concentration dont dépend la sécrétion. Les excrétions urinaires de sodium et de potassium varient parallèlement (sauf en cas d'hyperaldostéronisme).

#### C. État acido-basique

L'alcalose métabolique renforce la sécrétion, élève la kaliurèse et peut induire une hypokaliémie. L'acidose métabolique aiguë et l'acidose respiratoire réduisent la sécrétion et peuvent induire une hyperkaliémie.

#### D. Aldostérone

Elle est kaliurétique parce qu'elle stimule la captation cellulaire et la sécrétion luminale. La sécrétion d'aldostérone est puissamment stimulée par l'hyperkaliémie et il n'y a pas (comme c'est le cas pour le sodium) d'échappement rénal à l'effet kaliurétique de l'aldostérone.

La dynamique et l'efficacité des mécanismes de régulation sont très différentes selon que l'organisme est soumis à une surcharge ou à une déplétion potassique.

En réponse à une surcharge en  $K^+$ , le transfert vers les cellules et l'augmentation de l'excrétion urinaire sont particulièrement rapides et efficaces, empêchant normalement toute positivation du bilan. En réponse à une déplétion potassique, le transfert hors des cellules est moins efficace et la diminution de l'excrétion rénale est lente, avec un bilan transitoirement négatif pendant 8 à 15 jours et une diminution du capital potassique total de l'organisme.

■ Les hyperaldostéronismes induisent une alcalose hypokaliémique parce qu'ils déterminent une fuite urinaire de  $K^+$  et d'ions  $H^+$  (acidurie paradoxale : voir p. 235).

## POINTS CLÉS

- ▶ Les liquides extracellulaires contiennent moins de 2 % du potassium de l'organisme.
- ▶ La kaliémie est précisément réglée par une balance interne d'échanges rapides avec le potassium intracellulaire et une balance externe d'annulation du bilan par l'excrétion urinaire.
- ▶ Le potassium filtré étant totalement réabsorbé, le potassium excrété provient de la sécrétion passive par le tubule contourné distal et le canal collecteur cortical.
- ▶ L'excrétion fractionnelle (environ 15 % en moyenne) peut varier considérablement.
- ▶ L'augmentation des apports de potassium et de sodium, l'alcalose métabolique et l'aldostérone stimulent la sécrétion tubulaire et l'excrétion du potassium.



# Équilibre acido-basique

- I. Facteurs de déséquilibre**
- II. Systèmes tampons**
- III. Régulation respiratoire**
- IV. Régulation rénale**
- V. Perturbations de l'équilibre acido-basique**

## Objectifs

- Savoir établir le bilan des acides et des bases.
- Expliquer l'intervention des systèmes tampons intra- et extracellulaires.
- Connaître le mécanisme de conservation des bicarbonates filtrés.
- Connaître les mécanismes de régénération des bicarbonates avec excrétion d'ions  $H^+$ .
- Savoir caractériser l'état acido-basique et ses déviations.

Le pH des liquides extracellulaires est légèrement alcalin : 7,40 dans le sang artériel, 7,35 dans le sang veineux. C'est une constante biologique maintenue entre d'étroites limites de variation. Cet équilibre implique l'annulation du bilan des acides et des alcalins.

## I. Facteurs de déséquilibre

Dans les conditions de vie et de régime les plus fréquentes, l'organisme est soumis à une agression acide permanente. Il existe plusieurs sources d'entorse à la neutralité.

### A. Métabolisme oxydatif

L'activité cellulaire produit chaque jour environ 18 000 mmol de  $CO_2$ . Il peut être hydraté en acide carbonique qui représente un apport acide « volatil ».

### B. Alimentation et digestion

Les protéines alimentaires contenant des acides aminés soufrés, les chlorures d'acides aminés cationiques, les phosphoprotéines, les phospholipides, les phosphates et les acides organiques du métabolisme intermédiaire constituent un apport acide « fixe ».

Les sels minéraux d'anions organiques contenus dans les végétaux (bien que leur pH apparent soit souvent acide) et les acides aminés anioniques des protéines alimentaires constituent un apport alcalin.



L'élimination fécale représente une perte normale d'alcalins. Les sécrétions digestives sont des facteurs temporaires de déséquilibre acidobasique : perte provisoire d'acides pendant la phase gastrique et d'alcalins pendant la phase pancréatique. Au total, en alimentation mixte, le flux net est un apport d'environ 1 mEq/kg d'ions  $H^+$  fixes par jour.

► Le maintien de l'équilibre acido-basique implique, le plus souvent, une lutte contre l'acidose, c'est-à-dire, l'élimination journalière d'environ 18 000 mmol d'acides volatils et de 70 mEq d'acides fixes.

Sa préservation est assurée par trois lignes de défense : les systèmes tampons, l'élimination respiratoire et l'excrétion urinaire.

## II. Systèmes tampons

Ce sont des systèmes chimiques d'intervention rapide, constitués par un acide faible et par son sel alcalin.

► Lors de l'introduction d'un acide, ils limitent l'abaissement du pH mais ils ne permettent aucune élimination d'acide et ne rétablissent pas l'équilibre du bilan : les variations acido-basiques sont seulement amorties.

L'efficacité d'un système est d'autant plus grande que sa forme alcaline est plus abondante et que son pK (logarithme négatif de la constante de dissociation apparente) est plus proche du pH normal du milieu.

### A. Tampons intracellulaires et osseux

Les tampons intracellulaires et osseux incluent trois systèmes.

#### 1. Les échanges d'ions $H^+$ extracellulaires contre des ions $Na^+$ et $K^+$ intracellulaires

Les ions  $H^+$  sont ensuite neutralisés par les protéines et par les phosphates organiques intracellulaires.

#### 2. Sels alcalins de calcium du squelette

Les sels alcalins de calcium du squelette. Leur mobilisation, plus lente, peut entraîner une déminéralisation dans les acidoses chroniques.

#### 3. Hémoglobine

L'hémoglobine est un tampon intra-érythrocytaire dont la mise en jeu minore la différence veino-artérielle de pH. Au niveau des tissus, la plus grande partie (80 %) du  $CO_2$  est hydratée dans les hématies en acide carbonique ( $H_2CO_3$ ) qui se dissocie en ions  $HCO_3^-$  et  $H^+$ . Les ions  $HCO_3^-$  sont échangés contre des ions  $Cl^-$  et transportés dans le plasma veineux. L'hémoglobine, qui s'est réduite en libérant de l'oxygène, assure un double transport : celui des ions  $H^+$  formés par la dissociation de  $H_2CO_3$



et celui de la fraction non hydratée du  $\text{CO}_2$  qui est transportée sous forme de carbamino-hémoglobine. Les réactions inverses ont lieu au niveau des poumons.

## B. Tampons extracellulaires

Les tampons extracellulaires comprennent aussi trois systèmes principaux.

### 1. Phosphates monoacides

Les phosphates monoacides  $\text{HPO}_4^{2-}$  du plasma et des liquides interstitiels tamponnent les ions acides :  $\text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{PO}_4^-$ . Malgré son excellent pK, l'efficacité du système est limitée par sa faible abondance.

### 2. Protéines

Les histidines de la sérum-albumine jouent un rôle tampon limité au plasma sanguin.

### 3. Système bicarbonates-acide carbonique

Dans le plasma et les liquides interstitiels, l'hydratation du  $\text{CO}_2$  dissous forme de l'acide carbonique dissociable en ions bicarbonates et en protons :  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3 \rightleftharpoons \text{HCO}_3^- + \text{H}^+$ . La réaction peut être catalysée par l'anhydrase carbonique. Elle est réversible et obéit à la loi d'action de masse.

Le système bicarbonates-acide carbonique est le plus important pour deux raisons :

- la *forme alcaline est abondante* dans le plasma et le liquide interstitiel : environ 25 mmol/L ;
- ce *système est ouvert et régulé* ; d'une part, la pression partielle du  $\text{CO}_2$ , qui règle la quantité de  $\text{CO}_2$  dissous (1,2 mmol/L environ) dans les liquides extracellulaires, est en équilibre avec la  $\text{PCO}_2$  de l'air alvéolaire et est réglée par la ventilation pulmonaire. D'autre part, le rein a la double capacité de régénérer des bicarbonates et d'éliminer des ions  $\text{H}^+$  fixes dans les urines.

Tous les systèmes tampons de l'organisme étant en équilibre entre eux (isohydrie), l'état acido-basique peut être défini par l'application de l'équation de Henderson-Hasselbalch au système bicarbonates-acide carbonique :

$$\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{CO}_2 \text{ dissous}} \text{ soit } 7,40 = 6,1 + \log \frac{25 \text{ mmol/L}}{1,2 \text{ mmol/L}}$$

La stabilité du pH artériel dépend finalement de celle du rapport des concentrations des bicarbonates et du  $\text{CO}_2$  dissous (cette dernière réglée par la  $\text{PCO}_2$ ).

Les changements de la bicarbonatémie entraînent des *variations métaboliques* (ou *fixes*) du pH. Les changements de la  $\text{PCO}_2$  et du  $\text{CO}_2$  dissous entraînent des *variations respiratoires* (ou *gazeuses*) du pH.

La *compensation* des troubles métaboliques peut être obtenue par une variation du  $\text{CO}_2$  dissous proportionnelle à celle des bicarbonates. La *compensation* des troubles respiratoires peut être obtenue par une variation des bicarbonates proportionnelle à celle du  $\text{CO}_2$  dissous.

La *correction* des troubles métaboliques est rénale. La *correction* des troubles respiratoires est pulmonaire.



Les modalités et la vitesse de mise en jeu des différents systèmes tampons de l'organisme dépendent de leur distribution et du type de l'agression acide.

*En cas d'introduction d'un acide fixe*, les tampons extracellulaires (surtout les bicarbonates) assurent en quelques minutes la neutralisation d'environ la moitié de la charge ; les tampons intracellulaires assurent en quelques heures la neutralisation de l'autre moitié.

*En cas d'addition d'un acide volatil* (hypercapnie), les ions  $H^+$  ne peuvent pas être tamponnés par le système bicarbonates-acide carbonique ; la neutralisation extracellulaire est minime : 97 % de la charge sont neutralisés en quelques minutes par les tampons intracellulaires, y compris l'hémoglobine.

### III. Régulation respiratoire

L'élimination du  $CO_2$  est proportionnelle au débit de ventilation pulmonaire.

Mais toute élévation de la  $PCO_2$  et tout abaissement du pH du sang déterminent rapidement (en quelques minutes) une stimulation des centres respiratoires et une augmentation de la ventilation. Elle résulte accessoirement d'un mécanisme réflexe à partir des chémorécepteurs des gloméri aortiques et carotidiens ; et, principalement, d'un mécanisme central à partir des chémorécepteurs bulbaires sensibles aux changements de la  $PCO_2$  et du pH du liquide céphalorachidien et du milieu interstitiel.

### IV. Régulation rénale

► L'élimination de la charge acide fixe dépend du rein. L'adaptation rénale à une modification de cette charge est lente et n'atteint sa pleine efficacité qu'en 2 à 3 jours.

#### A. Mécanisme tubulaire de base

Les cellules épithéliales du tube urinaire peuvent générer des ions  $H^+$  et les sécréter activement dans l'urine (fig. 25.1).

La sécrétion apicale se produit *via* une  $H^+$ -ATPase ou *via* l'échangeur  $Na^+-H^+$  alors qu'un ion  $HCO_3^-$  est réabsorbé au pôle basal vers l'interstitium et le plasma (le plus souvent par l'échangeur  $HCO_3^- - Cl^-$ ). Ce processus dépend de l'aptitude à hydrater le  $CO_2$  intracellulaire, hydratation catalysée par une anhydrase carbonique. Le  $CO_2$  intracellulaire utilisé a plusieurs origines : l'activité oxydative cellulaire ; le  $CO_2$  extracellulaire en fonction de la  $P_{CO_2}$  ; et, au niveau du tubule proximal, il provient aussi de l'urine tubulaire.

Ce mécanisme général est utilisé de différentes façons selon la nature du tampon urinaire prenant en charge le proton sécrété.

#### B. Conservation des bicarbonates filtrés sans excrétion d'ions $H^+$

Dans ce cas, les ions  $H^+$  sécrétés sont tamponnés par les bicarbonates filtrés. Ce mécanisme aboutit à la réabsorption d'une molécule de bicarbonate pour chaque molécule de bicarbonate du filtrat glomérulaire. Il n'y a pas d'excrétion d'ion  $H^+$  dans les urines terminales parce que l'acide

■ Dans les conditions normales, l'élimination de la charge volatile journalière d'environ 18 000 mmol de  $CO_2$  a lieu naturellement, sans grande variation de la ventilation parce que les vitesses d'élimination et de formation sont égales.



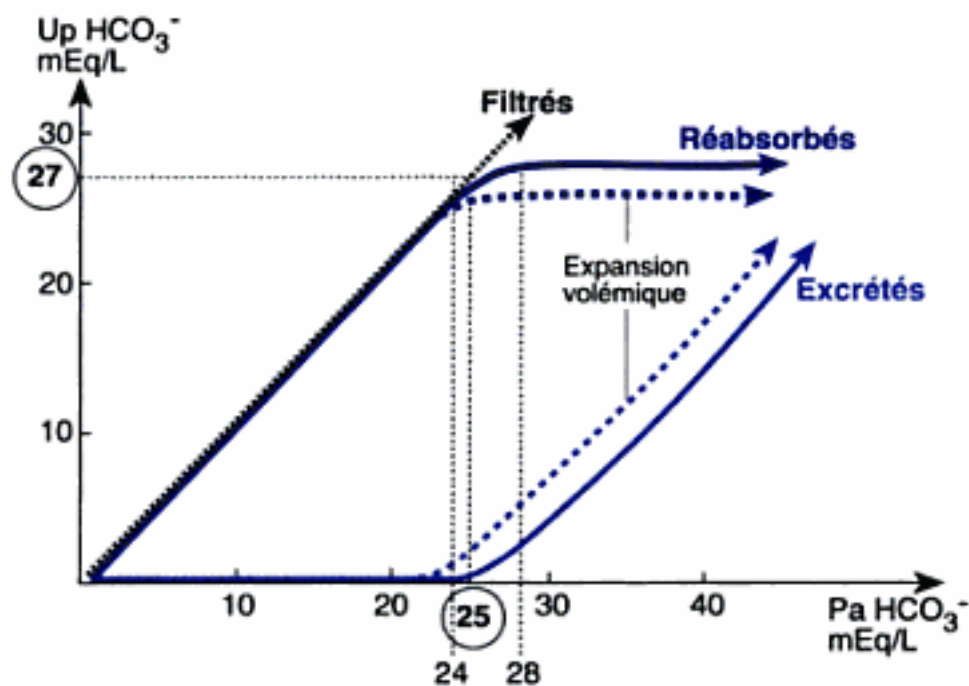


Fig. 25.2  
Conservation des bicarbonates filtrés.

### C. Régénération des bicarbonates avec excrétion d'ions $\text{H}^+$

Elle permet l'annulation du bilan des ions  $\text{H}^+$  fixes, c'est-à-dire l'excrétion journalière d'environ 70 mEq  $\text{H}^+$  et la régénération d'une quantité équivalente d'ions  $\text{HCO}_3^-$  qui avaient été provisoirement consommés par la neutralisation des acides. Les ions  $\text{H}^+$  sont excrétés dans l'urine sous forme libre, d'acidité titrable et d'ions ammonium. L'excrétion a lieu principalement au niveau des segments distaux des néphrons : tubule contourné distal et canal collecteur.

#### 1. Excrétion d'ions $\text{H}^+$ libres

La quantité d'ions  $\text{H}^+$  excrétée sous forme libre est minime. Cette quantité détermine la valeur du pH urinaire qui, chez l'homme, peut s'abaisser jusqu'à 4,4 (à cette valeur, la concentration des ions  $\text{H}^+$  dans l'urine est 1 000 fois supérieure à celle du plasma). L'abaissement du pH, maximal au niveau des segments distaux en raison de la réabsorption des bicarbonates, recrute les tampons urinaires.

#### 2. Excrétion d'acidité titrable

Au niveau distal, les ions  $\text{H}^+$  sécrétés sont tamponnés par des tampons urinaires non volatils : sulfates et, surtout, phosphates monoacides. Ils sont excrétés sous forme de sels de sodium (phosphates diacides) dont on mesure la quantité par une « titration en retour ».

L'excrétion d'acidité titrable est stimulée par l'acidose plasmatique. Cependant, elle demeure toujours limitée parce qu'elle dépend de la quantité des tampons urinaires disponibles. Pour les phosphates, cette quantité dépend des apports alimentaires et de la parathormone (PTH). La PTH est phosphodiurétique en réduisant la réabsorption tubulaire. Elle accroît la disponibilité distale (normalement, environ 10 % des phosphates filtrés).

En moyenne, l'acidité titrable représente environ un tiers de l'excrétion journalière d'ions  $\text{H}^+$  fixes, soit 25 mEq  $\text{H}^+$ /24 h.

### 3. Ammoniurie

C'est le mécanisme prédominant car il détermine une excrétion acide abondante et adaptable. Les ions  $H^+$  sécrétés sont tamponnés, au niveau du canal collecteur, par une base faible qui joue le rôle de tampon volatil : l'ammoniac  $NH_3$ . Deux molécules d'ammoniac sont synthétisées par les cellules tubulaires proximales à partir de chaque molécule de glutamine. L'ammoniac sécrété au niveau proximal est réabsorbé au niveau des branches ascendantes larges des anses de Henlé et subit un recyclage intramédullaire. L'ammoniac médullaire est sécrété dans les canaux collecteurs par les voies trans- et paracellulaires selon le mécanisme de diffusion piégée ou non ionique des bases faibles (voir p. 216). Il tamponne dans la lumière les ions  $H^+$  sécrétés activement par les cellules intercalaires  $\alpha$ . Ceux-ci sont excrétés sous forme de chlorures d'ammonium  $NH_4Cl$ . L'ammoniurie est précisément réglée par trois facteurs principaux.

#### a. État acido-basique

L'acidose plasmatique stimule puissamment l'excrétion parce qu'elle accroît la captation de glutamine au niveau proximal et qu'elle active les enzymes de l'ammoniogenèse. La sécrétion d'ions  $H^+$  est augmentée au niveau du canal collecteur, ce qui abaisse le pH urinaire, stimule la diffusion piégée de  $NH_3$  et l'excrétion d'ions  $NH_4^+$ .

#### b. Kaliémie

L'hyperkaliémie réduit l'ammoniogenèse et l'ammoniurie, ce qui détermine une acidose. L'hypokaliémie stimule la production et l'excrétion, déterminant une alcalose.

#### c. Aldostérone

Elle stimule la sécrétion active des ions  $H^+$  et augmente l'ammoniurie. L'hyperaldostéronisme détermine une alcalose avec une excrétion acide soutenue (« acidurie paradoxale » : l'acidurie est inappropriée en alcalose). L'hypoaldostéronisme induit, inversement, une acidose.

Normalement, l'ammoniurie représente la forme prédominante de l'excrétion acide : deux tiers de l'excrétion journalière d'ions  $H^+$  fixes, soit environ 45 mEq  $H^+$ /24 h. De plus, cette excrétion est très modulable : elle peut être multipliée par cinq dans les états d'acidose chronique. Cependant, son adaptation est lente, requérant plusieurs heures ou jours car elle implique des inductions enzymatiques.

### D. Exploration de la régulation rénale

#### 1. Mesure du pH urinaire

Il peut varier de 4,4 (lutte contre l'acidose) à 8 (lutte contre l'alcalose). En alimentation mixte, le pH des urines de 24 heures est acide (5,5 à 6) en raison de l'élimination de la charge journalière d'ions  $H^+$  fixes.

#### 2. Mesure du débit urinaire des ions $H^+$

C'est la somme algébrique de l'acidité titrable + l'ammoniurie – les bicarbonates urinaires.

■ L'altération congénitale ou acquise des mécanismes d'excrétion d'ions  $H^+$ , isolée ou associée à d'autres déficits tubulaires, détermine un état d'acidose métabolique chronique dite acidose tubulaire rénale distale (type I).



## POINTS CLÉS

- ▶ Dans les conditions de vie et de régime alimentaire les plus fréquentes, l'organisme subit l'agression journalière d'environ 18 000 mmol d'acides volatils et 70 mEq d'acides fixes.
- ▶ Les systèmes tampons intra- et extracellulaires limitent l'abaissement du pH mais ne permettent pas l'élimination des acides et l'annulation du bilan.
- ▶ La régulation respiratoire rapide assure l'élimination continue de la charge acide volatile journalière.
- ▶ La régulation rénale lente assure la récupération des bicarbonates filtrés et l'élimination de la charge acide fixe journalière avec régénération des bicarbonates consommés pour sa neutralisation.
- ▶ L'état du système bicarbonates-acide carbonique est couramment utilisé pour décrire l'état acidobasique et caractériser les déséquilibres respiratoires, métaboliques ou mixtes.

■ *Cette interrelation majeure entre bilan sodé, volémie et pression artérielle pose le problème de la responsabilité du rein dans les hypertensions artérielles chroniques essentielles où la volémie est normale bien que la pression artérielle soit élevée.*

Les mécanismes intimes de cette relation sont encore discutés. On compte parmi eux l'absence d'autorégulation de la circulation médullaire, les variations de la pression interstitielle médullaire parallèlement à celles de la pression sanguine, et la libération plus ou moins importante de médiateurs vasculaires (NO, PG, angiotensine II) en fonction des variations de la pression artérielle.

## POINTS CLÉS

- ▶ Le rein participe à la régulation rapide de la PA parce qu'il est l'origine principale du système rénine-angiotensine et que l'action vasoconstrictrice de l'angiotensine II élève les résistances périphériques totales.
- ▶ Le rein est l'organe exclusif de la régulation lente de la PA parce que l'excrétion urinaire de sel et d'eau détermine la volémie.
- ▶ Grâce à l'adaptation rénale de la natriurèse, de grands changements des apports sodés ne déterminent que de faibles changements de la PA.
- ▶ Tout changement de la PA détermine des changements compensateurs de l'excrétion urinaire et de la volémie.



## E N T R A Î N E M E N T

## QCM

**1. Il est exact que la clearance rénale d'une substance :**

- A.** est égale à la quantité de la substance excrétée dans les urines en une minute.
- B.** est égale à la quantité de la substance excrétée dans les urines en une minute divisée par sa concentration plasmatique.
- C.** est toujours un volume de plasma par unité de temps.
- D.** correspond à un volume virtuel de plasma totalement épuré de la substance par le rein.
- E.** ne dépend pas des transferts tubulaires subis par la substance.

**2. Soit un sujet dont le débit de filtration glomérulaire (mesuré auparavant) est 120 mL/min. La concentration plasmatique d'une substance X, qui filtre librement, est 80 mg/L. Dans les 90 mL d'urines recueillis en 45 min, la concentration de X est 9 600 mg/L. À propos de la substance X, il est exact que :**

- A.** la quantité excrétée est 19,2 mg/min.
- B.** la clearance rénale est 240 mL/min.
- C.** l'excrétion fractionnelle est 200 %.
- D.** le transfert tubulaire prédominant est une réabsorption.
- E.** la quantité filtrée est 9,6 mg/min.

**3. On mesure la clearance rénale de l'inuline d'un sujet dont la clearance du PAH (mesurée auparavant) est 480 mL/min. On recueille 180 mL d'urines en 90 minutes. Les concentrations de l'inuline sont 9 600 mg/L dans les urines et 200 mg/L dans le plasma sanguin d'une veine du bras. Il est exact que :**

- A.** la quantité d'inuline excrétée dans les urines est 9,6 mg/min.
- B.** la clearance de l'inuline est 96 mL/min.
- C.** la quantité d'inuline filtrée est 9,6 mg/min.
- D.** la fraction de filtration glomérulaire est 18 %.
- E.** l'excrétion fractionnelle de l'inuline est 50 %.

**4. On mesure la clearance de l'acide para-amino-hippurique (PAH) d'un sujet dont le débit de filtration glomérulaire (mesuré antérieurement) est 110 mL/min. On recueille 140 mL d'urines en 40 min et on obtient les résultats suivants : concentration plasmatique du PAH = 28 mg/L ; concentration urinaire du PAH = 4 400 mg/L ; hématocrite = 45 %. Il est exact que :**

- A.** la concentration plasmatique du PAH est trop élevée pour que sa clearance mesure le débit plasmatique rénal effectif.
- B.** la clearance du PAH est 550 mL/min.
- C.** la fraction de filtration glomérulaire est anormalement élevée.
- D.** le débit sanguin rénal est 1 000 mL/min.
- E.** le transfert maximal du PAH est 12,32 mg/min.

**5. À propos de la régulation de la circulation rénale, il est exact que :**

- A.** le débit sanguin rénal est presque stable quand la pression sanguine artérielle moyenne d'un sujet au repos physique et psychologique varie entre 80 et 160 mmHg.
- B.** l'autorégulation rénale implique les variations en sens inverse de la pression rénale de perfusion et des résistances intrarénales.
- C.** les mécanismes neurohormonaux extrinsèques interviennent chez un sujet en position orthostatique dont la pression sanguine artérielle est normale.
- D.** l'autorégulation de la circulation rénale a pour conséquence la stabilité du débit de filtration glomérulaire.
- E.** les chutes importantes de la pression rénale de perfusion déterminent une ischémie corticale et une anurie.



# QCM

## 6. Il est exact que l'autorégulation de la circulation rénale :

- A. peut être observée sur un rein dénervé et perfusé avec du sérum physiologique.
- B. a pour résultat la stabilité relative du débit sanguin rénal quelle que soit la pression rénale de perfusion.
- C. signifie que les résistances vasculaires rénales changent dans le même sens que la pression rénale de perfusion.
- D. est due au tonus vasoconstricteur orthosympathique exercé sur les vaisseaux intrarénaux.
- E. implique une vasoconstriction des artéioles afférentes et efférentes des glomérules quand la pression rénale de perfusion diminue.

## 7. À propos du système rénine-angiotensine, il est exact que :

- A. l'angiotensine II résulte de l'action protéolytique de l'enzyme de conversion sur l'angiotensinogène.
- B. la sécrétion de rénine est stimulée par l'hypotension et l'hypovolémie.
- C. la sécrétion de rénine est inhibée par le système nerveux sympathique et les catécholamines.
- D. l'angiotensine II inhibe l'activité du système neuroadrénergique.
- E. l'angiotensine II stimule la sécrétion d'aldostérone et la réabsorption du sodium.

## 8. Il est exact que l'urine primitive glomérulaire :

- A. contient du calcium à la même concentration que le plasma sanguin.
- B. contient des protéines à la même concentration que le plasma sanguin.
- C. ne contient pas de bicarbonates.
- D. contient l'ammoniac qui sera excrété dans les urines terminales.
- E. peut être considérée comme un ultrafiltrat plasmatique.

## 9. Il est exact que le débit de filtration glomérulaire :

- A. est mesuré par la clearance de substances filtrant librement et totalement sécrétées.
- B. est mesuré par la clearance de l'inuline.
- C. est surestimé par la clearance de la créatinine endogène.
- D. est d'environ 120 mL/min chez un sujet de taille et de poids moyens à l'état de repos.
- E. représente environ 30 % du débit plasmatique rénal.

## 10. Il est exact que la pression de filtration glomérulaire :

- A. augmente quand la pression sanguine capillaire augmente.
- B. diminue quand la protidémie augmente.
- C. augmente quand la pression intratubulaire augmente.
- D. est d'environ 15 mmHg au pôle afférent des capillaires glomérulaires.
- E. diminue le long des capillaires glomérulaires en raison de la non-filtration des protéines.

## 11. On mesure la clearance de la créatinine endogène d'une femme âgée de 30 ans dont le poids corporel est 60 kg. On recueille 540 mL d'urines en 3 heures. Les concentrations de la créatinine sont 2 340 $\mu\text{mol/L}$ dans les urines et 78 $\mu\text{mol/L}$ dans le plasma sanguin d'une veine du bras. Il est exact que :

- A. la quantité de créatinine excrétée dans les urines est 7,02  $\mu\text{mol/min}$ .
- B. la clearance de la créatinine est 90 mL/min.
- C. le débit de filtration glomérulaire réel est 90 mL/min.
- D. la clearance de la créatinine calculée par la formule de Cockcroft et Gault est 88 mL/min.
- E. l'excrétion fractionnelle de la créatinine est inférieure à 100 %.

## 12. À propos de l'excrétion rénale du glucose, il est exact que :

- A. il n'y a pas de glycosurie à glycémie normale.
- B. la quantité réabsorbée est inférieure à la quantité filtrée quand la glycémie dépasse 10 mmol/L.
- C. la quantité réabsorbée est inférieure à la quantité filtrée quand la glycémie dépasse 17 mmol/L.
- D. le transfert maximal du glucose d'un sujet dont la glycémie est 20 mmol/L, le débit de filtration glomérulaire 120 mL/min, la glycosurie 400 mmol/L et le débit urinaire 1 mL/min, est de 1,4 mmol/min.
- E. elle détermine et règle la glycémie.



# QCM

**19. Soit un sujet dont le débit de filtration glomérulaire (mesuré antérieurement) est 112,5 mL/min. Sa pression osmotique plasmatique est 285 mOsm/L. On recueille 300 mL d'urines en 1 heure dont la pression osmotique est 171 mOsm/L. Il est exact que :**

- A. les urines sont diluées.
- B. la clearance osmolaire est 3 mL/min.
- C. la clearance de l'eau libre est + 2 mL/min.
- D. la réabsorption tubulaire d'eau est 107,5 mL/min.
- E. la réabsorption tubulaire de solutés correspond à environ 21,2 mOsm/min.

**20. Il est exact que la quantité de potassium excrétée dans les urines par un sujet ingérant une alimentation mixte :**

- A. est constituée par la fraction non réabsorbée du potassium filtré.
- B. est constituée par du potassium sécrété.
- C. correspond en moyenne à environ 15 % de la charge filtrée.
- D. est augmentée dans l'alcalose métabolique.
- E. diminue sous l'action des minéralocorticoïdes.

**21. À propos du système tampon bicarbonates-acide carbonique, il est exact que :**

- A. la concentration des bicarbonates dans le plasma artériel est d'environ 25 mEq/L.
- B. la concentration du  $\text{CO}_2$  dissous dans le plasma artériel est d'environ 2,4 mmol/L.
- C. la concentration artérielle des bicarbonates augmente quand la pression partielle de  $\text{CO}_2$  s'élève.
- D. il assure environ 50 % de la neutralisation d'une surcharge acide volatile.
- E. le nombre d'ions bicarbonates régénérés par les reins est égal à celui des ions  $\text{H}^+$  fixes excrétés dans les urines.

**22. Il est exact que les cellules de l'épithélium tubulaire :**

- A. produisent d'autant plus d'ions  $\text{H}^+$  que la  $\text{PCO}_2$  artérielle est plus basse.
- B. sécrètent des ions  $\text{H}^+$  dans l'urine tubulaire via un échangeur  $\text{Na}^+-\text{H}^+$ .

- C. sécrètent des ions  $\text{H}^+$  dans l'urine tubulaire via une  $\text{H}^+-\text{ATPase}$ .
- D. sécrètent des ions  $\text{H}^+$  qui sont tous tamponnés par les bicarbonates de l'urine tubulaire.
- E. sécrètent plus d'ions  $\text{H}^+$  par unité de temps au niveau du tubule proximal qu'au niveau des segments distaux des néphrons.

**23. Il est exact que la réabsorption des bicarbonates filtrés :**

- A. est un mécanisme saturable.
- B. permet l'excrétion urinaire de la charge journalière d'ions  $\text{H}^+$  fixes.
- C. est, normalement, virtuellement totale.
- D. est stimulée par l'hypervolémie qui induit une alcalose.
- E. est le mécanisme de correction des acidoses métaboliques.

**24. Il est exact que l'excrétion urinaire d'ions ammonium :**

- A. a pour base la synthèse d'ammoniac par les cellules épithéliales du tubule proximal.
- B. représente la forme prédominante d'excrétion de la charge journalière d'ions  $\text{H}^+$  fixes.
- C. est stimulée par l'hyperkaliémie.
- D. est stimulée par l'alcalinisation des urines.
- E. est stimulée dans l'alcalose de l'hyperaldostéronisme.

**25. Il est exact que la relation entre la pression sanguine artérielle (PA) et l'excrétion urinaire du sodium :**

- A. met en jeu des mécanismes intrarénaux.
- B. met en jeu des mécanismes neuro-hormonaux extrarénaux.
- C. démontre que l'adaptation rénale aux changements des apports sodés dépend de larges variations de la PA.
- D. implique que toute variation de la PA détermine un changement de même sens de l'excrétion sodée.
- E. implique que toute variation de la PA détermine un changement de même sens de la volémie.

# Physiologie digestive

# VI

**François Mion  
Sabine Roman**

## **Introduction**

La digestion (ou assimilation des aliments) est assurée par l'appareil digestif. Il est classique de distinguer le tractus digestif (composé des viscères creux ou tube digestif) et les glandes annexes (glandes salivaires, foie, pancréas). Le tube digestif s'étend de la bouche à l'anus (orientation proximo-distale ou orale-aborale), subdivisé en plusieurs régions anatomiques. La bouche précède le pharynx, puis se succèdent l'œsophage, l'estomac, le duodénum, l'intestin grêle (jéjunum proximal puis iléon distal), le côlon (cæcum, côlon droit, transverse, gauche, sigmoïde), le rectum et enfin l'anus. Histologiquement, la paroi du tube digestif est définie par une muqueuse (épithélium de revêtement et chorion conjonctif sous-jacent), une sous-muqueuse, une musculuse et d'une adventice ou d'une séreuse selon la localisation anatomique. L'innervation est assurée par le système nerveux végétatif, avec une entité spécifique au tube digestif, le système nerveux entérique.



### 3. Phénomènes électriques membranaires

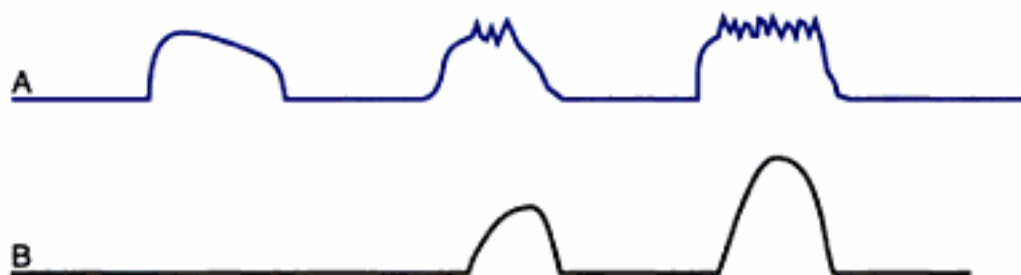
#### a. Potentiel de repos

Au repos, il existe des variations lentes, spontanées et rythmiques du potentiel membranaire de la cellule musculaire lisse. Ces variations correspondent à des épisodes de dépolarisation et forment les ondes lentes. Elles naissent dans la couche longitudinale au niveau de l'estomac et du grêle et dans la couche circulaire au niveau du côlon. Ces ondes lentes sont à l'origine des contractions spontanées du muscle lisse digestif, qui persistent après dénervation.

Le rythme est donné par des cellules *pacemaker*, les cellules de Cajal, dont la fréquence de dépolarisation est supérieure à celle des cellules voisines. Chaque rythme est caractéristique de la zone étudiée (trois cycles par minutes dans l'estomac, douze dans le duodénum).

#### b. Variations du potentiel membranaire induites par la stimulation nerveuse

La dépolarisation de la membrane cellulaire est provoquée par une stimulation nerveuse excitatrice. Quand la dépolarisation atteint le seuil d'excitabilité membranaire, un potentiel d'action survient. Les bouffées de potentiel d'action vont alors provoquer la contraction (fig. 27.1). Les contractions sont rythmées par les ondes lentes, qui rapprochent le potentiel membranaire du seuil de déclenchement du potentiel d'action.



**Fig. 27.1**  
Relation entre l'activité électrique (ondes lentes et potentiels d'action) et la contraction du muscle lisse digestif. C'est la survenue de potentiels d'action sur les ondes lentes (tracé A) qui détermine la contraction musculaire et son intensité (tracé B).

L'hyperpolarisation correspond à un éloignement du potentiel de membrane du seuil d'excitabilité. Elle est provoquée par une stimulation nerveuse inhibitrice.

#### B. Système nerveux entérique

Le système nerveux entérique (ou intrinsèque) est situé dans la paroi digestive (voir *chapitre 6*, p. 88). Il se présente comme un ensemble de corps cellulaires, habituellement groupés dans des ganglions, et de fibres nerveuses qui assurent les interconnexions entre les neurones et les cellules effectrices. Il est continu de l'œsophage au canal anal.

Les corps cellulaires sont localisés dans les plexus myentériques (ou plexus d'Auerbach) situés entre les deux couches de la musculature et dans les plexus sous-muqueux (ou plexus de Meissner). Ces plexus sont reliés au système nerveux autonome extrinsèque (sympathique et parasympathique).

Les neurones du système nerveux entérique ont des varicosités au niveau de leur terminaison axonale. Ces dernières se comportent comme de petites synapses, en contact avec les cellules musculaires lisses. Différents



types de neurones sont présents dans le système nerveux entérique. De nombreux médiateurs sont mis en jeu : monoamines (acétylcholine, noradrénaline, sérotonine), purines (ATP), peptides (VIP : vasoactive intestinal peptide, peptides opiacés, substance P, somatostatine, CCK : cholécystokinine, neurotensine, peptide YY...) et monoxyde d'azote (NO).

Le système afférent repose sur la présence, dans la paroi digestive, de mécanorécepteurs, de chémorécepteurs, de thermorécepteurs et de récepteurs polymodaux.

Le système efférent est composé de motoneurones excitateurs et inhibiteurs. Beaucoup de motoneurones excitateurs sont cholinergiques et provoquent sur la membrane de la fibre musculaire digestive une dépolarisation. Les neurones entériques inhibiteurs génèrent une hyperpolarisation membranaire (via NO et VIP, notamment).

Les interneurones permettent l'intégration et l'organisation des réponses excitatrices ou inhibitrices. Ils rendent possibles les réflexes entériques.

► Le système nerveux entérique contrôle les mouvements gastro-intestinaux et les sécrétions. Les plexus myentériques contrôlent plus particulièrement les mouvements péristaltiques et les contractions segmentaires et les plexus sous-muqueux contrôlent plus particulièrement les sécrétions et le débit sanguin local. Le système nerveux entérique est en relation avec le système extrinsèque : le parasympathique augmente de façon globale l'activité du système nerveux entérique et le sympathique a une action inhibitrice sur les neurones du système nerveux entérique.

### C. Système nerveux extrinsèque (voir chapitre 6)

Les fonctions digestives (à l'exception de la mastication, de la phase initiale de la déglutition et de la défécation) s'effectuent sans le concours de la volonté ou de la conscience.

Les nerfs extrinsèques destinés au tube digestif proviennent du nerf vague et du nerf pelvien pour le système parasympathique, des nerfs splanchniques et du nerf hypogastrique pour le système sympathique. Ils comportent des fibres afférentes et efférentes.

Classiquement le parasympathique stimule la motricité et relâche les sphincters lisses alors que le sympathique inhibe la motricité et renforce le tonus sphinctérien. Au niveau du cardia, le parasympathique a un effet excitateur de même que le sympathique.

L'innervation extrinsèque sensitive est très riche (les afférences occupent 90 % du nerf vague). Des afférences centrales modulent l'activité des centres du système nerveux autonome.

## II. Déglutition

La déglutition est sous la dépendance du centre bulbaire de la déglutition qui active de façon séquentielle les différents muscles impliqués. La mise en jeu de ce centre peut être volontaire, mais l'enchaînement des séquences motrices une fois la déglutition initiée est totalement automatique.

La déglutition se décompose en trois temps : la phase orale, la phase pharyngée et la phase œsophagienne.



## A. Phase orale

La phase orale est volontaire. Elle comporte une phase préparatoire et la phase orale proprement dite.

### 1. Phase préparatoire

Lors de la phase préparatoire, la mastication et la salivation rendent le bol alimentaire propre à la déglutition. Ce dernier est collecté dans la chambre de propulsion de la langue. La valve palatoglosse est fermée pour protéger le larynx.

### 2. Phase orale

La phase orale est la phase de propulsion. La contraction linguale et l'ouverture de la valve palatoglosse projettent le bolus alimentaire contre la paroi pharyngée postérieure (fig. 27.2).

## B. Phase pharyngée

La phase pharyngée est réflexe. Elle dure de 0,5 à 0,7 seconde (fig. 27.2).

### 1. Configuration du pharynx en tractus alimentaire

L'expansion de l'oropharynx, grâce aux mouvements de la base de langue, permet une adaptation au volume dégluti. L'hypopharynx se raccourcit. Le voile du palais se rétracte et va buter contre la paroi postérieure du pharynx. Ainsi la valve vélopharyngée est fermée ce qui assure la clôture du rhinopharynx.

La contraction des muscles suspenseurs du larynx est à l'origine de l'ascension du larynx et de l'os hyoïde pour assurer la protection des voies aériennes et l'ouverture du sphincter supérieur de l'œsophage (SSO). La respiration s'arrête alors (commande centrale).

Lors de son ascension, le larynx se ferme par adduction des aryténoïdes et des cordes vocales et bascule passive de l'épiglotte.

### 2. Mouvement du bol alimentaire

La propulsion du bol alimentaire est rendue possible par :

- la pulsion linguale assurée par le mouvement postérieur de la base de langue ;
- le développement d'une onde péristaltique pharyngienne assuré par les muscles constricteurs supérieur, moyen et inférieur du pharynx.

La pression du pharynx augmente alors brutalement jusqu'à 70 mmHg.

### 3. Reconfiguration du pharynx en tractus respiratoire

Lorsque le bol alimentaire et l'onde de contraction pharyngienne ont franchi le sphincter supérieur de l'œsophage, l'épiglotte se relève et le larynx descend. La communication avec les fosses nasales est à nouveau ouverte. La respiration reprend.

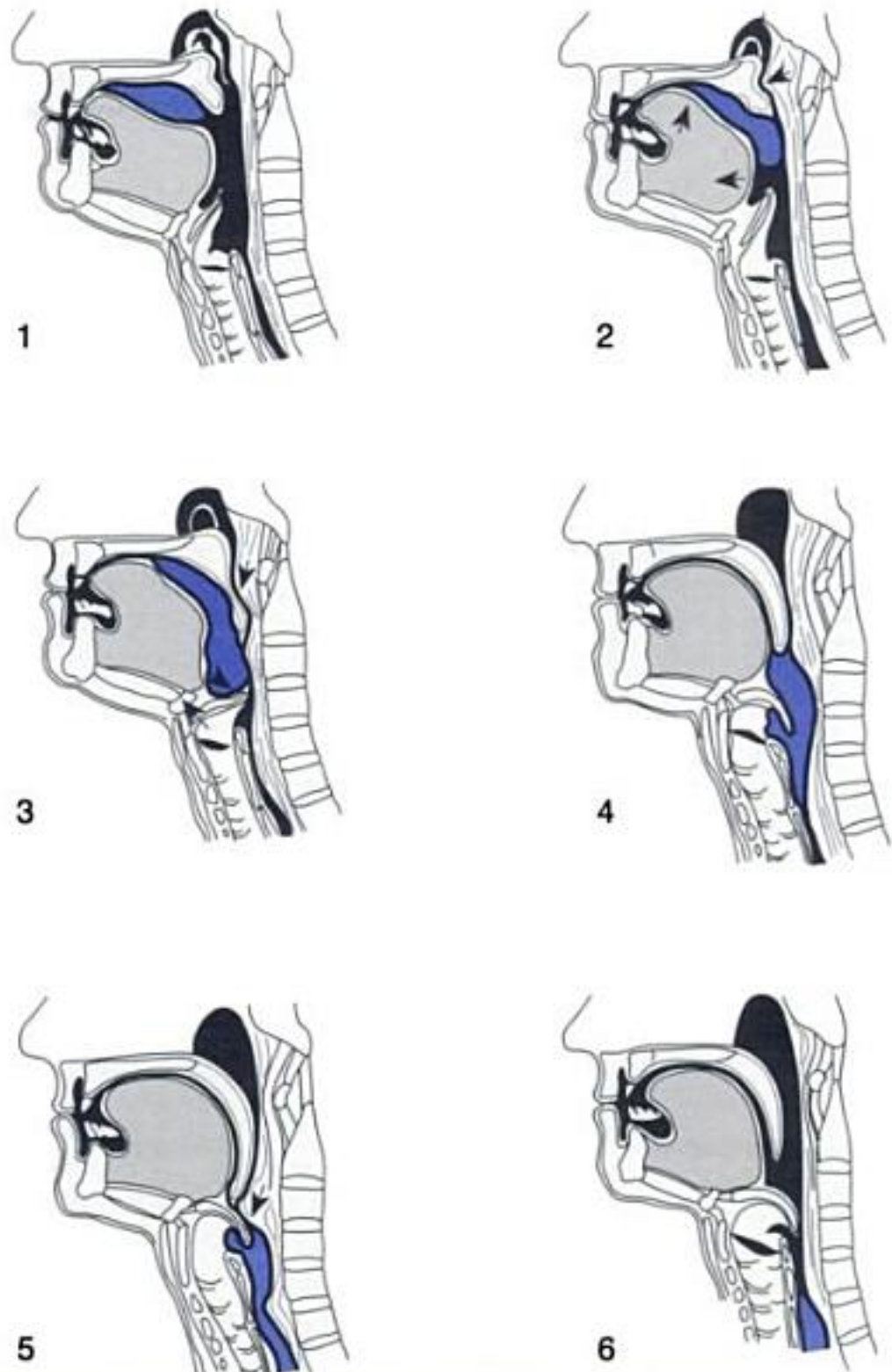


Fig. 27.2

Déglutition : progression du bol alimentaire dans la filière oropharyngée. Le bol alimentaire est représenté en bleu, l'ensemble des phénomènes dure environ une seconde.

### C. Phase œsophagienne

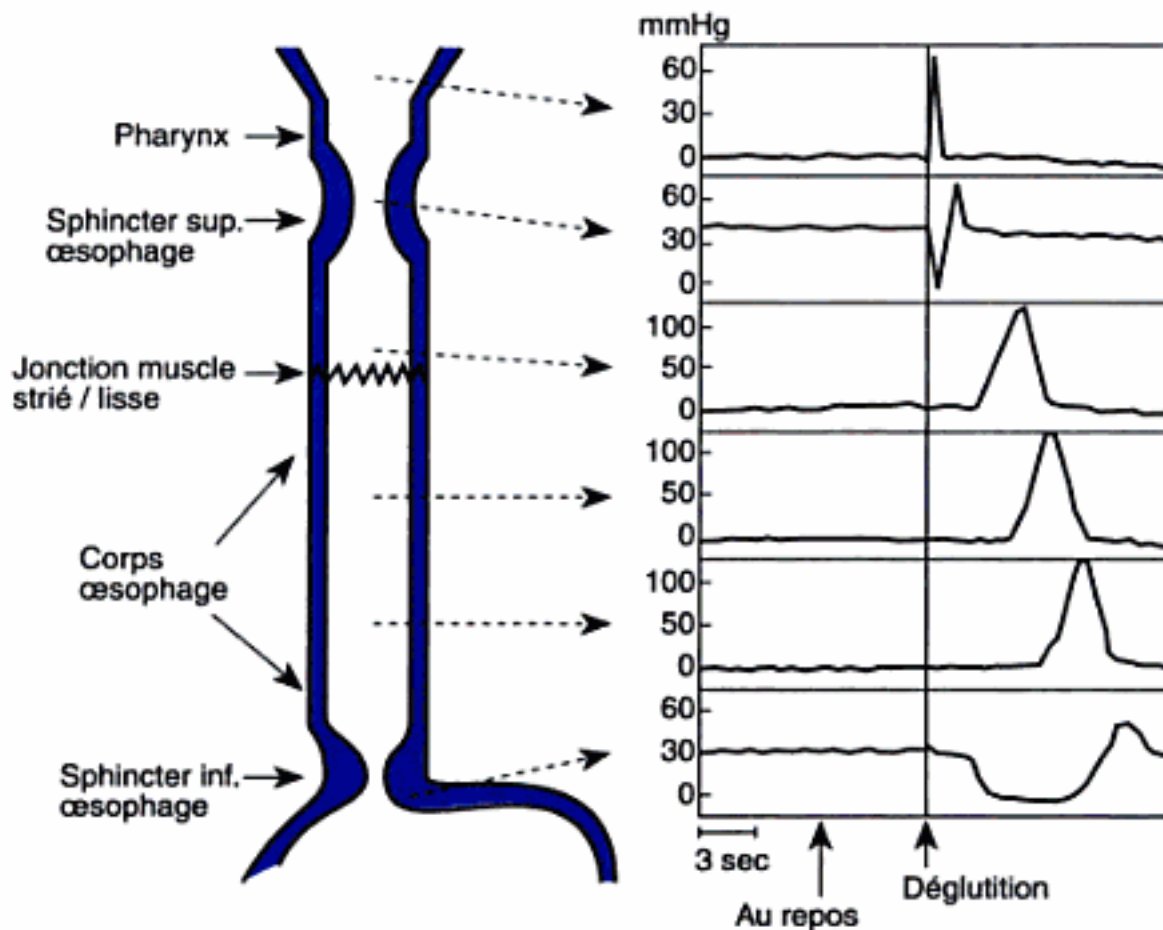
Elle comporte la relaxation et l'ouverture du sphincter supérieur de l'œsophage (voir *infra*).

### III. Motricité œsophagienne

L'œsophage assure le transport du bol alimentaire de la bouche vers l'estomac (fig. 27.3). À ses deux extrémités se trouvent deux mécanismes protecteurs vis-à-vis du tractus respiratoire : le sphincter supérieur de l'œsophage (SSO) et le sphincter inférieur de l'œsophage (SIO). Entre les deux, le corps de l'œsophage s'étend sur une vingtaine de centimètres. Il comporte deux couches musculaires : l'une externe longitudinale et l'autre interne circulaire. La musculature des premiers centimètres (2 à 6)



est striée, puis les fibres lisses sont plus abondantes pour prédominer nettement à partir du milieu de l'œsophage.



**Fig. 27.3**  
Déglutition : enregistrement des pressions dans la lumière œsophagienne (manométrie) au repos et lors d'une déglutition.

### A. Sphincter supérieur de l'œsophage

La contraction tonique permanente du muscle strié cricopharyngien (sous l'influence d'influx nerveux cholinergiques) détermine la zone de haute pression du SSO, d'environ 50 mmHg ; cette zone de haute pression limite l'entrée de l'air dans l'œsophage lors de la respiration, et prévient les régurgitations œsopharyngées.

Lors de la déglutition, l'ascension du larynx et la relaxation du muscle cricopharyngien entraînent l'ouverture du SSO : cette relaxation correspond à une inhibition des efférences excitatrices cholinergiques. Cette période de relaxation est suivie d'un rebond de pression. La pression exercée sur le bol alimentaire par la contraction péristaltique pharyngée permet l'avancée du bol alimentaire. Plus le volume du bolus est important, plus le SSO s'ouvre.

### B. Corps de l'œsophage

Au repos, le corps œsophagien n'a pas d'activité motrice. La pression intraluminaire moyenne est négative, du fait de la pression pleurale intrathoracique (- 4 mmHg). Elle diminue à l'inspiration et augmente à l'expiration.

L'activité motrice est représentée par des ondes péristaltiques qui se déplacent tout le long de l'œsophage et oblitèrent la lumière sur 4 à 8 cm dans l'œsophage proximal et 10 à 13 cm dans l'œsophage distal. L'onde contractile passe de la musculature striée à la musculature lisse. Le segment œsophagien d'amont propulse le bol alimentaire par une



contraction de la couche circulaire (qui pousse devant elle le bol alimentaire) et une relaxation de la couche longitudinale (qui permet au segment œsophagien de retrouver sa longueur initiale), alors que le segment d'aval est réceptif avec relaxation de la couche circulaire et contraction de la longitudinale (qui raccourcit l'œsophage d'aval et rapproche le bol). L'alternance harmonieuse des relaxations et des contractions est contrôlée par le système nerveux entérique, et permet la progression de l'onde péristaltique tout le long du corps œsophagien.

On distingue deux types de péristaltisme :

- le péristaltisme primaire : il est initié par la déglutition et débute par la propagation au SSO de la contraction pharyngée et se propage à la vitesse de 2 à 4 cm/s ; il est influencé par la nature du bolus ; 85 à 90 % des déglutitions sont suivies d'une onde péristaltique primaire ; la programmation centrale de ce péristaltisme est modulée par les afférences sensitives ;
- le péristaltisme secondaire : il survient en l'absence de déglutition et peut être provoqué à tout niveau par une distension du corps de l'œsophage.

La pression exercée par l'onde contractile est appelée pression de fermeture. Elle atteint 30 à 120 mmHg et varie en fonction de la consistance du bol. Par ailleurs, elle est plus puissante, plus rapide et plus longue dans l'œsophage distal que proximal.

### C. Sphincter inférieur de l'œsophage

#### 1. Tonus de base du SIO

Une zone de haute pression (environ 15 mmHg), étendue sur 2 à 4 cm, sépare l'œsophage de l'estomac : elle résulte de l'activité myogène des cellules musculaires lisses du SIO (épaississement de la couche circulaire interne) et des contractions diaphragmatiques. Elle peut être renforcée par la stimulation du sympathique, par la toux et par l'augmentation de pression abdominale.

#### 2. Relaxation et ouverture du SIO lors des déglutitions

Lors de la déglutition, il y a une ascension de 2 à 3 cm du SIO. Sa relaxation débute environ une seconde après la déglutition et dure 6 à 8 secondes. Dans la partie de l'œsophage située au-dessus du point d'inversion de pression, la relaxation est suivie d'une phase contractile qui correspond au passage de l'onde péristaltique.

► La relaxation du SIO est initiée par la déglutition et débute avant même que l'onde péristaltique œsophagienne n'atteigne l'œsophage distal.

► Elle se produit lors de toutes les déglutitions, même en l'absence d'ondes de contractions du corps de l'œsophage. La relaxation du SIO est également initiée par les vomissements et la distension œsophagienne.

► Elle correspond à l'inhibition des fibres cholinergiques excitatrices et à l'activation de l'innervation inhibitrice non adrénérique-non cholinergique (VIP et NO).



### 3. Relaxations transitoires du SIO

Les relaxations transitoires du SIO sont indépendantes des déglutitions. Il s'agit du mécanisme principal du reflux gastro-œsophagien. Elles peuvent être favorisées par une distension gastrique proximale ou par une stimulation pharyngée. Elles sont le composant essentiel du réflexe d'éructation.

■ *Le reflux gastro-œsophagien est défini comme la remontée du liquide acide gastrique dans l'œsophage. Cliniquement, les symptômes habituels sont les régurgitations acides et les brûlures ascendantes rétrosternales (pyrosis).*

## IV. Motricité gastrique

Les fonctions motrices de l'estomac doivent permettre :

- l'accommodation à la distension ;
- l'homogénéisation et le broyage des particules alimentaires ;
- l'évacuation contrôlée et sélective des différentes phases du repas ;
- l'évacuation des grosses particules non digestibles ;
- la prévention du reflux duodéno-gastrique.

Leur but ultime est de permettre aux fonctions de digestion et d'absorption dans l'intestin grêle de s'exercer de façon optimale en dépit d'apports alimentaires très variés et irréguliers dans le temps.

### A. Motricité pariétale

L'estomac doit jouer le rôle de réservoir et évacuer de façon contrôlée les aliments. On distingue trois estomacs fonctionnels : l'estomac proximal qui joue un rôle de réservoir, l'estomac distal qui a une activité péristaltique et le pylore qui est un dispositif antireflux.

#### 1. Zone proximale

La zone proximale correspond au fundus et au corps de l'estomac. Elle n'a pas d'activité myogène spontanée. Par contre, il existe un tonus de base. La relaxation est donc possible. Lors du repas, la relaxation de l'estomac proximal est une relaxation adaptative qui permet à l'estomac de s'adapter au volume de son contenu.

La relaxation dépend d'un mécanisme de contrôle vagal, comme pour la relaxation du SIO (neurones à VIP et NO). L'ingestion d'un repas entraîne une relaxation profonde, précoce (survenant dans les 10 premières minutes) et durable (environ 2 heures). Ces phénomènes de relaxation sont initiés à partir de l'estomac mais aussi à partir d'une distension duodénale.

#### 2. Zone distale

La zone distale correspond à l'antrum. Le potentiel de repos des cellules musculaires lisses gastriques présente un rythme de trois ondes lentes de dépolarisation par minute. Ce rythme est imposé par un *pacemaker* situé à la jonction fundus-antrum. Pour qu'une contraction survienne, il faut qu'un ou plusieurs potentiels d'action viennent se greffer sur ces ondes lentes.

##### a. Durant les périodes de jeûne

La motricité en période interdigestive est caractérisée par une activité cyclique appelée complexe moteur migrant (CMM) : elle prend naissance dans le pacemaker gastrique situé à la jonction antrum-fundus.



- ▶ Le complexe moteur migrant comprend trois phases distinctes :
- ▶ phase I : phase de quiescence motrice d'environ 30 minutes, sans activité contractile, seules les ondes lentes sont présentes ;
- ▶ phase II : phase d'activité irrégulière non propagée de 30 à 60 minutes, des potentiels d'action viennent surcharger les ondes lentes, les contractions sont d'abord faibles et localisées puis deviennent progressivement plus puissantes et mieux propagées ;
- ▶ phase III : phase d'hyperactivité très brève (environ 5 minutes), très intense, régulière à l'origine d'un train de contractions dont la fréquence est proche de l'activité contractile maximale autorisée par l'activité électrique de base et qui se propage de l'estomac jusque dans le grêle ; chaque onde lente est porteuse d'un potentiel d'action dont l'amplitude est maximale.

Le complexe moteur migrant est inhibé par le repas.

#### b. En période postprandiale

La prise d'un repas a pour conséquence la suppression de la motricité interdigestive. Il existe par ailleurs une augmentation du nombre et de l'amplitude des contractions antrales. La fréquence de ces contractions est limitée par celle des ondes lentes.

Plusieurs types d'ondes de contractions sont retrouvés :

- des ondes de type I de faible amplitude, non propulsives ;
- des ondes propulsives dites de type II : elles durent une vingtaine de secondes et se propagent de plus en vite en direction du pylore ; la fréquence des ondes est plus importante dans l'antrum car lorsqu'une onde vient buter sur un pylore fermé, il se produit un retour en arrière de la contraction et du contenu gastrique ;
- des ondes de type III responsables d'une contraction tonique de faible amplitude, élevant durablement (1 à 6 minutes) la pression antrale ; les ondes de type II sont superposées au type III.

### 3. Pylore

Son rôle est double : régulariser la livraison du chyme gastrique (mélange des aliments et des sécrétions gastriques) à l'intestin et limiter le reflux duodéno-gastrique.

#### a. Durant les périodes de jeûne

Le pylore est en phase avec la motricité antrale. Lors des phases I du CMM, le pylore est modérément occlusif ; lors des phases II, il est fermé ; et lors des phases III, il est ouvert et laisse passer les volumineuses particules non digestibles.

Le diamètre du canal pylorique peut également être modifié indépendamment du péristaltisme antral. La riche innervation afférente du duodénum est à l'origine de réflexes intramuraux qui peuvent ouvrir et fermer le pylore indépendamment de la motricité antrale.

Lorsque le duodénum a des contractions rétropropulsives, le pylore se contracte fermement.



- les ondes phasiques (de type I) : elles provoquent une augmentation de pression à début et fin nets et peuvent être péristaltiques ou segmentaires (pour assurer le brassage) ;
- les ondes toniques (de type II) : elles sont de faible amplitude et de longue durée, elles provoquent une diminution du calibre intestinal ce qui augmente la résistance à l'écoulement du chyme ;
- le rythme minute : il correspond à une bouffée de contractions puissamment propulsives et ne s'observe que dans le grêle proximal.

## 2. Durant les périodes de jeûne

Le grêle a une activité motrice cyclique visant à le débarrasser des déchets alimentaires, des microorganismes et des sécrétions restant dans la lumière.

La motricité interdigestive normale de l'intestin grêle est caractérisée par le complexe moteur migrant (voir p. 254). Il prend théoriquement son origine au *pacemaker* gastrique, franchit le pylore et se propage en 90 à 120 minutes jusqu'à l'iléon terminal.

Les caractéristiques des phases III du complexe moteur migrant varient en fonction du site : 100 % des phases III sont enregistrées au niveau du jéjunum alors que seulement 70 % partent de l'antrum. La fréquence des ondes lentes décroît du duodénum vers l'iléon. Or les phases III surviennent à la fréquence maximale autorisée par les ondes lentes. Ainsi leur vitesse ralentit dans l'iléon, et la fréquence des contractions diminue. La durée des phases III est plus courte dans le grêle proximal. Elles sont responsables d'une activité propagée et propulsive.

Il existe une grande variabilité inter- et intra-individuelle. Les phases III surviennent avant tout la nuit. Elles sont modifiées par l'âge : elles se propagent de façon plus lente et leur initialisation est plus proximale.

## 3. En période postprandiale

- ▶ L'activité motrice du grêle lors des périodes postprandiales est caractérisée par :
  - ▶ une activité segmentaire de mixage pour favoriser le contact du chyme avec les sécrétions et la muqueuse, et optimiser l'absorption ;
  - ▶ une activité péristaltique pour pousser le contenu dans le sens oral-aboral.

Lors des périodes post prandiales, le déroulement du complexe moteur migrant est immédiatement interrompu. Il se produit des contractions à tous les niveaux de façon anarchique, qui se distinguent des phases II du CMM par des bouffées de contractions plus fréquentes.

La réponse motrice au repas est plus importante dans le grêle proximal. Elle varie en fonction du sexe (plus importante chez la femme), du nyctémère (un repas pris de façon proche avant la période de sommeil diminue la motricité), de l'âge (motricité plus faible chez le sujet plus âgé), de la nature du repas (contractions plus brèves et d'amplitude plus faible si le repas est liquide), de la charge calorique (durée de la période postprandiale augmentant avec la charge calorique).



En cas d'apport continu de nutriments dans l'intestin grêle, celui-ci s'adapte et les phases III réapparaissent pour assurer un phénomène moteur protecteur contre la pullulation microbienne.

#### 4. Cas particulier : motricité de l'iléon terminal

Les phases III sont rares. L'activité motrice survient sous forme de salves, elle est importante et soutenue. Le nombre de contractions augmente, avec un maximum au niveau de la valvule iléocœcale.

Lorsque les nutriments arrivent au niveau de l'iléon terminal, il se produit un rétrocontrôle au niveau de la vidange gastrique et un ralentissement du transit du grêle. Ce phénomène, hormonodépendant (peptide YY, neurotensine), est mis en jeu très tôt puisque les premiers nutriments parviennent dans l'iléon terminal 20 minutes après le début du repas.

### B. Régulation

#### 1. Contrôle myogène

Les ondes lentes de dépolarisation naissent au niveau de la couche longitudinale et se propagent à la couche circulaire. L'oscillation spontanée du potentiel de repos contrôle la séquence motrice.

#### 2. Contrôle nerveux

Le système nerveux entérique est à l'origine d'un tonus inhibiteur permanent. Par ailleurs, il est responsable de la segmentation et du péristaltisme par excitation (sous le contrôle de neurones cholinergiques) et inhibition (sous le contrôle de neurones à VIP et NO) successives des deux couches musculaires.

► La segmentation est une succession de contractions et de relaxations qui n'intéressent que la couche circulaire. Le péristaltisme met en jeu la contraction coordonnée des deux couches musculaires.

Pour que le contenu luminal progresse dans le grêle, il faut en amont une relaxation de la couche longitudinale associée à une contraction de la couche circulaire et en aval une contraction de la couche longitudinale associée à une relaxation de la couche circulaire.

Le système nerveux extrinsèque module les mécanismes de régulation intramuraux.

La stimulation douloureuse extradiigestive inhibe la motricité intestinale.

#### 3. Contrôle hormonal

Durant les périodes de jeûne, la motiline déclenche une activité propagée de type phase III au niveau de l'estomac et du grêle proximal. La somatostatine déclenche des phases III au niveau du grêle.



## VI. Motricité colique

Les différentes fonctions de la motricité colique sont :

- une activité de mélange de l'effluent iléal pour favoriser les processus de digestion et de réabsorption d'eau et d'électrolytes et le brassage des résidus non digestibles ;
- une activité propulsive assurant le transit du contenu colique ;
- le stockage temporaire des matières fécales et l'évacuation intermittente de celles-ci.

### A. Phénomènes moteurs

#### 1. Activité contractile du côlon

Différents types de contraction sont observés :

- les contractions segmentaires prennent toujours origine dans la couche circulaire ; leur durée est inférieure à 15 secondes, leur fréquence est de 4 à 8 par minute ; elles ne sont pas propagées et joueraient un rôle dans le tonus ;
- les contractions isolées proviennent de la couche circulaire : elles ont une durée de 20 à 60 secondes ; leur fréquence varie de 0,5 à 1 par minute ; elles sont isolées sur un seul site et désorganisées sur plusieurs sites adjacents : elles permettent le mixage et l'exposition du contenu luminal aux bactéries et à la muqueuse colique ;
- les contractions organisées durent 20 à 60 secondes : elles ont une fréquence de 0,5 à 1 par minute ; elles sont propagées sur plusieurs sites adjacents dans le sens antérograde ou rétrograde et sont responsables des mouvements de va-et-vient au niveau des différents segments du côlon ; ce sont des mouvements lents ;
- les contractions propulsives ont une durée de 10 à 30 secondes : elles ont une fréquence faible de l'ordre de 4 à 8 par jour et sont propagées sur plusieurs segments toujours dans le sens antérograde ; ces mouvements propulsifs démarrent souvent dans le côlon droit, et progressent rapidement.

#### 2. Durant la période de jeûne

À l'état de veille, on trouve des activités de longue et de courte durée. Les contractions sont segmentaires, sporadiques et propagées. Il existe une différence entre côlon droit et côlon gauche (plus de motricité dans le côlon gauche) et de grandes variabilités intra- et interindividuelles.

Des variations sont également notées au cours du nyctémère :

- lors du sommeil, il y a moins d'activité ;
- lors du réveil, il se produit un pic d'activité motrice segmentaire et péristaltique ;
- dans l'après midi et la matinée, l'activité motrice colique est segmentaire.

Enfin, la distension colique inhibe la motricité basale. Au contraire, le stress provoque une contraction colique et une activation de la motricité.

### 3. En période postprandiale

Le repas provoque une activation de la motricité colique pendant environ 2 heures. Cette activation porte à la fois sur les mouvements segmentaires et péristaltiques. Elle est variable en durée et en amplitude selon le segment colique concerné.

► Des mouvements de masse faits d'ondes propulsives de grande amplitude et propagées dans le sens antérograde surviennent 4 à 8 fois par jour.

## B. Régulation de la motricité colique

### 1. Contrôle myogène

Au niveau du côlon, les ondes lentes naissent de la couche circulaire et se propagent à la couche longitudinale. Leur rythme est de 3 à 6 cycles par minutes (plus lent dans le côlon proximal que distal). Il n'y a pas de dépolarisation spontanée dans le cæcum.

Lorsque le seuil d'excitabilité est atteint, les ondes lentes se chargent de potentiels d'action ce qui entraîne une contraction mécanique. La décharge de potentiels d'action peut se faire en courtes salves non propagées ou en salves plus longues et propagées, à l'origine de contractions péristaltiques.

### 2. Contrôle nerveux

Le contrôle nerveux est assuré par les systèmes nerveux autonomes entérique et extrinsèque. Comme pour l'intestin grêle, le système nerveux entérique est à l'origine d'une inhibition permanente sur la musculature du côlon et génère le péristaltisme colique. Les fibres parasympathiques préviscérales proviennent du nerf vague pour le côlon proximal, et des noyaux sacrés pour le côlon distal : ces neurones cholinergiques stimulent la motricité colique. Les neurones sympathiques proviennent du ganglion mésentérique inférieur et des plexus pelviens : ils sont essentiellement inhibiteurs. Il existe également des fibres préviscérales non adrénergiques et non cholinergiques inhibitrices.

Comme pour le grêle, la stimulation douloureuse extradigestive inhibe la motricité intestinale.

### 3. Contrôle hormonal

Gastrine, CCK, insuline, substance P, neurotensine, enképhaline, motiline ont une action activatrice alors que sécrétine, glucagon et peptide YY ont une action inhibitrice. Seules la gastrine et la CCK ont une action à doses physiologiques, les autres n'ont d'action qu'à doses supraphysiologiques.

## VII. Motricité anorectale

### A. Rappel anatomique

Comme l'ensemble du tube digestif, la paroi rectale comporte une musculature lisse faite de fibres longitudinales externes et de fibres circu-

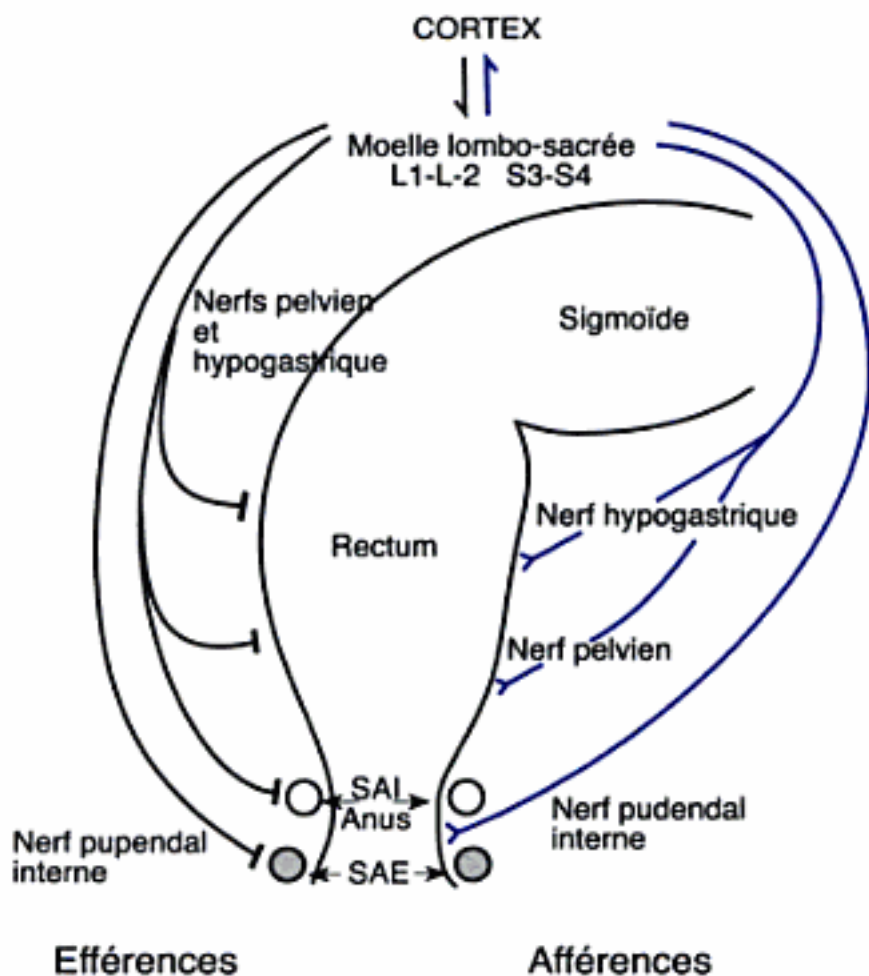


lares internes qui se condensent au niveau de la ligne pectinée pour former le sphincter anal interne.

Il existe également une musculature striée qui compose le plancher pelvien et le sphincter anal externe :

- le plancher pelvien supporte les organes du petit bassin, par des fibres attachées au pubis et aux ischions ; son faisceau puborectal correspond au muscle releveur de l'anus ; il forme une sangle encadrant la paroi postérieure du rectum terminal et s'amarre vers l'avant au pubis, cette sangle maintient entre le rectum et l'anus un angle ouvert en arrière d'environ 90° ;
- le sphincter externe est en continuité avec le plancher pelvien ; il forme trois boucles : une supérieure amarrée au pubis, une moyenne fixée au coccyx et une inférieure attachée à la peau périnéale ; il comporte des fibres toniques à contraction lente et des fibres phasiques à contraction rapide.

L'innervation rectoanale est somatique et végétative (fig. 27.5). La commande neurologique est située au niveau de la moelle épinière en D12-L1 pour le système nerveux sympathique et en S2-S4 pour les systèmes nerveux parasympathique et somatique. Cette innervation est commune à l'appareil rectosphinctérien, vésicosphinctérien et chez l'homme au système génital. L'innervation intrinsèque de l'appareil rectosphinctérien comporte des plexus sous-muqueux et des plexus musculeux. Le réseau est constitué de ganglions reliés entre eux par des faisceaux nerveux contenant des prolongements axoniques de neurones intramuraux et de fibres nerveuses d'origine extrinsèque.



**Fig. 27.5**  
Anatomie rectoanale et structures nerveuses impliquées dans le contrôle de la continence et de la défécation.  
SAI : sphincter anal interne (muscle lisse) ;  
SAE : sphincter anal externe (muscle strié).



#### 4. Sensibilité du rectum et du canal anal

La continence est impossible en l'absence d'une sensibilité rectoanale consciente convenable.

Des récepteurs sensibles à l'étirement sont présents dans le rectum. À la partie haute du canal anal se trouvent des récepteurs spécialisés dans la discrimination gaz-liquide-solide.

#### C. Réflexe d'échantillonnage

- ▶ Le réflexe d'échantillonnage correspond à l'ensemble de l'activité réflexe survenant en réponse à une distension de l'ampoule rectale. Lorsque les matières fécales parviennent dans le rectum et provoquent une distension, on observe :
  - ▶ une sensation fugace consciente ;
  - ▶ une contraction rectale propulsive : le réflexe rectorectal ;
  - ▶ un relâchement du sphincter interne : le réflexe rectoanal inhibiteur (RRAI) ;
  - ▶ une contraction du sphincter externe : le réflexe rectoanal excitateur (RRAE).

Cette séquence permet la propulsion du contenu rectal vers le canal anal supérieur dont l'ouverture permet l'analyse de la nature du contenu (gaz, liquide, solide) par les récepteurs spécialisés du canal supérieur. La contraction du sphincter externe protège la continence.

Le RRAI est inné et sous la dépendance du système nerveux entérique. Il n'existe pas en cas d'absence des plexus nerveux intrinsèques (maladie de Hirschsprung) ou d'anesthésie de la muqueuse rectale. Il est modulé par le système nerveux extrinsèque. Il persiste en cas de section spinale complète ou en cas de lésion des voies autonomes sacrées : son obtention est donc indépendante des structures spinales et supraspinales.

La stimulation des efférences parasympathiques (nerfs pelviens) entraîne une relaxation du sphincter anal interne identique à celle obtenue par distension rectale.

Le RRAE est acquis. C'est un réflexe conditionné car non spinal : il est absent avant l'apprentissage de la propreté, la nuit, pour des distensions rectales importantes. Son amplitude augmente avec le volume de distension.

Lorsque le rectum se distend, la sensation de besoin survient. Si la défécation doit être différée, le rectum s'adapte à son nouveau volume et la sensation de besoin disparaît. C'est le réflexe d'accommodation.

#### D. Défécation

Lorsque la sensation de besoin survient, l'inhibition corticale permet de différer l'évacuation. Si les conditions sont favorables, l'inhibition corticale cesse, la défécation peut avoir lieu. Le plancher pelvien s'abaisse et la sangle puborectale se relâche. L'angulation rectoanale disparaît. Le rectum et l'anus prennent un aspect en entonnoir et la colonne fécale est expulsée sous l'effet d'une contraction soutenue du côlon terminal. Cette contraction n'intéresse que le côlon distal et peut entièrement le vider. Le



- les cellules zymogènes, responsables de la sécrétion hydroélectrolytique et des enzymes ;
- les cellules à mucus qui sécrètent les mucines ;
- les cellules myoépithéliales qui entourent les acini, et permettent en se contractant la sécrétion salivaire vers les canaux excréteurs.

Les canaux excréteurs fusionnent pour donner un canal excréteur principal par glande. Ces canaux sont bordés d'un épithélium spécifique qui modifie de façon significative la composition de la salive avant son arrivée dans la cavité buccale.

Les nombreuses glandes salivaires mineures sont des glandes tubulaires se drainant directement dans la bouche : elles ne sécrètent que 10 % du volume salivaire total.

Les glandes salivaires reçoivent un apport sanguin important, organisé en un double réseau capillaire en série : un premier réseau capillaire issu des artérioles salivaires, autour des canaux salivaires, et un deuxième réseau arrangé autour des acini qui fait suite au premier et qui se draine dans les veinules salivaires. Ces deux réseaux capillaires et la circulation à contre-courant entre le sang et la salive favorisent les échanges entre les deux milieux.

Une innervation sympathique et parasympathique contrôle le débit sanguin et sécrétoire salivaire.

## B. Sécrétion hydroélectrolytique

Les acini salivaires sécrètent la salive primaire, isotonique par rapport au plasma. La composition ionique de la salive primaire est indépendante du débit, et caractérisée par une concentration élevée en chlore et sodium.

La stimulation nerveuse des cellules zymogènes, en augmentant le calcium libre intracellulaire, entraîne l'ouverture de canaux ioniques perméables au chlore au niveau de la membrane apicale, et perméables au potassium sur la membrane basolatérale. Un cotransport  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2 \text{Cl}^-$  sur la membrane basolatérale permet de maintenir le flux de  $\text{NaCl}$  vers la lumière salivaire. Les mouvements passifs d'eau qui accompagnent les mouvements ioniques se font par voie intercellulaire ou par les canaux membranaires perméables à l'eau (aquaporines).

Au niveau des canaux excréteurs, la composition de la salive primaire est modifiée pour donner la salive définitive. Une réabsorption de  $\text{Na}^+$  et de  $\text{Cl}^-$  sans eau, du fait de la faible perméabilité à l'eau de l'épithélium ductulaire, fournit un liquide hypotonique par rapport au plasma. Une sécrétion active de  $\text{K}^+$  et de bicarbonates est également observée, la présence de ce dernier anion assurant un pH alcalin à la salive définitive.

► La composition finale de la salive définitive est très dépendante du débit de sécrétion, car les systèmes de réabsorption du sodium et du chlore sont saturables : l'osmolarité salivaire augmente donc avec le débit de sécrétion.

## C. Sécrétion organique

La sécrétion des molécules organiques (essentiellement des protéines) par exocytose est la conséquence ultime d'une cascade d'événements



Les centres supérieurs du cerveau peuvent également modifier la sécrétion salivaire : le sommeil et la peur diminuent la sécrétion salivaire, alors qu'un réflexe conditionné mis en jeu par la pensée ou la vue de nourriture peut stimuler cette sécrétion.

### E. Rôle de la salive

La salive joue un rôle fondamental dans le maintien de l'hygiène de la cavité buccale : prévention de la plaque dentaire et protection de l'émail (mucus, protéines), action anti-infectieuse (pH alcalin, lysosyme, IgA sécrétoires). Elle participe également à la déglutition (formation du bol alimentaire) et facilite la parole (humidification). Enfin, elle est impliquée de façon mineure dans la digestion des amidons alimentaires.

## II. Sécrétion gastrique

La sécrétion gastrique est caractérisée essentiellement par sa concentration élevée en acide chlorhydrique, dont le but est de stériliser le bol alimentaire et d'initier la digestion, notamment des protéines alimentaires.

### A. Épithélium gastrique

Cette sécrétion est assurée par l'épithélium gastrique, cylindrique et monostratifié, organisé en plis et invaginations dans lesquelles s'ouvrent 4 à 5 glandes tubulaires gastriques. L'épithélium de surface est composé de cellules à mucus. On distingue deux types de glandes gastriques : les glandes oxyntiques (du grec oxyntos : production d'acide) qui recouvrent le corps gastrique (75 % du total des glandes) et les glandes pyloriques (ou antrales) qui recouvrent l'antrum et le pylore.

Les glandes oxyntiques sont composées de cellules à mucus, de cellules principales, de cellules pariétales (oxyntiques), de cellules endocrines et de *cellules enterochromaffin-like* (ECL) (fig. 28.1). Les glandes pyloriques ne contiennent que des cellules à mucus et des cellules endocrines.

### B. Composition du suc gastrique

Le suc gastrique est un liquide acide, incolore et visqueux. Le volume quotidien sécrété varie entre 1 et 1,5 litre, et le débit de sécrétion est rythmé par les repas. Les cellules pariétales sont responsables de la sécrétion d'acide chlorhydrique : au repos, ces cellules exhibent de nombreuses tubulovesicules cytoplasmiques, qui fusionnent avec la membrane apicale pour donner un dense réseau de canalicules sécrétoires lorsque la cellule est stimulée. Ces cellules possèdent par ailleurs un riche équipement mitochondrial qui témoigne de l'importante dépense énergétique nécessaire à la sécrétion d'acide chlorhydrique. Cette sécrétion est assurée par les pompes  $H^+/K^+$ -ATPase, exprimées sur la face luminale des canalicules sécrétoires, qui permettent de concentrer plus d'un million de fois les ions  $H^+$  entre l'intérieur (pH voisin de 7) et l'extérieur (pH entre 0,8 et 1) de la cellule pariétale. La sécrétion concomitante de chlore est permise par l'ouverture de canaux ioniques perméables au chlore et au potassium, qui amorce l'action des pompes  $H^+/K^+$ . Les cellules pariétales sécrètent également le facteur intrinsèque, petite glycoprotéine indispensable à l'absorption de la vitamine B12. Le facteur

■ La vitamine B12 est un cofacteur indispensable à la synthèse de l'ADN au cours de l'érythropoïèse (fabrication des globules rouges). L'anémie macrocytaire est caractérisée par un nombre insuffisant de globules rouges, de volume supérieur à la normale.



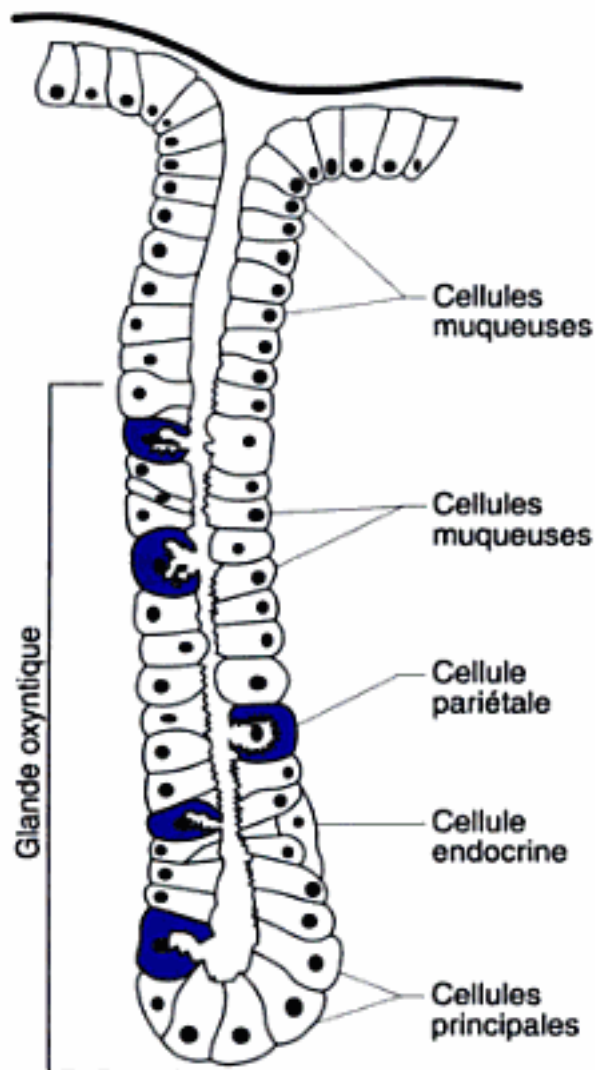


Fig. 28.1

Représentation d'une glande gastrique oxyntique (sécrétant de l'acide) et de ses différentes populations cellulaires.

intrinsèque forme en effet un complexe avec la vitamine B12, résistant à l'action des protéases pancréatiques. Ce complexe est ensuite absorbé par les entérocytes de l'intestin grêle terminal (iléon) par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. Tout déficit de production de facteur intrinsèque (gastrite atrophique, gastrectomie) entraîne une malabsorption obligatoire de vitamine B12 et une anémie macrocytaire.

Les cellules principales, présentes dans le fond des glandes, sécrètent le pepsinogène. Cette proenzyme inactive est hydrolysée par l'acidité gastrique en pepsine, endopeptidase qui coupe les chaînes peptidiques au voisinage des acides aminés aromatiques. La pepsine est également active sur le pepsinogène, favorisant une production accrue de pepsine (cycle autocatalytique).

Les cellules à mucus contiennent de volumineux granules muqueux libérés dans la lumière gastrique par exocytose. Elles sont également responsables de la sécrétion de bicarbonates et des peptides en feuille de trèfle (*trefoil peptides*), impliqués dans la réparation muqueuse. Les glycoprotéines ramifiées qui constituent le mucus forment un gel renfermant eau et bicarbonates : l'ensemble recouvre l'épithélium gastrique d'un film protecteur contre l'environnement très acide de la cavité gastrique.

Les cellules endocrines en contact avec la lumière gastrique comprennent les cellules G (sécrétant de la gastrine), présentes uniquement dans les glandes pyloriques, et les cellules D à somatostatine.

Les cellules à histamine (mastocytes et cellules ECL) sont présentes dans la lamina propria, au voisinage des cellules glandulaires oxyntiques.

Au niveau du fundus est sécrétée la ghréline. Cette sécrétion est inhibée en période postprandiale. Cette hormone récemment découverte est impliquée dans la prise alimentaire (stimulante, ou orexigène), et la mise en réserve des graisses (inhibition de l'oxydation des acides gras). Elle augmente également la sécrétion de GH par l'hypophyse, stimule la sécrétion d'acide gastrique et la vidange gastrique.

### C. Contrôle de la sécrétion acide gastrique

► L'activité sécrétoire des cellules pariétales est modulée en permanence par voie endocrine (gastrine, sécrétine), paracrine (histamine, somatostatine) et nerveuse (acétylcholine) (fig. 28.2).

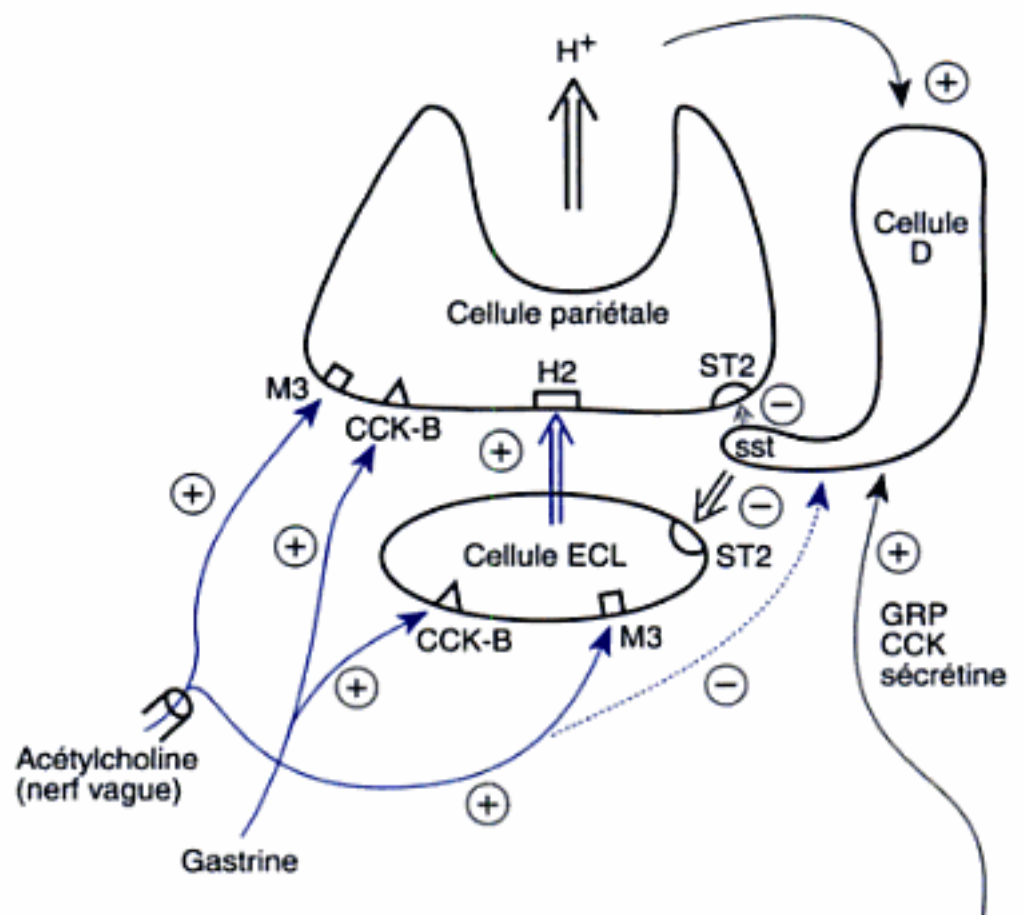


Fig. 28.2

Contrôle de la sécrétion acide gastrique au niveau des cellules pariétales.

H2 : récepteurs histaminiques ; M3 : récepteurs muscariniques ; SST : somatostatine ; ST2 : récepteurs à la somatostatine ; cellule D : cellule endocrine à somatostatine ; cellule ECL : cellule à histamine ; CCK-B : récepteurs de type B à la cholécystokinine, ayant une affinité égale pour la gastrine ; GRP : gastrin releasing peptide.

La gastrine est sécrétée au pôle basal des cellules G des glandes pyloriques dans la circulation sanguine. Elle agit dans les glandes oxyntiques sur les cellules ECL en stimulant la sécrétion d'histamine, et sur les cellules pariétales en stimulant la sécrétion d'acide chlorhydrique, par liaison sur des récepteurs membranaires. La sécrétion de gastrine est stimulée par la distension gastrique (réflexes médiés par le nerf vague), la présence de peptides dans la cavité gastrique, et inhibée principalement par la somatostatine sécrétée par voie paracrine par les cellules D des glandes antrales.

L'histamine est sécrétée par les cellules ECL, au voisinage des cellules pariétales, en réponse à la stimulation par la gastrine et l'activation parasympathique. Cette sécrétion est inhibée par la somatostatine. L'histamine agit sur la cellule pariétale par l'intermédiaire de récepteurs histaminiques de type H2.



L'acétylcholine, libérée par les neurones postganglionnaires du système parasympathique, stimule la sécrétion des cellules pariétales, la sécrétion des cellules à gastrine (par la mise en jeu de neurones à GRP [*gastrin-releasing peptide*] du système nerveux entérique) et la sécrétion d'histamine. L'acétylcholine stimule également la sécrétion de pepsinogène par les cellules principales.

La somatostatine est le principal agent freinateur de la sécrétion acide gastrique : l'activation des cellules D des glandes oxyntiques et pyloriques résulte de l'augmentation de la concentration en ions  $H^+$  dans la cavité gastrique. Par voie paracrine, elle agit sur des récepteurs membranaires spécifiques des cellules ECL, pariétales et cellules G.

La sécrétine, hormone digestive duodénale, participe également à l'inhibition de la sécrétion pariétale acide. Elle est libérée dans la circulation sanguine en réponse à l'arrivée de nutriments dans le duodénum.

Schématiquement, on décrit trois phases dans la régulation de la sécrétion acide gastrique :

- une phase céphalique, correspondant à la stimulation d'origine centrale du nerf vague par la pensée, la vue, l'odeur ou le goût d'un repas, qui initie la sécrétion acide gastrique avant l'arrivée des aliments dans l'estomac ;
- une phase gastrique, déterminée par l'arrivée des aliments dans l'estomac, qui met en jeu la sécrétion de gastrine, d'histamine et la stimulation nerveuse parasympathique l'augmentation progressive de la concentration en ions  $H^+$  va stimuler la sécrétion de somatostatine, responsable de l'inhibition initiale de la sécrétion acide ;
- une phase intestinale, correspondant à l'arrivée des aliments dans le duodénum, qui ramène la sécrétion acide gastrique à son niveau basal ; la sécrétine, mais probablement aussi d'autres peptides digestifs, est impliquée dans ce phénomène.

#### D. Rôle de la sécrétion gastrique

La sécrétion acide gastrique permet la stérilisation du bol alimentaire. Couplée avec la sécrétion de pepsine, elle initie la digestion des protéines alimentaires.

Le facteur intrinsèque est indispensable à l'absorption de la vitamine B12. Enfin, le mélange des lipides alimentaires avec le suc gastrique pour former une émulsion prépare leur digestion sous l'action conjuguée des enzymes pancréatiques et des sels biliaires.

### III. Sécrétion pancréatique exocrine

Le pancréas est une glande exocrine et endocrine. La sécrétion exocrine, composée principalement d'enzymes et de bicarbonates, se déverse dans le duodénum et détermine la digestion des aliments. Le pancréas endocrine sécrète des hormones (insuline et glucagon) qui contrôlent le métabolisme et l'utilisation des nutriments glucidiques. Ces deux sécrétions font donc du pancréas un organe essentiel pour l'assimilation des aliments.

#### A. Parenchyme pancréatique

Le parenchyme pancréatique exocrine, qui représente 90 % du tissu parenchymateux, est organisé en acini qui forment des lobules séparés

■ La phase céphalique a été mise en évidence par la classique expérience de Pavlov, étudiant la sécrétion acide gastrique sur des chiens équipés d'une fistule œsophagienne (pour récupérer le repas ingéré) et d'une fistule gastrique (pour récupérer le suc gastrique). Chez l'homme, le contrôle vagal de la sécrétion gastrique peut être étudié par l'épreuve fonctionnelle du repas fictif, où le repas est mâché puis recraché.



par des cloisons de tissu conjonctif lâche. Les acini sont composés de cellules zymogènes qui sécrètent les enzymes pancréatiques, pour la plupart sous forme de proenzymes inactives. Les acini sont drainés par des ductules pancréatiques, qui fusionnent pour donner le canal excréteur principal (canal de Wirsung) qui se jette dans le duodénum au niveau de l'ampoule de Vater (commune aux voies biliaires et pancréatiques). Les canaux excréteurs pancréatiques possèdent un épithélium propre, responsable notamment de la sécrétion des bicarbonates.

Les cellules endocrines sont organisées en îlots de Langerhans, dispersés dans le parenchyme exocrine.

## B. Composition du suc pancréatique

Le suc pancréatique est un liquide incolore, alcalin, composé d'eau, d'électrolytes et d'enzymes digestives. Le volume quotidien sécrété est de l'ordre de 1,5 litre, avec d'importantes variations de débit déterminées par la prise des repas.

### 1. Sécrétions hydroélectrolytiques

Le suc pancréatique est globalement isotonique par rapport au plasma : les principaux cations sont le sodium et le potassium : leurs concentrations sont constantes quel que soit le débit de sécrétion, et voisines de celles du plasma. Les principaux anions sont le chlore et les bicarbonates : leurs concentrations varient inversement en fonction du débit sécrétoire, la concentration en bicarbonates augmentant avec le débit, et atteignant un plateau à environ 50 % du débit sécrétoire maximal. Le suc pancréatique contient également du calcium.

Le transport de l'eau et des cations dans la lumière des canaux pancréatiques se fait essentiellement par voie intercellulaire. Le transport des anions est déterminé par un canal chloré AMPc-dépendant situé au pôle apical des cellules canalaire : ce canal chloré (CFTR) est défectueux dans la mucoviscidose, caractérisée au niveau pancréatique par une sécrétion pauvre en bicarbonates. Des échangeurs  $\text{Cl}^-/\text{CO}_3\text{H}^-$  sont couplés à ces canaux chlorés, permettant la sécrétion prédominante de bicarbonates dans le suc pancréatique, en échange de la réabsorption de chlore.

### 2. Sécrétions enzymatiques

Le suc pancréatique contient de 1 à 10 % de protéines : la majorité est des enzymes ou proenzymes, le reste étant représenté par les protéines plasmatiques, et le peptide inhibiteur de la trypsine. Parmi les enzymes pancréatiques, on distingue les enzymes protéolytiques (digestion des protéines), lipolytiques (digestion des lipides), glycolytiques (digestion des glucides) et les nucléases (digestion des acides nucléiques).

► Les enzymes protéolytiques sont sécrétées sous forme inactive dans le duodénum : trypsinogène, chymotrypsinogène, procarboxypeptidases.

Le trypsinogène est activé en trypsine dans le duodénum par l'action de l'entérokinase, enzyme de la bordure en brosse des entérocytes du duodénum. C'est la trypsine qui active ensuite le chymotrypsinogène en



chymotrypsine, et les procarboxypeptidases en carboxypeptidases. Trypsine et chymotrypsine sont des endopeptidases, permettant une hydrolyse ciblée à l'intérieur des chaînes peptidiques, alors que les carboxypeptidases sont des exopeptidases, exerçant leur activité d'hydrolyse à l'extrémité C-terminale des protéines. Le peptide inhibiteur de la trypsine, présent dans le suc pancréatique, se lie à la trypsine et inhibe son activité catalytique : il permet ainsi d'éviter l'autodigestion de la glande pancréatique qui pourrait survenir en présence de faibles quantités de trypsine activée dans les canaux pancréatiques.

Les enzymes lipolytiques sont la triglycéride lipase, la cholestérol ester hydrolase et la phospholipase A2. La triglycéride lipase est sécrétée directement sous forme active : elle agit au niveau des interfaces hydro-lipidiques sur les triglycérides alimentaires qu'elle transforme en acides gras et monoglycérides. La lipase pancréatique nécessite un cofacteur, la colipase, sécrétée par le pancréas sous forme inactive (procolipase), indispensable à l'action de la lipase sur les interfaces hydro-lipidiques. Les sels biliaires sont également essentiels à l'action de la triglycéride lipase, en permettant la mise en solution des acides gras et des monoglycérides au sein des micelles mixtes, limitant la reformation de triglycérides. La cholestérol ester hydrolase, sécrétée également sous forme active, hydrolyse les esters de cholestérol mais également de nombreux autres substrats lipidiques estérifiés. Enfin, la phospholipase A2 est activée en phospholipase par la trypsine : elle hydrolyse les phospholipides alimentaires.

L'alpha-amylase pancréatique, comme l'amylase salivaire, agit sur les liaisons glucidiques alpha 1-4 des polymères glucidiques. Elle est sécrétée sous forme active, et quantitativement beaucoup plus importante que l'amylase salivaire.

Les nucléases, sécrétées sous forme active, dégradent les acides nucléiques : elles jouent un rôle mineur dans la digestion des aliments.

### C. Régulation de la sécrétion pancréatique exocrine

Elle est essentiellement sous la dépendance de facteurs hormonaux.

La sécrétine, hormone sécrétée par des cellules endocrines de l'épithélium intestinal, est le plus puissant agent stimulant de la sécrétion pancréatique d'eau et de bicarbonates. La sécrétine est libérée dans la circulation sanguine en réponse à l'acidification du chyme duodénal, c'est-à-dire en réponse à l'arrivée du chyme gastrique dans le duodénum. La sécrétine agit par l'intermédiaire de récepteurs membranaires situés sur la membrane basolatérale des cellules canalaire pancréatiques. Par l'intermédiaire d'une augmentation de la concentration intracellulaire d'AMP cyclique, la sécrétine stimule l'ouverture des canaux chlorés de la membrane luminale de ces cellules, générant une sécrétion de chlore puis de bicarbonates, accompagnée de mouvements intercellulaires d'eau.

La cholécystokinine (CCK) est la deuxième hormone qui joue un rôle majeur de stimulation de la sécrétion pancréatique. Elle est libérée par des cellules endocrines intestinales en réponse à l'arrivée dans le duodénum de produits de l'hydrolyse digestive, notamment acides aminés et acides gras. La CCK stimule la sécrétion enzymatique des cellules acineuses pancréatiques soit par action directe sur ces cellules, soit indirectement en stimulant des afférences vagues, une réponse choli-



nergique s'exerçant alors sur les cellules acineuses. Dans les deux cas, l'effet de la CCK est dû à la liaison de l'hormone sur ses récepteurs membranaires de type A (récepteurs CCK-A). La CCK renforce également la sécrétion bicarbonatée stimulée par la sécrétine.

D'autres hormones peptidiques telles que l'insuline, la bombésine ou la neurotensine peuvent également stimuler la sécrétion enzymatique pancréatique.

L'influence du système nerveux autonome sur la sécrétion pancréatique est essentiellement un effet modulateur de la régulation endocrine : le système parasympathique participe à la stimulation, en synergie avec la sécrétine et la CCK. Le système sympathique est plutôt inhibiteur, du fait de la diminution du débit sanguin pancréatique induite par la vasoconstriction bêta-adrénergique.

Les mécanismes inhibiteurs de la sécrétion pancréatique sont moins bien connus : la somatostatine, hormone intestinale qui inhibe la plupart des sécrétions digestives, est probablement impliquée.

#### D. Mécanismes de contrôle

À l'état basal, la sécrétion pancréatique est faible : la stimulation est liée à la prise des repas. On distingue les phases céphalique, gastrique et intestinale.

La phase céphalique stimule la sécrétion pancréatique en réponse à la vue, l'odeur ou le goût des aliments. Cette stimulation, qui représente environ 30 % de la sécrétion maximale, est sous le contrôle du nerf vague.

La phase gastrique est essentiellement déterminée par la distension gastrique : des réflexes impliquant le nerf vague sont mis en jeu.

La phase intestinale est la plus importante : la sécrétion bicarbonatée pancréatique est stimulée par la libération de sécrétine en réponse à l'acidification du contenu duodénal, alors que la sécrétion enzymatique est stimulée par la libération de CCK en réponse à l'arrivée dans l'intestin grêle d'acides aminés et d'acides gras. C'est donc la vidange gastrique qui détermine l'intensité et la durée de cette stimulation.

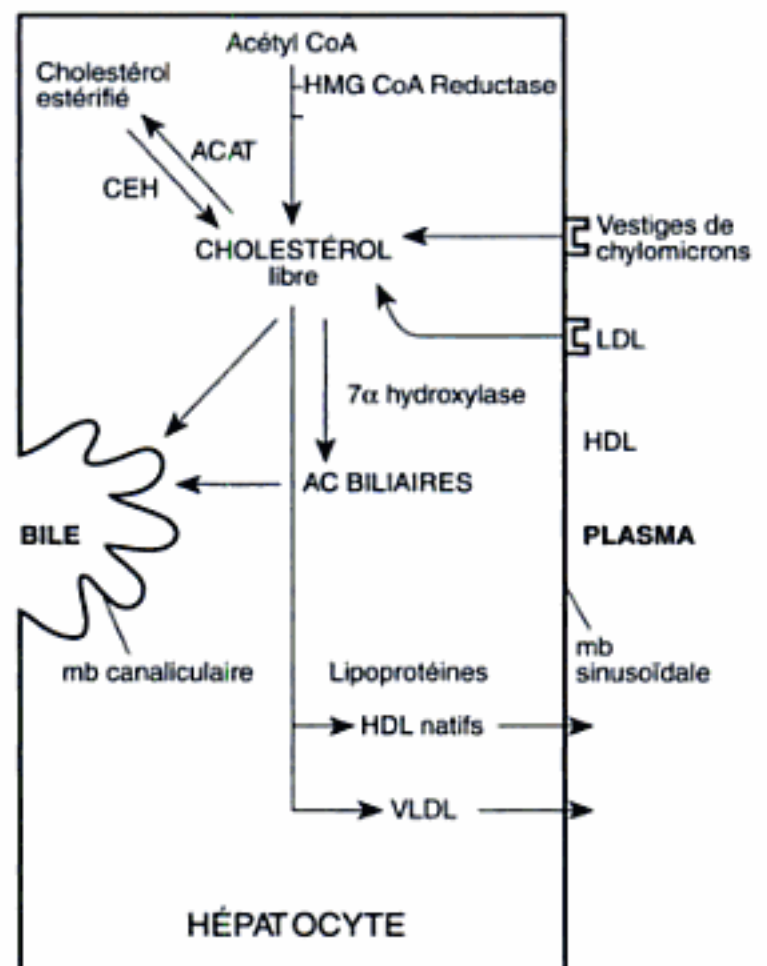
#### E. Rôle de la sécrétion pancréatique

La sécrétion enzymatique est essentielle pour la digestion des sucres, protéines et lipides alimentaires. L'action de ces enzymes est facilitée par la sécrétion bicarbonatée qui tamponne l'acidité gastrique. Toute insuffisance pancréatique exocrine est responsable de maldigestion, et donc de malabsorption favorisant à terme la survenue d'une dénutrition.



### 3. Lipides

Le foie est le principal organe de synthèse et d'élimination du cholestérol (fig. 28.3). Les hépatocytes synthétisent du cholestérol à partir de l'acétyl-CoA; cette synthèse est contrôlée par l'apport alimentaire en cholestérol. Le cholestérol en excès présent dans la circulation sanguine est capté par le foie par des récepteurs spécifiques, situés sur la membrane sinusoïdale des hépatocytes, pour trois lipoprotéines plasmatiques : les vestiges de chylomicrons, les LDL et les HDL. Le cholestérol présent dans l'hépatocyte peut être stocké dans les membranes cellulaires ou sous forme d'esters de cholestérol, utilisé pour la synthèse des sels biliaires, incorporé dans les lipoprotéines HDL ou VLDL, ou éliminé directement dans la bile (fig. 28.3).



**Fig. 28.3**

**Synthèse et devenir du cholestérol dans l'hépatocyte.**

ACAT : acétyl cholestérol acyl transférase ; CEH : cholestérol ester hydrolase ; HMG CoA réductase : hydroxy-méthyl-glutaryl CoA réductase ; HDL : lipoprotéines de densité élevée ; LDL : LP de faible densité ; VLDL : LP de très faible densité.

Le foie est également un organe clé du métabolisme des triglycérides et des phospholipides : l'hépatocyte synthétise les apoprotéines nécessaires à l'élaboration des lipoprotéines plasmatiques, l'enzyme plasmatique lécitine/cholestérol acyl-transférase (LCAT) qui permet l'estérification du cholestérol et la formation des HDL matures dans le plasma. Les lipoprotéines VLDL et HDL assemblées dans le foie sont sécrétées dans le plasma. L'hépatocyte possède les voies de synthèse et d'hydrolyse des triglycérides et des phospholipides, qui peuvent être incorporés dans les lipoprotéines ou sécrétés dans la bile. Enfin, les acides gras libres sont utilisables par l'hépatocyte comme substrat énergétique, par bêta-oxydation mitochondriale.



produits par l'action des cytochromes P450 peuvent induire des réactions de peroxydation lipidique conduisant à la production de radicaux libres toxiques, d'où l'importance des systèmes antiradicalaires présents dans les hépatocytes.

Les enzymes de phase II permettent la conjugaison de métabolites oxydés avec des substrats endogènes hydrosolubles : elles produisent ainsi des métabolites pharmacologiquement inactifs et hydrosolubles, donc facilement éliminés dans la bile ou les urines. Les conjugaisons se font notamment avec l'acide glucuronique, le glutathion, les acides aminés ou les sulfates.

#### D. Synthèse des acides biliaires

► Les acides (ou sels) biliaires sont des molécules détergentes indispensables au maintien en solution du cholestérol dans la bile et à la digestion intestinale des lipides alimentaires (formation de micelles).

La synthèse des acides biliaires est exclusivement hépatocytaire : elle se fait à partir du cholestérol, l'étape limitante étant la 7-alpha hydroxylase. Chez l'homme, deux acides biliaires primaires sont synthétisés à partir du cholestérol : l'acide cholique et chénodésoxycholique. Ces acides biliaires sont ensuite conjugués dans l'hépatocyte avec la glycine ou la taurine, puis sécrétés par un transport actif dans la bile. La majorité est réabsorbée activement au niveau de l'intestin grêle terminal (iléon). Ils retournent ensuite au foie par la veine porte, et sont captés avidement par la membrane sinusoidale des hépatocytes. Environ 15 % des sels biliaires échappent à la réabsorption iléale : ils sont alors déconjugués et transformés sous l'action des bactéries coliques en acides biliaires secondaires : acide désoxycholique, acide lithocholique ou acide 7-oxolithocholique. Environ 30 % des sels biliaires présents dans le côlon sont éliminés quotidiennement dans les selles (5 % du pool total). La majorité est réabsorbée passivement par l'épithélium colique et retourne au foie. Les sels biliaires secondaires sont alors conjugués avec la glycine ou la taurine, puis sécrétés dans la bile. Ils peuvent être également transformés dans les hépatocytes en acides biliaires tertiaires (acide sulfolithocholique et acide ursodésoxycholique) avant leur conjugaison. Ces trois types d'acides biliaires coexistent donc dans la bile, et suivent un cycle entéro-hépatique qui permet de les concentrer là où ils sont nécessaires : dans les voies biliaires pour maintenir le cholestérol en solution, et dans l'intestin pour faciliter la digestion des lipides (fig. 28.4).

#### E. Sécrétion biliaire

La sécrétion exocrine du foie est représentée par la bile : cette solution aqueuse est riche en solutés organiques (acides biliaires, pigments, cholestérol, phospholipides...) et en électrolytes. La bile sécrétée par les hépatocytes est ensuite modifiée par l'épithélium biliaire dans les canaux et la vésicule biliaire.

La majeure partie du flux biliaire dépend de la sécrétion active des acides biliaires (voir *supra*) : les mouvements d'eau et d'électrolytes qui accompagnent cette sécrétion se font essentiellement par voie intercellulaire.



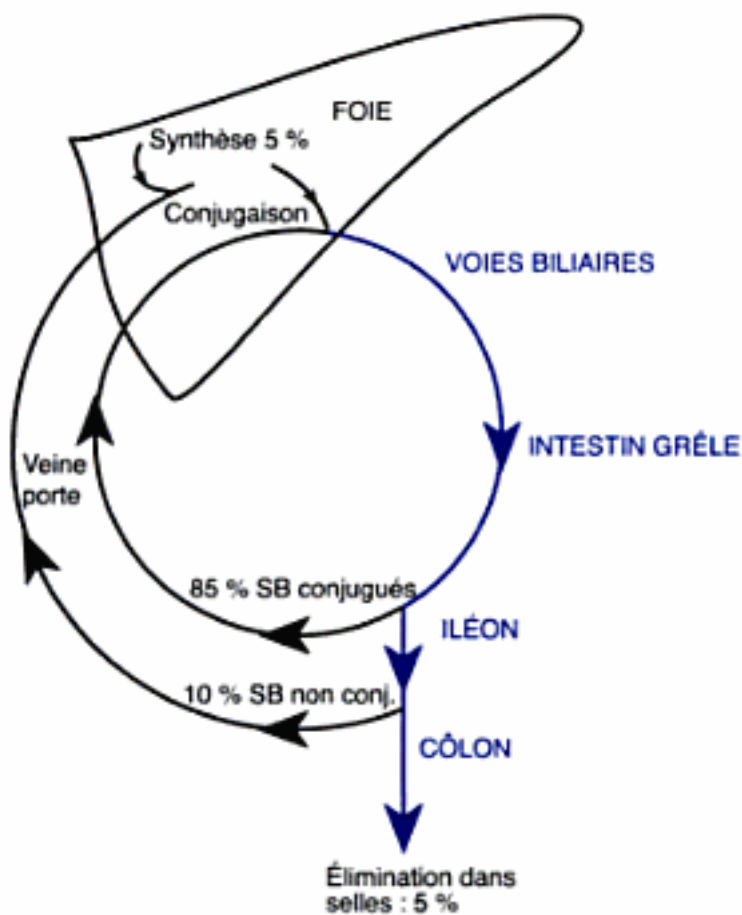


Fig. 28.4

La synthèse hépatique *de novo* des sels biliaires ne concerne quotidiennement que 5 % du pool total, les sels biliaires étant efficacement réabsorbés par l'intestin et le foie.

Il existe également un flux biliaire indépendant des acides biliaires, sous la dépendance d'échangeurs d'ions et de transporteurs de molécules organiques sur la membrane canaliculaire de l'hépatocyte. L'épithélium biliaire modifie la composition de la bile hépatocyttaire par réabsorption (eau et électrolytes, acides aminés et glucose, acides biliaires) et sécrétion (eau et bicarbonates sous le contrôle de la sécrétine).

L'épithélium de la vésicule biliaire sécrète du mucus, ce qui augmente la viscosité de la bile. Cet épithélium concentre également la bile par réabsorption de chlorure de sodium et de bicarbonates. La stagnation de la bile dans la vésicule en période interdigestive, sa concentration et son enrichissement en mucus favorisent la formation de calculs de cholestérol à ce niveau.

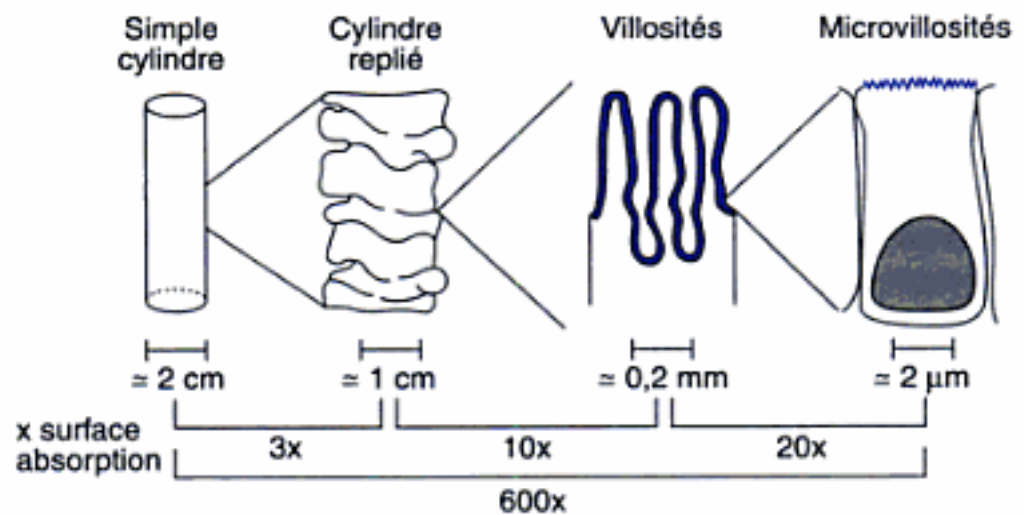
## V. Digestion et absorption dans l'intestin grêle

Le but ultime de la digestion, c'est-à-dire le passage des nutriments de la lumière du tube digestif vers le milieu intérieur, est réalisé dans l'intestin grêle. On distingue anatomiquement le duodénum, chambre de mélange du chyme gastrique avec les sécrétions biliaire et pancréatique, le jéjunum, long de 3 à 4 mètres, et siège de phénomènes d'absorption non sélectifs, et l'iléon, ou intestin grêle terminal, qui se jette dans le côlon par la valvule iléocœcale.

### A. Épithélium intestinal

La surface d'absorption de l'intestin grêle est déterminée par l'empilement de structures de plus en plus nombreuses et petites : les valvules conniventes qui correspondent à des replis transversaux de la muqueuse, les villosités intestinales qui forment avec les cryptes l'unité fonctionnelle, et les microvillosités, replis de la membrane apicale des cellules absor-

bantes de l'épithélium (entérocytes) qui forment la bordure en brosse entérocytaire (fig. 28.5). Des glycoprotéines ramifiées ancrées sur cette membrane apicale constituent le glycocalyx, filtre extracellulaire qui retient une certaine quantité de liquide intestinal (couche aqueuse non agitée).



**Fig. 28.5**

**Surface d'absorption intestinale :**  
l'empilement de structures de plus en plus petites multiplie par 600 la capacité totale d'absorption de l'intestin grêle.

Le drainage des villosités est assuré par un dense réseau capillaire sous-épithélial, ainsi que des structures lymphatiques, les chylifères centraux, qui prennent en charge le drainage des macromolécules lipophiles.

À côté des entérocytes, l'épithélium intestinal comprend des cellules caliciformes (à mucus), de nombreuses cellules endocrines, les cellules de Paneth (sécrétant notamment du lysosyme), et les cellules M, cellules entérocytaires spécialisées recouvrant les amas de cellules lymphoïdes (plaques de Peyer) présents dans le chorion. Ces dernières cellules permettent la présentation des antigènes aux cellules lymphoïdes sous-jacentes et participent au développement de l'immunité digestive.

## B. Sécrétions intestinales

Le mucus est sécrété tout au long de l'intestin grêle et a pour but de lubrifier la paroi intestinale. Un nombre important de cellules caliciformes est situé dans le duodénum au niveau des glandes de Brunner afin que leur sécrétion de mucus alcalin protège la paroi intestinale de la digestion du suc gastrique acide.

Les entérocytes sécrètent de l'eau et des électrolytes (voir *infra*).

Enfin les entérocytes vont sécréter des enzymes nécessaires à la digestion des nutriments : di- et trisaccharidases, peptidases, lipase intestinale.

Les stimuli tactiles ou irritatifs ou une majoration de l'activité nerveuse entérique par les mouvements gastro-intestinaux stimulent les sécrétions de l'intestin grêle de même que certaines hormones comme la sécrétine et la cholécystokinine.

## C. Absorption des nutriments

### 1. Sucres

Les sucres alimentaires (environ 400 g par jour en Europe) sont apportés principalement sous forme de polymères (voir p. 267) : amidons et celluloses. Seuls les amidons sont accessibles à l'hydrolyse des alpha-amylases



salivaires et pancréatiques, qui produit des sucres simples, di- et trisaccharides et dextrines. La digestion est complétée par l'action d'enzymes de la bordure en brosse entérocytaire : la saccharase isomaltase, abondante et qui accepte comme substrat la plupart des oligosaccharides, et la lactase, spécifique de la digestion du lactose. Ces deux enzymes produisent du glucose, du galactose et du fructose qui seuls peuvent franchir la barrière intestinale. Le glucose et le galactose sont absorbés par un cotransport sodium/glucose (SGLUT-1 sur la bordure en brosse), alors que le fructose est absorbé par transport facilité (GLUT-5). Les trois sucres sont sécrétés dans la circulation sanguine par l'intermédiaire d'un transport facilité GLUT-2 de la membrane basolatérale entérocytaire, puis stockés dans le foie sous forme de glycogène.

Les celluloses (fibres végétales) ne sont pas digérées dans le tractus digestif haut : elles sont partiellement fermentées sous l'action des bactéries coliques, avec formation d'acides gras volatils (acide butyrique), d'hydrogène et de gaz carbonique. Les acides gras volatils sont utilisables par l'épithélium colique comme substrat énergétique.

## 2. Protéines

Les protéines alimentaires fournissent l'apport azoté indispensable à la croissance et au renouvellement tissulaire. La ration protéique dans les pays occidentaux est de l'ordre de 70 à 100 grammes par jour. On trouve également dans le tube digestif des protéines endogènes, provenant des sécrétions digestives (35 g/j) et de la desquamation de l'épithélium intestinal (30 g/j).

La digestion des protéines est initiée dans l'estomac sous l'influence de l'acide chlorhydrique et des pepsines, puis des protéases pancréatiques : peptides de taille variable et acides aminés libres sont ainsi libérés dans le duodénum. La digestion est complétée par l'action des peptidases de la bordure en brosse : seuls les acides aminés et les di- ou tripeptides sont absorbés. Au moins sept transporteurs différents des acides aminés ont été identifiés sur la membrane apicale des entérocytes, soit dépendant du gradient de sodium (cotransport sodium/acide aminé), soit indépendant du sodium (transport facilité). Les di- ou tripeptides traversent la bordure en brosse entérocytaire par un mécanisme de transport spécifique, dépendant d'un gradient  $H^+$  (cotransport  $H^+$ /peptide) : des peptidases intracellulaires complètent leur digestion en acides aminés. Les acides aminés sont utilisés par l'entérocyte (surtout glutamine et aspartate) ou libérés dans la circulation sanguine par l'intermédiaire de transporteurs indépendants du sodium de la membrane basolatérale.

## 3. Lipides

Les lipides alimentaires constituent environ 50 % de la ration alimentaire occidentale (60 à 150 grammes par jour) : ce sont essentiellement des triglycérides (80 %), des phospholipides et du cholestérol estérifié.

La digestion intraluminaire commence dans l'estomac, dont les mouvements de brassage favorisent l'émulsion lipidique. Les enzymes pancréatiques (triglycéride lipase, phospholipase A2, cholestérol estérase) agissent au niveau des interfaces hydrolipidiques. Les sels biliaires sont indispensables à la digestion des lipides : à partir d'une certaine concentration, ils se regroupent en micelles, amas moléculaires au cœur hydrophobe dans



lesquels viennent se mettre en solution les métabolites produits par les enzymes lipolytiques pancréatiques. Ces micelles mixtes contenant des acides gras, des monoglycérides, du cholestérol et des lysophospholipides, traversent la couche aqueuse non agitée pour permettre la mise en contact des lipides avec la membrane apicale entérocytaire. La traversée de la membrane apicale se fait par diffusion passive. Des protéines de transport cytosoliques facilitent le transfert des substrats lipidiques vers le réticulum endoplasmique, où les triglycérides, esters de cholestérol et phospholipides sont resynthétisés puis assemblés en lipoprotéines, par liaison avec des apoprotéines. Deux types de lipoprotéines sont assemblés par l'entérocyte : les chylomicrons, volumineuses structures de très faible densité, contenant presque exclusivement des triglycérides, et des VLDL (*very low density lipoprotein*). L'excrétion des lipoprotéines se fait au pôle basal de l'entérocyte par exocytose. Les chylomicrons sont produits surtout après les repas, et passent dans la circulation lymphatique avant de regagner la circulation sanguine. Les VLDL peuvent pénétrer directement dans les capillaires sanguins des villosités.

#### D. Absorption des vitamines

Les vitamines liposolubles (A, D, E et K) sont absorbées essentiellement par diffusion passive, en suivant l'absorption des lipides. Toute cause de malabsorption digestive peut donc entraîner une carence vitaminique.

Les vitamines hydrosolubles diffèrent pour leur absorption selon leur nature physicochimique. Certaines nécessitent des transporteurs membranaires dépendants du sodium (vitamines B1, B2, C), d'autres des transporteurs indépendants du sodium. La vitamine B12 nécessite la présence du facteur intrinsèque, sécrété par les cellules pariétales gastriques : la formation d'un complexe vitamine B12-facteur intrinsèque protège la vitamine de l'action des protéases pancréatiques et permet son absorption sélective au niveau de l'épithélium iléal. L'acide folique, présent dans les fruits et légumes sous forme de polyglutamates, est déconjugué en foylmonoglutamate sous l'action de la folate conjugase, enzyme de la bordure en brosse du jéjunum, inhibée notamment par l'éthanol. Un transport saturable permet l'absorption du foylmonoglutamate, sécrété ensuite directement ou après méthylation dans le sang portal.

#### E. Mouvements d'eau et d'électrolytes

La barrière intestinale est le siège permanent de mouvements d'eau et d'électrolytes bidirectionnels, visant à maintenir l'homéostasie du milieu intérieur en fonction des apports exogènes. La résultante est physiologiquement un flux net entrant, mais très inférieur en volume aux échanges. Les mouvements d'eau sont surtout passifs, suivant les flux osmotiques : globalement, l'intestin grêle réabsorbe 9 litres d'eau par jour entre l'angle de Treitz, qui correspond à la jonction duodéno-jéjunale, (débit quotidien de 10 litres, résultant des apports alimentaires et des sécrétions digestives) et la valvule iléocæcale (débit de 1 litre par jour). Cette réabsorption est complétée dans le côlon, pour maintenir un débit hydrique fécal de l'ordre de 100 mL par jour. Les mouvements des principaux ions cellulaires sont régis par le maintien de l'homéostasie des milieux intra- et extracellulaires.



## F. Absorption des minéraux

L'absorption intestinale des minéraux (fer, calcium, magnésium, zinc...) est augmentée ou inhibée par la formation de complexes solubles ou insolubles, qui dépend de la nature des aliments ingérés et des sécrétions digestives.

### 1. Calcium

Les apports alimentaires en calcium varient entre 500 et 1 000 mg par jour. La formation de complexes solubles est favorisée par la sécrétion acide gastrique, la présence de lactose ou d'acides aminés ; au contraire, les phytates, alginates ou oxalates diminuent son absorption. Une diffusion facilitée est à l'origine du transfert du calcium à travers la bordure en brosse : la concentration du calcium libre dans le cytoplasme est limitée par la *calcium binding protein* (CaBP) dont la synthèse est contrôlée par la vitamine D, et par l'extrusion du calcium au pôle basal de la cellule entérocytaire sous la dépendance d'une  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase, dont l'expression est également régulée par la vitamine D. Cette absorption transcellulaire du calcium dépend donc de la vitamine D. Il existe également une absorption intercellulaire de calcium, indépendante de la vitamine D, surtout dans l'intestin grêle proximal.

### 2. Fer

Les besoins de l'organisme en fer sont de l'ordre de 1 mg par jour (jusqu'à 1,8 mg chez la femme en période d'activité génitale du fait des menstruations), correspondant aux pertes obligatoires. Deux sources alimentaires principales sont identifiées : le fer lié à l'hème (viandes et poisson) et le fer ionique (légumes, fruits, céréales). Le fer ionique  $\text{Fe}^{3+}$  est moins soluble et absorbé que le fer  $\text{Fe}^{2+}$  : un transporteur des métaux divalents (DMT1) est impliqué dans le transfert de la bordure en brosse. Le fer est ensuite stocké sur la ferritine dans l'entérocyte. Sa sécrétion au pôle basal des entérocytes matures utilise la ferroportine et l'haephaestine. Le fer lié à l'hème traverse la bordure en brosse par diffusion passive et par l'intermédiaire d'un transport spécifique : le fer est ensuite libéré de l'hème par l'hème oxygénase. La régulation de l'absorption du fer dépend de la charge en fer des cellules intestinales immatures des cryptes intestinales : ces cellules expriment à leur pôle basal deux protéines, HFE et récepteur de la transferrine, qui forment un complexe impliqué dans la détection de la teneur en fer dans l'organisme.

■ Une mutation de la protéine HFE est responsable de l'hémochromatose génétique, maladie caractérisée par une surcharge en fer due à une absorption intestinale de fer massive et non régulée.

## VI. Physiologie colique

Le côlon relie l'intestin grêle au rectum et à l'anus. Sa fonction principale est de concentrer et de stocker les matières fécales avant leur élimination. Il n'a que peu de rôle dans l'absorption des nutriments.

### A. Épithélium colique

L'épithélium colique est ainsi caractérisé par la présence de nombreuses cryptes mais l'absence de villosités. Les cellules absorbantes sont relativement peu nombreuses, et les microvillosités du pôle apical moins développées que celles de l'entérocyte. Les cellules à mucus sont plus

## POINTS CLÉS

- ▶ La stimulation du parasympathique augmente le débit des sécrétions glandulaires digestives.
- ▶ La sécrétion acide gastrique est stimulée par l'acétylcholine, la gastrine et l'histamine.
- ▶ La régulation des sécrétions gastrique et pancréatique est assurée par le système nerveux autonome et les hormones digestives. C'est essentiellement la nature du bol alimentaire qui détermine la nature et l'amplitude de cette régulation.
- ▶ Les sécrétions enzymatiques pancréatiques sont indispensables à la digestion des protéines, des lipides et des glucides.
- ▶ Les enzymes protéolytiques pancréatiques (pepsine, trypsine, chymotrypsine et carboxypeptidases) sont sécrétées sous forme inactive.
- ▶ Le foie joue un rôle dans le métabolisme des glucides (glycogénolyse, glycogénogenèse, néogluco-genèse), des protéines (synthèse de nombreuses protéines dont les protéines de la coagulation) et des lipides (formation des lipoprotéines). Il participe à la biotransformation et à l'élimination des déchets (ammoniaque, bilirubine, xénobiotiques).
- ▶ La bile joue un rôle essentiel dans la digestion et l'absorption des graisses (formation de micelles). Elle permet l'excrétion de déchets (par exemple bilirubine) véhiculés par le sang.
- ▶ L'intestin grêle permet l'absorption des nutriments.
- ▶ Les acides gras volatils sont synthétisés par la flore bactérienne colique à partir des glucides non absorbés. Ce sont des substrats énergétiques pour l'épithélium colique.



## E N T R A Î N E M E N T

## QCM

**1. Le débit salivaire :**

- A. est augmenté en cas de stimulation du système nerveux sympathique.
- B. est constant tout au long de la journée.
- C. est augmenté par la mastication.
- D. est modulé par la sécrétion de gastrine.
- E. peut être augmenté par des afférences olfactives.

**2. Les muscles striés suivants sont impliqués dans la déglutition :**

- A. sphincter inférieur de l'œsophage.
- B. pylore.
- C. muscle cricopharyngien.
- D. langue.
- E. paroi du tiers inférieur de l'œsophage.

**3. Les glandes gastriques oxyntiques contiennent :**

- A. des cellules à mucus.
- B. des cellules canalaire.
- C. des cellules à gastrine.
- D. des cellules ECL.
- E. des cellules pariétales.

**4. Les cellules musculaires de la paroi gastrique :**

- A. sont des cellules musculaires striées.
- B. sont reliées entre elles par des nexuses.
- C. ont toutes un potentiel de repos de valeur identique.
- D. sont douées d'activité contractile spontanée, sauf les cellules de la partie proximale du fundus.
- E. ne sont pas stimulables par les neurones des plexus intrinsèques.

**5. Les îlots de Langerhans :**

- A. contiennent des cellules à insuline.
- B. contiennent des cellules zymogènes.
- C. se drainent dans les canaux excréteurs pancréatiques.
- D. contiennent des cellules à glucagon.
- E. constituent le pancréas exocrine.

**6. La cholécystokinine :**

- A. est une hormone sécrétée par des cellules endocrines des glandes gastriques antrales.
- B. stimule la contraction de la vésicule biliaire.
- C. possède la même affinité que la gastrine pour les récepteurs CCK-B.
- D. est libérée en réponse à l'arrivée de lipides dans le duodénum.
- E. stimule la sécrétion des cellules zymogènes des acini pancréatiques.

**7. À partir du cholestérol, l'hépatocyte peut :**

- A. synthétiser du cholestérol estérifié.
- B. synthétiser des hormones stéroïdes.
- C. synthétiser des sels biliaires.
- D. synthétiser des triglycérides.
- E. élaborer des lipoprotéines.

**8. Les acides biliaires primaires conjugués :**

- A. sont synthétisés exclusivement dans l'hépatocyte.
- B. comprennent l'acide taurocholique et l'acide tauro-ursodésoxycholique.
- C. sont sécrétés dans la bile par un transport actif au niveau de la membrane canaliculaire de l'hépatocyte.
- D. sont éliminés sous forme inchangée dans les selles.
- E. forment des micelles dans l'intestin grêle.

**9. Après un repas riche en lipides :**

- A. la vésicule biliaire se contracte.
- B. une activité contractile péristaltique est décelable le long de la voie biliaire principale.
- C. le sphincter d'Oddi se relâche.
- D. la sécrétion enzymatique du pancréas exocrine est stimulée.
- E. le taux de cholécystokinine plasmatique augmente.

**10. La surface d'absorption de l'intestin grêle dépend de :**

- A. la longueur totale de l'intestin.
- B. de l'intégrité des villosités.
- C. des cellules à mucus.
- D. des entérocytes.
- E. des bactéries présentes dans l'intestin grêle.

# QCM

## 11. Dans l'intestin grêle, le glucose :

- A. peut être absorbé par voie intercellulaire.
- B. est absorbé par voie transcellulaire par un cotransport sodium/glucose.
- C. est hydrolysé par la lactase entérocytaire.
- D. est libéré au pôle basal de l'entérocyte par SGLUT-1.
- E. peut être absorbé sous forme de disaccharide.

## 12. La flore bactérienne colique :

- A. est au maximum 10 fois plus dense que la flore de l'intestin grêle.
- B. fermente les sucres non absorbés pour produire des amines mitogènes.
- C. représente la quasi-totalité de la flore bactérienne humaine.
- D. est surtout composée de bactéries aérobies.
- E. est responsable de la présence d'hydrogène dans les gaz intestinaux.

## 13. En physiologie anorectale, le réflexe d'échantillonnage est déterminé par :

- A. l'augmentation de pression abdominale.
- B. le réflexe rectoanal inhibiteur.
- C. la contraction réflexe des muscles lisses du rectum en réponse à la distension de l'ampoule rectale.
- D. la contraction de la charnière rectosigmoïdienne.
- E. la contraction réflexe du sphincter anal externe en réponse à la distension de l'ampoule rectale.

## 14. La chymotrypsine :

- A. est une protéase pancréatique.
- B. se trouve sous forme active dans le duodénum après activation par l'entérokinase.
- C. est une endopeptidase.
- D. est responsable de l'activation des carboxypeptidases pancréatiques.
- E. est spécialisée dans la digestion du tissu élastique.

## 15. La salive primaire :

- A. est iso-osmolaire par rapport au plasma.
- B. contient plus de  $K^+$  que la salive définitive.
- C. ne contient pas d'immunoglobulines A.
- D. a un pH neutre.
- E. a une composition hydroélectrolytique déterminée, essentiellement par l'activité du cotransporteur  $Na^+/K^+/2 Cl^-$ .

## 16. Le système nerveux entérique :

- A. est composé de plexus sous-muqueux et myentériques.
- B. régule les sécrétions d'enzymes par le pancréas.
- C. inhibe les contractions du muscle lisse via la sécrétion de NO.
- D. a une activité qui diminue en réponse à la stimulation du système nerveux parasympathique.
- E. contrôle les mouvements péristaltiques de l'œsophage.

## 17. Le complexe moteur migrant :

- A. est induit par la motiline.
- B. correspond à une activité motrice cyclique présente de l'estomac au côlon.
- C. s'interrompt lors des périodes de jeune.
- D. est défini par la présence d'ondes péristaltiques lors des phases I.
- E. prend naissance au *pacemaker* gastrique.

## 18. La sécrétion acide gastrique :

- A. est assurée par les pompes  $H^+/K^+$ -ATPase situées sur la face luminale des canalicules sécrétoires des cellules principales.
- B. est stimulée par voie paracrine par la somatostatine sécrétée par les cellules D.
- C. est stimulée par voie endocrine par la gastrine sécrétée par les cellules G antrales.
- D. est stimulée par la distension gastrique.
- E. est inhibée par l'arrivée d'aliments dans le duodénum.

## 19. Les enzymes suivantes sont sécrétées sous forme inactive :

- A. pepsine.
- B. entérokinase.
- C. trypsine.
- D. triglycéride lipase.
- E. procarboxypeptidases.

## 20. À propos de la digestion des protéides :

- A. la sécrétion de pepsinogène par les cellules principales permet d'initier la digestion des protéines.
- B. les enzymes pancréatiques permettent la formation de peptides de petite taille et d'acides aminés.
- C. le transport des acides aminés à travers la bordure en brosse entérocytaire est toujours dépendant d'un gradient de sodium.
- D. les tripeptides doivent être hydrolysés en acides aminés libres pour traverser la bordure en brosse entérocytaire.
- E. la glutamine est utilisée par l'entérocyte.



# Physiologie **VII** endocrinienne

**Martine Duclos**





# Hypothalamus endocrinien et hypophyse

## I. Hypothalamus

## II. Hypophyse

### Objectifs

- Comprendre le rôle intégrateur de l'hypothalamus et son rôle primordial dans la modulation de la fonction endocrine de l'hypophyse.
- Comprendre que la fonction hypophysaire est sous le double contrôle des neurohormones hypothalamiques et du rétrocontrôle exercé par les hormones périphériques.
- Connaître le rôle des hormones antéhypophysaires et posthypophysaires.

## I. Hypothalamus

L'hypothalamus est **une structure du système nerveux** reliée à l'hypophyse par la tige pituitaire. Il est constitué de **cellules nerveuses sécrétrices** qui synthétisent des **neurohormones** stockées sous forme de granules de neurosécrétion et **acheminées le long de l'axone** en direction de l'extrémité terminale. Ces **cellules nerveuses sécrétrices**, spécifiques et différenciées, sont regroupées au sein du tissu hypothalamique en différents noyaux (noyaux paraventriculaire, supraoptique, arqué...), chacun sécrétant une ou plusieurs **neurohormones** spécifiques. Une fois synthétisées, ces neurohormones sont stockées sous forme de granules de neurosécrétion et acheminées le long de l'axone en direction de l'extrémité terminale.

Les relations entre hypothalamus et posthypophyse sont directes car cette dernière n'est autre qu'un prolongement des formations nerveuses de l'hypothalamus (relations axonales). L'antéhypophyse qui dérive, elle, du pharynx primitif, est **reliée indirectement** à l'hypothalamus par des neurohormones hypothalamiques acheminées par un système veineux porte hypothalamo-hypophysaire (relations vasculaires) (fig. 29.1).

Le rôle de l'hypothalamus **est d'intégrer les nombreux signaux** provenant du thalamus, de la substance réticulée, du système limbique, pour moduler la fonction de l'hypophyse. L'impact de ces signaux suprahypothalamiques sur les **cellules neurosécrétrices** hypothalamiques se fait par des **neuromédiateurs** qui modulent la libération des hormones hypothalamiques. Elle est aussi sous le contrôle de rétroactions, habituellement négatives, des hormones périphériques (cortisol, hormones thyroïdiennes, estradiol, **testostérone**...).



l'hypothalamus : elle est reliée indirectement à l'hypothalamus par les neurohormones hypothalamiques acheminées dans l'hypophyse antérieure par le système porte hypothalamo-hypophysaire (voir fig. 29.1). Il s'agit d'un système veineux situé entre deux plexus capillaires : le plexus hypothalamo-infundibulaire dans lequel se déversent les neurohormones hypothalamiques est drainé par de petites veinules vers un autre système capillaire situé dans l'antéhypophyse.

La fonction hypophysaire est sous le double contrôle des neurohormones hypothalamiques et des hormones périphériques (rétrocontrôle).

## A. Hormones posthypophysaires

Formation d'origine et de structure nerveuse, la posthypophyse n'est que l'élément terminal d'une unité hypothalamo-posthypophysaire. Les hormones sont élaborées dans les noyaux hypothalamiques, puis les faisceaux nerveux issus de ces noyaux se regroupent en un tractus nerveux acheminant les hormones jusqu'à leurs terminaisons du lobe postérieur de l'hypophyse où elles sont stockées avant leur libération dans le sang circulant. En d'autres termes, la posthypophyse n'est qu'une zone de stockage des hormones d'origine hypothalamique : la vasopressine et l'ocytocine.

### 1. Hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine (VP)

#### a. Sécrétion et mise en jeu

La sécrétion de vasopressine (VP) est stimulée par toute hypovolémie et toute hyperosmolarité plasmatique, celle-ci stimulant des osmorécepteurs connectés aux neurones à vasopressine. Le seuil d'osmolarité plasmatique qui stimule la sécrétion de vasopressine est de 280 mOsm/kg.

#### b. Action

Le filtrat glomérulaire est de 170 litres par jour chez l'adulte, alors que le volume d'urine définitive varie entre 1 et 1,5 litre par jour. Cela s'explique par une réabsorption d'eau siégeant tout au long du tube urinifère et qui porte sur 85 % du filtrat glomérulaire alors que le mécanisme de concentration de l'urine proprement dit porte sur les 15 % restants. La vasopressine joue un rôle majeur dans la réabsorption de l'eau libre par le rein et par ce biais, dans les régulations des volumes liquidiens et de l'osmolarité extracellulaire. Il faut noter que la réponse de la vasopressine à toute variation de l'osmolarité plasmatique ou du volume sanguin est très rapide ce qui permet de réguler l'excrétion hydrique en quelques minutes (voir aussi *Physiologie rénale*, p. 219).

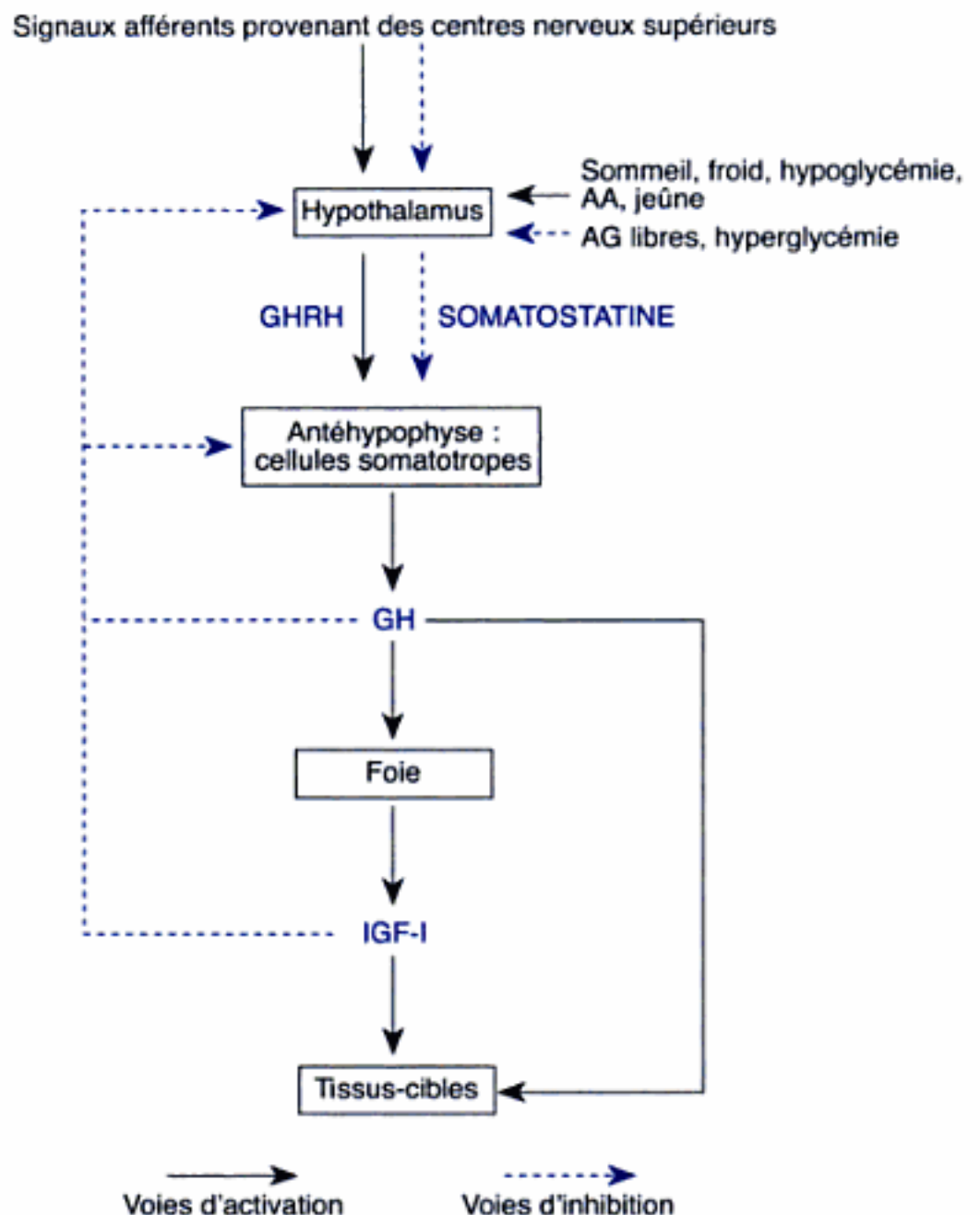
La vasopressine agit aussi sur la musculature lisse des vaisseaux et engendre une vasoconstriction d'où son nom de vasopressine. Enfin, au niveau du système nerveux central, elle est impliquée dans de nombreuses fonctions : il faut surtout retenir son rôle de costimulation (avec le CRH) de la sécrétion d'ACTH.

Au niveau cellulaire, les récepteurs à la vasopressine sont membranaires. Il existe trois isoformes de récepteurs : les récepteurs V1a, localisés dans les myocytes des vaisseaux et impliqués dans l'effet presseur, les récepteurs V1b situés dans l'antéhypophyse et impliqués dans la libération d'ACTH et les récepteurs V2 à action antidiurétique (localisation rénale : la stimulation par la vasopressine, induit l'insertion au pôle luminal des

■ C'est un moyen particulièrement efficace de communication chimique permettant que tout le sang qui rentre dans le système porte atteigne ses cellules cibles avant de retourner dans la circulation générale.

■ La suppression de la vasopressine par hypophysectomie engendre un diabète insipide. Il s'agit d'une incapacité à concentrer les urines, même en présence de déshydratation. Ce trouble est responsable d'une polyurie considérable (parfois 10 litres ou plus par jour), une soif excessive, associées à des urines très diluées (hypo-osmolarité urinaire). Cette perte importante et exclusive d'eau induit rapidement une importante déshydratation avec hypernatrémie et hyperosmolarité plasmatique. Secondairement, cette déshydratation, induit une soif intense, l'ingestion de grandes quantités d'eau permettant de compenser transitoirement les pertes hydriques rénales.





**Fig. 29.2**  
Axe somatotrope.

factor) exerce elle aussi une rétroaction négative sur la sécrétion de GH, au niveau hypophysaire et hypothalamique.

### c. Action de la GH

#### ► Au niveau cellulaire

L'action métabolique de la GH se fait directement *via* des récepteurs membranaires équipant les cellules cibles. Au contraire, l'action de la GH sur la croissance fait intervenir un relais hépatique impliquant la sécrétion des IGF (IGF-I et IGF-II). Les IGF sont ensuite libérées dans la circulation et agissent par voie *endocrine*. Leur structure moléculaire présente des similitudes avec celle de l'insuline d'où leur nom. Elles sont principalement élaborées par les hépatocytes (après liaison de la GH sur les récepteurs membranaires hépatocytaires) mais les IGF sont aussi produites au niveau de nombreux tissus (muscles squelettiques, cerveau, reins...) où elles agissent par voie *autocrine* ou *paracrine*. La demi-vie dans le sang des IGF est relativement longue du fait de leur liaison à des protéines plasmatiques : les *IGF-binding proteins* (IGFBP). L'IGF-BP3 est la principale d'entre elles.

Chez la femme, la sécrétion de prolactine augmente au cours de la grossesse et reste élevée pendant l'allaitement. La sécrétion augmente dans les deux sexes en réponse au stress.

#### c. Action

La prolactine exerce ses effets biologiques par l'intermédiaire d'un récepteur spécifique membranaire, présent dans de nombreux tissus (glandes mammaires, ovaires, testicules, foie...). Le site principal d'action de la prolactine est la *glande mammaire* : la prolactine initie et maintient la sécrétion de lait. Pendant la grossesse, la glande mammaire a subi un développement considérable sous l'action combinée des estrogènes, de la progestérone, de la prolactine et de l'hormone lactogène placentaire (produite par le placenta). Au moment du post-partum, c'est la sécrétion massive de prolactine qui initie la biosynthèse du lait, ensuite entretenue par le réflexe de tétée. L'effet de la prolactine est donc double : trophique sur la glande mammaire et inducteur de la sécrétion de lait.

À des concentrations élevées, la prolactine inhibe la pulsativité de GnRH et inhibe l'ovulation chez la femme et la spermatogenèse chez l'homme.

■ L'excès de sécrétion de prolactine (par exemple dans le cas d'une tumeur développée aux dépens des cellules lactotropes hypophysaires) se traduit par l'apparition d'une galactorrhée, c'est-à-dire par un écoulement de lait au niveau des glandes mammaires.

### 3. TSH ou hormone thyroïdienne

#### a. Structure et sécrétion

La TSH est une glycoprotéine sécrétée par les cellules thyroïdiques de l'antéhypophyse. Elle est formée d'une sous-unité  $\alpha$  qui est commune à LH, FSH et hCG (*human Chorionic Gonadotropin*) et codée par un gène commun. À l'inverse, la sous-unité  $\beta$  est unique, assurant la spécificité biologique de chaque hormone. L'activité biologique de la TSH nécessite la présence de ces deux sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ .

#### b. Mise en jeu et contrôle de la sécrétion

Sous l'action de la TRH hypothalamique, la TSH est libérée par les cellules thyroïdiques hypophysaires, passe dans la circulation générale et va se lier à des récepteurs membranaires spécifiques au niveau des cellules folliculaires de la thyroïde. La mise en œuvre de l'action de la TSH est soumise à un rétrocontrôle négatif strict : les formes libres de  $T_3$  et  $T_4$  (après conversion hypophysaire en  $T_3$ ) diminuent la sécrétion hypophysaire de TSH. Inversement, la TSH est augmentée si la concentration circulante de  $T_3$  et  $T_4$  diminue (voir fig. 30.2).

La sécrétion de TSH suit un rythme circadien caractérisé par un pic de sécrétion nocturne qui précède la survenue du sommeil et semble être indépendant du rythme du cortisol ainsi que de la concentration plasmatique de  $T_3$  et  $T_4$ .

#### c. Action

La TSH stimule toutes les étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes, depuis la captation de l'iode jusqu'à la libération de  $T_3$  et  $T_4$ . Une stimulation continue par la TSH conduit à une hypertrophie et une hyperplasie des cellules folliculaires avec formation d'un goitre bien vascularisé.



#### 4. Hormones gonadotropes

##### a. Structure et sécrétion

Dans les deux sexes, les cellules gonadotropes de l'antéhypophyse synthétisent deux glycoprotéines : FSH (*folliculo-stimulating hormone*) et LH (*luteinizing hormone*). Elles sont formées chacune de deux chaînes peptidiques  $\alpha$  et  $\beta$ , la sous-unité  $\alpha$  étant commune à FSH, LH, TSH et hCG et la sous-unité  $\beta$  assurant la spécificité biologique de chaque hormone. Leur sécrétion hypophysaire est stimulée par la GnRH hypothalamique. Le caractère pulsatile de la sécrétion de GnRH (une décharge toutes les 90 minutes avec une demi-vie de 2 à 5 minutes) est indispensable à la sécrétion de FSH et de LH. En conséquence, la sécrétion de LH, et à un moindre degré celle de FSH, est aussi pulsatile.

##### b. Mise en jeu et contrôle de la sécrétion

(voir chapitre 34, p. 339 et 347)

##### c. Action des gonadotrophines hypophysaires

Chez la femme, la FSH et la LH sont sécrétées de façon coordonnée pour assurer la croissance du follicule, l'ovulation et la maintenance du corps jaune. La FSH assure la croissance d'un follicule sélectionnable en follicule préovulatoire et la LH, l'expulsion de l'ovocyte mûr. Elles sont de plus indispensables à l'existence d'une stéroïdogénèse ovarienne cyclique. La FSH stimule la sécrétion d'estrogènes par la granulosa et la LH stimule la synthèse d'androgènes par les cellules de la thèque et de la progestérone par la granulosa lutéinisée.

Chez l'homme, contrairement à ce qui est observé chez la femme, il n'existe pas de cycle de sécrétion de FSH et de LH et leurs concentrations plasmatiques moyennes restent constantes d'un jour à l'autre. La LH stimule la production de testostérone par la cellule de Leydig et la FSH stimule la spermatogénèse (augmente l'activité mitotique et stimule la maturation des cellules de Sertoli).

#### 5. ACTH ou hormone adrénocorticotropique

##### a. Structure et sécrétion

L'ACTH (39 acides aminés) provient d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC) (241 acides aminés) sécrétée par les cellules corticotropes antéhypophysaires. La maturation protéolytique de cette protéine dans l'hypophyse antérieure produit, de façon équimolaire : ACTH,  $\beta$ -lipotropine ( $\beta$ -LPH), un peptide de jonction ainsi qu'un peptide N-terminal de 76 acides aminés. La  $\beta$ -LPH est ensuite clivée en  $\beta$ -endorphine et  $\gamma$ -LPH. L'activité MSH (*melano-stimulating hormone*) est associée à plusieurs de ces peptides.

Le stress psychologique (anxiété) et physique (traumatisme, chirurgie, fièvre, hypoglycémie) active l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec une augmentation de la sécrétion d'ACTH et de cortisol.

### b. Mise en jeu et contrôle de la sécrétion

La sécrétion d'ACTH est sous la dépendance de l'hypothalamus par l'intermédiaire de la corticolibérine ou *corticotropin releasing hormone* (CRH) dont l'activité est contrôlée par les centres nerveux supérieurs. La liaison du CRH à ses récepteurs corticotropes antéhypophysaires induit la libération de POMC, augmente la transcription du gène de la POMC et augmente la synthèse de POMC. La vasopressine seule est un faible sécrétagogue de l'ACTH mais elle agit de façon synergique avec le CRH pour stimuler la sécrétion d'ACTH. En retour, le cortisol module l'activité du système par divers mécanismes de rétrocontrôle au niveau de l'hypophyse (ACTH) et de l'hypothalamus (CRH) (voir fig. 33.2). La rétroaction négative ne relève que du seul cortisol.

### c. Action

L'ACTH se lie à des récepteurs membranaires spécifiques corticosurrénaux. L'ACTH stimule toutes les étapes de la synthèse et de la libération des hormones corticosurrénales (voir fig. 33.1). À court terme, et en quelques minutes, l'ACTH accélère la production de pregnénolone à partir du cholestérol et augmente la libération du cortisol dans le sang. À moyen terme, elle augmente aussi la transcription des enzymes impliquées dans la voie de biosynthèse du cortisol. Enfin, à long terme, elle a un effet trophique, augmentant la taille et le nombre des cellules corticosurrénales.

## POINTS CLÉS

- ▶ L'hypothalamus intègre de nombreux signaux périphériques (énergétiques, métaboliques, volémiques...) et répond en modulant la sécrétion hormonale de l'hypophyse afin de maintenir l'homéostasie de l'organisme.
- ▶ La fonction endocrine hypophysaire est sous le double contrôle des neurohormones hypothalamiques et du rétrocontrôle exercé par les hormones périphériques.



# Glande thyroïde

- I. Embryologie
- II. Histologie
- III. Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes
- IV. Devenir des hormones thyroïdiennes dans les tissus périphériques
- V. Rôle
- VI. Contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

## Objectifs

- Comprendre le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien.
- Savoir que les hormones thyroïdiennes contrôlent le métabolisme général de l'organisme et sont essentielles au développement du système nerveux central.

## I. Embryologie

La glande thyroïde se développe à partir de l'endoderme pharyngé. Dès la onzième semaine de la vie, le fœtus peut synthétiser ses propres hormones thyroïdiennes sous l'effet de sa propre TSH. Cette sécrétion fœtale est indispensable au développement du système nerveux central du fœtus car il ne peut recevoir que de faibles quantités d'hormones maternelles.

## II. Histologie

La glande thyroïde est constituée de *follicules* dont la paroi est formée d'une couche de cellules épithéliales cubiques. L'intérieur de la lumière du follicule contient la *colloïde* dont le principal constituant, la *thyroglobuline*, support macromoléculaire de la biogenèse des hormones thyroïdiennes, est synthétisé par les cellules folliculaires. Ces follicules sont entourés d'un riche réseau de capillaires.

La glande thyroïde contient aussi les *cellules C* d'origine neuroectodermique et qui synthétisent la calcitonine. Elles sont situées de part et d'autres des follicules.

## III. Synthèse et sécrétion des hormones thyroïdiennes

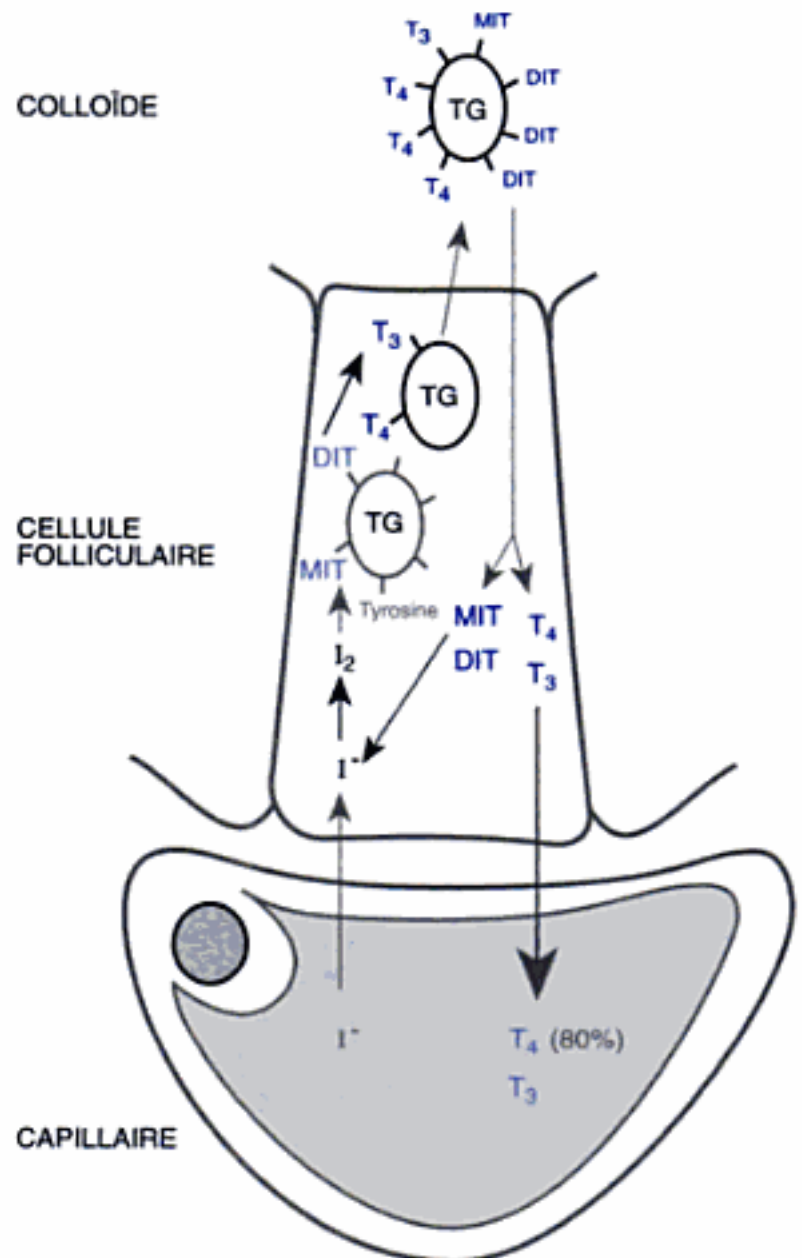
Les hormones thyroïdiennes sont synthétisées à partir d'iode et d'une glycoprotéine : la thyroglobuline.

L'apport d'iode constitue un élément essentiel au bon déroulement des différentes étapes de l'hormonosynthèse. L'iode est essentiellement d'origine exogène, apporté par l'alimentation. Une faible proportion de l'iode est d'origine endogène, principalement par désiodation périphérique des iodotyrosines libérées lors de l'hydrolyse de la thyroglobuline. Les besoins quotidiens en iode sont ~ 75 à 150 µg/j. Les fluctuations quotidiennes de l'apport alimentaire ne mettent pas en cause la stabilité de la production hormonale, la thyroïde disposant normalement d'une réserve d'iode importante (~ 10-15 mg).

La thyroglobuline est une glycoprotéine spécifique (660 kDa) synthétisée par les cellules folliculaires et stockée dans la colloïde. La thyroglobuline circule à faible concentration dans le plasma où elle peut être dosée.

### A. Biosynthèse

La biosynthèse des hormones thyroïdiennes comporte plusieurs étapes (fig. 30.1). Chacune de ces étapes est stimulée par la TSH.



**Fig. 30.1**  
Principales étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes.  
TG : thyroglobuline

### B. Captation des iodures

La thyroïde, par un phénomène actif (pompe à iodures) est capable de capter l'iode circulant et de le concentrer contre un gradient considérable



(jusqu'à 50 à 100 fois la concentration plasmatique). Ce transport actif (ATP-dépendant) fait intervenir un transporteur d'iodures (iode inorganique :  $I^-$ ), symporteur  $Na^+/I^-$ .

### 1. Oxydation de l'iodure

Sous l'action de la thyroperoxydase, l'iodure est oxydé pour donner de l'iode organique.

### 2. Iodation de la tyrosine

Puis l'iodure oxydé est fixé sur les acides aminés tyrosine de la thyroglobuline (115 résidus tyrosine par molécule de thyroglobuline). Il y a formation de monoiodotyrosine (MIT) et de diiodotyrosine (DIT). Cette réaction nécessite aussi la présence de la thyroperoxydase.

### 3. Couplage des tyrosines

Il conduit à la formation des thyronines ou hormones thyroïdiennes ( $T_3$  et  $T_4$ ). Le couplage d'une molécule de MIT avec une molécule de DIT donne la triiodothyronine ou  $T_3$  (3, 5, 3'triiodo-thyronine) et le couplage de deux molécules de DIT conduit à la formation de la thyroxine ou  $T_4$  (3, 5, 3', 5' tétraiodo-thyronine). Cette réaction nécessite la présence de la thyroperoxydase. Les thyronines ainsi formées restent donc toujours fixées sur la protéine porteuse d'origine c'est-à-dire la thyroglobuline.

### 4. Mise en réserve : la thyroglobuline

C'est sous forme liée à la thyroglobuline que les hormones thyroïdiennes sont stockées dans la substance colloïde. Ce n'est que lors du signal donné par la TSH que la thyroglobuline relâche  $T_4$  et  $T_3$ , le rapport  $T_4/T_3$  étant très élevé. Cette grande capacité à mettre en réserve ses hormones est particulière à la glande thyroïde. De plus, moins de 1 % de ce stock est libéré par jour. On considère qu'il existe approximativement 5 000  $\mu\text{g}$  de  $T_4$  stockée dans une thyroïde de 20 g, ce qui correspond à une réserve de  $T_4$  suffisante pour 50 jours. Cet aspect de « l'économie thyroïdienne » a un rôle homéostatique, ce réservoir permettant une protection prolongée contre la déplétion de l'organisme en hormones thyroïdiennes, au cas où leur synthèse s'arrêterait.

## C. Sécrétion

La thyroglobuline iodée est stockée dans le lumen du follicule (colloïde) et doit être recaptée par endocytose par les cellules folliculaires. Ensuite ces vésicules d'endocytose fusionnent avec les lysosomes présents dans les cellules folliculaires, permettant la protéolyse de la thyroglobuline sous l'effet de peptidases et la libération de  $T_4$  et  $T_3$  (avec un ratio sécrété de  $T_4/T_3$  de l'ordre de 10/1). L'endocytose de la colloïde vers les cellules folliculaires est stimulée par la TSH.

La protéolyse de la thyroglobuline libère aussi des molécules de DIT et MIT : la désiodation de ces tyrosines permet de récupérer l'iode qui sera alors disponible pour la synthèse hormonale. Normalement, la thyroglobuline passe peu dans le sang (5-35 ng/mL).

## IV. Devenir des hormones thyroïdiennes dans les tissus périphériques

### A. Circulation

Les hormones thyroïdiennes circulent essentiellement sous forme liée – de façon réversible – à des protéines plasmatiques, principalement la TBG (*thyroxin binding globulin* ou globuline liant la thyroxine) (80 %), à la TBPA (*thyroxin binding prealbumin* ou préalbumine liant la thyroxine) et à l'albumine. Ces protéines sont synthétisées par le foie. L'affinité de la  $T_4$  pour les protéines est environ 20 fois plus élevée que celle de la  $T_3$ . Ce sont les fractions libres (c'est-à-dire non liées à une protéine porteuse) de  $T_3$  (soit 0,2 % de la  $T_3$  totale) et de  $T_4$  (0,02 % de la  $T_4$  totale) qui sont biologiquement actives, d'où l'importance des méthodes de dosage actuelles permettant d'évaluer directement les concentrations plasmatiques de  $T_4$  et  $T_3$  libres.

### B. Métabolisme

La  $T_4$  représente l'essentiel de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. La plus grande partie de la  $T_3$  et toute la  $rT_3$  (ou  $T_3$  inverse : 3, 3', 5' triiodo-thyronine) en proviennent. La transformation de  $T_4$  en  $T_3$  est d'une importance majeure car la  $T_3$  est l'hormone douée de la plus grande activité biologique. La  $T_3$  inverse n'a aucun effet biologique connu. La possibilité d'une action propre de la  $T_4$  reste discutée de nos jours (il semblerait que la  $T_4$  n'ait pas d'autres effets biologiques que ceux liés à sa conversion en  $T_3$ ).

C'est la désiodation périphérique de la  $T_4$  qui transforme la  $T_4$  en  $T_3$  (sous l'action de la 5'désiodase) ou en  $rT_3$  (sous l'action de la 5 désiodase) (tableau 30.I).

Tableau 30.I. Caractéristiques des hormones thyroïdiennes

	$T_3$	$T_4$
Action	Rapide	Plus lente
Demi-vie	24 h	7 j
Affinité pour le récepteur	+++	+
Origine	80 % : conversion périphérique de $T_4$ en $T_3$	Thyroïdienne exclusive

### C. Mécanismes d'action

Les hormones thyroïdiennes agissent en activant des récepteurs nucléaires spécifiques.



## V. Rôle

### A. Action sur l'organisme entier

*In vivo*, les hormones thyroïdiennes augmentent la production de chaleur (action calorigénique) et la consommation d'oxygène.

### B. Effets sur les métabolismes

D'une façon générale, les hormones thyroïdiennes stimulent toutes les fonctions métaboliques (elles peuvent être assimilées à des « activateurs métaboliques ») et il n'existe pas de tissu ne dépendant pas à un degré ou un autre de leur effet. Elles sont donc indispensables au maintien des fonctions vitales.

Leurs effets métaboliques relèvent plus d'une modulation permissive d'activités hormonales autres (glucagon, corticoïdes, catécholamines) que d'une action propre :

- augmentation de la glycogénolyse tant hépatique que musculaire en synergie avec les catécholamines, la GH, le cortisol et le glucagon ;
- augmentation de la lipolyse, toujours en synergie avec les mêmes hormones.

Au niveau du métabolisme protéique, les hormones thyroïdiennes ont un effet anabolisant, indispensable à la croissance ainsi qu'à la différenciation du tissu nerveux. Il faut cependant noter que si les concentrations hormonales sont supraphysiologiques (hyperthyroïdie), l'excès d'hormones thyroïdiennes conduit à une accélération du métabolisme protéique avec négativation globale du bilan azoté (responsable d'une fonte musculaire).

### C. Effets sur la croissance et le développement du système nerveux central

Chez le fœtus et le nourrisson, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle fondamental dans l'apparition des points d'ossification et la croissance. Elles stimulent l'ossification et la croissance linéaire des os, en présence d'hormone de croissance (GH).

Les hormones thyroïdiennes sont également indispensables à la maturation du système nerveux central (myélinisation, développement des axones...).

### D. Effets viscéraux

Voici quelques exemples des effets des hormones thyroïdiennes sur les viscères :

- effets cardiovasculaires : les hormones thyroïdiennes augmentent le rythme cardiaque, la conductivité et la contractilité myocardiques, sensibilisent le myocarde à l'action des catécholamines et diminuent les résistances vasculaires périphériques ;
- accélération de la motricité et du transit intestinal ;
- accélération de la vitesse de contraction et de décontraction musculaire.

■ La consommation d'oxygène ( $VO_2$ ) est de 250 mL/min chez un sujet sain, alors qu'elle diminue à 150 mL/min chez un sujet en hypothyroïdie et qu'elle est de 400 mL/min chez l'hyperthyroïdien.

■ Un déficit en hormones thyroïdiennes pendant la vie utérine entraîne un retard de croissance du cortex et du cervelet, marqué par une diminution de la myélinisation et de la prolifération des axones et des dendrites conduisant à une arriération mentale si le déficit n'est pas reconnu et traité à la naissance.



# Métabolisme phosphocalcique

31

- I. Réserves phosphocalciques
- II. Hormone parathyroïdienne
- III. Vitamine D
- IV. Calcitonine
- V. Homéostasie du calcium et du phosphate

## Objectifs

- Comprendre que la constance de la concentration de calcium plasmatique implique une régulation très stricte.
- Connaître les hormones impliquées dans la régulation de la calcémie et les sites d'action de ces hormones.

## I. Réserves phosphocalciques

Le calcium et le phosphore sont les constituants principaux de l'os et représentent 65 % de la masse osseuse. La plus importante part du calcium (99 % de la masse calcique totale) est séquestrée dans le squelette, en association avec des phosphates sous forme de cristaux d'hydroxyapatite intégrés dans les réseaux d'une trame de collagène. Le pourcentage restant de la masse calcique (1 % de la masse calcique totale) se répartit pour une part quantitativement faible (0,9 % de la masse calcique totale), mais d'une importance physiologique considérable, en intracellulaire (membranes, infrastructures cellulaires, protéines porteuses du cytosol) et pour 0,1 % de la masse calcique totale dans les liquides extracellulaires. De plus, dans le sang, 50 % du calcium circule sous forme liée à des protéines, principalement l'albumine et des globulines. Le calcium ionisé (ou calcium libre, non lié à une protéine porteuse) représente la fraction biologiquement active, pouvant diffuser dans l'ensemble des liquides extracellulaires. Sa concentration plasmatique est en moyenne à 1,2 mmol/L (50 mg/L) (*à peine un millième du calcium total de l'organisme*). C'est la concentration du calcium ionisé qui est soumise à régulation.

Au total, le calcium a deux fonctions dans l'organisme : c'est un élément essentiel du squelette osseux et c'est aussi un messenger essentiel du fonctionnement cellulaire (voir *Physiologie cellulaire*, p. 16).

Pour maintenir le bon équilibre calcique, il faut que les entrées du calcium compensent les sorties. L'apport alimentaire quotidien est de l'ordre de



1 g de calcium dont 30 % sont absorbés au niveau digestif (le reste est éliminé dans les selles). L'excrétion se fait à raison de 200 mg dans les urines et 100 mg dans l'intestin. Le remodelage osseux mobilise 500 mg de calcium par jour (entrées et sorties de calcium depuis le *pool* osseux).

Le phosphate est plus largement distribué dans les tissus extraosseux que le calcium ; 85 % du phosphate de l'organisme est séquestré dans le squelette osseux et le reste est localisé sous forme organique ou inorganique dans les compartiments intra- et extracellulaires. Dans le sang, le phosphate inorganique est présent à une concentration de 1 mmol/L (30 mg/L) et existe pratiquement entièrement sous forme ionisée.

Le phosphate inorganique, en dehors de la réserve osseuse, diffuse lui aussi dans tout l'organisme et participe de façon importante à divers processus.

La constance de la concentration de calcium plasmatique implique une régulation. Le contrôle de la concentration de phosphate dans le sang est moins strict que celui du calcium. Les contrôles hormonaux sont exercés par la PTH, la calcitonine et la vitamine D au niveau de l'os, de l'intestin et du rein. De plus, le maintien de cet équilibre calcique nécessite un contrôle par le calcium lui-même de la production de PTH et de la production rénale de vitamine D. Ce contrôle s'effectue grâce à l'activation d'un récepteur spécifique du calcium, présent au niveau des cellules parathyroïdiennes, des cellules rénales et des cellules C de la thyroïde.

## II. Hormone parathyroïdienne

L'hormone parathyroïdienne ou PTH est une hormone hypercalcémiant et hypophosphorémiant. Sa sécrétion est stimulée par la diminution de concentration du calcium ionisé ( $\text{Ca}^{2+}$ ) sanguin.

### A. Biosynthèse et sécrétion de la PTH

La PTH est sécrétée par les glandes parathyroïdes, petites formations glandulaires réparties dans l'épaisseur des quatre extrémités des lobes thyroïdiens dont elles sont anatomiquement, histologiquement et fonctionnellement disjointes. Leur poids total est de 130 mg.

#### 1. Structure et sécrétion

La PTH est une hormone polypeptidique de 84 acides aminés (9 kDa) (« PTH intacte »), dont les 34 premiers acides aminés de l'extrémité N-terminale constituent la séquence supportant l'activité biologique de la molécule.

La PTH est sécrétée par un processus d'exocytose en réponse à toute hypocalcémie dans le sang perfusant les parathyroïdes.

#### 2. Circulation et métabolisme

La PTH circule dans le sang sous forme libre, non liée à une protéine. La demi-vie de la PTH intacte est de 2 minutes dans la circulation périphérique car elle est très rapidement dégradée par le foie (70 %) et par les reins (20 %) par protéolyse.



## B. Mécanismes d'action de la PTH

### 1. Action au niveau cellulaire

La PTH intervient sur les tissus cibles en agissant sur des récepteurs spécifiques membranaires, et par l'intermédiaire des Gs activant des systèmes adénylate cyclase-AMPC.

### 2. Action au niveau de l'organisme entier

La PTH est hypercalcémiant et hypophosphorémiant.

#### a. Action sur l'os

La PTH stimule surtout l'ostéolyse en augmentant l'activité et le nombre des ostéoclastes (résorption osseuse avec libération de calcium, phosphates, magnésium). *Les ostéoclastes sont les seules cellules osseuses capables de libérer du calcium depuis la trame osseuse vers la circulation générale.*

#### b. Action sur le rein

La PTH augmente la réabsorption du calcium par le tubule distal et inhibe la réabsorption du phosphate par le tubule proximal.

Enfin, la PTH augmente la synthèse rénale (tube proximal) de 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>, cette dernière augmentant à son tour la réabsorption de calcium par l'intestin.

#### c. Action sur l'absorption intestinale du calcium

La PTH l'augmente mais de façon indirecte, en stimulant la synthèse de la vitamine D (qui stimule l'absorption intestinale de Ca<sup>2+</sup>).

## C. Contrôle de la sécrétion de PTH

La mise en jeu de la sécrétion parathyroïdienne dépend directement de la fraction ionisée de la calcémie (Ca<sup>2+</sup>), les incidences propres de la phosphorémie sur la sécrétion de PTH restant nulles. Ce contrôle par le calcium ionisé s'exerce de façon particulièrement étroite aux abords de la zone physiologique des valeurs de calcémie ionisée, soit 1,15 à 1,30 mmol/L.

De façon générale, toute hypocalcémie dans le sang perfusant les parathyroïdes provoque une libération de PTH, ce qui tend à normaliser la calcémie. Toute augmentation de la calcémie conduit à une diminution de la sécrétion de PTH. Le contrôle de la sécrétion de PTH est donc totalement indépendant de l'antéhypophyse et du système nerveux central.

## III. Vitamine D

La vitamine D joue un rôle majeur sur le maintien de la calcémie en augmentant l'absorption intestinale du calcium. Elle est indispensable au métabolisme calcique.

■ L'hypoparathyroïdie s'accompagne d'une hypocalcémie dont les signes cliniques sont l'hyperexcitabilité neuromusculaire qui peut aboutir à la crise de tétanie (contractures généralisées ou localisées). À l'inverse, l'hyperparathyroïdie s'accompagne d'une hypercalcémie (avec hypophosphorémie) qui se traduit sur le plan clinique surtout par un syndrome polyuropolydipsique (polyurie osmotique liée à l'augmentation de la fraction de calcium filtrée du fait de l'importance de l'hypercalcémie) et des douleurs et des déformations osseuses liées à la résorption osseuse excessive.



## A. Biosynthèse et sécrétion

La vitamine D n'est pas une vraie vitamine, puisque sa supplémentation nutritionnelle n'est pas indispensable quand les sujets sont exposés à un ensoleillement suffisant. La vitamine D est une hormone (elle est produite dans la peau exposée au soleil puis libérée dans le sang pour agir à distance de son lieu de production). Tout commence avec le *cholestérol*, dans les couches profondes du derme. Sous l'effet des *rayons ultraviolets*, le cholestérol est converti en cholécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>). L'alimentation (poisson, foie) peut apporter de la vitamine D<sub>3</sub>. L'apport recommandé est de 10 mg/j ; cet apport alimentaire est essentiel dans les pays où l'ensoleillement est rare.

Pour agir, la vitamine D<sub>3</sub> doit être hydroxylée. Elle l'est en deux étapes :

- une 25 hydroxylation au niveau du foie (le composé obtenu est déjà une préhormone, stockable dans le muscle et le tissu adipeux ; c'est aussi la forme la plus utilisée en thérapeutique) ;
- puis une un-alpha hydroxylation dans les mitochondries du rein produisant la 1,25 dihydroxyvitamine D<sub>3</sub>, dite vitamine D ; c'est le produit terminal de synthèse ; sa demi-vie est approximativement de 6 à 8 heures.



La un-alpha hydroxylation est stimulée dans les situations de carence en calcium ou en phosphates, par la PTH mais aussi par la GH et la prolactine.

## B. Action

### 1. Au niveau cellulaire

Comme tous les stéroïdes, la vitamine D se lie à un récepteur nucléaire et interagit avec une séquence spécifique du génome pour moduler la transcription de gènes spécifiques, en particulier ceux codant pour les calbindines (protéines liant le calcium).

### 2. Au niveau de l'organisme entier

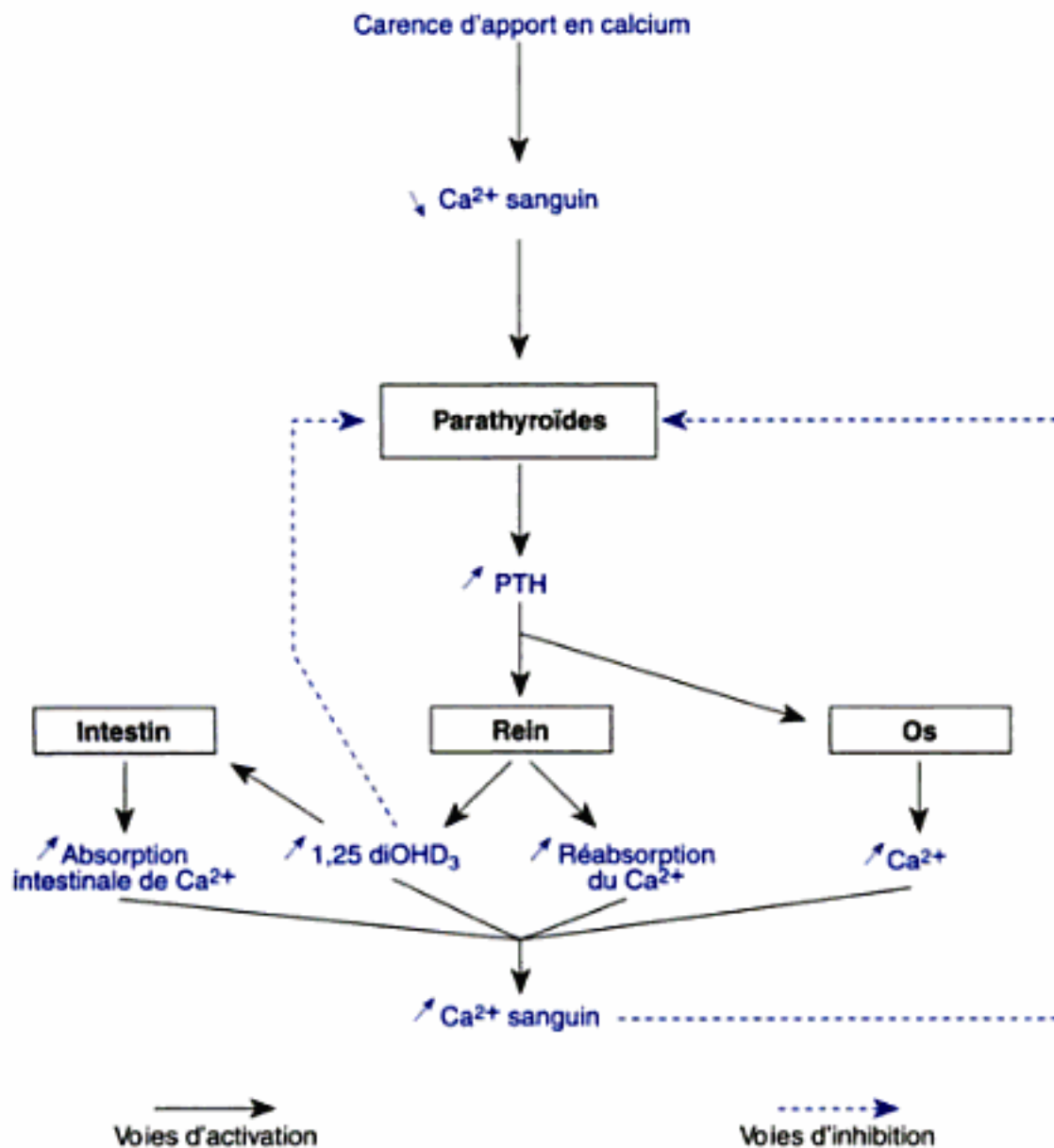
#### a. Absorption digestive du calcium

L'action principale de la vitamine D est de stimuler l'absorption du calcium par l'intestin (stimulation de l'entrée du calcium dans l'entérocyte, de son transport dans l'entérocyte et de son transfert le long de la membrane basolatérale). Ces actions sont liées principalement à l'augmentation de synthèse d'une série de protéines liant le calcium.

#### b. Action sur l'os

Au niveau de l'os, la vitamine D exerce une double action : *permissive* en activant l'action de la PTH sur les ostéoclastes (d'où résorption osseuse), et *directe* en permettant l'utilisation sur place du calcium pour la reminéralisation de l'os nouveau. En d'autres termes, la minéralisation de l'os dépend aussi étroitement de la vitamine D.

■ En l'absence de vitamine D apparaît une hypocalcémie avec hypocalciurie et minéralisation insuffisante du squelette, principalement au niveau des zones de croissance osseuse, ce qui donne le tableau de rachitisme (vitamine D = vitamine antirachitique) chez l'enfant et d'ostéomalacie chez l'adulte.



**Fig. 31.1**  
Homéostasie calcique :  
mécanismes mis en jeu  
en cas d'insuffisance  
d'apports alimentaires en  
calcium.

L'augmentation de l'absorption du calcium est la réponse homéostatique la plus importante à une insuffisance d'apports alimentaires en calcium. Mais d'autres éléments limitent l'impact de ce stress. La réabsorption tubulaire rénale du calcium est augmentée par la PTH et 15 % de la privation de calcium alimentaire est compensée par la libération de calcium depuis l'os en réponse à la PTH. Enfin, pour éviter qu'une sécrétion non contrôlée de PTH conduise à une résorption osseuse excessive et à une hypophosphatémie sévère, le calcium va inhiber la sécrétion de PTH et la vitamine D va directement inhiber la synthèse de PTH.

Au total, les sujets privés d'apports calciques alimentaires vont maintenir une calcémie et une phosphatémie normales, au prix d'une augmentation de l'absorption intestinale du calcium, d'une augmentation de la résorption osseuse et d'une ostéopénie progressive, d'une augmentation de la réabsorption tubulaire de calcium, d'une faible excrétion urinaire de calcium et de concentrations augmentées de PTH et de  $1,25 \text{ diOH D}_3$ .

## POINTS CLÉS

- ▶ La constance de la calcémie – indispensable au bon fonctionnement cellulaire – est principalement sous la dépendance de deux hormones : PTH et vitamine D.
- ▶ Les hormones assurant la constance de la calcémie agissent sur 3 sites : intestin, os et rein.



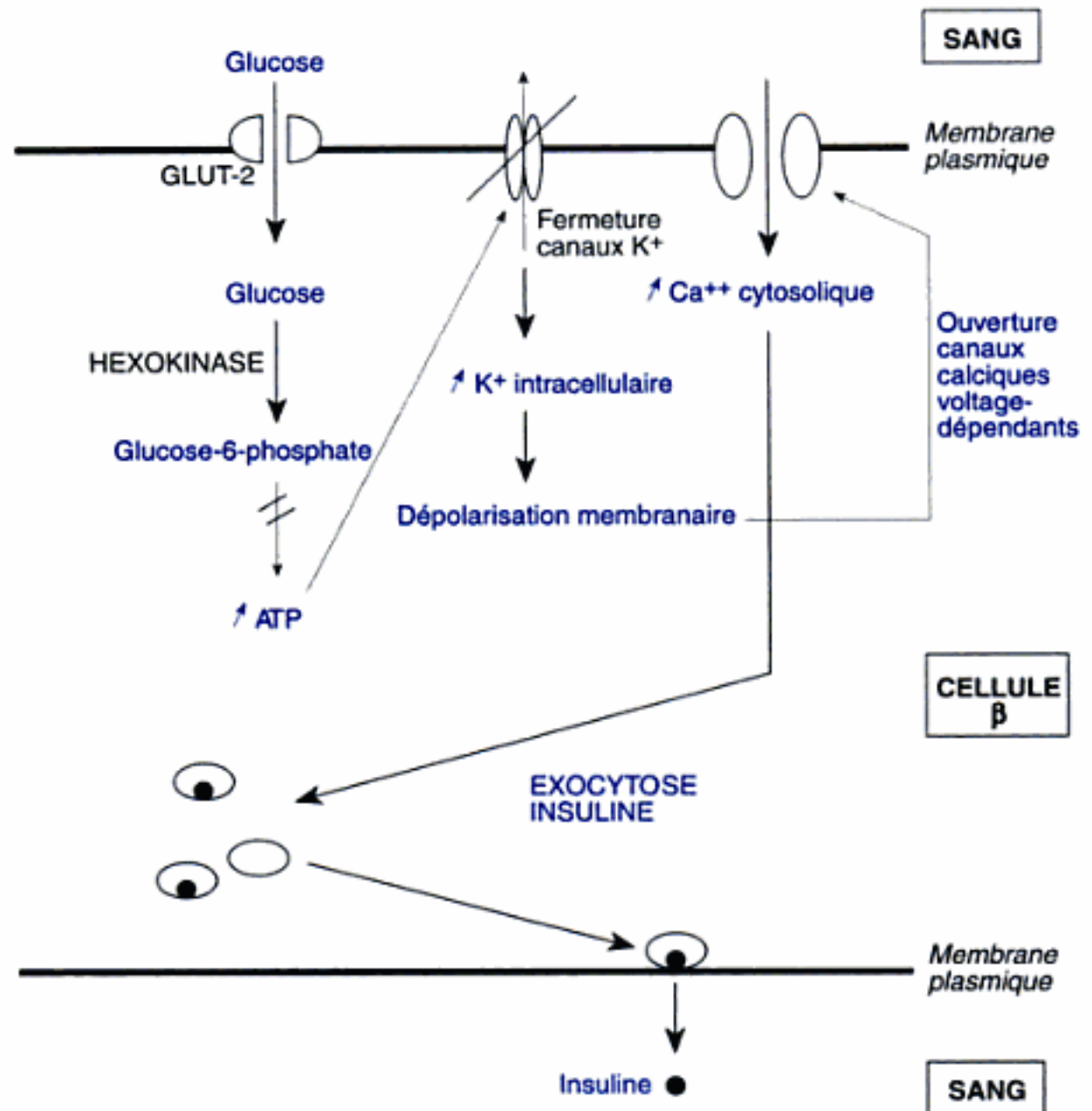


Fig. 32.2

Signal glucose et sécrétion d'insuline.

Le pouvoir insulinosécréteur du glucose est lié à son métabolisme (glycolyse et oxydation) dans la cellule  $\beta$ . Le glucose pénètre dans la cellule  $\beta$  grâce à un transporteur spécifique, GLUT-2. Ce système de transport est particulièrement efficace et permet à la concentration intracellulaire de glucose de rester très proche de celle du sang (toute augmentation du glucose extracellulaire est suivie d'une augmentation équivalente du glucose dans la cellule  $\beta$ ). Le glucose est alors phosphorylé par une glucokinase qui catalyse la première étape de la voie glycolytique, l'étape limitante de l'oxydation du glucose dans la cellule  $\beta$ . Cette glucokinase a un  $K_m$  élevé (environ 10 mM) ce qui permet d'adapter le flux glycolytique à l'intérieur de la cellule  $\beta$  aux variations de la concentration de glucose. L'activation du métabolisme intracellulaire du glucose induit une augmentation de la production d'ATP et élève le rapport énergétique ATP/ADP de la cellule  $\beta$ , ce qui entraîne la fermeture des canaux potassiques sensibles à l'ATP. Il en résulte une dépolarisation de la membrane qui permet l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants. Un flux massif de calcium entre dans la cellule et s'accumule dans le cytosol où il déclenche l'exocytose des granules contenant l'insuline.

Outre cet effet à court terme sur la sécrétion, le glucose est également le stimulus majeur de la biosynthèse de l'insuline dont il augmente rapidement la transcription du gène.

## 7. Autres nutriments circulants insulinosécréteurs

Le modèle de stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose s'applique également à la stimulation par la plupart des autres nutriments qui peuvent être métabolisés par la cellule  $\beta$ . C'est le cas d'autres hexoses (mannose), de certains acides aminés (la leucine et ses dérivés) et des corps cétoniques.

## 8. Hormones et neurotransmetteurs agissant directement sur l'insulinosécrétion

L'absorption des aliments provoque une libération d'hormones par le tractus gastro-intestinal. Ainsi, le *gastric inhibitory polypeptide* (GIP) et le *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) stimulent la sécrétion d'insuline.

Le glucagon qui stimule la sécrétion d'insuline et la somatostatine (synthétisée par les cellules  $\delta$  du pancréas et par les cellules intestinales) l'inhibe.

La stimulation du parasympathique par le nerf vague augmente la sécrétion d'insuline tandis que la stimulation sympathique par le nerf splanchnique l'inhibe.

## B. Mode de sécrétion

La sécrétion de l'insuline se fait selon deux modes. Le premier, continu, maintient des niveaux à peu près constants d'insuline circulante tout au long de la journée (ce qui équivaut environ à une unité par heure d'insuline chez un homme de poids normal, soit 20 % de la sécrétion d'insuline quotidienne). Le second mode est celui de la sécrétion en réponse à un stimulus, le principal étant l'absorption des aliments. On peut distinguer deux phases dans cette réponse sécrétoire : l'une précoce, quasi immédiate, provient de la libération d'insuline déjà stockée et prête à être libérée ; l'autre plus tardive, culmine environ 40 minutes après le début de la stimulation et se maintient à un niveau élevé tant que dure le stimulus glucosé. On admet que la première phase correspond à la libération d'un *pool* d'insuline immédiatement mobilisable qui pourrait être constitué par des granules déjà situés au contact de la membrane ; la seconde correspond à la libération des autres granules stockés mais aussi à celle d'insuline nouvellement synthétisée.

L'insuline est sécrétée par la cellule  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas qui fonctionne comme un véritable détecteur métabolique, capable, à chaque instant, d'adapter la sécrétion d'insuline aux variations de la glycémie et des autres substrats métaboliques.

## C. Mécanismes d'action

La première étape de l'action cellulaire de l'insuline est sa liaison à un récepteur spécifique situé sur la membrane plasmique des cellules cibles. Ce récepteur est présent sur presque toutes les cellules, à des concentrations allant jusqu'à 20 000 par cellule.

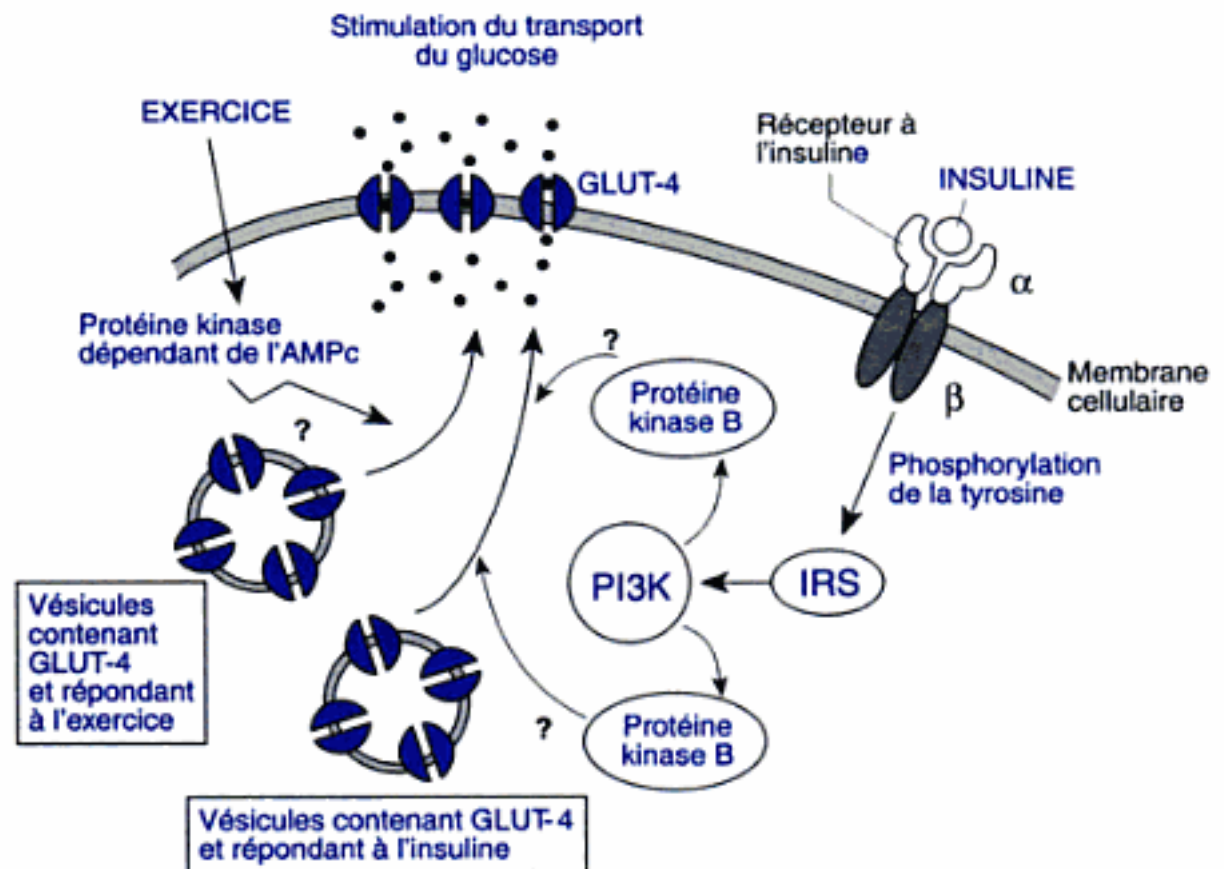
Le récepteur à l'insuline est un hétérodimère composé de deux sous-unités  $\alpha$  extramembranaires et de deux sous-unités  $\beta$  transmembranaires, liées par des ponts disulfures (fig. 32.3). La liaison de l'insuline au dimère des sous-unités  $\alpha$  extramembranaires, rapproche ces deux sous-unités. Ce changement conformationnel permet à l'ATP de se lier au domaine intra-



Fig. 32.3

Mécanismes de régulation du métabolisme du glucose dans les cellules musculaires squelettiques et les adipocytes : les transporteurs de glucose (GLUT-4) sont stockés sous forme de vésicules intracellulaires.

L'insuline se lie à son récepteur membranaire, ce qui conduit à la phosphorylation de ce récepteur et de substrats dépendant du récepteur à l'insuline (IRS). Ces substrats vont former des complexes de fusion avec des protéines telle que la phosphoinositide-3 kinase (PI3K) qui participe à l'activation (via une protéine kinase B ou C) des vésicules de GLUT-4 qui vont migrer vers la membrane cellulaire. L'exercice stimule le transport de glucose par une voie indépendante de l'insuline et de la phosphoinositide-3 kinase : cette voie pourrait impliquer une protéine kinase dépendant de l'AMP cyclique.



cellulaire des sous-unités  $\beta$ , ce qui conduit à l'autophosphorylation du récepteur faisant apparaître de nombreux sites d'autophosphorylation dans le domaine intracellulaire de la sous-unité  $\beta$  avec, en particulier, apparition d'une activité tyrosine kinase au niveau du récepteur. Les premières protéines phosphorylées sont les IRS (*insulin receptor substrate*). Cette phosphorylation est suivie d'une cascade d'événements endocellulaires complexes.

La liaison de l'insuline entraîne une internalisation rapide du complexe insuline-récepteur puis une dissociation de l'insuline. Les complexes insuline-récepteurs plongent dans les cavités de phagocytose, puis s'orientent soit vers la destruction dans un lysosome, soit vers un recyclage des récepteurs.

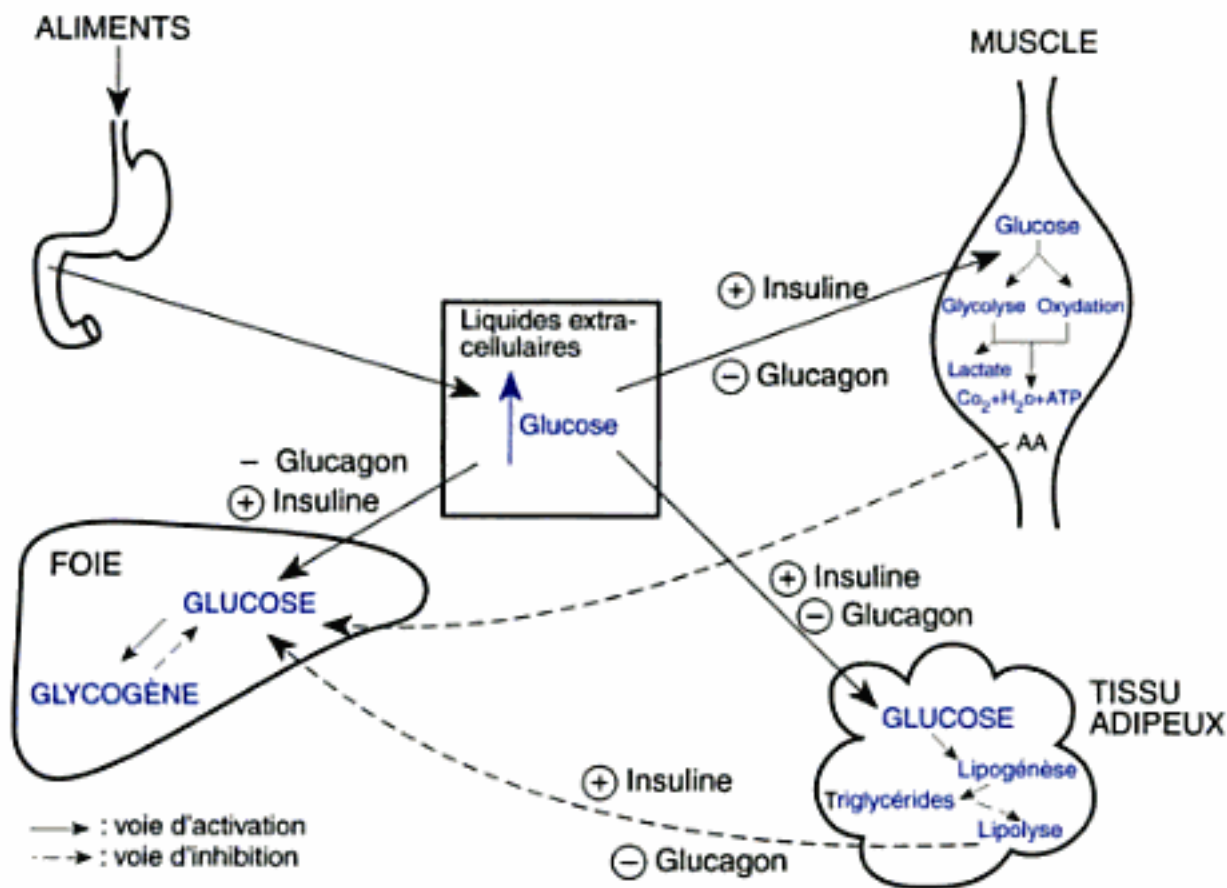
## D. Rôle

### 1. Métabolisme du glucose

L'insuline augmente l'utilisation du glucose et supprime sa production endogène. Elle diminue donc la concentration de glucose dans le sang (et l'ensemble des liquides extracellulaires). *C'est la seule hormone hypoglycémisante de l'organisme.*

#### a. Effets sur le transport membranaire du glucose

Le glucose, molécule polaire, traverse la bicouche lipidique par diffusion facilitée grâce à des transporteurs membranaires (transporteurs de glucose ou GLUT dont cinq isoformes ont été actuellement identifiées). GLUT-4 est le principal transporteur du glucose sensible à l'insuline. Il est



**Fig. 32.4**  
Régulation d'une augmentation de la glycémie en rapport avec la prise alimentaire.  
AA : acides aminés.

## POINTS CLÉS

- ▶ L'insuline est la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme.
- ▶ À l'inverse, plusieurs hormones sont hyperglycémiantes : GH, adrénaline, noradrénaline, glucagon et cortisol.



Histologiquement, le cortex surrénalien est formé de trois zones :

- la zone glomérulée (15 % du cortex), la plus externe, est chargée de la synthèse d'aldostérone ;
- la zone moyenne, fasciculée, est la plus épaisse (75 % du cortex) : elle synthétise le cortisol ;
- la zone interne, réticulée, synthétise les androgènes.

Le précurseur de toutes les hormones corticosurréaliennes est le cholestérol (fig. 33.1).

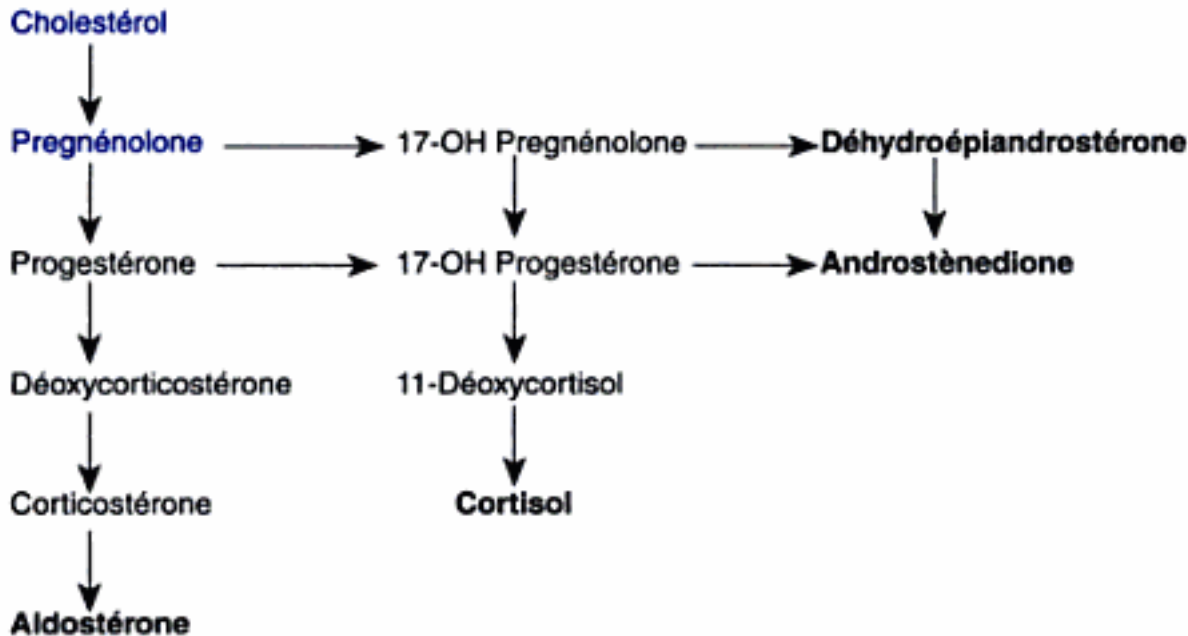


Fig. 33.1

Voies de synthèse des hormones cortico-surréaliennes.

## B. Synthèse des hormones corticosurréaliennes

### 1. Minéralocorticoïdes

Le principal minéralocorticoïde est l'*aldostérone* qui est synthétisée au niveau de la zone glomérulée de la corticosurrénale. Elle intervient dans le métabolisme hydroélectrolytique.

### 2. Glucocorticoïdes

Chez l'homme, le *cortisol* est le glucocorticoïde prédominant et il est synthétisé au niveau de la zone fasciculée de la corticosurrénale. Sa sécrétion moyenne est de 12,8 mg/sujet/j pour un volume de distribution de 3,5 L. Son action principale se situe au niveau du métabolisme glucidique (d'où le nom de glucocorticoïde).

### 3. Androgènes

Ils sont synthétisés au niveau de la zone réticulée de la corticosurrénale. Il s'agit de la déhydroépiandrostérone (DHEA) et de l'androstènedione. Ces androgènes sont transformés en androgènes plus puissants (testostérone) ou en estrogènes dans les tissus extrasurréaliens.

## C. Libération

Quel que soit le type de stéroïde surrénalien, les stéroïdes ne sont pas stockés et passent dans la circulation générale sitôt après leur synthèse.

Ainsi, le contrôle de la sécrétion ne peut-il porter que sur l'étape de la biogenèse.

## D. Action au niveau cellulaire

Le récepteur aux glucocorticoïdes (GR) est exprimé en quantités importantes dans toutes les cellules normales nucléées de l'organisme, ce qui rend compte des effets généraux des glucocorticoïdes sur le métabolisme, la différenciation et le développement.

Le récepteur aux minéralocorticoïdes (MR) est surtout exprimé au niveau des tissus-cibles des minéralocorticoïdes : il s'agit principalement du rein. Les MR et GR appartiennent à la superfamille des récepteurs nucléaires. Leur mode d'action s'identifie donc à cette famille de récepteurs.

## E. Glucocorticoïdes

### 1. Circulation et métabolisme

Dans le plasma, le cortisol (molécule lipophile donc non hydrosoluble) est transporté grâce à sa liaison avec une protéine porteuse : la transcortine ou CBG (*corticosteroid binding globulin*). Il est aussi transporté par l'albumine. Le cortisol libre, c'est-à-dire non lié à une protéine de transport, représente 3 à 5 % du cortisol plasmatique total circulant. Or, seul le cortisol libre atteint les tissus cibles et induit des effets glucocorticoïdes. C'est pourquoi ce cortisol libre représente la fraction biodisponible et active du cortisol.

La demi-vie du cortisol lié est de 49 min et celle du cortisol libre oscille entre 1,8 min et 3,5 min.

La CBG est une glycoprotéine de 52 kDa, d'origine hépatique. Sa synthèse augmente au cours de la grossesse et de l'administration d'estradiol.

La plus grande partie du cortisol est réduite et conjuguée par le foie, puis excrétée dans les urines sous forme de glucuronides. Une partie du cortisol non dégradé s'élimine toutefois dans les urines sous forme libre.

### 2. Mise en jeu de la sécrétion

La sécrétion du cortisol est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire (ou axe corticotrope). La corticosurrénale est placée sous le contrôle de l'ACTH (hormone antéhypophysaire), elle-même sous la dépendance de l'hypothalamus (par l'intermédiaire de la CRH) dont l'activité est contrôlée par les centres nerveux supérieurs. L'ACTH provient d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine (voir *Axe hypothalamo-hypophysaire*, p. 298). En retour, le cortisol module l'activité du système par divers mécanismes de rétrocontrôle au niveau de l'hypophyse et de l'hypothalamus (fig. 33.2). La rétroaction négative ne relève que du seul cortisol.

L'action de l'ACTH est multiple. Après liaison sur un récepteur membranaire spécifique, l'ACTH stimule toutes les étapes de la synthèse et de la libération des hormones. À court terme, et en quelques minutes, l'ACTH accélère la production de pregnénolone à partir du cholestérol et augmente la libération du cortisol dans le sang. À moyen terme, elle augmente aussi la transcription des enzymes impliquées dans la voie de biosynthèse du cortisol. Enfin, à long terme, elle a un effet trophique, augmentant la taille et le nombre des cellules corticosurrénales.

■ L'élimination de ce cortisol libre urinaire (CLU) est très bien corrélée avec la part libre du cortisol sanguin, et son dosage dans les urines des 24 heures est un très bon reflet de la sécrétion intégrée sur 24 heures du cortisol.



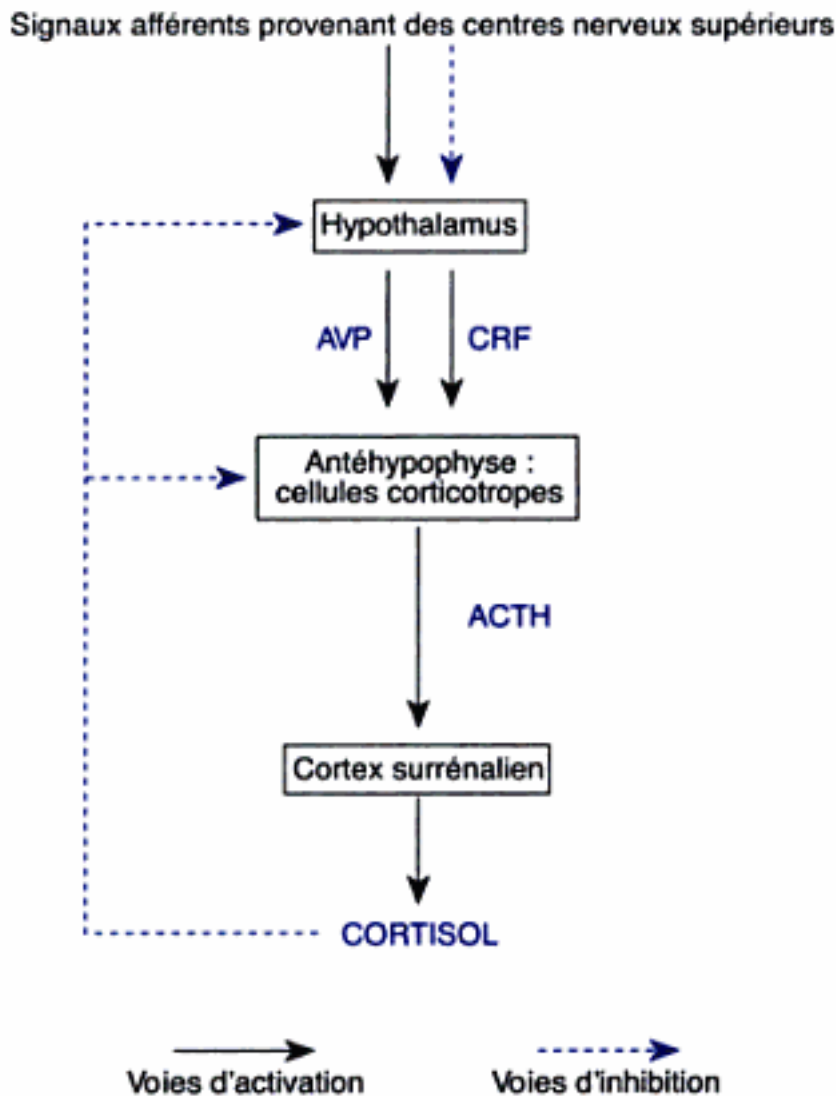


Fig. 33.2

Axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien.

### 3. Modulation de la sécrétion de l'axe corticotrope

L'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien présente un rythme lié à l'alternance jour-nuit (rythme nyctéméral) dont la période est voisine de 24 heures (rythme circadien). Chez l'homme, dont l'activité est généralement diurne, la concentration plasmatique d'ACTH et la cortisolémie présentent minimum (nadir) au voisinage de minuit et un maximum (zénith ou acrophase) au réveil (fig. 33.3).

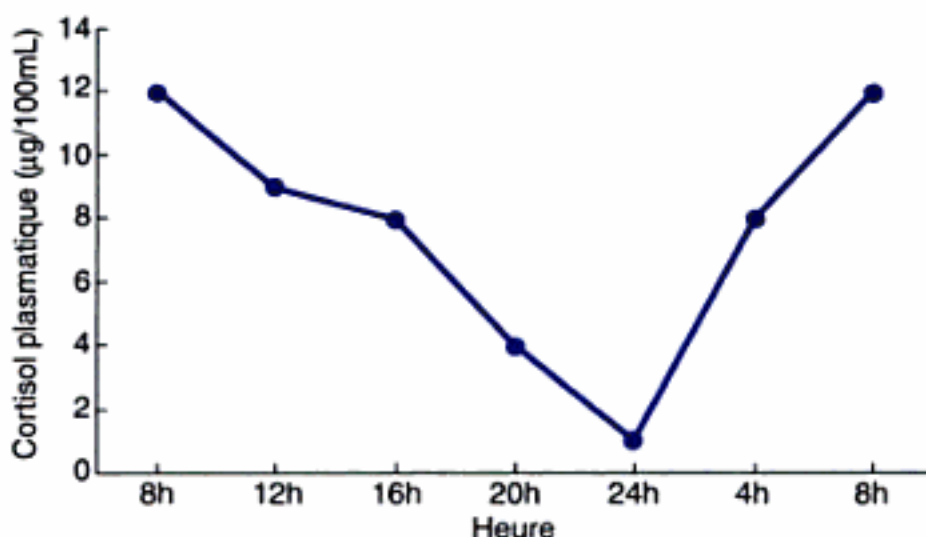


Fig. 33.3

Cycle nyctéméral du cortisol.

De nombreuses conditions physiologiques stimulent l'activité de l'axe corticotrope. De façon générale, il s'agit surtout des situations de stress (réponse non spécifique de l'organisme face à une agression extérieure quelle que soit sa nature.)

De nombreux facteurs peuvent induire une réponse de stress (hypoglycémie, exercice musculaire, hémorragie aiguë, émotion...) et il existe de plus une forte variabilité interindividuelle dans la réponse au stress.

#### 4. Action du cortisol

Le cortisol est une hormone indispensable à la vie.

##### a. Métabolisme glucidique

L'action principale du cortisol sur le métabolisme des glucides est d'augmenter la production hépatique de glucose en favorisant la néoglucogenèse hépatique. En plus de l'induction hépatique d'enzymes de la néoglucogenèse, le cortisol stimule au niveau des tissus périphériques la glycolyse, la protéolyse et la lipolyse qui apportent les substrats de la néoglucogenèse. Au niveau des tissus périphériques (adipocytes, cellules musculaires et fibroblastes), le cortisol diminue aussi l'effet de l'insuline en inhibant la captation et l'utilisation du glucose.

Ainsi l'excès de cortisol favorise la synthèse de glycogène hépatique et la production hépatique de glucose mais diminue la captation hépatique de glucose et son utilisation dans les tissus périphériques. Ces effets combinés conduisent à une hyperglycémie. Au contraire, la carence en cortisol diminue la production hépatique de glucose et le contenu en glycogène hépatique et peut être responsable d'hypoglycémie.

##### b. Métabolisme lipidique

Le cortisol augmente la concentration plasmatique des acides gras libres et du glycérol en stimulant la lipolyse. Cette augmentation de la lipolyse potentialise aussi l'action lipolytique d'autres hormones telles que l'adrénaline. Il favorise la différenciation des préadipocytes en adipocytes : surtout au niveau du tissu adipeux viscéral.

##### c. Métabolisme protéique

Le cortisol exerce généralement un effet catabolique sur les protéines. Cette protéolyse, au niveau du muscle squelettique, du tissu conjonctif et du tissu adipeux, augmente la concentration plasmatique des acides aminés qui peuvent être utilisés comme substrats de la néoglucogenèse.

##### d. Métabolisme osseux

Le cortisol inhibe l'activité ostéoblastique. Il exerce aussi un effet osseux indirect en diminuant l'absorption intestinale du calcium et en augmentant l'élimination rénale du calcium. Ainsi, l'excès prolongé de cortisol est responsable d'une ostéopénie.

##### e. Autres actions

Le rôle du cortisol ne se restreint pas au maintien de l'homéostasie énergétique et métabolique. Les effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs du cortisol sont utilisés en thérapeutique. Le cortisol diminue le

■ Les effets anti-inflammatoires du cortisol sont utilisés en thérapeutique. En effet, des dérivés de synthèse des glucocorticoïdes ont été développés par les firmes pharmaceutiques : ils présentent souvent un effet anti-inflammatoire plus élevé que la molécule originale : il s'agit des anti-inflammatoires stéroïdiens (prednisone, prednisolone...).

■ Une tumeur développée aux dépens des cellules corticotropes hypophysaires (excès de sécrétion d'ACTH) ou aux dépens des cellules de la zone fasciculée de la corticosurrénale conduit à une hypersécrétion chronique de cortisol définissant le syndrome de Cushing. Cliniquement, il s'accompagne d'une obésité faciotronculaire, avec fonte musculaire importante, atrophie cutanée, ostéoporose, augmentation de la tension artérielle et tendance à l'hyperglycémie (voire véritable diabète).  
"NADJI 85"



nombre de lymphocytes T, favorise l'apoptose des cellules lymphoïdes, inhibe la synthèse d'un grand nombre de cytokines pro-inflammatoires, inhibe la migration des leucocytes et l'extravasation des liquides vers les sites d'inflammation.

Au niveau du système nerveux central, le cortisol franchit facilement la barrière hématoencéphalique et influence divers aspects du comportement que ce soit au niveau de l'humeur (il augmente l'irritabilité et la labilité émotionnelle), de la cognition (son excès provoque des troubles de la concentration et de la mémoire), du sommeil. L'excès comme le manque de glucocorticoïdes peuvent être associés à une dépression.

## F. Aldostérone

### 1. Circulation et métabolisme

L'aldostérone circule dans le sang liée à une globuline de liaison spécifique, à l'albumine (40 %) et à la CBG (20 %). Le reste circule sous forme libre. Sa demi-vie n'est que de 20 minutes. Son métabolisme se fait également dans le foie sous forme de glucuronides.

### 2. Mise en jeu de la sécrétion

La mise en jeu de la sécrétion d'aldostérone et son contrôle sont peu dépendants de l'hypophyse et relèvent principalement du rein.

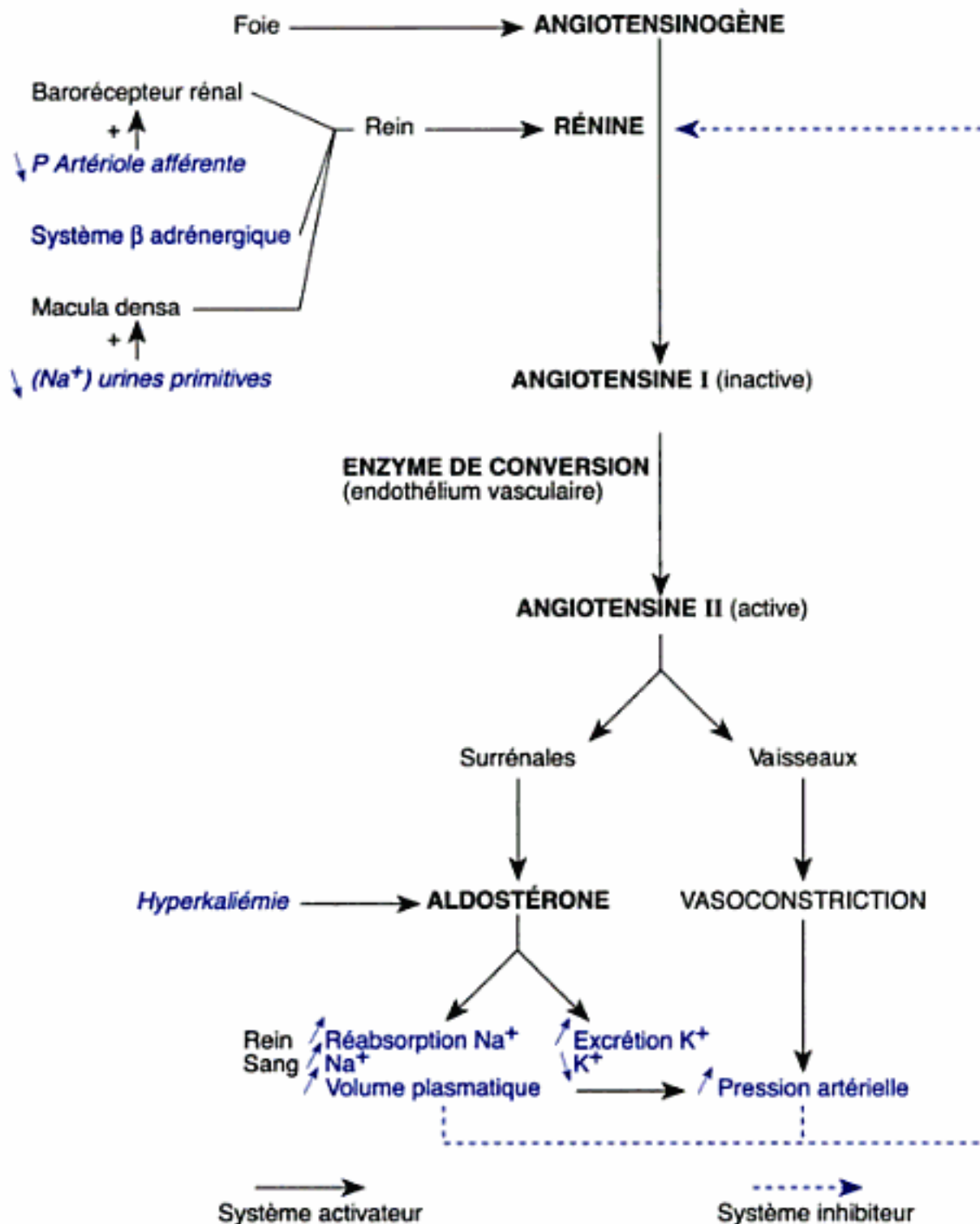
L'aldostérone est en fait soumise à un triple contrôle : par l'ACTH, l'angiotensine (système rénine-angiotensine) et le potassium. L'ACTH stimule la production d'aldostérone mais cette action est mineure dans les conditions physiologiques. La kaliémie joue un rôle direct sur la sécrétion d'aldostérone : l'hyperkaliémie stimule sa sécrétion tandis que l'hypokaliémie l'inhibe. Mais la sécrétion d'aldostérone dépend essentiellement du système rénine-angiotensine qui la stimule. *Le facteur limitant dans cette régulation est la production de rénine.*

#### a. Rénine et appareil juxtaglomérulaire

Le pôle vasculaire du glomérule comprend une artériole afférente qui se prolonge en un réseau de capillaires dans le glomérule avant de se regrouper en artériole efférente, formant un système porte artériolaire entourant les autres éléments du néphron. En plus de ce système porte, deux autres structures (cellules épithélioïdes de l'artériole afférente et macula densa) constituent l'appareil juxtaglomérulaire (fig. 33.4).

La rénine est principalement sécrétée par les cellules musculaires lisses de l'artériole afférente (de l'appareil juxtaglomérulaire) sous forme de prorénine inactive (90 %) et peu sous forme de rénine active (10 %). L'enzyme de maturation n'est pas clairement connue. L'activation se fait dans les granules de sécrétion et la rénine est libérée dans la circulation après stimulation. Les principaux stimulateurs de la sécrétion de rénine sont la baisse de la perfusion dans l'artériole afférente ainsi que toute hypovolémie (même relative, comme par exemple le passage de la position couchée à la position verticale), la stimulation du système nerveux sympathique (récepteurs  $\beta$  adrénergiques), l'augmentation de la concentration urinaire de sodium au niveau de la macula densa et la baisse de la concentration plasmatique en angiotensine II (rétrocontrôle négatif).

## 33 Physiologie endocrinienne



**Fig. 33.5**  
Contrôle de la sécrétion du système rénine-angiotensine-aldostérone.

est de l'ordre de la picomole par litre mais peut varier de 10 à 1 000 fois, et est régulée de façon fine et rapide.

Le principal contrôle de la sécrétion de rénine procède de rétroactions négatives sur la production de rénine, en provenance de l'angiotensine et de l'aldostérone. D'abord, une augmentation de l'angiotensine II va entraîner la stimulation d'une boucle de rétrocontrôle négatif entraînant rapidement (de l'ordre de la seconde ou de la minute) la diminution de la sécrétion de rénine par les cellules juxtaglomérulaires. Ensuite, la stimulation finale de la sécrétion d'aldostérone conduit à une rétention hydrosodée et à une augmentation relative de la volémie avec mise au repos du système des barorécepteurs rénaux (sensibles à la diminution de la pression). De même, les variations induites par l'aldostérone de la concentration sodique dans le tube contourné distal interviennent interviendront par le biais des chémorécepteurs de la macula densa (augmentation de la concentration sodique et inhibition de la sécrétion de rénine) (voir fig. 33.5).



#### d. Action de l'aldostérone

L'aldostérone est une hormone indispensable à la vie. Elle a trois rôles majeurs : elle est impliquée directement dans l'*homéostasie hydroélectrolytique* (elle participe au contrôle de la balance hydrosodée : réabsorption du sodium, excrétion de potassium), dans la *régulation de la volémie* et elle joue un rôle majeur dans le *maintien de la pression artérielle*.

Le rein est le principal site d'action de l'aldostérone : elle stimule la réabsorption du sodium par le tube contourné distal et le canal collecteur, ce qui entraîne une rétention osmotique d'eau (d'où expansion isotonique du volume liquidien extracellulaire), tandis qu'en même temps, elle augmente l'excrétion des ions  $H^+$  et  $K^+$  (activation de la pompe Na-K-ATPase) provoquant une tendance à l'hypokaliémie et à l'alcalose. Ces effets se traduisent au niveau systémique par une élévation de la pression artérielle.

L'angiotensine II, en plus de ses effets vasoconstricteurs sur les vaisseaux et trophiques sur les cellules musculaires lisses des parois du système cardiovasculaire, et en plus de son effet stimulant sur la production d'aldostérone, a d'autres effets propres : c'est aussi un facteur de croissance pour le cœur et les vaisseaux. Enfin, au niveau du système nerveux central, l'angiotensine joue un rôle dans la stimulation de la soif (en activant la sécrétion de vasopressine), l'appétence au sel, et, enfin, dans la régulation centrale de la pression artérielle. N'oublions pas non plus qu'il exerce un rétrocontrôle négatif rapide sur la sécrétion de rénine.

■ L'aldostérone est impliquée dans un certain nombre de pathologies chez l'homme, en particulier l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. Une tumeur développée aux dépens de la zone glomérulée de la corticosurrénale peut donner une hypersécrétion d'aldostérone définissant le syndrome de Conn. Il se traduit par une hypertension artérielle permanente associée à une hypokaliémie.

## G. Androgènes surrénaliens

### 1. Circulation et métabolisme

Près de 90 % de la DHEA, du sulfate de DHEA et de l'androstènedione sont liés à l'albumine, et 3 % à la SBG (*sex binding globulin*). Puis ils sont conjugués dans le foie et éliminés dans les urines sous forme de 17-cétostéroïdes.

### 2. Mise en jeu de la sécrétion

Les cellules de la zone réticulée contiennent aussi des récepteurs à l'ACTH, ce qui signifie que l'ACTH contrôle aussi la synthèse des androgènes surrénaliens. Il existe donc un rythme circadien de sécrétion des androgènes surrénaliens, mais il est moins marqué que celui du cortisol.

La sécrétion de DHEA augmente de l'enfance à l'âge adulte pour ensuite diminuer dès l'âge de 20 ans. Ainsi la concentration plasmatique de DHEA diminue de 2 % par an à partir de 20 ans.

### 3. Action

La DHEA est l'hormone stéroïdienne la plus abondante dans le plasma. En périphérie, la DHEA est convertie en testostérone ou en estrogènes, et ses effets se confondent donc avec ceux de ces stéroïdes sexuels.

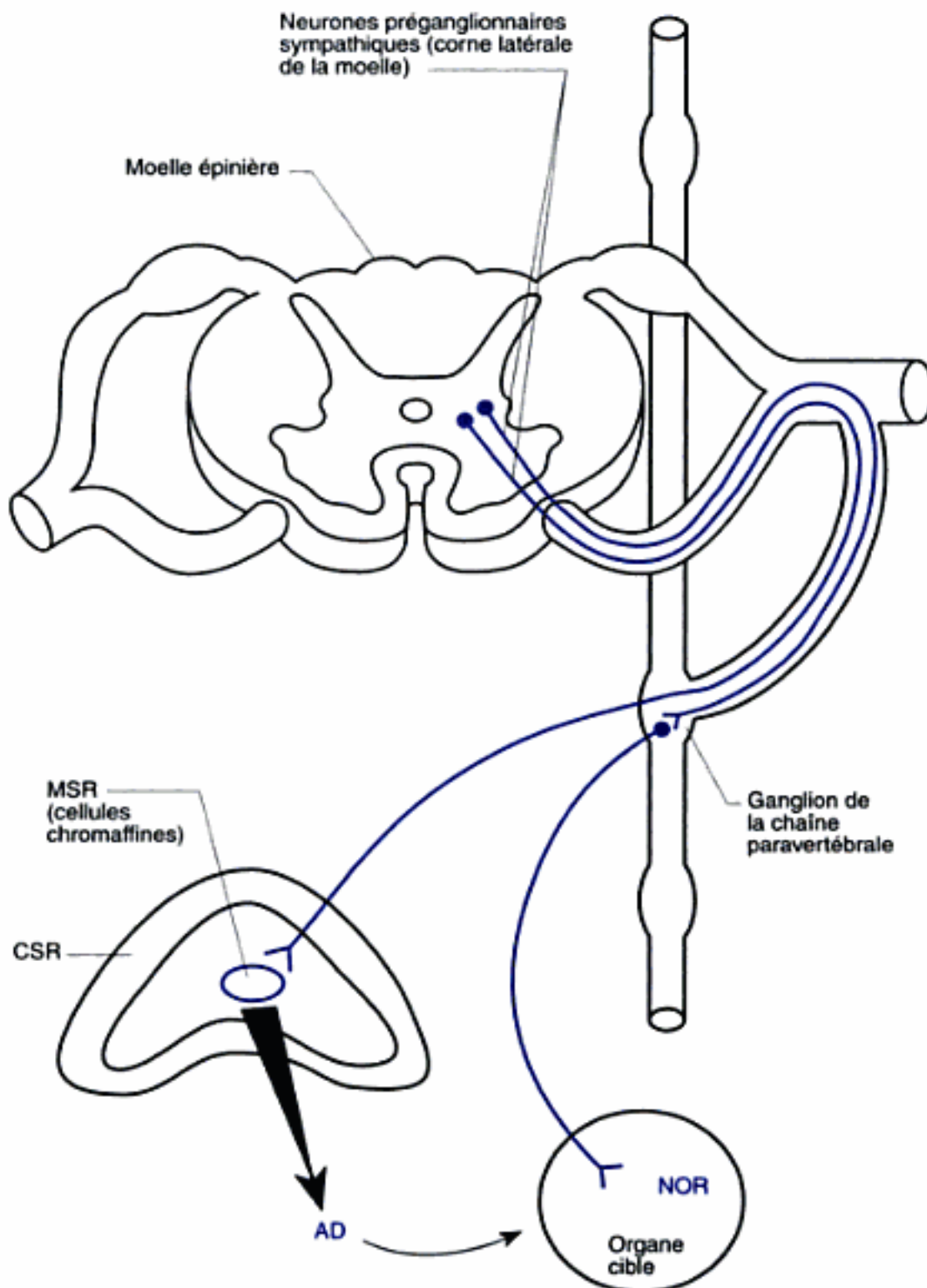
■ La DHEA aurait aussi des effets propres, ne passant pas par sa conversion en estrogènes et en androgènes. Ainsi, la DHEA posséderait des effets immunomodulateurs. Chez l'animal, certaines études ont montré que l'apport de DHEA corrigerait les effets du vieillissement, en particulier dans ses composantes vasculaires, métaboliques et neuropsychiques. Néanmoins, les études réalisées sur l'homme sont actuellement peu concluantes.

## II. Médullosurrénale

La glande médullosurrénale appartient en fait au système nerveux sympathique. Elle peut être assimilée à un pseudoganglion sympathique au sein duquel les neurones postganglionnaires se sont différenciés en cellules



endocrines, les médiateurs adrénaline et noradrénaline étant déversés non plus dans un espace synaptique mais dans la circulation (fig. 33.6).



**Fig. 33.6**  
**Organisation du système sympatho-médullo-surrénalien.**  
 MSR : médullo-surrénale ; CSR : cortico-surrénale ; AD : adrénaline ; NOR : noradrénaline.

### A. Embryologie et histologie

Tous les neurones du système nerveux autonome dérivent de la crête neurale. Très tôt au cours du développement embryonnaire, les cellules primitives ou sympathogonies se différencient en sympathoblastes (à l'origine des ganglions sympathiques) et en chromoblastes qui vont envahir, dès la sixième semaine de gestation, le cortex surrénalien en cours de développement pour former la médullosurrénale. Ces chromoblastes vont former les cellules chromaffines en présence des glucocorticoïdes de la corticosurrénale.



- fixation sur les récepteurs au niveau des cellules effectrices ;
- dégradation enzymatique pour la majeure partie : deux enzymes principales sont responsables de la dégradation des catécholamines en dérivés inactifs : la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et la monoamine oxydase (MAO) ; chez l'homme, le principal métabolite formé est l'acide vanyl-mandélique (40 %) ; il y a aussi production de méthanéphrines (par action de COMT et/ou MAO) ou de dérivés méthoxylés (méthoxydopamine, méthoxynoradrénaline, méthoxyadrénaline) qui peuvent être éliminés sous forme libre ou conjuguée (avec l'acide glucuronique ou avec l'acide sulfurique) dans les urines.

### C. Action des catécholamines

#### 1. À l'échelon cellulaire

Les récepteurs des catécholamines sont tous membranaires. Ces récepteurs interagissent avec des protéines G et ils diffèrent entre eux par leur système effecteur intracellulaire, c'est-à-dire par l'intermédiaire de seconds messagers différents.

Certaines tumeurs sont développées spécifiquement à partir des cellules chromaffines de la médullosurrénale : il s'agit des phéochromocytomes. Elles conduisent à une sécrétion exagérée de catécholamines donnant les signes cliniques suivants : hypertension, tachycardie, céphalées, sueurs. Ainsi, le phéochromocytome représente une cause curable d'hypertension artérielle.

La noradrénaline se fixe essentiellement aux récepteurs  $\alpha$  et l'adrénaline aux récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ . L'effet résultant des catécholamines dépend de la balance  $\alpha/\beta$ . Les effets des catécholamines dépendent du tissu-cible et du type de récepteurs dont sont équipées ces tissus-cibles.

#### 2. Sur l'organisme entier

Les catécholamines agissent virtuellement sur tous les tissus. Elles participent avec d'autres hormones au maintien de l'homéostasie de l'organisme. Les effets principaux des catécholamines sont décrits dans le tableau 33.1.

Tableau 33.1. Effets de la stimulation respective des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques

Organes	Effets $\alpha$	Effets $\beta$
Vaisseaux	Vasoconstriction	Vasodilatation
Cœur		Effets inotropes + chronotropes + dromotropes + bathmotrope + d'où augmentation du débit cardiaque (et de la consommation d'O <sub>2</sub> par le myocarde)
Utérus	Contraction	Relaxation
Tractus gastro-intestinal	Relaxation	Relaxation
Sphincters	Contraction	
Pupilles	Dilatation (mydriase)	

Tableau 33.I. Effets de la stimulation respective des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques *suite*

Bronches		Relaxation
Tissu adipeux	Inhibition de lipolyse	Lipolyse
Foie	Glycogénolyse Néoglucogenèse	Glycogénolyse
Muscles squelettiques		Glycogénolyse Lipolyse (TG intramusculaires) Entrée de potassium dans le muscle (stimulation de la $\text{Na}^+ \text{K}^+$ -ATPase)
Pancréas	Diminution de la sécrétion d'insuline	Sécrétion d'insuline Sécrétion de glucagon
Calorigenèse		Augmentation

## POINTS CLÉS

- ▶ Cortisol **et** aldostérone sont deux hormones **indispensables** à la vie.
- ▶ La sécrétion de cortisol est sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire, avec un rétrocontrôle exercé par le cortisol sur cet axe.
- ▶ La sécrétion d'aldostérone est peu influencée par l'axe hypothalamo-hypophysaire mais dépend du système rénine-angiotensine.
- ▶ Les catécholamines, **sécrétées** par la médullosurrénale, sont libérées dans la circulation générale de façon extrêmement rapide (< 1 min). De ce fait, les catécholamines sont les premières hormones à être libérées en réponse à toute perturbation de l'homéostasie.



# 34

# Gonades

## I. Ovaires

## II. Testicules

### Objectifs

- Savoir que l'ovaire a une double fonction : exocrine et endocrine, cette double fonction étant établie à partir de la puberté jusqu'à la ménopause, de façon cyclique (28 jours), sous contrôle hypothalamo-hypophysaire avec rétrocontrôle de l'ovaire sur l'hypophyse.  
Comprendre le rôle des estrogènes et de la progestérone.
- Comprendre que la double fonction testiculaire (endocrine et exocrine) est commandée par l'hypothalamus avec un relais au niveau de l'hypophyse antérieure, et un rétrocontrôle exercé par la testotérone sur l'hypothalamus et l'hypophyse.
- Savoir que cette double fonction apparaît au moment de la puberté, sans qu'on puisse systématiquement parler d'épuisement de la fonction testiculaire (andropause) au cours du vieillissement chez le sujet masculin.

## I. Ovaires

L'ovaire a une double fonction : exocrine et endocrine. Cette double fonction est établie à partir de la puberté jusqu'à la ménopause, de façon cyclique (28 jours), sous contrôle hypothalamo-hypophysaire avec rétrocontrôle de l'ovaire sur l'hypophyse.

La fonction exocrine assure la maturation et l'émission cyclique du gamète femelle : l'ovocyte. La fonction endocrine permet l'imprégnation hormonale de l'appareil reproducteur, nécessaire à la fécondation de l'ovocyte et à l'implantation de l'œuf fécondé.

### A. Physiologie de la fonction ovarienne

#### 1. Fonction exocrine

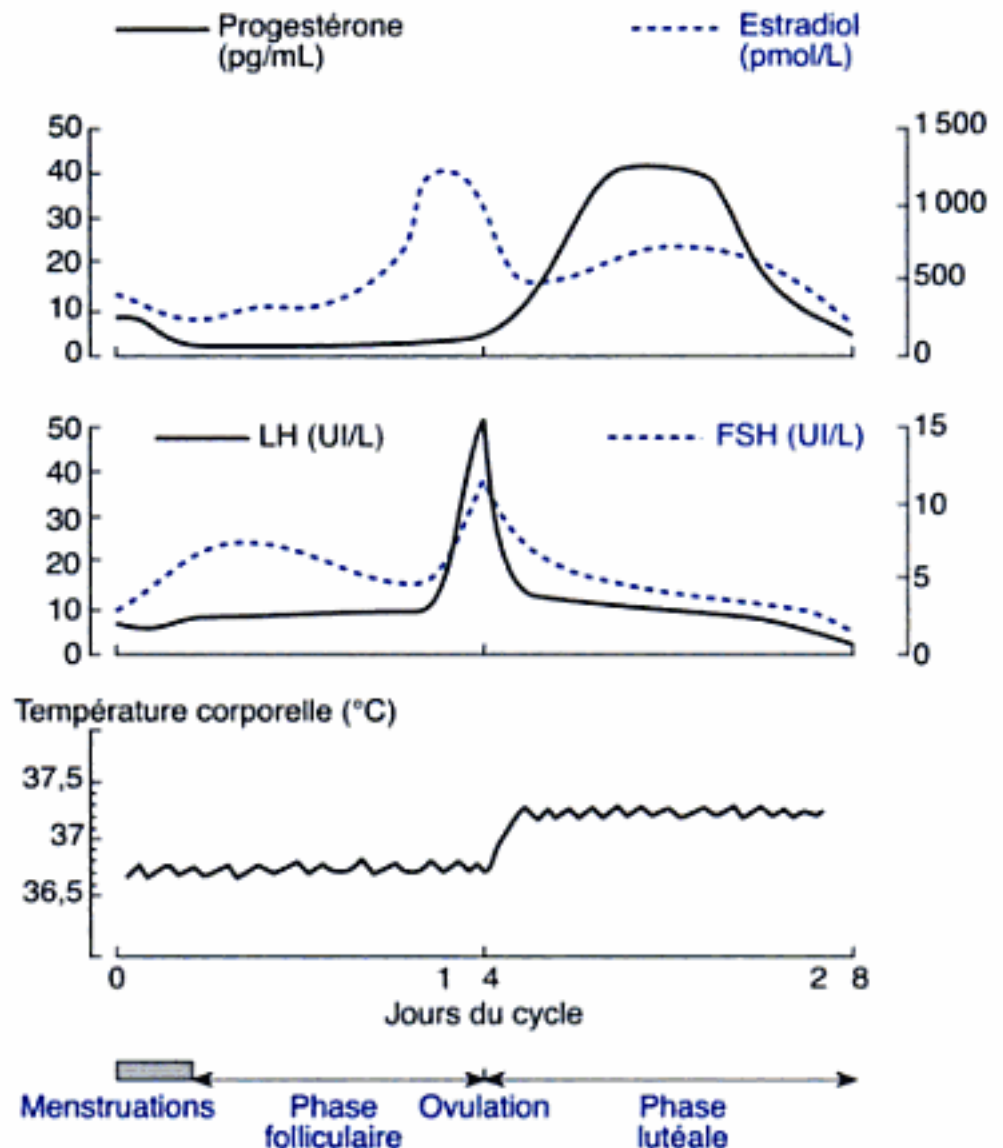
La fonction exocrine de l'ovaire aboutit à l'émission de la cellule germinale en vue de la fécondation. Plusieurs phases sont nécessaires (fig. 34.1).

##### a. Phase folliculaire

D'une durée de 12 à 16 jours, elle est marquée par la maturation d'un follicule ovarien sélectionnable qui est destiné à devenir le follicule ovulatoire. Cette phase de croissance folliculaire comporte plusieurs séquences.

## b. Mise en jeu des sécrétions et régulation : le cycle ovarien

Contrairement à toutes les autres glandes endocrines, l'ovaire fonctionne de façon cyclique, les sécrétions endocrines et exocrines étant réparties de façon optimale dans le temps pour que l'ovule soit expulsé au moment où il est fécondable et que soit assurée, dès ce moment, la structure de l'endomètre la plus favorable à la nidation de l'œuf fécondé. Cette régulation fine est le résultat des échanges hormonaux qui s'établissent entre antéhypophyse et ovaire (fig. 34.3).



**Fig. 34.3**  
Le cycle menstruel.

Sous l'action de la FSH et de la LH, un follicule se développe et élabore des quantités croissantes d'estradiol, qui agissent par rétroaction négative. Ce rétrocontrôle finit par être débordé par le développement du follicule et 4 jours avant l'ovulation, la concentration plasmatique d'estradiol devient supérieure à 200 pg/mL. Le franchissement de ce seuil module de façon très profonde la réactivité antéhypophysaire, qui répond désormais à la GnRH par une production massive de FSH et encore plus de LH. Tout se passe comme si la concentration plasmatique d'estradiol élevée exerçait un rétrocontrôle de nature positive : c'est le pic préovulatoire gonadotrope (24 à 48 heures avant le début du pic de LH, la concentration d'estradiol double en 60 heures ; c'est cette élévation précoce de l'estradiol qui est responsable du pic préovulatoire de LH). Le pic préovulatoire de LH a une durée globale de 48 heures. L'ovulation (phénomène cataclysmique aboutissant à la libération de l'ovule) survient de façon très



■ La contraception utilise le principe du **rétrocontrôle négatif hypothalamo-hypophysaire**. Les **estrogènes** et la **progestérone exogènes** inhibent GnRH donc FSH et LH, d'où absence d'ovulation. Les follicules ovariens ne sont pas stimulés et ne sécrètent alors pas d'estrogènes ni de progestérone. La majeure partie des estrogènes et de la progestérone est donc apportée par voie exogène (contenue dans la pilule contraceptive) : il y a ainsi à la fois blocage de l'ovulation et supplémentation en hormones sexuelles de façon à ne pas créer de carence estroprogestative.

schématique 35 à 44 heures après le début de la montée initiale de LH. Dans la trentaine d'heures précédant cette ovulation, l'ovule aura achevé sa maturation qui restait bloquée à mi-course depuis la vie fœtale, opérant une division aboutissant à l'émission du premier globule polaire.

Ensuite, la masse cellulaire du follicule éclaté est lutéinisée, c'est-à-dire convertie en corps jaune, toujours sécréteur d'estradiol mais surtout de progestérone. Cette sécrétion de progestérone atteint son maximum autour de 8 jours après le pic ovulatoire.

Puissante freinatrice gonadotrope, la progestérone, en association avec une sécrétion désormais modérée d'estradiol, inhibe la sécrétion hypothalamo-hypophysaire de FSH et de LH dont les concentrations plasmatiques diminuent, et retrouvent sensiblement leurs valeurs de première moitié de cycle. Si l'ovule n'est pas fécondé, survient la lutéolyse, c'est-à-dire l'involution et la cicatrisation du corps jaune vers le 28<sup>e</sup> jour du cycle. Les concentrations plasmatiques d'estradiol et de progestérone s'effondrent alors. La muqueuse utérine dépourvue de son soutien hormonal desquame, laissant à nu chorion et vaisseaux d'où l'hémorragie cataméniale qui marque le début d'un nouveau cycle.

Les *menstruations* marquant le premier jour du cycle surviennent environ 3 jours après la chute de la concentration plasmatique de progestérone au-dessous de 1 ng/mL (en phase lutéale, les concentrations plasmatiques de progestérone sont comprises entre 10 et 20 ng/mL).

## B. Action des hormones sexuelles

### 1. Au niveau cellulaire

Estrogènes et progestérone partagent le mécanisme d'action intracellulaire de tous les stéroïdes.

### 2. Rôle de l'estradiol

#### a. Effets sur le tractus génital

L'estradiol exerce une action proliférative et trophique sur les muqueuses du tractus génital. Elle provoque tout d'abord la reconstitution de l'endomètre en début de cycle, mettant fin à l'hémorragie cataméniale, puis sa croissance (la hauteur de l'endomètre passe de 0,5 à 5 mm). La muqueuse s'épaissit, avec de nombreuses mitoses. Les glandes, encore peu tortueuses et à lumière étroite, plongent dans un chorion encore peu œdémateux. Cette première moitié du cycle menstruel, dominée par la sécrétion et l'action des estrogènes, porte le nom de *phase proliférative*.

L'estradiol augmente les contractions spontanées du myomètre et sa sensibilité à l'ocytocine. Au niveau du col, elle stimule la sécrétion des glandes cervicales (la sécrétion de mucus est multipliée par 30), donnant naissance, au moment de l'ovulation, à une glaire claire et filante, pouvant cristalliser « en feuilles de fougère ». La prolifération des cellules de l'épithélium vaginal est aussi favorisée par l'estradiol.

Au niveau des glandes mammaires, l'estradiol favorise le développement du tissu glandulaire par multiplication des canaux galactophores (croissance des seins à la puberté chez la petite fille et maintien de la structure mammaire et prolifération cyclique chez la femme en activité génitale).



sécréter en quantités physiologiques des estrogènes et des androgènes ; les cellules du stroma ovarien continuent également à sécréter des androgènes. En postménopause, l'estrogène circulant prédominant est l'estrone provenant de la conversion périphérique (tissu adipeux, muscles) des androgènes surrénaliens, en particulier de l'androstènedione.

*Les signes cliniques qui accompagnent la ménopause sont principalement liés au défaut de production d'estradiol : peu de tissus ou d'organes n'auront pas tôt ou tard à souffrir des conséquences de la carence hormonale de la ménopause. Ce fait s'explique notamment par le caractère quasi ubiquitaire des récepteurs aux estrogènes de l'organisme féminin. Citons surtout l'ostéoporose postménopausique et l'augmentation du risque cardiovasculaire.*

## D. Grossesse

Lors de chaque cycle ovarien, il y a émission du gamète femelle. Si ce gamète est fécondé par un spermatozoïde, il y a fusion des noyaux du spermatozoïde et de l'ovule (qui aura achevé sa deuxième méiose) formant le zygote. Cette fécondation a lieu dans la trompe. Puis le zygote va migrer vers l'endomètre et s'implanter 7 jours après l'ovulation. L'endomètre modifié au contact du trophoblaste devient la membrane déciduale. Puis le placenta va se développer à partir du trophoblaste et de la membrane déciduale. Le placenta est l'organe spécialisé dans les échanges entre le fœtus et l'organisme maternel. C'est aussi une glande endocrine qui produit deux types d'hormones. Ainsi, le milieu endocrine de la gestation dépend principalement du placenta et non pas de la fonction ovarienne.

### 1. Hormones protéiques du placenta

La gonadotrophine chorionique humaine (hCG) est l'hormone de la grossesse. Elle est produite exclusivement par le placenta. Sa sécrétion augmente rapidement pendant les premières semaines de la grossesse, puis la concentration va diminuer progressivement jusqu'au 120<sup>e</sup> jour de gestation, et ensuite se maintenir jusqu'à l'accouchement.

Le rôle physiologique de l'hCG est de maintenir le corps jaune *via* une action *LH-like* (l'hCG se lie au récepteur de LH et mime son action).

Le placenta produit une autre hormone : l'hormone lactogène placentaire (HLP). Les concentrations d'HLP augmentent progressivement dans le sang maternel, parallèlement à la croissance du placenta. Peu d'HLP atteint la circulation fœtale. Son rôle est à la fois lactogène et somatotrope, mais sa capacité à stimuler la croissance est 100 fois plus faible que celle de la GH.

### 2. Hormones stéroïdes du placenta

Le placenta synthétise et sécrète des estrogènes et de la progestérone, mais pas d'autres hormones stéroïdiennes. À l'inverse, peu des stéroïdes maternels atteignent le compartiment fœtal. Ainsi par exemple, peu de cortisol maternel traverse le placenta parce que le cortisol est transformé dans le trophoblaste en cortisone (inactive) par l'action de la 11 $\beta$  hydroxystéroïde déshydrogénase. Les autres stéroïdes maternels (DHEA, androstènedione, testostérone) ne passent pas non plus la barrière hématoplacentaire parce qu'ils sont transformés en estrogènes

■ Une année après l'arrêt définitif des menstruations, la concentration plasmatique de FSH est 10 à 15 fois plus élevée que la concentration observée en début de phase folliculaire chez les femmes jeunes tandis que la concentration de LH est environ trois fois plus élevée. Cette hypersécrétion de gonadotrophines va persister toute la vie.

■ Cette augmentation précoce (~ 7 jours après la fécondation) de la concentration d'hCG dans les urines maternelles est utilisée en pratique clinique pour le diagnostic précoce de grossesse.



dans le trophoblaste sous l'action de différentes enzymes. Ces mécanismes empêchent la virilisation des fœtus féminins.

#### a. Devenir des stéroïdes placentaires

Les estrogènes et la progestérone placentaires sont en majorité sécrétés dans le compartiment maternel. Cette distribution est liée à l'anatomie de la placentation. En effet, le syncytiotrophoblaste baigne directement dans le sang maternel au niveau des espaces intervillositaires mais est séparé du sang fœtal par plusieurs couches de tissus. En conséquence, le transfert net de stéroïdes depuis le placenta vers le sang maternel est à peu près 10 fois celui du placenta vers le sang fœtal. Les mêmes considérations anatomiques expliquent le faible transfert de stéroïdes depuis le sang maternel à travers le placenta vers le sang fœtal.

#### b. Parturition

Au moment de l'accouchement, vont se produire des contractions du myomètre qui vont peu à peu augmenter en fréquence et en intensité jusqu'à l'expulsion du fœtus. Le signal qui déclenche ces contractions est mal connu mais certains éléments suggèrent qu'il pourrait s'agir, entre autres, d'une augmentation de la production d'ACTH et de cortisol par le fœtus. Les contractions se produisent sous l'action d'une diminution du rapport progestérone/estrogènes et d'une augmentation du nombre de récepteurs à l'ocytocine.

## II. Testicules

### A. Rappels histologiques

Le testicule comprend *deux grandes unités fonctionnelles* : un réseau de tubules (les tubes séminifères) assurant la production et le transport du sperme et un système de cellules interstitielles entourant les tubes séminifères contenant des cellules spécifiques : les cellules de Leydig responsables de la production des hormones androgéniques. Les tubes séminifères sont bordés d'une membrane basale. Immédiatement sur la membrane basale se trouvent les cellules de Sertoli, dont le cytoplasme s'étend jusqu'à la lumière des tubes séminifères. Les cellules germinales (spermatogonies) se différencient en spermatocytes et en spermatides au cours de leur progression depuis la membrane basale de la cellule de Sertoli vers la lumière du tube séminifère.

### B. Physiologie de la fonction testiculaire

#### 1. Fonction exocrine

La fonction exocrine correspond à la formation des *spermatozoïdes*, c'est-à-dire des gamètes mâles. Au moment de la puberté, il existe approximativement  $6 \times 10^8$  spermatogonies par testicule. Chaque jour (depuis la puberté jusqu'à un âge très avancé) sont produits 100 à 200 millions de spermatozoïdes par un processus de maturation qui dure 65 à 70 jours. L'acheminement du sperme depuis l'épididyme jusqu'aux canaux éjaculateurs nécessite 12 à 21 jours supplémentaires.



## 2. Contrôle hormonal de la spermatogenèse

La spermatogenèse dépend étroitement de l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire (GnRH, FSH, LH, testostérone). À partir de la puberté, l'élévation franche de la sécrétion des gonadotrophines implique des modifications majeures : la FSH stimule les cellules de Sertoli augmentant leur activité mitotique, (d'où augmentation du nombre des cellules de Sertoli à la puberté) et stimulant leur maturation.

La *testostérone* est aussi indispensable à la spermatogenèse. Les cellules de Sertoli possèdent (en plus des récepteurs à FSH) des récepteurs à la testostérone. La testostérone est synthétisée par les cellules de Leydig, sous l'influence de la LH. La testostérone diffuse à travers la membrane basale vers les cellules de Sertoli. *Cette concentration locale élevée (cent fois supérieure à la concentration plasmatique) est essentielle à une spermatogenèse normale.*

Les cellules de Sertoli fournissent le milieu nécessaire à la maturation des cellules germinales. FSH agit sur les cellules de Sertoli en augmentant la captation de glucose et sa conversion en lactate. Sous l'effet de la FSH et de la testostérone, les cellules de Sertoli sécrètent une protéine de 90 kDa : l'*androgen binding glycoprotein* (ABP) analogue à la SBG circulante. Cette ABP module le passage des hormones sexuelles (testostérone, dihydrotestostérone et estradiol) vers les cellules germinales. Les cellules de Sertoli sécrètent aussi l'inhibine, une glycoprotéine qui inhibe la sécrétion de FSH par l'hypophyse et de l'activine qui la stimule.

## 3. Fonction endocrine des cellules de leydig

### a. Sécrétion et métabolisme des androgènes

La *testostérone*, hormone stéroïdienne, est la principale hormone androgénique. Sa voie de synthèse dans la cellule de Leydig se fait à partir du cholestérol, sous l'action stimulante de LH.

La sécrétion de testostérone s'opère selon un rythme circadien, la concentration plasmatique de testostérone étant de 25 % plus élevée à 8 heures qu'à 20 heures.

Dans le sang, 44 % de la testostérone est liée à la SBG (*sex binding globulin*) (ainsi nommée car elle lie indifféremment la testostérone ou l'estradiol) d'origine hépatique et 54 % est liée à l'albumine. Il existe une faible part de la testostérone plasmatique qui circule sous forme non liée (2 % de la testostérone), libre et échangeable, représentant le signal hormonal opérationnel.

La testostérone subit un catabolisme hépatique puis est majoritairement excrétée dans les urines sous forme de 17-cétostéroïdes qui sont communs avec les métabolites d'origine surrénalienne.

### b. Action des androgènes

#### ► Mode d'action de la testostérone

Le mode d'action de la testostérone est complexe : soit la testostérone se lie directement à son récepteur nucléaire dans les cellules-cibles (muscles squelettiques, os), soit elle se lie à ce même récepteur après conversion intracellulaire en dihydrotestostérone (DHT) (prostate, appareil génital externe) sous l'action d'une enzyme intracytoplasmique : la 5 $\alpha$  réductase.



dépendants sont les canaux Wolffiens durant la vie fœtale (la testostérone est responsable de la différenciation des canaux de Wolff), la verge, le scrotum, le larynx et la masse musculaire à la période pubertaire. En revanche, la DHT est nécessaire à la différenciation des organes génitaux externes chez le fœtus (tubercule génital et bourrelets labioscrotaux). C'est aussi la DHT qui agit sur les tissus impliqués dans le développement pubertaire des caractères sexuels secondaires (prostate et appareil pilosébacé).

La spermatogenèse serait surtout sous la dépendance de la testostérone, mais certains éléments suggèrent qu'elle pourrait aussi dépendre de la DHT.

Enfin, il faut signaler que dans certains tissus, la testostérone est aromatisée en estradiol qui peut avoir des effets propres (l'action minéralisante de la testostérone sur l'os se ferait après conversion locale en estradiol).

### C. Mise en jeu de la sécrétion

La double fonction testiculaire (endocrine et exocrine) est commandée par l'hypothalamus avec un relais au niveau de l'hypophyse antérieure (fig. 34.5). L'hypothalamus sécrète GnRH de façon pulsatile. Cette sécrétion pulsatile de GnRH dans le sang porte hypothalamo-hypophysaire conduit à la sécrétion hypophysaire de FSH et LH. Contrairement à ce qui est observé chez la femme, il n'existe pas de cycle de sécrétion de FSH et de LH et leurs concentrations plasmatiques moyennes restent constantes d'un jour à l'autre.

LH stimule la production de testostérone par la cellule de Leydig. En retour, la testostérone exerce sur l'axe hypothalamo-hypophysaire une rétroaction négative, tant au niveau hypophysaire sur la LH qu'au niveau hypothalamique sur la GnRH. Cette action est possible, d'une part directement, mais aussi après conversion en estradiol (au niveau de l'hypophyse ou du cerveau). La rétroaction négative sur la sécrétion de FSH est exercée par la testostérone et par l'inhibine, peptide sécrété par les cellules de Sertoli.

### D. Évolution de la fonction testiculaire au cours de la vie

#### 1. Différenciation sexuelle masculine

Entre le 3<sup>e</sup> et le 5<sup>e</sup> mois de la vie fœtale, la concentration sanguine de testostérone s'élève pour s'effondrer ensuite : cette période correspond à l'étape de différenciation sexuelle masculine. En l'absence de testostérone, il n'y aura pas de masculinisation de l'appareil reproducteur. Après la naissance, la sécrétion de testostérone s'effondre jusqu'à la puberté.

Pendant la vie fœtale, la production de testostérone ne dépend pas des gonadotrophines hypophysaires mais plutôt de l'hormone placentaire hCG qui a une action semblable à celle de la LH.

#### 2. Puberté

La puberté débute avec l'activation des neurones à GnRH hypothalamiques. La GnRH va stimuler les cellules gonadotropes antéhypophysaires, libérant la FSH et la LH qui vont stimuler la fonction testiculaire. La production de testostérone va stimuler le développement de l'appareil urogénital, des caractères sexuels secondaires, modifier la répartition des

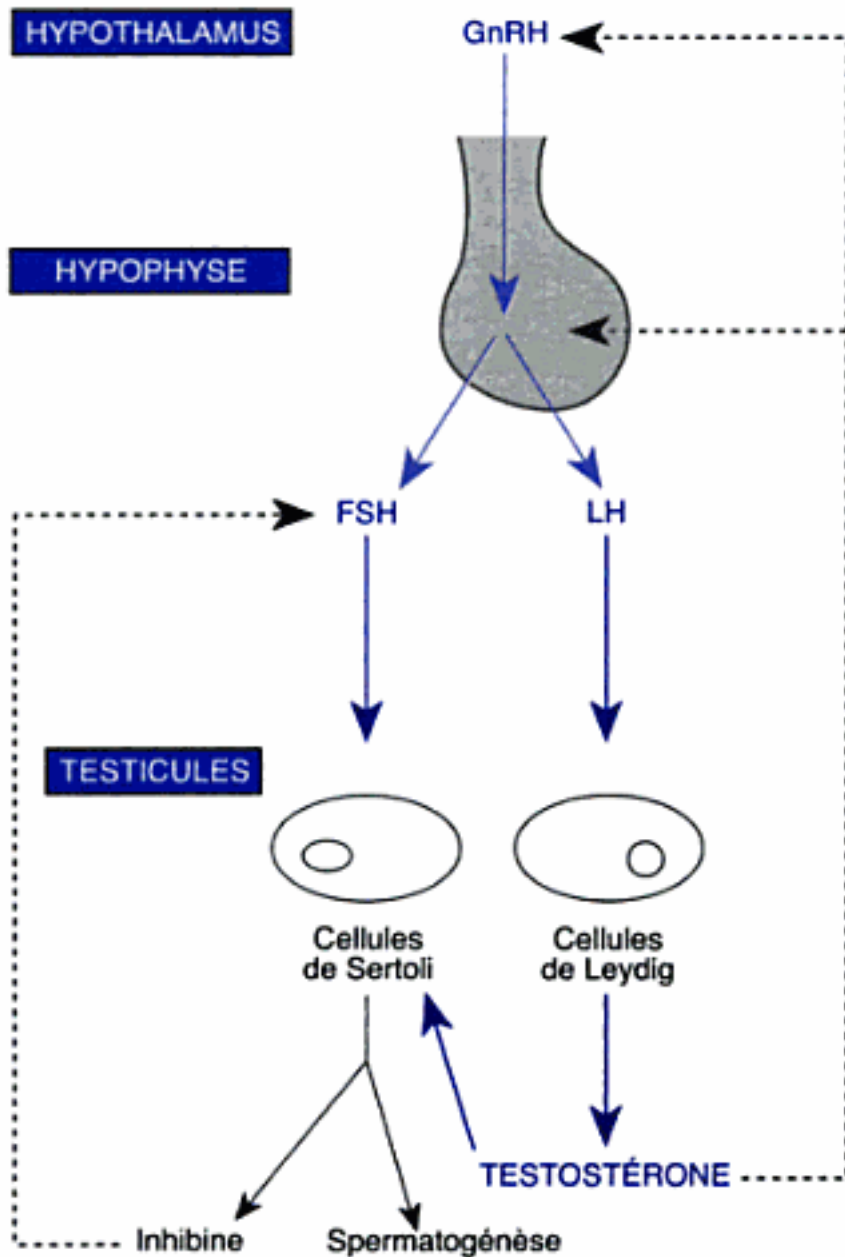


Fig. 34.5

Axe hypothalamo-hypophysio-testiculaire.

graisses (répartition androïde c'est-à-dire prédominant au niveau de la partie supérieure du corps) et favoriser le développement de la masse musculaire. La spermatogénèse survient très tôt au cours du développement pubertaire (elle peut même apparaître alors que le volume des testicules a encore peu augmenté).

La castration survenue avant la puberté ou un dysfonctionnement primitif hypothalamo-hypophysaire (syndrome de Kalmann et de Morsier ou dysplasie olfacto-génitale) se traduit par un aspect eunuchoïde : grande taille, répartition gynoïde des graisses (prédominant au niveau des membres inférieurs), absence de pilosité faciale, musculature peu développée (surtout au niveau des épaules et des avant-bras). Dans le cas d'un dysfonctionnement primitif hypothalamo-hypophysaire il existe aussi une atrophie testiculaire.

La concentration plasmatique de testostérone atteint sa concentration d'adulte vers 17 ans. Par la suite, la concentration plasmatique de testostérone reste stable et elle commence à diminuer lentement vers la 7<sup>e</sup> décennie. Mais il n'y a pas à proprement parler d'épuisement de la fonction testiculaire chez l'homme (andropause).



## E N T R A Î N E M E N T

## QCM

## 1. La GH :

- A. est une hormone stéroïdienne sécrétée par l'hypophyse antérieure.
- B. sa sécrétion est maximale le matin, juste avant le réveil.
- C. sa sécrétion est sous un double contrôle hypothalamique : somatostatine et GnRH.
- D. sa sécrétion est stimulée en cas d'hypoglycémie.
- E. au niveau du foie, la GH stimule la synthèse et la sécrétion d'IGF-I.

## 2. La prolactine :

- A. est une hormone produite par la posthypophyse.
- B. l'administration d'un antagoniste dopaminergique (qui bloque l'action de la dopamine) conduit à une diminution de la sécrétion de prolactine.
- C. la sécrétion de prolactine augmente en réponse au stress.
- D. la TRH stimule la sécrétion de prolactine.
- E. la sécrétion de prolactine est augmentée au cours de l'alitement.

## 3. L'ACTH :

- A. inhibe la sécrétion du cortisol.
- B. la sécrétion d'ACTH est sous le contrôle du CRH, d'origine posthypophysaire.
- C. est synthétisée dans l'hypophyse antérieure sous forme d'un précurseur : la POMC.
- D. il existe des récepteurs à l'ACTH au niveau de la zone fasciculée de la corticosurrénale.
- E. sa sécrétion peut être inhibée par le cortisol (rétrocontrôle positif).

## 4. L'hormone antidiurétique (ADH) :

- A. est une hormone stéroïdienne.
- B. est d'origine rénale.
- C. sa sécrétion est stimulée quand l'osmolarité plasmatique diminue.
- D. sa sécrétion est stimulée en cas d'hypovolémie.
- E. d'importants apports hydriques peuvent freiner sa sécrétion.

## 5. Madame Z. présente des signes cliniques évoquant une hypothyroïdie (insuffisance de fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien). D'après ce que vous savez du rôle physiologique des hormones thyroïdiennes, choisir les signes cliniques qui peuvent évoquer ce diagnostic :

- A. constipation.
- B. diarrhée.
- C. tachycardie (augmentation de la fréquence cardiaque).
- D. bradycardie (diminution de la fréquence cardiaque).
- E. frilosité.
- F. transpiration excessive.

6. Madame Z. présente une hypothyroïdie clinique. Le diagnostic est confirmé par la biologie puisque les concentrations plasmatiques de T<sub>3</sub> et T<sub>4</sub> sont inférieures à la normale. En revanche, la TSH est augmentée. Cela signifie que (une seule bonne réponse) :

- A. madame Z. présente en fait une hyperthyroïdie biologique.
- B. l'hypothyroïdie est d'origine thyroïdienne.
- C. l'hyperthyroïdie est d'origine hypophysaire.
- D. l'hypothyroïdie est d'origine hypophysaire.
- E. il est impossible de dire si l'hypothyroïdie est d'origine hypophysaire ou thyroïdienne.

## 7. Métabolisme phosphocalcique :

- A. la constance de la concentration plasmatique de calcium implique une régulation.
- B. la PTH est une hormone hypercalcémiant.
- C. la PTH diminue la réabsorption du calcium par le tubule rénal.
- D. la PTH inhibe la réabsorption du phosphate par le tubule proximal.
- E. la vitamine D stimule l'absorption du calcium par l'intestin.

# QCM

## 8. Le signal glucose :

- A.** le pouvoir insulinosécréteur du glucose est lié à son métabolisme dans la cellule  $\beta$ .
- B.** le glucose pénètre dans la cellule  $\beta$  grâce à un transporteur spécifique : GLUT-4.
- C.** le facteur déclenchant immédiat de la sécrétion d'insuline est une augmentation de la concentration cytosolique de calcium ionisé à l'intérieur de la cellule  $\beta$ .
- D.** le glucose augmente aussi la transcription du gène codant pour l'insuline.

## 9. Surrénales :

- A.** la glande corticosurrénale sécrète les catécholamines.
- B.** le cortisol exerce un rétrocontrôle sur l'hypophyse (cellules à ACTH).
- C.** la DHEA exerce un rétrocontrôle sur l'hypophyse (cellules à ACTH).
- D.** le cortisol exerce un rétrocontrôle sur l'hypothalamus (neurones à CRH).
- E.** la DHEA exerce un rétrocontrôle sur l'hypothalamus (neurones à CRH).

## 10. L'aldostérone :

- A.** est une hormone peptidique dont la sécrétion conduit à une rétention hydrosodée.
- B.** sa sécrétion est principalement sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire.
- C.** elle joue un rôle dans le maintien de la pression artérielle.
- D.** toute diminution de la concentration de sodium dans l'urine primitive qui traverse la macula densa stimule la sécrétion de rénine.
- E.** l'hyperkaliémie stimule directement la sécrétion d'aldostérone.

## 11. La spermatogenèse :

- A.** représente la fonction endocrine du testicule.
- B.** dépend exclusivement de FSH.
- C.** dépend directement de LH et indirectement de FSH.
- D.** nécessite la présence de cellules de Sertoli.
- E.** nécessite la coopération avec les cellules de Leydig.

## 12. La testostérone :

- A.** a une action androgénique faible.
- B.** sa voie de synthèse dans la cellule de Sertoli se fait à partir du cholestérol.
- C.** sa sécrétion par les testicules présente un rythme circadien.
- D.** agit sur des récepteurs membranaires après transformation préalable en dihydrotestostérone.
- E.** est transportée dans le plasma en partie sous forme liée à la CBG.

## 13. Dans les deux sexes :

- A.** FSH et LH sont sécrétées par l'hypophyse antérieure.
- B.** la sécrétion de FSH et LH a une évolution cyclique.
- C.** la sécrétion hypothalamique de GnRH se fait sur un mode pulsatile.
- D.** les gonades produisent de la testostérone.
- E.** la testostérone peut être aromatisée en estradiol.

## 14. Chez la femme en période d'activité génitale :

- A.** l'estrone est l'estrogène principal.
- B.** la biogenèse des estrogènes est une poursuite de celle de la progestérone.
- C.** ce sont les cellules lutéales (cellules de la granulosa lutéinisées) qui élaborent la progestérone en première partie de cycle.
- D.** l'androstènedione est l'androgène sécrété de façon prédominante par l'ovaire.
- E.** LH contrôle la synthèse de progestérone.

## 15. Chez la femme en période d'activité génitale :

- A.** la progestérone est transformée en estradiol sous l'action de l'aromatase.
- B.** FSH contrôle la conversion des androgènes en estrogènes.
- C.** les androgènes ovariens sont synthétisés au niveau de la granulosa.
- D.** l'estradiol est produit et sécrété en phase folliculaire.
- E.** l'estradiol est produit et sécrété en phase lutéale.



# Neuro- physiologie



**Nathalie Kubis**

# Organisation et structure du système nerveux

## I. Système nerveux périphérique et central

## II. Moelle spinale

## III. Encéphale

### Objectifs

- Comprendre l'organisation du système nerveux.
- Assimiler les distinctions entre nerfs, faisceaux, cordons, commissures, voies et entre ganglions et noyaux.
- Connaître les définitions de dermatome et myotome.
- Connaître l'anatomie des éléments essentiels de la moelle spinale et de l'encéphale.

## I. Système nerveux périphérique et central

Le système nerveux est structuré en système nerveux central (SNC) comprenant l'encéphale et la moelle spinale et en système nerveux périphérique (SNP).

Le système nerveux périphérique a pour rôle de transmettre l'information entre le système nerveux central et le reste du corps. Il est constitué :

- de récepteurs périphériques sensibles à un type de modalité sensorielle (tact, goût, etc.) ;
- de voies afférentes qui véhiculent l'information traduite en signaux électriques des récepteurs périphériques vers le système nerveux central ;
- de voies efférentes qui véhiculent l'information traduite en signaux électriques du système nerveux central vers l'organe effecteur périphérique, qui assure ainsi la réponse. Elles sont de deux types : la partie efférente du système nerveux somatique qui innerve les muscles squelettiques et dont les neurones sont appelés pour cette raison neurones moteurs ou *motoneurones* et la partie efférente du système nerveux végétatif qui innerve les muscles lisses, le muscle cardiaque, les glandes et le tube digestif.

Le système nerveux central est constitué de centres intégrateurs qui traitent l'information, l'organisent et y répondent. L'information est transmise par les *interneurones* (fig. 35.1).

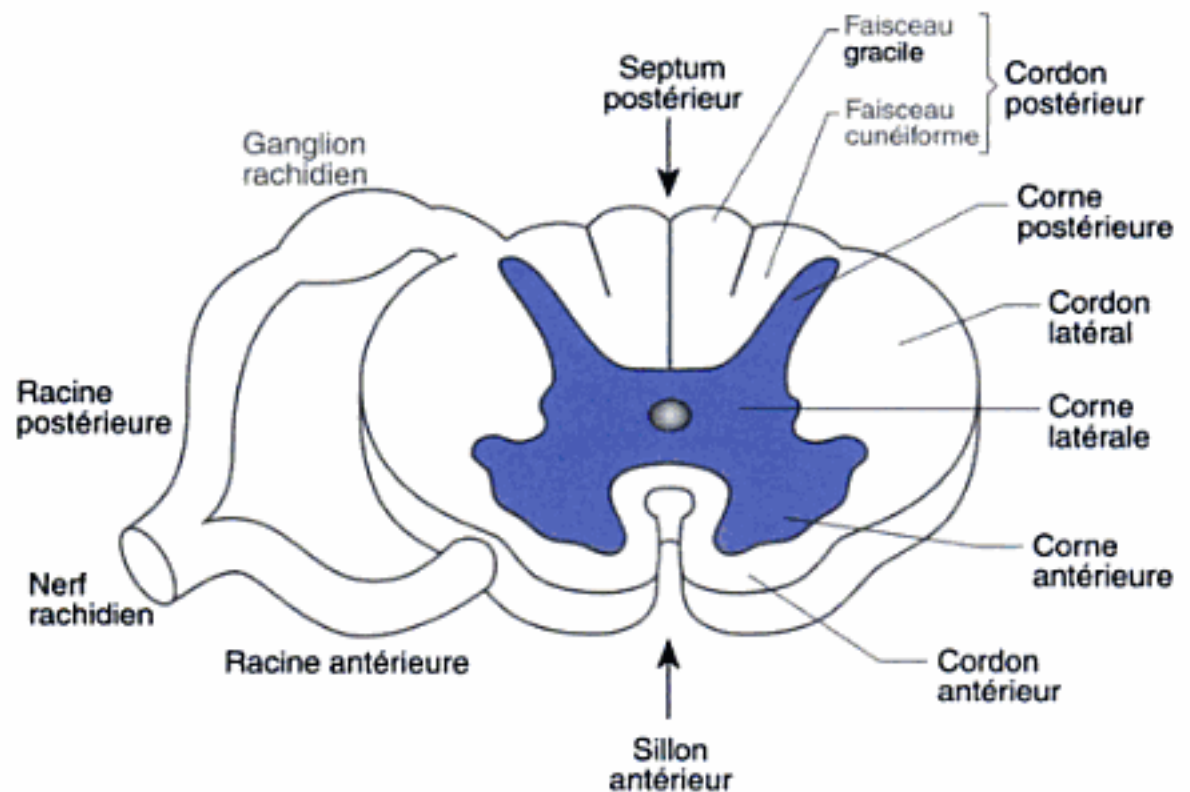
### A. Système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique est formé de nerfs. Un nerf désigne la réunion de plusieurs fibres nerveuses qui cheminent ensemble vers la



- c'est le premier centre intégrateur du message nerveux par ses circuits transversaux (voir *chapitre 37*) ;
- c'est une voie de conduction des messages nerveux : elle est parcourue longitudinalement de faisceaux d'axones *descendants* qui transmettent l'information motrice de l'encéphale à la moelle spinale, et de faisceaux d'axones *ascendants* qui transmettent l'information sensorielle à l'encéphale.

Sur une coupe transversale (fig. 35.2), on distingue au centre, la *substance grise* (SG) qui a une forme de papillon. Autour de la substance grise se trouve la *substance blanche* (SB), constituée d'axones myélinisés. Le septum médiodorsal ou postérieur et le sillon médioventral ou antérieur permettent de distinguer deux hémimoelles d'anatomie et de fonctions identiques.



**Fig. 35.2**

Représentation d'une coupe transversale de moelle spinale formée de substance grise au centre, entourée de substance blanche en périphérie. Les fibres nerveuses véhiculant la sensibilité y parviennent par la corne postérieure, les fibres nerveuses véhiculant la motricité en sortent par la corne antérieure.

### A. Substance blanche

Les faisceaux d'axones de substance blanche sont regroupés en trois paires de cordons qui sont d'arrière en avant :

- les cordons postérieurs divisés en colonnes postérieures que sont les faisceaux de Goll ou gracile en dedans prenant en charge la partie inférieure du corps, et de Burdach ou cunéiforme en dehors prenant en charge la partie supérieure du corps. Ils transmettent la sensibilité profonde consciente (sens de position d'un segment de corps dans l'espace) et le tact épicrotique (tact fin ou discriminatif) : ils sont exclusivement ascendants ;
- les cordons latéraux situés entre les racines dorsale (postérieure) et ventrale (antérieure) comportent des voies ascendantes transmettant la sensibilité douloureuse et thermique en particulier, et descendantes (faisceau pyramidal croisé) ;



- les cordons antérieurs sont constitués de voies descendantes motrices (faisceau pyramidal direct et faisceaux tecto-, vestibulo-, olivo- et rubrospinal extrapyramidaux) et ascendantes.

Ainsi, ces trois faisceaux anatomiques correspondent à une fonctionnalité différente.

## B. Substance grise

La substance grise est organisée en cornes. Les cornes postérieures reçoivent des fibres en provenance des racines *postérieures* et servent de relais à la sensibilité thermoalgique (sensibilité thermique et douloureuse). Des cornes *latérales* émergent les fibres préganglionnaires sympathiques de D1 à L2 et les fibres préganglionnaires parasympathiques de S2 à S4 assurant une fonction végétative (voir *chapitre 6*, p. 87). Des cornes *antérieures* partent les neurones par les racines antérieures et arrivent les influx descendants en provenance de l'ensemble du système nerveux. Elles reçoivent des informations sensorielles des récepteurs périphériques soit directement des racines dorsales, soit indirectement par les voies d'association intersegmentaires de neurones de la corne postérieure controlatérale. Les neurones issus des cornes antérieures sont les motoneurones qui innervent les fibres musculaires squelettiques extrafusoriales responsables du mouvement.

À chaque niveau de la moelle spinale, on reconnaît une racine ventrale (ou antérieure) et une racine dorsale (ou postérieure) qui porte le ganglion rachidien, siège des corps cellulaires des neurones sensoriels. Au niveau du trou de conjugaison vertébral, les deux racines se réunissent pour former le nerf rachidien. Peu après son émergence, ce nerf donne naissance à une branche dorsale qui innerve les muscles paravertébraux. La branche ventrale de ces nerfs prend en charge un segment corporel ou *métamère* différent selon le niveau anatomique dont elle est issue. Au niveau thoracique, ces nerfs restent individualisés. Au niveau cervical, lombaire et sacré les nerfs rachidiens échangent des fibres entre eux formant un réseau ou plexus nerveux appelés les *plexus brachial* et *plexus lombosacré*. À l'issue de ce réseau, émergent les troncs nerveux sensitivomoteurs. De manière schématique, les huit nerfs cervicaux sont responsables de l'innervation du cou et des membres supérieurs, les douze nerfs thoraciques ou dorsaux sont responsables de l'innervation des parois thoracique et abdominale, les cinq nerfs lombaires sont responsables de l'innervation des membres inférieurs et les cinq nerfs sacrés sont responsables de l'innervation des organes urogénitaux et de la partie terminale du tube digestif. Les racines, les plexus et les troncs nerveux définissent le système nerveux périphérique. Dix nerfs crâniens qui assurent la sensibilité et la motricité des organes contenus dans la tête et de la face (du III au XII) appartiennent au système nerveux périphérique. Les nerfs I (olfactif) et II (optique) appartiennent, malgré leur nom, au système nerveux central.

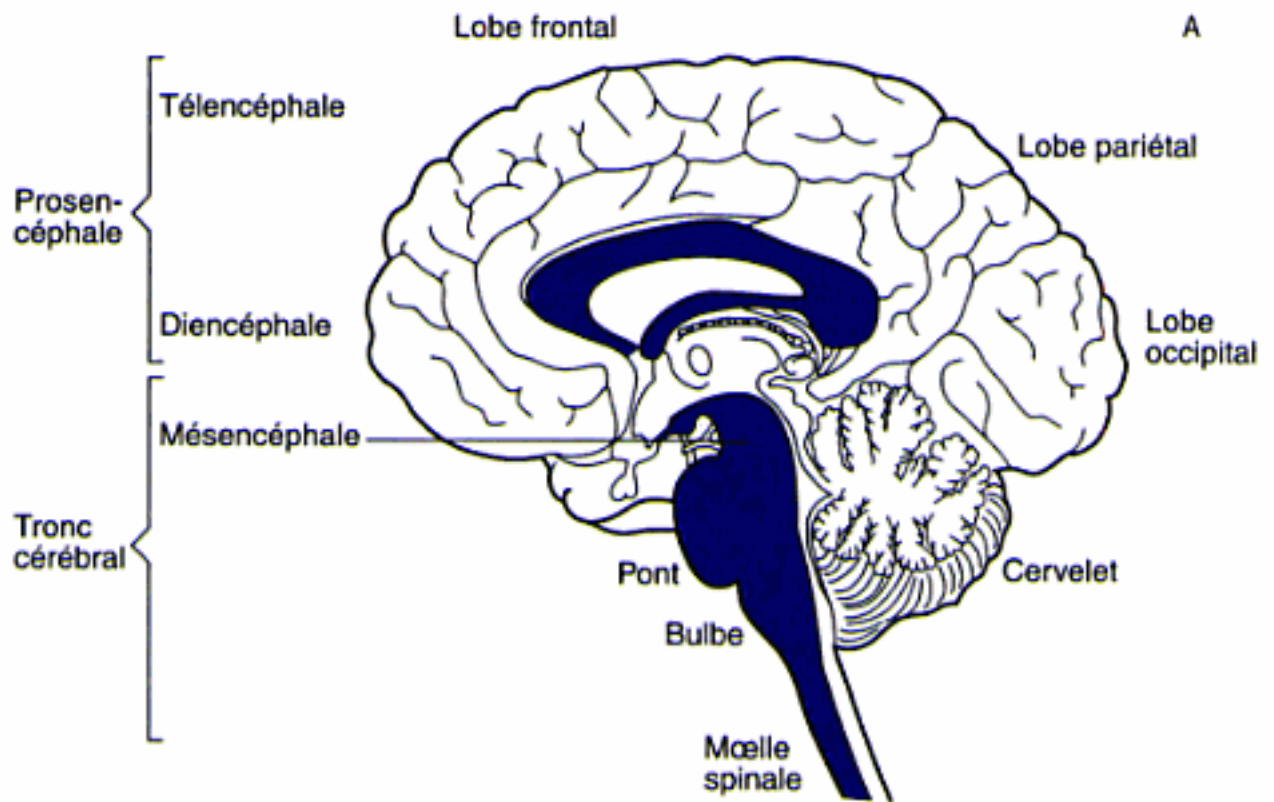
■ On désigne par un chiffre romain les douze paires successives de nerfs crâniens.

Le territoire corporel innervé par une seule racine dorsale est appelé *dermatome* : il s'agit d'un territoire sensitif. Le territoire corporel innervé par une seule racine ventrale est appelé *myotome* : il s'agit d'un territoire moteur.



### III. Encéphale

L'encéphale (fig. 35.3A) désigne le prosencéphale – qui est constitué par le télencéphale et le diencéphale –, le tronc cérébral et le cervelet. Le tronc cérébral comprend de haut en bas le mésencéphale ou pédoncules cérébraux, la protubérance ou pont et enfin le bulbe rachidien. Le cervelet est situé en arrière du tronc cérébral. Le bulbe rachidien se continue dans la colonne vertébrale par la moelle spinale.



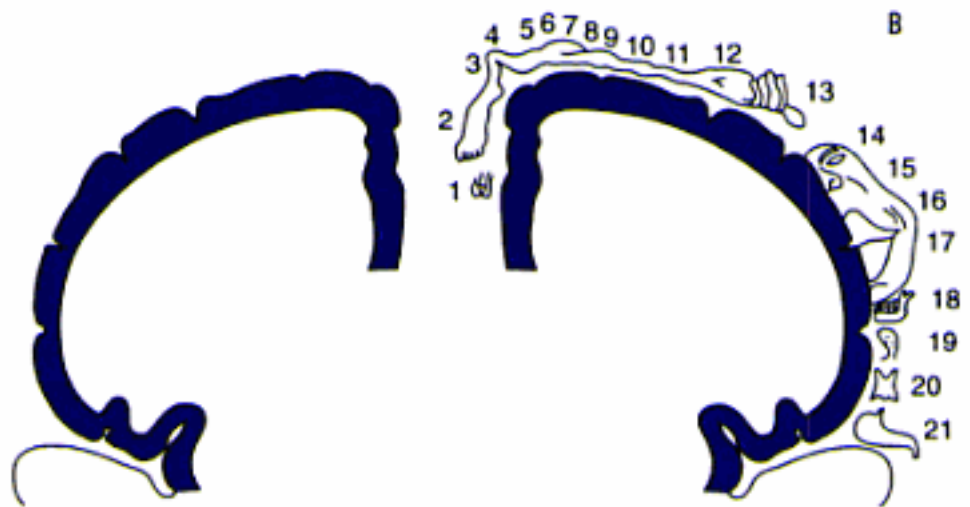
**Fig. 35.3**

#### Représentation schématique de l'encéphale.

A. Le lobe temporal a été ôté afin de visualiser les structures profondes de l'encéphale.

B. Somatotopie du cortex cérébral.

Les voies afférentes qui se projettent sur l'hémisphère gauche proviennent de l'hémicorps droit. 1 : organes génitaux ; 2 : pied ; 3 : jambe ; 4 : hanche ; 5 : tronc ; 6 : cou ; 7 : tête ; 8 : épaule ; 9 : bras ; 10 : coude ; 11 : avant-bras ; 12 : main ; 13 : pouce ; 14 : œil ; 15 : nez ; 16 : face ; 17 : lèvres ; 18 : mâchoire ; 19 : langue ; 20 : pharynx ; 21 : viscères.



#### A. Tronc cérébral

Toutes les voies passent par le tronc cérébral : du prosencéphale à la moelle spinale et du cervelet à la moelle spinale en empruntant les voies de passage aux trois étages du tronc cérébral que sont les pédoncules cérébelleux supérieurs, moyens et inférieurs. Le mésencéphale est divisé par l'aqueduc de Sylvius en région ventrale ou *tegmentum* et en région dorsale ou *tectum*. En plus de ces voies de passage, le tronc cérébral comporte des noyaux intrinsèques :

- les noyaux de dix des douze nerfs crâniens ;



somatotopique de l'homme ou *homunculus* (« petit homme ») des cortex *moteur* et *sensoriel* (fig. 35.3B). L'homunculus est une carte de représentation nerveuse de la tête et du corps avec une certaine distorsion traduisant la densité des récepteurs périphériques : la bouche et la main occupent la partie la plus grande du cortex cérébral et sont localisées le long du tiers *latéral* ou externe du cortex, la partie haute du tronc et le membre supérieur sont localisés le long du tiers moyen du cortex et le membre inférieur et la partie basse du tronc sont localisés le long du tiers *médial* ou interne du cortex.

Le cortex cérébral est formé de six couches de cellules, la couche I désignant la couche la plus superficielle et la couche VI la couche la plus profonde. Elles sont caractérisées par la densité de types cellulaires qui les composent. Les *cellules pyramidales* de la couche V sont les seules cellules efférentes du cortex et sont appelées pour cette raison neurones de *projection*. Les cellules non pyramidales sont les *cellules étoilées* qui composent la couche IV ou couche granulaire dont les axones vont servir d'interneurones au sein même du cortex. La subdivision du cortex en aires a été réalisée en fonction de la densité relative en type neuronal des différentes couches : c'est l'*analyse cytoarchitectonique de Brodmann*. Cette subdivision en aires anatomiques recouvre une certaine subdivision fonctionnelle.

Les cortex primaires sont dits *hétérotypiques* : le cortex somesthésique primaire ou « S1 » est dit granulaire car riche en cellules étoilées dans la couche IV ; le cortex moteur primaire ou « M1 » est dit agranulaire car la couche IV est quasiment inexistante. Ils s'opposent aux cortex associatifs dits *homotypiques* dont les différentes couches sont homogènes.

Les afférences corticocorticales se projettent sur les couches II et III. La couche IV reçoit des informations afférentes du thalamus tandis que les neurones de la couche VI envoient leur information vers le thalamus. Les afférences qui rentrent dans le cortex ainsi que les efférences qui en sortent sont excitatrices et contiennent les neurotransmetteurs glutamate et aspartate ; les systèmes de neurones intrinsèques contiennent les neurotransmetteurs inhibiteurs de type GABA et neuromodulateur de type neuropeptidergique.

Les aires primaires reçoivent directement une information sensorielle provenant de la périphérie (cortex S1) ou envoient directement une commande à la périphérie (cortex M1). Les aires associatives sont le lieu de rencontre de l'information provenant de diverses autres régions de l'encéphale qui servent à confronter et coordonner leurs informations.

#### D. Structures profondes

Les *noyaux gris profonds* sont des structures situées dans la profondeur des hémisphères cérébraux, impliqués dans le contrôle des mouvements et de la posture : le *striatum*, formé du *putamen* et du *noyau caudé*, le *pallidum*, le *noyau accumbens* et l'*amygdale*. L'amygdale est constituée par plusieurs noyaux de la partie antérieure du lobe temporal, à l'extrémité antérieure de l'hippocampe impliqué dans la mémorisation et l'apprentissage.

Le diencephale est situé à la profondeur et à la partie médiane du prosencéphale et est constitué principalement par le *thalamus* et l'*hypothalamus*. Le thalamus est une station de relais synaptique fondamentale. L'hypothalamus est situé sous le thalamus et au-dessus de l'hypophyse à

■ Cette somatotopie explique la survenue d'une paralysie du membre inférieur en cas de lésion de la partie médiale du cortex moteur.



# Systeme somatosensoriel

- I. Généralités
- II. Somesthésie
- III. Contrôle de la douleur
- IV. Vision
- V. Audition
- VI. Système vestibulaire
- VII. Odorat
- VIII. Goût

## Objectifs

- Connaître les définitions de récepteurs, d'unité sensorielle, de champ récepteur.
- Connaître les modalités du codage sensoriel primaire, de l'organisation des différents réseaux neuronaux et de l'analyse du signal du système nerveux central.
- Connaître les spécificités de ces différents éléments dans les modalités sensorielles suivantes : la somesthésie, l'audition, le système vestibulaire, la vision, le goût, l'odorat.

## I. Généralités

Le système sensoriel est une aptitude essentielle du système nerveux permettant de réagir à des stimuli internes ou externes. Ces stimuli sont traduits en signal électrique qui chemine par des voies nerveuses spécifiques jusqu'à des régions spécifiques de l'encéphale chargées de traiter l'information. L'information sensorielle qui atteint la conscience est appelée *sensation* ; la *perception* est la compréhension de la signification de la sensation.

### A. Récepteurs

L'information, ou *stimulus*, du monde extérieur vers le système nerveux existe sous la forme d'énergie (lumière, son, pression...). Cette énergie est transduite par le récepteur en potentiel électrotonique, capable de déclencher un potentiel d'action qui se propage le long du neurone. Les récepteurs existent soit comme extrémité spécialisée du neurone afférent, soit comme cellule spécialisée qui transmettra à son tour l'information au neurone afférent.

Il existe plusieurs types de récepteurs qui répondent de manière spécifique, c'est-à-dire plus facilement à un stimulus donné. Toutefois, si le



Lorsque le prolongement central du neurone afférent forme des synapses avec plusieurs interneurons de la moelle spinale (ou de l'encéphale), cela constitue un système *divergent* : la stimulation des fibres afférentes d'un noyau entraîne l'excitation d'un nombre plus grand de fibres efférentes de ce noyau. Si au contraire les prolongements de plusieurs neurones afférents se projettent sur un même interneurone, cela constitue un système *convergent*. Les voies ascendantes qui transmettent l'information d'un seul type de récepteur sont les voies ascendantes spécifiques et passent par le tronc cérébral et le thalamus. Les voies des récepteurs somatiques, de la peau, des muscles squelettiques, des tendons et des articulations, parviennent au cortex somesthésique dans le lobe pariétal. Les voies des récepteurs des yeux vont au cortex visuel dans le lobe occipital et des oreilles au cortex auditif dans le lobe temporal ; les voies des récepteurs olfactifs se rendent à certaines régions limbiques et les voies des récepteurs du goût au cortex pariétal.

Les neurones des voies ascendantes non spécifiques sont activés par des unités sensorielles de divers types. Ils ne transmettent que l'information générale : ce sont des neurones dits polymodaux. Ces voies arrivent à la rétículo et à certaines régions du cortex somesthésique non discriminantes.

L'analyse de l'information est transmise des aires primaires aux aires d'association. Ainsi une lésion des aires sensorielles entraîne une incapacité à reconnaître les formes complexes des objets par la palpation ou *astéréognosie*, une lésion étendue du cortex pariétal droit entraîne une perte de la perception de l'hémi-espace ou l'hémicorps controlatéral appelée *négligence*.

Les facteurs de variation d'analyse de la sensation sont modulés par l'expérience, l'émotion, la personnalité. Un filtre de certaines informations peut être effectué, de même des lésions des circuits neuronaux ou l'administration aiguë ou chronique de drogues peuvent modifier la sensation et la perception.

## II. Somesthésie

La somesthésie renseigne sur les sensations provenant de la peau, des os, des muscles, des articulations et des viscères.

### A. Récepteurs

On peut les classer en récepteurs transmettant l'information de l'environnement extérieur ou *extérorécepteurs*, de l'environnement intérieur ou *entérorécepteurs* et de la position du corps dans l'espace ou *propriocepteurs*. On peut également les classer en fonction de leur localisation (récepteurs cutanés, musculaires, articulaires et viscéraux).

#### 1. Récepteurs cutanés

Ils sont de deux types.

À terminaison axonale libre, conduisant l'information le long d'axones fins, non myélinisés, les fibres C et A $\delta$  : ce sont les *récepteurs sensibles à la température* et les *nocicepteurs*, récepteurs sensibles à la douleur. Les récepteurs sensibles à la chaleur (30-43 °C) augmentent la fréquence de décharge des potentiels d'action lors d'un réchauffement le long des fibres C et les récepteurs sensibles au froid (20-35 °C) augmentent leur



culier en cas d'ischémie, et transmettent l'influx le long des fibres de type II, III et IV (ou fibres A $\beta$ , A $\delta$  et C).

Dans les articulations, les corpuscules de Pacini (à adaptation rapide) et de Ruffini (à adaptation lente) répondent aux positions extrêmes de l'articulation et transmettent l'influx le long des fibres de type II (ou fibres A $\beta$ ). Les nocicepteurs sont surtout sensibles à l'inflammation au sein de l'articulation, et transmettent l'influx le long des fibres de type III et IV (ou fibres A $\delta$  et C).

Dans les viscères, des mécanorécepteurs répondent à la distension de l'organe et les nocicepteurs signalent une lésion.

## B. Voies sensorielles

Elles sont composées d'une chaîne de trois neurones que sont les neurones de 1<sup>er</sup> ordre, de 2<sup>e</sup> ordre et de 3<sup>e</sup> ordre. Ils font synapse en des endroits différents du système nerveux en fonction du type de sensibilité véhiculée. On distingue les voies de la *sensibilité superficielle* ou *extéroceptive* :

- tactile épicrotique qui permet la discrimination fine, consciente et la localisation de l'information ;
- tactile protopathique qui permet la discrimination grossière consciente conduisant au cortex cérébral et inconsciente conduisant au cervelet ;
- thermique qui apprécie le chaud et le froid ;
- douloureuse ou nociceptive ;
- et les voies de la *sensibilité profonde* ou *proprioceptive*, qui permet d'apprécier le sens de position d'un segment de corps.

Les axones de gros diamètre (A $\alpha$  et A $\beta$ ) empruntent la voie des colonnes dorsales ipsilatérales sans relais dans la moelle jusqu'au tronc cérébral où ils font synapse avec les neurones de 2<sup>e</sup> ordre ; les fibres de petit diamètre (A $\delta$  et C) contactent les neurones de 2<sup>e</sup> ordre dans la moelle spinale, que ces derniers traversent pour former dans le cordon latéral controlatéral le *faisceau spinothalamique* qui remonte jusqu'au tronc cérébral.

### 1. Voie des colonnes dorsales et du lemnisque médian

Les fibres de gros calibre A $\alpha$  et A $\beta$  du premier neurone qui véhiculent la sensibilité profonde et la sensibilité tactile épicrotique gagnent la moelle spinale en empruntant les racines postérieures, puis les cordons postérieurs sans relais jusqu'au bulbe. Le deuxième neurone prend naissance dans le bulbe où il décusse à sa partie inférieure, emprunte le ruban de Reil médian jusqu'au noyau *ventropostérolatéral* du thalamus, entrant ainsi dans la constitution du système *lemniscal*. Les informations cutanées rejoignent la région centrale du noyau ventropostérolatéral du thalamus, tandis que les informations profondes rejoignent la périphérie de ce noyau. La synapse avec le troisième neurone s'effectue dans le thalamus. Il se projette sur l'aire somesthésique primaire située dans le cortex pariétal ascendant, selon une topographie d'homunculus sensitif (fig. 36.1). Le cortex somesthésique primaire S1 est la juxtaposition de colonnes dans lesquelles les neurones appartenant à une même colonne corticale sont activés par le même type de récepteurs et reçoivent leur information de la même zone du corps.



### 3. Voies spinocérébelleuses

Les faisceaux spinocérébelleux dorsal et ventral véhiculent vers le cervelet homolatéral l'information provenant des fuseaux neuromusculaires et des organes tendineux de Golgi, en empruntant les pédoncules cérébelleux inférieur et supérieur.

### 4. Voies trigéminales

Les informations cutanées de la face et de la bouche sont transportées par les branches du nerf trijumeau (V<sup>e</sup> paire crânienne) vers le noyau sensoriel. Les projections issues du 2<sup>e</sup> neurone croisent la ligne médiane et montent dans le tronc cérébral en s'associant au lemniscus médial pour faire relais dans le noyau *ventropostéromédian* du thalamus et se terminer sur la circonvolution pariétale ascendante du cortex cérébral. Les axones de petit diamètre qui véhiculent la sensibilité douloureuse font synapse avec le 2<sup>e</sup> neurone dans le noyau trigéminé spinal qui se projette dans le noyau ventropostérolatéral et le 3<sup>e</sup> neurone se projette dans le cortex (voir fig. 36.1 et 36.2).

Pour toutes les voies de la sensibilité, les voies issues des récepteurs somatiques de l'hémicorps gauche vont au cortex somesthésique droit et inversement.

## III. Contrôle de la douleur

Au niveau de la corne postérieure de la moelle spinale, plus précisément au niveau de la *substance gélatineuse de Rolando*, il existe un système de contrôle de la douleur particulièrement élaboré dénommé *gate control* ou théorie de la porte. En effet, cette région agit comme une barrière contrôlant l'influx douloureux dans les voies nociceptrices. À ce niveau, les fibres A $\alpha$  et A $\beta$  ainsi que les fibres A $\delta$  et C provenant des racines postérieures gagnent les neurones qui donnent naissance à la voie sensitive du système nerveux central. Il existe des interneurons inhibiteurs au niveau de la substance gélatineuse de Rolando, qui font synapse avec le deuxième neurone de la voie spinothalamique. Des collatérales provenant des fibres A $\alpha$  et A $\beta$  gagnent les interneurons inhibiteurs qu'elles activent, bloquant ainsi les messages nociceptifs en provenance des fibres A $\delta$  et C ; des collatérales en provenance des fibres A $\delta$  et C inhibent les interneurons inhibiteurs, facilitant donc le passage des messages nociceptifs en provenance des fibres A $\delta$  et C. Ainsi, lors d'une stimulation somesthésique, l'excitation des fibres A $\alpha$  et A $\beta$  aura tendance à bloquer la porte, inhibant le passage des influx en provenance des fibres A $\delta$  et C vers le neurone central (voir fig. 36.2).

S'il existe une lésion de ces mêmes fibres, leur effet inhibiteur par excitation de l'interneurone diminue, ouvrant ainsi la porte ce qui permet le passage du message nociceptif. On observe alors, en conséquence de la *déafférentation*, des douleurs pour des stimulations qui normalement ne sont pas douloureuses. Ainsi, effleurer une région du corps peut être ressenti comme extrêmement douloureuse.

Les influx nerveux véhiculés par les fibres C libèrent la substance P d'origine polypeptidique qui excite les neurones de la corne postérieure. Le glutamate est l'autre neurotransmetteur essentiel dans la transmission de la douleur. Il est libéré par les fibres nociceptives et par les fibres cutanées.

■ C'est le système du « gate control » qui est utilisé lorsque nous nous brûlons et que nous frottons la zone douloureuse avec la paume de la main, dans le but de diminuer la sensation de douleur.



Le système de la corne postérieure est sous le contrôle inhibiteur diffus descendant du thalamus, induisant une analgésie. De plus, des fibres du système antérolatéral se terminent dans la substance grise péri-aqueducalc mésoencéphalique qui contient des endorphines, des enképhalines et des dynorphines. Elle envoie à son tour des projections descendantes aux neurones sérotoninergiques de la protubérance et aux neurones noradrénergiques et sérotoninergiques du bulbe (noyaux du raphé), qui à leur tour envoient des projections descendantes inhibitrices dans le cordon dorsolatéral de la moelle spinale sur la corne postérieure en activant les neurones enképhalinergiques de la substance gélatineuse.

Les récepteurs opioïdes et leurs ligands, les endomorphines, sont extrêmement impliqués dans les voies de la douleur : les *enképhalines* sont synthétisées par les neurones enképhaliques et les *endorphines* sont synthétisées par l'hypophyse. Les opiacés inhibent la libération de la substance P au niveau médullaire. Ce sont les neuromédiateurs des interneurons médullaires. Ainsi, ce système peut diminuer l'intensité des sensations douloureuses voire empêcher la douleur d'atteindre la conscience.

L'activation des interneurons peut donner lieu au phénomène d'*irradiation douloureuse* : la douleur est ressentie à un endroit différent du site lésé. Par exemple, la douleur de l'infarctus du myocarde est perçue dans le bras gauche ; en effet, les voies somatiques et viscérales convergent vers les mêmes interneurons. Comme l'excitation des neurones afférents somatiques est la source la plus commune d'activation des neurones, c'est celle-ci qui apparaît localisatrice.

L'inhibition des voies de la douleur du système nerveux peut se faire par *électrostimulation* (au niveau de la moelle spinale, du tronc cérébral – substance grise péri-aqueducalc et noyau du raphé – et du thalamus). Ces régions correspondent au point d'origine des voies descendantes inhibitrices de la transmission de l'information issue des nocicepteurs et agissent au niveau des interneurons ou directement au niveau de la terminaison des nocicepteurs. L'électrostimulation cutanée selon le même principe consiste à appliquer des électrodes sur la peau de la région douloureuse : en effet, la stimulation des fibres afférentes non nociceptives de faible seuil provoque alors l'inhibition des interneurons des voies de la douleur.

#### IV. Vision

La vision est possible grâce à une composante optique qui focalise le signal lumineux sur les récepteurs visuels et une composante nerveuse qui transforme l'image en potentiels d'action qui vont s'acheminer jusqu'au lobe occipital où ils sont décodés en image. Le *champ visuel* se définit comme la partie du monde visuel qui stimule la rétine à un moment donné.

Les photorécepteurs sont les cellules de la rétine sensibles à une bande très étroite du spectre des radiations électromagnétiques, qui est représentée par la lumière visible. L'énergie lumineuse est définie par sa fréquence et surtout sa longueur d'onde : les longueurs d'onde entre 400 et 700 nm sont perçues comme des couleurs différentes.

La bande lumineuse va se projeter sur la rétine qui est du tissu nerveux situé au fond du globe oculaire, le stimulus lumineux étant focalisé sur la rétine grâce au cristallin et à la cornée. Les photorécepteurs sont situés

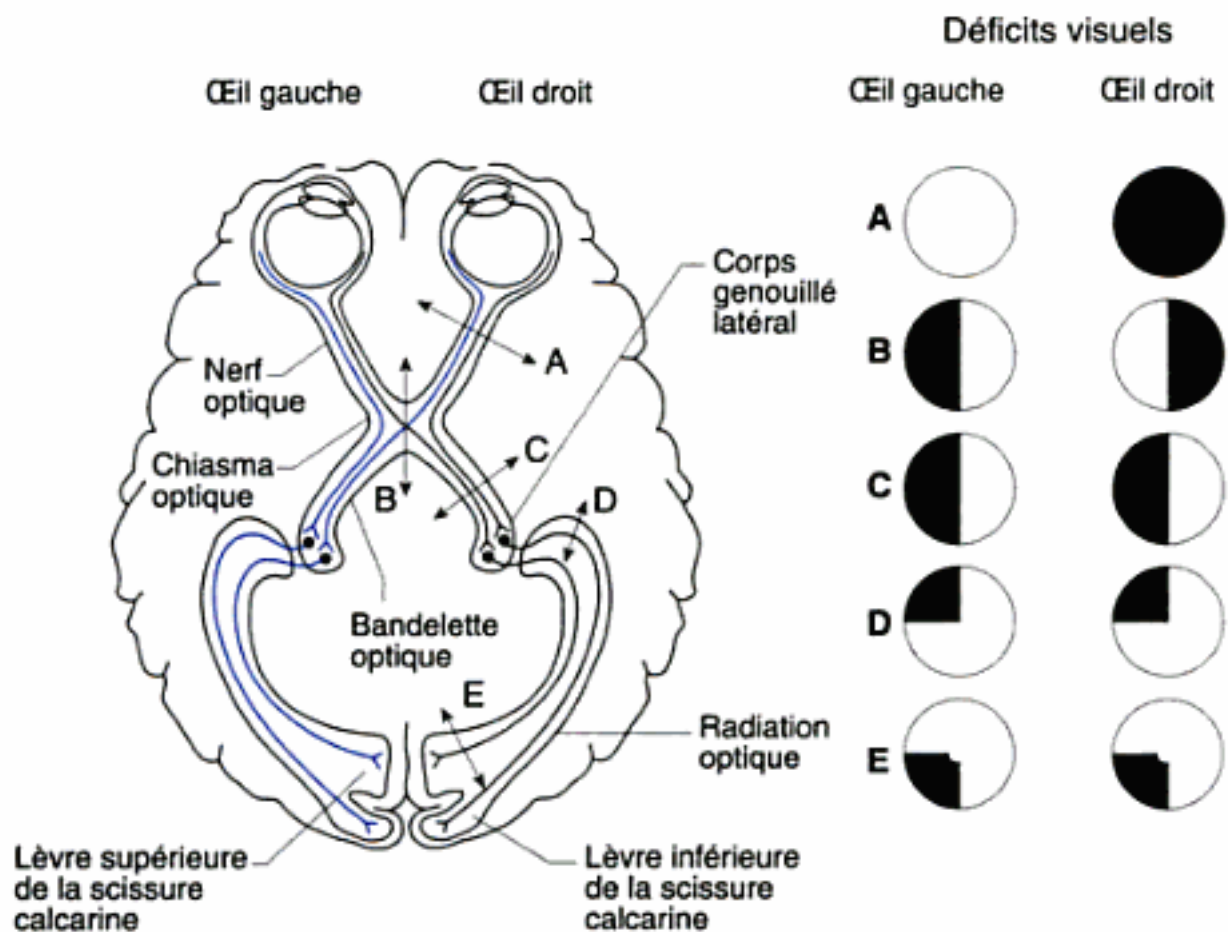
■ La lumière blanche correspond à un mélange de toutes les longueurs d'ondes et la lumière noire à l'absence de toute lumière.



cellules bipolaires qui conservent donc un petit champ récepteur, ce qui explique leur bonne résolution spatiale. Les cellules ganglionnaires ont un champ récepteur plus complexe à centre excitateur (ON) et à périphérie inhibitrice (OFF) ou l'inverse. Elles permettent de répondre de manière différentielle aux limites de contraste.

■ *L'anopsie désigne une perte de la vision d'un champ visuel.*

Les nerfs optiques droit et gauche se rejoignent à la base du crâne pour former le *chiasma optique* qui est situé au-dessus de l'hypophyse. L'image visuelle est inversée sur la rétine du fait des propriétés optiques de l'œil. La rétine inférieure correspond au champ visuel supérieur et la rétine supérieure correspond au champ visuel inférieur. Le champ visuel gauche se projette sur la rétine temporale de l'œil droit et sur la rétine nasale de l'œil gauche, et le champ visuel droit se projette sur la rétine temporale de l'œil gauche et sur la rétine nasale de l'œil droit. Au niveau du chiasma, l'information qui vient des deux champs visuels temporaux et qui se projette sur les rétines nasales croise pour emprunter la *bandelette optique* controlatérale alors que l'information qui vient des deux champs nasaux et qui se projette sur les rétines temporales reste ipsilatérale et rejoint la bandelette optique homolatérale. Ceci explique que les tumeurs de l'hypophyse volumineuses qui s'étendent vers le haut et compriment la région du chiasma entraînent une hémianopsie bitemporale (fig. 36.3).



**Fig. 36.3**  
Représentation schématique des voies visuelles de la rétine jusqu'au cortex strié. Les voies en couleur représentent les voies stimulées par l'hémichamp visuel droit.

L'information transportée dans chaque bandelette optique concerne donc l'hémichamp visuel controlatéral. La représentation du champ visuel gauche se trouve dans l'hémisphère droit et inversement.

La bandelette optique, contenant les axones des cellules ganglionnaires, rejoint le *corps genouillé latéral* (CGL) dans le thalamus. Ce noyau est formé de six couches cellulaires, les couches ventrales 1 et 2 contiennent des neurones de grande taille ou magnocellulaires et les couches



## V. Audition

L'énergie sonore se transmet par l'intermédiaire des vibrations des molécules dans un milieu. Le milieu le plus répandu est l'air et tout objet susceptible de perturber les molécules d'air peut être la source d'un son. Cette perturbation consiste en des compressions où les molécules sont rapprochées les unes des autres et où la pression est élevée et des raréfactions où les molécules sont plus éloignées les unes des autres. Une onde sonore au cours du temps présente une alternance de pressions : les pressions élevées au moment des compressions et les pressions faibles au moment des raréfactions. La différence de pression des molécules d'air entre les zones de pression détermine l'amplitude de l'onde qui est une mesure de l'intensité du son. Plus la fréquence de vibration est élevée, plus le son est haut. La tonalité d'un son est exprimée en Hertz (Hz) : l'oreille humaine perçoit les fréquences comprises entre 20 Hz-20 000 Hz mais au mieux entre 1 000 Hz-4 000 Hz qui correspondent au registre des conversations. La limite des fréquences supérieures diminue progressivement avec l'âge. Plus l'amplitude est grande, plus le son est fort : l'amplitude d'un son est exprimée en décibels (dB).

■ *Les motifs sonores répétés sont perçus comme de la musique ; les motifs sonores non répétés sont perçus comme des bruits.*

L'appareil sonore est divisé en trois parties : le conduit auditif externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne. Les ondes sonores pénètrent dans le conduit auditif externe de l'oreille, sont amplifiées grâce au pavillon de l'oreille et sont transmises jusqu'à la membrane tympanique. Celle-ci, située à l'extrémité du conduit auditif externe, vibre à la même pression que l'onde sonore, et se creuse à l'intérieur quand la pression augmente au cours d'une zone de compression. Au cours de la zone de raréfaction suivante, la membrane retrouve sa position initiale. La membrane tympanique vibre lentement aux sons de basse fréquence et rapidement aux sons de haute fréquence. La cavité de l'oreille moyenne remplie d'air fait suite à la membrane tympanique. Elle est située dans l'os temporal du crâne. Dans le conduit auditif externe et la cavité de l'oreille moyenne la pression est égale à la pression atmosphérique. Celle-ci est assurée dans l'oreille moyenne par la trompe d'Eustache qui la relie au pharynx. L'orifice de la trompe d'Eustache, normalement fermé, s'ouvre au cours des mouvements de déglutition et de bâillements afin d'équilibrer la pression de l'oreille moyenne avec la pression atmosphérique. Des changements de pression peuvent se produire lors de modifications brutales en altitude (la pression dans la cavité de l'oreille moyenne reste constante si l'orifice de la trompe d'Eustache ne s'ouvre pas, et est responsable alors d'un étirement de la membrane tympanique occasionnant une douleur). Les mouvements du tympan sont ensuite transmis aux osselets de l'oreille moyenne qui transmettent la vibration du son à l'oreille interne où le signal sonore est transduit.

■ *L'otospongirose est une maladie de la diminution des mouvements de l'étrier et aboutit à une perte de l'audition.*

L'oreille interne est constituée par le limaçon osseux ou cochlée, qui permet l'audition, et l'appareil vestibulaire, qui participe à l'équilibre. Elle est séparée de la cavité de l'oreille moyenne par la *fenêtre ovale*. La chaîne des trois osselets constituée de dehors en dedans par le marteau, l'enclume et l'étrier amplifie les sons reçus de la membrane tympanique jusqu'à la fenêtre ovale. L'énergie sonore est amplifiée à la fois par l'effet de levier des trois osselets et par la diminution de surface considérable entre la membrane tympanique et la fenêtre ovale.

Le muscle de l'étrier ou muscle stapédien protège l'oreille interne en limitant les mouvements de l'osselet. Il est innervé par le VII et l'hyperacousie



primaire et secondaire situés dans le lobe temporal. Les projections bilatérales, la sensibilité des neurones à l'intensité du stimulus qui provient de chaque oreille et la rapidité avec laquelle il y parvient, déterminent l'orientation du son. L'organisation *tonotopique* des sons en fonction de leur fréquence codée dans l'organe de Corti est conservée. Des colonnes d'isofréquence répondent mieux à une stimulation monoauriculaire de l'oreille controlatérale ou bien à une stimulation binauriculaire.

## VI. Système vestibulaire

Les changements de position des membres et du tronc modifient le centre d'équilibre du corps et impliquent le repositionnement de la tête grâce au système vestibulaire ; il coordonne les mouvements de la tête et des yeux pour fixer l'image sur la rétine ; il participe au tonus musculaire et à la posture. L'ensemble de ces modifications est perçu par les cellules ciliées de l'appareil vestibulaire situé dans l'oreille interne. Ce dernier est composé d'une série de tubes membraneux remplis de liquide, l'*endolymphe*, reliés les uns aux autres et au canal cochléaire : ce sont trois *canaux semicirculaires* membraneux et deux renflements que sont l'*utricule* et le *sacculé*. Ils sont eux-mêmes entourés de périlymphe. Les canaux osseux logeant la cochlée d'une part et l'appareil vestibulaire d'autre part constituent le *labyrinthe*. Les canaux semicirculaires sont connectés à l'utricule lui-même connecté au sacculé qui communique avec la cochlée ce qui permet la circulation de l'endolymphe (fig. 36.4B). Les canaux semicirculaires osseux logent les canaux semi-circulaires membraneux qui détectent l'accélération angulaire au cours de la rotation de la tête selon trois axes perpendiculaires. Ils se terminent dans l'*ampoule*, renflement situé à l'extrémité de chacun des trois canaux. Le plancher de l'ampoule contient une crête de cellules ciliées spécialisées, la *crête ampullaire*, dont le sommet est recouvert par une masse gélatineuse, la *cupule*. Lorsque la tête se déplace, les structures osseuses, membraneuses des canaux semicirculaires et les cellules ciliées se déplacent avec elle. L'endolymphe a une certaine inertie qui résulte par conséquent d'un mouvement de la cupule dans l'ampoule, un fléchissement des cils et ainsi une stimulation des cellules ciliées. Lorsque le mouvement est constant l'endolymphe se déplace avec le reste des autres structures et les cils reprennent leur position originelle. Aussi, on comprend bien qu'ils ne soient stimulés qu'aux changements de position.

L'accélération linéaire dans les plans horizontal et vertical et l'inclinaison de la tête par rapport à la verticale sont détectées dans l'utricule et le sacculé situés dans le *vestibule*, cavité qui sépare les canaux semi-circulaires de la cochlée. Les cellules réceptrices de la *macula* de l'utricule et le sacculé sont des mécanorécepteurs sensibles au déplacement des cils. Les cils sont couverts d'une substance gélatineuse dans laquelle de petites pierres, les *otolithes* (de carbonate de calcium) sont enfouis. Ces cristaux denses de carbonate de calcium rendent la membrane otolithique plus pesante. Cette substance et les otolithes qui la composent se déplacent, lors de toute accélération linéaire, contre les cellules ciliées ; les cils fléchissent et les cellules réceptrices sont stimulées.

Les cellules ciliées sont sensibles à la vitesse et à l'intensité du stimulus ; chaque récepteur répond à une direction donnée par le sens de fléchissement du cil. Quand un cil fléchit dans une position donnée, la cellule se dépolarise. Quand le cil fléchit dans une direction opposée, la cellule



s'hyperpolarise. La fréquence des potentiels d'action des axones qui font synapse avec ces cellules ciliées dépend de ces paramètres. Lorsque le cil est fléchi, la membrane apicale est déformée ce qui augmente le flux d'ions potassiques entrants qui dépolarise la cellule ciliée, créant un flux entrant d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  et la libération d'un transmetteur chimique, qui active les terminaisons neuronales qui établissent des synapses avec les cellules ciliées. Un mouvement inverse des cils hyperpolarise la cellule en réduisant le flux entrant de  $\text{K}^+$ .

Les cellules ciliées de la crête ampullaire et des macula sont innervées par des cellules bipolaires dont le corps cellulaire se trouve dans le *ganglion de Scarpa* situé dans le conduit auditif interne. L'information circule le long des axones qui rejoignent les neurones de la branche du nerf VIII cheminant avec les neurones qui véhiculent l'information auditive. À la jonction du bulbe et de la protubérance, le nerf fait relais dans quatre noyaux vestibulaires. Sur ceux-ci arrivent des projections afférentes du cervelet et du cortex modulant leur activité. L'information est transmise le long d'une voie polyneuronal à une aire du cortex pariétal près de la représentation de la face et est intégrée avec l'information proprioceptive provenant des articulations, des tendons, de la peau permettant ainsi le sens de la posture et du mouvement ; elles émettent des projections vestibulocérébelleuses vers les noyaux moteurs oculaires extrinsèques (réflexes oculovestibulaires) et des projections commissurales qui coordonnent l'activité vestibulaire des côtés droit et gauche ; il existe enfin des projections descendantes spinales qui facilitent l'activité des motoneurones des muscles extenseurs et inhibent l'activité des muscles fléchisseurs.

L'information vestibulaire permet donc la fixation des globes oculaires avec les mouvements de la tête ; elle participe aux mécanismes réflexes permettant la position debout ; elle transmet au thalamus, puis au cortex, l'information qui va être analysée comme une sensation consciente de la position et de l'accélération du corps.

## VII. Odorat

Les cellules réceptrices de l'odorat sont des chémorécepteurs sensibles aux variations chimiques externes. Elles sont situées dans la muqueuse olfactive, qui sécrète du mucus, dans la partie supérieure des fosses nasales. Les cellules réceptrices ne sont pas des cellules distinctes mais des neurones afférents spécialisés ; leur corps cellulaire possède un élargissement à partir duquel plusieurs prolongements en forme de cils se projettent sur la muqueuse olfactive. Les axones amyéliniques de ces neurones constituent le nerf olfactif (I) qui se projette sur le bulbe olfactif ipsilatéral de l'encéphale en pénétrant le crâne par de petites perforations qui forment la *lame criblée de l'ethmoïde*. Les molécules odorantes une fois dans le nez se dissolvent dans le mucus qui recouvre les cellules réceptrices avant de se lier sur les sites récepteurs des cils olfactifs par l'intermédiaire de molécules liant les odeurs. Celles-ci se fixent sur une protéine réceptrice transmembranaire située sur un cil olfactif de type protéine G. L'une des voies utilisée est l'activation d'une adénylate cyclase qui induit la production d'AMPc et l'ouverture de canaux sodiques dépolarisant la cellule, à l'origine d'un potentiel récepteur puis d'un potentiel d'action qui se propage le long de l'axone. L'autre voie utilisée est l'activation de la phospholipase C qui induit la production d'inositol triphosphate

nexions avec l'odorat jouent un rôle dans la reconnaissance de ces saveurs, car cette discrimination disparaît ou s'atténue fortement quand l'odorat est perturbé.

### POINTS CLÉS

- ▶ Les stimuli sensoriels sont traduits en potentiel électrique qui chemine le long de voies nerveuses spécifiques, en fonction de la modalité sensorielle véhiculée (somesthésie, vision, audition, équilibre, odorat, goût) après activation de terminaisons nerveuses libres ou de récepteurs spécialisés.
- ▶ La durée du stimulus, son intensité, sa modalité et sa localisation sont codées de manière très précise.
- ▶ La somesthésie est constituée de voies sensorielles à 3 neurones, dont le 1<sup>er</sup> relais se fait dans le bulbe pour le système lemniscal et dans la corne postérieure pour le système extralemniscal.



# Mouvement

- I. **Réflexes**
- II. **Centres moteurs cérébraux et voies descendantes**
- III. **Voies non pyramidales**

## Objectifs

- Connaître les différents éléments composant le réflexe myotatique monosynaptique et leurs conditions de mise en jeu.
- Comprendre les différences d'organisation et de fonction des différents types de cortex et leur hiérarchie d'activation (cortex primaires et associatifs).
- Connaître les différents éléments de la voie corticospinale et comprendre l'organisation parallèle des voies non pyramidales spinales.
- Comprendre que les noyaux gris centraux ont un rôle dans l'initiation du mouvement et le cervelet dans la précision du mouvement sans rôle direct sur la force motrice.

Pour réaliser correctement un mouvement, il faut que :

- les effecteurs de la réponse motrice (nerfs moteurs et muscles) soient fonctionnels ;
- l'activité de ces effecteurs soit correctement coordonnée par les centres nerveux encéphaliques (cortex, noyaux gris profonds et cervelet) ;
- le mouvement ainsi engendré soit contrôlé grâce aux informations sensorielles qui renseignent le centre nerveux à chaque instant sur la réalisation du mouvement.

On distingue classiquement le *mouvement volontaire* du *mouvement involontaire* ou encore *automatique* ou *réflexe* ou *inconscient*, mais les deux types de mouvement participent pour une part à toute action, comme la conduite automobile par exemple.

L'ordre du mouvement volontaire est émis dans le cortex au niveau de régions non précisément identifiées mais en partie impliquées dans l'émotion et la mémoire. Puis il est transmis à des régions de niveau intermédiaire : le cortex moteur cérébral, les noyaux gris centraux, le cervelet et le tronc cérébral dont les actions coordonnées vont permettre l'exécution du mouvement. Ces régions reçoivent également les afférences provenant des récepteurs des muscles, des tendons, des articulations, de la peau, de l'appareil vestibulaire, des yeux, quant à la position du corps qui reçoit l'ordre de se mouvoir. Le programme moteur peut alors se dérouler. L'information est transmise par les voies descendantes aux motoneurones qui seront activés. Au fur et à mesure que s'exécute le mouvement, les régions de commande de niveau intermédiaire continuent de recevoir les informations du niveau inférieur les renseignant sur



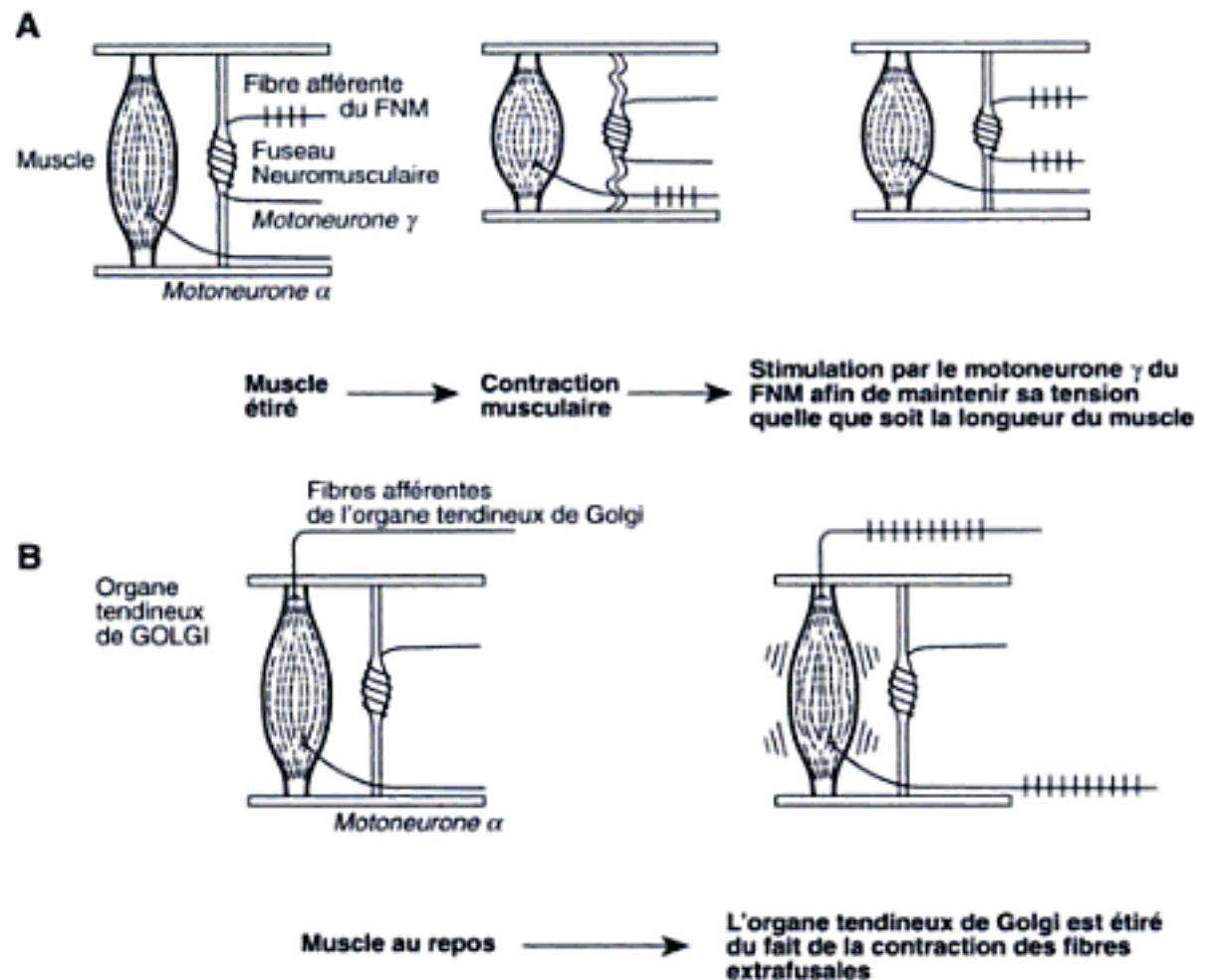


Fig. 37.1

Fonctionnement et régulation du fuseau neuromusculaire (A). Fonctionnement et régulation de l'organe tendineux de Golgi (B).

L'ensemble des motoneurones dits *motoneurones alpha*, d'un muscle donné, se rassemblent en un *pool* de motoneurones dans la corne antérieure de la moelle spinale ou bien dans le tronc cérébral appelé noyau moteur. Il peut s'étendre sur plusieurs segments médullaires avec une organisation somatotopique médiane pour les muscles axiaux, dorsolatérale pour les muscles distaux et ventrolatérale pour les muscles proximaux. Dans la corne ventrale, il existe un neurone particulier, la *cellule de Renshaw*, qui reçoit une connexion monosynaptique du motoneurone ( $\alpha$ ) et qui se projette en retour sur son motoneurone en l'inhibant et sur les interneurons inhibiteurs voisins.

Le réflexe myotatique a pour fonction de s'opposer à l'étirement du muscle.

La deuxième branche des fibres afférentes se termine sur des interneurons qui inhibent les motoneurones qui activent les muscles antagonistes ; en effet, si ceux-ci étaient activés en même temps, ils empêcheraient la réponse réflexe. L'*innervation réciproque* est définie par l'activation d'un muscle et l'inhibition simultanée de son antagoniste.

La troisième branche des fibres afférentes se termine sur d'autres motoneurones qui innervent les muscles synergiques qui vont ainsi faciliter le mouvement ; lorsque les récepteurs et les muscles activés sont situés du même côté du corps, il s'agit d'une *réponse ipsilatérale*, lorsqu'ils ne sont pas situés du même côté du corps on parle de *réponse controlatérale*.

La quatrième branche des fibres afférentes se termine sur des interneurons qui transmettent l'information de la longueur du muscle jusqu'aux régions cérébrales contrôlant la régulation motrice et permettant d'avoir une perception consciente de la position d'un membre (fig. 37.2).

■ Lorsqu'un réflexe se déroule normalement cela signifie que tous les composants de cet arc réflexe sont intégrés : les récepteurs d'étirement, les fibres afférentes, la transmission entre ces fibres et le motoneurone, la synapse neuromusculaire et le muscle lui-même. L'étude des réflexes représente un outil précieux en clinique.



l'acétylcholine au niveau de la synapse avec les fibres intrafusales et extrafusales respectivement.

## B. Réflexe myotatique inverse ou inhibition autogénique

Il existe un autre système de récepteurs qui informe en permanence sur la tension subie par le tendon lorsque le muscle se contracte. Cette tension varie selon la longueur du muscle, la charge exercée et la fatigue du muscle. Ces récepteurs sont les *organes tendineux de Golgi*, qui sont près du point d'insertion musculaire dans les tendons. Les terminaisons des fibres nerveuses afférentes sont enroulées autour de faisceaux de collagène dans le tendon. Au repos, ces faisceaux sont fléchis ; au cours de la contraction des fibres musculaires extrafusales, le tendon est étiré, ainsi que les faisceaux, ce qui excite les terminaisons sensorielles ; les organes tendineux de Golgi sont alors activés, déchargent leur potentiel d'action qui se propage le long des branches des neurones afférents de type  $A\alpha$  (fig. 37.1B)). L'information est transmise d'une part à la moelle et d'autre part aux centres sus-jacents. Au niveau médullaire d'une part, ils excitent un interneurone inhibiteur, qui inhibe les motoneurones du muscle dont proviennent les fibres  $A\alpha$ , ce qui aboutit au relâchement du muscle contracté, d'autre part ils excitent un interneurone activateur des motoneurones du muscle antagoniste ce qui aboutit à sa contraction. Cette *innervation réciproque* est l'inverse de celle qui se produit par les afférences des fuseaux neuromusculaires. Ce réflexe est appelé *réflexe myotatique inverse*. Il s'agit d'un réflexe disynaptique. Il a un rôle de protection contre les conséquences néfastes d'un excès de tension.

## C. Réflexes de flexion et d'extension croisée

Ces réflexes de flexion sont des réflexes induits par la stimulation cutanée sensorielle de la peau d'un membre : la stimulation cutanée douloureuse active les motoneurones des muscles fléchisseurs ipsilatéraux et inhibe les motoneurones des muscles extenseurs ipsilatéraux. Les récepteurs musculaires, articulaires ou viscéraux peuvent également être impliqués. On les appelle encore *réflexes nociceptifs* ou *réflexes de défense* dont la fonction est d'éloigner la partie du corps qui est soumise au stimulus douloureux. Ce même stimulus a un effet inverse sur les muscles controlatéraux : il provoque l'activation des muscles extenseurs et l'inhibition des muscles fléchisseurs. C'est le *réflexe d'extension croisée*. Par exemple, lorsqu'un stimulus douloureux est appliqué sur la plante du pied droit, ce réflexe permet l'extension du membre inférieur gauche qui ainsi supporte une plus grande partie du poids corporel. C'est un *réflexe polysynaptique* car il met en jeu des projections intersegmentaires des neurones de la corne postérieure *ipsilatérales* à la stimulation douloureuse, et des interneurones qui traversent la ligne médiane pour innover les motoneurones de la corne antérieure *controlatérale*.



## II. Centres moteurs cérébraux et voies descendantes

### A. Cortex sensorimoteur

Le cortex sensorimoteur est la partie du cortex impliquée dans la régulation des mouvements. Il comprend :

- le *cortex moteur primaire* (M1), situé à la face postérieure du lobe frontal et en avant de la scissure de Rolando ;
- le *cortex prémoteur* ou *aire prémotrice* situé immédiatement en avant ;
- l'*aire motrice supplémentaire* (MII) située à la face interne du lobe frontal ;
- le *cortex somesthésique primaire* (S1) situé en arrière de la scissure de Rolando et donc du cortex moteur primaire ;
- le *cortex associatif secondaire* situé dans le lobe pariétal immédiatement en arrière de S1.

Il existe une somatotopie des neurones du cortex moteur primaire en fonction des régions du corps qu'ils activent, l'homunculus moteur. Les neurones de projection donnent naissance aux neurones du faisceau pyramidal ou corticospinal. L'aire motrice primaire reçoit les projections du cortex prémoteur et de l'aire motrice supplémentaire.

Dans l'aire prémotrice, les neurones interviennent dans des schémas plus complexes comme adapter la vitesse du mouvement, passer d'une tâche à une autre ou encore coordonner les membres. C'est également un relais de l'information, en provenance, en particulier, des aires sensorielles associatives qui analysent la position d'un segment de membre dans l'espace.

Ces régions ne sont pas le déclencheur de l'action mais sont déjà un relais d'intégration. Au moyen d'électrodes placées sur le cuir chevelu, on peut déceler un potentiel d'intention dans l'aire motrice supplémentaire 800 ms avant un mouvement volontaire, puis un potentiel moteur dans le cortex moteur primaire 55 ms avant le mouvement. Au cours de l'intervalle entre ces deux potentiels, les structures sous-corticales impliquées dans le mouvement s'activent. Les fibres du cortex prémoteur se projettent dans le cortex moteur primaire et, en accord avec les afférences sensorielles et visuelles du cortex pariétal postérieur et avec les projections corticoréticulaires qui permettent les mouvements de la musculature axiale et proximale, règlent le programme moteur pour la coordination des mouvements du torse, des membres supérieurs et des doigts.

L'aire motrice supplémentaire comme le cortex prémoteur influence les mouvements volontaires par ses projections corticales sur le cortex moteur primaire. Le cortex prémoteur contrôle la musculature axiale ou engendre les mouvements proximaux bilatéraux. Il est possible que l'aire motrice supplémentaire ou cortex MII « répète » avant M1 le programme moteur que ce dernier est sur le point d'exécuter.

Une lésion du cortex moteur primaire produit une parésie, ou faiblesse musculaire, dont l'importance et la localisation dépendent du niveau de l'atteinte. En général, les muscles proximaux des membres et du tronc sont peu touchés car ceux-ci dépendent aussi en partie du contrôle du cortex prémoteur. Une lésion du cortex prémoteur provoque une parésie des mouvements axiaux et bilatéraux ; une lésion de l'aire motrice

■ Le cortex pariétal postérieur est le carrefour d'informations sensorielles multiples, somesthésiques, proprioceptive, vestibulaire, visuelle et auditive qui permet au sujet d'avoir en tête la perception de son corps dans l'espace et de permettre l'activité volontaire rapide et coordonnée.



supplémentaire produit une altération de la séquence d'événements planifiés et dirigés vers un but.

## B. Voies descendantes pyramidales

La voie corticospinale ou pyramidale transmet l'information du cortex cérébral aux motoneurones et aux interneurones qui exercent directement leur activité sur eux. Les mouvements volontaires sont sous la dépendance de ce faisceau corticospinal.

Les fibres corticospinales descendent par le bras postérieur de la capsule interne pour former le faisceau pyramidal à la face antérieure du bulbe, puis environ 80 % des fibres croisent la ligne médiane par la décussation pyramidale et forment, dans le cordon dorsolatéral de la moelle, le faisceau corticospinal latéral. Les neurones de l'hémisphère droit régissent ainsi les muscles squelettiques de l'hémicorps gauche. Les 20 % des fibres restantes descendent dans le cordon ventral sans croiser la ligne médiane : c'est le faisceau corticospinal ventral. La majeure partie de ces fibres descendantes se termine sur les interneurones impliqués dans la réalisation de l'arc réflexe influençant les motoneurones alpha. Près de 60 % des fibres viennent du cortex moteur primaire, 20 % du cortex prémoteur, et 20 % des aires corticales somesthésiques. Les projections issues du cortex moteur se terminent dans la partie ventrale de la corne ventriculaire de la substance grise, alors que les projections issues du cortex somesthésique se terminent dans la corne dorsale afin de moduler les influx afférents. Le faisceau pyramidal est particulièrement impliqué dans le contrôle des muscles distaux et surtout de ceux des membres supérieurs. Ainsi une lésion de cette voie donne une paralysie qui prédomine sur la main. L'influx descendant moteur a pour effet de limiter l'influence des systèmes afférents, sensoriels, sur les aires de régulation motrices locales ou cérébrales.

La voie corticobulbaire accompagne les fibres corticospinales ; les fibres proviennent du cortex sensorimoteur et descendent jusqu'au bulbe rachidien. Elles gouvernent directement, ou par l'intermédiaire d'interneurones, les motoneurones innervant les muscles oculomoteurs, les muscles de la face, de la langue et de la gorge.

## III. Voies non pyramidales

Ces voies non pyramidales interviennent dans le mouvement à des degrés divers :

- les voies non pyramidales spinales coordonnent en permanence le vestibule, les voies visuelles et le système proprioceptif ;
- les noyaux gris centraux interviennent dans l'initiation du mouvement, le tonus musculaire et la posture ;
- le cervelet intervient dans la précision du mouvement, la balistique ou l'adéquation du mouvement à la cible et la posture.

### A. Voies non pyramidales spinales

La voie pyramidale est complétée par d'autres systèmes naissant du tronc cérébral et dont les axones se projettent sur les neurones médullaires. Ces voies sont issues de trois groupes de noyaux du tronc cérébral. La *formation réticulée* commande les muscles axiaux (tronc et cou) et la partie



# 38

# Fonctions supérieures

- I. État de conscience
- II. Apprentissage et mémoire
- III. Langage

## Objectifs

- Connaître les définitions d'état de conscience, d'attention, de motivation.
- Savoir interpréter les différents éléments d'un électroencéphalogramme et les différentes phases du sommeil. Connaître les définitions de la latéralisation, des différents types de mémoire et des différents types d'aphasie.
- Connaître les bases neurobiologiques de la potentiation à long terme.

## I. État de conscience

L'expression « état de conscience » recouvre deux notions :

- les faits dont le sujet a connaissance au moment où il les évoque, dont il a conscience ;
- l'état d'éveil qui s'oppose à toutes les altérations de la conscience que sont la somnolence, l'endormissement, ou en pathologie, la confusion ou le coma.

On peut enregistrer à la surface du cuir chevelu grâce à l'électroencéphalogramme (EEG) l'activité électrique qui se manifeste dans les neurones cérébraux. Cette activité peut être corrélée à l'état d'éveil et à ses altérations physiologiques et pathologiques. L'enregistrement est réalisé grâce à des électrodes placées sur le scalp et reliées à des fils transmettant les signaux de surface à un appareil d'EEG. Le tracé correspond à la somme des potentiels postsynaptiques des neurones qui se trouvent sous l'électrode d'enregistrement. L'amplitude du tracé (0,5  $\mu$ V à 100  $\mu$ V) témoigne de l'importance de l'activité électrique de même type sous l'électrode à un moment donné. La fréquence (cycles par seconde) indique la vitesse avec laquelle l'onde oscille entre son amplitude maximale et son amplitude minimale et caractérise les différentes phases du tracé EEG.

L'état de veille est caractérisé par la présence d'un rythme alpha de 8 à 12 cycles par seconde enregistrable en postérieur en regard des lobes pariétaux et occipitaux, chez un adulte au repos les yeux fermés. Le rythme bêta est plus rapide et remplace le rythme alpha quand le sujet a son attention attirée par un stimulus externe (dès qu'il ouvre les yeux). La disparition de l'alpha lors de l'ouverture des yeux est appelée réaction d'arrêt. Au cours de l'endormissement, le rythme alpha est peu à peu



## A. Attention

Nous avons accès aux idées si, et seulement si, nous y prêtons attention. L'attention sélective se manifeste par la recherche de stimuli importants et la concentration sur ceux-ci ; s'il a un sens pour le sujet, son comportement se modifie et il marque la réponse d'orientation. Elle nécessite trois étapes : libérer l'attention de la préoccupation en cours ; déplacer l'attention vers la nouvelle source d'intérêt ; concentrer l'attention sur le nouveau centre d'intérêt. Cela signifie que le système nerveux est capable de sélectionner l'information significative. Il existe une analyse préattentive du cerveau qui effectue déjà un tri parmi toutes les informations sélectionnées. Il agit comme un filtre pour ne laisser passer que les informations pertinentes et éventuellement les mémoriser.

Un stimulus dépourvu d'attention qui se répète conduit à une adaptation, ce qui permet d'ignorer un stimulus répétitif sans intérêt pour le sujet comme le bruit de la circulation par exemple. L'adaptation correspondrait à une diminution de la transmission synaptique (inactivation prolongée des canaux  $\text{Ca}^{2+}$  présynaptiques).

Les zones du cerveau intéressées sont le lobe pariétal et des régions frontale et pariétale droites quelle que soit la latéralisation du sujet (voir *infra*) ainsi que le locus cœruleus de la protubérance à médiation noradrénergique qui envoie des projections au cortex pariétal.

Il a été postulé qu'un ensemble de neurones activés en même temps pour analyser l'information de manière temporaire conduit à la conscience de l'information. Néanmoins, d'autres processus inconscients façonnent nos pensées, nos idées, nos sentiments et notre mémoire.

Le cortex préfrontal est particulièrement impliqué dans les mécanismes de l'attention. En fait, une lésion de ce dernier s'accompagne d'une difficulté à organiser les séquences d'opérations mentales. Il s'y associe, outre les troubles de l'attention, des troubles de la concentration et de l'humeur à type d'euphorie ou au contraire de dépression, une incapacité à passer rapidement d'une tâche à l'autre, des difficultés à planifier des opérations mentales et une perte des inhibitions sociales sexuelles, alimentaires et sphinctériennes : c'est le *syndrome frontal*.

## B. Motivation

La motivation est essentielle à la survie de l'individu. Elle permet de réguler l'homéostasie des fonctions vitales, comme la recherche de boisson quand le sujet a soif. En revanche, le choix du type de boisson lorsque le sujet a le choix est la conséquence de la somme des apprentissages, des habitudes, des émotions qui ont été guidés initialement en partie par les concepts de punition et de récompense. La récompense renforce un comportement qui va être recherché pour donner du plaisir au sujet, la punition est le comportement inverse. Ces deux éléments vont déterminer nos degrés de motivation. Des zones du cerveau semblent sélectivement associées à la gratification comme l'hypothalamus latéral ou le noyau accumbens. Ceci a été mis en évidence chez l'animal par des manipulations d'autostimulation. Des électrodes sont disposées dans différentes régions cérébrales et l'animal peut déclencher et activer ces zones cérébrales en pressant un levier qui déclenche un stimulus électrique. Si elles lui procurent une gratification, il les activera beaucoup plus que ne le veut le hasard.

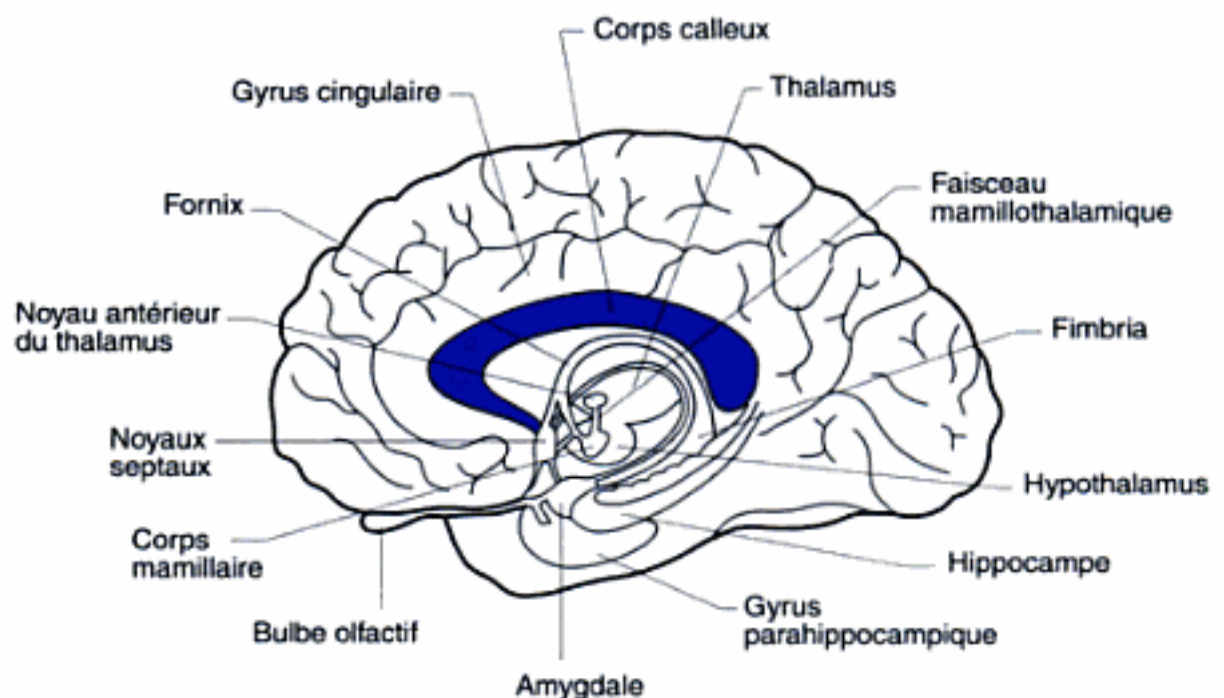


La noradrénaline et la dopamine sont les transmetteurs des voies associées à la gratification. Ainsi, les drogues qui augmentent l'activité synaptique de ces voies catécholaminergiques (amphétamines, cocaïne) renforcent les phénomènes d'autostimulation. C'est également le cas pour l'alcool, la nicotine et l'héroïne.

### C. Émotions

Elles désignent des états affectifs complexes. Elles sont intriquées aux motivations dans le sens où elles donnent de l'intensité aux actions guidées par les motivations. Ces émotions s'accompagnent de comportements émotionnels intégrés au système nerveux végétatif comme la sudation, la rougeur, la tachycardie...

L'amygdale, qui est à l'extrémité du lobe temporal, l'aire située à la face inférieure du lobe frontal ainsi que d'autres aires associatives corticales participent à la mise en place et à l'activation des émotions. L'amygdale contient une densité importante de récepteurs gabaergiques, qui lie le neurotransmetteur inhibiteur GABA et les benzodiazépines, molécules anxiolytiques de synthèse. De nombreux systèmes monoaminergiques (sérotonine et dopamine) projettent sur le complexe amygdalien. Or, le rôle de ces monoamines est particulièrement bien démontré dans les troubles de l'humeur et dans la dépression en particulier. Le *comportement émotionnel* est quant à lui lié à l'hypothalamus. Ces structures interagissent dans un système anatomique qui est le *système limbique* (fig. 38.1) associant des structures corticales (cortex limbique, hippocampe), l'amygdale et les corps mammillaires. La stimulation électrique de certaines régions cérébrales au cours d'une intervention chirurgicale déclenche chez le sujet des sentiments de peur ou d'angoisse. Le système limbique servirait de relais d'intégration du signifiant du stimulus externe ; l'information est transmise à l'hypothalamus qui guide ensuite le comportement émotionnel externe et le comportement moteur adapté. Les structures du prosencéphale permettent la compréhension et l'inhibition des émotions.



**Fig. 38.1**  
Organisation du système limbique.

Les substances psychotropes modifient l'humeur de la simple euphorie (amphétamines) à des états hallucinatoires (LSD). Des molécules ont été "NADJI 85"



développées de structure proche, afin de diminuer certains symptômes liés à des troubles de l'humeur comme la dépression ou des états psychiatriques comportant des hallucinations ou des troubles du cours de la pensée comme la schizophrénie ; en effet, la dépression est associée à des taux faibles de certains neurotransmetteurs comme la sérotonine, et la schizophrénie à des taux élevés de certains neurotransmetteurs comme la dopamine.

## II. Apprentissage et mémoire

L'apprentissage est l'acquisition et la mise en réserve de l'information par suite de l'expérience. Les notions de punition et de récompense conditionnent en partie l'apprentissage. La mémoire est la mise en réserve de ces informations. La trace mnésique correspond à la modification des circuits neuronaux entre le stimulus et le comportement qui en résulte.

La mémoire peut être définie par sa durée : la mémoire immédiate dure quelques secondes, la mémoire à court terme dure de quelques secondes à quelques minutes en opposition à la mémoire à long terme qui peut durer des années. La consolidation de la mémoire est le processus qui permet le transfert des informations de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme. Ceci correspond au transfert d'un compartiment mnésique à l'autre qui s'effectue par des opérations de codage régies selon certaines règles permettant le rappel des informations. L'hippocampe est la structure principale impliquée dans ces phénomènes.

La mémoire immédiate implique l'activation des mécanismes d'attention, la confrontation avec les données engrangées dans la mémoire à long terme et l'information sensorielle ou verbale qui lui est associée. L'information est alors analysée et stockée ou non dans la mémoire à long terme. Elle est codée dans certaines régions des lobes frontaux et la dopamine est le neurotransmetteur associé à ces processus. L'oubli pathologique est classé en amnésie antérograde qui est l'incapacité à fixer un nouveau souvenir (anomalie de la consolidation) et en amnésie rétrograde en cas de difficulté à retrouver des informations dans la mémoire à long terme. Les lésions bihippocampiques ou des deux corps mamillaires empêchent l'encodage, soulignant leur rôle dans l'élaboration ou le rappel de nouveaux souvenirs. Le lieu de stockage des souvenirs se fait dans d'autres zones plus spécialisées du cortex cérébral.

La mémoire à long terme est dépendante du glutamate, de l'acétylcholine et de la noradrénaline, mais aussi d'hormones comme l'ACTH (hormone corticotrope) qui est libérée lors d'expériences stressantes.

Dans la mémoire à long terme on distingue la mémoire verbale (ou déclarative ou sémantique) et la mémoire procédurale. La première sert au souvenir des faits et des événements et la mémoire procédurale des séries d'actions motrices à accomplir (comme la pratique de la bicyclette). Les structures activées lors de la mémoire verbale sont l'hippocampe et les zones du cortex associées au cortex limbique. Le cervelet, les noyaux gris de la base et le cortex prémoteur participent aux processus liés à la mémoire procédurale ; l'amygdale participe aux processus liés à la mémoire émotionnelle.

La consolidation de la mémoire fait appel à des modifications cellulaires et moléculaires des neurones impliqués : le phénomène de potentiation à long terme (PLT) regroupe les modifications résultant de l'activation électrique répétée de mêmes neurones. Elle correspond à une augmentation



Le langage est appelé hémisphère dominant et est le plus souvent l'hémisphère gauche chez le droitier tandis que l'hémisphère droit est appelé hémisphère mineur. Le langage regroupe la conceptualisation des idées, leur expression orale ou écrite et la mémoire verbale récente. Certaines phases peuvent manquer comme la lecture ou l'écriture (analphabétisme) ou l'expression orale (langage des sourds).

■ Chez le gaucher, les fonctions du langage semblent réparties dans les deux hémisphères.

L'hémisphère gauche se spécialise également dans l'analyse séquentielle des événements. L'hémisphère droit analyse l'information comme une entité dans son ensemble, comme l'orientation spatiale ou la reconnaissance d'un visage. Les souvenirs verbaux sont traités dans l'hémisphère gauche et les souvenirs non verbaux dans l'hémisphère droit. Cette dominance cérébrale peut aussi être soumise à une certaine plasticité au cours des premières années de la vie et ce jusqu'à l'adolescence.

À l'intérieur du cerveau des zones sont spécialisées pour écouter les mots, les lire, les dire et les produire. L'aphasie désigne la perturbation du langage qui n'est pas liée à une paralysie des muscles phonatoires. On distingue différents types d'aphasie en fonction de la zone qui est touchée. Ainsi, une lésion de l'aire de Wernicke située dans le lobe temporal entraîne une aphasie qui touche surtout la compréhension alors même que l'audition est intacte. L'aphasie de Wernicke est une aphasie sensorielle dont la lésion siège près du cortex auditif. Le patient utilise des mots déformés (paraphasies), des nouveaux mots (néologismes) pouvant aboutir à un jargon. Une lésion dans l'aire de Broca située dans le pied de F3 du lobe frontal entraîne une aphasie qui touche l'expression de la parole alors même que la compréhension est relativement préservée. L'aphasie de Broca est une aphasie motrice, la lésion causale siège en avant du cortex moteur qui commande les muscles du larynx, de la bouche et de la face, essentiels à l'articulation des mots.

## POINTS CLÉS

- ▶ L'état d'éveil, de sommeil et les altérations de la conscience s'enregistrent sur l'électroencéphalogramme.
- ▶ Des régions spécialisées du cerveau sont impliquées dans l'attention, la motivation, les émotions, dans les processus mnésiques et le langage. Ces fonctions sont susceptibles d'apprentissage. Il existe une latéralisation hémisphérique qui conditionne la localisation des fonctions du langage.



## E N T R A Î N E M E N T

## QCM

**1. Quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?**

- A.** les fibres véhiculant l'information sensorielle pénètrent dans la moelle épinière par la corne postérieure.
- B.** les fibres efférentes pénètrent dans la moelle épinière par la corne postérieure.
- C.** les ganglions sont des amas de corps cellulaires regroupés dans le système nerveux central.
- D.** le myotome définit la projection corporelle de la racine ventrale.
- E.** certains noyaux du tronc cérébral ont un rôle majeur dans l'éveil.

**2. À quel(s) niveau(x) du système nerveux tous les types d'information sensorielle somatique consciente sont-ils représentés du côté controlatéral ?**

- A.** la moelle épinière.
- B.** le bulbe.
- C.** la protubérance.
- D.** le thalamus.
- E.** le cortex

**3. À quel(s) type(s) d'altération vous attendez-vous dans le cas d'une section complète de l'hémimoelle droite en regard de la vertèbre D10 ?**

- A.** abolition de la sensibilité thermoalgique de l'ensemble de l'hémicorps droit.
- B.** abolition de la motricité du membre inférieur droit.
- C.** abolition du tact grossier du membre inférieur droit.
- D.** abolition de la sensibilité thermoalgique du membre inférieur gauche.
- E.** abolition de la kinesthésie du membre inférieur droit

**4. À propos des voies de la douleur, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?**

- A.** elles sont véhiculées par les fibres de conduction rapide de type A $\beta$ .
- B.** les fibres afférentes se projettent sur la corne postérieure.
- C.** les fibres afférentes provenant du système nerveux périphérique et se projetant dans la moelle ont les enképhalines pour neuromédiateur.
- D.** le contrôle de la douleur s'effectue au niveau périphérique par l'intermédiaire d'interneurones inhibiteurs avec les enképhalines pour neuromédiateur.
- E.** les collatérales des fibres A $\alpha$  et A $\beta$  ont un rôle activateur sur les interneurons de la substance gélatineuse de Rolando.

**5. À propos du goût, quelle(s) est (sont) la (les) proposition(s) exacte(s) ?**

- A.** les cellules réceptrices sont des terminaisons neuronales.
- B.** la transduction fait intervenir des seconds messagers.
- C.** les projections centrales sont ipsilatérales.
- D.** il existe des projections secondaires au bulbe olfactif.
- E.** les fibres afférentes sont principalement véhiculées par les fibres du VII et du IX.

**6. Quels sont les mécanorécepteurs impliqués dans la sensation vibratoire ?**

- A.** les corpuscules de Meissner.
- B.** les corpuscules de Pacini.
- C.** les corpuscules de Ruffini.
- D.** les disques de Merkel.
- E.** les organes tendineux de Golgi.

# Réponses aux QCM



## Physiologie respiratoire – partie III

1. A B C D E
2. A B C D E
3. A B C D E
4. A B C D E
5. A B C D E
6. A B C D E
7. A B C D E
8. A B C D E
9. A B C D E
10. A B C D E
11. A B C D E
12. A B C D E
13. A B C D E
14. A B C D E
15. A B C D E
16. A B C D E
17. A B C D E
18. A B C D E
19. A B C D E
20. A B C D E
21. A B C D E
22. A B C D E
23. A B C D E
24. A B C D E
25. A B C D E
26. A B C D E
27. A B C D E

## Réponses aux QCM

19. A B C D E

20. A B C D E

## Physiologie endocrinienne – partie VII

1. A B C D E

La GH est une hormone peptidique, dont la sécrétion est maximale pendant le sommeil à ondes lentes (c'est la sécrétion du cortisol qui est maximale le matin, juste avant le réveil). Sa sécrétion est stimulée par la GH-RH hypothalamique (GnRH stimule la sécrétion de FSH et LH hypophysaires).

2. A B C D E

La prolactine est une hormone antéhypophysaire dont la sécrétion est en permanence freinée par la dopamine (donc si on bloque l'action de la dopamine, on observe une augmentation – par défreination – de la sécrétion de prolactine). La sécrétion de prolactine est augmentée au cours de l'allaitement (et non pas de l'alitement).

3. A B C D E

La sécrétion d'ACTH est sous le contrôle du CRH hypothalamique. Quand le cortisol inhibe la sécrétion hypophysaire d'ACTH c'est par un rétrocontrôle négatif.

4. A B C D E

L'ADH est une hormone peptidique, posthypophysaire dont le site d'action principal est le rein où elle augmente la réabsorption de l'eau libre. Sa sécrétion est stimulée par toute hyperosmolarité plasmatique, l'hypovolémie pouvant conduire à une situation d'hyperosmolarité plasmatique.

5. A B C D E

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle d'« activateurs métaboliques ». Leur insuffisance de production induira un ralentissement de tous les métabolismes. Sur le plan viscéral, toutes les grandes fonctions seront aussi ralenties (fonction cardiaque, motricité digestive...).

6. A B C D E

Il existe une hypothyroïdie avec une TSH augmentée. Du fait de la diminution de production par la thyroïde de  $T_3$  et  $T_4$  le rétrocontrôle exercé par ces hormones sur l'hypophyse est levé d'où une augmentation de la TSH. Ce qui signifie que l'hypothyroïdie est due à une anomalie de fonctionnement de la thyroïde. Si l'hypothyroïdie était d'origine hypophysaire, l'anomalie initiale viendrait de la production de TSH qui serait abaissée, induisant secondairement une diminution de production par la thyroïde de  $T_3$  et  $T_4$  (par stimulation insuffisante par la TSH) : on aurait alors le profil biologique suivant : TSH diminuée et  $T_3$  et  $T_4$  diminuées.

7. A B C D E

8. A B C D E

Le glucose rentre dans la cellule  $\beta$  grâce à un transporteur spécifique : GLUT-2 (GLUT-4 est le principal transporteur sensible à l'insuline : il est présent dans les cellules musculaires squelettiques et le tissu adipeux).

9. A B C D E

C'est la médullosurrénale qui sécrète les catécholamines. Parmi les hormones corticosurréaliennes (cortisol, aldostérone, androgènes surréaliens dont la DHEA), seul le cortisol exerce un rétrocontrôle sur la production hypothalamique de CRH et sur la production hypophysaire d'ACTH.

10. A B C D E

L'aldostérone est une hormone stéroïdienne dont la sécrétion est principalement sous le contrôle du système rénine-angiotensine.

11. A B C D E





# Index

## A

- Accommodation, 45
- Acétylcholine, 66, 69-70, 90, 159, 181, 249, 268
- Acétylcholinestérase, 66, 70
- Acide
  - 7-oxolithocholique, 279
  - $\alpha$  linoléique, 38
  - acétique, 285
  - aminé, 215, 219, 274-276, 279-280, 284-285
  - - essentiel, 37
  - - libre, 282
  - arachidonique, 38
  - biliaire, 279
  - - primaire, 279
  - - secondaire, 279
  - - tertiaire, 279
  - butyrique, 282
  - chlorhydrique, 269, 271, 282
  - cholique, 279
  - désoxycholique, 279
  - faible, 216
  - fixe, 230
  - folique, 283
  - gamma-amminobutyrate, 69
  - glucuronique, 232, 278-279
  - gras, 274-275, 283
  - - essentiel, 37
  - - libre, 277
  - - non saturé, 38
  - - volatil, 282, 285
  - lactique, 34, 63
  - linoléique, 38
  - lithocholique, 279
  - nucléique, 273-274
  - sulfolithocholique, 279
  - urique, 215
  - ursodésoxycholique, 279
  - vanyl-mandélique, 332
  - volatil, 230, 232
- Acidification, 275
- Acidité titrable, 234
- Acidose, 63, 228, 230, 233-235
  - métabolique, 236
  - respiratoire, 236
  - tubulaire rénale, 233, 235-236
- Acini, 266, 272
- ACTH, 12
- Actine, 53, 55, 57-58
- Actine-myosine, 163
- Action dynamique spécifique des aliments, 31
- Activation parasympathique, 271
- Activité musculaire, 31, 33
- Adaptation, 365
- Adénosine
  - diphosphate, 25
  - triphosphatase (ATPase), 59
  - triphosphate (ATP), 16, 25, 34, 53
- Adénylyl cyclase, 15
- ADH, 12, 216, 223, 239
- ADP, 59
- Adrénaline, 13, 69, 91, 159, 161, 181, 331
- Adventice, 173
- Aérobie, 63
- Afférence, 268
  - sensitive, 253
- Âge, 35
- Agnosie, 375
- Agueusie, 381
- Air avalé, 285
- Aire
  - associative, 361
  - de Broca, 400
  - de Wernicke, 400
  - motrice supplémentaire, 388
  - primaire, 361
- Albumine, 276, 278
- Alcalose, 228, 233, 235
  - métabolique, 236
  - respiratoire, 236
- Aldostérone, 181, 184, 205, 221, 223, 228, 235, 239, 285, 322
- Alginate, 284
- Aliment, 266, 272
- Alimentation, 31, 39-40
- Allodynie, 367



## Physiologie

- Alpha-amylase, 268, 281
    - pancréatique, 274
  - Alvéole, 106
  - Amidon, 268-269, 281
  - Amine, 69
    - volatil mitogène, 285
  - Aminoacidurie, 215
  - Ammoniac, 216, 285
    - NH<sub>3</sub>, 235
  - Ammoniaque, 278
  - Ammoniurie, 235
  - Amnésie
    - antérograde, 398
    - rétrograde, 398
  - AMP cyclique, 274
  - AMPC, 3
  - Ampoule, 379
    - de Vater, 273
  - Amygdale, 361
  - Anabolisme, 29
  - Anaérobie, 34, 63, 285
  - Analyse cytoarchitectonique de Brodmann, 361
  - Androstènedione, 322
  - Anémie macrocytaire, 270
  - ANF, 239
  - Angiotensine II, 181, 205
  - Angle de Treitz, 283
  - Anion
    - indosé, 78
    - organique, 79
  - Anopsie, 374
  - Anosmie, 381
  - Antéhypophyse, 294
  - Antérolatéral, 369
  - Antre, 269
  - Anus, 245, 284
  - Aorte, 173
  - AP-1, 19
  - Aphasie, 400
  - Apoprotéine, 277, 283
  - Apoptose, 20
  - Appareil juxtaglomérulaire, 201, 326
  - Apport
    - acide
      - – fixe, 229
      - – volatil, 229
    - alcalin, 229
    - calorique, 37
    - potassique, 228
    - sodé, 228
  - Apprentissage, 398
  - Aptitude, 34
  - Aquaporine, 85, 222
  - Arachnoïde, 356
  - Arborisation terminale, 42
  - Arc réflexe, 159
  - Artère, 173
    - coronaire, 159, 186
    - épocardique, 159
    - intramyocardique, 159
    - pulmonaire, 108, 124
  - Artériole, 174-175
  - Aryténoïde, 250
  - Arythmie, 167
    - respiratoire, 180
  - Aschoff-Tawara, 162
  - Aspartate, 69, 282
  - Astéréognosie, 366
  - Astrocyte, 52
  - ATP, 55, 59, 63, 139
  - Atropine, 91
  - Attention, 396
  - Audition, 376
  - Auerbach (plexus d'), 90
  - Auscultation, 165
  - Autorégulation, 187, 204, 211
  - Autotrophe, 25
  - Axe corticotrope, 323
    - ACTH, 323
    - CRH, 323
    - rétroaction, 323
    - rétrocontrôle, 323
    - rythme
      - – circadien, 324
      - – nyctéméral, 324
    - stress, 325
  - Axone, 41-43, 50-51, 356
    - myélinisé (ou myélinique), 42, 51
    - non myélinisé (ou amyélinique), 42, 51
  - Azote, 285
  - Azotémie, 193, 215
- B**
- Bactérie
    - colique, 278-279, 282
  - Bainbridge (réflexe de), 184
  - Balance
    - externe du potassium, 226
    - interne du potassium, 226
  - Bande
    - A, 54, 58
    - I, 54
  - Bandelette optique, 374
  - Barorécepteur, 183

- Baroréflexe, 180, 183-184  
 Barrière hémato-encéphalique, 362  
 Base faible, 216  
 Bâtonnet, 373  
 Bérubéri, 39  
 Berthelot (bombe de), 27  
 Besoin en énergie, 37  
 Bêtabloquants, 161  
 Bêta-oxydation, 277  
 Bezold-Jarisch (réflexe de), 184  
 Bicarbonate, 135, 218-219, 232, 267, 270, 272-274, 280, 285  
 Bicarbonatémie, 79, 233, 236  
 Bicarbonaturie, 233  
 Bilan  
 – de l'eau, 194  
 – des acides et des alcalins, 229  
 – du potassium, 226  
 – électrolyte, 194  
 – électrolytique sanguin, 78  
 – hydrique, 81  
 – potassique, 82  
 – sodé, 82, 238  
 Bile, 276-277, 279  
 Bilirubine, 278  
 – conjuguée, 278  
 Biliverdine, 278  
 Binéphrectomie expérimentale, 193  
 Bioénergétique, 25  
 Biotransformation, 278  
 Bol alimentaire, 272  
 Bombe de Berthelot, 27  
 Bombésine, 275  
 Bordure en brosse, 273, 281-284  
 Bouche, 245, 266  
 Bouton terminal, 42, 65  
 Bowditch, 163  
 Bradycardie, 179  
 Bronche, 105  
 Bronchiole, 106  
 Bruit cardiaque, 165  
 Bulbe rachidien, 268, 359  
 Burdach (faisceau de), 357  
 Butyrique, 285
- C**
- Ca<sup>2+</sup>, 3, 163  
 Ca<sup>2+</sup>-ATPase, 58, 284  
 Cadhérine, 3  
*Cænorhabditis elegans*, 20  
 Cajal (cellule de), 248  
 Calcémie, 79  
 Calcitonine, 12  
 Calcium, 160, 165, 273, 284, 307  
 – binding protein, 284  
 – ionisé, 307  
 – libre, 267  
 Calcul de cholestérol, 280  
 Calorimètre, 26  
 Calorimétrie, 26, 29  
 – directe, 26  
 – fractionnelle, 27  
 – globale, 26  
 – indirecte, 27  
 Canal, 48-50, 66  
 – calcique  
 – – lent, 160  
 – – voltage-dépendant, 163  
 – chloré, 273-274  
 – collecteur, 221, 227  
 – de fuite, 44  
 – de Wirsung, 273  
 – excréteur, 267  
 – hépatique, 276  
 – ionique, 44, 267  
 – K<sup>+</sup>, 15  
 – potassique, 160, 181  
 – semicirculaire, 379  
 – sodique voltage-dépendant, 160  
 Canalicule  
 – biliaire, 276  
 – sécrétoire, 269  
 Capacitance, 154  
 Capacité  
 – de diffusion, 130-131  
 – inspiratoire, 116  
 – pulmonaire totale, 116  
 – résiduelle fonctionnelle, 117  
 – vitale, 114, 116  
 Capillaire, 174-175  
 – glomérulaire, 203  
 – péricubulaire, 203  
 Caractéristique anthropométrique, 35  
 Carbachol, 71  
 Carboxypeptidase, 274  
 Carte rétinotopique, 375  
 Cascade de l'oxygène, 133, 138  
 Catabolisme, 29  
 Catécholamine, 10, 173, 179-180, 331  
 CCK, 275  
 Ced-3, 21  
 Ced-4, 21  
 Ced-9, 21  
 Cellule  
 – à histamine, 270



## Physiologie

- à mucus, 267-270, 284
- absorbante, 284
- acineuse, 274
- amacrine, 373
- automatique, 158, 160-161, 165
- bipolaire, 373
- caliciforme, 281
- canalaire, 268, 273
- - pancréatique, 274
- complexe, 375
- contractile, 160
- D, 270
- de Cajal, 248
- de Merkel, 367
- de Paneth, 281
- de Purkinje, 391
- de Renshaw, 385
- de Schwann, 42, 52, 70
- ECL, 270
- endocrine, 269-270, 273-274, 285
- endothéliale, 158
- *enterochromaffin-like*, 269
- épithéliale, 213
- étoilée, 361
- fibroblaste, 158
- G, 270
- ganglionnaire, 373
- gliale, 41, 52
- horizontale, 373
- hypercomplexe, 375
- M, 281
- musculaire, 44, 53, 158
- - lisse, 158
- myocardique, 160
- myoépithéliale, 267
- nerveuse, 41, 43-44, 50
- nodale, 158
- oxyntique, 270
- pacemaker, 162
- pariétale, 269, 271
- - gastrique, 283
- principale, 269
- pyramidale, 361
- simple, 375
- transitionnelle, 158
- zymogène, 267-268, 273
- Cellulose, 281-282
- Centre, 183
  - pneumotaxique, 143
  - respiratoire, 142
  - - bulbaire, 142
  - - pneumotaxique, 142
- Chaîne
  - ganglionnaire latérovertébrale, 89
  - prévertébrale, 89
  - respiratoire, 139-140
  - sympathique latérovertébrale, 268
- Chaleur, 64
  - d'activation, 64
  - initiale, 64
  - raccourcissement, 64
  - récupération, 64
  - relaxation, 64
  - retardée, 64
- Champ
  - récepteur, 364
  - visuel, 372
- Charge hydrique, 221
- Charge-vitesse, 164
- Chaud, 31
- Chémorécepteur, 184, 268
  - central, 143-144
  - périphérique
    - - aortique, 145
    - - carotidien, 145
- Chénodésoxycholique, 279
- Chiasma optique, 374
- Chlore, 220, 267, 273-274, 285
- Chlorémie, 79
- Choc de pointe, 165
- Cholécystokinine, 249, 274
- Cholestérol, 274, 277, 279, 282
  - acyl-transférase, 277
  - ester hydrolase, 274
  - estérase, 282
- Cholinomimétique, 71
- Chronaxie, 45
- Chronotropisme, 159
- Chylifère central, 281
- Chylomicron, 283
- Chymotrypsine, 274
- Chymotrypsinogène, 273
- Circulation, 175
  - artérielle, 174
  - capacitive, 176
  - capillaire, 175
  - coronaire, 186
  - de retour, 176
  - lymphatique, 177, 283
  - pulmonaire, 124, 126, 154, 157, 186
  - rénale, 201
  - sanguine, 155, 283
  - systémique, 154, 157, 174
  - veineuse, 176

- Citerne terminale, 56
- Classe d'aliment, 39
- Classification des fibres nerveuses, 42
- Clearance
  - de l'acide para-amino-hippurique ou PAH, 198
  - de l'eau libre (C. H<sub>2</sub>O), 225
  - de l'inuline, 198
  - de la créatinine endogène, 210
  - du glucose, 198
  - du PAH, 202
  - maximale de l'urée, 215
  - osmolaire (C. Osm), 225
  - rénale, 196
- Climalyse, 45
- CO<sub>2</sub>, 135, 145
  - plasmatique total, 136
- Cochlée, 376
- Cockcroft et Gault (formule de), 210
- Coefficient
  - d'ultrafiltration, 207-208
  - d'utilisation digestive, 28
- Colipase, 274
- Collagène, 158, 173
- Côlon, 245, 279-280, 283-284
- Colonne viscéromotrice, 89
- Coma, 395
  - urémique, 193
- Commissure, 360
- Communication
  - interauriculaire, 157
  - interventriculaire, 157
- Compartiment, 72
  - intracellulaire, 81
- Compensation, 236
- Compliance, 113-114, 154, 181-182
  - paroi thoracique, 115
  - poumon, 115
  - pulmonaire, 118
  - système respiratoire, 115
- Comportement émotionnel, 397
- Composé phosphoré, 34
- Composition corporelle, 36
- Concentration, 74, 223
  - électrolytique, 74
- Conductance, 48
- Conduction, 26, 32-33, 51, 162
  - indifférente, 51
  - isolée, 51
  - nerveuse, 50
  - saltatoire, 51
  - sans décrétement, 51
  - unidirectionnelle, 51
  - vitesse, 51
- Cône, 373
- Cône d'implantation, 42
- Conjugaison, 278-279
- Conscience, 394
- Conservation des bicarbonates filtrés, 232
- Consolidation, 398
- Consommation
  - dioxygène, 27, 125
  - – (VO<sub>2</sub>), 28
  - maximale dioxygène (VO<sub>2</sub> max), 34
  - rénale d'oxygène, 203
- Contractilité, 59, 162-163, 165, 168, 170
- Contraction, 60, 165, 248
  - auxotonique, 163-164, 168
  - isométrique, 60, 162, 168
  - isotonique, 60, 163
  - isovolumique, 168, 170
  - musculaire, 53, 57
  - vitesse, 61, 63
- Contracture musculaire, 58
- Convection, 26, 32-33
- Corde vocale, 250
- Cordon
  - antérieur, 358
  - latéral, 357
  - postérieur, 357
- Corne
  - antérieure, 358
  - latérale, 358
  - postérieure, 358
- Corps
  - calleux, 360
  - cellulaire, 42-44, 50
  - cétonique, 39
  - de l'œsophage, 251-252
  - gastrique, 269
- Corpuscule
  - de Meissner, 367
  - de Ruffini, 367
  - profond de Pacini, 367
- Correction, 231, 236
- Cortex
  - associatif secondaire, 388
  - latéral, 361
  - médial, 361
  - moteur primaire, 388
  - pariétal postérieur, 388
  - prémoteur, 388
  - somesthésique primaire, 388
  - strié, 375



## Physiologie

- visuel primaire, 375
  - Corti (organe de), 377
  - Cortisol, 223, 322
  - Couche
    - aqueuse non agitée, 283
    - circulaire interne, 247
    - des cellules granulaires, 391
    - moléculaire, 391
  - Couplage excitation-contraction, 53, 57
  - Courant ionique, 160
  - Courbe, 170
    - de fonction rénale chronique, 238
    - de poids, 76
    - dite pression-natriurèse, 238
    - intensité-durée, 45
    - pression-volume, 114
  - Créatine
    - phosphate, 25, 34, 55, 63
    - phosphokinase, 63
  - Créatinine, 193, 216
  - Créatininémie, 212
  - Crête ampullaire, 379
  - CRH (corticotropin releasing hormone), 12, 69, 292
  - Croissance, 35
  - Crypte, 280, 284
    - intestinale, 284
  - Cupule, 379
  - Curare, 71, 91
  - Cycle
    - cardiaque, 165
    - de l'urée, 278
    - entérohépatique, 279
  - Cystatine, 268
    - C, 212
  - Cytochrome, 278
    - P450, 278
  - Cytokine, 5
- D**
- DAG, 15
  - De Graaf (ovaire de), 335
  - Débit, 119, 154
    - cardiaque, 78, 125, 155, 170-171, 182
    - coronaire, 160, 186
    - de filtration glomérulaire, 198, 210, 218, 223
    - instantané, 119-120
    - moyen, 119
    - plasmatique rénal, 202
    - – effectif, 198
    - – total, 203
  - sanguin, 155, 171
  - – rénal, 202
  - Dégénérescence wallérienne, 43
  - Déglutition, 249, 266, 269
  - Déhydroépidandrostérone (DHEA), 322
  - Délai synaptique, 66
  - Demi-relaxation, 61
  - Dendrite, 42
  - Densitométrie, 28
  - Dénutrition, 275
  - Dépense énergétique de fond
    - condition basale de mesure, 30
    - facteur de variation, 30
    - technique de mesure, 30
  - Déplétion potassique, 228
  - Dépolarisation, 46, 48, 160, 162, 165-167, 171
  - Dépression à long terme, 399
  - Dérivation
    - électrocardiographique, 166
    - précordiale, 166
    - unipolaire, 166
  - Dérivé méthoxylé, 332
  - Dermatome, 358
  - Déséquilibre hydroélectrolytique, 72
  - Desmosome, 158
  - Détresse respiratoire du nouveau-né, 118
  - Dettes d'oxygène, 34
  - Dextrine, 282
  - Diabète, 215
    - bicarbonaté, 233
    - dit rénal, 215
    - insipide, 224
    - sodé, 223
    - sucré, 215
  - Diaphragme, 111-112
  - Diastasis, 170
  - Diastole, 165, 168
  - Diencéphale, 359
  - Différence
    - alvéolo-artérielle en oxygène, 129
    - artérioveineuse, 171
  - Diffusion, 84, 130, 175, 283
    - alvéolocapillaire, 130
    - non ionique ou piégée, 216
    - piégée ou non ionique des bases faibles, 235
  - Digestion, 245, 272, 275, 279
    - des lipides, 279
  - Dilution, 221
  - Dilution-concentration des urines, 219, 223
  - Dipeptide, 282

- Dipôle cardiaque, 165  
 Disaccharide, 282  
 Disque  
 – de Merkel, 367  
 – intercalaire, 158  
 Distensibilité, 154  
 Distension  
 – élastique, 108, 115  
 – gastrique, 271, 275  
 Diurèse interrompue ou *stop-flow*, 199  
 Diurétique  
 – de l'anse (furosémide), 220  
 – thiazidique, 221  
 DLO<sub>2</sub>, 130-131  
 DME 25-75 %, 120  
 Donnan (équilibre de), 44  
 Dopamine, 69, 268, 331  
 Doppler, 154, 175  
 – cardiaque, 171  
 Douleur, 43  
 Dromotropisme, 159  
 Du Bois (formule de), 30  
 Ductule  
 – biliaire, 276  
 – pancréatique, 273  
 Duodénum, 245, 272-274, 276, 280, 282  
 Dure-mère, 356  
 Dismétrie, 390  
 Dystrophine, 56
- E**
- Eau, 72-73, 85, 218-219, 221, 266, 274, 280, 283  
 – aquaporine, 267  
 – totale, 76  
 Échange  
 – d'ion H<sup>+</sup> extracellulaire, 230  
 – par contre-courant, 220  
 – par diffusion, 83  
 – par filtration-réabsorption, 83  
 – sang-tissus, 175  
 – transcapillaire, 83  
 Échangeur Cl<sup>-</sup>/CO<sub>3</sub>H<sup>-</sup>, 273  
 Échappement rénal, 228  
 Échocardiographie, 171  
 Écoulement  
 – d'un fluide  
 – – laminaire, 153  
 – – turbulent, 153  
 – de l'air, 111  
 – des gaz, 119  
 – – laminaire, 119  
 – – turbulent, 119
- Efférence  
 – parasympathique, 268  
 – sympathique, 268  
 Effet  
 – élémentaire, 220  
 – shunt, 128  
 – Venturi, 153, 175  
 – Windkessel, 174  
 EGF (*epidermal growth factor*), 17-18, 268  
 Eicosanoïde, 5  
 Einthoven, 166  
 Élasticité, 162  
 Élastique, 59  
 Électrocardiogramme (ECG), 166-167  
 Electroencéphalogramme, 394  
 Électrolyte, 266, 280, 283  
 Électromécanique, 163  
 Électromyographie, 57  
 Électrostimulation, 372  
 Émail, 269  
 – dentaire, 268  
 Émotion, 397  
 Émulsion, 272, 282  
 Encéphale, 359  
 Enclume, 376  
 Endocarde, 157  
 Endocardite, 157  
 Endocrine, 281  
 Endolymphe, 377  
 Endopeptidase, 274  
 Endorphine, 69  
 Endothéline, 12  
 – 1, 181  
 Endothélium, 173, 180  
 Endothermique, 29  
 Énergie, 63, 153  
 – cinétique, 153  
 – hydrostatique, 153  
 – pression, 153  
 – totale, 153  
 Enképhaline, 69  
 Entérocyte, 270, 273, 281-282  
 Entérokinase, 273  
 Entérorécepteur, 366  
 Entraînement, 36, 56  
 Entropie, 25  
 Enzyme  
 – de conversion de l'angiotensine, 327  
 – digestive, 273  
 – lipolytique, 274  
 – pancréatique, 272-273  
 – protéolytique, 273



## Physiologie

- Épaisseur, 130
  - Épicarde, 157
  - Épiglotte, 250
  - Épithélium
    - biliaire, 279
    - colique, 284
    - ductulaire, 267
    - gastrique, 269
    - intestinal, 274, 281
  - Équation de Henderson-Hasselbalch, 231
  - Équilibre, 379
    - acidobasique, 229-230
    - azoté, 37
    - de Donnan, 44
    - glomérulotubulaire, 223
    - hydroélectrolytique, 72, 81, 214
  - Équivalent calorique, 28
    - moyen, 28
  - Ergomètre, 34
  - Érythropoïèse, 269
  - Espace mort, 106, 123
    - alvéolaire, 123, 128
    - anatomique, 123
    - total, 123
  - Estomac, 245, 251, 272, 282
  - Éthanol, 283
  - Étrier, 376
  - Évaporation, 26, 32-33
  - Excitabilité, 44-45
  - Excitant, 44
  - Excitation-contraction, 163
  - Excrétion
    - des urines, 196
    - fractionnelle, 199
    - hydrique, 224
    - sodée, 224
  - Exercice, 131
    - musculaire, 128
  - Exocytose, 267, 270, 283
  - Exopeptidase, 274
  - Exothermique, 29
  - Expérience de Marey, 174
  - Expiration, 110-111
    - forcée, 119-120
  - Extérorécepteur, 366
  - Extrachaleur postprandiale, 31
  - Extraction du PAH, 202
- F**
- Facteur
    - de croissance, 276
    - – EGF, 17-18, 268
    - de transcription, 18
  - du complexe prothrombinique, 276
  - intrinsèque, 269, 272, 283
  - natriurétique
    - – atrial, 184
    - – auriculaire, 223
  - Faisceau, 360
    - corticospinal
    - – latéral, 389
    - – ventral, 389
    - de Burdach ou cunéiforme, 357
    - de Goll ou gracile, 357
    - de His, 162, 167
    - réticulospinal, 390
    - spinothalamique, 368-369
    - tectospinal, 390
    - vestibulospinal, 390
  - Fascia adherens, 158
  - Fascicule, 360
  - Femme enceinte, 85
  - Fenêtre
    - ovale, 376
    - ronde, 377
  - Fente
    - sous-neurale, 69
    - synaptique, 65, 71
  - Fer, 278, 284
  - Fermentation, 285
  - Ferritine, 284
  - Ferroportine, 284
  - Fibre, 49
    - amyélinique, 50
    - de type I, 57
    - de type II, 57
    - extrafusale, 384
    - intrafusale, 384
    - musculaire, 53, 56-57
      - – de type I, 56, 60
      - – de type II, 56, 60
    - – lisse, 247
    - myélinisée, 49
    - nerveuse, 43, 45, 48, 51, 248
  - Fibrinogène, 276
  - Fick (principe de), 125, 170
  - Filament
    - épais, 54
    - fin, 54
  - Filtrabilité des molécules, 209
  - Filtration glomérulaire, 196, 207, 216
  - Filtre glomérulaire, 208-209
  - Fistule
    - gastrique, 272
    - œsophagienne, 272

- Flore bactérienne, 285  
 Foie, 276-277, 279, 282  
 Folate conjugase, 283  
 Folylmonoglutamate, 283  
 Fonction  
 – d'épuration sélective, 194  
 – endocrine, 184, 194  
 Force  
 – de rétraction, 107  
 – de tension superficielle, 117  
 – motrice, 111  
 – musculaire, 57  
 Formation réticulée, 360  
 Formule  
 – de Cockcroft et Gault, 210  
 – de Du Bois, 30  
 – de Lian, 182  
 Fraction  
 – d'éjection, 180  
 – de filtration, 210, 223  
 – rénale, 202  
 Frank-Starling, 164, 170  
 Fréquence cardiaque, 170, 179  
 – intrinsèque, 179  
 Froid, 31  
 Fructose, 282  
 FSH, 12  
 Fuseau neuromusculaire, 43, 367, 384
- G**
- Gaine de myéline, 42, 51  
 Galactose, 276, 282  
 Ganglion, 248, 356  
 – de Scarpa, 380  
 – lymphatique, 177  
 – otique, 268  
 – sous-maxillaire, 268  
 – spiral, 377  
 Ganglioplégique, 91  
 Gastrectomie, 270  
 Gastrine, 270, 272  
*Gastrin-releasing peptide*, 272  
 Gastrite atrophique, 270  
*Gate control*, 371  
 Gaz  
 – carbonique, 27, 282, 285  
 – intestinal, 285  
 Génération d'ions H<sup>+</sup>, 232  
 GH, 12  
 GHBP (*growth hormone binding protein*), 294  
 GH-RH, 12  
 GH-RH (*GH-releasing hormone*), 292
- Glande  
 – annexe, 245  
 – corticosurrénale, 321  
 – – zone fasciculée, 322  
 – – zone glomérulée, 322  
 – – zone réticulée, 322  
 – endocrine, 272  
 – exocrine, 272  
 – médullosurrénale, 321  
 – oxyntique, 269  
 – parathyroïde, 308  
 – parotide, 266, 268  
 – pylorique, 269-270  
 – salivaire  
 – – majeure, 266  
 – – mineure, 267  
 – sous-maxillaire, 266, 268  
 – sublinguale, 266, 268  
 – sudoripare, 34  
 – surrénale, 321  
 Globus pallidus, 392  
 Glomérulopathie, 212  
 Glossopharyngien, 145, 268  
 Glucagon, 12, 272, 276, 313  
 Glucide, 39, 63, 273, 285  
 Glucocorticoïde, 322  
 Glucose, 63, 214, 219, 276, 280, 282, 317  
 – 6-phosphate, 276  
 GLUT-2, 282  
 GLUT-4, 317  
 GLUT-5, 282  
 Glutamate, 69  
 Glutamine, 235, 278, 282  
 – synthase, 278  
 Glutathion, 279  
 Glycémie, 214  
 Glycine, 69, 279  
 Glycocalyx, 281  
 Glycogène, 55, 63, 276, 282  
 Glycogénolyse, 276  
 Glycolytique, 273  
 Glycoprotéine, 268, 270, 281  
 Glycosurie, 214  
 GMP, 15  
 GMPc, 15, 17  
 GnRH (*gonadotropin releasing hormone*), 12, 292  
 GOC-P, 221, 223  
 Goldberger, 166  
 Golgi (organe tendineux de), 43, 367, 387  
 Goll (faisceau de), 357  
 Goût, 381



## Physiologie

- Gouttière synaptique, 69
- Gradient osmotique cortico-papillaire (GOC-P), 216, 220
- Grb2, 17
- GRH, 69
- Groupe respiratoire
  - dorsal (GRD), 142
  - ventral (GRV), 143
- Guanosine
  - diphosphate (GDP), 14
  - triphosphate (GTP), 14
- H**
- Haephaestine, 284
- HDL, 277
- Hématocrite, 77-78, 202
- Hématose, 186
- Hématurie, 212
- Hème, 278, 284
  - oxygénase, 278, 284
- Hémisphère
  - cérébelleux latéral, 390
  - cérébral, 360
  - dominant, 400
  - droit, 400
- Hémochromatose génétique, 284
- Hémoglobine, 130, 133, 230, 278
  - affinité, 134
  - carb, 135
  - oxy, 135
  - réduite, 135
  - saturation en oxygène, 133
- Hémoprotéine, 278
- Hémostase, 276
- Henderson-Hasselbalch (équation de), 231
- Hépatocyte, 276-279
- Hering, 183
- Hétérotrophe, 25
- Hétérotypique, 361
- HFE, 284
- Hill (modèle de), 162
- His (faisceau de), 162, 167
- Histamine, 69, 272
- Histatine, 268
- Homéostasie, 10
  - phosphocalcique, 311
- Homéotherme, 32
- Homotypique, 361
- Homunculus, 361
- Hormone, 5
  - antidiurétique, 221
  - antidiurétique (ADH), 216, 223
  - hypoglycémiant, 317
  - parathyroïdienne, 308
  - stéroïdienne, 11
  - thyroïdienne, 11, 31-32, 61, 300
    - – diiodotyrosine (DIT), 302
    - – iode, 300
    - – monoiodotyrosine (MIT), 302
    - – TBG (*thyroxin binding globulin*), 303
    - – thyroxine ou T4, 302
    - – triiodothyronine ou T3, 302
- Hydrocéphalie, 362
- Hydrogène, 282, 285
- Hygiène, 269
- Hyperaldostéronisme, 228, 235
  - primaire ou syndrome de Conn, 223
- Hyperalgésie, 367
- Hypercapnie, 123
- Hyperfiltration glomérulaire, 216
- Hyperplasie, 158
- Hyperpolarisation, 46, 48, 248
- Hypertension artérielle chronique essentielle, 240
- Hyperthyroïdie, 61
- Hypertrophie, 167
- Hypnogramme, 395
- Hypoglosse, 268
- Hypophyse, 291
- Hypothalamus, 291, 361
- Hypothyroïdie, 61
- Hypotonique, 267
- Hypoxémie, 123, 134
- Hypoxie, 186
- Hystérésis, 59
- I**
- IgA sécrétoire, 268-269
- IGF-binding proteins* (IGFBP), 295
- IGF-I (*insulin-like growth factor*), 294
- IκB, 19
- Iléon, 270, 279-280
- Îlots de Langerhans, 273, 313
- Immunité digestive, 281
- Immunoglobuline, 3, 5
- Impédancemétrie, 28
- Inactivité, 56
- Indice de masse corporelle (IMC), 36
- Infarctus du myocarde, 159
- Influx, 65-66
  - nerveux, 42, 46, 50, 69
- Inhibition
  - latérale, 365
  - phasique, 143
- Innervation réciproque, 385
- Inotropisme, 159, 163

- Inspiration, 110  
 Insuffisance  
 – rénale  
 – – aiguë, 194  
 – – chronique, 194, 236  
 – surrénale, 223  
 Insuline, 12, 226, 272, 275-276, 313  
 Intégration synaptique, 69  
 Intégrine, 3  
 Intensité seuil, 45  
 Intercostal (muscle), 112  
 – externe, 112  
 – interne, 112  
 Interface hydrolipidique, 274  
 Interneurone, 355  
 Interstitium, 106, 108  
 Intervalle  
 – PR, 167  
 – QT, 167  
 Intestin, 276, 278-279  
 – grêle, 245, 280, 284  
 Intima, 173  
 Inuline, 210  
 Ionogramme plasmatique, 78  
 Ions H<sup>+</sup>, 134, 136, 144-145, 232, 234-235, 269, 272  
 – libres, 234  
 IP<sub>3</sub>, 15  
 Ischémie corticale, 205, 211  
 Isodynamie, 37  
 Isoleucine, 38  
 Isotonique, 273
- J**  
 Jéjunum, 280  
 Jonction  
 – communicante, 3  
 – neuromusculaire, 57, 65, 69, 71
- K**  
 K<sup>+</sup>, 267  
 Kalicytie, 226  
 Kaliémie, 79, 226, 235  
 Kallikréine, 268  
 Keith et Flack, 162  
 Kilocalorie, 26  
 Kinesthésie, 367
- L**  
 Labyrinthe, 379  
 Lactase, 282  
 Lactate, 276  
 Lactose, 282, 284  
 Lamina propria, 270  
 Langage, 400  
 Langerhans (îlots de), 273, 313  
 Laplace (loi de), 170, 174  
 Larynx, 250  
 LDL, 277  
 Lécithine, 277  
 Lemnisque, 360  
 Leucine, 38  
 Leydig (cellule de), 344  
 LH, 12  
 Liaison glucidique, 268, 274  
 Lian (formule de), 182  
 Ligand, 12  
 Ligne M, 54  
 Limaçon osseux, 376  
 Limitante élastique interne, 173  
 Lipide, 38-39, 55, 63, 272-273, 275, 279, 282  
 Lipolytique, 273  
 Lipoprotéine, 277, 283  
 Liquide  
 – céphalorachidien, 144, 356  
 – cérébrospinal, 356  
 – extracellulaire, 218, 229  
 – interstitiel, 80-81  
 – transcellulaire, 80  
 Lithiase urique, 215  
 Lobe  
 – antérieur, 390  
 – flocculonodulaire, 390  
 – frontal, 360  
 – occipital, 360  
 – pariétal, 360  
 – postérieur, 390  
 – temporal, 360  
 Locus cœruleus, 360  
 Loi  
 – d'Ohm, 182  
 – de conservation  
 – – de l'énergie, 153  
 – – de masse, 153, 170  
 – de l'efficacité croissante puis maximale, 48, 51  
 – de Laplace, 170, 174  
 – de Poiseuille, 154  
 – du tout ou rien, 48, 163  
 Longueur d'équilibre, 62  
 Ludwig-Cyon, 183  
 Lusitropisme, 159  
 Lymphangion, 177  
 Lymphatique, 173, 177



## Physiologie

- Lymphe, 84  
 – canalisée, 80  
 – non canalisée, 80  
 Lymphœdème, 84  
 Lysine, 38  
 Lysophospholipide, 283  
 Lysosyme, 268-269, 281
- M**
- Macula, 373, 379  
 Magnésémie, 79  
 Magnésium, 284  
 Malabsorption, 275  
 Maladie de Parkinson, 393  
 Maldigestion, 275  
 Malnutrition, 36  
 MAP kinases, 17  
 Marey (expérience de), 174  
 Marteau, 376  
 Masse musculaire active, 36  
 Masse ou capital échangeable en 24 heures, 74  
 Mastocyte, 270  
 Matière fécale, 284  
 Mécanisme  
 – de Starling, 175  
 – neurohormonal extrinsèque, 211  
 Mécanorécepteur, 145, 184, 268  
 Média, 173  
 Médicament, 278  
 Médullaire rénale, 219  
 Médullosurrénale, 159  
 Meissner (corpuscules de), 367  
 Meissner (plexus de), 90  
 Membrane  
 – alvéolocapillaire, 106, 130  
 – basilaire, 377  
 – basolatérale, 276  
 – de filtration glomérulaire, 208  
 – de Reissner, 377  
 – sinusoidale, 276, 278-279  
 – tectoriale, 377  
 Mémoire, 398  
 – à court terme, 398  
 – à long terme, 398  
 – déclarative, 398  
 – immédiate, 398  
 – procédurale, 398  
 – sémantique, 398  
 – verbale, 398  
 Méninge, 356  
 Merkel (cellule ou disque), 367  
 Mésencéphale ou pédoncule cérébral, 359  
 Métabolisme, 31  
 – de base, 29-30, 33, 36-37  
 – de sommet, 33  
 – glucidique, 319  
 – glycolytique, 56  
 – oxydatif, 56, 160  
 Métacholine, 71  
 Métamère, 358  
 Méтанéphrine, 332  
 Métastase, 177  
 Méthane, 285  
 Méthionine, 38  
 Méthode  
 – d'élu-tion isotopique (wash out), 203  
 – d'imagerie fonctionnelle, 203  
 – de bilan externe, 73  
 – de dilution de traceur, 73  
 – des bilans, 225  
 – des egesta, 27  
 – des ingesta, 27  
 Micelle, 279, 282  
 – mixte, 274  
 Microcirculation, 173-174  
 Microdosage, 199  
 Microglie, 52  
 Microméthode, 199  
 Microponction, 199  
 Microvillosité, 280, 284  
 Milieu intérieur, 72, 80-81, 86  
 MilliÉquivalent, 74  
 Millimole, 74  
 Milliosmole, 75  
 Minéralocorticoïde, 322  
 Minéraux, 39  
 Mitochondrie, 55-56, 63, 65, 138, 158  
 Modèle de Hill, 162  
 Molalité, 74  
 Molarité, 74  
 Molécule d'adhérence, 3  
 Monoglycéride, 274, 283  
 Mono-oxygénase, 278  
 Monosaccharide, 285  
 Monoxyde  
 – d'azote (NO), 6, 11, 180, 249  
 – de carbone (CO), 11  
 Mort cérébrale, 395  
 Motivation, 396  
 Motoneurone, 42, 53, 56, 66, 68-70, 355  
 – excitateur, 249  
 – gamma, 386  
 Motricité, 43  
 Mouvement, 57, 383

- Mucine, 267-268  
 Mucoviscidose, 273  
 Mucus, 270, 280  
 Multiplication de concentration, 220  
 Muqueuse, 245  
 Muscarinique, 91  
 Muscle, 112  
 – blanc, 56, 60  
 – expiratoire, 113  
 – inspiratoire, 111  
 – propriétés mécaniques, 59  
 – respiratoire, 111  
 – rouge, 60  
 – squelettique, 53, 164  
 – strié cricopharyngien, 252  
 Musculeuse, 245  
 Myocarde, 157  
 Myocyte, 158  
 Myofibrille, 53-54, 56  
 Myoglobine, 34, 55, 278  
 Myosine, 53-54, 57, 163  
 – ATPase, 163  
 Myotome, 358
- N**
- Natrémie, 79, 85, 218  
 Natriurèse, 239  
 Néoglucogenèse, 276  
 Néostigmine, 71  
 Néphrine, 210  
 Néphron, 193  
 Néphropathie glomérulaire, 209  
 Nerf, 355  
 – crânien, 358  
 – facial, 268  
 – hypogastrique, 249  
 – mixte, 41, 51  
 – optique, 373  
 – pelvien, 249  
 – splanchnique, 89  
 – vague, 145, 249, 271-272, 275  
 Neuroglie, 41, 52  
 Neurohormone, 10, 291  
 Neuromédiateur, 42, 65, 69, 268  
 Neurone, 41, 43, 248  
 – de projection, 361  
 – entérique inhibiteur, 249  
 – inspiratoire, 142  
 – postsynaptique, 67  
 Neurotensine, 249, 275  
 Neurotransmetteur, 5  
 Neutralité thermique, 29  
 Nexus, 158, 247
- NF- $\kappa$ B, 18  
 Nicotine, 71, 91  
 Nicotine-adénine-dinucléotide, 63  
 Niveau ventilatoire de repos, 116  
 NO, voir Monoxyde d'azote  
 Nœud  
 – auriculo-ventriculaire, 162  
 – de Ranvier, 42  
 – sinusal, 161-162  
 Noradrénaline, 69, 91, 159, 181, 249, 268, 331  
 Nourrisson, 85  
 Noyau, 360  
 – accumbens, 361  
 – cardiopneumo-entérique, 89  
 – caudé, 361, 392  
 – dentelé, 390  
 – dorsal du vague, 89  
 – du faisceau solitaire, 90  
 – emboliforme, 390  
 – fastigial, 390  
 – globuleux, 390  
 – gris profond, 361  
 – interposé, 390  
 – lacrymal, 89  
 – lenticulaire, 392  
 – salivaire, 268  
 – – inférieur, 89, 268  
 – – supérieur, 89, 268  
 Nucléase, 273-274  
 Nutriment, 272, 281  
 Nutrition, 29, 36
- O**
- Ocytocine, 12, 293  
 Odorat, 380  
 Œdème, 80, 84  
 Œsophage, 245  
 Œtrogène, 12  
 Ohm (loi d'), 182  
 Oligodendrocyte, 52  
 Onde, 166  
 – lente, 248  
 – P, 167  
 – péristaltique, 252  
 – – pharyngienne, 250  
 – T, 167  
 Oreillette, 154, 160  
 – droite, 158, 276  
 – gauche, 158  
 Organe  
 – de Corti, 377  
 – tendineux de Golgi, 43, 367



## Physiologie

- Oropharynx, 250
- Orthodromique, 51
- Orthostatisme, 184
- Os hyoïde, 250
- Osmolalité, 75, 220
- Osmolarité, 75
  - salivaire, 267
- Osmose, 75
- Otolithe, 379
- Ouverture du SSO, 252
- Ovaire, 334
  - 11 $\beta$  hydroxystéroïde déshydrogénase, 343
  - 17 $\beta$  estradiol, 336
  - androgène, 337
  - – ovarien, 341
  - – surrénalien, 341
  - androstènedione, 337
  - corps
    - – gestatif, 336
    - – jaune, 336
  - corpus albicans, 336
  - de De Graaf, 335
  - estrogène, 336
  - estrone, 336
  - follicule, 335
  - fonction
    - – endocrine, 334
    - – exocrine, 334
  - gestation, 343
  - GnRH, 338
  - gonadotrophine chorionique humaine (HCG), 343
  - hormone lactogène placentaire (HLP), 343
  - inhibine, 337
  - LH, 338
  - ménopause, 334
  - menstruation, 336
  - ovulation, 336
  - phase
    - – folliculaire, 334-335
    - – lutéale, 336
  - placenta, 343
  - progestatif, 337
  - progestérone, 337
  - puberté, 334
  - SBG (*sex binding globulin*), 336
- Oxalate, 284
- Oxydation, 278
- Oxydoréduction, 139
- Oxygène, 63, 103, 135, 138, 145, 285
- P**
- P<sub>50</sub>, 135
- Pacemaker, 161-162
  - diastolique spontanée, 161
- Pacini (corpuscule de), 367
- PaCO<sub>2</sub>, 127, 134
- PAH, 216
- Pallidum, 361, 392
  - externe, 392
  - interne, 392
- Pancréas, 272
- Paneth (cellule de), 281
- PAO<sub>2</sub>, 129
- PaO<sub>2</sub>, 127, 129, 133-134
- Papille gustative, 268
- Paracrine, 272
- Parasympathique, 89, 159, 161, 179, 181, 183-184, 249, 267
- Parathormone (PTH), 234
- Parkinson (maladie de), 393
- Parole, 266, 269
- Pathologie, 56
- Pavlov, 272
- Pepsine, 272, 282
- Pepsinogène, 270
- Peptidase, 282
  - bactérienne, 285
- Peptide, 271, 282
  - en feuille de trèfle, 270
  - inhibiteur de la trypsine, 273
  - opiacé, 249
  - YY, 249
- Perception, 363
- Péricarde, 157
- Pénilymphe, 377
- Période
  - interdigestive, 280
  - réfractaire, 61, 162-163
  - – absolue, 48, 160
  - – primaire, 253
  - – relative, 48, 160
  - – secondaire, 253
- Perméabilité hydraulique, 209
- Peroxydation lipidique, 279
- Peur, 269
- Peyer (plaque de), 281
- pH, 76, 229-231
  - alcalin, 267
  - urinaire, 234
- Pharynx, 245, 250
- Phase
  - céphalique, 272, 275
  - gastrique, 272, 275
  - intestinale, 272, 275

- Phénomène, 399
- d'accommodation, 49
  - d'échappement rénal, 223
  - de potentiation à long terme (PLT), 398
- Phénylalanine, 38
- Phosphate, 79, 219, 234
- monoacide, 231
- Phosphodiesterase, 15
- Phospholipase, 274
- A2, 282
  - C-β, 15
- Phospholipide, 274, 277, 279, 282
- Phosphore, 307
- Photorécepteur, 373
- Physiostigmine, 71
- Phytate, 284
- Pi (phosphate inorganique), 59
- Pie-mère, 356
- PIF (*prolactin inhibiting factor*), 292
- Pigment, 278-279
- Pilocarpine, 91
- PKA, 16
- Plaque
- de Peyer, 281
  - motrice, 69
- Plasma, 267, 273, 277-278
- sanguin, 78
- Plasticité, 399
- Plèvre, 106
- Plexus, 358
- brachial, 358
  - myentérique, 248
  - – d'Auerbach, 90
  - sous-muqueux, 248
  - – de Meissner, 90
- Pli cutané, 28
- PO totale du plasma, 79
- Poids
- idéal, 36
  - maigre, 36
- Poiseuille (loi de), 154
- Polyglutamate, 283
- Polymère glucidique, 268, 274
- Polymorphisme génétique, 278
- Polypeptide pancréatique, 313
- Pompe
- H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase, 269
  - ionique, 85
  - Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> ATPasique, 218, 220, 227
  - Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, 44
- Pont, 359
- Postcharge, 164, 168, 170
- Posthypophyse, 293
- Postpotentiel
- négatif, 46
  - positif, 46, 48-49
- Posture, 56, 61
- Potassium, 226, 267, 273, 285
- Potentiel, 162
- acide, 76
  - d'action, 41, 46, 48, 50-51, 53, 57-58, 60, 160-162, 248
  - d'équilibre du potassium, 160
  - de membrane, 160
  - de plaque motrice, 53
  - de plaque motrice (PPM), 70
  - de pointe, 46
  - de repos, 43, 160, 248
  - diastolique, 160
  - électrotonique ou gradué, 45
  - local, 68
  - miniature de plaque motrice, 70
  - postsynaptique
  - – excitateur, 67
  - – inhibiteur, 67
  - seuil, 161
  - seuil ou seuil d'excitation, 46
- Précharge, 168, 170
- Pression, 154, 174, 176
- alvéolaire, 114, 120, 126-127
  - aortique, 186
  - artérielle, 151, 182-183, 218
  - – diastolique, 182
  - – moyenne, 182
  - – systolique, 182
  - – variabilité, 182
  - basse, 174, 176
  - capillaire pulmonaire, 78, 125
  - de filtration, 207
  - de rétraction élastique, 115
  - égale, 120
  - haute, 174
  - hydrostatique, 184
  - intracavitaire, 168
  - intraventriculaire, 168, 186
  - lymphatique, 177
  - motrice, 154
  - oncotique, 81
  - osmotique, 75, 218
  - – efficace, 79
  - partielle, 132
  - pleurale, 108, 114, 120, 124, 127
  - sanguine artérielle, 77, 239
  - transmurale, 154, 174



**Physiologie**

- veineuse, 126-127
- – centrale (PVC), 77
- Primaire, 85
- Principe
  - de Fick, 125, 170
  - de Stewart-Hamilton, 171
- Privation hydrique, 221
- Procarboxypeptidase, 273
- Procédé d'épuration extrarénale, 194, 212
- Procolipase, 274
- Proenzyme, 273
- Progestérone, 12, 223
- Prolactine, 12
- Proline, 268
- Pro-opiomélanocortine (POMC), 298
- Prophospholipase A2, 274
- Propionique, 285
- Propriété (muscle)
  - élastique, 111
  - statique, 113
- Propriocepteur, 366
- Proprioception, 43, 367
- Propulsion, 250
- Prosencéphale, 359
- Prosopagnosie, 375
- Protéase pancréatique, 270, 282-283
- Protéinate, 79
- Protéine, 38, 272-273, 275-276, 282, 285
  - de l'inflammation, 276
  - G, 13
  - kinase, 268
- Protéinurie, 212
- Protide, 38-39
- Protidémie, 78
- Protubérance, 359
- PTH, 12
- Puberté, 36
- Puissance maximale aérobie, 34
- Purkinje, 160, 162, 391
- Putamen, 361, 392
- Pylore, 269

**Q**

- QRS, 167
- Quotient respiratoire, 29

**R**

- Rachitisme, 39
- Racine, 358
- Radiation, 26, 32-33
  - optique, 375
- Radical libre toxique, 279

- Rameau communicant
  - blanc, 88
  - gris, 89
- Rampe
  - tympanique, 377
  - vestibulaire, 377
- Ranvier (nœud de), 42
- Rapport ventilation-perfusion, 127-128
- Ras, 17
- Ration
  - alimentaire, 37-39
  - calorique, 27-28, 37
  - d'entretien, 37
  - protéique, 38
  - supplément calorique, 37
- Réabsorption, 196, 267, 280
  - facultative de l'eau, 219
  - fractionnelle, 199
  - hydrique facultative, 221
  - tubulaire
    - – active, 214
    - – du K<sup>+</sup>, 227
    - – passive, 215
- Récepteur, 65, 180-181, 187
  - à l'insuline, 316
  - adrénergique, 159
  - aux glucocorticoïdes (GR), 323
  - aux minéralocorticoïdes (MR), 323
  - chémorécepteur, 159
  - couplé à une protéine G (RCPG), 13-14
  - d'irritation, 146
  - de la transferrine, 284
  - dihydropyridine, 57
  - histaminique, 271
  - J, 146
  - mécanorécepteur, 159
  - membranaire, 268
  - muscarinique, 159
  - muscle, 146
  - nicotinique, 70, 91
  - nocicepteur, 159
  - nucléaire, 11
  - phasique, 365
  - pileux, 367
  - ryanodine, 57
  - tonique, 365
- Recrutement, 51
- Rectum, 245, 284
- Recyclage intramédullaire de l'urée, 215-216
- Réflexe
  - d'étirement, 384
  - d'extension croisée, 387

- de Bainbridge, 184
- de Bezold-Jarisch, 184
- de défense, 387
- entérique, 249
- myotatique
- - inverse, 387
- - monosynaptique, 384
- nociceptif, 387
- Régénération des bicarbonates avec excrétion d'ions H<sup>+</sup>, 234
- Régulation, 142, 180, 183-184
  - à long terme, 184
  - à moyen terme, 184
  - de l'homéostasie hydroélectrolytique, 194
  - de la glycémie, 319
  - de la pression sanguine artérielle (PA), 194, 238
  - extrinsèque, 204
  - homéostasique, 214
  - rapide de la pression sanguine artérielle, 238
- Rein, 83, 278
- Reissner (membrane de), 377
- Relation tension-longueur, 59, 164
- Relaxation, 60-61, 165, 170, 251-252
  - isovolumique, 168
  - musculaire, 58
- Remodelage, 158
- Remplissage
  - lent, 170
  - rapide, 168
- Rendement, 34
- Rénine, 205
- Renshaw (cellule de), 385
- Repas, 266, 269, 273, 275
  - fictif, 272
- Repolarisation, 46, 48-49, 162, 165-167
- Représentation somatotopique, 360
- Réserve
  - coronaire, 187
  - glucidique, 37
  - lipidique, 37
  - protéique, 37
- Résistance, 106, 111, 156, 168
  - des voies aériennes, 119-120
  - intrarénale à l'écoulement, 203
  - vasculaire, 154
  - - pulmonaire, 126
- Résonance magnétique, 28
- Respiration cellulaire, 138, 140
- Réticulum endoplasmique, 56, 283
  - lisse, 278
- Rétraction élastique, 108, 115, 118, 120
- Rétroaction, 6
- Rétrodiffusion, 215
- Rhéobase, 45
- Rhinopharynx, 250
- Rhodopsine, 373
- Rolando (scissure de), 360
- Ruffini (corpuscule de), 367
- S**
- 7-Alpha hydroxylase, 279
- Saccharase isomaltase, 282
- Saccule, 379
- Salivation, 268
- Salive, 266, 269
  - définitive, 267
  - isotonique, 267
  - primaire, 267
- Sarcolemme, 53
- Sarcomère, 54, 59
- Sarcoplasme, 55
- Scalène, 113
- Scarpa (ganglion de), 380
- Schwann (cellule de), 42, 52, 70
- Scissure de Rolando, 360
- Scopolamine, 91
- Scorbut, 39
- Second messenger, 15
- Secondaire, 85
- Secousse musculaire, 60
  - amplitude, 60
  - durée, 60
- Sécrétine, 272, 274-275, 280
- Sécrétion, 196, 280
  - acide gastrique, 272, 284
  - gastrique, 269
  - pancréatique, 275
  - salivaire, 268
  - tubulaire
    - - active, 216
    - - du potassium, 227
    - - passive, 216
- Secteur, 72
  - capacitif, 174
  - extracellulaire, 76
  - résistif, 174
- Segment de dilution, 221
- Sel
  - alcalin de calcium du squelette, 230
  - biliaire, 272, 274, 276, 282
- Sélectine, 3
- Selle, 278-279
- Sensation, 363



## Physiologie

- Sensibilité, 368
  - douloureuse ou nociceptive, 368
  - profonde ou proprioceptive, 368
  - tactile
    - – épicritique, 368
    - – protopathique, 368
    - thermique, 368
- Septum interventriculaire, 157
- Sérotonine, 69, 249
- Sertoli (cellule de), 344
- Seuil d'excitation, 46, 50, 68-69
- SGLUT-1, 282
- Signal glucose, 314
- Sinusoïde, 276, 278
- Sodium, 218-221, 223, 267, 273, 282, 285
- Soluté, 73
- Solution aqueuse, 73
- Somatostatine, 69, 249, 270, 272, 275, 292
- Somesthésie, 366
- Sommation, 61
  - spatiale, 68
  - temporelle, 68, 365
- Sommeil, 36, 269
  - à ondes lentes, 395
  - paradoxal, 395
  - REM (*rapid eye movement*), 395
- Sos, 17
- Sous-muqueuse, 245
- Sous-nutrition, 36
- Spasme musculaire, 71
- Sphincter
  - inférieur de l'œsophage, 251
  - supérieur de l'œsophage, 250
- Spirographe, 114
- Starling (mécanisme de), 175
- Stathérine, 268
- Statique, 124
- Stérilisation, 272
- Sternocléidomastoïdiens, 113
- Stewart-Hamilton (principe de), 171
- Stimulation, 60
  - nerveuse parasympathique, 272
- Striatum, 361, 392
- Strie
  - scalariforme, 158
  - vasculaire, 377
  - Z, 54, 58
- Substance
  - blanche, 357
  - gélatineuse de Rolando, 371
  - grise, 357
  - noire ou *locus niger*, 392
- P, 69, 249
- Suc
  - gastrique, 269
  - pancréatique, 273
- Sucre, 39, 275, 281
  - lent, 39
  - rapide, 39
- Sudation, 32, 34
- Sulfate, 79, 279
- Surcharge potassique, 228
- Surface, 130
  - corporelle, 30
  - d'échange, 130
  - totale de filtration, 208
- Surfactant, 106, 118
  - pulmonaire, 186
- Surnutrition, 36
- Sympathique, 88, 159, 161, 163, 179, 181, 183-184, 249, 267
- Synapse, 7, 65-66, 69
  - excitatrice, 66
  - inhibitrice, 66
  - neuroeffectrice, 65
  - neuroneuronique, 65-66
- Syncytium, 247
- Système
  - bicarbonate-acide carbonique, 231
  - convergent, 366
  - de Purkinje, 160
  - descendant médian, 390
  - divergent, 366
  - latéral descendant, 390
  - lemniscal, 368
  - limbique, 362, 397
  - nerveux
    - – autonome, 87, 159, 179, 268, 275-276
    - – – extrinsèque, 248
    - – entérique, 88, 245, 248, 253, 272
    - – orthosympathique, 88
    - – parasympathique, 88
    - – sympathique, 88, 181, 239
    - – végétatif (SNV), 43, 87, 245
  - neuroadrénergique, 205
  - parasympathique, 272, 275
  - rénine-angiotensine, 184, 205, 223, 239, 326
  - T, 56
  - tampon, 230
  - thoracopulmonaire, 114
  - tubulaire transverse ou système T, 53
- Systole, 165

- T**
- Tachycardie, 179
  - Tact, 43
  - Tampon
    - extracellulaire, 231
    - intracellulaire et osseux, 230
  - Taurine, 279
  - Télocéphale, 359
  - Télogie, 70
  - Température, 43, 61
  - Temps
    - d'équilibre, 131
    - de demi-relaxation, 60
    - de latence, 50
    - de transit, 131
    - utile, 45
  - Tension, 62, 154, 174
    - active, 62
    - passive, 62
    - superficielle, 118
    - totale, 62
  - Testicule, 344
    - *androgen binding glycoprotein* (ABP), 345
    - cellule
      - – de Leydig, 344
      - – de Sertoli, 344
      - – germinale (spermatogonie), 344
      - – interstitielle, 344
    - dihydrotestostérone (DHT), 345
    - spermatozoïde, 344
    - testostérone, 345
    - tube séminifère, 344
  - Testostérone, 12
  - Tétanos
    - fréquence de fusion tétanique, 61
    - imparfait, 61
    - parfait, 61
    - physiologique, 61
  - Thalamus, 361
  - Théorie de la porte, 371
  - Thermochimie
    - alimentaire, 27
    - respiratoire, 27-29
  - Thermodynamique, 25
  - Thermogénèse, 32-33
    - postprandiale, 31, 33
  - Thermolyse, 33
  - Thermorégulation, 32, 64, 177
  - Thyroïde
    - calcitonine, 300
    - follicule, 300
    - thyroglobuline, 300
  - Thréonine, 38
  - Thyroïde, 300
  - Tige pituitaire, 291
  - Tissu adipeux, 36
  - Tm, 216
    - bicarbonate, 233
  - Tonotopique, 379
  - Tonus
    - musculaire, 33
    - vasculaire, 180, 183
    - – de repos, 180
  - Trace mnésique, 398
  - Tractus digestif, 245
  - Transcortine ou CBG, 323
  - Transfert
    - maximal
      - – de glucose (TmG), 214
      - – ou Tm, 198
    - passif, 200
    - tubulaire, 196, 198, 218
  - Translocation nucléaire, 11
  - Transport actif, 85, 200
  - Travail mécanique, 170
  - Treitz (angle de), 283
  - TRH (*thyrotropin releasing hormone*), 12, 69, 292, 305
  - Triade, 158
  - Triamtérene, 221
  - Triglycéride, 56, 274, 277, 282
    - lipase, 274, 282
  - Trijumeau, 268
  - Tripeptide, 282
  - Trisaccharide, 282
  - Tronc
    - cérébral, 359
    - coeliaque, 276
    - nerveux, 358
  - Tropomyosine, 55, 57
  - Troponine, 55, 57
    - C, 163
  - Trou anionique, 78
  - Trypsine, 273-274
  - Trypsinogène, 273
  - Tryptophane, 38
  - TSH, 12, 305
  - Tube urinifère, 213, 232
  - Tubule
    - contourné distal, 221, 227
    - proximal, 214-215, 218-219, 232-233
  - Tubulo-vésicule, 269
  - Type d'habitat, 220



## Physiologie

### U

Ubiquinone, 139

Unité

– motrice, 56

– sensorielle, 364

Urée, 27, 215, 220, 223

Uricémie, 194, 215

Urine, 278

– primitive, 213

– primitive ou glomérulaire, 196, 207

– terminale, 213

Urographie intraveineuse, 216

Utilisation des aliments, 27

Utricule, 379

### V

$\dot{V}O_2$ , 34-35

Vague, 184

Vaisseau, 173-174

– extra-alvéolaire, 108, 127

– interalvéolaire, 108, 126

– lymphatique, 84

Valeur calorique, 27

– pratique, 28

– réelle, 27

– théorique, 27

Valine, 38

Valvule, 156

– connivente, 280

– iléocæcale, 280, 283, 285

Variabilité sinusale, 179

Variation

– métabolique (ou fixe), 231

– respiratoire (ou gazeuse), 231

Vasoconstriction, 180-181, 268

Vasodilatation, 34, 180

Vasomotricité, 154, 175, 180, 187

Vasopressine, 184, 293

Vecteur électrique, 165

Vectocardiogramme, 167

Veine, 173

– cave, 176

– – inférieure, 276

– coronaire, 159

– porte, 276, 279

– sushépatique, 276

Veinule, 174-176

VEMS, 119-120

Ventilation

– alvéolaire, 122-124

– globale, 122-123

– pulmonaire, 232

Ventricule, 154, 158, 160, 170

– droit, 157, 170

– gauche, 157-158, 170

– latéral, 362

Vermis, 390

Vésicule biliaire, 279

Vestibule, 379

Vestige de chylomicron, 277

Vidange gastrique, 275

Vieillesse, 56

Villosité, 281, 284

– intestinale, 280

Viscoélasticité, 59

Vision, 372

Vitamine, 39

– B1, 283

– B12, 269, 272, 283

– B2, 283

– C, 283

– D, 12, 284, 309

– hydrosoluble, 283

– liposoluble, 283

Vitesse de conduction, 50

VLDL, 277, 283

Vmax., 165

Voie, 360

– aérienne, 105, 119

– afférente, 355

– biliaire, 273, 279

– – extrahépatique, 276

– corticobulbaire, 389

– corticospinale, 389

– efférente, 355

– intercellulaire, 267, 273, 279

– pyramidale, 389

– rubrospinale, 390

– transcellulaire, 213

Voile du palais, 250

Volémie, 181, 218, 239

– efficace, 77

– sanguine, 182

Volorécepteur, 184

Volume, 168, 180

– cellulaire, 85

– courant, 123

– d'éjection systolique, 170, 179-180

– de diffusion du traceur, 74

– de réserve expiratoire, 116

– des liquides

– – extracellulaires, 225

– – intracellulaires, 218, 225

– extracellulaire, 76-77

– interstitiel, 76, 80

- intracellulaire, 76, 81
- liquidien, 72
- plasmaticque, 76-77, 81
- pression, 124
- pulmonaire, 114
- résiduel, 116
- sanguin total, 77

**W**

- Wilson, 166
- Windkessel (effet), 174
- Wirsung (canal de), 273

**X**

- Xénobiotique, 278

**Z**

- Zinc, 284





**▮ MASSON**

62, rue Camille-Desmoulins  
92442 Issy-les-Moulineaux Cedex  
Dépôt légal : juillet 2006  
Normandie Roto Impression s.a.s.  
61250 Lonrai  
juin 2006 – 061332

\*  
\* \*

402052 - (I) - (4,2) - CSB 90° - EXEGRAPH

*Imprimé en France*









# PCEM1

## Physiologie

J.-L. Ader, F. Carré, A.T. Dinh-Xuan, M. Duclos,  
N. Kubis, J. Mercier, F. Mion, C. Préfaut, S. Roman

### L'OUVRAGE

Cet *Abrégé PCEM1* offre une approche pédagogique et précise de l'ensemble des connaissances de **physiologie** indispensables à l'étudiant de premier cycle.

Il comporte 8 grandes parties développant successivement :

- la physiologie cellulaire,
- la physiologie générale,
- la physiologie respiratoire,
- la physiologie cardio-vasculaire,
- la physiologie rénale,
- la physiologie digestive,
- la physiologie endocrinienne,
- la neurophysiologie.

Chaque chapitre suit un plan rigoureux qui expose systématiquement les **objectifs d'apprentissage** et développe de façon claire et synthétique les notions incontournables de physiologie. Les nombreux **tableaux**, **notes** en marge et l'**index** détaillé renforcent l'aspect pratique de l'ouvrage. Enfin, quelque **130 illustrations** viennent éclairer le texte et 165 QCM offrent un véritable outil d'auto-évaluation et d'entraînement.

Cette 2<sup>e</sup> édition en deux couleurs a été revue dans son ensemble : son contenu, remanié dans la présentation et sur le fond dans un souci de clarté pédagogique, s'enrichit par ailleurs de points-clés venant conclure chaque chapitre et d'une cinquantaine de QCM supplémentaires.

### LE PUBLIC

- Les étudiants du 1<sup>er</sup> cycle des études de médecine et de pharmacie.
- Les étudiants en DEUG SVT.
- Les étudiants en STAPS.

### LES AUTEURS

Cet ouvrage est le résultat du **travail collectif d'une équipe d'enseignants**, de différentes universités, dont les compétences ont permis d'aborder les multiples aspects de cette discipline.