Physiologie humaine et physiopathologie

Les fondements de la médecine

Gillian Pocock
Christopher D. Richards
David A. Richards

Traduit de la 5e édition originale
par
Jean-Paul Richalet
Henry Vandewalle

La référence indispensable en physiologie



+ Complément en ligne

ELSEVIER

Accédez aux compléments en ligne de cet ouvrage

Connectez-vous
à l'adresse internet

www.em-consulte.com/e-complement/475819

et laissez-vous guider



pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Physiologie humaine et physiopathologie

Les fondements de la médecine

Chez le même éditeur

Gray's Anatomie pour les étudiants, par Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam V.W. Mitchell, 3e édition, 2015, 1128 pages.
Gray's Fiches d'anatomie, par Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam V.W. Mitchell, 2e édition, 2015, 840 pages.
Gray's Atlas d'anatomie humaine, par Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam V.W. Mitchell, Richard M. Tibbitts, Paul E. Richardson, 2017, 648 pages.
Gray's Anatomie - Les fondamentaux, par par Richard L. Drake, A. Wayne Vogl, Adam V.W. Mitchell, 2018, 648 pages.
Atlas de neurosciences humaines de Netter. Neuroanatomie-Neurophysiologie, par David Felten, 2e édition, 2011, 448 pages.
Anatomie à colorier Netter, par John T. Hansen, 2017, 400 pages.
Mémofiches Anatomie Netter - Membres, par John T. Hansen, 4e édition, 2015, 292 pages

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Physiologie humaine et physiopathologie

Les fondements de la médecine

Gillian Pocock
Senior Lecturer in Clinical Science, Canterbury Christ Church University, Canterbury, Royaume-Uni

Christopher D. Richards
Emeritus Professor of Experimental Physiology, Division of Physiology, Pharmacology and Neuroscience, Faculty of Life Sciences, University College London, Londres, Royaume-Uni

et

David A. Richards
Associate Professor, Department of Basic Pharmaceutical Sciences, Husson University School of Pharmacy, Bangor, Maine, États-Unis

Traduction de l'anglais par

Jean-Paul Richalet
Professeur émérite de physiologie, Faculté de médecine, Université Paris 13, Bobigny

Henry Vandewalle
Ancien maître de conférences en physiologie, Faculté de médecine, Université Paris 13, Bobigny

Elsevier Masson

ELSEVIER
Elsevier Masson SAS, 65, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex, France

Human Physiology, Fifth edition
© Copyright Oxford University Press, 2018, 2013, 2006, 2004.
ISBN : 978-0-19-873722-3

This translation of *Human Physiology, Fifth edition*, by Gillian Pocock, Christopher D. Richards and David A. Richards, was undertaken by Elsevier Masson SAS and is published by arrangement with Oxford University Press.
Cette traduction de *Human Physiology, Fifth edition*, de Gillian Pocock, Christopher D. Richards et David A. Richards, a été réalisée par Elsevier Masson SAS et est publiée avec l'accord d'Oxford University Press.
Physiologie humaine et physiopathologie, de Gillian Pocock, Christopher D. Richards et David A. Richards.
© 2019 Elsevier Masson SAS.
ISBN : 978-2-294-75819-5
e-ISBN : 978-2-294-475928-4
Tous droits réservés.

La traduction a été réalisée par Elsevier Masson SAS sous sa seule responsabilité.

Les praticiens et chercheurs doivent toujours se baser sur leur propre expérience et connaissances pour évaluer et utiliser toute information, méthodes, composés ou expériences décrits ici. Du fait de l'avancement rapide des sciences médicales, en particulier, une vérification indépendante des diagnostics et dosages des médicaments doit être effectuée. Dans toute la mesure permise par la loi, Elsevier, les auteurs, collaborateurs ou autres contributeurs déclinent toute responsabilité pour ce qui concerne la traduction ou pour tout préjudice et/ou dommages aux personnes ou aux biens, que cela résulte de la responsabilité du fait des produits, d'une négligence ou autre, ou de l'utilisation ou de l'application de toutes les méthodes, les produits, les instructions ou les idées contenus dans la présente publication.

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).



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 « photo-copillage ». 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.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Sommaire

Préface à la cinquième édition VII

Préface à la première édition VIII

Remerciements IX

À propos des auteurs XI

Note au lecteur XII

Partie 1

Concepts de base en physiologie 1

1 Qu'est-ce que la physiologie ? 3

2 Concepts clés en chimie 14

3 La composition chimique du corps 27

Partie 2

L'organisation et les fonctions fondamentales des cellules 45

4 Les cellules et les tissus 47

5 Les fonctions de transport de la membrane plasmique 67

6 Principes de la signalisation cellulaire 86

Partie 3

Les tissus excitables – nerfs et muscles 103

7 Les cellules nerveuses et leurs connexions 105

8 Les muscles 125

Partie 4

Le système nerveux et les sens 151

9 Introduction au système nerveux 153

10 Physiologie du système moteur 164

11 Le système nerveux autonome 190

12 Principes généraux de physiologie sensorielle 201

13 Le système somatosensoriel (somesthésie) 209

14 L'œil et les voies optiques 226

15 L'oreille et les voies auditives 248

16 Le système vestibulaire et le sens de l'équilibre 262

17 Les sens chimiques – olfaction et gustation 269

18 Émotion, apprentissage et mémoire 277

19 Cortex cérébral, sommeil et rythmes circadiens 288

Partie 5

Le système endocrinien 305

20 Introduction au système endocrinien 307

21 L'hypophyse et l'hypothalamus 313

22 Les glandes thyroïde et parathyroïdes 331

23 Les glandes surrénales 348

24 Le pancréas endocrine et la régulation de la glycémie 359

Partie 6

Le sang et le système immunitaire 373

25 Les propriétés du sang 375

26 Défense contre l'infection : le système immunitaire 408

Partie 7

Le système cardiovasculaire 429

27 Introduction au système cardiovasculaire 431

28 Le cœur 439

29 L'électrocardiogramme 465

30 La circulation 482

31 La microcirculation et le système lymphatique 513

Partie 8

Le système respiratoire 525

32 Introduction au système respiratoire 527

33 La mécanique ventilatoire 538

34 Ventilation alvéolaire et échanges gazeux entre les alvéoles et le sang 551

35 Le contrôle de la respiration 562

36 Mécanismes de défense pulmonaire et maladies du système respiratoire 572

37 La physiologie de la haute altitude et de la plongée 583

38 La physiologie de l'exercice 595

Partie 9

La régulation du milieu intérieur 607

39 Le système rénal 609

40 Équilibre hydroélectrolytique 648

41 Équilibre acidobasique 667

42 La peau et la thermorégulation 683

Partie 10

Le système digestif 705

43 Introduction au système digestif 707

44 Le tractus gastro-intestinal 717

45 Le foie et la vésicule biliaire 761

46 Nutrition et contrôle de la prise alimentaire 778

47 Bilan énergétique et contrôle du métabolisme 795

Partie 11

Reproduction et croissance 805

48 La physiologie de l'appareil reproducteur masculin et féminin 807

49 Fécondation, grossesse et allaitement 833

50 La physiologie fœtale et néonatale 866

51 La physiologie de l'os et le contrôle de la croissance 884

Annexe 1 909

Annexe 2 953

Index 955

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Préface à la cinquième édition

Notre objectif dans la cinquième édition de ce livre reste celui de la première édition : fournir des explications claires sur les principes fondamentaux qui régissent les processus physiologiques du corps humain et montrer comment ces principes peuvent être appliqués à la pratique de la médecine. Des éléments cliniques illustrant les points physiologiques sont intégrés dans le texte principal, qui a été révisé et mis à jour. Les ressources en ligne que nous avons préparées pour accompagner le texte fournissent des liens vers des sites Internet utiles et un large éventail de matériels d'auto-évaluation (QCM vrais/faux, choix multiples et associations) ainsi que des problèmes cliniques et applications numériques.

La mise en page du livre a été considérablement modifiée. Beaucoup de longs chapitres ont été subdivisés pour faciliter la navigation autour de chaque sujet, ce qui a inévitablement entraîné une augmentation substantielle de la taille du livre au fur et à mesure que de nouveaux éléments ont été ajoutés. Cela est particulièrement vrai de la partie consacrée au système nerveux, qui comprend maintenant des chapitres distincts sur les principes généraux de la physiologie sensorielle, du système somatosensoriel, de l'œil et du système visuel, de l'oreille et de l'ouïe, du système vestibulaire et des chémorécepteurs. Il y a aussi un nouveau chapitre sur le système limbique et son rôle dans la physiologie de l'émotion. D'autres nouveautés incluent une discussion sur la physiologie de la peau et son rôle dans la thermorégulation, plus de détails sur les mécanismes de défense pulmonaires et un chapitre élargi sur la physiologie du foie.

Nous avons inclus plus de 70 nouvelles figures et redessiné beaucoup d'autres. Comme dans les éditions précédentes, chaque chapitre se termine par une liste de points clés d'apprentissage. Les listes de « lectures recommandées » ont été étendues pour inclure des articles de revue générale. Un glossaire de termes physiologiques a été ajouté pour aider les lecteurs à se familiariser avec le langage technique du domaine. À la suite de ces modifications, le livre est maintenant d'environ 20 % plus long qu'auparavant.

Nous restons reconnaissants pour les commentaires que nous avons reçus de nos lecteurs et pour les conseils utiles et détaillés que nous avons reçus de nos collègues sur un certain nombre de sujets : nous remercions le professeur Tim Arnett (UCL) qui nous a donné accès à une grande banque de matériel histologique et d'images de recherche ; au Dr Greg Fitzharris (UCL) et au Dr Tony Michael (St George's Hospital Medical School) pour leurs commentaires détaillés sur les chapitres consacrés à la physiologie de la reproduction ; au Dr Geraint Thomas (UCL) pour son aide sur les structures protéiques ; au Dr Roger Phipps (Université de Husson) pour ses commentaires détaillés sur la physiologie de l'os ; et au Dr Barrie Higgs, qui nous a conseillé sur les aspects cliniques. Nous souhaitons également remercier nos éditeurs, Jonathan Crowe, Jessica White et Lucy Wells, qui nous ont donné beaucoup de conseils et de soutien utiles, ainsi que le personnel d'Oxford University Press pour leur aide et leur encouragement.

G.P., C.D.R. et D.A.R.

Londres et Bangor (Maine), janvier 2017

Préface à la première édition

L'idée de ce livre est née de discussions régulières entre les auteurs principaux (GP et CDR) lorsque nous étions tous deux dans le département de physiologie de la Royal Free Hospital School of Medicine à Londres. Nous avons estimé qu'il était nécessaire de disposer d'un manuel de physiologie moderne et concis qui couvrait tous les aspects des cours de physiologie. Le texte est écrit principalement pour les étudiants en médecine et les domaines connexes, de sorte que les implications cliniques sont délibérément soulignées. Néanmoins, nous espérons que le livre sera également utile en tant que document essentiel pour les étudiants en sciences biologiques de première et deuxième année de licence. Nous avons supposé que les lecteurs avaient une connaissance de la chimie et de la biologie semblable à celle attendue des étudiants ayant un baccalauréat scientifique. Notre intention a été de fournir des explications claires sur les principes fondamentaux qui régissent les processus physiologiques du corps humain et de montrer comment ces principes peuvent être appliqués à la compréhension des processus pathologiques.

Le livre commence par la physiologie cellulaire (y compris de la biochimie élémentaire) et se penche sur la façon dont les cellules interagissent soit par contact direct, soit par signalisation à plus longue distance. Le système nerveux et le système endocrinien sont traités à ce stade. La physiologie des grands systèmes est ensuite discutée. Ces larges chapitres sont suivis d'une série de chapitres plus courts décrivant les réponses physiologiques intégrées, y compris le contrôle de la croissance, la régulation de la température corporelle, la physiologie de l'exercice et la régulation du volume des liquides corporels. Les chapitres finaux concernent principalement les applications cliniques de la physiologie, y compris l'équilibre acide-base, l'insuffisance cardiaque, l'hypertension, l'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale. Cette structure n'est pas un reflet de l'organisation d'un cours particulier mais vise à montrer comment, en comprenant la manière dont les cellules fonctionnent et comment leur activité est intégrée, on peut arriver à une explication satisfaisante du fonctionnement de l'organisme humain.

Pour fournir une description simple de certains sujets spécifiques complexes, il a parfois été nécessaire d'omettre certains détails ou des explications alternatives. Bien que cette approche présente de temps en temps une image un peu simplificatrice, nous croyons que cela est justifié dans l'intérêt d'une plus grande clarté. Les points clés sont illustrés par des schémas simples, car nous avons constaté qu'ils sont une aide utile aux élèves pour comprendre et se souvenir de concepts importants. Nous n'avons pas inclus de descriptions exhaustives des techniques expérimentales en physiologie, mais nous avons essayé de préciser l'importance des preuves expérimentales dans l'élucidation des mécanismes sous-jacents. Des valeurs normales ont été données dans tout le texte dans les unités du système international (SI), mais des variables physiologiques importantes ont également été données dans des unités traditionnelles (par exemple mmHg pour les mesures de pression).

Chaque chapitre est organisé de la même manière. En réponse au plaidoyer fréquemment entendu « que dois-je savoir? », nous avons énoncé les principaux objectifs d'apprentissage pour chaque chapitre. Cela est suivi, le cas échéant, d'un bref exposé des principes physiques et chimiques requis pour comprendre les processus physiologiques. L'anatomie et l'histologie essentielles sont ensuite discutées, car une appréciation correcte de tout processus physiologique doit reposer sur une connaissance des principales caractéristiques anatomiques des organes impliqués. Suivent des descriptions détaillées des principaux processus physiologiques.

Pour faciliter l'apprentissage des élèves, des résumés courts sont donnés après chaque section majeure. De temps à autre, nous avons énuméré des questions biologiques importantes ou des principes majeurs comme rubriques de section. Nous espérons que cela aidera les étudiants à identifier plus clairement pourquoi un sujet particulier est abordé. Le matériel de lecture donné à la fin de chaque chapitre est destiné à fournir des liens avec d'autres sujets fréquemment étudiés dans le cadre du programme de médecine et à fournir des sources à partir desquelles des informations plus détaillées peuvent être obtenues. L'auto-évaluation est encouragée par des questions à choix multiples ou des problèmes quantitatifs (ou les deux) à la fin de chaque chapitre. Des réponses annotées aux questions sont données. Des problèmes numériques ont également été fournis pour familiariser les étudiants aux formules clés et les encourager à penser en termes quantitatifs.

Nous sommes profondément redevables au Pr Michael de Burgh Daly et au Dr Ted Debnam, qui nous ont non seulement conseillé dans leurs domaines de spécialité, mais ont également lu et critiqué de manière constructive l'intégralité du manuscrit. Nous sommes responsables de toutes les imprécisions ou erreurs éventuelles restantes. Enfin, nous souhaitons remercier le personnel d'Oxford University Press pour leur conviction dans le projet, leur patience lorsque l'écriture était lente et leur aide dans la réalisation du produit final.

G.P. et C.D.R.
Londres, février 1999

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Remerciements

Nous souhaitons remercier les nombreux collègues qui nous ont aidés à clarifier notre réflexion sur une grande variété de sujets. Ceux à qui des remerciements particuliers sont dus pour des critiques détaillées sur des chapitres particuliers sont énumérés ici.

Pr J.F. Ashmore FRS, UCL Ear Institute, Gray's Inn Road, Londres, Royaume-Uni

Pr S. Bevan, Centre Wolfson pour les maladies liées à l'âge, King's College London, Royaume-Uni

Dr T.V.P. Bliss, FRS, division de neurophysiologie, Institut national de recherche médicale, Londres, Royaume-Uni

Pr M. de Burgh Daly, département de physiologie, Collège universitaire de Londres, Royaume-Uni

Dr E.S. Debnam, département de physiologie, University College London, Royaume-Uni

Pr D.A. Eisner, unité de physiologie cardiaque, Université de Manchester, Royaume-Uni

Dr D.G. Fitzharris, département de médecine de la reproduction, University College London, Royaume-Uni

Dr B.D. Higgs, division d'anesthésie, Royal Free Hospital, Londres, Royaume-Uni

Pr R. Levick, département de physiologie, St George's Hospital Medical School, Londres, Royaume-Uni

Pr A.A. Mathie, Medway School of Pharmacy, Chatham, Kent, Royaume-Uni

Dr A.E. Michael, département des sciences biomédicales, St George's Hospital Medical School, Londres, Royaume-Uni

Dr R. Phipps, département de pharmacologie, Faculté de pharmacie, Husson University, Bangor, Maine, États-Unis

Pr I.C.A.F. Robinson, Laboratoire de physiologie endocrinienne, Institut national de recherche médicale, Londres, Royaume-Uni

Pr W.J. Russell, Directeur, Recherche et développement (retraité), départment d'anesthésie et de soins intensifs, Royal Adelaide Hospital, North Terrace, Adélaïde, Australie

Dr A.H. Short, département de physiologie et de pharmacologie, Faculté de médecine, Queen's Medical Center Nottingham, Royaume-Uni

Les sources à partir desquelles les figures ont été dessinées sont indiquées dans les légendes qui les accompagnent.

GP : Pour Chris, Rebecca, David et James.
CDR : Pour Joan *in memoriam* et pour Sue, Andrew et Joanne.
DAR : Pour Jeannette, Quinn et Iliana.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

À propos des auteurs

Gillian Pocock a enseigné la physiologie à l'Université d'Oxford avant de déménager à King's College à Londres pour réaliser son doctorat sous la direction du Pr P.F. Baker, FRS. Elle a occupé un poste postdoctoral au King's College avant d'être engagée au département de physiologie de la Royal Free Hospital School of Medicine. Elle est maintenant maître de conférences en sciences cliniques au Département de la Santé, du Bien-être et de la Famille, Université Canterbury Christ Church, au Royaume-Uni. Ses recherches ont porté sur le rôle du calcium dans la sécrétion et sur la régulation du pH dans les neurones.

Christopher Richards a enseigné la chimie biologique à l'Université de Bristol. Il a obtenu son doctorat au département de zoologie de l'Université de Bristol, sous la direction du Pr P.C. Caldwell, FRS, avant d'être engagé à l'Institut de psychiatrie à Londres. Il a ensuite rejoint l'Institut national de recherche médicale où il était membre du personnel scientifique. Il a ensuite occupé des postes dans les départements de physiologie de la Royal Free Hospital School of Medicine et de l'University College de Londres, où il est actuellement professeur émérite de physiologie expérimentale. Il a publié plus de 100 articles scientifiques sur de nombreux sujets dont la transmission synaptique, les mécanismes moléculaires et cellulaires de l'anesthésie, la régulation du pH dans les neurones et l'imagerie biphotonique.

David Richards a étudié la biochimie à l'Université de Bristol avant de commencer son doctorat au National Institute for Medical Research et à l'University College de Londres sous la direction du Pr T.V.P. Bliss, FRS. Après des postes postdoctoraux à l'École de médecine de l'Université du Colorado, à l'Institut de recherche sur le cerveau de l'Université de Zurich et à l'École de médecine de l'Université du Wisconsin, il a été nommé professeur adjoint au Collège de médecine de l'Université de Cincinnati avant de rejoindre l'Hôpital pour enfants du Cincinnati Medical Centre. Il est actuellement professeur agrégé de neuropharmacologie à l'Husson University School of Pharmacy dans le Maine. Ses recherches portent sur la biologie cellulaire dans la transmission synaptique.

Note au lecteur

Les chapitres de ce livre portent sur la physiologie normalement enseignée dans les première et deuxième années du programme de médecine et les cours de licence en biologie et physiologie. Bien que chaque chapitre puisse être lu à part, le livre a été divisé en 11 parties. Les applications cliniques de la physiologie sont abordées dans tout le texte, le cas échéant. La partie 1 est une introduction générale du sujet et couvre l'anatomie essentielle (chapitre 1) et la chimie (chapitres 2 et 3). La partie 2 (chapitres 4 à 6) traite des propriétés de base des cellules et de leur communication. La partie 3 (chapitres 7 et 8) traite de la physiologie des cellules excitables (nerf et muscle). La partie 4 (chapitres 9 à 19) est une discussion approfondie sur le rôle du système nerveux dans la coordination et le contrôle des activités du corps. Les parties 5 à 10 (chapitres 20 à 47) incluent une grande partie des éléments de base des cours traditionnels en physiologie et décrivent le fonctionnement des principaux grands systèmes physiologiques. Ces chapitres comprennent la description de divers aspects de la physiologie intégrée : la régulation du milieu intérieur, les réponses à l'exercice, à la vie en haute altitude, le contrôle du métabolisme et la régulation de la température corporelle. La partie 11 (chapitres 48 à 51) concerne la physiologie de la reproduction et celle du nouveau-né ainsi que les processus de croissance en général.

Chaque chapitre commence par une liste d'objectifs d'apprentissage qui définit les principaux points que nous pensons que le lecteur devrait essayer d'assimiler. Nous avons supposé que chaque étudiant avait une connaissance de base de la chimie, de la physique et de la biologie, mais, le cas échéant, des éléments importants sont repris dans des encadrés. Le vocabulaire important est donné en gras, et les termes clés sont également définis dans le glossaire à la fin du livre (annexe 1). Le contenu de chaque chapitre est organisé dans des paragraphes numérotés dans le même ordre que les objectifs d'apprentissage et chaque section majeure se termine par un résumé des points principaux. Une liste des points clés est également proposée à la fin de chaque chapitre.

Nous avons tenté d'éviter autant que possible les répétitions en renvoyant aux paragraphes appropriés. Beaucoup de chapitres comportent des encadrés présentant des éléments plus avancés ou qui traitent d'exemples numériques. Il n'est pas nécessaire de lire ces encadrés pour comprendre les éléments de base. À la fin de chaque chapitre, une liste de lectures est proposée pour relier la physiologie à d'autres sujets clés dans le programme des études médicales (en particulier avec l'anatomie, la biochimie et la pharmacologie). Ces textes ont été choisis pour leur clarté d'exposition, mais de nombreuses autres bonnes sources sont disponibles. Pour ceux qui souhaitent approfondir un sujet physiologique particulier, nous avons également inclus dans nos listes de lectures des monographies et des articles de revue que nous avons trouvés utiles pour préparer ce livre. Nous avons également suggéré des chapitres spécifiques dans des ouvrages plus complets. En plus des sources énumérées, l'*American Handbook of Physiology* contient des articles plus détaillés sur des sujets spécifiques d'intérêt physiologique. Ces ouvrages vous fourniront un guide sur la littérature scientifique source qui, comme d'autres domaines de la science biomédicale, avance encore rapidement. Les articles dans les revues traditionnelles telles que *Annual Review of Physiology* ou *Physiological Reviews* fourniront une introduction aux développements les plus récents dans des domaines particuliers. Beaucoup de revues spécialisées présentent aussi régulièrement des articles de revue relatifs à leurs domaines d'intérêt spécifique.

L'accès en ligne à des questions à choix multiples, vrai/faux, numériques et cliniques vous permet de tester vos connaissances. Des réponses sont fournies, ainsi que de brèves explications et des liens vers les sections pertinentes dans le texte principal.

Si vous trouvez qu'un sujet particulier est difficile à comprendre, découpez-le par sections plus limitées pour identifier vos difficultés. C'est la première étape pour résoudre des difficultés de compréhension. Si, après une étude plus approfondie, vous avez encore de la difficulté, demandez l'aide de votre tuteur ou de vos enseignants.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

What a piece of work is a man ! How noble in reason ! How infinite in faculty ! In form, in moving, how express and admirable ! … The paragon of animals !

Quel chef-d'œuvre que l'homme ! Qu'il est noble dans sa raison ! Qu'il est infini dans ses facultés ! Dans sa force et dans ses mouvements, comme il est expressif et admirable ! … L'animal idéal !

William Shakespeare, *Hamlet,* Acte 2

CHAPITRE 1

Qu'est-ce que la physiologie ?

Sommaire

1.1 Introduction 3
1.2 Organisation du corps humain 3
1.3 Termes utilisés dans les descriptions anatomiques 5
1.4 Les principaux systèmes physiologiques 8
1.5 Homéostasie 9

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- L'objet de la physiologie
- L'organisation hiérarchique du corps
- Les termes utilisés dans les descriptions anatomiques
- Le concept d'homéostasie
- Les mécanismes de contrôle et de régulation en physiologie

1.1 Introduction

Pour toute personne concernée par la médecine ou les sciences de la santé de manière plus générale, une connaissance approfondie de la structure et de la fonction normales du corps est essentielle : elle fournit une base sur laquelle on peut élaborer des stratégies de diagnostic, de traitement et de prévention de la maladie.

La **physiologie** est l'étude des fonctions de la matière vivante. Elle s'intéresse à la façon dont un organisme exerce ses activités variées : comment il se nourrit, comment il se déplace, comment il s'adapte aux circonstances changeantes de son environnement, comment il génère de nouvelles générations. Le sujet est vaste et embrasse la totalité des processus vitaux. La physiologie permet avec succès d'expliquer comment les organismes accomplissent leurs tâches quotidiennes car elle repose sur la notion que ces organismes sont des machines complexes et délicates dont le fonctionnement est régi par les lois de la physique et de la chimie. Bien que certains processus soient similaires dans l'ensemble du spectre de la biologie – la réplication du code génétique, par exemple –, beaucoup sont spécifiques à des groupes particuliers d'organismes. Pour cette raison, il est nécessaire de diviser le sujet en diverses parties telles que la physiologie bactérienne, la physiologie végétale et la physiologie animale. L'objet de ce livre est la physiologie des mammifères, en particulier celle des humains.

Pour étudier comment fonctionne un animal, il faut d'abord savoir comment il est construit. Il s'agit de l'étude de l'**anatomie**, qui englobe non seulement l'anatomie structurale globale, mais aussi la microanatomie des structures trop petites pour être visible à l'œil nu – l'étude des cellules et des tissus (**histologie**). Une connaissance approfondie de l'anatomie humaine nécessite un examen du corps humain, tant sur le vivant par l'observation des structures facilement visibles à la surface que par un examen approfondi des corps disséqués après la mort. Ces études sont complétées par des techniques d'imagerie modernes telles que l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui peut visualiser les structures internes du corps vivant. Des études similaires ont été réalisées sur d'autres animaux. Une fois que l'anatomie de base est établie, des expériences physiologiques peuvent être réalisées pour découvrir comment les différentes parties remplissent leurs fonctions.

Bien que l'on puisse réaliser de nombreuses recherches physiologiques importantes sur des volontaires humains, la nécessité d'un contrôle précis sur les conditions expérimentales a conduit beaucoup de nos connaissances actuelles en physiologie à être dérivées d'études sur d'autres animaux comme les grenouilles, les lapins, les chats et les chiens. Quand il est clair qu'un processus physiologique spécifique a une base commune dans une grande variété d'espèces animales, il est raisonnable de supposer que les mêmes principes s'appliqueront à l'homme. Les connaissances acquises grâce à cette approche nous ont donné un excellent aperçu de la physiologie humaine et nous ont doté de bases solides pour le traitement efficace de nombreuses maladies.

1.2 Organisation du corps humain

Les briques de construction du corps sont les **cellules**, qui sont regroupées pour former des **tissus**. Les cellules diffèrent largement en forme et en fonction, mais elles ont toutes certaines caractéristiques communes.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- Premièrement, elles sont délimitées par une membrane limitante, la membrane plasmique. Cette membrane délimite le **cytoplasme**, qui contient un certain nombre de structures appelées **organites** qui remplissent des fonctions spécifiques dans la cellule. (Les globules rouges matures du sang sont une exception importante, car leur cytoplasme ne contient pas d'organites.)
- Deuxièmement, les cellules ont la capacité de décomposer de grandes molécules en des plus petites pour libérer de l'**énergie** pour leurs activités.
- Troisièmement, à un moment de leur vie, toutes les cellules possèdent un noyau qui contient des informations génétiques sous forme d'acide désoxyribonucléique (ADN).

Les cellules vivantes transforment continuellement des matériaux. Elles décomposent le **glucose** et les graisses pour fournir de l'énergie à des activités telles que la motilité et la synthèse des **protéines** pour la croissance et la réparation. Ces modifications chimiques sont collectivement appelées **métabolisme**, dont l'étude constitue une grande partie du sujet de la biochimie. La dégradation des grandes molécules en plus petites est appelée **catabolisme** et la synthèse de grandes molécules à partir de plus petites s'appelle **anabolisme**.

Au cours de l'évolution, les cellules se sont progressivement spécialisées pour servir différentes fonctions. Certaines ont développé la capacité de se contracter (**cellules musculaires**), d'autres de conduire des signaux électriques (**cellules nerveuses**). Un autre groupe a développé la capacité de sécréter différentes substances telles que des enzymes pour la digestion des aliments (par exemple les cellules acinaires des glandes salivaires), tandis que d'autres se sont développées pour sécréter des hormones (cellules endocrines) qui agissent comme des signaux chimiques pour réguler l'activité de l'organisme humain. Au cours du développement embryologique, ce processus de **différenciation** est réédité, car de nombreux types de cellules se forment à partir de l'œuf fécondé.

Les principaux types de tissus sont :

- le sang et la lymphe ;
- le tissu conjonctif ;
- le tissu nerveux ;
- le muscle ;
- l'épithélium et le tissu glandulaire.

Le sang et la lymphe sont des liquides circulants qui sont parfois classés parmi les tissus conjonctifs.

Chaque tissu contient un mélange de types cellulaires qui détermine ses fonctions caractéristiques (voir chapitre 4). Par exemple, le sang se compose de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes en suspension dans un milieu liquide (le plasma). Les globules rouges transportent de l'oxygène dans le corps, les globules blancs jouent un rôle important dans la défense contre les infections, tandis que les plaquettes sont des composants vitaux dans les processus de la coagulation du sang. Il existe un certain nombre de types différents de tissu conjonctif, mais tous sont caractérisés par la présence de cellules réparties dans une matrice non cellulaire étendue. En revanche, le muscle se compose de couches denses de cellules musculaires avec une faible matrice extracellulaire, tandis que les épithéliums sont constitués de feuillets continus de cellules jointives.

La structure fine des tissus nécessite un examen au microscope. Dans l'histologie conventionnelle, les tissus sont préparés pour un examen microscopique dans une série d'étapes. D'abord, ils sont traités avec du formaldéhyde ou un autre produit chimique pour préserver leurs constituants. C'est ce qu'on appelle la « fixation ». Le tissu fixé est ensuite coupé en fines tranches (10-20 µm) avec un instrument appelé microtome avant d'être monté sur une lame de microscope. Les tranches minces montées (**coupes histologiques**) sont ensuite traitées avec des colorants pour permettre de voir les détails fins d'un tissu à l'aide d'un microscope optique. Différentes parties des tissus sont préférentiellement colorées par différents colorants, ce qui permet d'identifier des structures particulières dans l'échantillon monté. Les détails qui ne peuvent pas être distingués avec le microscope optique peuvent être révélés par **microscopie électronique**, dans laquelle le tissu est d'abord traité avec un métal lourd avant d'être visualisé à l'aide d'un faisceau d'électrons. En regardant une séquence de ces sections, il est possible de construire une image tridimensionnelle d'une structure. Cela peut également être réalisé par **microscopie électronique à balayage** et **microscopie confocale**, dont des exemples seront trouvés tout au long de ce livre.

Au cours des dernières décennies, il y a eu une utilisation croissante de la **cryofixation**, dans laquelle un bloc de tissu est rapidement congelé avant d'être coupé en sections minces avec un instrument appelé **cryotome**. Cette méthode est utilisée pour préserver la structure naturelle des constituants cellulaires tels que les protéines, qui peuvent ensuite être localisés précisément dans le tissu avec des anticorps spécifiques marqués avec un marqueur fluorescent. Il est maintenant possible de suivre des modifications dans la chimie interne des cellules vivantes avec des techniques d'imagerie rapide et des colorants ou des marqueurs fluorescents.

Les **organes** tels que le cerveau, le cœur, les poumons, les intestins et le foie sont formés par l'agrégation de différents types de tissus. Les organes font eux-mêmes partie de **systèmes physiologiques**. Le cœur et les vaisseaux sanguins forment le **système cardiovasculaire**. Les poumons, la trachée et les bronches ainsi que la paroi thoracique et le diaphragme forment le **système respiratoire**. Le squelette et les muscles squelettiques forment le **système musculosquelettique**. Le cerveau, la moelle épinière, les ganglions et nerfs du système autonome, et les nerfs somatiques périphériques forment le **système nerveux**, etc. Cette organisation est considérée comme hiérarchique : la complexité des fonctions augmente depuis la cellule jusqu'aux systèmes, qui fonctionnent eux-mêmes de manière intégrée dans l'ensemble de l'organisme humain. Chaque système est adapté pour effectuer un ensemble spécifique de fonctions qui permettent au corps d'effectuer toutes les activités vitales telles que la respiration, l'alimentation et la reproduction.

Résumé

L'organisme humain présente une organisation hiérarchique des cellules, des tissus, des organes et des systèmes. Les cellules sont les éléments de base du corps. Différents types de cellules s'accumulent pour former les tissus et les organes.

1.3 Termes utilisés dans les descriptions anatomiques

Pour faciliter la communication et décrire avec précision l'emplacement et les relations entre les parties du corps, il est conventionnel d'utiliser un ensemble de termes standard qui se rapportent à une posture stéréotypée connue sous le nom de **position anatomique** (figure 1.1). Ces termes peuvent être divisés en trois groupes :

- les plans anatomiques ;
- les directions anatomiques ;
- les cavités du corps.

Position anatomique

Sauf indication contraire, pour le décrire, le corps est toujours considéré comme debout (droit) et face à l'avant, les pieds étant légèrement écartés. Les bras sont sur les côtés avec les paumes vers l'avant et les doigts écartés. C'est la position anatomique, illustrée à la figure 1.1. Bien sûr, en réalité, une personne peut se trouver dans n'importe quelle position, y compris allongée, le visage vers le haut (**en position couchée sur le dos** ou **supination**), ou allongée visage vers le bas (**en position couchée sur le ventre** ou **pronation**).

Plans anatomiques

Les manuels (y compris celui-ci) incluent souvent des schémas de structures qui ont été coupées (sectionnées) de diverses façons pour révéler leur organisation interne. Les trois principaux types de section qui sont régulièrement utilisés de cette manière sont illustrés dans la figure 1.2. On les appelle également des plans anatomiques (lignes imaginaires le long desquelles la coupe a été réalisée) et se situent à angle droit les uns par rapport aux autres.

- Coupe **sagittale** (ou plan sagittal) – un plan vertical (longitudinal) qui divise le corps ou la structure interne en une partie droite et gauche. Une coupe verticale à travers la ligne médiane est parfois appelée **plan médian**. Si la coupe ne tombe pas sur la ligne médiane, elle est souvent appelée coupe **paramédiane**.
- Coupe **coronale** (ou plan coronal) – un plan vertical perpendiculaire au plan sagittal. Elle est également appelée coupe frontale ou plan frontal et divise le corps ou la structure interne en une partie avant (antérieure) et arrière (postérieure).
- Coupe **transversale** ou transverse – également appelée **coupe horizontale** ou **plan horizontal**. Cette coupe est perpendiculaire aux plans coronal et sagittal. Elle divise le corps ou la structure interne en une partie supérieure et inférieure.

Toute coupe ou tout plan qui n'est pas parallèle à l'un des plans cités ci-dessus est appelé(e) coupe **oblique**.

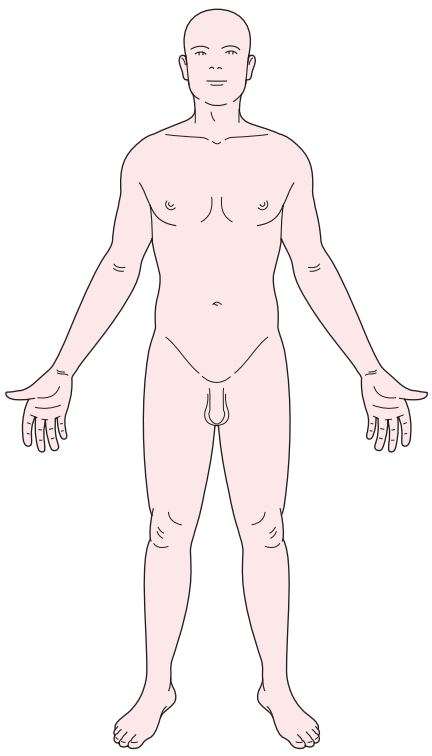


Figure 1.1 Schéma du corps en position anatomique. Noter que les paumes des mains font face vers l'avant.

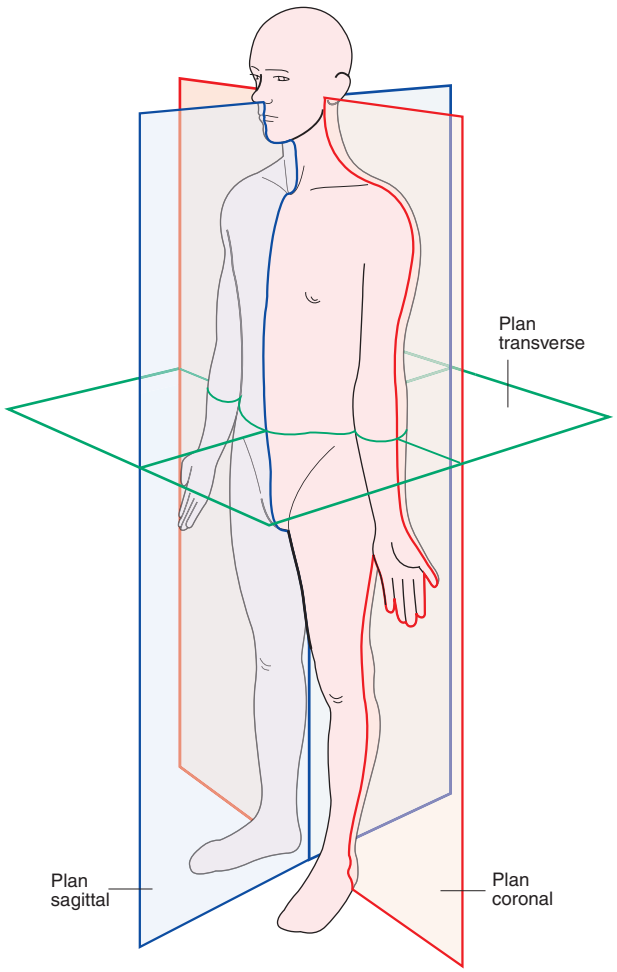


Figure 1.2 Les trois principaux plans anatomiques (sections le long desquelles le corps peut être divisé pour montrer ses structures internes).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Axes et positions anatomiques

Lors de la description des parties du corps, il est souvent nécessaire de faire référence à leurs positions relatives dans l'ensemble du corps ou par rapport à d'autres structures proches. Un certain nombre de termes ont été établis pour faciliter cette tâche. Ceux-ci sont résumés dans le tableau 1.1. Noter que les termes « inférieur » et « supérieur » ne concernent que la position anatomique et non l'importance relative des structures décrites.

Cavités corporelles

Beaucoup de structures internes du corps sont contenues dans des espaces connus sous le nom de cavités qui leur offrent une certaine protection et un soutien. Il existe deux cavités corporelles majeures, les cavités dorsale et ventrale. La **cavité dorsale** est composée de la **cavité (ou boîte) crânienne**, qui abrite le cerveau, et la **cavité spinale**, qui abrite la moelle épinière. La **cavité ventrale** se compose de la **cage thoracique** et de la **cavité abdominopelvienne**. Cela est illustré à la figure 1.3.

La cage thoracique abrite un certain nombre de structures importantes, y compris le cœur et les poumons. La cavité abdominopelvienne est très grande et abrite les reins et les voies urinaires, la plupart des structures du tractus gastro-intestinal, y compris le foie et le pancréas, et la plupart des éléments du système reproducteur. En raison de sa taille et de sa complexité, la cavité abdominopelvienne est souvent subdivisée de deux façons :

- en quatre quadrants (les quadrants supérieurs droit et gauche et inférieurs droit et gauche), comme illustré à la figure 1.4a ;
- en neuf régions, comme l'illustre la figure 1.4b.

Tableau 1.1 Les termes communément utilisés en anatomie et leurs définitions

Terme	Définition	Exemple d'utilisation
Supérieur	Au-dessus, vers la tête, ou vers le haut d'une structure	Veine cave supérieure Surface supérieure de…
Inférieur	En dessous, loin de la tête, ou vers la partie basse d'une structure	Veine cave inférieure Muscle droit inférieur
Médian	Vers ou sur la ligne médiane du corps Sur la surface ou le côté interne d'une structure donnée	La surface médiane de chaque poumon Le bord médian du rein
Latéral	Loin de la ligne médiane du corps Sur la surface externe d'une structure	Les reins sont en position latérale par rapport à la colonne vertébrale La surface latérale du poumon
Dorsal (postérieur)	Derrière ou vers l'arrière du corps ou d'une structure	Les colonnes dorsales (ou postérieures) de la moelle épinière La paroi abdominale postérieure Comme le montre la vue postérieure…
Ventral (antérieur)	Devant ou vers l'avant du corps ou d'une structure	Les racines ventrales des nerfs de rachidiens
Superficiel	Vers ou à la surface du corps	Les muscles superficiels de la jambe
Profond	Loin de la surface du corps	La vésicule biliaire se trouve dans la profondeur de la cavité abdominale
Proximal	Proche de l'origine de la partie du corps ou du point d'attache d'un membre sur le tronc	Le tubule proximal du néphron (la section la plus proche du glomérule rénal)
Distal	Éloigné de l'origine de la partie du corps ou du point d'attache d'un membre sur le tronc	Le tubule distal du néphron (la partie la plus éloignée du glomérule)
Ipsilatéral	Du même côté du corps	Les fibres des voies corticospinales font synapse avec les interneurones dans les colonnes ventrales ipsilatérales
Controlatéral	Du côté opposé du corps	L'hémisphère cérébral droit contrôle les muscles du côté controlatéral (ceux du bras et de la jambe gauches)
Afférent	Vers	Les fibres afférentes du système nerveux véhiculent des impulsions vers le SNC Une artériole afférente transporte le sang vers le glomérule (du néphron)
Efférent	À partir de	Les fibres efférentes du système nerveux transportent des impulsions à partir du SNC Les vaisseaux efférents transportent du sang à partir de l'hypothalamus

SNC : système nerveux central.

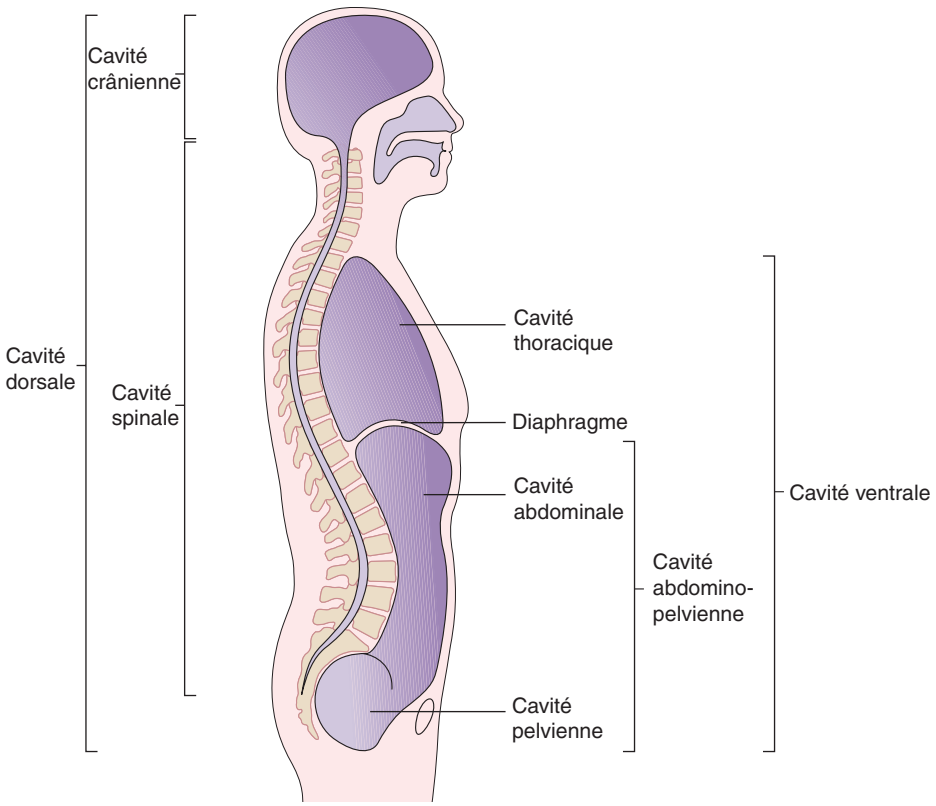


Figure 1.3 Les principales cavités du corps et leurs subdivisions.

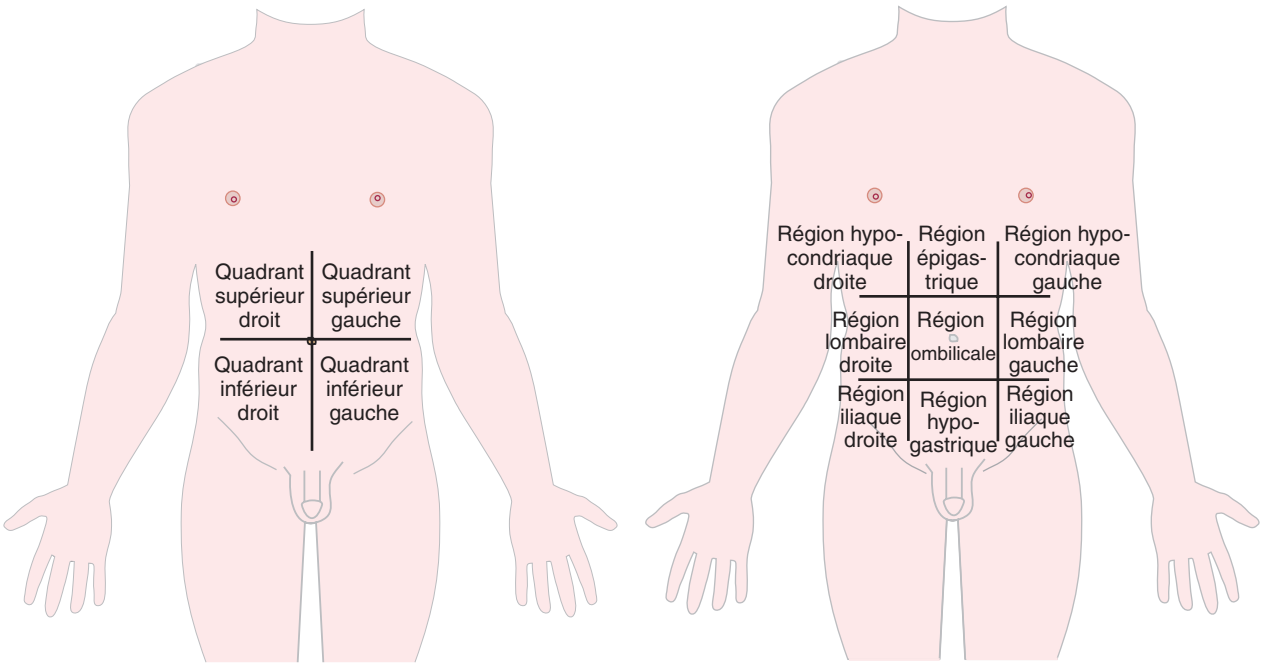


Figure 1.4 (a) Les quatre quadrants abdominaux. (b) Les neuf régions de l'abdomen.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

1.4 Les principaux systèmes physiologiques

Les systèmes cardiovasculaire et lymphatique. L'oxygène et les nutriments nécessaires aux cellules des grands animaux ne peuvent pas être obtenus directement par diffusion à partir de l'environnement extérieur. Au lieu de cela, ils doivent être transportés vers les cellules via le sang, qui circule autour du corps grâce au rôle de pompe du cœur. Le cœur, les vaisseaux sanguins et les tissus associés forment le système cardiovasculaire, tandis que les vaisseaux lymphatiques renvoient le liquide du milieu interstitiel des tissus vers la circulation générale.

Le cœur se compose de quatre cavités, deux atriums (anciennement oreillettes) et deux ventricules, qui forment une paire de pompes disposées côte à côte. Le ventricule droit pompe le sang désoxygéné vers les poumons, où il absorbe l'oxygène de l'air, tandis que le ventricule gauche pompe le sang oxygéné qui revient des poumons vers le reste du corps pour alimenter les tissus. La physiologie s'intéresse aux facteurs responsables des battements du cœur, de son action de pompage, du flux de sang envoyé dans la circulation, et à la distribution du sang aux tissus selon leurs besoins.

Le système respiratoire. L'énergie requise pour effectuer les différentes activités du corps est obtenue grâce à la respiration. Ce processus implique l'oxydation des aliments (principalement des sucres et des graisses) pour libérer l'énergie qu'ils contiennent. L'oxygène nécessaire à ce processus est récupéré dans l'air ambiant par les poumons et transporté vers les tissus par le sang. Le dioxyde de carbone produit par l'activité respiratoire des tissus est transporté vers les poumons par le sang via l'artère pulmonaire avant son rejet dans l'air expiré. Les questions physiologiques importantes sont les suivantes :

- Comment l'air entre et sort des poumons ?
- Comment le volume d'air respiré est-il ajusté pour répondre aux besoins de l'organisme ?
- Qu'est-ce qui limite le débit d'absorption d'oxygène dans les poumons ?
- Comment les poumons sont-ils protégés contre les particules aériennes qui pourraient les endommager ?
- Comment les aliments sont-ils ingérés ?

Le système digestif. Les nutriments nécessaires au corps sont dérivés de l'alimentation. Les aliments sont absorbés par la bouche et dégradés en composants par des enzymes dans le **tractus gastro-intestinal**. Les produits de la digestion sont ensuite absorbés dans le sang à travers la paroi intestinale et vont dans le foie via la veine porte. Le foie rend les nutriments disponibles pour les tissus à la fois pour leur croissance et leur réparation et pour la production d'énergie. Dans le cas du **système digestif**, les principales questions physiologiques sont :

- Comment les aliments sont-ils dégradés et digérés ?
- Comment chaque nutriment est-il absorbé ?
- Comment les aliments se déplacent-ils dans l'intestin ?
- Comment le reliquat non digestible est-il éliminé du corps ?

Le système rénal (les reins et les voies urinaires). La principale fonction des reins est le contrôle de la composition du liquide extracellulaire (le liquide qui baigne les cellules). Les reins éliminent également les déchets non volatiles du sang. Pour effectuer ces fonctions, les reins produisent de l'urine de composition variable, qui est temporairement stockée dans la vessie avant d'être éliminée. Les principales questions physiologiques sont :

- Comment les reins régulent-ils la composition du sang ?
- Comment éliminent-ils les déchets toxiques ?
- Comment répondent-ils aux stress tels que la déshydratation ?
- Quels mécanismes permettent le stockage et l'élimination de l'urine ?

Le système reproducteur. La reproduction est l'une des caractéristiques fondamentales des organismes vivants. Les **gonades** (les testicules chez les hommes et les ovaires chez les femmes) produisent des cellules sexuelles spécialisées connues sous le nom de gamètes. Au cœur de la reproduction sexuelle, il y a la création et la fusion des gamètes masculins et féminins, des spermatozoïdes et des ovules (œufs), de sorte que les caractéristiques génétiques de deux individus séparés sont mélangées pour produire des descendants qui diffèrent génétiquement de leurs parents. Les questions clés sont les suivantes :

- Comment les spermatozoïdes et les ovules sont-ils produits ?
- Quel est le mécanisme de la fécondation ?
- Comment l'embryon se développe-t-il ?
- Comment se passe la naissance du fœtus entièrement développé et comment le nouveau-né se nourrit-il jusqu'à ce qu'il soit sevré ?

Le système musculosquelettique. Il s'agit des os du squelette, des muscles squelettiques, des articulations et de leurs tissus associés. Sa principale fonction est de fournir un mouvement nécessaire à la locomotion, au maintien de la posture et à la respiration. Le système musculosquelettique fournit également un soutien physique aux organes internes. Les mécanismes de la contraction musculaire et de sa régulation sont des problèmes centraux.

Les systèmes endocrinien et nerveux. Les activités des différents systèmes d'organes doivent être coordonnées et régulées afin qu'elles agissent de concert pour répondre aux besoins de l'organisme. Deux systèmes de contrôle se sont développés avec l'évolution : le système nerveux et le système endocrinien. Le système nerveux utilise des signaux électriques pour transmettre des informations très rapidement à des cellules spécifiques ou à des groupes de cellules. Par exemple, les nerfs transmettent des signaux électriques aux muscles squelettiques pour contrôler et coordonner leurs contractions. Le système endocrinien sécrète des agents chimiques, des **hormones**, qui se déplacent dans le flux sanguin vers les cellules sur lesquelles celles-ci exercent un effet régulateur. Les hormones jouent un rôle majeur dans la régulation de nombreux systèmes physiologiques différents. Elles sont particulièrement importantes dans la croissance, dans la régulation du métabolisme et dans la régulation du cycle menstruel et d'autres aspects de la reproduction.

Les systèmes immunitaire et tégumentaire. Le **système immunitaire** fournit à l'organisme des défenses contre l'infection en tuant les organismes étrangers et en éliminant les cellules malades ou endommagées. Le **système tégumentaire** renvoie à la peau et à ses structures apparentées (cheveux, ongles, etc.). Outre son rôle évident dans la couverture et la protection des structures internes du corps contre les dommages causés par les forces mécaniques, le système tégumentaire empêche la perte d'eau et constitue un obstacle aux organismes étrangers. La peau a également un rôle important dans la régulation de la température corporelle, tandis que ses organes sensoriels et ses terminaisons nerveuses sont une source importante d'informations sur l'environnement local.

Bien qu'il soit utile d'étudier comment chaque organe remplit ses fonctions, il est essentiel de reconnaître que l'activité de l'organisme dans son ensemble dépend des interactions complexes entre les différents systèmes d'organes. Si une partie d'un système vient à défaillir, des conséquences sont prévisibles dans d'autres systèmes à travers l'ensemble du corps. Par exemple, si les reins commencent à mal fonctionner, la régulation de l'environnement interne est altérée, ce qui peut entraîner des troubles fonctionnels dans d'autres systèmes physiologiques (par exemple des battements erratiques du cœur).

Résumé

Chaque système physiologique comprend un certain nombre d'organes qui travaillent ensemble pour exercer des fonctions particulières. Les fonctions du corps dépendent d'interactions complexes entre les différents systèmes physiologiques.

1.5 Homéostasie

On sait que la température interne du corps d'une personne saine est maintenue à environ 37 °C et qu'elle varie très peu en dépit de grandes variations de la température ambiante. Beaucoup d'autres paramètres physiologiques montrent un degré de constance similaire ; par exemple la glycémie, le volume sanguin, les concentrations de sodium et de potassium à l'intérieur et à l'extérieur des cellules, et les concentrations d'oxygène et de dioxyde de carbone dans le sang artériel. Ce maintien d'un environnement interne stable est essentiel à la fonction normale des cellules, tissus et organes du corps. On l'appelle **homéostasie** (littéralement « rester le même »). Une perte d'homéostasie peut se traduire par le développement d'une maladie et une grande partie de la médecine se consacre à aider l'organisme à maintenir ou restaurer l'homéostasie. Le terme a été inventé en 1932 par Walter Cannon, d'après le concept de « constance du milieu intérieur » énoncé par Claude Bernard en 1857. Cannon écrit que « le terme n'implique pas quelque chose de déterminé et immuable, une stagnation. Cela signifie une condition qui peut varier, mais qui est relativement constante ».

Les battements du cœur fournissent un bon exemple de l'importance de l'homéostasie. Ils dépendent des contractions rythmiques et coordonnées des cellules musculaires cardiaques. Cette activité est régie par des signaux électriques qui, à leur tour, dépendent de la concentration d'ions sodium et potassium à l'intérieur et à l'extérieur des cellules musculaires cardiaques (c'est-à-dire dépend de la composition des liquides intracellulaires et extracellulaires). S'il y a un excès ou un déficit de potassium dans le liquide extracellulaire, l'excitabilité des cellules musculaires cardiaques sera affectée, ce qui entraînera une contraction erratique et non coordonnée du muscle cardiaque. En conséquence, les mécanismes homéostatiques du corps agissent pour maintenir la concentration de potassium dans le liquide extracellulaire dans une gamme étroite. Noter que la fréquence cardiaque elle-même peut varier considérablement pendant la journée ; c'est son environnement ionique qui se maintient dans des limites étroites.

Pratiquement chaque système physiologique a un rôle dans l'homéostasie, mais les systèmes endocriniens et nerveux sont particulièrement importants car ils permettent la communication à travers l'organisme, intégrant ainsi les fonctions des différents grands systèmes. Cette intégration permet au corps de maintenir un environnement interne stable et de s'adapter aux circonstances changeantes.

Comment le corps maintient-il l'homéostasie ?

La notion d'**équilibre** est au cœur de la compréhension de l'homéostasie. Au cours d'une journée, un adulte consomme environ 1 kg de nourriture. En un mois, cela représente environ 30 kg. Pourtant, en général, le poids corporel reste remarquablement constant. On dit que cette personne est en équilibre ; la consommation de nourriture et de boissons correspond aux besoins requis pour les activités corporelles normales, plus les pertes dans l'urine et les matières fécales. Dans certaines circonstances, comme la famine, l'apport ne correspond pas aux besoins du corps et les tissus musculaires sont dégradés pour fournir du glucose pour la production d'énergie. Ici, l'apport en protéines est inférieur au taux de dégradation et on dit que l'individu a un **bilan azoté négatif** (l'azote étant un composant caractéristique des **acides aminés** qui constituent les protéines ; voir chapitre 3). De même, si les tissus du corps sont en construction – comme c'est le cas pour les enfants en croissance, les femmes enceintes et les sportifs au début de leur entraînement –, l'apport quotidien en protéines doit être supérieur au renouvellement habituel de l'organisme, de sorte que l'individu se retrouve en **bilan azoté positif**.

Un autre exemple bien connu est l'équilibre obtenu entre la consommation de liquide et la production d'urine. Le mécanisme de la soif et la production d'urine par les reins sont soigneusement contrôlés pour s'assurer que le volume de liquide corporel est maintenu en grande partie constant. Si une personne est déshydratée, elle boit pour restaurer le volume de liquide corporel dès que de l'eau est disponible. À l'inverse, la consommation d'une grande quantité d'eau ou de bière est suivie très rapidement d'une forte augmentation de la production d'urine très diluée, ce qui permet d'éliminer l'excès d'eau. Dans les deux cas, le volume des liquides corporels est maintenu dans des limites étroites.

Le concept d'équilibre peut être appliqué à chacun des constituants de l'organisme ainsi qu'au maintien de la composition de l'organisme en entier. Pour que l'équilibre soit maintenu, l'apport

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

doit égaler ou dépasser les besoins et tout excès doit être éliminé. En outre, pour chaque constituant chimique du corps, il existe des mécanismes de régulation adaptés qui maintiennent ce constituant dans une plage de concentration optimale. Par exemple, la concentration de glucose dans le plasma (la partie liquide du sang) est d'environ 4 à 5 mmol.l^{-1} à jeun. Peu de temps après un repas, le glucose plasmatique augmente au-dessus de ce niveau et cette augmentation stimule la sécrétion de l'hormone insuline par le pancréas, ce qui réduit la concentration de glucose. Au fur et à mesure que diminue la concentration de glucose, la sécrétion d'insuline diminue également. À la fois dans l'état de jeûne normal et après un repas, les variations des concentrations plasmatiques d'insuline agissent avec d'autres mécanismes pour maintenir la glycémie à un niveau approprié. Ce type de régulation est connu sous le nom de **rétroaction négative** (ou **feedback négatif**). Pendant la période de sécrétion d'insuline, le glucose est stocké sous forme de glycogène (principalement dans le foie et les muscles) ou en tant que graisse (dans les cellules du tissu adipeux).

Une **boucle de rétroaction négative** est un système de contrôle qui agit pour maintenir le niveau de certaines variables dans une plage donnée suite à une perturbation. Bien que l'exemple donné ci-dessus renvoie à la glycémie plasmatique, le principe de base peut être appliqué à d'autres variables physiologiques telles que la température corporelle, la pression artérielle et l'osmolalité du plasma. Une boucle de rétroaction négative nécessite un capteur ou récepteur qui répond à la variable à réguler en question, mais pas à d'autres variables physiologiques. Ainsi, un osmorécepteur devrait répondre aux changements dans l'osmolalité des liquides corporels, mais pas aux changements de la température corporelle ou de la pression artérielle, par exemple. L'information sur la variable physiologique à réguler captée par le récepteur doit être comparée au niveau désiré (appelé « grandeur de consigne » du système) par une sorte de comparateur ou d'intégrateur. Si les deux ne correspondent pas, un signal d'erreur est transmis à un centre puis à un effecteur, système qui peut agir pour restaurer la variable au niveau souhaité. Les caractéristiques de base d'une boucle de rétroaction négative sont résumées à la figure 1.5. Ces caractéristiques de feedback négatif peuvent être appréciées en examinant un simple système de chauffage domestique : la variable régulée est la température ambiante, qui est détectée par un thermostat. L'effecteur est un radiateur. Lorsque la température ambiante tombe en dessous de la valeur de consigne, l'écart de température

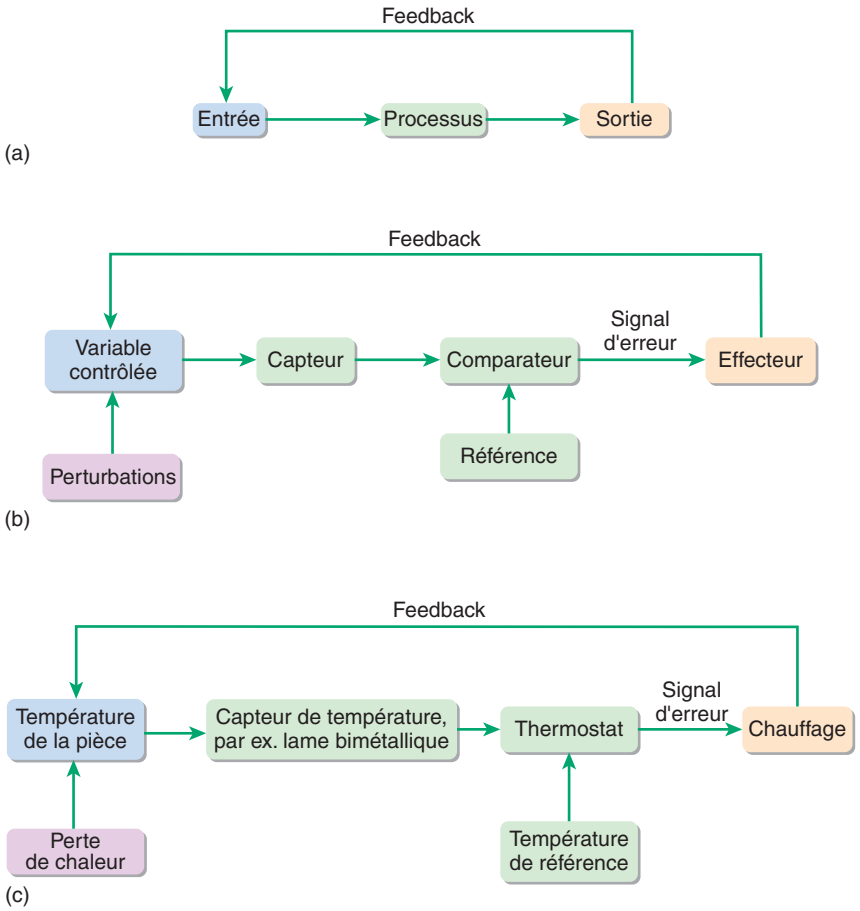


Figure 1.5 Schéma des boucles de rétroaction. (a) Les composants principaux d'une boucle de rétroaction dans laquelle la sortie influence l'entrée soit pour augmenter son amplitude (feedback positif), soit pour la diminuer (feedback négatif). (b) Les éléments détaillés d'une boucle de rétroaction négative. (c) Boucle de rétroaction négative d'un système de chauffage simple dans lequel la chaleur est dissipée dans l'environnement. Il en résulte une chute de la température ambiante en dessous de la valeur de consigne déclenchant l'activation de la source de production de chaleur, ce qui rétablit la température à sa valeur souhaitée.

est détecté par le thermostat qui allume le radiateur. Cela chauffe la pièce jusqu'à ce que la température atteigne le niveau préétabli, après quoi le chauffage est éteint.

Un exemple physiologique est illustré à la figure 1.6. Il s'agit d'un schéma simplifié pour la restauration du bilan hydrique normal après une forte consommation d'eau. Ici, les osmorécepteurs de l'hypothalamus surveillent l'osmolarité du sang. Lorsqu'ils détectent une diminution de l'osmolarité, ils initient une réponse qui entraîne une diminution de la réabsorption de l'eau par les reins et une augmentation de la production d'urine.

Bien que la rétroaction négative soit un mécanisme important pour maintenir un environnement interne plus ou moins constant, elle présente certains inconvénients.

- En premier lieu, la rétroaction négative ne peut être déclenchée qu'après une perturbation de la variable contrôlée.
- Deuxièmement, la correction à appliquer ne peut être évaluée que par la grandeur du signal d'erreur (la différence entre la valeur de consigne et la valeur observée de la variable en question). Dans la pratique, cela signifie que les systèmes de rétroaction négative simples ne fourniront une correction qu'incomplète.

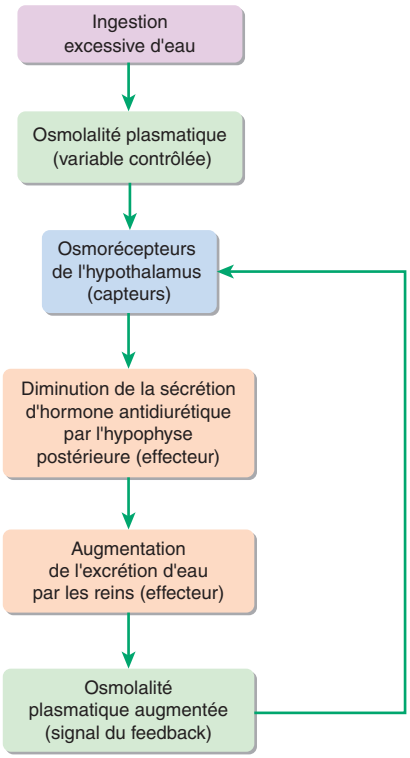


Figure 1.6 Schéma simplifié de la restauration du bilan hydrique après un apport supplémentaire d'eau. Lorsque l'apport d'eau est excessif, l'osmolarité (concentration) du plasma chute. Ce changement est détecté par les récepteurs du cerveau connus sous le nom d'osmorécepteurs qui régulent la sécrétion de l'hormone antidiurétique (ADH) par la glande pituitaire postérieure. Dans le cas d'un excès d'apport d'eau, la sécrétion d'ADH diminue, entraînant une augmentation de l'excrétion d'eau par les reins, contrecarrant ainsi la chute de l'osmolarité plasmatique.

- Troisièmement, il y a inévitablement un délai entre la modification de la variable contrôlée et la réponse de l'effecteur qui applique la correction.
- Quatrièmement, la sur-correction a le potentiel de provoquer des oscillations dans la variable contrôlée.

Ces inconvénients sont largement compensés dans les systèmes physiologiques au moyen de processus de régulation multiples. Dans le cas de la régulation du glucose, la glycémie est maintenue dans une gamme étroite par deux mécanismes qui agissent de façon opposée. L'insuline diminue la glycémie tandis qu'une autre hormone pancréatique, le glucagon, augmente la glycémie en mobilisant du glucose dans les réserves de l'organisme (figure 1.7). D'autres hormones sont également impliquées dans le maintien du glucose plasmatique dans une gamme étroite dans diverses circonstances (voir chapitre 24). Un processus de contrôle similaire est utilisé par le corps pour réguler la température corporelle : la production de chaleur augmente en réponse à une chute de la température corporelle, et les mécanismes de perte de chaleur sont activés si la température corporelle augmente (par exemple en réponse à l'exercice). Plus de détails sur la régulation de la température corporelle sont donnés au chapitre 42.

Pour minimiser le décalage entre la variation d'une variable régulée et l'action de l'effecteur, il est avantageux pour l'organisme d'anticiper tout changement probable. Cela est réalisé dans de nombreux cas par un **contrôle prédictif** (*feedforward*) dans lequel la variation est anticipée et des actions sont initiées pour minimiser

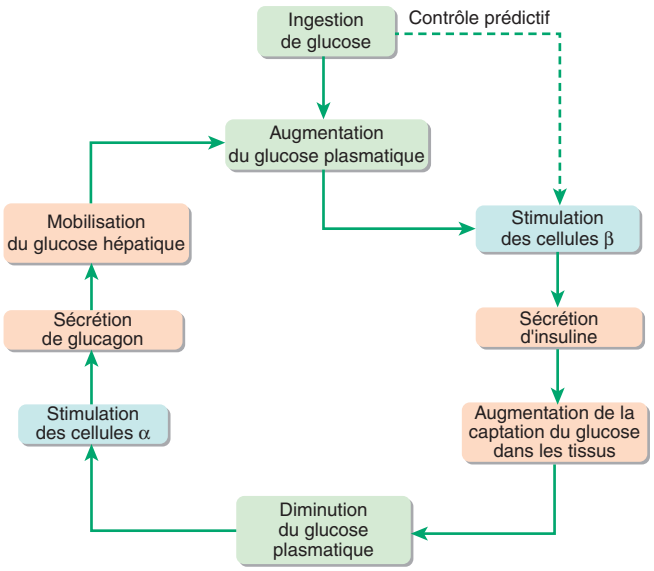


Figure 1.7 Schéma des mécanismes qui régulent la concentration de glucose dans le plasma. Ici, deux hormones (insuline et glucagon) agissent en opposition. Une augmentation de la glycémie stimule la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas. L'insuline favorise alors l'absorption du glucose par le foie, les muscles et le tissu adipeux. Il en résulte une diminution de la glycémie. Cette chute déclenche la sécrétion de glucagon à partir des cellules α du pancréas. Le glucagon mobilise ensuite le glucose des réserves de glycogène dans le foie. Cette double régulation maintient le glucose plasmatique dans une fenêtre relativement étroite.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

son ampleur. Dans le cas de la régulation du glucose, la sécrétion d'insuline commence avant que les aliments ingérés ne provoquent une augmentation importante de la glycémie. Cette sécrétion est initiée par des signaux nerveux qui naissent dans le cerveau comme réponse de l'organisme en prévision d'un repas (phase céphalique de la sécrétion – voir chapitre 24).

Les boucles de feedback négatif sont essentielles dans les mécanismes homéostasiques. Cependant, ils sont souvent réinitialisés ou dépassés lors de contraintes de diverses sortes. Par exemple, la pression artérielle est surveillée par des récepteurs (connus sous le nom de barorécepteurs) situés dans les parois de la crosse aortique et du **sinus carotidien**. Ces récepteurs sont les capteurs d'une boucle de feedback négatif qui maintient la pression artérielle dans des limites étroites. Si la pression artérielle augmente, des mécanismes compensatoires se mettent en jeu pour ramener la valeur de la pression vers la normale. Durant l'exercice, cependant, ce mécanisme est réinitialisé – *« reset »* (voir chapitre 38). En fait, si ce n'était pas le cas, la quantité d'exercice que nous pourrions réaliser serait très limitée.

La combinaison de feedback négatif et de contrôle anticipé permet de réguler efficacement de nombreuses variables physiologiques à court terme, mais l'organisme doit également réguler de nombreuses fonctions à plus long terme en réponse à des contraintes variées. Ce type de régulation est connu sous le nom de **contrôle adaptatif**. Des exemples sont la sécrétion accrue de l'hormone thyroïdienne en réponse à des périodes prolongées d'exposition au froid, à l'augmentation du métabolisme et de la production de chaleur et à l'augmentation de la masse musculaire qui se produit au cours de l'entraînement physique. Bien que les mécanismes adaptatifs puissent avoir des effets bénéfiques, comme dans les exemples donnés ci-dessus, ils peuvent également exacerber certaines pathologies – par exemple, les parois des artérioles deviennent épaisses en réponse à une hypertension artérielle persistante (hypertension chronique). Cela augmente la résistance au flux sanguin et augmente la pression sanguine, ce qui augmente en retour le stress sur les parois des vaisseaux. Pour aggraver les choses, l'hypertension augmente le travail effectué par le cœur et donc l'épaisseur de la paroi du ventricule gauche augmente, ce qui nuit à la diffusion de l'oxygène et du glucose dans les fibres contractiles. Avec le temps, cela peut entraîner une défaillance ventriculaire.

Les boucles de rétrocontrôle négatif fonctionnent pour maintenir une variable particulière à l'intérieur d'une fenêtre spécifique. Elles constituent une force stabilisante dans l'économie de l'organisme. Dans certaines circonstances, cependant, des mécanismes de **rétroaction** (feedback) **positive** se produisent. Dans ce cas, la boucle de rétroaction est intrinsèquement instable car le signal d'erreur agit pour augmenter l'écart initial. Un exemple de la vie quotidienne est le hurlement qui se produit lorsqu'un microphone est placé près de l'un des haut-parleurs d'un système d'adresse publique (effet Larsen). Le microphone capte le son initial, qui est amplifié par les circuits électroniques. Cela permet au haut-parleur d'émettre un son plus fort, qui est à nouveau capté par le microphone et amplifié de sorte que le haut-parleur produit un son encore plus fort, et ainsi de suite jusqu'à ce que les circuits d'amplification atteignent la limite de leur puissance (et les auditeurs se bouchent les oreilles !). Les mécanismes de rétroaction positifs sont limités par un « point final » défini qui met fin à la boucle de contrôle.

Un exemple de feedback positif jouant un rôle en physiologie est le contrôle hormonal des contractions utérines (figure 1.8). Les petites contractions qui se produisent au début du travail exercent une pression sur le col de l'utérus (la partie de l'utérus qui conduit au canal de naissance). Cela entraîne une augmentation de la sécrétion de l'hormone ocytocine par la glande pituitaire. L'ocytocine augmente l'excitabilité de l'utérus de sorte que la force de ses contractions augmente. En conséquence, la sécrétion d'ocytocine augmente encore et les contractions utérines deviennent plus fortes, exerçant une pression supplémentaire sur le col de l'utérus et intensifiant ainsi les contractions jusqu'à ce qu'elles soient si puissantes que le bébé naisse. La naissance élimine la pression sur le col de l'utérus. Le stimulus qui déclenche la sécrétion de grandes quantités d'ocytocine est ainsi annulé et l'ocytocine revient à un niveau normal de repos.

Dans certaines circonstances, la régulation s'effectue par une interaction entre les mécanismes de rétroaction négatifs et positifs. Un exemple frappant est fourni par le contrôle hormonal du cycle menstruel, qui est réalisé par deux hormones de la glande pituitaire connues sous le nom d'**hormone folliculostimulante** (FSH) et d'**hormone lutéinisante** (LH). Les hormones stéroïdiennes

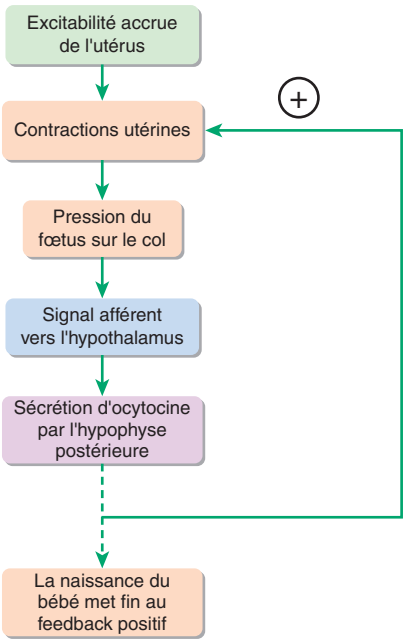


Figure 1.8 Exemple d'une boucle de rétroaction positive – la sécrétion de l'hormone ocytocine pendant l'accouchement. De petites contractions se produisent au début du travail, ce qui provoque une augmentation de la pression du fœtus sur le col de l'utérus. Cela stimule les récepteurs à l'étirement de l'utérus qui envoient des impulsions nerveuses à l'hypothalamus, la partie du cerveau qui contient les neurones qui sécrètent l'ocytocine. Les terminaisons nerveuses contenant de l'ocytocine dans l'hypophyse postérieure libèrent de l'ocytocine dans le sang, qui la transporte jusqu'à l'utérus où elle renforce la force des contractions utérines. La pression accrue sur le col de l'utérus entraîne un taux plus élevé de décharge des impulsions nerveuses qui entraîne une nouvelle augmentation de la sécrétion d'ocytocine. Ce cycle intensifie progressivement les contractions utérines jusqu'à ce qu'elles soient si puissantes que le bébé naît.

provenant des ovaires peuvent exercer un feedback soit négatif, soit positif sur la production de FSH et de LH en fonction de la concentration d'hormone stéroïde présente. Les niveaux faibles ou modérés d'une hormone appelée œstradiol-17β ont tendance à inhiber la sécrétion de FSH et de LH (feedback négatif). Si, cependant, l'œstradiol-17β est présent en concentrations élevées pendant plusieurs jours, il stimule la sécrétion de FSH et de LH au lieu d'inhiber leur sécrétion (feedback positif). En conséquence, il y a une forte augmentation de la production de FSH et de LH juste avant le milieu du cycle, lorsque les niveaux d'œstrogène sont très élevés. Cette augmentation est responsable de l'expulsion d'un œuf par l'ovaire (ovulation). Une fois que l'ovulation a eu lieu, les niveaux d'œstrogènes diminuent fortement et la production de FSH et de LH diminue lorsque les feedbacks négatifs reprennent le contrôle. Ces mécanismes sont décrits plus en détail dans le chapitre 48.

Résumé

De nombreux paramètres physiologiques sont maintenus dans des limites étroites par des mécanismes de rétroaction (feedback) négatifs et des mécanismes de contrôle prédictifs (par anticipation). C'est ce qu'on appelle l'homéostasie. Certaines fonctions physiologiques impliquent des rétroactions positives autolimitantes qui font que les variations d'une grandeur sont plutôt renforcées qu'inhibées.

Liste des termes et concepts clés

Domaines d'étude

- L'anatomie est l'étude de la structure physique du corps.
- La biochimie est l'étude des composés chimiques de la matière vivante et de leurs transformations.
- L'histologie est l'étude de la structure intime des cellules et des tissus par microscopie.
- La biologie moléculaire est l'étude de la structure et des fonctions des molécules biologiques (en particulier des protéines et des acides nucléiques). Ce domaine se chevauche largement avec la biochimie.
- La physiologie est l'étude des fonctions de la matière vivante.

Organisation du corps humain

- Les cellules sont les unités de base du corps. Elles sont entourées d'une membrane limitante et contiennent de petites structures (organites) qui exercent des fonctions spécifiques à l'intérieur de la cellule.
- Pendant le développement, les cellules se différencient pour effectuer des fonctions spécialisées très variées.
- Différents types de cellules se regroupent pour former des tissus.
- Les organes sont formés par l'agrégation de différents types de tissus pour effectuer une fonction ou des fonctions spécifiques.
- Les systèmes physiologiques sont constitués de groupes d'organes adaptés pour réaliser des fonctions particulières au sein de l'organisme.

Terminologie anatomique

- Position anatomique : une posture dans laquelle le corps est debout (droit) et face à l'avant, les pieds légèrement écartés, les bras sur les côtés avec les paumes orientées vers l'avant et les doigts écartés.
- Supination : allongé sur le dos, visage vers le haut.
- Pronation : allongé sur le ventre, visage vers le bas.
- Plan (ou section) sagittal : division verticale du corps ou d'une structure interne en une partie droite et gauche.
- Plan (ou section) coronal (ou frontal) : division verticale du corps ou d'une structure qui divise le corps ou la structure interne en une partie antérieure et postérieure.
- Section transversale (ou horizontale, ou transverse) : une division horizontale qui divise le corps ou une structure en une partie supérieure et inférieure.

Processus physiologiques et leur régulation

- Métabolisme : ensemble des modifications chimiques qui se produisent dans l'organisme.
- Catabolisme : dégradation des grandes molécules en plus petites, habituellement pour la libération d'énergie.
- Anabolisme : synthèse de grandes molécules à partir de plus petites.
- Homéostasie : maintien d'un environnement interne stable pour la préservation du fonctionnement normal des cellules.
- Boucle de rétroaction négative (ou feedback négatif) : système de contrôle qui agit pour s'opposer à une modification du niveau d'une variable et pour la restaurer à sa valeur d'origine.
- Rétroaction (feedback) positive : système de contrôle qui agit pour accentuer un changement physiologique.
- Contrôle anticipé (prédictif) : utilisation d'un récepteur physiologique pour détecter une modification potentielle d'une variable physiologique et initier une réponse qui minimisera l'ampleur de cette modification.
- Contrôle adaptatif : processus physiologique qui se modifie, s'adapte, pour faire face à de nouvelles contraintes.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 2
Concepts clés en chimie

Sommaire

2.1 Introduction 14
2.2 Les molécules sont des combinaisons spécifiques d'atomes 16
2.3 Eau et solutions 20

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- La structure de base de la matière : atomes et molécules
- Comment les molécules sont liées ensemble : liaisons covalentes et ioniques
- Comment les réactions chimiques peuvent transformer un type de molécule en un autre
- Les propriétés de l'eau en tant que solvant biologique et la nature des substances polaires et non polaires
- L'ionisation des molécules : électrolytes forts et faibles
- Les acides faibles et forts
- L'échelle de pH
- Le concept de la molarité pour exprimer les concentrations
- La pression osmotique des solutions aqueuses

2.1 Introduction

Ce chapitre présente un bref compte-rendu de la chimie nécessaire pour comprendre les réactions métaboliques de l'organisme. Il devrait fournir suffisamment d'informations pour comprendre ce que l'on entend par un élément et un composé ; différencier les atomes et les molécules ; comprendre les structures moléculaires ; calculer la concentration d'une substance en solution. Le chapitre traite également brièvement des propriétés clés des solutions telles que l'ionisation, le pH et l'osmose. Quelques exercices numériques sont donnés à la fin du chapitre pour aider à consolider ces concepts importants.

Toute matière est composée d'**éléments chimiques**, substances qui ne peuvent pas être décomposées en matériaux plus simples par des moyens chimiques. Chaque élément possède une abréviation spécifique ou un **symbole chimique** d'une ou de deux lettres. Ainsi, le carbone est écrit C, le calcium Ca, l'hydrogène H, l'oxygène O, le fer Fe, etc. Cependant, la plupart des matériaux rencontrés dans la vie quotidienne sont composés de combinaisons d'éléments appelés **composés chimiques**. Des exemples sont la craie (carbonate de calcium), qui est une combinaison de calcium, de carbone et d'oxygène ; le sel de table commun (chlorure de sodium), qui est une combinaison de sodium et de chlore ; le sucre de table (saccharose), qui est une combinaison de carbone, d'hydrogène et d'oxygène. Les principaux éléments qui composent le corps humain, avec leurs symboles chimiques, figurent dans le tableau 2.1.

Chaque élément se compose de minuscules particules du même type appelées **atomes**. Ceux-ci sont composés d'un noyau dense formé de **protons** et de **neutrons**, entouré d'un nuage d'**électrons**.

Tableau 2.1 Les principaux composants chimiques de l'organisme

Élément	Symbole chimique	Numéro atomique	Masse atomique relative	Pourcentage du poids du corps
Oxygène	O	8	16	65
Carbone	C	6	12	18
Hydrogène	H	1	1	10
Azote	N	7	14	3,4
Calcium	Ca	20	40,1	1,5
Phosphore	P	15	31	1,2
Potassium	K	19	39,1	0,28
Soufre	S	16	32,1	0,25
Sodium	Na	11	23	0,17
Chlore	Cl	17	35,4	0,16
Magnésium	Mg	12	24,3	0,05
Fer	Fe	26	55,8	0,007
Zinc	Zn	30	65,4	0,002
Iode	I	53	126,9	4×10^{-5}

Le corps contient des traces d'autres éléments en plus de ceux listés ci-dessus.

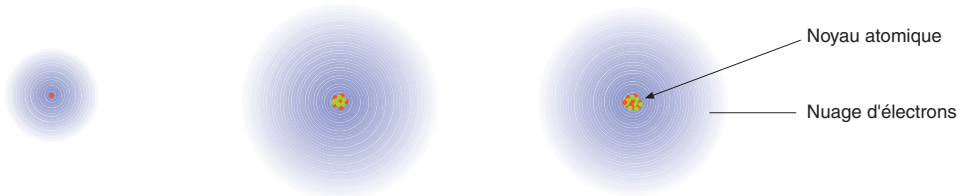
© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Les protons sont chargés positivement tandis que les électrons sont chargés négativement. Les neutrons ont la même masse que les protons mais ne portent aucune charge. Dans un atome d'un élément donné, le nombre d'électrons est égal au nombre de protons.

Il existe 91 éléments naturels, chacun ayant un nombre particulier de protons (le **nombre atomique**) qui détermine ses caractéristiques chimiques. La masse de chaque atome (sa **masse atomique**) est déterminée par le nombre de protons et de neutrons dans son noyau ; les électrons ont une masse négligeable. Les atomes avec le même nombre de protons (et donc le même nombre atomique) peuvent avoir un nombre différent de neutrons. En conséquence, ils ont différentes masses atomiques. De tels atomes s'appellent des **isotopes**. Un bon exemple est le carbone, qui a un nombre atomique de 6, mais possède des isotopes 12, 13 et 14. Ceux-ci sont appelés carbone 12, carbone 13 et carbone 14, écrits ^{12}C, ^{13}C et ^{14}C. Le carbone 12 a 6 protons et 6 neutrons (6 + 6 = 12), le carbone 13 a 6 protons et 7 neutrons (6 + 7 = 13), et le carbone 14 a 6 protons et 8 neutrons (6 + 8 = 14). La masse relative d'un atome est mesurée sur une échelle dans laquelle un seul atome de carbone 12 a une masse de 12 exactement. (Comme mentionné ci-dessus, le carbone 12 est un atome qui a 6 protons et 6 neutrons.) Une **unité de masse atomique** (u.m.a) est un douzième de la masse d'un atome de carbone 12.

De nombreux éléments ont des isotopes qui possèdent des noyaux instables subissant un processus appelé désintégration radioactive. Par exemple, le carbone 14 (^{14}C) est radioactif et se décompose à un taux constant, de sorte que la moitié du ^{14}C présent dans un échantillon est perdue tous les 5 568 ans (sa demi-vie). De nombreux isotopes radioactifs (y compris ^{14}C) sont utilisés dans la recherche biomédicale pour suivre les transformations des composés chimiques qui se produisent dans les organismes vivants, tandis que d'autres tels que le technétium 99 (^{99}Tc) sont utilisés dans les tests diagnostiques ou dans le traitement de certaines maladies (tel que le strontium 89, ^{89}Sr, dans le traitement palliatif du cancer des os). Les isotopes radioactifs des éléments utilisés en médecine ont des demi-vies qui varient d'une heure à plusieurs années. Ainsi, ^{99}Tc a une demi-vie de 6 heures, ^{89}Sr une demi-vie de 50,5 jours, ^{22}Na (sodium 22) une demi-vie de 2,58 ans, et ^{3}H (tritium) une demi-vie de 12,36 ans.

Bien que le noyau soit responsable de presque toute la masse d'un atome, il occupe un très faible volume. La plus grande partie de l'espace d'un atome individuel est occupée par les électrons, comme le montre la figure 2.1. Néanmoins, la vision simple et largement répandue selon laquelle un atome ressemble à un système solaire miniature est très trompeuse. Les électrons sont disposés dans une série de niveaux d'énergie appelés **couches électroniques**. Dans chaque couche, les électrons occupent des niveaux d'énergie discrets appelés orbitales, dont chacune ne peut contenir que deux électrons. Il existe quatre types d'**orbitales** différents, connus sous le nom de s, p, d et f. Les couches électroniques contiennent chacune une combinaison particulière d'orbitales. Le nombre de couches d'un atome dépend de son nombre atomique : plus le nombre atomique est élevé, plus le nombre de couches et d'orbitales est grand. Ainsi, l'hydrogène et l'hélium (nombres atomiques 1 et 2 respectivement) ont une seule couche (couche 1) qui a une seule orbitale connue sous le nom d'orbitale s. Le carbone, l'azote et l'oxygène ont des nombres atomiques de 6, 7 et 8, et chaque atome a deux couches : couche 1 et couche 2. La couche 2 a une orbitale s et trois orbitales p et peut contenir 8 électrons lorsque toutes ses orbitales sont remplies. Le potassium et le calcium ont des nombres atomiques de 19 et 20 et chacun de leurs atomes a trois couches d'électrons, et ainsi de suite. L'espace occupé par les couches électroniques définit le **volume atomique** d'un atome. Quand une couche électronique possède toutes ses orbitales complètement occupées par des électrons, elle est dans une configuration stable et ne forme pas facilement de liaisons chimiques. C'est la situation pour les gaz inertes (ou nobles) tels que l'hélium, l'argon et le néon. Pour d'autres éléments, les électrons peuvent être partagés entre les atomes pour créer des configurations stables. C'est la base de la formation de molécules par liaison chimique, qui est abordée dans le paragraphe 2.2.



Hydrogène	Carbone	Oxygène
Numéro atomique 1	Numéro atomique 6	Numéro atomique 8
Masse atomique 1	Masse atomique 12	Masse atomique 16
Rayon atomique 37 × 10^{-12}m	Rayon atomique 77 × 10^{-12}m	Rayon atomique 74 × 10^{-12}m

Figure 2.1 Schéma simple montrant les structures atomiques de l'hydrogène, du carbone et de l'oxygène. Les dimensions relatives sont proportionnelles aux différents rayons atomiques, mais les noyaux atomiques sont agrandis pour plus de clarté. Les cercles rouges pleins représentent des protons et les cercles verts pleins représentent des neutrons. Le noyau d'hydrogène a un seul proton (masse atomique = 1), celui du carbone a six protons et six neutrons (masse atomique = 12, ^{12}C), et celui de l'oxygène a huit protons et huit neutrons (masse atomique = 16). Chaque noyau atomique est entouré par un nuage d'électrons chargé négativement, ici en bleu. Pour chaque élément, le nombre d'électrons est égal au nombre de protons.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Résumé

Toute matière est formée d'atomes, qui se composent de particules plus petites connues sous le nom de protons, de neutrons et d'électrons. La masse d'un atome est égale au nombre de protons et de neutrons dans son noyau.

2.2 Les molécules sont des combinaisons spécifiques d'atomes

Comme indiqué plus haut, les atomes de différents éléments sont combinés de plusieurs façons pour former toute la matière qui nous entoure. Une combinaison spécifique de deux atomes ou plus est appelée une **molécule**. Parfois, deux atomes identiques se combinent pour former une molécule, par exemple, l'hydrogène moléculaire consiste en deux atomes d'hydrogène (H_2 ; figure 2.2). L'oxygène dans l'air que nous respirons est une combinaison de deux atomes d'oxygène (oxygène moléculaire ou dioxygène) avec la formule chimique O_2. Cependant, si une molécule se compose de plus d'un type d'atome, elle s'appelle un **composé chimique**. Ainsi, une molécule d'eau est composée de deux atomes d'hydrogène et d'un oxygène, comme le montre la figure 2.2. Une molécule d'eau s'écrit H_2O. Une molécule de saccharose (sucre de table) se compose de 12 atomes de carbone, 22 d'hydrogène et 10 d'oxygène, et s'écrit $C_{12}H_{22}O_{10}$. De telles formules donnent des informations concernant le nombre de chaque type d'atome dans une molécule. Pour cette raison, ils sont connus sous le nom de formules moléculaires. Bien qu'elle soit utile, une **formule moléculaire** n'indique pas la manière dont les atomes d'une molécule sont disposés. Cette information est fournie par des **formules structurelles**. Quelques exemples simples sont présentés dans la figure 2.3.

Masse moléculaire relative

La masse moléculaire relative d'une molécule (M_r) est égale à la somme des masses atomiques relatives des atomes dont elle est

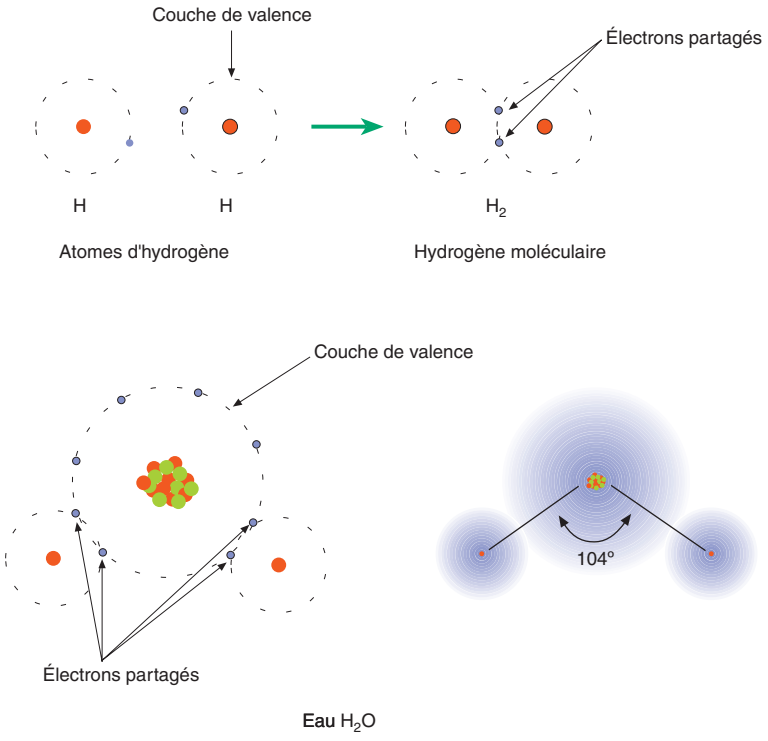


Figure 2.2 Schéma simple montrant comment les couches de valence sont impliquées dans la liaison chimique. Le panneau supérieur gauche présente 2 atomes d'hydrogène ; chacun a une seule couche et une orbitale. En partageant les deux électrons disponibles (en haut à droite), chaque atome peut remplir son orbitale s pour former de l'hydrogène moléculaire. Cette configuration est favorisée car elle est plus stable (c'est-à-dire qu'elle a une énergie inférieure) que deux atomes d'hydrogène non liés. Les panneaux inférieurs montrent comment les atomes d'hydrogène sont liés à l'oxygène pour former de l'eau. Chaque atome d'oxygène a une couche interne avec deux électrons dans une orbitale s (non représenté) et six électrons dans la couche 2, la couche de valence pour l'oxygène. (Cette couche a six électrons répartis entre une orbitale s et trois orbitales p.) Comme les orbitales s ont une énergie plus faible, elles se remplissent en premier. La configuration des électrons dans la couche 2 serait plus stable si toutes ses orbitales p avaient deux électrons chacune afin que la couche contienne 8 électrons au total. Cette configuration peut être obtenue si deux atomes d'hydrogène partagent leurs électrons avec un atome d'oxygène, ce qui est l'agencement montré dans le panneau inférieur gauche. Les deux liaisons hydrogène-oxygène sont à un angle d'environ 104° l'une par rapport à l'autre, comme le montre le schéma en bas à droite de la figure. Ainsi, une molécule d'eau a une forme moléculaire particulière. La figure montre également que la longueur de liaison est déterminée par la somme des rayons atomiques des atomes qui forment la liaison. Des considérations similaires s'appliquent à la formation de liens entre d'autres atomes.

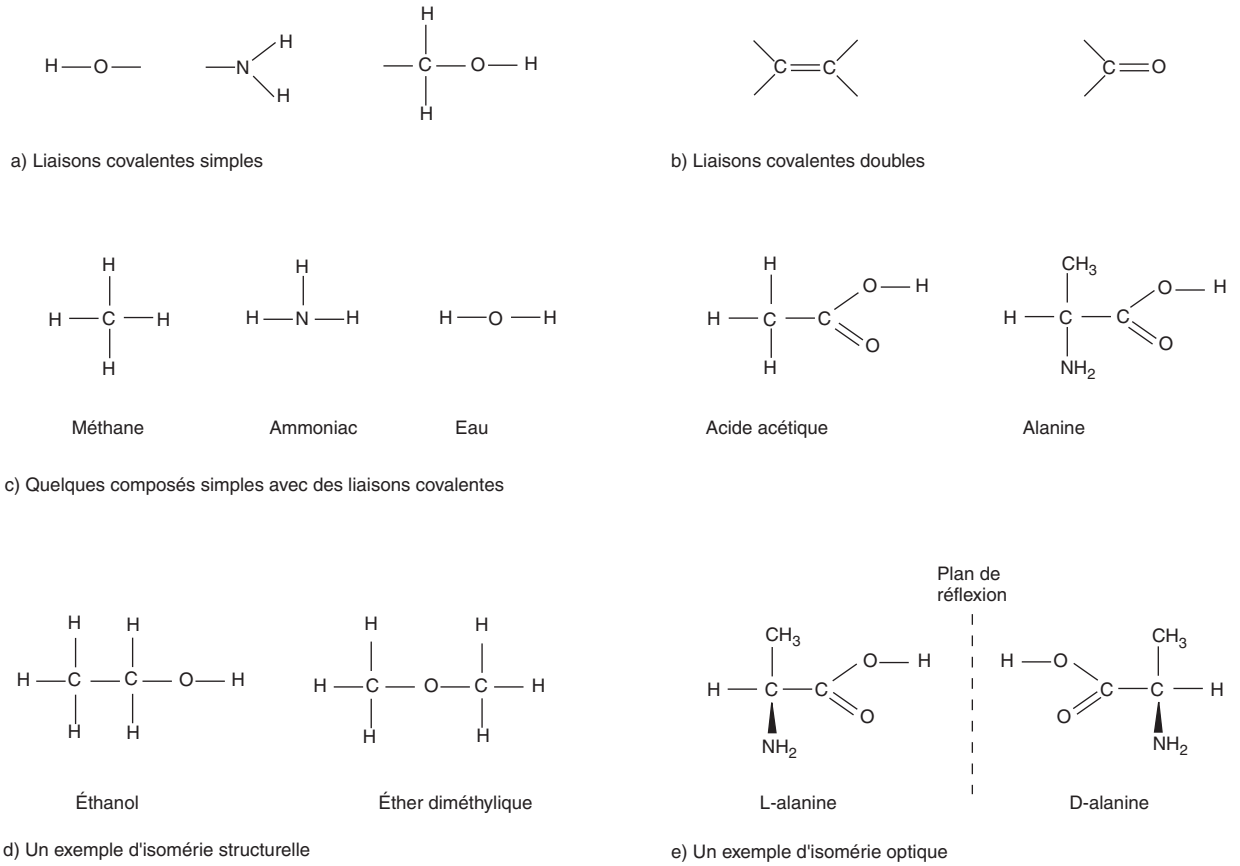


Figure 2.3 Des exemples de formules structurales montrant comment les liaisons covalentes simple et double sont représentées : panneaux (a) et (b). Le panneau (c) montre les formules structurales complètes de certains composés chimiques simples. Le panneau (d) montre un exemple d'isomérie structurelle. L'éthanol et l'éther diméthylique (également connu sous le nom de méthoxyméthane) ont la formule moléculaire C_2H_6O, mais l'agencement de leurs atomes constitutifs est différent, de sorte que leurs propriétés physiques et chimiques diffèrent également. Le panneau (e) est un exemple d'isomérie optique. Dans ce cas, les deux énantiomères de l'acide aminé alanine ont leurs atomes constitutifs liés de la même manière, mais les deux formes sont des images miroir et les structures tridimensionnelles ne peuvent pas être superposées. (Le groupe amino (—NH_2) est représenté comme dépassant de la page.) La forme D (ou +) fait pivoter la lumière polarisée vers la droite, tandis que la forme L (ou –) la fait pivoter vers la gauche.

composée. Voici quelques exemples de la façon dont la masse moléculaire relative d'une molécule est calculée.

La structure moléculaire de l'eau est H_2O, donc :

Il y a deux atomes d'hydrogène, chacun avec une masse de 1, de sorte que leur masse combinée est de 2 unités de masse atomique (uma).

Il y a un atome d'oxygène avec une masse de 16 uma.

La masse moléculaire de l'eau est donc de 18 uma (= [2 × 1] + [1 × 16]).

La masse moléculaire relative du dioxyde de carbone (CO_2) peut être calculée de la même manière.

Il y a un atome de carbone avec une masse de 12 uma.

Il y a deux atomes d'oxygène avec chacun une masse de 16 uma ; les atomes d'oxygène contribuent ainsi à 32 uma.

La masse moléculaire relative du CO_2 est donc de 44 uma (= [1 × 12] + [2 × 16]).

La masse moléculaire relative du glucose ($C_6H_{12}O_6$), 180 uma, se calcule de la même façon.

Il y a six atomes de carbone avec chacun une masse de 12 uma, total = 72.

Il y a douze atomes d'hydrogène avec chacun une masse de 1 uma, total = 12.

Il y a six atomes d'oxygène avec chacun une masse de 16 uma, total = 96.

La masse moléculaire relative du glucose est donc 180 uma (= [6 × 12] + [12 × 1] + [6 × 16]).

Comme tous les calculs de la masse moléculaire relative sont toujours fondés sur l'unité de masse atomique, ils sont simples à comprendre et la masse moléculaire relative de l'eau est simplement donnée comme étant 18, celle du dioxyde de carbone 32 et ainsi de suite. Néanmoins, la masse moléculaire relative (en uma) est parfois exprimée en unités appelées daltons (Da en abrégé). Un dalton est égal à une unité de masse atomique. Cette utilisation est particulièrement fréquente en biochimie où les masses moléculaires sont importantes, souvent plusieurs milliers de Da (kDa).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Une mole de toute substance contient le même nombre de molécules

En chimie et en biologie, il est souvent utile d'avoir une idée du nombre de molécules dans un volume donné d'un échantillon. La quantité de substance exprimée de cette manière est donnée par une quantité appelée **mole**. Une mole d'atomes a une masse en grammes égale à la masse atomique de l'atome dans les unités de masse atomique. Il en va de même pour les composés : une mole d'un composé est égale à sa masse moléculaire relative en grammes. Une mole de n'importe quel élément ou composé a exactement le même nombre d'atomes ou de molécules ($6{,}022 \times 10^{23}$). Ce nombre est appelé **constante d'Avogadro** ou **nombre d'Avogadro**.

Pour la plupart des besoins médicaux ou physiologiques, la mole est beaucoup trop grande et les quantités sont exprimées en millième de mole, une quantité appelée **millimole** (1/1 000 ou 10^{-3} mole, en abrégé mmole). Certaines substances, telles que les hormones, sont présentes en très petites quantités et leur concentration est souvent exprimée en **micromoles** (1/1 000 000 ou 10^{-6} mole, en abrégé µmol) ou **nanomoles** (1/1 000 000 000 ou 10^{-9} mole, en abrégé nmol).

La nature des liaisons chimiques

La formation de liaisons chimiques est régie par la configuration des électrons des éléments concernés. Pour tout atome donné, la couche d'électrons la plus éloignée du noyau est appelée **couche de valence**. C'est cette couche qui détermine le nombre de liaisons chimiques qui peuvent être formées par un élément. Les liaisons chimiques sont formées lorsque les électrons de valence sont transférés d'un atome à l'autre (**liaisons ioniques**) ou partagés entre différents atomes (**liaisons covalentes** – voir figure 2.2). Le nombre de liaisons qu'un élément peut former est appelé sa **valence**. De nombreux éléments ont un seul état de valence ; par exemple, le carbone a toujours une valence de quatre, mais certains éléments, en particulier les métaux, ont plus d'un état de valence. Par exemple, le fer a deux états de valence : ferreux (Fe^{2+}, qui peut former deux liaisons) et ferrique (Fe^{3+}, qui peut former trois liaisons).

Un composé chimique présente des propriétés tout à fait distinctes de ses éléments constitutifs. De manière fondamentale, un composé chimique diffère d'un mélange. Un mélange est une matière contenant deux ou plusieurs éléments ou composés chimiques qui n'ont subi aucune liaison chimique entre eux. Contrairement aux constituants d'un composé chimique, les constituants d'un mélange peuvent, en principe, être séparés par des moyens purement physiques. Par exemple, un mélange de débris de fer et de soufre peut être séparé en ses constituants à l'aide d'un aimant, ce qui attirera les débris de fer mais pas le soufre. Il n'est pas possible de séparer le fer et le soufre par ce moyen quand ils se sont combinés pour former le composé sulfate ferreux (FeS).

Les ions se forment lorsqu'un atome ou une molécule gagne ou perd des électrons

Lorsqu'un électron passe d'un atome à l'autre, une liaison ionique se forme. L'atome qui fait don de son électron devient chargé positivement alors que l'atome recevant l'électron devient chargé négativement. C'est l'attraction entre les charges électriques opposées des atomes constitutifs qui maintient le matériau ensemble. Un atome ou une molécule chargé(e) s'appelle un ion (d'où le terme « liaison ionique »). Un ion chargé positivement s'appelle un **cation**, un ion chargé négativement s'appelle un **anion**.

Le nombre d'électrons qu'un atome peut gagner ou perdre dans la formation d'une liaison ionique est caractéristique de cet atome. Les ions résultants sont représentés par leurs symboles chimiques avec la charge indiquée. Un atome de sodium perd un seul électron pour devenir un ion sodium (Na^+). Les atomes de potassium perdent également un seul électron pour former des ions potassium (K^+), tandis que les atomes de calcium perdent deux électrons pour former des ions calcium (Ca^{2+} car les ions calcium ont deux charges positives). Les ions sodium, potassium et calcium sont tous des cations car ils ont une charge positive. Lorsque les atomes de chlore reçoivent un électron, ils forment des **ions chlorure**, qui s'écrivent Cl^-. Puisque les ions chlorure comportent une charge négative, ce sont des anions. Donc, lorsque le sodium métallique réagit avec du chlore gazeux pour former du chlorure de sodium (sel de table commun), il y a un transfert d'un électron de l'atome de sodium (qui devient un cation) à l'atome de chlore (qui devient un anion).

Liaisons covalentes et forme moléculaire

Les liaisons covalentes sont formées lorsque deux atomes partagent des électrons. Lorsque deux atomes partagent une paire d'électrons, une seule liaison covalente est formée. De tels liens sont représentés sur le papier par une seule ligne reliant les deux atomes, comme le montre la figure 2.3a. Lorsque deux atomes partagent deux paires d'électrons, une double liaison est formée, ce qui est représenté par deux lignes reliant les atomes voisins comme dans la figure 2.3b. Si deux atomes partagent trois paires d'électrons, une triple liaison est formée (comme c'est le cas pour l'azote moléculaire, N_2). Noter que les atomes de différents éléments sont capables de créer différents nombres de liaisons.

Chaque molécule a une forme qui est déterminée par la manière dont ses liens sont disposés dans l'espace. Les atomes d'oxygène créent deux liaisons simples qui sont à un angle d'environ 104°. Les atomes d'azote produisent trois liaisons simples réparties sous la forme d'une pyramide à trois côtés. Les atomes de carbone forment quatre liaisons simples qui sont réparties symétriquement dans l'espace sous la forme d'un tétraèdre, et ainsi de suite. Des exemples de composés simples formés par ces éléments sont représentés à la figure 2.3c. Les liaisons covalentes simples reliant deux atomes permettent aux atomes individuels de tourner autour de l'axe de la liaison, de sorte que les molécules peuvent changer leur forme jusqu'à un certain point sans rompre leurs liaisons chimiques. Une double liaison, cependant, empêche la rotation autour de son axe et donne une rigidité à une molécule.

Les atomes qui forment une molécule peuvent être disposés de plusieurs manières. Les composés chimiques qui ont exactement le même nombre et le même type d'atomes (c'est-à-dire qui ont la même formule moléculaire) mais des structures différentes sont appelés **isomères**. La figure 2.3d montre les formules structurales pour l'éthanol et l'éther diméthylique (ou méthoxyméthane), deux

composés chimiques qui ont exactement le même nombre d'atomes de carbone, d'hydrogène et d'oxygène, mais des propriétés tout à fait différentes.

Forme moléculaire et isomères optiques

Lorsqu'un atome de carbone est lié à quatre groupes chimiques différents, la molécule résultante est asymétrique, de sorte qu'elle peut se présenter sous deux formes différentes, comme le montre la figure 2.3e. Néanmoins, les deux formes présentent exactement la même disposition de leurs atomes. Les deux formes sont des images en miroir les unes des autres, tout comme nos mains gauche et droite sont des images en miroir (vous ne pouvez pas superposer exactement vos mains droites et gauches, des gants ou des chaussures). Des molécules de ce type peuvent faire pivoter un faisceau de lumière polarisée. Une forme, désignée par (+) ou D, fait tourner la lumière vers la droite tandis que l'autre, la forme (–) ou L, la fait tourner vers la gauche. Pour cette raison, de telles molécules sont appelées **isomères optiques** ou **énantiomères**. De nombreuses molécules biologiques peuvent exister dans la configuration D ou L, mais, même si elles ont les mêmes composants moléculaires et les mêmes propriétés chimiques, les deux isomères n'ont pas les mêmes propriétés biochimiques. Par exemple, le glucose utilisé pour fournir l'énergie pour le métabolisme est strictement appelé D-glucose (parfois appelé dextrose car il fait tourner la lumière polarisée vers la droite). Les chimistes peuvent faire une autre version appelée L-glucose qui est chimiquement identique, mais est l'image en miroir du D-glucose. (Cela provoque une rotation de la lumière polarisée vers la gauche.) Cependant, le L-glucose ne peut pas participer à la production d'énergie cellulaire ou à d'autres réactions biochimiques, car il a une forme moléculaire inadaptée.

Liaisons hydrogène

Certaines liaisons covalentes n'ont pas les électrons partagés également distribués entre les deux atomes, de sorte que les électrons ont tendance à être plus associés à l'un des deux atomes. De telles liaisons chimiques sont appelées **liaisons polaires**. Des exemples de liaisons polaires sont la liaison entre l'oxygène et l'hydrogène (—O—H) et la liaison entre l'azote et l'hydrogène (—N—H). Dans ces cas, les atomes d'oxygène et d'azote ont tendance à attirer les électrons de la liaison plus que les atomes d'hydrogène.

Lorsqu'un atome d'hydrogène d'une liaison polaire est attiré par un atome d'oxygène ou d'azote voisin, un type de liaison appelé **liaison hydrogène** est formé. Les liaisons hydrogène sont beaucoup plus faibles que les liaisons covalentes ou ioniques, mais elles sont très importantes pour maintenir de grandes molécules biologiques telles que des protéines dans leur forme correcte. Des exemples communs de liaison hydrogène trouvés dans les systèmes biologiques sont présentés à la figure 2.4.

Réactions chimiques

Dans l'organisme, les molécules sont fréquemment converties d'un type à l'autre par des transformations connues sous le nom de réactions chimiques. Ces réactions constituent le **métabolisme** du corps et impliquent l'apport ou la libération d'énergie. Dans une

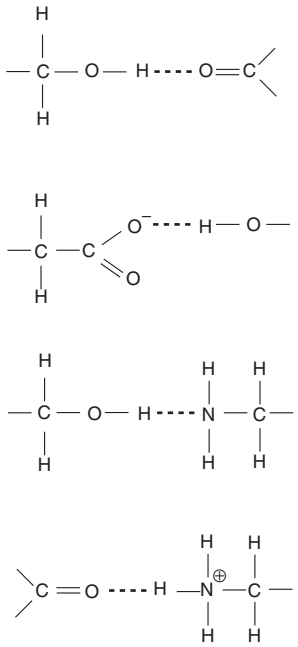


Figure 2.4 Exemples typiques de formation de liaison hydrogène. Noter que l'atome d'hydrogène de liaison est lié à un atome d'oxygène ou à un atome d'azote. Les lignes pointillées indiquent les liaisons hydrogène.

réaction chimique, le nombre total d'atomes reste le même, mais leur disposition change. C'est ce qu'on appelle la **loi de conservation de la matière**.

Les réactions chimiques peuvent être représentées par des équations chimiques telles que :

$$C_6H_{12}O_6 + 6O_2 \rightarrow 6CO_2 + 6H_2O + \text{Chaleur (Energie)}$$

La flèche orientée vers la droite indique la direction de la transformation chimique. Noter que de chaque côté de l'équation il y a le même nombre d'atomes de carbone (6), d'atomes d'hydrogène (12) et d'atomes d'oxygène (18). On dit que l'équation est équilibrée. Cette équation particulière montre la transformation du glucose en dioxyde de carbone et en eau par réaction avec l'oxygène, avec la libération de chaleur. Pour que la réaction se fasse dans la direction opposée (c'est-à-dire former du glucose à partir de dioxyde de carbone et d'eau), cela nécessite de l'énergie. Les plantes utilisent la lumière du soleil pour fournir l'énergie nécessaire à cette réaction par le biais du processus de photosynthèse. Cela illustre le fait que les **molécules peuvent agir comme un stock d'énergie**. Différentes molécules sont capables de stocker différentes quantités d'énergie qui peuvent être utilisées par les cellules pour exercer leurs fonctions.

Résumé

Les molécules sont des combinaisons d'atomes qui sont maintenus ensemble par des liaisons chimiques. La masse moléculaire relative d'une molécule (M_r) est égale à la somme des masses atomiques des atomes dont elle est composée. Une mole d'un composé est égale à sa masse moléculaire en grammes. Les molécules peuvent subir des réactions chimiques dans lesquelles les atomes sont réarrangés.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

2.3 Eau et solutions

L'eau est le principal constituant du corps humain et est essentielle pour la vie. C'est le solvant principal dans les cellules vivantes. Un **solvant** est un liquide qui peut dissoudre une substance (appelée **soluté**) pour former une **solution**. La quantité d'une substance dans un volume de solution donné est appelée **concentration**. On peut simplement l'indiquer en grammes par litre ou en grammes par décilitre de solution ($g.l^{-1}$ ou $g.dl^{-1}$), mais en physiologie et en médecine, il est souvent beaucoup plus informatif d'exprimer la concentration en termes de nombre de moles ou de millimoles par litre de solution. Cela s'appelle la **molarité** de la solution, qui est désignée par la lettre M. Une solution 0,1 M de glucose contiendra 0,1 mole de glucose par litre de solution. Cela pourrait également être exprimé en 100 millimoles par litre de solution (100 mmol/litre ou 100 mM). Les solutions de même molarité ont le même nombre de molécules de soluté par unité de volume de solution. L'encadré 2.1 explique comment calculer la molarité d'une solution.

Molécules polaires et non polaires

Les molécules d'intérêt biologique peuvent être divisées en celles qui se dissolvent facilement dans l'eau et celles qui ne le font pas. Les substances qui se dissolvent facilement dans l'eau sont appelées **polaires** ou **hydrophiles**, tandis que celles qui sont insolubles dans l'eau sont appelées **non polaires** ou **hydrophobes**. Des exemples de substances polaires sont le chlorure de sodium, le saccharose, l'éthanol et l'acide acétique (l'ingrédient piquant du vinaigre). Des exemples de matériaux non polaires sont les graisses (par exemple le beurre), l'huile d'olive et les cires. De nombreuses molécules d'intérêt biologique ont des propriétés mixtes de sorte qu'une partie est polaire alors qu'une autre partie est non polaire. Celles-ci sont connues sous le nom de substances **amphiphiles** ou **amphipathiques**.

Résumé

L'eau est le principal solvant du corps. Les substances qui se dissolvent facilement dans l'eau sont polaires (ou hydrophiles) ; celles qui sont insolubles dans l'eau sont non polaires (ou hydrophobes).

1 2 3 Encadré 2.1 Comment calculer la molarité d'une solution

Très souvent, la concentration d'une solution est exprimée en grammes par unité de volume. Bien que ce soit un moyen commun d'exprimer la concentration d'une solution, il donne peu d'information sur le nombre de molécules présentes dans un volume donné de la solution. Cette information est importante pour de nombreuses raisons, y compris pour le calcul de l'osmolarité d'une solution et pour le calcul du bilan électrolytique (c'est-à-dire le nombre de cations par rapport au nombre d'anions). Comme différentes molécules peuvent être très différentes en masse, cela doit être pris en compte lorsque l'on indique la concentration d'une solution. Une mole d'un composé chimique (ou élément) est égale à sa masse moléculaire en grammes. Donc, pour calculer la molarité d'une solution, il faut calculer le nombre de moles dans chaque litre de solution comme suit :

$$\text{Concentration molaire} = \frac{\text{masse de la substance dans un litre } (\textit{en grammes})}{\text{masse moléculaire relative}}$$

Voici quelques exemples de calculs molaires.

Une solution de 0,9 % de chlorure de sodium dans l'eau (également appelée solution saline normale) a 0,9 g de chlorure de sodium par 100 ml (par décilitre ou dl) de solution, soit 9 g par litre. La masse moléculaire relative (M_r) de chlorure de sodium est 58,4, donc la molarité de cette solution est de $9 \div 58{,}4 = 0{,}154$ mole par litre. On dit que c'est une solution de chlorure de sodium à 0,154 molaire. Plutôt que d'exprimer la concentration en fraction, il est plus courant d'exprimer des concentrations de cette grandeur en millimoles par litre – dans ce cas, 154 millimoles par litre ou 154 $mmol.l^{-1}$. (Pour convertir les moles en millimoles, multiplier par 1 000 ; pour convertir les millimoles en moles, diviser par 1 000).

Dans le sang normal, la concentration de glucose est d'environ 85 mg de glucose par 100 ml de sang. La masse moléculaire (M_r) de glucose ($C_6H_{12}O_6$) est 180 ($= [6\times12]+[1\times12]+[6\times16]$). Pour calculer la molarité du glucose dans le sang, d'abord calculer combien de milligrammes (mg) il y aurait par litre de solution. Dans ce cas, il y a $85\times10 = 850$ mg par litre ou 0,85 g par litre, et la concentration molaire est de $0{,}85 \div 180 = 0{,}00472$ mole par litre ou 4,72 millimoles par litre (4,72 $mmoles.l^{-1}$).

Pour calculer combien de chlorure de potassium (KCl ; $M_r = 74{,}6$) est nécessaire pour fabriquer 100 ml d'une solution de 50 $mmol.l^{-1}$, commencer par déterminer combien de chlorure de potassium est requis pour fabriquer un litre d'une solution de 50 millimolaires :

$$(74{,}6\times50)\div1000 = 3{,}730\,\text{g}$$

Ensuite, multiplier par la fraction de litre nécessaire (1 litre = 1 000 millilitres) :

$$100\div1000 = 0{,}1$$

La quantité finale nécessaire est :

$$3{,}730\times0{,}1 = 0{,}373\ \text{grammes}\ (\text{ou } 373\ \text{milligrammes})$$

Ionisation

L'eau pure peut se dissocier de sorte qu'une molécule se transforme en un ion hydrogène (H^+) et un ion hydroxyle (OH^-), comme indiqué dans l'équation chimique suivante :

$$H_2O \rightleftharpoons H^+ + OH^- \quad [1]$$

Cependant, comme les deux ions ont tendance à s'attirer l'un l'autre pour reformer de l'eau, un équilibre s'établit (indiqué ici par la double flèche) dans lequel la tendance des molécules d'eau à se dissocier est équilibrée par la tendance des ions hydrogène et hydroxyle à se lier pour former une molécule d'eau neutre. Dans ce cas, il existe beaucoup plus de molécules d'eau que d'hydrogène et d'ions hydroxyle, de sorte que l'équilibre est très orienté vers la gauche.

Les composés maintenus ensemble par des liaisons ioniques tels que le chlorure de sodium, le chlorure de potassium et le chlorure de calcium se dissolvent généralement facilement dans l'eau et se dissocient complètement dans leurs ions constitutifs. Ainsi, lorsque le chlorure de sodium se dissout dans l'eau, il n'y a pas de molécules de NaCl dans la solution, mais un mélange d'un nombre égal d'ions sodium (Na^+) et d'ions chlorure (Cl^-).

$$NaCl \rightarrow Na^+ + Cl^- \quad [2]$$

Une solution de chlorure de potassium contient des ions potassium (K^+) et des ions chlorure (Cl^-), pas de molécules de KCl.

$$KCl \rightarrow K^+ + Cl^- \quad [3]$$

Cependant, lorsque le chlorure de calcium ($CaCl_2$) se dissout dans l'eau, la solution résultante contient deux fois plus d'ions chlorure que d'ions calcium (Ca^{2+}), car chaque ion calcium a deux charges positives et peut ainsi lier deux ions chlorure dont chacun a une seule charge négative.

$$CaCl_2 \rightarrow Ca^{2+} + 2Cl^- \quad [4]$$

Les solutions contenant des ions conduisent de l'électricité. En raison de cette propriété, les ions en solution sont collectivement appelés **électrolytes**. Les substances qui se dissocient complètement dans leurs ions constitutifs (par exemple NaCl) forment des solutions qui conduisent facilement l'électricité, et les électrolytes eux-mêmes sont appelés des **électrolytes forts**.

Les composés possédant des liaisons polaires sont souvent capables d'interagir avec l'eau et de se dissocier, provoquant la formation d'ions. Un exemple de molécules covalentes subissant une ionisation est fourni par la réaction du dioxyde de carbone avec de l'eau, dans laquelle l'acide carbonique est formé puis se dissocie en ions bicarbonate ($HCO3^-$) et ions hydrogène :

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^- \quad [5]$$

Un autre exemple est la réaction de l'ammoniac avec de l'eau pour former de l'hydroxyde d'ammonium, qui se dissocie ensuite en ions ammonium ($NH4^+$) et en ions hydroxyle :

$$NH_3 + H_2O \rightleftharpoons NH_4OH \rightleftharpoons NH_4^+ + OH^- \quad [6]$$

Ce processus d'**ionisation** se produit très souvent dans les réactions biochimiques. Les solutions formées ne sont pas de très bons conducteurs d'électricité, et les électrolytes sont appelés **électrolytes faibles**. En physiologie, les principaux électrolytes forts sont le sodium (Na^+), le potassium (K^+), le calcium (Ca^{2+}), le magnésium (Mg^{2+}) et le chlorure (Cl^-). Les principaux électrolytes faibles sont les ions bicarbonate (HCO_3^-) et phosphate (PO_4^{3-}).

Le sodium et le potassium sont les principaux cations des liquides corporels, tandis que le chlorure et le bicarbonate sont les principaux anions. Dans la pratique clinique, ces ions sont régulièrement mesurés avec l'urée (urée et électrolytes).

Acides et bases

Du point de vue physiologique, un **acide** est une substance qui génère des ions hydrogène en solution, tandis qu'une **base** est une substance qui absorbe les ions hydrogène. Les acides et les bases sont également classés comme étant **faibles** ou **forts** selon la façon dont ils se dissocient complètement en solution. Les acides forts tels que l'acide chlorhydrique (HCl) sont totalement dissociés et il n'y a pas de molécules de chlorure d'hydrogène neutre en solution, seulement des ions hydrogène (H^+) et les ions chlorure (Cl^-) solubles. De même, lorsque de l'hydroxyde de sodium (NaOH) est ajouté à de l'eau, seuls des ions sodium (Na^+) et hydroxyle (OH^-) sont présents. En revanche, lorsque des acides faibles tels que l'acide carbonique (H_2CO_3) ou des bases faibles telles que l'hydroxyde d'ammonium (NH_4OH) sont en solution, ils ne sont que partiellement dissociés, comme le montrent les équations chimiques [5] et [6]. Une solution neutre est celle dans laquelle les concentrations d'hydrogène et d'ions hydroxyle sont égales. Lorsque l'eau pure se dissocie, les ions hydrogène et les ions hydroxyle sont produits en quantités égales, comme le montre l'équation chimique [1].

Comme les acides faibles et les bases faibles peuvent réagir avec les ions hydrogène, ils peuvent « absorber » les ions hydrogène qui peuvent apparaître pendant les réactions chimiques qui se produisent dans le corps. Ils peuvent ainsi limiter les changements qui en résultent dans la concentration d'ion hydrogène. Pour cette raison, les solutions d'acides et de bases faibles s'appellent des **tampons**. L'action des principaux tampons physiologiques est considérée plus en détail dans le chapitre 41.

Concentration d'ions hydrogène et pH

Dans l'équation chimique [5], une molécule neutre (dioxyde de carbone) donne naissance à un ion hydrogène à charge positive (H^+) lorsqu'elle réagit avec de l'eau. Les ions hydrogène sont des atomes d'hydrogène qui ont perdu leur électron. Un autre nom pour un ion hydrogène est un proton, car l'atome d'hydrogène

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

consiste en un proton et un électron. Les ions hydrogène se combinent facilement avec des molécules qui ont des groupes polaires et modifient les propriétés chimiques de ces molécules. Pour cette raison, la concentration d'ions hydrogène dans une solution est très importante en biologie. Elle peut être exprimée en moles d'ions hydrogène par litre, mais elle est plus souvent exprimée sur une échelle appelée **pH**.

Le pH d'une solution est le logarithme base 10 de l'inverse de la concentration de l'ion hydrogène (H^+ entre crochets indique la concentration d'ion [HH]hydrogène en moles.l^{-1}).

$$pH = \log_{10}\left[\frac{1}{[H^+]}\right] \quad [7]$$

De là :

$$\log_{10}\left[\frac{1}{[H^+]}\right] = -\log_{10}[H^+]$$

Ce qui donne :

$$pH = -\log_{10}[H^+] \quad [8]$$

Une définition alternative commune est donc que le pH d'une solution est l'opposé du logarithme de la concentration d'ions hydrogène. Une variation d'une unité de pH correspond à une variation d'un facteur dix de la concentration en ions hydrogène (car $\log_{10}10 = 1$). Une méthode de calcul du pH d'une solution de concentration connue d'ion hydrogène est donnée dans l'encadré 2.2.

Bien que le pH soit pratique pour exprimer une large plage de concentration, il peut prêter à confusion car *une diminution du pH reflète une augmentation de la concentration d'ion hydrogène et vice versa*. Néanmoins, l'échelle de pH est largement utilisée pour rendre compte de l'acidité ou de l'alcalinité d'une solution. L'eau pure a un pH de 7,0 à 25 °C. À cette température, les solutions acides ont une valeur de pH inférieure à 7, tandis que les solutions alcalines ont une valeur de pH supérieure à 7 ; plus la valeur du pH est faible, plus la solution est acide ; plus le pH est élevé, plus elle sera alcaline. Le pH du sang artériel est normalement entre 7,35 et 7,4 (c'est-à-dire très légèrement alcalin), tandis que le pH de l'urine peut aller de 4,7 à 8,2, bien qu'il soit habituellement autour de 6 et donc légèrement acide. Les facteurs chimiques qui déterminent le pH d'une solution sont présentés dans l'encadré 41.1.

Résumé

La concentration d'ions hydrogène dans une solution détermine sa valeur de pH. Plus le pH est bas, plus la solution est acide. À 25 °C, une solution neutre a un pH de 7,0, de sorte que, à cette température, les solutions acides ont une valeur de pH inférieure à 7, tandis que les solutions alcalines ont une valeur de pH supérieure à 7.

1 2 3 Encadré 2.2 Comment calculer le pH d'une solution

À l'ère des calculatrices et des ordinateurs, il s'agit d'une procédure relativement simple.

$$pH = -\log_{10}[H^+]$$

Tout d'abord, entrer la concentration en ions hydrogène [H^+] exprimée en moles par litre dans la calculatrice. Ensuite, appuyer sur la touche log10. Enfin, modifier le signe (appuyer sur la touche +/–). Le nombre résultant est le pH de la solution.

Pour passer du pH à [H^+] libre, utiliser la relation suivante :

$$[H^+] = 10^{-pH}$$

Entrer la valeur du pH et le signe +/–, puis appuyer sur la touche de fonction inverse suivie de la touche log. Le nombre résultant est la concentration en ions hydrogène en moles par litre.

Quelques exemples :

Si une solution a une concentration en [H^+] de 5×10^{-6} moles par litre, quel est son pH ?

$$pH = -\log_{10}[5\times10^{-6}] = 5,3$$

Si le pH d'un échantillon de sang est de 7,4 (valeur normale), quelle est la concentration d'ions hydrogène ?

$$[H^+] = 10^{-7,4} = 39,8\times10^{-9} \text{ moles.l}^{-1}$$

En utilisant la même méthode de calcul, montrer que si un échantillon d'urine a un pH de 5,5, la concentration [H^+] est de $3,16 \times 10^{-6}$ moles l^{-1}. (Noter que la différence de 1,9 unité de pH entre ces deux échantillons correspond à une différence de 80 fois dans la concentration d'ion hydrogène.)

Points importants au sujet des logarithmes

Le logarithme commun d'un nombre est la puissance de 10 qui donnera ce nombre. Si notre nombre est x, nous pouvons écrire son logarithme (y) comme $y = \log10\ (x)$, ce qui équivaut à dire que $x = 10^y$. Les logarithmes peuvent être calculés en utilisant n'importe quel nombre positif comme base, mais en biologie, seuls les logarithmes à base 10 et les logarithmes naturels sont utilisés. Les logarithmes naturels utilisent la constante mathématique e (2,718 approximativement) comme leur base et sont désignés par ln (x). Les logarithmes naturels et les logarithmes à la base 10 sont donnés sur de nombreuses calculatrices.

Diffusion

Dans une solution, les molécules du solvant et du soluté sont en mouvement aléatoire continu avec des collisions fréquentes entre elles. Toutes les molécules de soluté sont libres de se déplacer de manière aléatoire et elles finissent par se disperser uniformément dans le solvant. C'est le processus de **diffusion**. Si une goutte d'encre est ajoutée à un volume d'eau pure, les particules d'encre se dispersent lentement dans l'ensemble du volume. En outre, si la goutte d'encre est ajoutée à une solution diluée d'encre, le même processus de dispersion des particules d'encre se produit jusqu'à ce que la solution entière soit d'une concentration uniforme. De même, lorsqu'une goutte d'une solution concentrée (par exemple 5 % p/v de glucose) est ajoutée à un volume d'eau pure, le mouvement aléatoire des molécules de glucose entraîne leur dispersion lente dans l'ensemble du volume. Si la goutte de 5 % de solution avait été ajoutée à une solution de glucose de 1 %, le même processus de dispersion des molécules de glucose se produirait jusqu'à ce que la solution totale soit de concentration uniforme. Il existe toujours une tendance à ce que le glucose (ou tout autre soluté) diffuse d'une région de concentration élevée à une région de concentration inférieure (c'est-à-dire vers l'aval de son gradient de concentration).

La vitesse de diffusion dans un solvant dépend de la température (elle est plus rapide à des températures plus élevées), de l'ampleur du gradient de concentration et de la surface à travers laquelle la diffusion peut se produire. Les caractéristiques moléculaires du soluté et du solvant affectent également le taux de diffusion. Ces caractéristiques se reflètent dans une constante physique connue sous le nom de **coefficient de diffusion**. Le rôle de ces différents facteurs s'exprime par la loi de diffusion de Fick, qui est abordée brièvement dans l'encadré 31.1. En général, les grandes molécules diffusent plus lentement que les petites. Noter que la diffusion ne se limite pas aux liquides du corps, mais se produit également à travers les membranes cellulaires, qui sont en grande partie constituées de **lipides** (comme indiqué au chapitre 4).

Filtration

Lorsqu'un liquide traverse une membrane perméable, il laisse derrière lui les particules de plus grand diamètre que les pores de la membrane. Ce procédé est la **filtration**, qui dépend du gradient de pression entre les deux côtés de la membrane. L'action pompe du cœur provoque un gradient de pression à travers les parois des capillaires, ce qui tend à forcer le liquide des capillaires vers l'espace interstitiel. Comme les parois des capillaires ne sont pas très perméables aux protéines plasmatiques (par exemple l'albumine) mais sont perméables aux petits solutés tels que le glucose et les ions inorganiques (Na^+, K^+, Cl^-, etc.), le liquide de l'espace interstitiel ne possède qu'une petite quantité de protéines plasmatiques alors que la concentration des petits solutés est la même que celle du plasma. Ce processus est appelé **ultrafiltration** et se produit dans tous les lits vasculaires, mais il est particulièrement important dans les capillaires glomérulaires du rein, qui filtrent de gros volumes de plasma chaque jour (comme indiqué au chapitre 39).

Pression osmotique des liquides corporels

Lorsqu'une solution aqueuse est séparée de l'eau pure par une membrane qui est perméable à l'eau mais pas au soluté, l'eau se déplace à travers la membrane dans la solution par un processus appelé **osmose**. Cela est illustré à la figure 2.5. On peut s'opposer au mouvement de l'eau en appliquant une pression hydrostatique à la solution. La pression suffisante pour empêcher le passage de l'eau est appelée **pression osmotique** de la solution. Plutôt que de mesurer directement la pression osmotique, il est plus commode d'indiquer l'**osmolarité** (moles par litre de solution) ou l'osmolalité (moles par kg d'eau). En médecine clinique, la pression osmotique d'un liquide corporel est généralement exprimée en osmolalité. La pression osmotique (π) d'une solution de composition molaire connue (M) peut être calculée à partir de l'équation simple suivante :

$$\pi = MRT$$

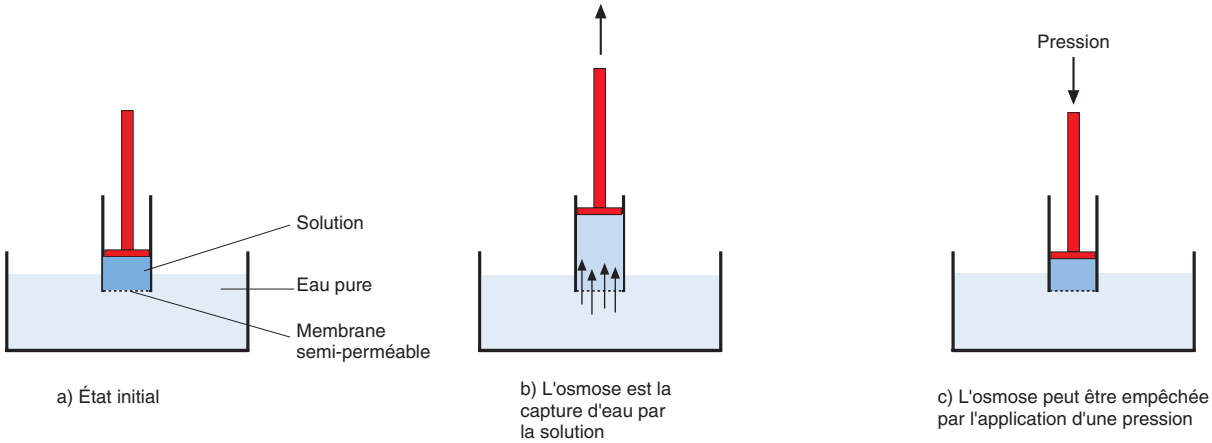


Figure 2.5 Osmose et pression osmotique. On peut s'opposer au passage de l'eau à travers une membrane semi-perméable dans une solution en appliquant une pression. La pression qui empêche simplement l'absorption de l'eau est appelée pression osmotique de la solution (voir le texte pour plus de détails).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

où R est la constante des gaz parfaits (8,31 $J.K^{-1}.mol^{-1}$) et T est la température absolue (310 K à la température normale du corps). La pression osmotique est donc directement liée au nombre de particules présentes dans une solution et est indépendante de leur nature chimique.

Comme la pression osmotique dépend du nombre de particules présentes dans un volume donné d'eau, les solutions ayant la même **molalité** auront la même osmolalité. C'est une conséquence directe du fait que les deux solutions ont le même nombre de molécules par unité de volume. Malgré la grande différence dans leur masse moléculaire relative, la pression osmotique exercée par une millimole de glucose (M_r 180) est la même que celle exercée par une millimole d'albumine (M_r 69 000). Cependant, les solutions aqueuses de sel sont une exception importante à cette règle : les sels se séparent en leurs ions constitutifs de sorte qu'une solution de chlorure de sodium exerce une pression osmotique double de celle de sa concentration molaire. Par conséquent, une solution de chlorure de sodium de 100 $mmol.kg^{-1}$ dans l'eau aura une pression osmotique de 200 $mOsmol.kg^{-1}$ dont la moitié est due aux ions sodium et la moitié aux ions chlorure.

L'osmolalité totale d'une solution est la somme de l'osmolalité due à chacun de ses constituants. Le plasma sanguin a une osmolalité d'environ 0,3 $Osm.kg^{-1}$ (300 $mOsmol.kg^{-1}$). Les ions principaux (Na^+, K^+, Cl^-, etc.) contribuent pour environ 290 $mOsmol.kg^{-1}$ (environ 96 %), tandis que le glucose, les acides aminés et d'autres petites substances non ioniques contribuent pour environ 10 $mOsmol.kg^{-1}$. Les protéines ne contribuent que pour environ 0,5 % à l'osmolalité totale du plasma. Cela est précisé dans les calculs suivants.

- Le plasma sanguin contient environ 6,76 g de chlorure de sodium et 47,4 g d'albumine par kg d'eau de plasma. La pression osmotique d'une solution de 6,76 g de chlorure de sodium (M_r 58,4) est donc :

$$(6{,}76 \div 58{,}4) \times 2 = 0{,}231\ \text{Osmol.kg}^{-1}\ \text{ou}\ 231\ \text{mOsmol.kg}^{-1}$$

- La pression osmotique exercée par 47,4 g d'albumine est :

$$47{,}4 \div 69000 = 6{,}87 \times 10^{-4}\ \text{Osmol.kg}^{-1}\ \text{ou environ}\ 0{,}69\ \text{mOsmol.kg}^{-1}$$

Ainsi, la pression osmotique exercée par 47 g d'albumine ne représente que 0,3 % de la pression exercée par 6,76 g de chlorure de sodium. Cela montre clairement que la pression osmotique exercée par les protéines est bien inférieure à celle exercée par les principaux ions des liquides biologiques. Néanmoins, la faible pression osmotique exercée par les protéines (appelée **pression osmotique colloïdale** ou **pression oncotique**) joue un rôle important dans l'échange de liquides entre les compartiments corporels (voir chapitre 31).

Tonicité des solutions

La **tonicité** d'une solution renvoie à l'influence de son osmolalité sur le volume des cellules. Par exemple, les globules rouges placés dans une solution de 0,9 % de chlorure de sodium dans l'eau (c'est-à-dire 0,9 g de chlorure de sodium dans 100 ml d'eau) ne gonflent ni ne se rétractent. Cette concentration a une osmolalité ≈ 310 $mOsmol.kg^{-1}$ et est dite **isotonique** avec les cellules. (Cette solution est parfois appelée « solution saline normale », mais serait mieux appelée solution saline isotonique.) Si les mêmes cellules devaient être ajoutées à une solution de chlorure de sodium avec une osmolalité de 260 $mOsmol.kg^{-1}$, elles gonfleraient car elles capteraient de l'eau pour égaliser la pression osmotique à travers leurs membranes cellulaires. On dit que cette concentration de chlorure de sodium est **hypotonique** par rapport aux cellules. À l'inverse, les globules rouges placés dans une solution de chlorure de sodium qui a une osmolalité de 360 $mOsmol.kg^{-1}$ se rétracteraient car l'eau sortirait des cellules. Dans ce cas, le liquide est dit **hypertonique**. Ces distinctions sont illustrées à la figure 2.6. Comme les cellules maintiennent normalement un volume constant, il est clair que l'osmolalité du liquide à l'intérieur des cellules (**liquide intracellulaire**) est la même qu'à l'extérieur des cellules (**liquide extracellulaire**). On dit que les deux liquides sont **iso-osmotiques** ou (plus précisément) isotoniques l'un par rapport à l'autre. Si la pression osmotique dans un compartiment est plus élevée que dans l'autre, l'eau se déplacera de la région de pression osmotique faible à celle de pression osmotique supérieure jusqu'à ce que les deux deviennent égales.

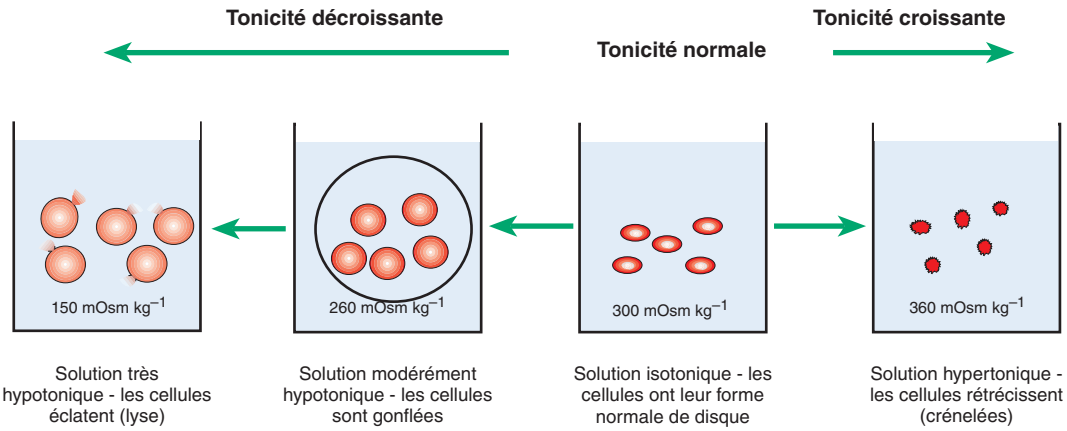


Figure 2.6 Changements dans le volume cellulaire qui se produisent lorsque les globules rouges sont placés dans des solutions d'osmolalité différente. Dans les solutions hypotoniques, les cellules gonflent et peuvent éclater (lyse) si la solution est trop diluée. Dans les solutions hypertoniques, l'eau est extraite des cellules et celles-ci se rétrécissent et deviennent de forme irrégulière (elles deviennent crénelées). Les solutions isotoniques maintiennent le volume normal des globules rouges. D'autres types de cellules placés dans des solutions hypotoniques ou hypertoniques se comportent de la même manière.

Toutes les solutions qui sont iso-osmotiques par rapport au liquide intracellulaire ne sont pas isotoniques avec des cellules. Une solution contenant 310 mosmol.kg^{-1} d'urée est iso-osmotique à la fois avec la solution saline normale et le liquide intracellulaire, mais elle n'est pas isotonique, car les cellules placées dans une telle solution gonflent et éclatent (ou se **lysent**). Ce comportement s'explique par le fait que l'urée peut pénétrer la membrane cellulaire relativement librement. Quand elle le fait, elle diffuse le long de son gradient de concentration et l'eau suivra (sinon, l'osmolalité du liquide intracellulaire augmenterait et deviendrait hyperosmotique). Puisqu'il y a un excès d'urée à l'extérieur des cellules, elle continuera à diffuser dans les cellules, attirant de l'eau par osmose, et les cellules gonfleront progressivement jusqu'à ce qu'elles éclatent.

Résumé

Lorsqu'une substance se dissout dans l'eau, elle exerce une pression osmotique liée au nombre de particules présentes par kg d'eau, indépendamment de leur nature chimique. L'osmolalité totale d'une solution est la somme de l'osmolalité due à chacun des constituants. La tonicité d'une solution renvoie à l'influence de son osmolalité sur le volume des cellules. Les solutions hypotoniques ont une osmolalité inférieure à celle des cellules et les solutions hypertoniques ont une osmolalité supérieure à celle des cellules.

Liste des termes et concepts clés

Les éléments chimiques et la structure de la matière

- Toute matière est composée d'atomes. Un atome se compose d'un noyau dense formé de protons et de neutrons, entouré d'un nuage d'électrons.
- La masse d'un atome est déterminée par le nombre de protons et de neutrons dans son noyau.
- Les éléments chimiques sont des substances qui ne peuvent pas être décomposées en substances plus simples par des moyens chimiques. Tous les atomes dans un échantillon pur d'un élément ont le même nombre de protons et d'électrons. C'est leur numéro atomique.
- Chaque élément a reçu un symbole à une ou deux lettres qui est utilisé pour décrire les structures chimiques et les réactions.
- De nombreux éléments ont des atomes avec différents nombres de neutrons dans leurs noyaux et donc différentes masses atomiques. Les atomes de masse différente d'un élément sont appelés isotopes, dont certains sont instables et subissent une désintégration radioactive.

La formation de liaisons chimiques

- La plupart des atomes peuvent donner ou recevoir des électrons pour former des liaisons chimiques qui maintiennent ensemble les atomes constitutifs d'un composé chimique.
- Lorsque deux atomes ou plus sont liés par des liaisons chimiques, ils forment une molécule.
- Il existe deux principaux types de liaison chimique : ionique et covalente.
- Une liaison ionique est formée lorsqu'un ou plusieurs électrons sont transférés d'un atome à l'autre.
- Lorsqu'un atome donne ou reçoit un électron, il devient un ion.
- Une liaison covalente est formée lorsque deux atomes partagent une ou plusieurs paires d'électrons.

Molécules, moles et masse moléculaire

- Une combinaison spécifique de deux atomes ou plus est appelée molécule.
- La masse moléculaire relative d'une molécule est égale à la somme des masses moléculaires relatives des atomes qui la composent.
- Une mole d'un élément ou d'un composé est la masse en grammes égale à la masse atomique ou moléculaire relative de cette substance.
- Les formules moléculaires fournissent des informations sur le nombre de chaque type d'atome ayant participé à la formation de la molécule.
- Les formules structurelles fournissent des informations sur la manière dont les atomes constitutifs d'une molécule sont disposés dans l'espace.
- Les isomères sont des molécules qui ont la même composition atomique avec des arrangements différents des atomes constitutifs dans la molécule.
- Les isomères optiques sont des molécules asymétriques et se reflètent mutuellement. De telles molécules ont la capacité de faire pivoter la lumière polarisée.

Réactions chimiques

- Les molécules peuvent être converties en d'autres molécules au moyen de réactions chimiques.
- Ces transformations constituent le métabolisme du corps.
- Dans une réaction chimique, le nombre total d'atomes reste le même mais les atomes sont réorganisés.
- Les réactions chimiques sont provoquées par des changements dans l'énergie chimique stockée dans les molécules ou par l'énergie fournie par une source externe.

Molécules et solutions

- Un solvant est un liquide qui dissout une autre substance (le soluté) pour former une solution.
- La concentration de soluté est souvent exprimée en termes de molarité, ce qui indique le nombre de moles dissoutes par litre de solution.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- Les molécules qui se dissolvent facilement dans l'eau sont appelées substances polaires ou hydrophiles ; celles qui se dissolvent mal sont non polaires ou hydrophobes.
- Certaines molécules ont des propriétés mixtes – partie polaire et partie non polaire –; celles-ci s'appellent des substances amphiphiles ou amphipathiques.
- Dans les liaisons covalentes polaires, un atome d'hydrogène peut être attiré par les électrons d'un atome d'oxygène ou d'azote voisin. Cette association s'appelle une liaison hydrogène.
- L'eau pure et de nombreux composés organiques polaires deviennent ionisés dans des solutions aqueuses.

Acides, bases et pH

- Un acide est une substance qui génère des ions hydrogène dans une solution aqueuse.
- Une base est une substance qui peut lier (ou absorber) des ions hydrogène libres.
- Les acides et les bases peuvent être forts ou faibles. Les acides et les bases forts sont entièrement ionisés (dissociés) en solution, tandis que les acides et les bases faibles ne sont que partiellement ionisés.
- La concentration d'ions hydrogène dans une solution est souvent exprimée sur l'échelle de pH.
- Le pH d'une solution est le logarithme du réciproque de la concentration d'ion hydrogène.
- Les solutions avec une concentration élevée d'ions hydrogène ont un faible pH et vice versa.
- L'eau pure à 25 °C a un pH de 7,0 et est neutre.
- Les solutions qui résistent aux variations de pH lors de l'ajout d'acides ou de bases sont appelées solutions tampons.

Pression osmotique et tonicité

- L'osmose est le mouvement de l'eau d'une solution moins concentrée à une solution plus concentrée à travers une membrane semi-perméable (perméable à l'eau mais pas au soluté).
- La pression osmotique est la pression hydrostatique suffisante pour empêcher le transfert osmotique de l'eau.
- Elle dépend directement du nombre de particules (molécules ou ions) présentes par unité de volume de solution.
- L'équilibre osmotique est très important pour réguler le volume des cellules et le transport de l'eau d'un compartiment du corps à l'autre.
- Une solution isotonique est celle qui a la même pression osmotique que celle des cellules.
- Les solutions hypertoniques ont une pression osmotique plus grande que les cellules, tandis que les solutions hypotoniques ont une pression osmotique inférieure à celle des cellules.

Lectures recommandées

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., 2014. Molecular biology of the cell, 6th edn. Garland, New York. Chapter 2.
Karp, G., 2018. Biologie cellulaire et moléculaire, 4e éd. De Boeck Université, Bruxelles.
Marieb, E.N., 2018. Biologie humaine. Principe d'anatomie et de physiologie + Travaux dirigés, 8e éd. Pearson Éducation, Paris.
Martini, F.H., 2018. Biologie humaine : une approche visuelle. Pearson Éducation, Paris.
Voet, D., 2016. Biochimie, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 3

La composition chimique du corps

Sommaire

3.1 Introduction 27
3.2 Eau corporelle 27
3.3 Les hydrates de carbone 29
3.4 Les lipides 30
3.5 Les acides aminés et les protéines 33
3.6 Les nucléosides, nucléotides et acides nucléiques 36

Ce chapitre doit vous aider à comprendre :

- La distribution de l'eau dans l'organisme
- La structure et les fonctions des hydrates de carbone
- La nature chimique et les fonctions des lipides
- La structure des acides aminés et des protéines
- La structure des nucléotides et des acides nucléiques
- La transcription et la traduction des gènes

3.1 Introduction

Le corps humain se compose de quatre éléments principaux : l'oxygène, le carbone, l'hydrogène et l'azote. Ceux-ci sont combinés de différentes façons pour créer une grande variété de composés chimiques. Environ 70 % des tissus de la masse corporelle maigre sont de l'eau, les 30 % restants étant constitués de molécules organiques (c'est-à-dire contenant du carbone) et de minéraux. Les principaux constituants organiques des cellules de mammifères sont les **glucides**, les **lipides**, les **protéines** et les **acides nucléiques**, qui sont construits à partir de molécules plus petites appartenant à quatre classes de composés chimiques : les sucres, les acides gras, les acides aminés et les nucléotides respectivement. Les principaux minéraux présents dans les tissus sont, par ordre croissant d'abondance, le calcium, le phosphore, le potassium et le sodium. La figure 3.1 donne une indication approximative de la composition chimique du corps chez un jeune homme adulte, mais noter qu'il y a beaucoup de variation individuelle et que les proportions des divers constituants varient entre les tissus et les modifications au cours du développement.

3.2 Eau corporelle

L'eau est le principal constituant du corps humain. Elle est essentielle pour la vie et est le principal solvant dans toutes les cellules vivantes. La proportion d'eau dans le corps varie selon l'âge et le sexe d'un individu. Chez les hommes et les femmes, la teneur en eau de la masse corporelle maigre (c'est-à-dire les tissus non adipeux) est d'environ 73 %. Cependant, comme le tissu adipeux (c'est-à-dire la graisse corporelle) ne contient qu'environ 10 % d'eau, la proportion d'eau dans le corps varie selon le sexe et l'âge :

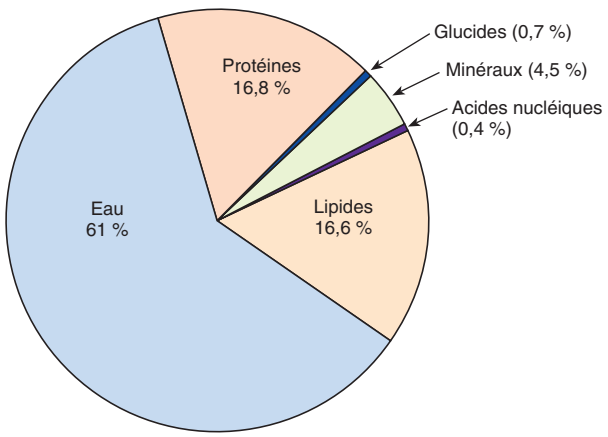


Figure 3.1 Composition approximative du corps d'un jeune homme adulte. Noter qu'il existe une variation considérable entre les individus. Chez les femmes en bonne santé du même âge, il y a une plus grande proportion de graisse corporelle.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 3.1 Répartition approximative de l'eau corporelle (en pourcentage du poids total du corps)

	Hommes adultes	Femmes adultes	Nouveau-nés
Eau totale	60	50	75
Eau intracellulaire	40	30	40
Eau extracellulaire	20	20	35
qui comprend :			
plasma	4	4	5
liquide interstitiel*	16	16	30

* Le liquide interstitiel inclut la lymphe et le liquide transcellulaire.

elle est plus élevée chez les **nouveau-nés** (environ 75 % de poids corporel), 60 % chez les hommes adultes et environ 50 % chez les femmes adultes (tableau 3.1).

L'eau corporelle peut être divisée en celle située dans les cellules, l'**eau intracellulaire**, et celle qui se trouve à l'extérieur des cellules, l'**eau extracellulaire**. Comme l'eau du corps contient de nombreuses substances différentes en solution, la partie liquide (c'est-à-dire l'eau plus les matières dissoutes) des cellules et des tissus est dénommée «liquide». Le liquide dans l'espace qui se trouve à l'extérieur des cellules est appelé **liquide extracellulaire** alors que l'intérieur des cellules est constitué par le **liquide intracellulaire**. Le liquide extracellulaire est encore subdivisé en **plasma** et **liquide interstitiel**. Le plasma est la fraction liquide du sang, tandis que le liquide interstitiel se trouve à l'extérieur des vaisseaux sanguins et baigne les cellules. La petite contribution de la lymphe est incluse dans le liquide interstitiel. Le liquide extracellulaire dans les espaces séreux tels que les ventricules du cerveau, la cavité abdominale, les capsules articulaires et les liquides oculaires est appelé **liquide transcellulaire** (figure 3.2).

L'espace interstitiel (ou **interstitium**) se compose de tissus conjonctifs, principalement des filaments de collagène, d'hyaluronate et de protéoglycanes, ainsi qu'un ultrafiltrat de plasma. L'eau du liquide interstitiel hydrate les filaments de protéoglycanes pour former un gel (comme une fine gelée) et, dans les tissus normaux, il existe très peu de liquide libre. Cette adaptation importante empêche le liquide extracellulaire de s'écouler vers les régions inférieures du corps sous l'influence de la gravité. Le liquide intracellulaire est séparé du liquide extracellulaire par la membrane plasmique des cellules individuelles. Comme la membrane plasmique est composée principalement de lipides (graisses), les ions et les molécules polaires ne peuvent pas facilement traverser cette membrane, du liquide extracellulaire vers le liquide intracellulaire. En fait, cette barrière est utilisée pour créer des gradients de concentration que les cellules exploitent pour effectuer diverses fonctions (voir chapitres 4 à 6).

Distribution de l'eau corporelle dans les différents compartiments

La quantité d'eau dans les compartiments principaux peut être déterminée par la dilution de marqueurs spécifiques. Pour qu'un marqueur puisse permettre une mesure précise du volume d'un

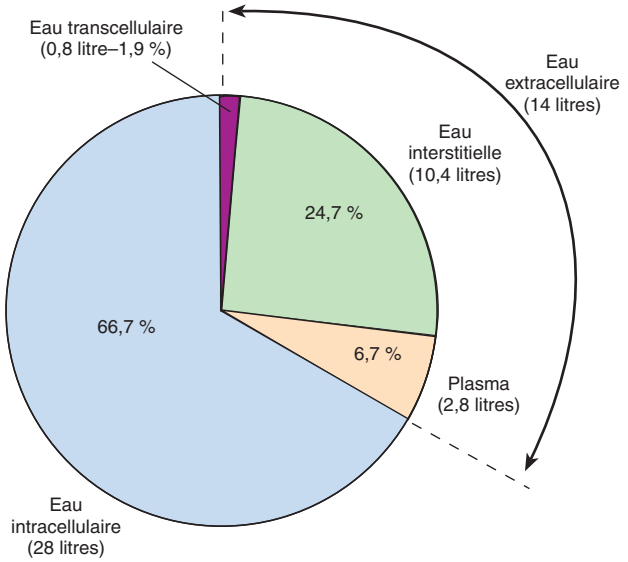


Figure 3.2 Répartition approximative de l'eau entre les différents compartiments du corps pour un homme de 70 kg. Noter que deux tiers du total se trouvent dans les cellules et que le plasma sanguin ne représente que 7 % environ du total. Cette distribution exclut l'eau de l'os (qui contribue pour environ 8 % à l'eau totale du corps).

compartiment donné, il doit être distribué uniformément dans tout ce compartiment et être physiologiquement inerte (c'est-à-dire qu'il ne doit pas être métabolisé ou modifier une variable physiologique). En pratique, il est nécessaire de corriger la perte des marqueurs dans l'urine. Heureusement, les corrections à effectuer sont simples.

Le *volume plasmatique* peut être estimé à partir de la dilution du colorant Bleu Evans, qui ne passe pas facilement les parois capillaires vers l'espace interstitiel. L'albumine radiomarquée (albumine avec un atome radioactif tel que ^{131}I attaché) a également été utilisée pour mesurer le volume plasmatique. Étant donné que la quantité de marqueur injectée est connue, il est simple de calculer le volume dans lequel elle a été diluée (le principe est expliqué dans l'encadré 3.1).

Pour déterminer l'*eau totale du corps*, une quantité connue d'eau radioactive (tritiée) (^3H_2O) ou d'oxyde de deutérium (^2H_2O) est injectée ; puis on attend suffisamment de temps pour que le marqueur se distribue dans tout le corps. Un échantillon de sang est ensuite prélevé et la concentration du marqueur mesurée. La mesure du *volume de liquide extracellulaire* nécessite une substance qui passe librement entre la circulation et le liquide interstitiel mais n'entre pas dans les cellules. Ces exigences sont satisfaites par l'inuline, un polysaccharide végétal (note : ne pas confondre avec l'hormone insuline), et par le mannitol, bien que plusieurs autres marqueurs aient été utilisés. Le volume du liquide intracellulaire est simplement la différence entre l'eau totale du corps et le volume du liquide extracellulaire. Ainsi :

$$\text{Eau corporelle totale} = \text{liquide extracellulaire} + \text{liquide intracellulaire}$$

et

$$\text{Liquide extracellulaire} = \text{plasma} + \text{eau interstitielle}$$

1 2 3 Encadré 3.1 Utilisation des méthodes de dilution pour estimer le volume des compartiments liquidiens

Le Bleu Evans n'entre pas dans les globules rouges et est largement retenu dans la circulation car il se lie à l'albumine plasmatique. Ce colorant est donc utile pour estimer le volume plasmatique. À titre d'exemple, supposons qu'on a injecté 10 ml d'une solution à 1 % (poids/volume) de colorant à un individu d'un poids corporel de 70 kg. Supposons en outre qu'un échantillon de sang a été prélevé après 10 minutes et que le plasma contenait 0,037 $mg.ml^{-1}$ de colorant. Quel est le volume plasmatique ?

$$\text{concentration} = \frac{\text{quantité de colorant injectée}}{\text{volume}}$$

$$\text{volume} = \frac{\text{quantité de colorant injectée}}{\text{concentration}}$$

La quantité totale de colorant injecté était de 0,1 g (ou 100 mg) et la concentration dans le plasma 10 minutes après l'injection était de 0,037 $mg.ml^{-1}$. Donc :

$$\text{volume plasmatique} = \frac{100}{0{,}037} = 2702 \quad \text{ml}$$

Noter que ce calcul suppose 1) que le colorant est uniformément réparti et 2) que tout le colorant reste dans la circulation. En pratique, un peu de colorant est perdu de la circulation et les corrections pour le colorant perdu doivent être appliquées pour améliorer la précision de l'estimation. Des limitations similaires s'appliquent aux estimations du volume extracellulaire en utilisant de l'inuline (et d'autres marqueurs) et aux estimations de l'eau corporelle totale à l'aide d'eau tritiée (^3H_2O). Après avoir laissé suffisamment de temps pour l'équilibrage, le volume d'un compartiment de liquide, en première approximation, est donné par :

$$\text{volume} = \frac{\text{quantité de marqueur injectée} - \text{quantité excrétée}}{\text{concentration dans le plasma}}$$

Noter que l'eau dans l'os et le tissu conjonctif dense (tendons et cartilage) s'équilibre très lentement avec le liquide extracellulaire et ne sera généralement pas incluse dans les estimations ci-dessus.

Résumé

L'eau est le principal solvant du corps et représente 50 à 60 % de la masse corporelle. Les solutés et l'eau à l'intérieur des cellules constituent le liquide intracellulaire, tandis que les solutés et l'eau à l'extérieur des cellules constituent le liquide extracellulaire.

3.3 Les hydrates de carbone

Les hydrates de carbone (également appelés saccharides ou sucres) sont la principale source d'énergie pour les réactions cellulaires. Ils sont composés de carbone, d'hydrogène et d'oxygène et ont la formule générale $(CH_2O)_n$ (les sucres aminés et sucres désoxy sont considérés séparément ci-dessous). Quelques exemples sont présentés à la figure 3.3. Les sucres contenant trois atomes de carbone (n = 3) sont connus sous le nom de **trioses**, ceux avec 5 carbones (n = 5) sont des **pentoses**, et ceux en contenant six (n = 6) sont des **hexoses**. Les exemples sont le glycéraldéhyde (un triose), le ribose (un pentose), le fructose et le glucose (hexoses). Lorsque deux molécules de sucre sont réunies avec l'élimination d'une molécule d'eau, elles forment une liaison glycosidique. La molécule résultante est appelée **disaccharide**, comme le montre la figure 3.4. Le fructose et le glucose se combinent pour former du saccharose, tandis que le glucose et le galactose (un autre hexose) forment du lactose, le principal sucre du lait. Lorsqu'un certain nombre de monosaccharides (jusqu'à neuf ou dix) sont liés chimiquement, le composé résultant s'appelle un **oligosaccharide** et une chaîne de plus de dix monosaccharides est généralement appelée **polysaccharide**. Des exemples de polysaccharides sont l'amidon, qui est un constituant important de l'alimentation, et le glycogène, qui constitue le principal stock de glucides dans les muscles et le foie. Une partie de la structure du glycogène est représentée dans le panneau inférieur de la figure 3.3. En formant du glycogène, les cellules peuvent stocker de grandes quantités de glucose sans rendre leur milieu intérieur hypertonique. Le glycogène est décomposé par **hydrolyse** lorsque le glucose est nécessaire pour la production d'énergie (figure 3.5).

De nombreux atomes de carbone dans un monosaccharide ont quatre groupes chimiques différents. Cela rend ces molécules asymétriques, de sorte que deux types différents de chaque monosaccharide existent, qui sont des images en miroir les uns des autres – tout comme nos mains gauche et droite sont des images en miroir. Des molécules de ce type sont appelées **isomères optiques**. Les deux isomères sont appelés isomères D et d'isomères L (voir chapitre 2). Tous les glucides naturels sont des isomères D. Ainsi, le glucose que nous trouvons dans la nature est plus précisément connu sous le nom de D-glucose et, pour cette raison, il est parfois appelé dextrose.

Bien que les sucres soient la principale source d'énergie pour les cellules, ils sont également les constituants d'un certain nombre de molécules qui jouent des rôles importants dans d'autres activités cellulaires. L'ADN et l'ARN des acides nucléiques contiennent les pentoses 2-désoxyribose et ribose. Le ribose est également l'un des composants des nucléotides puriques qui jouent un rôle central dans le métabolisme cellulaire. La structure des nucléotides est donnée ci-dessous dans le paragraphe 3.6. Certains hexoses ont un groupe aminé à la place de l'un des groupes hydroxyle. On les appelle les **sucres aminés** ou les **hexosamines**. Les sucres aminés sont présents

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

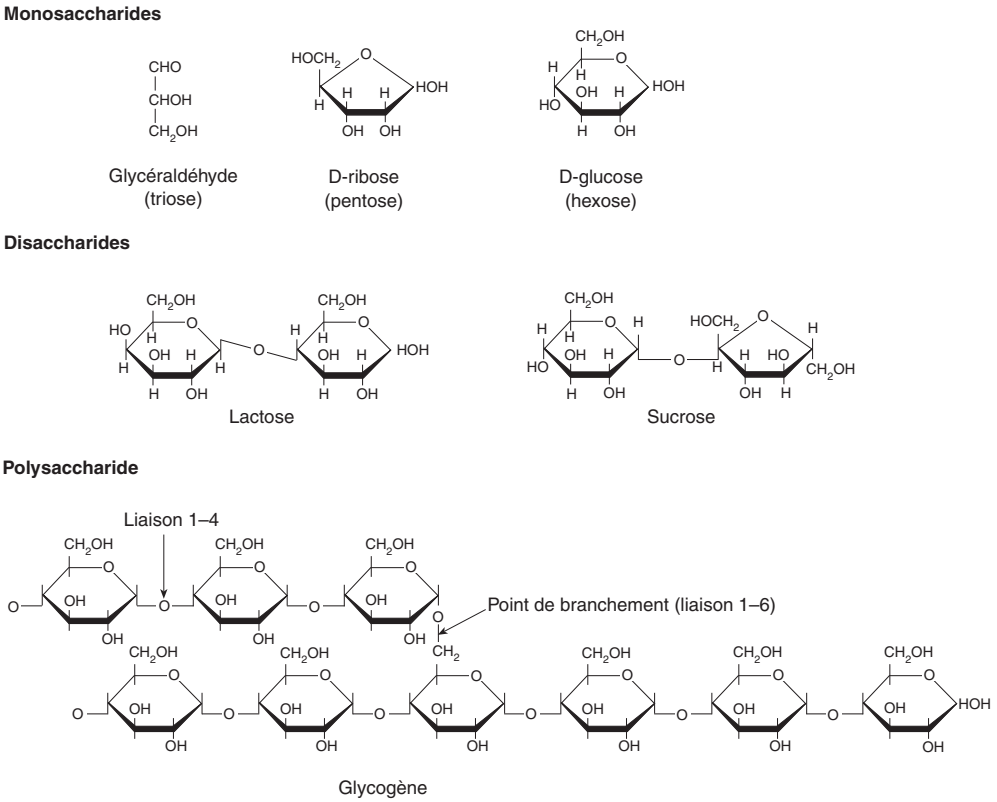


Figure 3.3 Les structures des éléments représentatifs des hydrates de carbone. Le polysaccharide glycogène se compose de nombreuses molécules de glucose réunies par des liaisons 1–4, appelées liaisons glycosidiques, pour former une longue chaîne. Un certain nombre de chaînes de glucose sont regroupées par 1 à 6 liaisons pour former une seule molécule de glycogène. Un seul de ces liens est indiqué dans la figure.

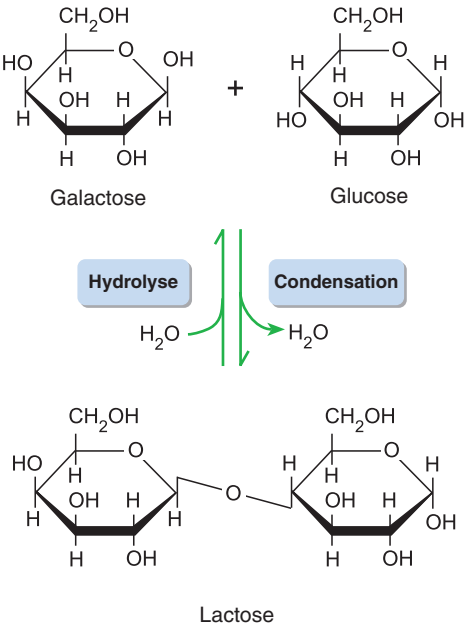


Figure 3.4 Lorsque le glucose et le galactose subissent une réaction de condensation (dans laquelle une molécule d'eau est éliminée), ils se lient par une liaison glycosidique et forment le disaccharide lactose. Des réactions de condensation similaires se produisent lorsque le polysaccharide glycogène est synthétisé à partir du glucose (un processus appelé glycogenèse). En ajoutant une molécule d'eau, le lactose peut être dégradé pour libérer du glucose et du galactose dans un processus appelé hydrolyse.

dans les **glycoprotéines** (= sucre + protéine) et les **glycolipides** (= sucre + lipide). Dans les glycoprotéines, une chaîne de polysaccharides est liée à une protéine par une liaison covalente. Les glycoprotéines sont des constituants importants de l'os et du tissu conjonctif. Les glycolipides consistent en une chaîne de polysaccharides liée au résidu glycérol d'un lipide sphingosine (voir paragraphe 3.4). Les glycolipides se retrouvent dans les membranes cellulaires, en particulier celles de la substance blanche du cerveau et de la moelle épinière.

Résumé

Le glucose et les autres sucres (glucides) sont décomposés pour fournir de l'énergie aux réactions cellulaires. Les sucres sont des constituants de nombreuses molécules biologiques importantes (par exemple les nucléotides puriques et les acides nucléiques).

3.4 Les lipides

Les lipides sont un groupe chimiquement diversifié de substances qui partagent la propriété d'être insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques comme l'éther et le chloroforme (figure 3.6). Ils comprennent les acides gras et les glycérides, les phospholipides et les stéroïdes (par exemple le cholestérol). Comme ils présentent des structures très différentes, les lipides servent une grande variété de fonctions.

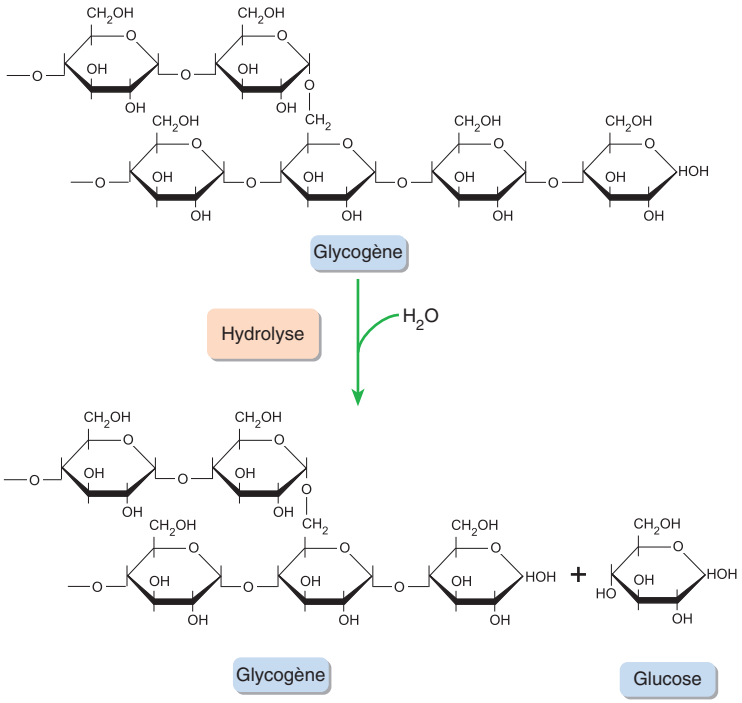


Figure 3.5 Le glycogène consiste en de nombreux résidus de glucose liés entre eux pour former une seule grande molécule. C'est ainsi que le foie et les muscles stockent le glucose sans augmenter de manière significative l'osmolalité des cellules. Lorsque le glucose stocké est nécessaire pour la production d'énergie, le glycogène est hydrolysé pour libérer des molécules de glucose individuelles comme indiqué. Ce processus s'appelle la glycogénolyse.

- Ils constituent le principal élément structurel des membranes cellulaires (voir chapitre 4).
- Ils constituent une importante réserve d'énergie.
- Certains agissent comme des signaux chimiques (par exemple les hormones stéroïdiennes et les prostaglandines).
- D'autres constituent des enveloppes graisseuses autour de nombreux organes et une couche d'isolation thermique sous la peau.
- Enfin, les lipides des nerfs myélinisés fournissent une isolation électrique pour la conduction des influx nerveux.

Les **acides gras** ont la formule générale $CH_3(CH_2)_nCOOH$. Les acides gras typiques sont l'acide acétique (avec 2 atomes de carbone, donc dans ce cas n = 0), l'acide butyrique (avec 4 atomes de carbone, n = 2), l'acide palmitique (avec 16 atomes de carbone, n = 14) et l'acide stéarique (avec 18 atomes de carbone, n = 16). Les **triglycérides** ou **triacylglycérols** consistent en trois acides gras réunis par des liaisons ester au glycérol, comme le montrent les figures 3.6 et 3.7. Les **diglycérides** ont deux acides gras liés au glycérol, tandis que les **monoglycérides** en ont un seul. Dans le système digestif, les triglycérides des aliments sont d'abord hydrolysés en diglycérides, qui ont deux acides gras liés au glycérol, puis aux monoglycérides qui en ont un seul, comme le montre la figure 3.7. Une séquence similaire se produit lorsque le corps utilise ses réserves de graisses pour la production d'énergie, un processus appelé **lipolyse**.

Les triglycérides sont le stock principal d'énergie du corps et peuvent être emmagasinés dans les tissus adipeux dans des quantités pratiquement illimitées. Ils contiennent généralement des acides gras avec de nombreux atomes de carbone, par exemple les acides palmitique et stéarique, et la chaîne moyenne des acides gras est souvent insaturée. L'**acide oléique** (18 carbones avec une double liaison simple), l'**acide linoléique** (18 atomes de carbone avec deux doubles liaisons) et l'**acide arachidonique** (20 atomes de carbone avec quatre doubles liaisons) sont fréquemment présents dans les triglycérides. L'acide arachidonique est un précurseur d'un important groupe de lipides connu sous le nom de prostaglandines, abordé plus loin dans cette section. Bien qu'ils jouent un rôle important dans le métabolisme cellulaire, l'acide linolénique ou l'acide linoléique ne peuvent pas être synthétisés par les mammifères, y compris l'homme. Ils doivent être fournis par le régime alimentaire et sont donc appelés **acides gras essentiels**.

Les **lipides structuraux** sont le composant principal des membranes cellulaires. Il en existe trois groupes principaux : les **phospholipides**, les **glycolipides** et le **cholestérol**. Les structures chimiques de base de ces constituants clés sont présentées à la figure 3.8. Les phospholipides se répartissent en deux groupes : ceux à base de glycérol et ceux à base de sphingosine. Les glycérophospholipides sont les plus abondants dans les membranes plasmiques de mammifères et sont classés en fonction du type de groupe polaire attaché au phosphate. La phosphatidylcholine, la phosphatidylsérine, la phosphatidyléthanolamine et le phosphatidyl-inositol sont tous des exemples de glycérophospholipides. Les groupes de la tête hydrophile des glycérophosphates sont liés à des résidus d'acides gras à longue chaîne via des liaisons ester. Cependant, il existe une autre classe de phospholipides, les plasmalogènes, dans lesquels une chaîne hydrocarbonée est liée au glycérol de la tête par une liaison éther.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

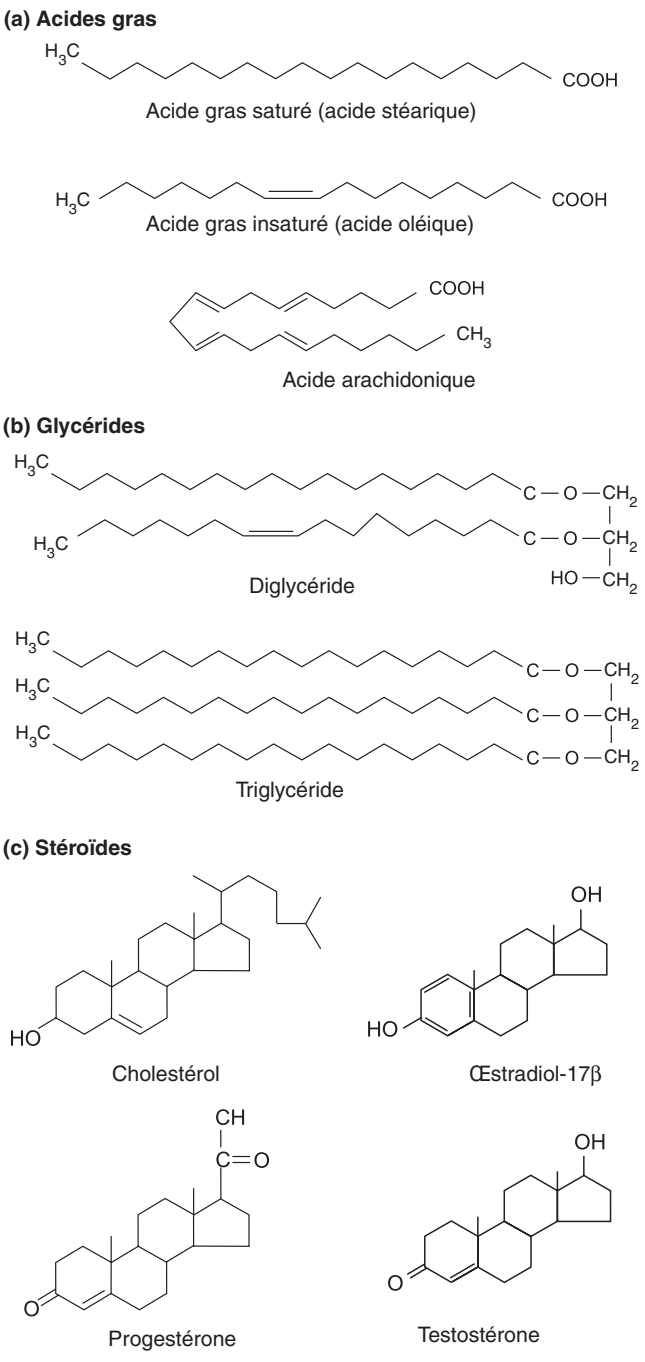


Figure 3.6 Structures chimiques de quelques lipides caractéristiques. Noter que la chaîne carbonée des acides gras à longue chaîne (représentée en a et b) est représentée par une série de lignes en zig-zag : \/\/\. Chaque angle représente un groupe —CH_2—. Ces formules sont appelées structures squelettiques. Noter que les acides gras individuels ont des chaînes de carbone de différentes longueurs. L'acide stéarique n'a pas de double liaison dans sa longue chaîne et est un acide gras saturé. L'acide oléique et d'autres acides gras qui ont des doubles liaisons entre des atomes de carbone adjacents sont des acides gras insaturés. (b) montre la structure des glycérides (composés des acides gras et du glycérol), tandis que la structure de deux stéroïdes est montrée en (c).

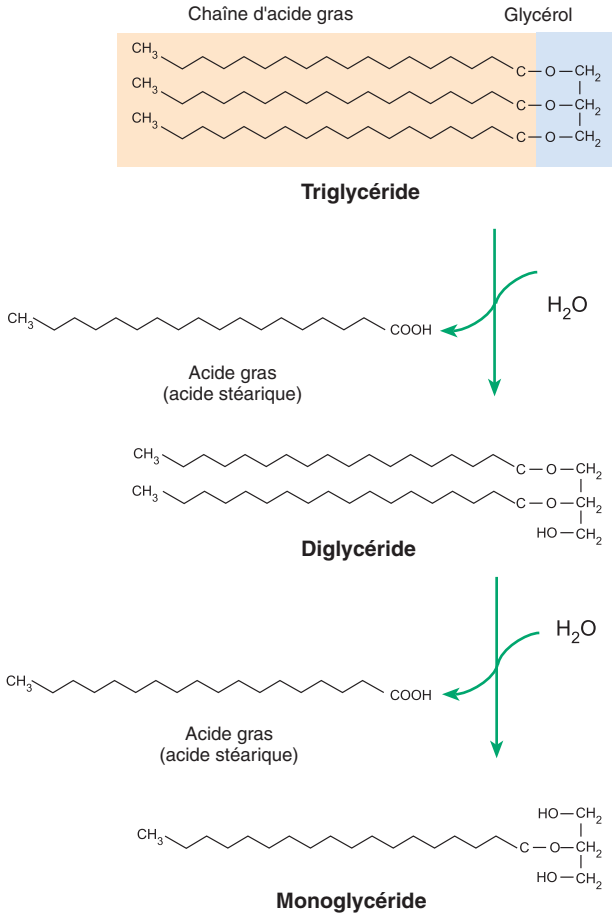


Figure 3.7 Structure des mono-, di- et triglycérides et leur interconversion par hydrolyse. Les triglycérides peuvent être transformés en diglycérides par addition d'une molécule d'eau avec la libération d'un acide gras (acide stéarique dans ce cas). Un processus similaire convertit un diglycéride en monoglycéride.

Les **glycolipides** dérivent de la sphingosine, qui est liée à un acide gras pour former du céramide. Il existe deux classes de glycolipides : les cérébrosides, dans lesquels le céramide est lié à un monosaccharide tel que le glucose (voir figure 3.8), et les gangliosides dans lesquels il est lié à un oligosaccharide contenant des résidus de sucre aminé tels que la N-acétyle galactosamine.

Les **stéroïdes** sont des lipides avec une structure à base de quatre anneaux de carbone connus sous le nom de noyau stéroïde (voir figure 3.6). Le stéroïde le plus abondant est le **cholestérol**, qui est un constituant majeur des membranes cellulaires et qui agit comme précurseur pour la synthèse de nombreuses hormones stéroïdiennes telles que le cortisol, la progestérone et la testostérone. Les **prostaglandines** et les **leucotriènes** sont des lipides dérivés de l'acide arachidonique, acide gras insaturé, et jouent un rôle important dans la signalisation cellulaire. Leur rôle dans la biosynthèse et la physiologie est abordé au chapitre 6.

Les acides gras à longue chaîne et les stéroïdes sont insolubles dans l'eau, mais ils forment naturellement des **micelles** (agrégats de grandes molécules insolubles) dans lesquelles les groupes de tête polaire font face à l'extérieur, vers l'eau (la phase aqueuse) et

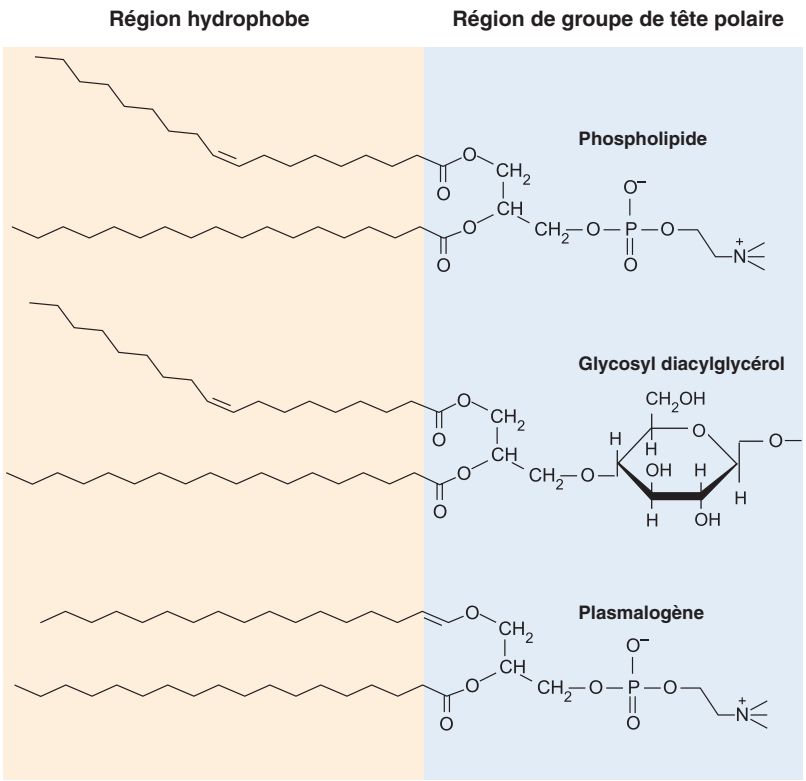


Figure 3.8 Structure de certains des lipides structurels (lipides qui forment les membranes cellulaires). Noter que chaque type possède un groupe de tête polaire (zone en bleu) et une longue queue hydrophobe (zone en jaune). En réalité, la région hydrophobe est plus grande que la région polaire.

les longues chaînes hydrophobes s'associent vers le centre. Les acides gras sont transportés dans le sang et les liquides corporels en association avec des protéines sous la forme de particules de **lipoprotéines**. Chaque particule se compose d'une micelle lipidique protégée par une couche de protéines. Les protéines formant la couche sont appelées **apoprotéines** ou **apolipoprotéines**.

Dans les membranes cellulaires, les lipides forment des bicouches, qui sont agencées de sorte que leurs groupes de tête polaires sont orientés vers la phase aqueuse tandis que les chaînes d'acides gras hydrophobes se dirigent vers l'intérieur pour former une région hydrophobe centrale. La membrane externe des cellules (la membrane plasmique) constitue une barrière à la diffusion de molécules polaires (par exemple glucose) et d'ions, mais pas à de petites molécules non polaires telles que le dioxyde de carbone et l'oxygène. Les membranes internes divisent la cellule en compartiments séparés qui permettent le stockage de divers matériaux et la séparation de différents processus métaboliques. Cette compartimentation des cellules par les membranes lipidiques est abordée plus en détail au chapitre 4.

Résumé

Les lipides sont un groupe chimiquement diversifié de substances insolubles dans l'eau mais solubles dans certains solvants organiques. Les phospholipides forment l'élément structurel principal des membranes cellulaires, les triglycérides constituent une importante réserve d'énergie, tandis que les stéroïdes et les prostaglandines agissent comme des signaux chimiques.

3.5 Les acides aminés et les protéines

Les protéines possèdent des fonctions très variées dans l'organisme.

- Elles forment les enzymes qui catalysent les réactions chimiques des êtres vivants.
- Elles sont impliquées dans le transport de molécules et d'ions dans l'organisme.
- Elles se lient aux ions et aux petites molécules pour leur stockage à l'intérieur des cellules.
- Elles sont responsables du transport de molécules et d'ions à travers les membranes cellulaires.
- Les protéines telles que la tubuline forment le cytosquelette qui fournit la résistance structurale des cellules.
- Elles forment les composants mobiles du muscle et des **cils**.
- Elles forment les tissus conjonctifs qui lient les cellules entre elles et transmettent la force de la contraction musculaire au squelette.
- Les protéines appelées immunoglobulines jouent un rôle important dans la défense du corps contre l'infection.
- Comme si tout cela n'était pas suffisant, certaines protéines agissent comme des molécules de signalisation : l'hormone insuline est un exemple de ce type de protéine.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Les protéines sont formées à partir d'un assemblage de 20 acides α-aminés

Les unités structurales de base des protéines sont les acides α-aminés. Un acide α-aminé est un acide carboxylique qui a un groupe amine et une chaîne latérale attachée à l'atome de carbone proche du groupe carboxyle (l'atome de carbone α), comme le montre la figure 3.9. À l'exception du plus petit acide aminé, la glycine, l'atome de carbone α des acides aminés est attaché à quatre groupes différents. Comme pour les glucides, cela les rend asymétriques avec les isomères L et D qui sont des images en miroir l'un de l'autre (c'est-à-dire des isomères optiques). Les acides aminés qui se présentent naturellement dans les protéines du corps appartiennent à la catégorie L.

Les protéines sont formées à partir de 20 L-acides α-aminés différents, qui peuvent être regroupés en 5 classes différentes :

1. les acides aminés acides (acide aspartique et acide glutamique) ;
2. les acides aminés basiques (arginine, histidine et lysine) ;
3. les acides aminés hydrophiles non chargés (asparagine, glycine, glutamine, sérine et thréonine) ;
4. les acides aminés hydrophobes (alanine, leucine, isoleucine, phénylalanine, proline, tyrosine, tryptophane et valine) ;
5. les acides aminés contenant du soufre (cystéine et méthionine).

Les acides aminés peuvent se combiner en liant le groupe amine d'un groupe carboxyle et en éliminant l'eau pour former un **dipeptide**, comme le montre la figure 3.10. La liaison entre deux acides aminés ainsi réunis est connue sous le nom de **liaison peptidique**. L'addition d'un troisième acide aminé donnerait un tripeptide, un quatrième un tétrapeptide, et ainsi de suite. Les peptides avec un grand nombre d'acides aminés liés entre eux sont appelés des **polypeptides**. Les protéines sont de grands polypeptides. Par convention, la dénomination d'un peptide commence avec le groupe amine libre (l'extrémité amine) à gauche et se termine par le groupe carboxyle libre à droite et l'ordre dans lequel les acides aminés sont disposés s'appelle la **séquence peptidique**. Puisque les protéines et la plupart des peptides sont de grandes structures, la séquence d'acides aminés serait fastidieuse à écrire en entier, de sorte qu'un seul code de lettre ou de trois lettres est utilisé, comme le montre le tableau 3.2.

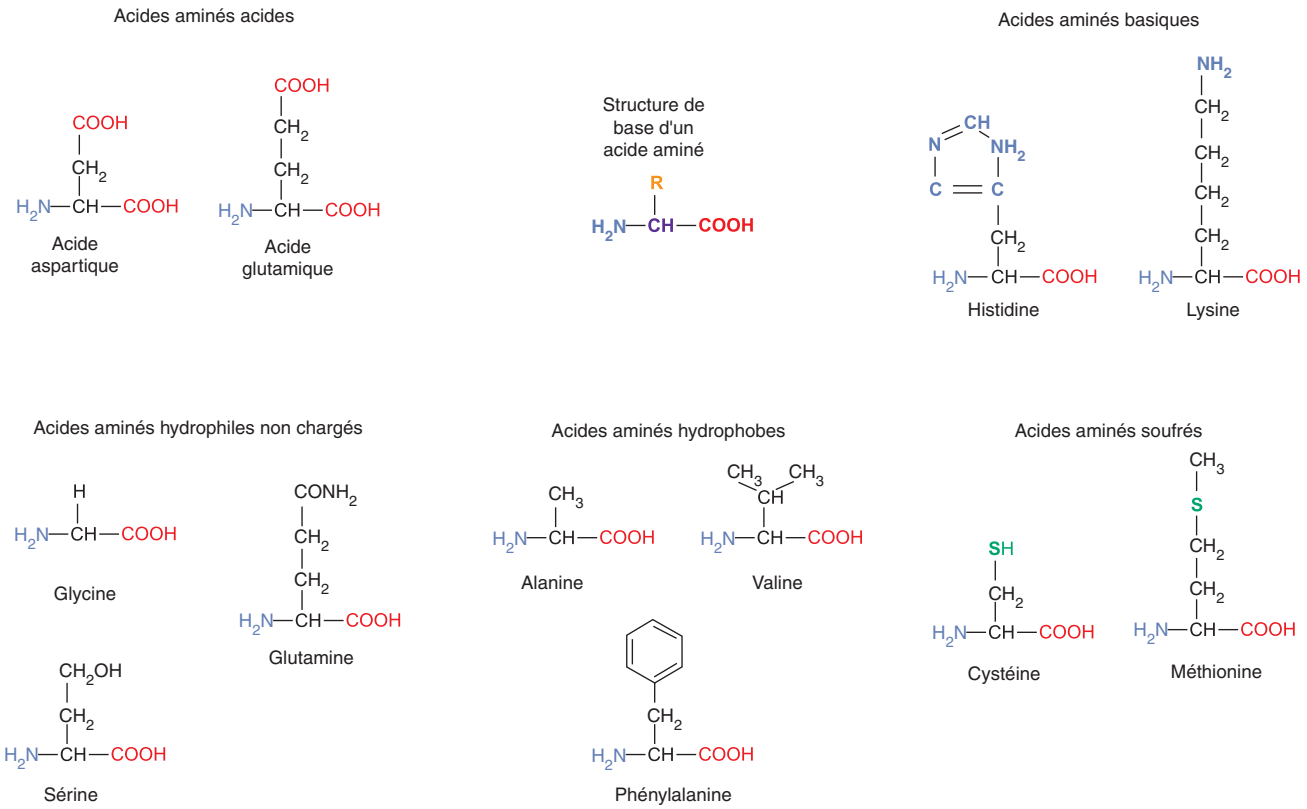


Figure 3.9 Structures chimiques des α-acides aminés représentatifs. La structure générale des α-acides aminés est représentée en haut et au centre de la figure. R représente les chaînes latérales des différents acides aminés. Les groupes α-aminés sont représentés en bleu et les groupes carboxyle en rouge. Les acides aminés acides sont représentés en haut à gauche de la figure avec l'excès de groupe carboxyle (acide) mis en évidence en rouge. Les acides aminés basiques sont affichés en haut à droite avec les groupes de base mis en évidence en bleu. En bas à droite, on retrouve la structure des acides aminés soufrés. En bas et au centre, des exemples d'acides aminés hydrophobes ; noter que les chaînes latérales n'ont pas d'atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre. En bas à gauche, on voit des acides aminés non chargés, dont deux ont des groupes polaires sur leurs chaînes latérales (glutamine et sérine).

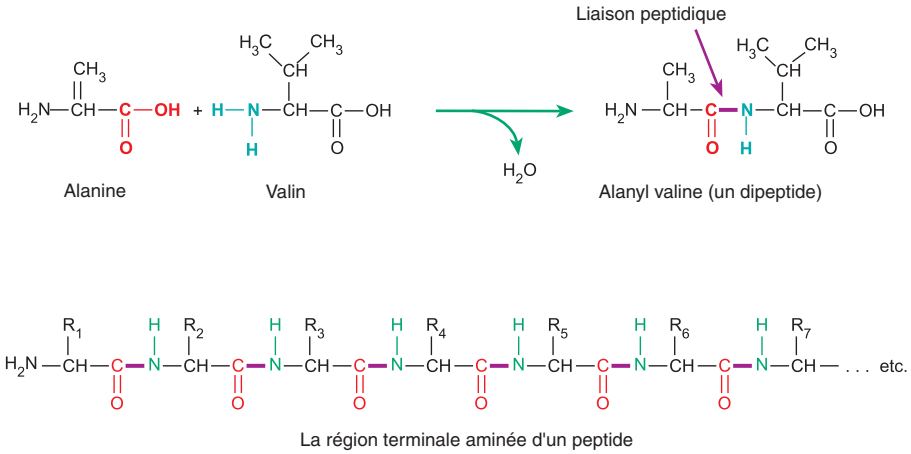


Figure 3.10 Formation d'une liaison peptidique et structure de la région terminale aminée d'un polypeptide montrant les liaisons peptidiques. R_1, R_2, etc. représentent différentes chaînes latérales d'acides aminés. Les liaisons peptidiques sont représentées en rouge.

Tableau 3.2 Les α-acides aminés des protéines et leur abréviation courante

Nom	Code à trois lettres	Code à une lettre
Alanine	Ala	A
Cystéine	Cys	C
Acide aspartique	Asp	D
Acide glutamique	Glu	E
Phénylalanine	Phe	F
Glycine	Gly	G
Histidine	His	H
Isoleucine	Ile	I
Lysine	Lys	K
Leucine	Leu	L
Méthionine	Met	M
Asparagine	Asn	N
Proline	Pro	P
Glutamine	Gln	Q
Arginine	Arg	R
Sérine	Ser	S
Thréonine	Thr	T
Valine	Val	V
Tryptophane	Trp	W
Tyrosine	Tyr	Y

Les acides aminés sont classés par ordre alphabétique de leurs codes à une seule lettre. L'asparagine et la glutamine sont des amides d'acides aspartiques et glutamiques.

Puisque les protéines sont fabriquées à partir de 20 acides aminés L et qu'il n'y a pas de limite spécifique au nombre d'acides aminés qui peuvent être liés entre eux, le nombre de structures protéiques possibles est théoriquement infini. Chaque protéine a une forme et des propriétés physiques et biologiques différentes. C'est ce qui les rend si polyvalents. Le fait que certaines chaînes latérales d'acides aminés sont hydrophiles tandis que d'autres sont hydrophobes explique que les protéines ont des degrés d'hydrophobicité différents. En conséquence, certaines sont solubles dans l'eau tandis que d'autres ne le sont pas.

Bien que les protéines soient formées à partir d'une séquence continue d'acides aminés, elles sont généralement constituées d'un certain nombre de régions semi-autonomes, appelées **domaines protéiques**. Les domaines protéiques varient en longueur (c'est-à-dire dans le nombre d'acides aminés de leur séquence), et la même séquence peut apparaître dans une variété de protéines différentes. Cet aspect « mélange assorti » de la structure des protéines découle de la manière dont les protéines ont évolué pour mener à bien des tâches de plus en plus complexes. Différents domaines protéiques ont des propriétés distinctives qui déterminent leurs propriétés biochimiques. Par exemple, les protéines membranaires ont des régions étendues qui n'ont pas d'acides aminés polaires, de sorte qu'elles possèdent des domaines hydrophobes associés à la région lipidique des membranes cellulaires. Généralement, les protéines ont plusieurs domaines différents qui servent des fonctions particulières : un domaine d'une protéine peut lier un ion (tel que Ca^{2+}) et un domaine hydrophobe séparé pourrait ancrer la protéine dans une membrane cellulaire, tandis qu'un troisième domaine pourrait être impliqué dans l'envoi d'un signal vers d'autres protéines lorsqu'elle se lie à un ion calcium. Ce dernier processus s'appelle **transduction du signal** et est abordé plus en détail au chapitre 6.

De nombreuses structures cellulaires se composent d'assemblages de protéines, c'est-à-dire d'unités constituées de plusieurs types de protéines. Les myofilaments des fibres musculaires squelettiques, qui contiennent les protéines actine, myosine, troponine et tropomyosine, sont des exemples d'assemblages protéiques. Les molécules d'actine s'assemblent également pour former des microfilaments dans d'autres cellules. Les enzymes sont fréquemment disposées de telle sorte que le produit d'une enzyme puisse être transmis directement à une autre et ainsi de suite. Ces assemblages multi-enzymatiques augmentent l'efficacité du métabolisme cellulaire.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Certains acides aminés importants ne se trouvent pas dans les protéines

Certains acides aminés importants en physiologie ne se trouvent pas dans les protéines mais ont d'autres fonctions importantes. Le **coenzyme A** contient un isomère structural de l'alanine appelé β-alanine. L'acide aminé γ-aminobutyrique (GABA) des acides aminés joue un rôle majeur en tant que neurotransmetteur dans le cerveau et la moelle épinière. La créatine est phosphorylée dans les muscles pour former la **phosphocréatine**, qui est une importante source d'énergie dans la contraction musculaire. L'ornithine est un intermédiaire dans le cycle de l'urée. Leurs structures sont illustrées à la figure 3.11.

Résumé

Les protéines sont formées à partir d'un ensemble de 20 acides α-aminés, qui sont liés entre eux par des liaisons peptidiques. Ils possèdent une grande variété de fonctions dans l'organisme à la fois comme éléments structurels et comme signaux biologiques.

3.6 Les nucléosides, nucléotides et acides nucléiques

L'information génétique du corps réside dans son ADN (acide désoxyribonucléique), qui est stocké dans les chromosomes du noyau (voir chapitre 4). L'ADN est fabriqué en assemblant dans une longue chaîne des composants plus petits appelés **nucléotides**. L'acide ribonucléique (ARN) a une structure primaire similaire. Chaque nucléotide se compose d'une base liée à un sucre pentose, qui est à son tour lié à un groupe phosphate, comme le montre la figure 3.12. Les bases d'acides nucléiques sont soit des **bases de pyrimidine** (cytosine, thymine, uracile), soit des **bases de purines** (adénine et guanine).

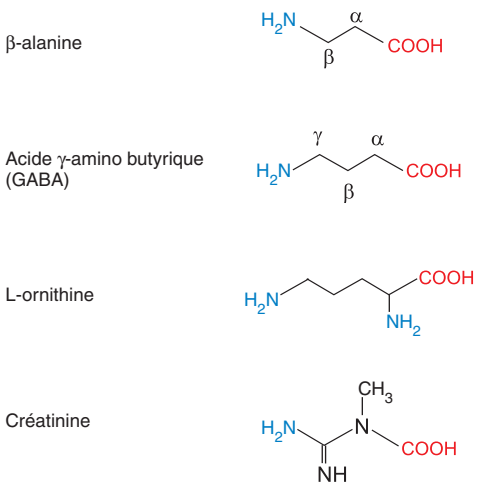


Figure 3.11 Structures de certains acides aminés non protéiques de grande importance physiologique.

Nucléosides et nucléotides

Lorsqu'une base se combine avec un sucre de pentose, elle forme un **nucléoside**. Ainsi, la combinaison d'adénine et de ribose forme de l'adénosine; la combinaison de la thymine avec le ribose forme la thymidine, etc. Lorsqu'un nucléoside se lie à un ou plusieurs groupes phosphate, il forme un **nucléotide**. Ainsi, l'adénosine peut être liée à un phosphate pour former de l'adénosine monophosphate, l'uridine formera de l'uridine monophosphate, et ainsi de suite. Les nucléotides constituent donc les briques de construction des acides nucléiques.

Coenzymes nucléotidiques

Les nucléotides peuvent être combinés ensemble ou avec d'autres molécules pour former des coenzymes. L'**adénosine monophosphate (AMP)** peut être liée à un autre groupe phosphate pour former de l'**adénosine diphosphate (ADP)** ou à deux autres groupes phosphate pour former de l'**adénosine triphosphate (ATP)** (voir figure 3.12). De même, la guanosine peut former de la guanosine mono-, di- et triphosphate, et l'uridine peut former de l'uridine mono-, di- et triphosphate. Les triphosphates des nucléotides jouent un rôle essentiel dans le **métabolisme énergétique** cellulaire et sont des transporteurs importants d'énergie chimique dans les cellules. En effet, la dégradation métabolique du glucose et des acides gras est dirigée vers la formation d'ATP qui est utilisée comme source d'énergie pour une foule de processus cellulaires importants.

Le groupe phosphate des nucléotides est attaché à la position 5′ du résidu ribose et possède deux charges négatives. Il peut se lier avec l'hydroxyle de la position 3′ pour former la 3′, 5′ adénosine monophosphate cyclique ou AMP cyclique, qui joue un rôle important en tant que messager intracellulaire. De même, la guanosine peut former la 3′, 5′ guanosine monophosphate cyclique ou GMP cyclique. Les structures de l'**AMP cyclique** (AMPc) et de la **GMP cyclique** (GMPc) sont présentées à la figure 3.13. Les deux jouent un rôle important en tant que signaux chimiques intracellulaires connus sous le nom de deuxièmes messagers.

Les nucléotides de nicotinamide sont des dinucléotides dans lesquels l'adénosine se lie à des nucléotides à base de nicotinamide pour former le coenzyme nicotinamide adénine dinucléotide (abréviation NAD et NADP). Ces coenzymes sont des porteurs d'électrons importants dans l'oxydation des combustibles pour la production d'énergie cellulaire (voir chapitre 4). D'autres coenzymes importants à base de nucléotides sont le flavine mononucléotide (FMN), le flavine adénine dinucléotide (FAD) et le coenzyme A. Les structures chimiques de NAD et de FAD sont présentées à la figure 3.13.

Résumé

Les nucléotides consistent en une base, un sucre de pentose et un résidu de phosphate. Ils peuvent être combinés avec d'autres molécules pour former des coenzymes (par exemple NAD) et des acides nucléiques. L'ATP est le principal vecteur d'énergie chimique dans les cellules. L'ADN et l'ARN jouent un rôle crucial dans la synthèse des protéines.

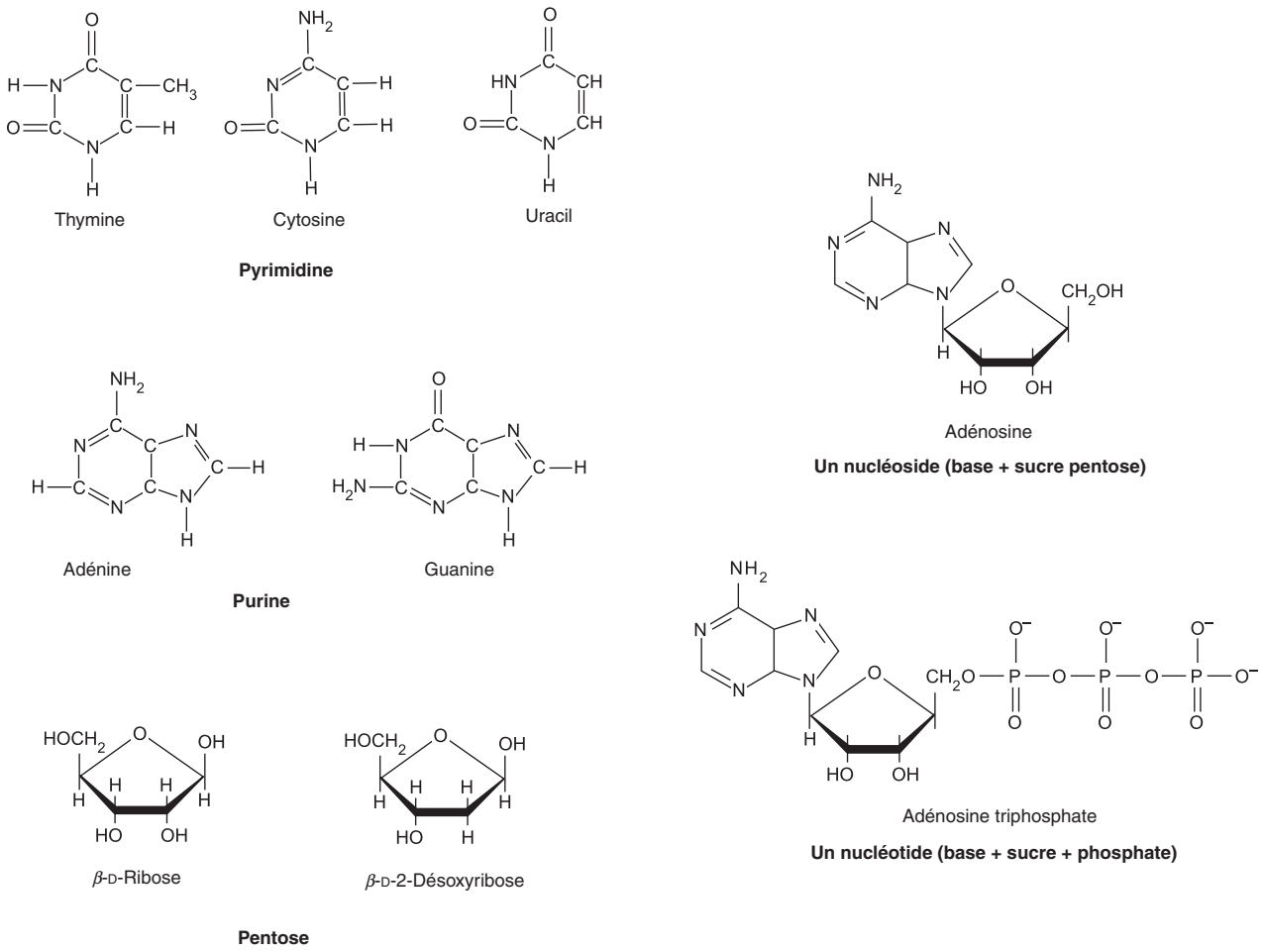


Figure 3.12 Composants structurels des nucléotides et des acides nucléiques. Le côté gauche de la figure montre la structure des bases de pyrimidine et de purine, et les sucres de pentose, le ribose et le désoxyribose. Le côté droit montre des exemples typiques d'un nucléoside (adénosine) et d'un nucléotide (adénosine triphosphate).

Acides nucléiques

Dans la nature, il existe deux principaux types d'acide nucléique : l'ADN et l'ARN. Dans l'ADN, le sucre des nucléotides est le désoxyribose et les bases sont l'adénine, la guanine, la cytosine et la thymine (abréviation A, G, C et T). Dans l'ARN, le sucre est le ribose et les bases sont l'adénine, la guanine, la cytosine et l'uracile (A, G, C et U). À la fois dans l'ADN et l'ARN, les nucléotides sont liés par des liaisons phosphate entre la position 5′ d'un nucléotide et la position 3′ du pentose suivant, comme le montre la figure 3.14a.

Une molécule d'ADN consiste en une paire de chaînes nucléotidiques liées par des liaisons hydrogène de telle sorte que l'adénine se lie avec la thymine et la guanine se lie avec la cytosine (figure 3.15). C'est ce qu'on appelle l'appariement de base. La liaison hydrogène entre les deux chaînes est si précise que la séquence des bases sur une chaîne détermine automatiquement celle de la seconde. La paire de chaînes est tordue pour former une double hélice dans laquelle les brins complémentaires vont dans des directions opposées (figure 3.14b). La découverte de cet appariement de base était cruciale pour la compréhension de la structure tridimensionnelle de l'ADN et pour la découverte ultérieure du code génétique. Pour leur travail dans ce domaine, J.D. Watson, F. Crick et M. Wilkins ont reçu le prix Nobel en 1962.

Watson, Crick et leurs collègues ont proposé que la séquence de bases dans une portion d'ADN ou d'ARN code la séquence d'acides aminés d'une protéine spécifique. Les travaux ultérieurs ont prouvé que cette hypothèse était correcte et on sait maintenant que la position de chaque acide aminé est codée par une séquence de trois bases appelée **codon**. Comme il existe quatre bases différentes dans l'ADN, il existe 64 codons possibles disponibles ($4 \times 4 \times 4 = 64$) pour coder les 20 acides aminés trouvés dans les protéines. Cela signifie que plusieurs séquences de triplet différentes pourraient coder le même acide aminé. C'est ce qu'on appelle la redondance. En fait, un certain nombre d'acides aminés ont des codons multiples ; par exemple, il existe six codons différents pour

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

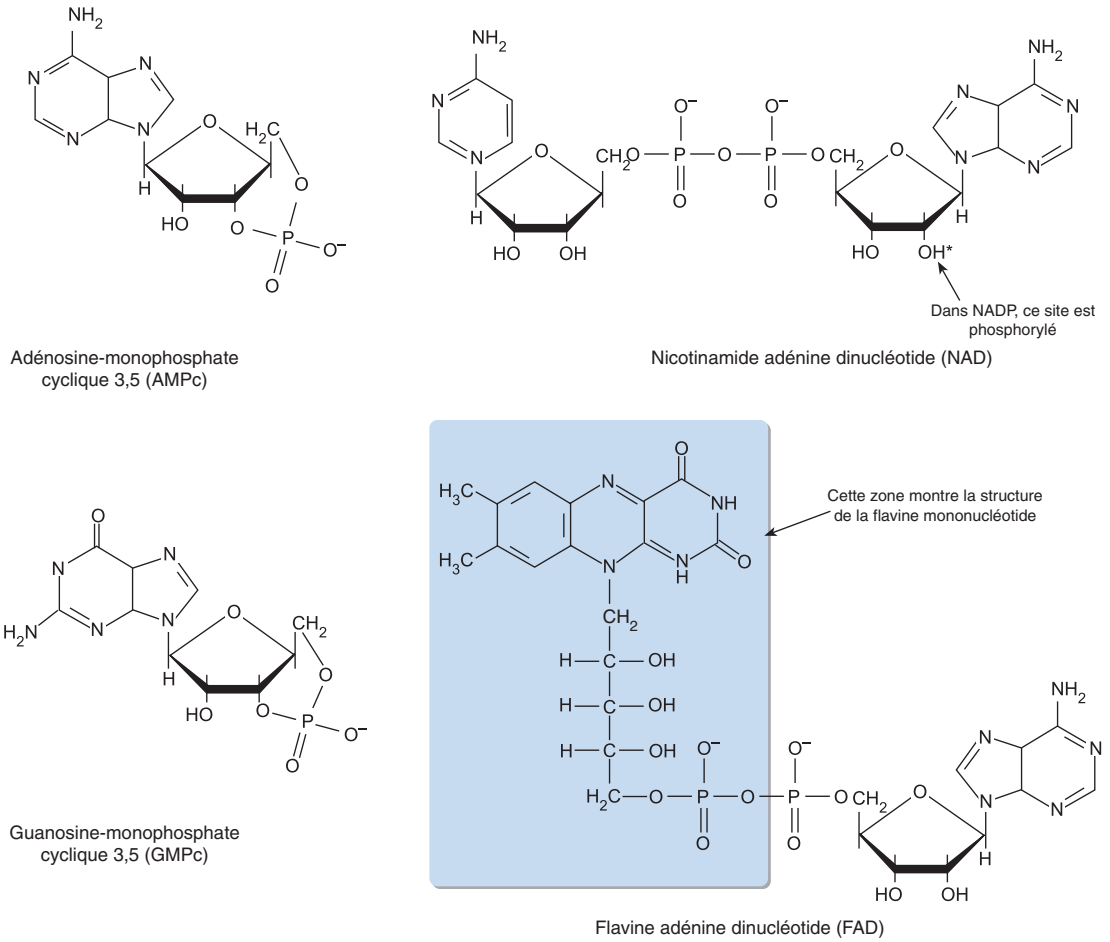


Figure 3.13 Structures moléculaires des nucléotides cycliques AMPc et GMPc, et les coenzymes nicotinamide et flavine (NAD et FAD).

l'acide aminé leucine (tableau 3.3). Contrairement à l'ADN, chaque molécule d'ARN n'a qu'une seule chaîne polynucléotidique. Cette propriété est exploitée lors de la synthèse des protéines (voir ci-dessous).

Transcription et traduction des gènes

L'ADN d'un organisme contient la séquence d'information nécessaire pour synthétiser toutes les protéines dont il a besoin. La séquence d'ADN est agencée en petites régions d'ADN, appelées **gènes**, dont chacun code une protéine particulière. La totalité de tous les gènes présents chez un animal s'appelle son **génome**. Le génome contient toutes les informations requises pour un œuf fécondé pour former un autre individu de la même espèce.

Les gènes constituent une très petite partie de l'ADN d'un animal (par exemple, seulement environ 2 % du génome humain code des protéines). Le reste du matériel génétique est un mélange d'éléments régulateurs qui indiquent à la cellule quand il faut activer ou désactiver des gènes particuliers en réponse à des ensembles complexes de messages intracellulaires, et du matériel génétique qui a été reproduit dans le génome et qui est parfois appelé « ADN poubelle » ou plutôt ADN non codant. Comme on le verra plus loin dans le contexte de la production d'anticorps (chapitre 26), même un gène lui-même ne consiste pas uniquement en une séquence codante. Il existe une région qui indique à la machinerie de synthèse protéique où doit commencer une séquence d'acides aminés. Avant ce signal de « démarrage », on retrouve diverses séquences régulatrices, appelées éléments promoteurs et éléments amplificateurs/modérateurs qui se lient à des protéines de signalisation spéciales (protéines accessoires). Le contrôle exercé par les régions promotrice et amplificatrice permet un contrôle précis de l'activation ou de l'inactivité d'un gène (« *on* » ou « *off* »). La section de codage elle-même est généralement fragmentée dans un certain nombre de régions, appelées **introns** et **exons**. Les introns sont non codants, mais permettent aux gènes de créer différentes protéines en tant que **variants d'épissage**, où certaines parties codantes du gène (les exons) peuvent être ignorées dans certaines conditions, afin de synthétiser des protéines avec des propriétés différentes.

Le terme **génotype** est également utilisé pour décrire la composition génétique d'un individu. Il renvoie à la présence de formes spécifiques de gènes individuels (appelées **allèles**). Le **phénotype** est l'expression physique des gènes dans le corps d'un organisme,

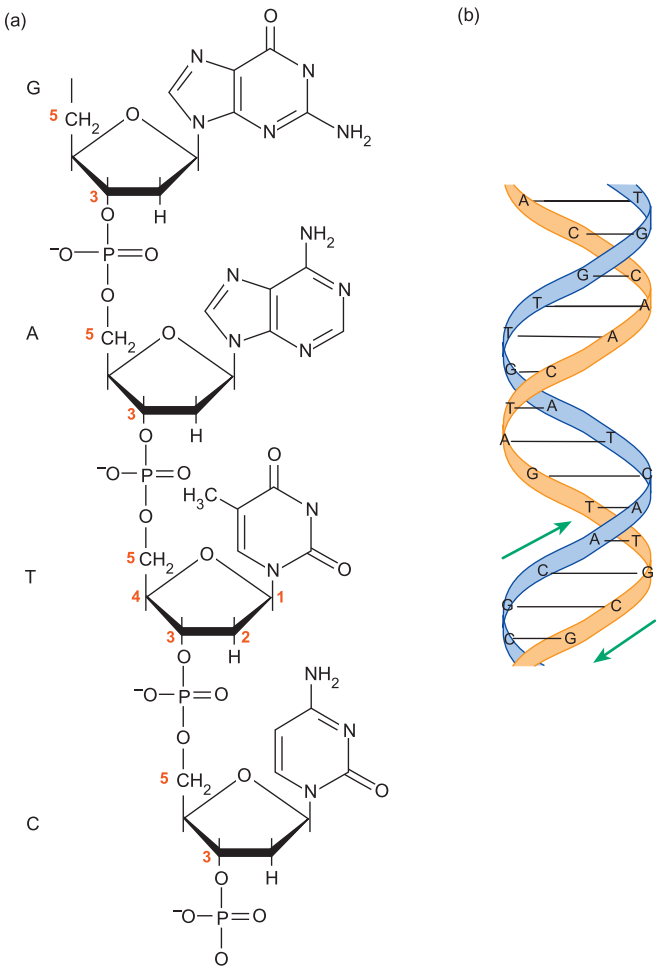


Figure 3.14 Structure de l'ADN. Le panneau (a) représente une courte longueur d'un des brins de l'ADN. Le panneau (b) est une représentation schématique des deux brins complémentaires. Noter que la séquence d'un brin va dans le sens opposé à la séquence de l'autre. La convention de numérotation des atomes de carbone du cycle pentose de la thymidine est représentée en petits chiffres rouges. La même convention est suivie pour les autres nucléosides. Dans un brin d'ADN ou d'ARN, les bases sont liées par des liaisons d'ester de phosphate qui rejoignent le carbone 5′ d'un nucléotide au carbone 3′ du prochain dans la chaîne.

y compris l'expression de comportements spécifiques. La distinction entre le génotype et le phénotype est importante, car tous les gènes présents ne seront pas exprimés (c'est-à-dire actifs). Au cours des dernières années du siècle dernier, un énorme effort international a été mis dans la détermination de la séquence de l'ADN entier des cellules humaines. Ce projet était connu sous le nom de **projet du génome humain**, qui a révélé l'existence d'environ 23 000 gènes dans le génome humain (encadré 3.2). La **réaction en chaîne par polymérase** (**PCR**) a permis aux chercheurs et aux cliniciens d'utiliser les données de séquences obtenues à partir du projet du génome humain pour explorer l'association entre les variations de la séquence des gènes et les maladies humaines (encadré 3.3).

Pour qu'un gène accomplisse sa tâche, il doit apprendre à une cellule à fabriquer une protéine spécifique. Il le fait en générant une copie de l'information génétique codée par le gène sous une forme capable de quitter le noyau. L'information génétique est copiée à

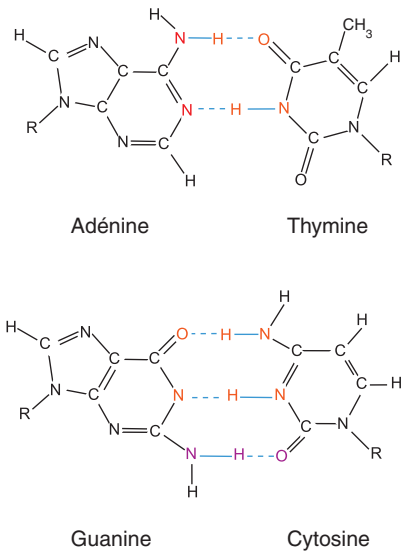


Figure 3.15 La liaison hydrogène entre l'adénosine et la thymine et entre la guanine et la cytosine est responsable de l'appariement des bases dans les brins complémentaires de l'ADN. Noter qu'il existe trois liens entre la guanine et la cytosine, mais seulement deux entre l'adénosine et la thymine.

Tableau 3.3 Le code génétique de l'ARNm

Position 1 ↓	← Position 2 → U	C	A	G	Position 3 ↓
U	Phénylalanine	Sérine	Tyrosine	Cystéine	**U**
	Phénylalanine	Sérine	Tyrosine	Cystéine	**C**
	Leucine	Sérine	**Stop**	**Stop**	**A**
	Leucine	Sérine	**Stop**	Tryptophane	**G**
C	Leucine	Proline	Histamine	Arginine	**U**
	Leucine	Proline	Histamine	Arginine	**C**
	Leucine	Proline	Glutamine	Arginine	**A**
	Leucine	Proline	Glutamine	Arginine	**G**

(*Suite*)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 3.3 Suite

Position 1 ↓	← Position 2 → U	C	A	G	Position 3 ↓
A	Isoleucine	Thréonine	Asparagine	Sérine	**U**
	Isoleucine	Thréonine	Asparagine	Sérine	**C**
	Isoleucine	Thréonine	Lysine	Arginine	**A**
	Méthionine[§]	Thréonine	Lysine	Arginine	**G**
G	Valine	Alanine	Aspartate	Glycine	**U**
	Valine	Alanine	Aspartate	Glycine	**C**
	Valine	Alanine	Glutamate	Glycine	**A**
	Valine	Alanine	Glutamate	Glycine	**G**

Ce tableau résume le code génétique de l'ARNm. La première base du triplet qui code un acide aminé (un codon) est donnée par la colonne de gauche, la deuxième est donnée par la ligne en haut du tableau et la troisième est donnée par la colonne à droite. Pour prendre la méthionine comme exemple, la première base est A, la deuxième est U et la troisième est G, de sorte que le code ARNm pour la méthionine est AUG. ([§] Ce codon est également le signal de départ pour la synthèse d'une chaîne peptidique). Noter que la plupart des acides aminés sont codés par plus d'un triplet. Par exemple, la lysine est codée par AAA et par AAG. Les codons d'arrêt indiquent au processus de transcription qu'une chaîne peptidique est terminée.

Encadré 3.2 Le Projet génome humain

Le Projet génome humain a débuté en 1989 et a été achevé en 2000. Il a atteint son objectif de déterminer la séquence complète de l'ADN humain. Au cours de ce travail, il a été découvert qu'il y a environ 3,2 milliards (3 200 000 000) de paires de base dans l'ADN humain et que la séquence d'ADN de différents individus diffère de seulement 1 base sur 1 000. On peut dire que 99,9 % de la séquence d'ADN humain est partagée entre tous les membres de la population humaine. La différence de 0,1 % entre les individus correspond à environ 3 millions de variations dans la séquence. Comme chacune de ces variations est indépendante et provient de changements aléatoires, chaque personne est génétiquement unique (sauf les jumeaux monozygotes [identiques] qui partagent exactement la même séquence d'ADN). Des estimations récentes suggèrent qu'il y a environ 19 000 gènes codants dans le génome humain, beaucoup moins que ce qu'on pensait à l'origine.

Les régions d'ADN impliquées dans le codage des protéines (exons) ne représentent que 1,5 à 2 % du total. Le reste comprend les éléments régulateurs et les introns ainsi que de grands tronçons qui n'ont pas de fonction de codage connue (représentant peut-être 97 % du total). Comme expliqué dans le texte principal, chaque acide aminé est codé par une séquence de trois bases (une séquence triplet ou codon) et des erreurs se produisent pendant la réplication de l'ADN qui accompagne la division cellulaire. La substitution d'une base par une autre dans un triplet entraînera la substitution d'un acide aminé par un autre dans la séquence d'acides aminés de la protéine codée par le gène. En fonction de la position de la substitution de base, l'effet de la mutation sur la fonction de la protéine peut être anecdotique ou grave. La drépanocytose et l'hémophilie B sont des exemples de maladies génétiques qui découlent de la substitution d'une base par une autre (un seul polymorphisme nucléotidique – une base d'ADN est équivalente au nucléotide).

La connaissance du génome humain et de sa variation entre les différents individus aidera dans le diagnostic et le traitement de diverses affections génétiques. Pour les maladies telles que la drépanocytose et la mucoviscidose où un seul gène est en faute, il existe une possibilité future de thérapie génique pour les guérir. Pour de nombreuses autres maladies, cependant, c'est l'équilibre de l'activité des différentes protéines qui compte. Un bon exemple est la régulation du transport des lipides par le sang. Une protéine connue sous le nom de lipoprotéine de basse densité (LDL) est responsable de l'élimination de certains complexes de lipoprotéines (y compris ceux contenant du cholestérol) provenant du sang. Une erreur unique dans la séquence provoque la substitution de l'acide aminé sérine à la place de l'asparagine. Cette mutation est associée à l'augmentation du taux de cholestérol dans le sang et à un risque accru de maladie coronarienne. Dans ce cas, le profil génétique d'un individu peut être utile pour décider si une modification du régime alimentaire sera bénéfique pour réduire un facteur de risque majeur.

Il est également probable que la connaissance du profil génétique d'un individu sera bénéfique dans la sélection des médicaments pour le traitement de certains troubles non génétiques et pour éviter des effets secondaires indésirables. Par exemple, certaines enzymes hépatiques sont responsables de la dégradation de certains médicaments avant qu'ils ne soient excrétés. L'une de ces enzymes (une enzyme cytochrome P450 connue sous le nom de P450dbl) joue un rôle important dans la dégradation de la débrisoquine, utilisée dans le traitement de l'hypertension artérielle. Une seule mutation peut entraîner la production d'une version défectueuse de l'enzyme. Les individus qui ont une forme défectueuse de l'enzyme sont incapables de dégrader la débrisoquine de façon normale (ainsi que d'autres médicaments qui sont dégradés par la même enzyme). Si un individu avec la forme défectueuse de l'enzyme reçoit de la débrisoquine pour l'hypertension artérielle, le médicament s'accumule dans son organisme et entraîne les mêmes symptômes qu'un surdosage de débrisoquine. La connaissance préalable de cette mutation permettrait de choisir un médicament plus adapté aux personnes concernées.

Encadré 3.3 L'amplification en chaîne par polymérase

La réaction en chaîne par polymérase (*polymerase chain reaction* [PCR]), développée par Kary Mullis dans les années 1980, est devenue une technique fondamentale de la biologie moléculaire moderne. Elle fournit une méthode simple pour le clonage des gènes et l'identification des marqueurs génétiques de la maladie. Elle est même utilisée pour l'identification des personnes dans des cas médico-légaux. La PCR repose sur deux faits fondamentaux :

- les deux brins complémentaires de l'ADN peuvent être séparés par chauffage (c'est la **dénaturation**) ;
- une ADN polymérase résistant à la chaleur (l'enzyme qui synthétise l'ADN à partir des bases de ses composants pour correspondre à un brin complémentaire) peut résister à ce chauffage pour fonctionner sans discontinuer lorsque les brins d'ADN sont synthétisés et dénaturés.

En pratique, cela signifie que l'augmentation de la quantité d'ADN lors d'une séquence spécifique (amplification) se fait simplement en réalisant un mélange dans un petit tube, puis en le plaçant dans une machine PCR (également appelée thermocycleur) qui automatisera les étapes de chauffage et de refroidissement.

La première étape dans la mise en place d'une réaction de PCR est le choix de séquences courtes d'ADN appelées amorces (*primers*) oligonucléotidiques, qui sont complémentaires d'une séquence aux extrémités 5′ (début) et 3′ de la séquence d'ADN qui doit être amplifiée. Celles-ci sont ajoutées au tube de réaction, ainsi qu'un grand nombre de nucléotides d'ADN. Le mélange est ensuite chauffé pour séparer les brins de la matrice d'ADN initiale. Ensuite, la réaction est refroidie, pour permettre aux liaisons hydrogène de se reformer entre les bases d'ADN, permettant aux brins d'ADN complémentaires de former un ADN bicaténaire. Cependant, comme il y a beaucoup plus de brins d'ADN d'amorces que de brins de matrice, chaque moitié de la matrice d'origine s'hybridera à une amorce. L'ADN polymérase utilise alors le brin de matrice comme modèle pour la synthèse d'une longueur complète d'ADN double brin. (Une polymérase appelée TAQ est probablement la plus connue de ces enzymes. Elle provient d'une bactérie appelée *Thermus aquaticus* qui vit dans les sources d'eau chaude.) Lorsque cela est terminé, une seule section à double brin d'ADN a généré deux sections à double brin d'ADN, où un brin de chacun provient de la matrice d'origine. À ce stade, le cycle est répété ; la dénaturation sépare l'ADN bicaténaire en brins simples ; le refroidissement permet ensuite aux amorces de se lier (un processus appelé hybridation), et l'ADN polymérase continue son travail. Les cycles répétés de chauffage (dénaturation) et le refroidissement (hybridation) combinés avec le grand excès d'amorces nucléotidiques permettent de synthétiser un grand nombre de copies de la séquence d'ADN cible (amplification).

Dans la recherche d'empreintes génétiques, de courtes régions d'ADN qui varient considérablement d'un individu à l'autre sont amplifiées. Alors que deux personnes peuvent correspondre à environ 5 à 20 % du temps pour une seule de ces régions, lorsqu'un grand nombre de ces régions sont analysées simultanément, la correspondance devient beaucoup plus précise. L'analyse génétique en pathologie est similaire, mais dans ce cas, l'attention est fixée sur les formes spécifiques des gènes qui ont été reliés statistiquement à l'apparition d'une maladie particulière. Les gènes qui existent sous plus d'une forme sont appelés allèles (voir le texte principal). Pour identifier laquelle d'une paire d'allèles (formes spécifiques de gènes individuels) est présente chez une personne particulière, la PCR utilise des amorces qui contiennent la région où la séquence de deux allèles diffère.

travers un processus appelé **transcription**, qui profite de la nature monocaténaire de l'ARN pour fabriquer une copie à partir d'un brin d'ADN. Cette copie d'ARN est appelée ARN messager (**ARNm**). Comme il contient uniquement les parties codantes du gène et non les éléments régulateurs ou les introns, l'ARNm est suffisamment petit pour quitter le noyau. Une fois dans le cytoplasme, il s'associe à de petites particules subcellulaires appelées **ribosomes** (voir chapitre 4), qui sont le site de la synthèse des protéines. Cette étape est nécessaire pour que la synthèse des protéines ait lieu.

Les ribosomes eux-mêmes sont constitués d'une autre forme d'ARN, l'ARN ribosomique, et de certaines protéines. Une fois qu'un brin d'ARNm a été attaché à un ribosome, une nouvelle protéine est synthétisée par la formation progressive d'une chaîne peptidique. Pour que cela se produise, chaque acide aminé doit être arrangé dans le bon ordre. La position de chaque acide aminé est codée par un **codon** d'ARNm qui est complémentaire de celui de la séquence d'ADN originale. Comme dans le cas de l'ADN, avec quatre bases différentes, et une structure à triplets, le nombre de codons possibles est de 64. La synthèse de la protéine à partir de l'ARNm s'appelle **traduction**.

Pour former une chaîne polypeptidique, les acides aminés sont assemblés dans l'ordre correct par un complexe ribosome-ARNm comme suit : chaque acide aminé doit d'abord être lié à un type spécifique de molécule d'ARN appelée ARN de transfert (**ARNt**). Les molécules d'ARN de transfert existent sous de nombreuses formes, mais un acide aminé particulier se liera à une seule forme spécifique d'ARNt ; par exemple, l'ARN de transfert pour l'alanine ne liera que l'alanine, celui pour le glutamate ne liera que du glutamate, et ainsi de suite. Chaque complexe ARNt-acide aminé (aminoacyl-ARNt) possède un triplet de codage spécifique de bases (un **anticodon**) qui correspond à la séquence complémentaire (codon) sur le brin d'ARNm. Le ribosome assemble le peptide en autorisant d'abord un aminoacyl-ARNt à se lier avec le brin d'ARNm. Ensuite, le prochain aminoacyl-ARNt est autorisé à se lier à l'ARNm. Le ribosome catalyse ensuite la formation d'une liaison peptidique entre les deux acides aminés, déplace un codon le long du brin d'ARNm et lie la prochaine molécule d'aminoacyl-ARNt pour étendre la chaîne peptidique. Ce processus se poursuit jusqu'à ce que le ribosome atteigne un signal lui disant de cesser d'ajouter des acides aminés (un codon d'arrêt). À ce stade, la protéine est complète et est libérée dans la cellule. Le ribosome est alors capable de catalyser la synthèse d'une autre chaîne peptidique. Les principales étapes de la synthèse des protéines sont résumées à la figure 3.16.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

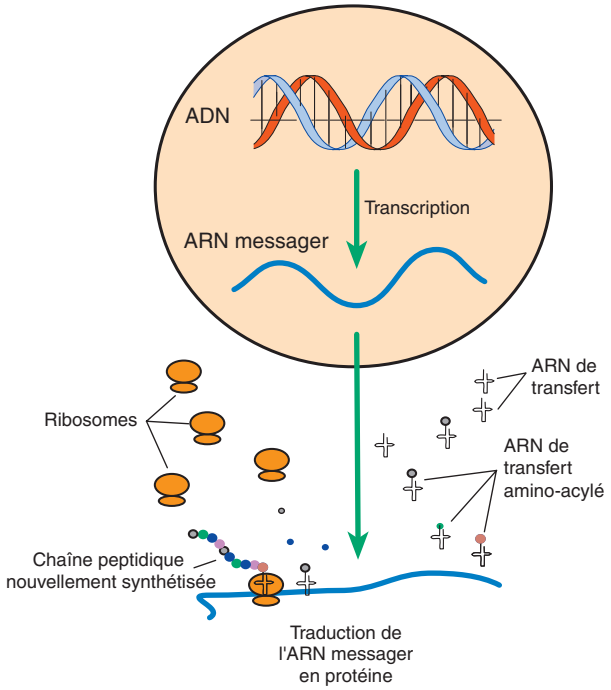


Figure 3.16 Étapes principales dans la conversion de l'information génétique codée par l'ADN jusqu'à la synthèse d'une protéine.

Résumé

L'ADN d'une cellule contient l'information génétique nécessaire à la fabrication des protéines. L'ADN est fabriqué en assemblant des nucléotides dans une longue chaîne qui présente une séquence spécifique. Chaque molécule d'ADN se compose de deux brins hélicoïdaux complémentaires liés entre eux par des liaisons hydrogène. L'ARN a une structure primaire similaire à un seul brin d'ADN et existe sous trois formes différentes, connues sous le nom d'ARN messager, d'ARN de transfert et d'ARN ribosomique. Les différentes formes d'ARN jouent un rôle central dans la synthèse des protéines. Bref, l'ADN fabrique des protéines.

Liste des termes et concepts clés

Eau corporelle

- L'eau représente environ 73 % de la masse corporelle maigre.
- Comme la graisse corporelle contient peu d'eau, la proportion de poids corporel apportée par l'eau varie à la fois selon le sexe et l'âge.
- L'eau corporelle est présente dans les cellules, l'eau intracellulaire, et à l'extérieur des cellules, l'eau extracellulaire.
- Dans les cellules et les tissus, l'eau contient des matières dissoutes et les mélanges résultants sont appelés liquides. Le liquide dans l'espace à l'intérieur des cellules est le liquide intracellulaire, alors que celui qui se trouve à l'extérieur des cellules s'appelle le liquide extracellulaire.
- Le liquide extracellulaire est constitué du plasma (la fraction liquide du sang) et du liquide interstitiel qui baigne les tissus.
- Le volume des compartiments principaux de liquides peut être mesuré par dilution de marqueurs spécifiques.

Hydrates de carbone (glucides)

- Les hydrates de carbone (également appelés sucres ou saccharides) sont la principale source d'énergie pour les réactions cellulaires.
- Ils sont classés selon le nombre d'atomes de carbone qu'ils contiennent, en trioses, pentoses et hexoses. Ce sont tous des monosaccharides.
- Lorsque deux molécules de sucre sont réunies avec l'élimination d'une molécule d'eau, elles forment un disaccharide.
- Si les monosaccharides sont reliés entre eux sous forme de chaîne, ils forment des oligosaccharides et des polysaccharides.
- Le glycogène est le principal stock de glucides dans les muscles et le foie. Il est formé à partir de chaînes de molécules de glucose et est un grand polysaccharide.
- Deux sucres de pentose (ribose et désoxyribose) sont des constituants de l'ADN et de l'ARN des acides nucléiques.
- Certains hexoses sont des sucres aminés ou des hexosamines qui sont des constituants clés des glycoprotéines (= sucre + protéine) et des glycolipides (= sucre + lipide).

Lipides

- Les lipides sont un groupe chimiquement diversifié qui est insoluble dans l'eau mais soluble dans les solvants organiques tels que l'éther et le chloroforme.

- Les triglycérides se composent de trois acides gras réunis par des liaisons ester à une molécule de glycérol. Ils constituent le principal stock d'énergie du corps.
- Les phospholipides sont les principaux éléments structurels des membranes cellulaires.
- L'organisme utilise certains stéroïdes et prostaglandines comme signaux chimiques.

Acides aminés et protéines

- Tous les acides aminés naturels sont des acides aminés L.
- Les acides aminés naturels appartiennent à cinq classes différentes : les acides aminés acides, les acides aminés basiques, les acides aminés hydrophiles non chargés, les acides aminés hydrophobes non chargés et les acides aminés contenant du soufre.
- Les protéines sont assemblées à partir d'un ensemble de 20 α-acides aminés, qui sont reliés ensemble par des liaisons peptidiques.
- Il n'y a pas de limite spécifique au nombre d'acides aminés qui peuvent être liés entre eux via des liaisons peptidiques, de sorte que le nombre de structures protéiques possibles est théoriquement infini. C'est ce qui rend les protéines si polyvalentes.

Nucléotides et acides nucléiques

- Les nucléotides sont constitués d'une base de purine ou de pyrimidine, d'un sucre de pentose et d'un résidu de phosphate.
- Le nucléotide adénosine triphosphate (ATP) est la principale forme d'énergie chimique dans les cellules.
- Les nucléotides en association avec d'autres molécules forment des coenzymes, qui jouent un rôle crucial dans le métabolisme cellulaire.
- L'ADN consiste en des nucléotides disposés dans une longue chaîne.
- Chaque molécule d'ADN se compose de deux brins hélicoïdaux complémentaires reliés entre eux par des liaisons hydrogène.
- L'acide ribonucléique (ARN) a une structure primaire similaire à un seul brin d'ADN et existe sous trois formes différentes, connues sous le nom d'ARN messager, d'ARN de transfert et d'ARN ribosomique.
- Les différentes formes d'ARN jouent un rôle central dans la synthèse des protéines.
- La transmission du code génétique de l'ADN à l'ARNm s'appelle transcription.
- La synthèse de la protéine à partir de l'ARNm s'appelle traduction.

Lectures recommandées

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., 2014. Molecular biology of the cell, 6th edn. Garland, New York, pp.125–152. Chapter 2, p. 45–65, 110–21 ; Chapter 3.
Karp, G., 2018. Biologie cellulaire et moléculaire, 4e éd. De Boeck Université, Bruxelles.
Marieb, E.N., 2018. Biologie humaine. Principe d'anatomie et de physiologie + Travaux dirigés, 8e éd. Pearson Éducation, Paris.
Martini, F.H., 2018. Biologie humaine : une approche visuelle. Pearson Éducation, Paris.
Voet, D., 2016. Biochimie, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 4
Les cellules et les tissus

Sommaire

4.1 Introduction 47
4.2 Structure et fonctions des organites cellulaires 47
4.3 Motilité cellulaire 53
4.4 Division cellulaire 54
4.5 Épithélium 59
4.6 Métabolisme énergétique cellulaire 61

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- L'organisation structurelle des cellules
- Les fonctions des différents organites cellulaires
- La structure et le rôle du cytosquelette
- Le cycle cellulaire et la division cellulaire : la mitose et la méiose
- L'organisation cellulaire de différents types d'épithéliums
- Les principes du métabolisme énergétique cellulaire

4.1 Introduction

Les cellules sont les éléments constitutifs du corps. Cependant, il existe de nombreux types de cellules différents, chacun avec sa taille et sa forme caractéristiques. Certaines cellules sont très grandes. Par exemple, les cellules du muscle squelettique (fibres musculaires squelettiques) peuvent mesurer jusqu'à 30 cm dans un grand muscle et avoir jusqu'à 100 µm de diamètre. D'autres cellules sont très petites, par exemple les globules rouges du sang, qui sont de petits disques biconcaves avec un diamètre de 7 µm. Les fibres musculaires squelettiques et les globules rouges présentent les différences les plus frappantes de la morphologie cellulaire, mais toutes les cellules ont certaines caractéristiques, dont certaines ne peuvent être mises en évidence que lors de la différenciation. La structure d'une cellule typique de mammifère est illustrée à la figure 4.1. La cellule est délimitée par une **membrane cellulaire**, également appelée **membrane plasmique** ou **plasmalemme**. La membrane cellulaire est une couche continue qui sépare la phase aqueuse à l'intérieur de la cellule, le **cytoplasme**, de la phase située à l'extérieur de la cellule, le liquide extracellulaire. La forme d'une cellule est maintenue grâce à un réseau interne de filaments protéiques appelé **cytosquelette**.

À un certain stade de leur cycle de vie, toutes les cellules possèdent une structure importante appelée le **noyau**, qui contient le matériel héréditaire, l'ADN. La plupart des cellules ont un seul noyau, mais les cellules musculaires squelettiques ont de nombreux noyaux, reflétant leur origine embryologique à partir de la fusion d'un grand nombre de cellules progénitrices connues sous le nom de myoblastes. En revanche, les globules rouges du sang perdent leur noyau à mesure qu'ils mûrissent. Les cellules possèdent d'autres structures qui remplissent des fonctions spécifiques telles que la production d'énergie, la synthèse des protéines et la sécrétion de divers éléments. Les petites structures situées à l'intérieur d'une cellule sont collectivement appelées **organites** et comprennent le noyau, les **mitochondries**, l'**appareil de Golgi**, le **réticulum endoplasmique** et diverses **vésicules** liées à la membrane. Ceux-ci seront tous décrits et discutés dans ce chapitre.

4.2 Structure et fonctions des organites cellulaires

La membrane plasmique est une bicouche lipidique contenant des protéines

La membrane plasmique ou membrane cellulaire contrôle le mouvement des substances qui entrent et sortent d'une cellule. Elle est également responsable du contrôle de la réponse d'une cellule à divers signaux tels que les hormones et les neurotransmetteurs. Une membrane plasmique intacte est donc essentielle pour le fonctionnement normal d'une cellule. Lorsqu'on la regarde dans un microscope électronique à haute puissance, la membrane plasmique apparaît comme une structure en sandwich de 5 à 10 nm d'épaisseur (c'est-à-dire 5 à 10×10^{-9} mètres). Une couche de filaments fins, qui forment le **glycocalyx** ou le revêtement cellulaire, recouvre la surface extérieure. Les membranes des organites intracellulaires (par exemple le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, les lysosomes et les mitochondries) ont une structure similaire à celle de la membrane plasmique.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

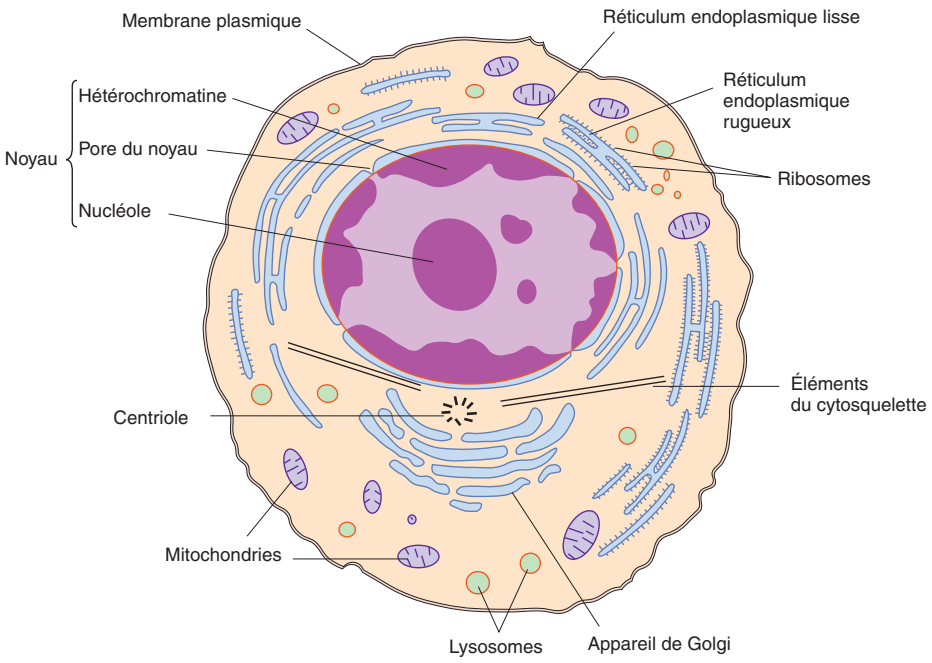


Figure 4.1 Schéma d'une cellule de mammifère type, montrant les organites principaux. (D'après la fig. 1.6 de J.M. Austyn, K.J. Wood (1993) *Principles of cellular and molecular immunology*, Oxford University Press, Oxford.)

L'analyse chimique de la membrane plasmique montre qu'elle est constituée de lipides et de protéines en des quantités approximativement égales en poids, bien qu'il existe beaucoup plus de molécules lipidiques que de molécules protéiques. Les lipides sont agencés de sorte que leurs groupes de tête polaire sont orientés vers la phase aqueuse et les chaînes d'acides gras hydrophobes se dirigent vers l'intérieur pour former une région hydrophobe centrale, comme le montre la figure 4.2. Cet arrangement s'appelle une bicouche lipidique et constitue une configuration intrinsèquement stable. Les protéines membranaires sont entourées d'un grand nombre de molécules lipidiques qui recouvrent la bicouche lipidique ou sont ancrées à elle de diverses façons.

Les principaux lipides de la membrane plasmique appartiennent à l'une des trois classes : phospholipides, glycolipides et cholestérol. La composition des couches externe et interne de la membrane plasmique diffère considérablement. La couche externe se compose de glycolipides, de phosphatidylcholine et de sphingomyéline. La couche interne est plus riche en phospholipides à charge négative tels que le phosphatidylinositol et la phosphatidylsérine. Le cholestérol est présent dans les deux parties de la bicouche. La présence de phosphatidylinositol dans la couche interne est importante car les phosphates d'inositol jouent un rôle important dans la transmission de certains signaux de la membrane cellulaire vers l'intérieur de la cellule (voir chapitre 6). Chaque molécule de phospholipide peut diffuser librement dans un plan de la bicouche, mais les phospholipides basculent rarement d'une feuille de la bicouche à l'autre. La perte de l'asymétrie de la membrane, en particulier l'apparition de la phosphatidylsérine sur la couche externe, semble être un indicateur important du vieillissement cellulaire.

Les membranes lipidiques artificielles ne sont pas très perméables aux ions ou aux molécules polaires

Les membranes lipidiques artificielles sont relativement perméables au dioxyde de carbone, à l'oxygène et aux molécules liposolubles, mais elles sont pratiquement imperméables aux molécules et aux ions polaires comme le glucose et le sodium. En outre, de telles membranes sont relativement imperméables à l'eau. En revanche, les membranes cellulaires naturelles sont perméables à une large gamme de matériaux polaires, qui traversent la barrière hydrophobe formée par la bicouche lipidique grâce à des protéines spécifiques : les aquaporines, les canaux ioniques et les protéines de transport.

Les protéines membranaires

Les protéines membranaires peuvent être divisées en deux grands groupes : intrinsèques – celles qui sont intégrées dans la bicouche elle-même – et extrinsèques – celles qui sont externes à la bicouche mais liées à elle via une chaîne hydrophobe. Les protéines qui facilitent le mouvement des ions et d'autres matériaux polaires à travers la membrane plasmique sont toutes des protéines membranaires intrinsèques. Certaines protéines extrinsèques relient la cellule à son environnement (la matrice extracellulaire) ou aux cellules voisines. D'autres jouent un rôle dans la transmission des signaux de la membrane plasmique vers l'intérieur de la cellule. Les rôles physiologiques des protéines membranaires sont abordés plus en détail dans les chapitres suivants.

Pour résumer, la membrane plasmique se compose de quantités approximativement égales en poids de protéines et de lipides. Les lipides sont disposés sous forme d'une bicouche dont les feuillets

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

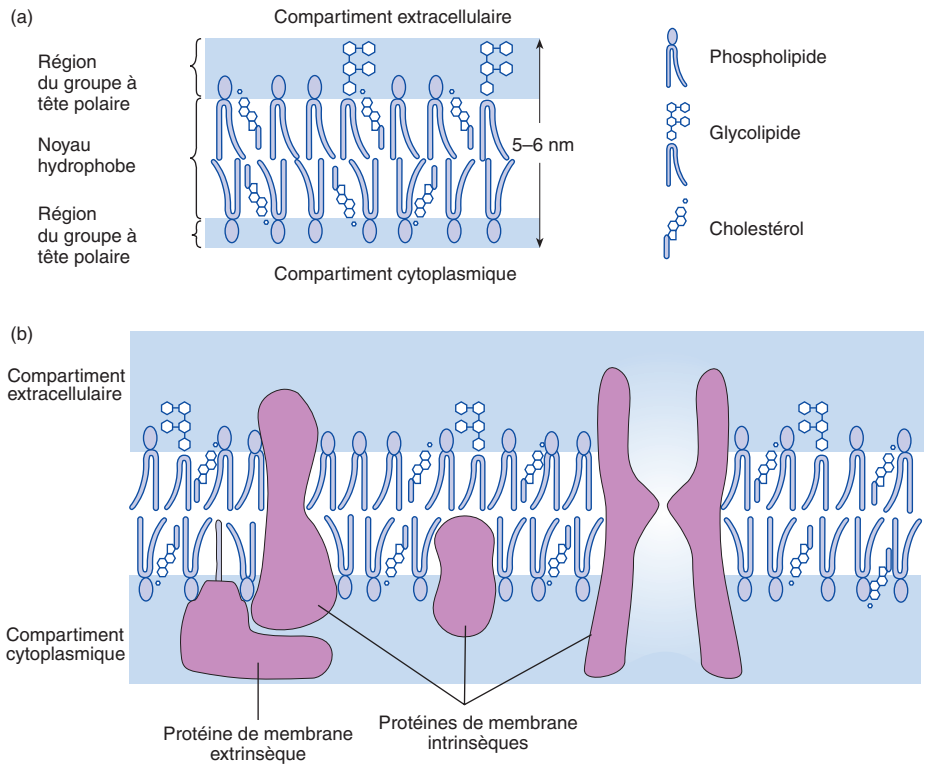


Figure 4.2 Structure de la membrane plasmique. Le panneau a) montre la disposition de base de la bicouche lipidique. Noter la présence de glycolipide seulement dans le feuillet externe de la bicouche. Le panneau b) est un modèle simplifié de la membrane plasmique montrant l'arrangement des protéines membranaires.

internes et externes ont une composition différente. La bicouche lipidique constitue une barrière au passage des matériaux polaires de telle sorte que ces substances doivent entrer ou sortir de la cellule via des protéines de transport spécialisées. La combinaison de la bicouche lipidique et des protéines de transport permet aux cellules de maintenir une composition interne très différente de celle du liquide extracellulaire.

Le noyau

Le noyau est séparé du reste du cytoplasme par la **membrane nucléaire** (également appelée **enveloppe nucléaire**), qui consiste en deux bicouches lipidiques séparées par un espace étroit. La membrane nucléaire est munie de petits trous appelés **pores nucléaires** qui fournissent un moyen de communication entre le noyau et le cytoplasme.

Le noyau contient l'ADN d'une cellule, qui s'associe à des protéines appelées histones pour former des **nucléosomes**. Les nucléosomes sont disposés le long d'un brin d'ADN pour former des **fibres de chromatine**. Comme le montre la figure 4.3, les fibres de chromatine sont soutenues par un échafaudage protéique pour former les chromatides individuelles qui forment un **chromosome**.

En microscopie optique, l'apparence de la chromatine d'un noyau dépend du stade du cycle cellulaire dans lequel la cellule se trouve. Pendant la période située entre les divisions cellulaires, les fibres de chromatine ont un arrangement relativement lâche pour faciliter l'**expression des gènes**. Cette forme de chromatine est appelée **euchromatine**. À titre de comparaison, l'ADN qui n'est pas activement impliqué dans l'expression des gènes est regroupé de façon plus resserrée. Cette forme de chromatine, appelée **hétérochromatine**, peut être facilement visualisée par des colorants basiques. Pendant la division cellulaire, la chromatine se répartit en paires de chromosomes qui s'attachent à une structure appelée fuseau mitotique avant de se séparer lors de la division cellulaire (voir paragraphe 4.4).

Une structure appelée **nucléole** est l'élément le plus visible dans le noyau. Celui-ci est impliqué dans la fabrication d'organites appelés **ribosomes**. Au sein du nucléole, il existe une ou plusieurs régions faiblement colorées formées à partir d'un type d'ADN appelé ADN organisateur nucléolaire, qui code l'ARN ribosomique. Associées à ces régions, on trouve des fibres densément groupées, formées à partir des transcrits primaires de l'ARN et de la protéine ribosomique. Une autre région connue sous le nom de pars granulosa se compose de ribosomes arrivés à maturité, qui sont ensuite libérés dans le cytoplasme où ils jouent un rôle important dans la synthèse de nouvelles protéines (voir chapitre 3). De grands nucléoles sont observés dans les cellules qui synthétisent de grandes quantités de protéines, telles que les cellules embryonnaires, les cellules sécrétoires et les cellules des tumeurs malignes à croissance rapide.

Les organites du cytoplasme

Le cytoplasme contient de nombreux organites différents qui effectuent des tâches spécifiques dans la cellule. Certains de ces

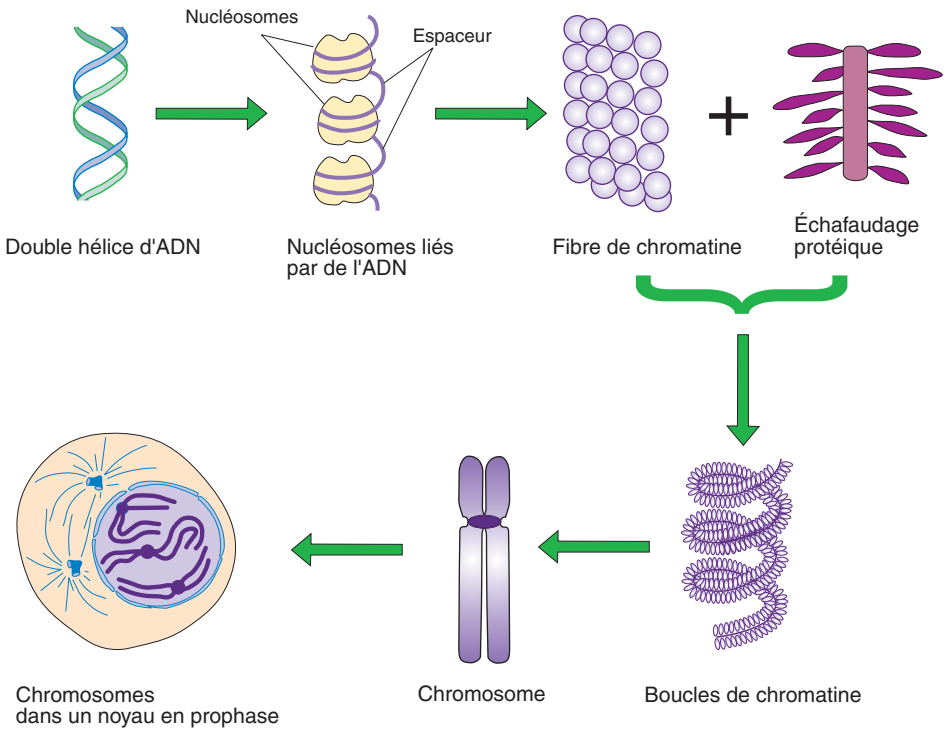


Figure 4.3 Étapes par lesquelles de longs brins d'ADN sont condensés pour former les chromosomes. La double hélice d'ADN est d'abord repliée de 1¾ tour autour des molécules de protéines appelées histones pour former des nucléosomes qui sont disposés comme des perles sur un collier. Les nucléosomes forment alors des fibres de chromatine qui sont soutenues par un échafaudage protéique pour former les boucles de la chromatine qui constituent les chromatides individuelles d'un chromosome. Les chromosomes sont clairement visibles dans le noyau cellulaire seulement pendant la division cellulaire. Dans le cas présenté, le noyau est montré en prophase, juste après que la chromatine nucléaire s'est condensée en chromosomes bien définis.

organites sont délimités par une membrane qui les sépare du reste du cytoplasme, de sorte que le cytoplasme est en fait divisé en divers compartiments. Les mitochondries, le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi et les vésicules telles que les lysosomes sont des exemples d'organites liés à la membrane.

Mitochondries

Les mitochondries ont une longueur de 2 à 6 µm et un diamètre d'environ 0,2 µm. Elles présentent deux membranes distinctes, une membrane externe lisse et régulière, et une membrane interne présentant un grand nombre de plis appelés **crêtes**, comme le montre la figure 4.4. L'espace entre les crêtes constitue la matrice mitochondriale qui contient un mélange d'enzymes. La matrice mitochondriale contient également une petite quantité d'ADN – **ADN mitochondrial** (ADNmt) – qui est d'origine maternelle (c'est-à-dire qu'il provient de l'ovocyte plutôt que du spermatozoïde). L'ADN mitochondrial prend la forme d'un petit chromosome rond qui comporte 37 gènes. Ces gènes contiennent les instructions génétiques pour fabriquer l'ARN de transfert, l'ARN ribosomique et un certain nombre d'enzymes impliquées dans la genèse d'ATP.

Les mitochondries ne sont pas assemblées à partir de leurs constituants moléculaires mais se multiplient par la division des mitochondries existantes. Lorsque les cellules se divisent, les mitochondries de la cellule originale sont réparties entre les cellules filles. Le nombre de mitochondries dans une cellule est régulé en fonction des besoins métaboliques et peut augmenter considérablement si nécessaire, par exemple dans les cellules musculaires squelettiques, sujettes à des périodes prolongées d'activité contractile. Les modifications du nombre de mitochondries se font grâce à la fusion et à la fission (division) des mitochondries existantes en réponse aux besoins variables de leur cellule hôte. Les cellules qui ont une forte demande d'ATP ont de nombreuses mitochondries, qui sont souvent situées à proximité du site d'utilisation de l'ATP. L'agencement des mitochondries dans le muscle cardiaque est un exemple frappant (voir figure 8.5). Ici, les mitochondries se situent près des éléments contractiles des cellules, les myofibrilles.

Comme indiqué au chapitre 1, les cellules de mammifères transforment continuellement des matériaux. Elles oxydent le glucose et les graisses pour fournir de l'énergie comme l'ATP pour des activités comme la motilité et la synthèse des protéines nécessaire à la croissance et à la réparation des tissus. La synthèse de l'ATP a lieu dans la matrice mitochondriale et sur la membrane interne des mitochondries. Dans la plupart des cellules, la majeure partie de la synthèse de l'ATP se produit par un processus appelé phosphorylation oxydative (voir paragraphe 4.6). Au cours de ce processus, des espèces réactives de l'oxygène (comme le superoxyde) sont générées. Elles sont délétères, mais sont normalement rapidement détruites par les enzymes superoxyde dismutase et catalase. Cependant, les cellules avec des mitochondries défectueuses sont incapables d'empêcher la libération de ces composés intermédiaires et sont

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

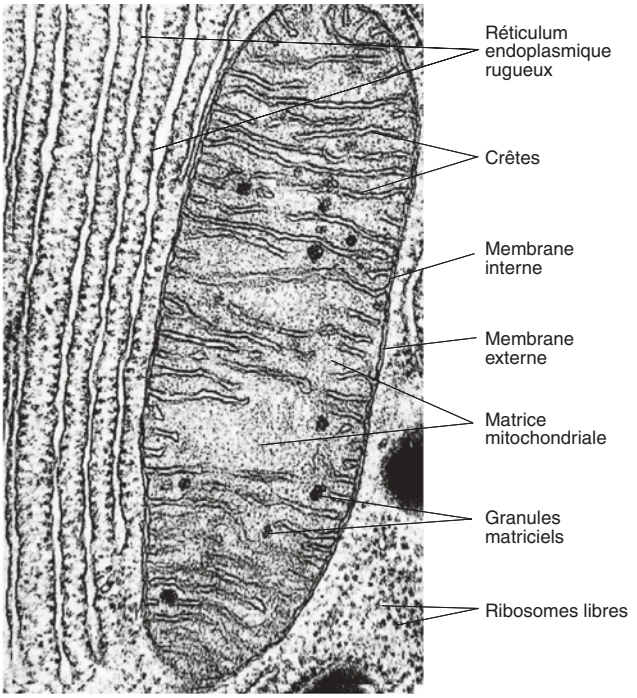


Figure 4.4 Micrographie électronique d'une cellule du pancréas d'une chauve-souris. Elle montre une coupe longitudinale à travers une mitochondrie révélant sa structure interne et une vaste région de réticulum endoplasmique rugueux. Noter que les ribosomes sont situés sur la surface cytoplasmique du réticulum endoplasmique et non à l'intérieur. (Source : fig. 218 de D.W. Fawcett (1981) *The cell*. Saunders, Philadelphia. Reproduit avec l'autorisation d'Elsevier.)

vulnérables aux dommages oxydatifs. On pense maintenant que cela cause un certain nombre de maladies humaines, y compris la maladie de Parkinson et certaines maladies vasculaires.

En plus de leur rôle dans la production d'énergie, les mitochondries peuvent également accumuler des quantités importantes de calcium. Elles jouent donc un rôle important dans la régulation de la concentration de calcium ionisé dans les cellules (voir paragraphe 5.3) et dans la signalisation intracellulaire (voir chapitre 6).

Réticulum endoplasmique

Le réticulum endoplasmique est un système de membranes qui s'étend à travers le cytoplasme de la plupart des cellules. Ces membranes sont en continuité avec la membrane nucléaire et délimitent un espace important dans la cellule. Le réticulum endoplasmique est classé comme rugueux ou lisse selon son aspect en microscope électronique. Comme le montre la figure 4.4, le réticulum endoplasmique rugueux a de nombreux polyribosomes attachés à sa surface cytoplasmique. Il joue un rôle important dans la synthèse de certaines protéines et est important pour l'addition de glucides aux protéines membranaires (glycosylation), qui se déroule sur sa surface intérieure. Le réticulum endoplasmique lisse n'a pas de ribosomes et est impliqué dans la synthèse des lipides et d'autres aspects du métabolisme. Comme les mitochondries, il accumule du calcium pour constituer un stock intracellulaire nécessaire à la signalisation calcique, qui est régulée dans de nombreuses cellules par les lipides de type inositol du feuillet interne de la membrane plasmique (voir chapitre 6). Dans les cellules musculaires, le réticulum endoplasmique s'appelle le **réticulum sarcoplasmique**. Il joue un rôle important dans le déclenchement de la contraction musculaire (voir chapitre 8).

Appareil de Golgi

L'appareil de Golgi (également appelé complexe de Golgi ou membranes de Golgi) est un système de sacs membranaires aplatis impliqués dans la modification et l'emballage des protéines pour leur sécrétion. Dans les cellules dont la sécrétion est la principale fonction (par exemple les cellules acinaires du pancréas et les cellules caliciformes sécrétrices de mucus), l'appareil de Golgi se situe entre le noyau et la surface apicale (où la sécrétion a lieu). Alors que l'appareil de Golgi est effectivement une extension du réticulum endoplasmique, il n'est pas en continuité directe avec celui-ci. En effet, de petites vésicules appelées vésicules de transport se détachent du réticulum endoplasmique et migrent vers l'appareil de Golgi, avec lequel elles se fondent, comme le montre la figure 4.5. L'appareil de Golgi lui-même produit des vésicules sécrétoires spécifiques qui migrent vers la membrane plasmique. La face *cis* de l'appareil de Golgi est le site qui reçoit les vésicules de transport du réticulum endoplasmique, et la face *trans* est le site à partir duquel les vésicules sécrétoires sont libérées. Au cours de leur passage de la face *cis* à la face *trans*, les protéines membranaires sont modifiées de diverses manières, y compris par l'ajout de chaînes d'oligosaccharides (glycosylation), l'addition de groupes phosphate (phosphorylation) et/ou l'addition de sulfates (sulfatation). Les modifications chimiques apportées aux protéines nouvellement synthétisées sont appelées **modifications post-traductionnelles**. De plus amples détails sur les mécanismes de sécrétion sont présentés au chapitre 5.

Vésicules liées à la membrane

Les cellules contiennent une variété de vésicules liées à la membrane qui font partie intégrante de leur fonction. Les vésicules sécrétoires sont constituées par l'appareil de Golgi (voir le paragraphe précédent). En microscopie électronique, certaines vésicules apparaissent comme de simples formes rondes tandis que d'autres présentent un noyau électron-dense. Après avoir libéré leur contenu, les vésicules sécrétoires sont récupérées pour former des vésicules endocytotiques (voir chapitre 5). D'autres vésicules cytoplasmiques sont les **lysosomes** et les **peroxysomes**. Les peroxysomes contiennent des enzymes qui peuvent synthétiser et détruire le peroxyde d'hydrogène. Les lysosomes contiennent des enzymes hydrolytiques qui permettent aux cellules de digérer les matériaux qu'elles recyclent (par exemple les composants de la membrane plasmique) ou qu'elles ont captés pendant l'endocytose.

L'importance des lysosomes dans l'économie d'une cellule est illustrée de manière frappante par la maladie de Tay-Sachs, dans laquelle les gangliosides captés par les lysosomes ne se dégradent pas de manière normale. Les malades sont dépourvus d'une enzyme appelée bêta-hexosaminidase A, qui est responsable de la dégradation des gangliosides dérivés de la membrane plasmique recyclée. En conséquence, les lysosomes accumulent des lipides et gonflent. Bien que d'autres cellules soient affectées, les gangliosides

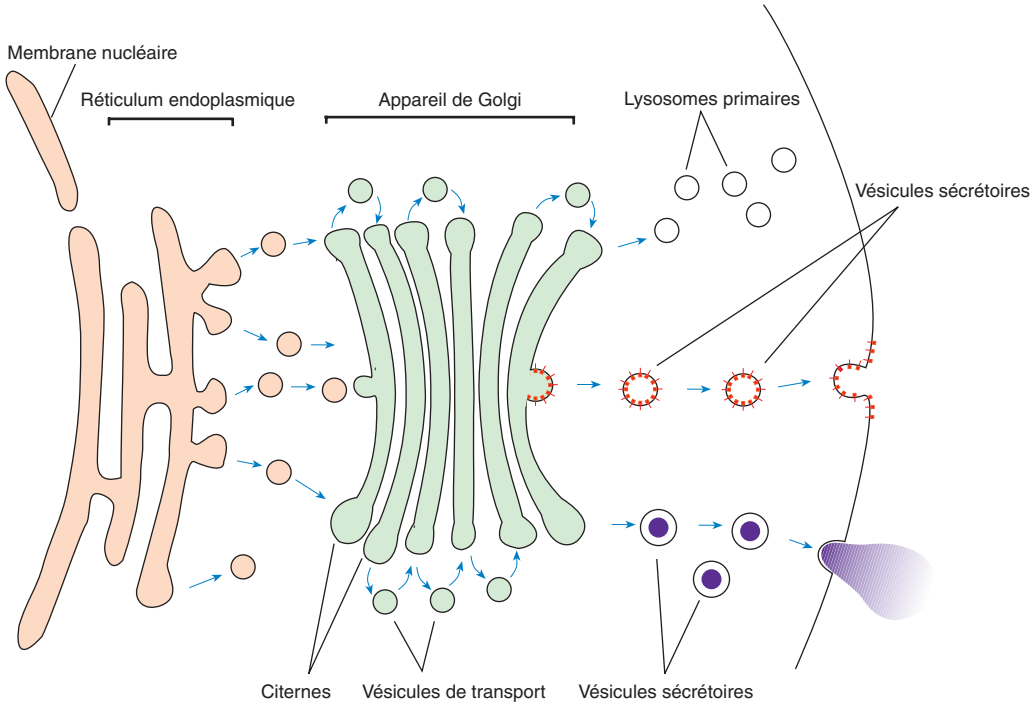


Figure 4.5 Schéma de l'appareil de Golgi montrant son rôle dans le trafic de vésicules. Les protéines sont synthétisées par le réticulum endoplasmique et migrent vers la face *cis* de l'appareil de Golgi dans les vésicules de transport ER. Elles subissent ensuite une modification post-traductionnelle lorsqu'elles traversent les membranes du Golgi et partent dans une autre série de vésicules de transport via la face *trans* du Golgi avant de migrer vers leur destination finale. Chaque type spécifique de vésicules est acheminé vers ses diverses destinations en fonction des protéines présentes dans sa couche externe.

sont particulièrement abondants dans les cellules nerveuses, qui présentent des altérations sévères à mesure que leurs lysosomes se remplissent de lipides non dégradés. Cela conduit à la mort prématurée des neurones, entraînant une faiblesse musculaire et un retard de développement. Cette affection est mortelle ; les malades décèdent généralement avant l'âge de 3 ans.

Ribosomes

Les ribosomes sont constitués de protéines et d'acide ribonucléique (ARN). Ils sont formés dans le nucléole et migrent vers le cytoplasme, où ils peuvent exister sous forme libre, comme le montre la figure 4.4, ou au sein de groupes appelés polyribosomes. Les ribosomes jouent un rôle important dans la synthèse des protéines, comme indiqué dans le chapitre 3. Certains ribosomes s'attachent à la membrane externe du réticulum endoplasmique pour former le réticulum endoplasmique rugueux (voir figure 4.4), qui constitue le site de synthèse des protéines membranaires.

Cytosquelette

Alors que la membrane plasmatique forme la limite de la cellule, une bicouche lipidique en elle-même présente une très faible résistance structurelle. Les propriétés structurelles des cellules sont acquises grâce à un cytosquelette qui a un but similaire à notre propre squelette. Ce cytosquelette est formé de trois différents types de support : le cytosquelette d'actine (également connu sous le nom de microfilaments), les filaments intermédiaires et les microtubules. Chacun a son propre but dans la cellule. Une image d'une cellule PC12 est montrée à la figure 4.6, dans laquelle les filaments d'actine et les microtubules sont marqués avec des couleurs différentes pour mettre en évidence leurs réseaux distincts.

Les **filaments d'actine** sont les filaments les plus étroits du cytosquelette, avec un diamètre d'environ 6 nm. Le cytosquelette d'actine est formé à partir de monomères de la protéine actine. Les monomères et les filaments d'actine possèdent une polarité, avec une extrémité plus et une extrémité moins. Les filaments d'actine s'allongent lorsque les monomères d'actine se lient à l'extrémité plus (+) et se raccourcissent lorsque les monomères se détachent de l'extrémité moins (–). Les filaments d'actine peuvent se développer de manière linéaire ou ramifiée. De nombreux filaments d'actine sont très dynamiques et le remodelage rapide des filaments d'actine permet aux cellules de subir de rapides changements de forme. Souvent, les filaments d'actine ont un comportement moléculaire appelé « **tapis roulant** » dans lequel un filament perd des monomères à une extrémité au même rythme que de nouveaux monomères se lient à l'autre extrémité. Le résultat final est un filament dynamique qui conserve une taille constante. Dans le muscle, cependant, les filaments d'actine sont stabilisés par la protéine de liaison à l'actine appelée α-actinine (voir chapitre 8).

Les régulateurs clés du cytosquelette d'actine sont des protéines qui favorisent la ramification, favorisent la formation de nouveaux filaments (nucléation) ou coiffent l'une des extrémités des filaments. Si l'extrémité croissante (plus) d'un filament dynamique est coiffée, le filament va se raccourcir, car le phénomène de tapis roulant ne fonctionnera plus qu'à moitié (perte de l'extrémité moins).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

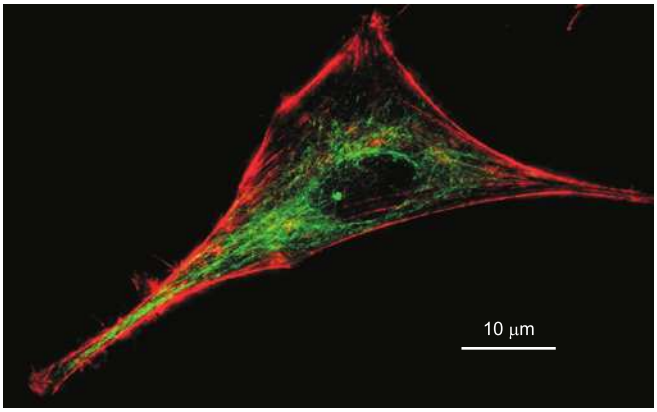


Figure 4.6 Image en microscopie confocale d'une cellule PC12 cultivée marquée pour révéler les filaments d'actine (vert) et les microtubules (rouge). Noter que les réseaux formés par les deux types de filaments sont bien distincts. Les cellules PC12 sont une lignée cellulaire dérivée d'une tumeur de la médullosurrénale de rat appelée phéochromocytome.

De même, si l'extrémité négative est coiffée, le filament va grandir, car il ne perdra plus de monomères à partir de cette extrémité. Les protéines qui contrôlent la nucléation, la ramification et le coiffage sont toutes activement régulées. Ainsi, des mécanismes aussi divers que la formation du processus acrosomique du spermatozoïde, la phagocytose et la migration cellulaire peuvent tous être contrôlés via le cytosquelette d'actine.

Les **filaments intermédiaires** étaient appelés ainsi à l'origine parce que leur diamètre, estimé à partir de micrographies électroniques, se situe entre celui des filaments fins d'actine et celui des filaments épais de myosine du muscle squelettique. Ils jouent un rôle important dans la stabilité mécanique des cellules. Leur principal trait distinctif est leur stabilité relative (contrairement aux filaments d'actine, ils ne subissent pas un recyclage continu). Au lieu de cela, ils forment un réseau stable dans la cellule. Les filaments intermédiaires sont formés à partir d'une large gamme de protéines (il y a environ 70 protéines dans la famille des protéines intermédiaires) – contrairement aux filaments d'actine et aux microtubules (voir paragraphe suivant). Des travaux récents indiquent que différents types de filaments intermédiaires forment différents réseaux structurels dans la cellule, fournissant une structure de soutien pour la membrane plasmatique, l'appareil de Golgi ou le réticulum endoplasmique. Les cellules qui sont soumises à des contraintes mécaniques (comme les épithéliums et les muscles lisses) sont particulièrement riches en filaments intermédiaires, qui relient les cellules entre elles par des jonctions spécialisées.

Les **microtubules**, comme leur nom l'indique, sont des tubes creux. Ils ont un diamètre extérieur d'environ 23 nm et une épaisseur de paroi de 5–7 nm et sont formés à partir d'une protéine appelée **tubuline**. Les microtubules sont le système ferroviaire de la cellule. Ils forment un réseau organisé, le long duquel des protéines motrices spécifiques des familles **kinésines** et **dynéines** déplacent des composants cellulaires au sein de la cellule de manière directionnelle. Les microtubules constituent un élément majeur des longues cellules neuronales (appelées axones), où ils sont responsables du flux axoplasmique (voir chapitre 7). Ils jouent également un rôle majeur dans le mouvement des cils et des flagelles. Les microtubules proviennent d'une structure complexe appelée **centrosome**. Entre les divisions cellulaires, le centrosome est situé au centre de la cellule, à proximité du noyau. Au sein du centrosome, on trouve deux centrioles, structures cylindriques disposées perpendiculairement les unes par rapport aux autres. Au début de la division cellulaire, le centrosome se divise en deux et les centrosomes filles se déplacent vers des pôles opposés du noyau pour former le fuseau mitotique (voir paragraphe 4.4).

Résumé

Les cellules possèdent de nombreux organites qui réalisent des fonctions cellulaires spécifiques. Le plus grand est le noyau, qui est délimité par la membrane nucléaire. Le noyau contient l'ADN de la cellule et est le site où les ribosomes sont synthétisés avant de migrer vers le cytoplasme, où ils jouent un rôle essentiel dans la synthèse des protéines. Le cytoplasme est divisé en plusieurs compartiments distincts liés à la membrane : le réticulum endoplasmique, l'appareil de Golgi, les lysosomes et les mitochondries. L'appareil de Golgi est impliqué dans la modification post-traductionnelle des protéines et la formation de vésicules sécrétoires. Les mitochondries fournissent l'ATP pour les besoins énergétiques de la cellule en oxydant les glucides et les acides gras. La forme de la cellule est maintenue par un cytosquelette de filaments de protéines.

4.3 Motilité cellulaire

De nombreuses cellules sont mobiles – la capacité des cellules de se déplacer n'est pas limitée aux cellules musculaires. La motilité cellulaire est particulièrement importante au cours du développement embryonnaire, mais même chez les adultes, de nombreuses cellules migrent d'un endroit à l'autre. Les globules blancs passent du sang dans les tissus pendant la veille immunologique normale. Les fibroblastes envahissent les zones endommagées de la peau pour réparer les blessures. Ces deux types de cellules se déplacent en rampant sur leurs voisines. Le mouvement de nage des spermatozoïdes résulte du mouvement de leur flagelle comme un fouet. D'autres cellules déplacent des particules sur leur surface par le battement de cils – comme dans l'élimination des particules des voies respiratoires. Toutes ces formes de mouvement sont dues à l'activité de protéines motrices spécifiques qui forment le cytosquelette.

Quand une cellule rampe d'un endroit à un autre, elle le fait sur un substrat spécifique. Au début, elle développe une extension appelée **lamellipode** dans la direction du mouvement. Le lamellipode s'attache alors au substrat, ce qui assure la traction de la cellule. Le processus résulte d'un cycle de polymérisation et de dépolymérisation d'actine dans lequel des sous-unités d'actine simples se lient à l'ATP avant de se lier ensemble pour former une bande de filaments d'actine. Les filaments se forment au bord d'attaque d'un lamellipode et s'attachent au substrat par d'autres protéines. Une fois que les filaments d'actine sont formés, ils hydrolysent lentement leur

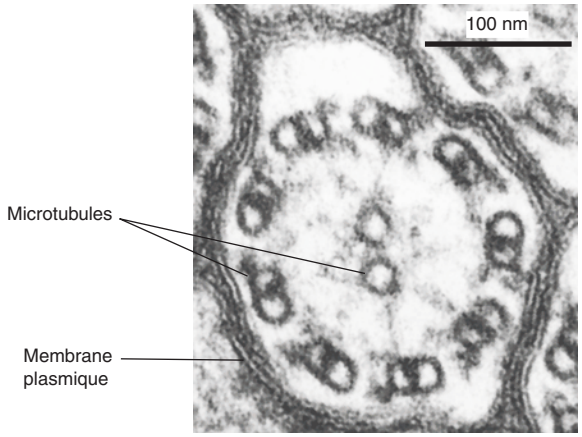


Figure 4.7 Micrographie électronique d'une coupe transversale à travers un cil de l'épithélium respiratoire. Noter le réseau caractéristique 9 + 2 des microtubules qui forment le noyau du cil. (Source : fig. 3.24 de L. Weiss, R.O. Greep (1977) *Histology*. McGraw Hill, New York.)

ATP lié et les sous-unités d'actine individuelles sont libérées au bord de fuite pour recommencer le cycle. De cette façon, le cycle de polymérisation et de dépolymérisation de l'actine agit comme un moteur à l'intérieur de la cellule pour la faire se déplacer.

Chez tous les mammifères, y compris les humains, des cellules ciliées bordent les voies respiratoires supérieures (voir chapitre 32) et les trompes de Fallope (oviductes). Ils battent dans un mouvement ordonné, comme une vague, pour propulser une particule sur la surface d'une couche épithéliale. Les flagelles sont des structures similaires aux cils, mais sont beaucoup plus longs. Bien qu'ils soient courants dans les organismes unicellulaires, les flagelles ne sont présents chez les mammifères que dans la partie mobile du spermatozoïde (voir chapitre 48). Les cils et les flagelles ont une structure interne caractéristique, comme le montre clairement la figure 4.7. La surface externe est une extension de la membrane plasmique, qui renferme un noyau central appelé **axonème**. L'axonème consiste en un réseau de neuf doublets de microtubules disposés autour d'une paire centrale de microtubules et solidement liés au cytosquelette principal de la cellule par l'intermédiaire d'un complexe central. Les doublets de microtubules sont reliés à leurs voisins par des liaisons protéiques à intervalles réguliers.

Le mouvement rapide des cils et des flagelles est dû à une grande protéine motrice appelée **dynéine ciliaire**. La dynéine ciliaire est fermement liée par une chaîne polypeptidique à un côté de chaque doublet de microtubule, tandis que la tête libre est capable d'interagir avec le microtubule voisin d'une manière dépendante de l'ATP. Lorsque la région de la tête de la dynéine se lie au microtubule voisin et hydrolyse son ATP, elle est capable de se lier à la sous-unité protéique suivante du microtubule et ainsi de suite, comme l'interaction de l'actine et de la myosine décrite au chapitre 8 pour la contraction du muscle. Contrairement aux filaments des cellules musculaires, les microtubules sont reliés entre eux ; donc, au lieu de raccourcir le cil, la dynéine le plie. La région pliée progresse le long du cil, induisant un mouvement de fouet qui est coordonné entre les cils adjacents pour produire un mouvement rythmique ondulant à travers la surface ciliée. En outre, cette onde est coordonnée entre les cellules épithéliales ciliées adjacentes de sorte qu'une particule peut être déplacée tout le long d'une surface épithéliale. Les mécanismes responsables de cette coordination ne sont toujours pas entièrement compris.

Un gène de dynéine défectueux entraîne le syndrome de Kartagener. Les personnes atteintes de cette maladie souffrent d'infections respiratoires fréquentes car elles ne peuvent pas éliminer le mucus et les débris de leurs voies respiratoires. De plus, les hommes atteints de cette maladie sont infertiles car leur sperme ne peut pas nager dans les trompes de Fallope (oviductes).

Résumé

De nombreuses cellules sont mobiles. Le sperme progresse à travers l'appareil reproducteur féminin au moyen de flagelles. D'autres cellules migrent à travers les tissus en étendant des lamellipodes et en rampant sur leurs voisins (par exemple les globules blancs). Certaines cellules épithéliales sont spécialisées pour transporter des particules sur leur surface par l'action des cils.

4.4 Division cellulaire

Au cours de la vie, les animaux grandissent selon deux processus : 1) en ajoutant de nouveaux matériaux à des cellules préexistantes et 2) en augmentant le nombre de cellules par division. La division cellulaire se produit par l'un des deux processus suivants :

- la **mitose**, dans laquelle chaque cellule fille a le même nombre de chromosomes que la cellule mère ;
- la **méiose**, dans laquelle chaque cellule fille a la moitié du nombre de chromosomes de la cellule mère.

La plupart des cellules qui se divisent le font par mitose. La méiose se produit uniquement dans les cellules germinales de l'ovaire et des testicules au cours de la formation des ovocytes et des spermatozoïdes. Puisque la mitose est responsable de la réplication cellulaire, elle est normalement étroitement régulée ; un défaut de régulation peut être responsable de la genèse d'une tumeur et d'un cancer.

Mitose et cycle cellulaire

Les processus impliqués dans la croissance cellulaire, la réplication du matériel génétique et la division cellulaire par mitose constituent le **cycle cellulaire**. Le processus de division cellulaire est divisé en trois phases : l'**interphase**, au cours de laquelle la réplication de l'ADN se produit ; la phase mitotique (**phase M**), lorsque le noyau se divise ; et la **cytocinèse**, au cours de laquelle le cytoplasme est divisé entre les deux cellules filles. La synchronisation de chaque phase détermine la vitesse à laquelle la cellule se reproduit et influencera la vitesse de croissance des tissus. La figure 4.8 résume les principales étapes d'un cycle cellulaire normal.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

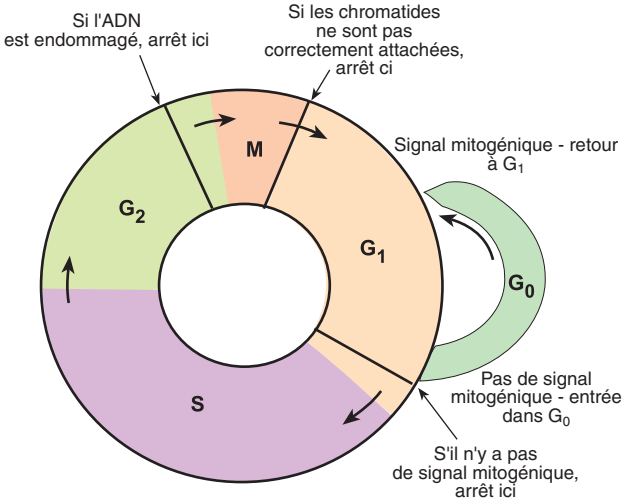


Figure 4.8 Les quatre étapes du cycle cellulaire. Au fur et à mesure de sa division, une cellule doit passer par un certain nombre de points de contrôle pour éviter les erreurs dans la division cellulaire (voir le texte pour plus d'explications). (Redessiné d'après la fig. 30.1 de W.H. Elliott, D.C. Elliott, *Biochemistry and Molecular Biology*, 3rd ed., Oxford University Press, Oxford.)

L'interphase du cycle cellulaire comporte trois étapes principales : Gap 1 (G_1), synthèse (S) et Gap 2 (G_2).

- **G_1 (la première phase de croissance)** est la phase de croissance de la cellule, au cours de laquelle les cellules commencent à synthétiser l'ARN, les enzymes et les protéines qui seront nécessaires dans les phases suivantes. À la fin de G_1, juste avant l'entrée en phase S, il y a un point de contrôle qui détermine si la cellule doit se diviser, retarder sa division, ou entrer dans un état de repos appelé G_0 (qui est traité plus loin).
- **S (la phase de synthèse) :** la **phase S** est l'étape pendant laquelle les chromosomes de la cellule sont dupliqués ; elle est généralement courte, d'une durée comprise entre 10 et 20 heures.
- **G_2 (la deuxième phase de croissance) :** les cellules se préparent au processus de division cellulaire. Pendant G_2, il y a une forte augmentation de la production de tubuline car les forces liées aux microtubules jouent un rôle majeur dans la séparation des chromosomes dupliqués pendant la phase M. La cellule continue de croître et les microtubules sont assemblés pour former le fuseau mitotique. Cette phase dure entre 1 et 12 heures. À la fin de G_2, il y a un deuxième point de contrôle qui s'assure que tout est prêt pour que la cellule subisse l'étape finale de la division cellulaire, la phase M.
- **M (la phase de mitose) :** la division cellulaire se produit sur une période de 1 à 2 heures. Le résultat final de cette phase est la création de deux cellules filles génétiquement identiques.

Les cellules en G_1 peuvent également entrer dans un stade non prolifératif appelé G_0, durant lequel elles peuvent être soit des **cellules souches** qui peuvent réintégrer le cycle cellulaire en réponse à des signaux biochimiques spécifiques, soit des cellules post-mitotiques qui se sont différenciées en un type cellulaire qui n'est plus capable de mitose (encadré 4.1). Les cellules souches hématopoïétiques et les cellules hépatiques sont des exemples de cellules qui restent en G_0 pendant de longues périodes mais qui peuvent ensuite être amenées à se diviser en cas de besoin physiologique. D'autres, tels que les neurones du système nerveux central, sont post-mitotiques et restent définitivement arrêtés en G_0.

Encadré 4.1 Les cellules souches : leur rôle dans le développement et l'entretien des tissus

Après la fusion du spermatozoïde et de l'ovocyte, un organisme se forme à travers une succession de divisions cellulaires. Initialement, les cellules en division se développent en un amas, mais à mesure que le nombre de cellules augmente, l'amas cellulaire s'invagine pour former une sphère creuse. La coquille de la sphère est composée de cellules appelées **trophoblastes**, qui forment finalement le placenta (voir chapitre 48), tandis que la **masse cellulaire interne** se développe en embryon. La génération des tissus (histogenèse) ne dépend pas seulement de la capacité de division des cellules (ce qui augmente simplement le nombre de cellules), mais aussi de leur capacité de se **différencier** en types de cellules spécifiques.

Les cellules de la masse cellulaire interne s'organisent progressivement en trois couches. La couche interne est l'**endoderme**, la couche intermédiaire est le **mésoderme** et la couche externe est l'**ectoderme**. Chaque couche donne naissance à un ensemble différent de tissus.

- Les cellules de l'ectoderme se séparent en deux autres couches : l'**ectoderme de surface** et le **neurectoderme**. Les cellules de l'ectoderme de surface se développent dans la peau et l'émail des dents ainsi que dans le cristallin, la cornée et la conjonctive de l'œil. Les cellules du neurectoderme deviennent la crête neurale et le tube neural. Les cellules de la crête neurale forment le système nerveux périphérique tandis que les cellules du tube neural forment le système nerveux central.
- Le mésoderme donne naissance à la couche de derme de la peau, aux muscles, aux tissus conjonctifs, à l'os, au système cardiaque et circulatoire et au système lymphatique.
- L'endoderme donne finalement naissance à l'épithélium du foie, au tractus gastro-intestinal, à certaines parties des voies respiratoires, au système endocrinien, au système auditif et à la vessie.

Le développement de ces lignées limite la capacité du corps de se régénérer. À mesure que les cellules progressent à travers les cycles de différenciation, elles deviennent de plus en plus spécialisées. Bien que cette spécialisation soit cruciale pour atteindre la complexité du corps des mammifères, elle a un prix. Un triton peut repousser un membre s'il est perdu ; les mammifères ne peuvent pas. Cependant, la capacité de réparer les dommages tissulaires dépend de populations spécifiques de cellules souches et de cellules progénitrices.

Une **cellule souche** est une cellule qui peut subir des cycles illimités de division. Une **cellule souche pluripotente** est une cellule souche qui peut non seulement subir des cycles illimités de division,

(*Suite*)

Encadré 4.1 Suite

mais qui peut aussi se différencier en n'importe quel type de tissu. À un certain point (qui est différent selon la lignée cellulaire), les cellules deviennent **engagées** dans un parcours particulier. À ce stade, elles peuvent rester des cellules souches, mais elles ne sont plus pluripotentes. Les cellules souches embryonnaires de la masse cellulaire interne sont pluripotentes, mais d'autres cellules souches ne peuvent se développer que dans une gamme limitée de types cellulaires. Par exemple, les cellules souches hématopoïétiques trouvées dans la moelle osseuse peuvent se répliquer indéfiniment, mais ne produiront que des cellules sanguines. Elles sont engagées dans cette fonction et ne peuvent plus générer de neurones, de muscles ou de peau. En allant un peu plus loin, on trouve les cellules appelées **progénitrices**. Les cellules progénitrices peuvent se diviser pour générer de nouvelles cellules, mais seulement un nombre limité de fois ; elles sont également **unipotentes**, ce qui signifie que leurs cellules filles ont un parcours de développement prédéfini.

Chez l'adulte, la majorité des cellules ont subi ce qu'on appelle la **différenciation terminale** : elles ont atteint leur type cellulaire final. De nombreux tissus contiennent un petit nombre de cellules souches (et progénitrices) qui sont responsables du renouvellement du tissu. Cela peut se produire à une vitesse rapide dans le cadre d'une fonction normale (par exemple dans la peau ou dans l'intestin), ou dans le cadre de la cicatrisation (par exemple des cellules myosatellites dans le muscle). Cependant, elles sont également engagées dans leur voie de développement pour générer des types de cellules très variés.

Dans les cellules souches adultes et les cellules progénitrices, la division cellulaire se produit de manière asymétrique. Cela signifie que la cellule parente donne naissance à deux cellules filles qui ne sont pas identiques – elles ont des destins différents. Cela est important parce que c'est le mécanisme qui permet aux populations de cellules progénitrices et de cellules souches de se maintenir – une cellule fille peut être une cellule souche (pour garder le nombre constant), tandis que l'autre est destinée à devenir un type de cellule désiré spécifique.

L'existence de cellules souches dans le cerveau est l'une des découvertes récentes les plus remarquables dans ce domaine. Auparavant, on pensait que l'ensemble de tous les neurones était présent à la naissance ou peu de temps après, mais au cours de la dernière décennie, il est devenu clair qu'il y a au moins deux groupements de cellules souches neurales dans le cerveau. Celles-ci sont situées à proximité des ventricules latéraux (dans la **zone sous-ventriculaire**) et dans l'**hippocampe**. Bien qu'elles ne soient pas capables de remplacer tout le cerveau, elles constituent un mécanisme efficace (mais lent) de génération de nouveaux neurones. Bien que les fonctions de ces neurones ne soient pas encore totalement comprises, on pense qu'ils jouent un rôle dans l'apprentissage et la mémoire.

Récemment, on s'est beaucoup intéressé au potentiel thérapeutique des cellules souches. En principe, ces cellules peuvent se développer pour devenir n'importe quel tissu du corps. Par conséquent, des efforts ont été déployés pour chercher des moyens de les utiliser pour cultiver des organes artificiels en vue d'une transplantation et pour remplacer des cellules malades ou mortes. Par exemple, les patients atteints de la maladie de Parkinson ont perdu la plupart des neurones dopaminergiques de la substance noire (voir chapitre 10). Il est à espérer que l'injection de cellules souches pluripotentes pourrait fournir un moyen de remplacer ces neurones, et ainsi constituer une voie de récupération pour ces patients.

Actuellement, il existe de nombreux obstacles à surmonter. En plus des difficultés scientifiques et cliniques considérables présentées par cette approche, il existe également d'importantes considérations éthiques. Les cellules souches embryonnaires humaines sont récoltées à partir d'embryons précoces provenant de la fécondation in vitro, où plus d'embryons sont produits que nécessaire pour l'implantation. Puisqu'ils sont encore potentiellement viables, la considération éthique est de savoir s'il est acceptable de les utiliser pour la recherche ou le traitement. Cela a conduit à la création de **cellules souches pluripotentes induites** qui sont des cellules adultes reprogrammées pour agir comme si elles étaient des cellules souches embryonnaires. Cela est réalisé par l'injection d'ADN ou de facteurs de transcription dans les cellules. L'ADN et les facteurs de transcription sont alors capables de changer l'état de régulation des chromosomes. De telles cellules ont été incorporées avec succès dans des souris en croissance, mais beaucoup de problèmes ne sont pas encore complètement résolus. Ainsi, bien que ces développements soient prometteurs, ils ne fournissent pas pour l'instant une solution parfaite. Une autre solution consiste à récolter des cellules souches du cordon ombilical, qui contient des cellules souches embryonnaires génétiquement identiques à celles du bébé. Elles peuvent être conservées congelées dans de l'azote liquide pendant de longues périodes, mais les traitements médicaux fondés sur cette approche nécessiteraient le prélèvement et le stockage systématique des tissus de chaque nouveau-né, ce qui représente un énorme problème administratif et logistique.

Les étapes de la mitose

La phase mitotique du cycle cellulaire, la phase M, est généralement divisée en six étapes, comme le montre la figure 4.9. Celles-ci sont :

- la prophase ;
- la prométaphase ;
- la métaphase ;
- l'anaphase ;
- la télophase ;
- la cytocinèse (ou cytokinèse ou cytodiérèse).

Au cours de la première partie de la **prophase**, la chromatine nucléaire se condense en chromosomes bien définis, dont chacun se compose de deux chromatides identiques (**chromatides sœurs**) liées par une séquence spécifique d'ADN appelée **centromère**. À mesure que la prophase progresse, les microtubules cytoplasmiques se désassemblent et le fuseau mitotique commence à se former à l'extérieur du noyau entre une paire de centrioles

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

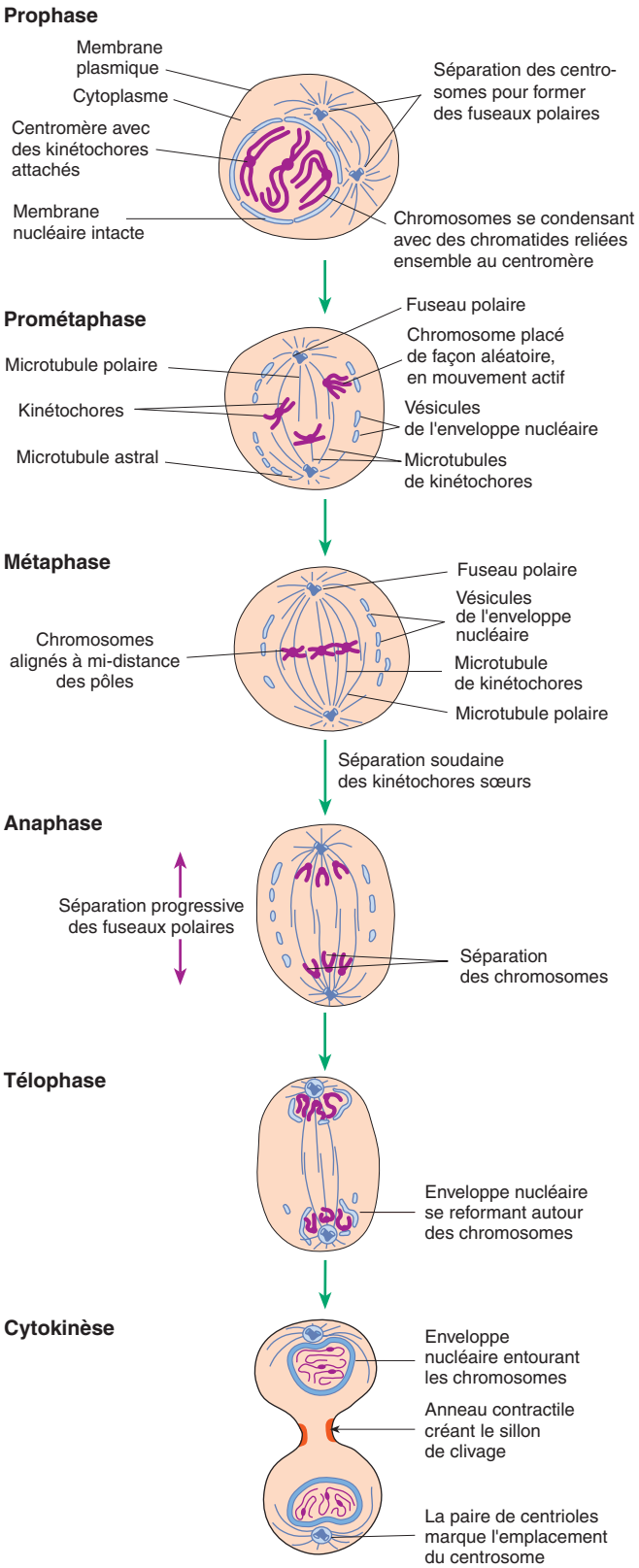


Figure 4.9 Les principales étapes de la division cellulaire par mitose. (Adapté de la fig. 21–5 de B. Alberts, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter (2008) *Molecular biology of the cell*, 4th ed., Garland, New York. Réédité avec autorisation via Copyright Clearance Center, Inc.)

séparateurs. La **prométaphase** commence par la dissolution de la membrane nucléaire. Elle est suivie du mouvement des microtubules du fuseau mitotique dans la région nucléaire. Les chromosomes s'attachent alors au fuseau mitotique par leurs centromères. Au cours de la **métaphase**, les chromosomes s'alignent le long de la région centrale du fuseau mitotique. L'**anaphase** commence par la séparation des deux chromatides pour former les chromosomes des cellules filles. Les pôles du fuseau mitotique s'écartent. En **télophase**, les chromosomes séparés atteignent les pôles du fuseau mitotique, qui commence à disparaître. Une nouvelle membrane nucléaire est formée autour de chaque ensemble de chromosomes et la mitose proprement dite est complète. La **cytocinèse** est la division du cytoplasme entre les deux cellules filles. Elle commence pendant l'anaphase mais ne se termine qu'après la fin de la télophase. La membrane cellulaire s'invagine au centre de la cellule perpendiculairement à l'axe longitudinal du fuseau mitotique pour former un sillon de clivage. Le sillon s'approfondit jusqu'à ce que seul un étroit pont de cytoplasme joigne les deux cellules filles. Ce pont casse finalement, séparant les deux cellules filles.

Le cycle cellulaire est strictement contrôlé

Pour préserver l'homéostasie tissulaire et éviter une croissance incontrôlée, les cellules ne doivent pas se diviser sans contrôle. En effet, la séquence et le timing des différentes phases du cycle cellulaire sont très strictement contrôlés. Les cellules ne peuvent entrer dans la mitose que lorsque le signal leur est donné par des molécules de signalisation spécifiques (les cytokines et les facteurs de croissance). Ces molécules se lient aux récepteurs de la membrane plasmique pour contrôler l'activation des gènes favorisant la croissance. Les cellules qui ont déclenché leur entrée dans le cycle cellulaire actif ne peuvent terminer leur mitose que si les conditions suivantes sont remplies :

- l'ADN de la cellule n'est pas endommagé ;
- l'ADN a été complètement répliqué (une seule fois) avant le début de la mitose ;
- en métaphase, les deux ensembles de chromosomes sont correctement alignés le long de l'équateur du fuseau mitotique.

Deux ensembles de protéines jouent un rôle dans ce contrôle du cycle cellulaire. Ce sont les cyclines et les protéines **kinases** cycline-dépendantes (Cdk). Les cyclines se lient aux molécules de Cdk et contrôlent leur capacité de phosphoryler leurs protéines cibles. Ces protéines de contrôle déclenchent le passage des cellules d'une phase du cycle cellulaire à l'autre et agissent comme des « points de contrôle », comme l'illustre la figure 4.8. Les points de contrôle interrompent le cycle cellulaire si une erreur, telle qu'une lésion de l'ADN, s'est produite. Les points de contrôle pour les lésions de l'ADN existent avant que la cellule n'entre dans la phase S (le point de contrôle G_1 tardif) et à la fin de la phase G_2 juste avant la phase M. L'ADN endommagé est détecté par une protéine suppresseur de tumeur appelée p53 (parfois appelée « gardienne du génome ») qui peut initier l'apoptose (mort cellulaire programmée – voir paragraphe 51.7) si les dommages ne peuvent pas être réparés. Un autre point de contrôle, appelé « point de contrôle du fuseau (ou de la métaphase) », détecte toute défaillance de la formation du fuseau ou de la fixation chromosomique et arrête la cellule en métaphase de la mitose.

Méiose

Chez l'homme, les cellules somatiques (c'est-à-dire celles du corps) sont **diploïdes** avec 46 chromosomes (23 paires). Les gamètes (ovocytes et spermatozoïdes) ont 23 chromosomes (non appariés). Ce sont des cellules **haploïdes**. Dans les cellules diploïdes, la moitié des chromosomes provient du père (les chromosomes paternels) et la moitié de la mère (les chromosomes maternels). Les formes maternelles et paternelles d'un chromosome spécifique sont connues sous le nom d'**homologues**. À l'exception des chromosomes X et Y (les chromosomes qui déterminent le sexe), les chromosomes homologues portent des ensembles identiques de gènes disposés exactement dans le même ordre sur leur longueur. Cet arrangement est crucial pour la recombinaison génétique qui a lieu pendant la méiose.

Pendant la méiose, le nombre de chromosomes est divisé par deux pour former les gamètes (les ovocytes et les spermatozoïdes). Ce processus consiste en deux divisions cellulaires successives. Comme pour la mitose, la méiose commence par la réplication de l'ADN. La première étape (**prophase I**) de la première division cellulaire est divisée en cinq sous-étapes :

- leptotène ;
- zygotène ;
- pachytène ;
- diplotène ;
- diacinèse.

Pendant le **leptotène**, les chromosomes se condensent de la même manière que dans la mitose. Les paires homologues de chromosomes s'alignent alors sur leur longueur pour que l'ordre de leurs gènes corresponde exactement (**zygotène**). Chaque paire de chromosomes est liée par des protéines pour former un **bivalent** (c'est-à-dire un complexe avec quatre chromosomes – figure 4.10). Lorsque les 23 paires de chromosomes se sont alignées, de nouvelles combinaisons de gènes maternels et paternels se produisent par le croisement de segments chromosomiques (**pachytène**). Le pachytène se termine par le démontage de la liaison protéique entre les paires homologues de chromosomes, qui commencent à se séparer. Ceux-ci restent toutefois liés par deux liens ADN. C'est à ce stade (**diplotène**) que les œufs (ovocytes) arrêtent leur division méiotique et commencent à accumuler du matériel. (Pour cette raison, le diplotène est également appelé l'étape de synthèse.) Le stade final de la prophase I est similaire à la mitose avec formation de fuseau et répulsion des paires de chromosomes (**diacinèse**).

La dissolution de l'enveloppe nucléaire marque le début de la **métaphase I**. Les bivalents s'alignent de sorte que chaque paire d'homologues fait face aux pôles opposés du fuseau. Ce processus est aléatoire de sorte que les homologues qui font face à un pôle du fuseau sont un mélange de chromosomes maternels et paternels. À l'**anaphase I**, les paires de chromosomes se séparent. Comme les chromatides sœurs restent jointes, elles se déplacent vers les pôles du fuseau en tant qu'unité, de sorte que les cellules filles reçoivent chacune deux copies de l'un des deux homologues.

La formation des gamètes se réalise maintenant par une seconde division cellulaire (**division cellulaire II**) qui ressemble à une

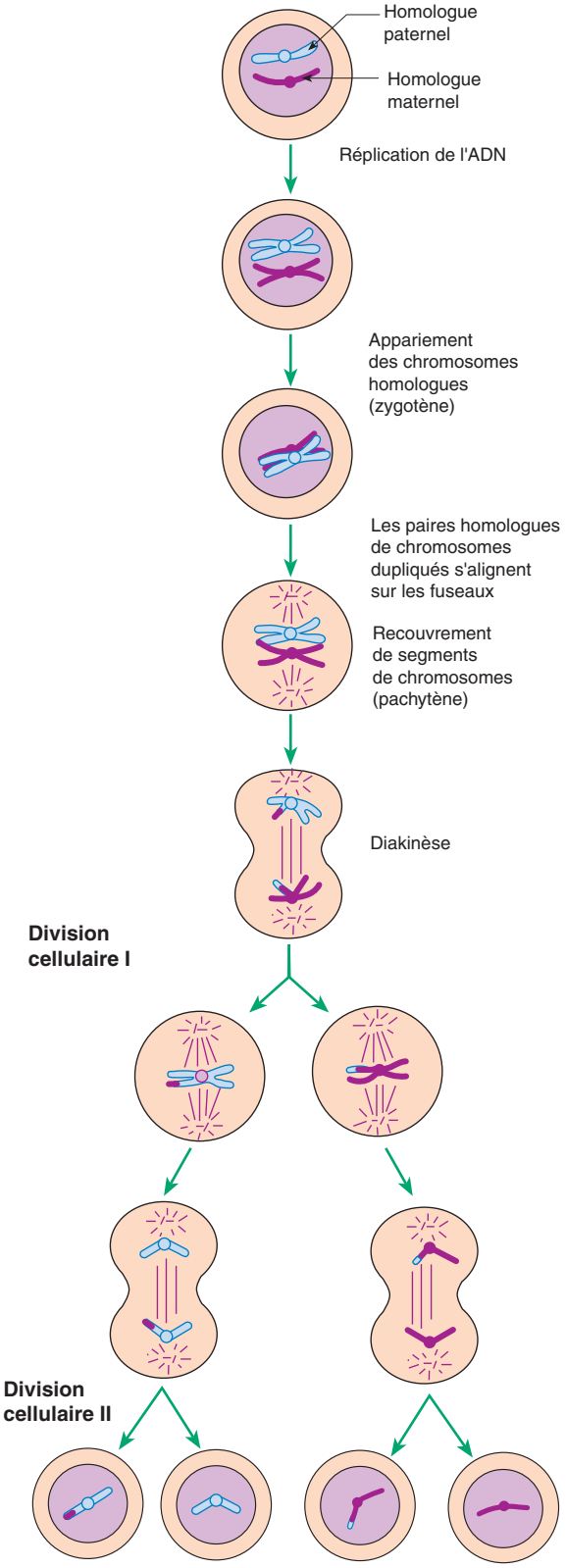


Figure 4.10 Un aperçu des principales étapes de la formation des gamètes par méiose. (Adapté de la figure 21–5 de B. Alberts, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter (2008) *Molecular biology of the cell*, 4th ed., Garland, New York. Réédité avec autorisation via Copyright Clearance Center, Inc.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

division cellulaire mitotique normale. Elle diffère en ce que 1) elle se produit sans autre réplication de l'ADN et 2) les cellules filles ont la moitié du nombre de chromosomes du parent. Parfois, certains chromosomes ne se séparent pas correctement et les cellules filles manqueront d'un ou de plusieurs chromosomes ou auront un nombre de chromosomes supérieur à la normale. C'est ce qu'on appelle la **non-disjonction** – la séparation normale est appelée **disjonction**. La non-disjonction provoque un certain nombre de maladies génétiques, dont la **trisomie 21** (ou syndrome de Down) est peut-être la plus connue. Dans cette maladie, la personne a généralement hérité d'une copie supplémentaire du chromosome 21.

Les chromosomes X et Y déterminent le sexe d'un individu. Un individu avec deux chromosomes X est une femme, alors qu'un individu avec un chromosome X et un chromosome Y est un homme. Comme les cellules mâles ont un chromosome X et un chromosome Y, comment les chromosomes d'une taille si différente forment-ils des paires homologues pendant la spermiogenèse ? La réponse réside dans une petite région d'homologie partagée à la fois par les chromosomes X et Y qui leur permet de se coupler et de passer la division cellulaire méiotique I d'une manière similaire aux autres chromosomes. Les cellules filles auront alors deux chromosomes X ou deux chromosomes Y et donneront naissance à des gamètes avec un seul X ou un seul chromosome Y. La non-jonction des chromosomes X ou Y donne lieu à une différenciation sexuelle anormale (voir encadré 50.1).

Résumé

La plupart des cellules se divisent par mitose et chaque cellule fille est génétiquement identique à son parent. Le cycle cellulaire englobe tous les processus impliqués dans la croissance cellulaire, la réplication du matériel génétique et la division cellulaire. Il est divisé en interphase, en phase M (la phase mitotique) et en cytocinèse, et est strictement contrôlé. La division cellulaire par méiose se produit uniquement dans les cellules germinales pendant la formation des gamètes (ovocytes et spermatozoïdes), mais permet la recombinaison génétique de sorte que la progéniture possède des gènes des deux parents.

4.5 Épithélium

L'intérieur du corps est physiquement séparé du monde extérieur par la peau, qui forme une couche continue de cellules appelée **épithélium**. Les épithéliums tapissent également les organes creux du corps tels que l'intestin, les poumons et les voies urinaires, ainsi que les espaces remplis de liquide tels que la cavité péritonéale. Toute couche cellulaire continue qui sépare un espace interne du reste du corps est un épithélium. Noter, cependant, que la couche cellulaire qui tapisse les vaisseaux sanguins est généralement appelée **endothélium**, tout comme la paroi des espaces remplis de liquide du cerveau, tandis que les revêtements épithéliaux du péricarde, de la **plèvre** et de la cavité péritonéale sont connus sous le nom de **mésothélium**, reflétant leurs origines du mésoderme.

Les épithéliums ont trois fonctions principales : protectrice, sécrétoire et absorbante. Leurs structures reflètent leurs différentes exigences fonctionnelles. Par exemple, l'épithélium de la peau est épais et résistant à l'abrasion, et empêche la perte d'eau du corps. En revanche, la muqueuse épithéliale des alvéoles des poumons est très délicate et mince pour permettre l'échange libre des gaz respiratoires.

Malgré ces différences de forme et de fonction, tous les épithéliums partagent certaines caractéristiques.

- Ils sont entièrement composés de cellules.
- Leurs cellules sont étroitement assemblées par des jonctions cellulaires spécialisées pour former une couche continue.
- Les épithéliums reposent sur une matrice de fibres de tissu conjonctif appelée **membrane basale**, d'une épaisseur de 0,1 à 2 µm, selon le type de tissu. La membrane basale est constituée d'une **lame basale** de 30 à 70 nm d'épaisseur recouvrant une matrice de fibrilles de collagène. La membrane basale fournit un support physique et sépare l'épithélium du tissu conjonctif vasculaire sous-jacent, connu sous le nom de **lamina propria**. La muqueuse épendymaire des ventricules cérébraux est une exception à cette règle.
- Pour remplacer les cellules endommagées ou mortes, tous les épithéliums subissent un remplacement cellulaire continu. La perte naturelle des cellules épithéliales mortes est connue sous le nom de **desquamation**. Le taux de remplacement dépend du rôle physiologique de l'épithélium et est le plus élevé dans la peau et l'intestin, les deux étant continuellement soumis à des forces abrasives.
- Contrairement aux cellules dispersées au sein d'un tissu, la disposition des cellules en couches épithéliales permet le transport directionnel des matériaux dans ou hors d'un compartiment. En un mot, les épithéliums présentent une polarité. Dans l'intestin, le rein et de nombreux tissus glandulaires, cette caractéristique de l'épithélium est d'une grande importance fonctionnelle. La surface d'une couche épithéliale orientée vers l'espace central d'une **glande** ou d'un organe creux est appelée **surface apicale**. La surface orientée vers la membrane basale et l'intérieur du corps est appelée **surface basolatérale**.

Près de la surface apicale d'une cellule épithéliale se trouve une structure caractéristique appelée **complexe jonctionnel** (figure 4.11). Celui-ci est constitué de trois éléments structuraux : la **jonction serrée** (également appelée **zonula occludens**), la **jonction adhérente** (ou zonula adherens) et les **desmosomes**. Au sein des complexes jonctionnels, on trouve des régions de contact spécialisées appelées jonctions *gap* (ou **jonctions communicantes**). Les jonctions *gap* permettent aux petites molécules de diffuser entre les cellules adjacentes. De cette façon, elles jouent un rôle dans la communication entre cellules voisines (voir chapitre 6).

La jonction serrée est une zone continue de contact entre les membranes des cellules adjacentes. Elle relie une cellule épithéliale à chacune des cellules environnantes pour isoler l'espace au-dessus de la surface apicale de celui entourant la surface basolatérale. Dans une jonction serrée, les membranes plasmiques des cellules adjacentes sont maintenues si étroitement en contact que l'espace extracellulaire est considérablement réduit. Cela empêche les ions et les molécules de passer entre les cellules. Les protéines responsables de lier ensemble les cellules épithéliales sont des protéines transmembranaires appelées **claudines** et **occludines**.

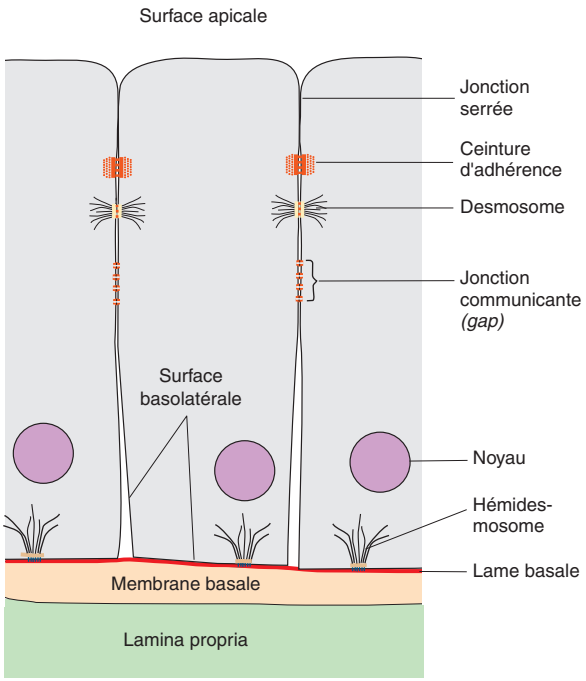


Figure 4.11 Représentation schématique des principales caractéristiques des complexes jonctionnels de l'épithélium.

La résistance mécanique de l'épithélium est assurée par les jonctions adhérentes et les desmosomes. Les jonctions adhérentes forment une bande continue autour de chaque cellule. Du côté cytoplasmique, les protéines d'ancrage intracellulaires forment une zone distincte de fixation pour l'actine et les filaments intermédiaires du cytosquelette. Cela constitue une plaque d'attachement et apparaît comme une bande de coloration dense dans les micrographies électroniques. Les protéines d'ancrage sont connectées à des protéines d'adhésion transmembranaires (**cadhérines**), qui lient les cellules voisines ensemble.

Les desmosomes sont des points de contact entre les membranes plasmiques des cellules adjacentes. Ils sont répartis en grappes le long des surfaces latérales des cellules épithéliales. Les plaques de fixation sont constituées de diverses protéines d'ancrage qui relient les filaments intermédiaires du cytosquelette aux cadhérines. Les cadhérines d'une cellule se lient à celles de ses voisins pour former des attaches localisées de grande force mécanique.

Les **hémidesmosomes**, comme leur nom l'indique, ont une apparence similaire à celle de la moitié d'un desmosome, comme on peut le voir sur une micrographie électronique. Cependant, ils sont formés par différentes protéines d'ancrage qui lient les filaments intermédiaires du cytosquelette aux protéines d'adhésion transmembranaires appelées **intégrines**. Les intégrines fixent les cellules épithéliales à la lame basale, reliant ainsi la couche cellulaire au tissu conjonctif sous-jacent.

Classification des épithéliums

Les épithéliums varient considérablement dans leur morphologie. Les principaux types sont les **simples**, les **stratifiés** et les **pseudostratifiés**. Les épithéliums simples sont constitués d'une seule couche cellulaire et sont classés en fonction de la forme du type cellulaire. Les épithéliums stratifiés ont plus d'une couche cellulaire, tandis que les épithéliums pseudostratifiés consistent en une seule couche de cellules en contact avec la membrane basale, mais la hauteur et la forme variables des cellules constitutives donnent l'apparence de plusieurs couches cellulaires.

Les caractéristiques morphologiques des principaux types d'épithélium sont présentées à la figure 4.12 et sont résumées ci-dessous.

- L'épithélium pavimenteux simple (pavimenteux = aplati) se compose de cellules minces et aplaties, comme le montrent la figure 4.12 (i) et (ii). Ces épithéliums sont adaptés pour l'échange de petites molécules entre les compartiments. Un épithélium pavimenteux forme les parois des alvéoles pulmonaires. Il tapisse également la cavité abdominale et forme l'endothélium des vaisseaux sanguins.
- L'épithélium cubique simple, comme son nom l'indique, consiste en une seule couche de cellules cubiques dont la largeur est approximativement égale à leur hauteur. Un exemple est l'épithélium cuboïde qui forme les parois des petits canaux collecteurs des reins.
- L'épithélium cylindrique simple est adapté pour effectuer des fonctions de sécrétion ou d'absorption. Dans cette forme d'épithélium, la hauteur des cellules est beaucoup plus grande que leur largeur, comme le montre la figure 4.12 (iv). On le trouve dans les canaux collecteurs de grand diamètre des reins. On le trouve également dans l'intestin grêle, où la surface apicale est couverte de minuscules excroissances de la surface des cellules appelées microvillosités qui augmentent la surface disponible pour l'absorption.
- L'épithélium cilié est constitué de cellules qui peuvent être de forme cubique ou cylindrique. La surface apicale est ciliée, bien que des cellules non ciliées soient également intercalées entre les cellules ciliées, comme illustré à la figure 4.12 (v). Les cellules non ciliées peuvent avoir un rôle sécrétoire. Des exemples d'épithéliums ciliés sont ceux des trompes de Fallope et de la muqueuse épendymaire des ventricules cérébraux.
- L'épithélium cylindrique pseudostratifié cilié se compose de cellules de formes et de hauteurs différentes, comme le montre la figure 4.12 (vi). Ce type d'épithélium prédomine dans les voies aériennes supérieures (trachée et bronches). Les épithéliums de ce type combinent une fonction mécanique et une fonction sécrétoire : les cellules caliciformes sécrètent du mucus pour piéger les particules en suspension dans l'air, tandis que les cellules ciliées cylindriques déplacent le film de mucus vers la bouche.
- L'épithélium pavimenteux stratifié est adapté pour résister aux contraintes chimiques et physiques. L'épithélium stratifié le plus connu est l'épiderme de la peau. Dans ce cas, les cellules épithéliales aplaties forment de nombreuses couches, seule la couche la plus basse étant en contact direct avec la membrane basale – figure 4.12 (vii). Les cellules les plus **superficielles** sont remplies d'une protéine spéciale appelée kératine, qui rend la peau presque imperméable à l'eau et fournit une barrière efficace contre les organismes envahisseurs tels que les bactéries. Si les couches externes de la peau sont endommagées, par exemple par des brûlures, il y a une perte de liquide et un risque d'infection. De plus, si la zone concernée est très grande, la perte de liquide peut devenir mortelle.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

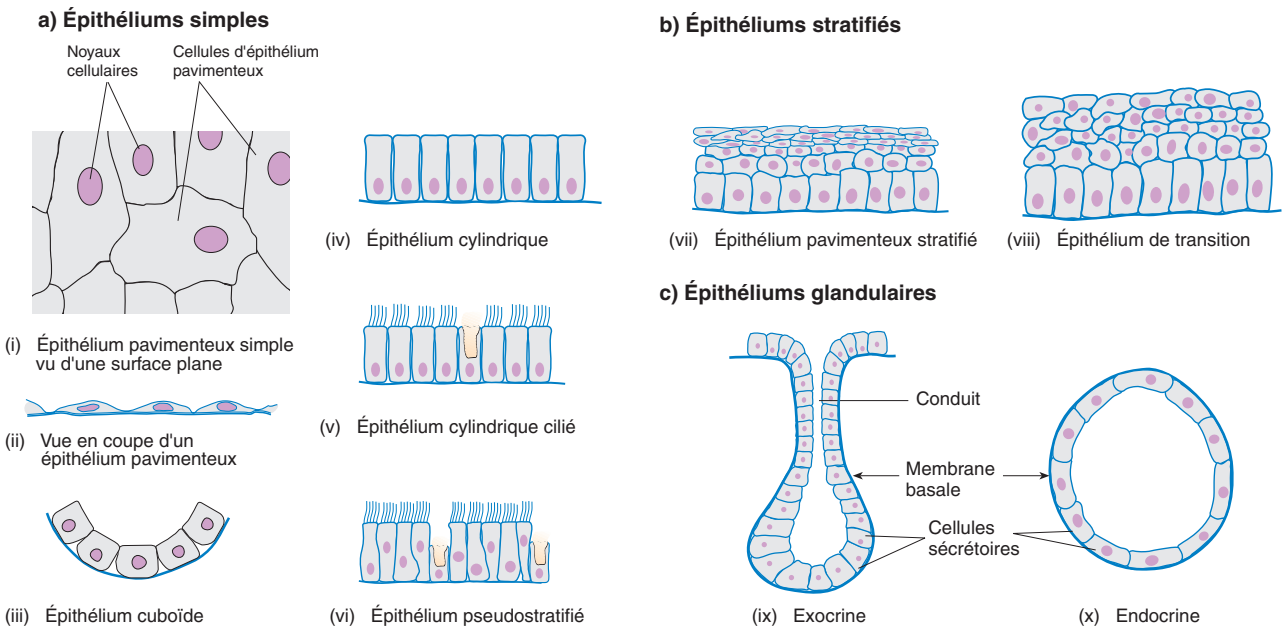


Figure 4.12 Représentation schématique des principaux types d'épithélium. Le panneau (a) montre la structure générale des types communs d'épithéliums simples. Noter que, vu de la surface apicale, il n'y a pas d'espace entre les cellules (i). Les épithéliums pseudostratifiés (iv) ont des cellules de forme et de taille différentes, donnant ainsi une fausse apparence de multiples couches cellulaires. Les noyaux se trouvent à plusieurs niveaux dans l'épithélium. Les panneaux (c) et (d) montrent la structure générale des épithéliums stratifiés, transitionnels et glandulaires. Voir le texte pour plus de détails.

- L'épithélium de transition se trouve dans la vessie et les uretères. Sa structure est similaire à celle de l'épithélium malpighien stratifié, sauf que les cellules superficielles sont plus grosses et arrondies – figure 4.12 (viii). Cette adaptation permet l'étirement de la couche épithéliale lorsque la vessie se remplit.

Les **membranes séreuses** entourent un espace rempli de liquide tel que la cavité péritonéale. Les membranes péritonéales consistent en une couche de cellules épithéliales (appelée mésothélium) recouvrant une mince membrane basale, au-dessous de laquelle se trouve la bande étroite du tissu conjonctif. Le liquide qui sépare les deux surfaces épithéliales est formé à partir du plasma par le même mécanisme que le liquide interstitiel (voir chapitre 31). Les membranes pleurales qui séparent les poumons de la paroi de la cavité thoracique sont un autre exemple d'épithélium séreux.

Les **épithéliums glandulaires** sont spécialisés pour la sécrétion. Les épithéliums qui tapissent les voies respiratoires et une partie de l'intestin sont recouverts d'une sécrétion épaisse appelée mucus qui est fournie par des cellules sécrétrices spécialisées appelées cellules caliciformes, qui libèrent leur contenu directement vers une surface épithéliale. D'autres glandes sécrètent des substances via un conduit spécialisé vers une surface épithéliale, comme le montre la figure 4.12 (ix). Celles-ci sont appelées **glandes exocrines**, comme le pancréas, les glandes salivaires et les glandes sudoripares. Une glande exocrine peut être un simple tube spiralé (comme dans le cas des glandes sudoripares) ou elle peut consister en un ensemble complexe de canaux ramifiés reliant des groupes de cellules pour former des assemblages appelés **acini**. Les cellules acineuses d'un acinus individuel sont maintenues en boule par une capsule de tissu conjonctif. Ce type d'organisation se trouve dans le pancréas et les glandes salivaires. Les cellules qui produisent une sécrétion aqueuse abondante lorsqu'elles sont stimulées sont appelées cellules séreuses, comme les cellules acineuses du pancréas et les glandes salivaires. D'autres épithéliums glandulaires n'ont pas de canal et sécrètent des substances à travers leurs surfaces basolatérales, d'où elles passent dans le sang. Ce sont les **glandes endocrines**. Parmi les exemples, on peut citer la glande thyroïde et les amas irréguliers de cellules épithéliales qui constituent les îlots de Langerhans du pancréas.

Résumé

Les épithéliums agissent à la fois pour séparer l'intérieur du corps de l'environnement extérieur et pour séparer un compartiment du corps d'un autre. Les épithéliums sont formés entièrement à partir d'une feuille de cellules et consistent en une ou plusieurs couches cellulaires. Les épithéliums glandulaires sont spécialisés dans la sécrétion. Si leur sécrétion se fait par un canal, ils forment une glande exocrine. Si leur sécrétion passe directement dans le sang, ils forment une glande endocrine.

4.6 Métabolisme énergétique cellulaire

Les animaux absorbent des aliments sous la forme de glucides (hydrates de carbone), de graisses et de protéines. Ces molécules complexes sont dégradées dans l'intestin en molécules simples, qui sont ensuite absorbées. L'hydrate de carbone principal de l'alimentation est l'amidon, qui est décomposé en glucose par l'action

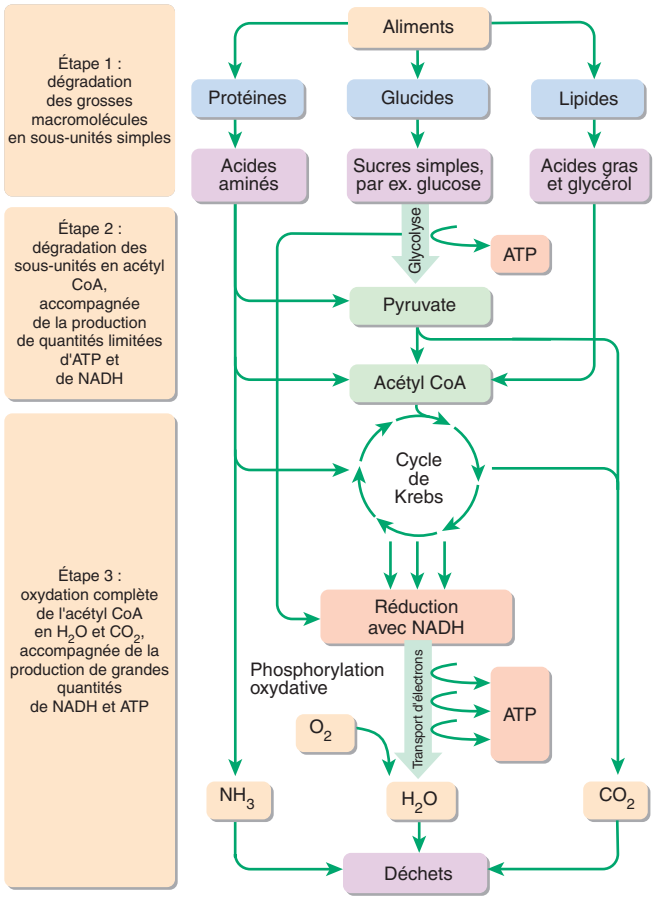


Figure 4.13 Schéma montrant les trois étapes principales par lesquelles les aliments sont dégradés pour donner l'ATP pour le métabolisme cellulaire. (Adapté de la figure 2–18 de B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J.D. Watson (1989) *Molecular biology of the cell*, 2nd ed., Garland, New York.)

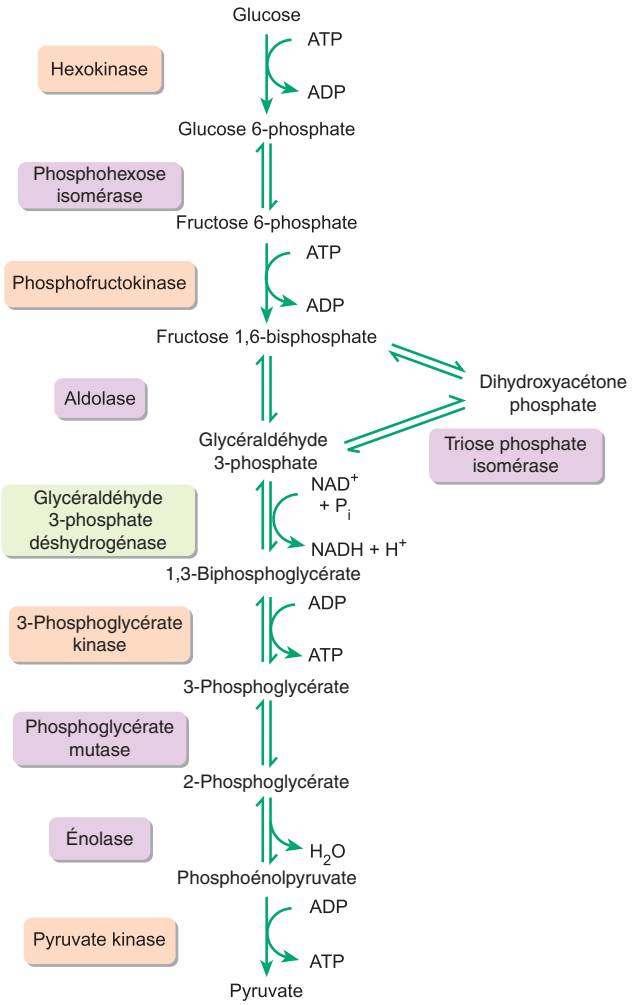


Figure 4.14 Schéma montrant les principales étapes de la dégradation glycolytique du glucose. (D'après la figure 12.7 de W.H. Elliott, D.C. Elliott (2005) *Biochemistry and cell biology*, 3rd ed., Oxford University Press, Oxford.)

des enzymes. Les graisses sont décomposées en acides gras et glycérol, tandis que les protéines alimentaires sont décomposées en ses acides aminés constitutifs. Ces produits de dégradation peuvent ensuite être utilisés par les cellules du corps pour fabriquer de l'ATP qui constitue un moyen pratique de capter l'énergie chimique.

L'ATP peut être synthétisé de deux manières : d'une part par la dégradation glycolytique du glucose en pyruvate et d'autre part par le métabolisme oxydatif du pyruvate et de l'acétate via le cycle de l'acide tricarboxylique ou cycle de Krebs. L'utilisation du glucose, des acides gras et des acides aminés pour la synthèse de l'ATP est résumée à la figure 4.13. Dans chaque cas, la synthèse d'ATP s'accompagne de la production de dioxyde de carbone et d'eau.

La génération d'ATP par la glycolyse

Parmi les sucres simples, le glucose est le plus important dans la synthèse de l'ATP. Il est transporté dans des cellules où il est phosphorylé pour former du glucose 6-phosphate. C'est la première étape de sa dégradation par le processus de glycolyse, dans lequel le glucose est décomposé pour former du pyruvate. La glycolyse a lieu dans le cytoplasme de la cellule, à l'extérieur des mitochondries, et ne nécessite pas la présence d'oxygène. Pour cette raison, la dégradation glycolytique du glucose est dite **anaérobie**. La voie glycolytique est résumée à la figure 4.14. Plus de détails peuvent être trouvés dans un manuel de base de biochimie.

La dégradation d'une molécule de glucose par la glycolyse donne deux molécules de pyruvate et deux molécules d'ATP. De plus, deux molécules de nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADH) sont produites. Lorsque l'oxygène est présent, le NADH généré par la glycolyse est oxydé par les mitochondries via la **chaîne de transport d'électrons**, aboutissant à la synthèse d'environ trois molécules d'ATP et à la régénération de deux molécules de nicotinamide adénine dinucléotide (NAD).

Dans des circonstances normales, le pyruvate qui est généré pendant la glycolyse se combine avec la coenzyme A pour former l'**acétyl coenzyme A** (acétyl CoA), qui est oxydé via le cycle de Krebs pour donner l'ATP (voir paragraphe suivant). Si l'oxygène

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

disponible est insuffisant, cependant, une partie du pyruvate est réduite par le NADH dans le cytosol pour générer du lactate. Cette étape régénère le NAD utilisé dans les premiers stades de la glycolyse afin qu'il puisse participer à la dégradation d'une autre molécule de glucose. Ainsi, la glycolyse peut générer de l'ATP même en l'absence d'oxygène et devient une source importante d'ATP pour le muscle squelettique pendant un exercice intense (chapitre 38).

La production d'ATP par le métabolisme oxydatif dans la mitochondrie – cycle de Krebs

Comme décrit précédemment dans ce chapitre, les mitochondries sont de petits organites cellulaires qui ressemblent aux bactéries dont on pense qu'elles sont dérivées. Elles sont typiquement ovales ou en forme de baguette en coupe transversale, et ont une structure caractéristique à double membrane. La membrane externe est lisse et contient un grand nombre de protéines, appelées porines, qui permettent la diffusion libre de molécules jusqu'à environ 10 kDa. En revanche, la membrane interne est intensément invaginée pour former des structures appelées crêtes (voir figure 4.4). La membrane interne est imperméable à la plupart des substances hydrophiles – y compris les petits ions – et contient donc des protéines porteuses pour permettre le passage des facteurs nécessaires à la génération d'ATP, ainsi que pour permettre l'échange d'ADP cytosolique avec l'ATP généré dans la mitochondrie. La matrice de la mitochondrie, enfermée dans la membrane interne, peut être considérée comme le cytoplasme de la mitochondrie elle-même.

Le pyruvate formé par la dégradation glycolytique du glucose est transporté dans la matrice mitochondriale, où son groupe acétyle est combiné avec la coenzyme A pour former l'acétyl CoA, dans une réaction qui réduit le NAD en NADH. L'acétyl CoA est ensuite combiné avec une molécule d'oxaloacétate pour former l'acide tricarboxylique, citrate, qui donne le nom commun à ce cycle métabolique : le **cycle de l'acide citrique**, ou **cycle de l'acide tricarboxylique (TCA)** ou **cycle de Krebs**. Une série de réactions convertit ensuite le groupe acétate d'acétyl CoA en CO_2 tout en générant du GTP, des protons libres et une flavine adénine dinucléotide réduite ($FADH_2$) et NAD (NADH). Les produits finaux sont l'oxaloacétate et le CoA libre, qui peuvent alors réagir avec de nouvelles molécules de pyruvate pour recommencer le cycle. Ces réactions sont résumées à la figure 4.15. Au cours de chaque tour du cycle de Krebs, trois molécules de NADH, une de $FADH_2$ et une molécule de GTP sont générées.

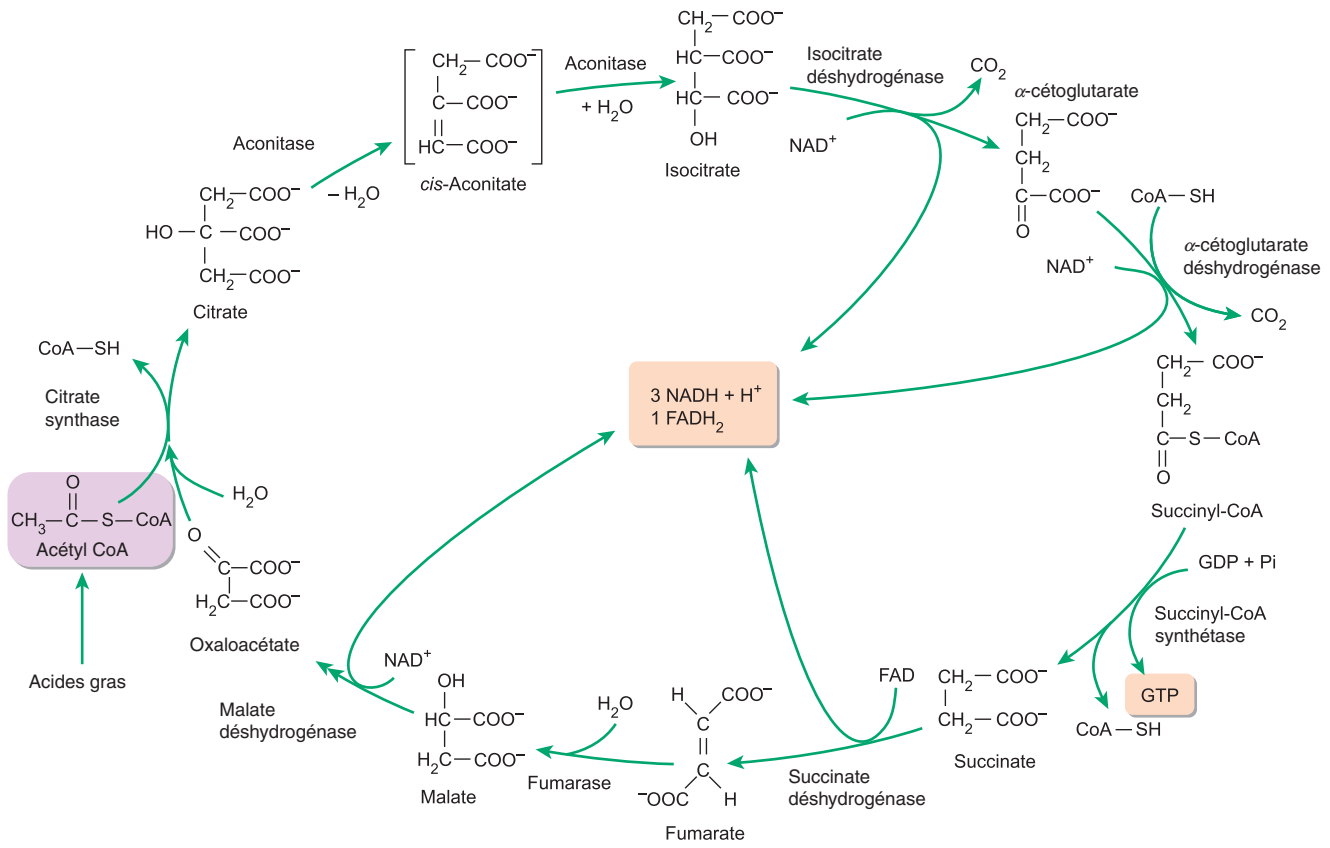


Figure 4.15 Le cycle de l'acide tricarboxylique ou cycle de Krebs. En entrant dans le cycle de Krebs, l'acétyl-CoA se combine avec l'oxaloacétate pour former de l'acide citrique. Cette réaction est catalysée par la citrate synthase. Chaque cycle complet entraîne la production d'une molécule de GTP, trois de NADH et une de FADH. Dans le processus, deux molécules de dioxyde de carbone sont produites. Le NADH et le FADH sont ensuite utilisés par la chaîne de transport d'électrons pour générer environ 10 molécules d'ATP. (D'après la figure 12.13 de W.H. Elliott, D.C. Elliott (2005) *Biochemistry and cell biology*, 3rd ed., Oxford University Press, Oxford.)

Comment ce processus aide-t-il la mitochondrie (et donc la cellule) à générer de l'ATP ? La réponse réside dans la façon dont la membrane mitochondriale interne utilise la ré-oxydation ultérieure de NADH et $FADH_2$, via un processus appelé transport d'électrons. Ce processus nécessite de l'oxygène moléculaire et, pour cette raison, il est appelé **métabolisme aérobie**. Le métabolisme aérobie est très efficace et produit environ 10 molécules d'ATP pour chaque molécule d'acétyl CoA qui entre dans le cycle de Krebs. Il y a quatre grands complexes multi-protéines situés dans la membrane mitochondriale interne qui agissent à travers une série de réactions d'oxydoréduction pour déplacer les électrons du NADH et du $FADH_2$ afin de générer de l'eau à partir de l'oxygène et des protons. L'énergie libérée par ces réactions oxydatives est utilisée pour rejeter les protons à l'extérieur, à travers la membrane mitochondriale interne. La description complète de ce processus, par ailleurs très précisément décrit, dépasse la portée de ce livre. Il convient cependant de noter que le deuxième des quatre complexes de la chaîne de transport des électrons est la protéine responsable de la conversion du succinate en fumarate dans le cycle de Krebs – donc la chaîne de transport des électrons et le cycle de Krebs sont intimement liés.

La dernière étape dans la production d'ATP à partir du métabolisme oxydatif utilise le gradient de protons qui a été généré par l'oxydation de NADH et $FADH_2$. Cela implique un complexe protéique appelé le complexe F_0/F_1. Les deux composants F_0 et F_1 sont constitués de plusieurs sous-unités protéiques, mais, en substance, le sous-complexe F_1 génère de l'ATP à partir de l'ADP en déplaçant les protons vers le bas de leur gradient électrochimique (voir chapitre 5). Au total, l'oxydation complète d'une molécule de glucose en dioxyde de carbone et en eau donne environ 30 molécules d'ATP. En comparaison, la génération d'ATP par le métabolisme anaérobie ne produit que deux molécules d'ATP pour chaque molécule de glucose utilisée.

Les acides gras constituent le plus grand stock d'énergie alimentaire du corps. Ils sont stockés dans des cellules graisseuses (adipocytes) sous forme de triglycérides. Les cellules graisseuses sont largement répandues dans le corps mais sont les plus abondantes dans les tissus adipeux. La graisse stockée est dégradée en acides gras et glycérol par des **lipases** dans un processus appelé lipolyse, qui se déroule dans le cytoplasme de la cellule. La voie glycolytique métabolise le glycérol, tandis que les acides gras se combinent avec la coenzyme A pour former l'acyl-CoA avant d'être dégradés par un processus appelé β-oxydation. La dégradation des acides gras pour fournir de l'énergie a lieu à l'intérieur des mitochondries. La première étape est la formation d'acyl-CoA, suivie de son transport de l'extérieur des mitochondries à la matrice mitochondriale, où il subit une série d'étapes métaboliques qui entraînent la formation d'acétyl-CoA, NADH et $FADH_2$, comme le montre la figure 4.16. L'acétyl-CoA est oxydé via le cycle de Krebs, NADH et $FADH_2$ sont oxydés via la chaîne de transport d'électrons pour fournir de l'ATP, comme décrit ci-dessus. Pour chaque unité de carbone métabolisée, 13 molécules d'ATP et une molécule de GTP sont produites. Globalement, l'oxydation complète d'une molécule d'acide palmitique (qui possède 16 atomes de carbone) donne plus de 100 molécules d'ATP.

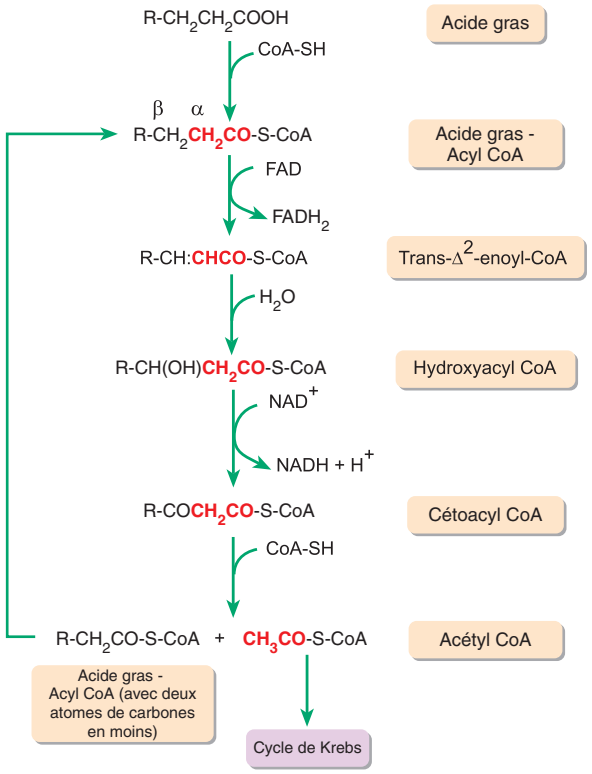


Figure 4.16 Voie par laquelle les acides gras sont décomposés pour former de l'acétyl-CoA qui peut être métabolisé par le cycle de Krebs pour produire de l'ATP. Dans ces réactions, chaque unité à deux carbones génère une molécule de NADH et une molécule de $FADH_2$ en plus de celle générée par le cycle de Krebs.

Bien que les animaux puissent synthétiser des graisses à partir d'hydrates de carbone via l'acétyl-CoA, ils ne peuvent pas synthétiser des hydrates de carbone à partir d'acides gras. Lorsque les réserves de glucose sont faibles, de nombreux tissus utilisent préférentiellement les acides gras libérés à partir des réserves de graisse. Dans ces circonstances, le foie dépend de l'oxydation des acides gras pour la production d'énergie et peut produire plus d'acétyl CoA qu'il ne peut en utiliser dans le cycle de Krebs. Dans ces conditions, il synthétise l'acétoacétate et le D-3-hydroxybutyrate (également appelé β-hydroxybutyrate). Ces composés sont appelés des **corps cétoniques** et sont produits en grandes quantités lorsque l'utilisation du glucose par les tissus est sévèrement restreinte, comme lors du jeûne ou dans le diabète sucré mal contrôlé (voir chapitre 24). L'acétoacétate et le β-hydroxybutyrate ne sont pas des déchets mais peuvent être utilisés pour la production d'ATP par le cœur et les reins. Dans le diabète sucré non contrôlé sévère, des quantités significatives d'acétone se forment spontanément à partir de l'acétoacétate, ce qui donne à l'haleine une odeur sucrée caractéristique, qui peut être utile pour le diagnostic.

Les protéines sont les principaux composants structuraux des cellules et l'utilisation principale des protéines du régime alimentaire est la synthèse de nouvelles protéines. Les acides aminés qui ne sont pas requis pour la synthèse des protéines sont désaminés. Ce processus entraîne le remplacement du groupe amino ($—NH_2$)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

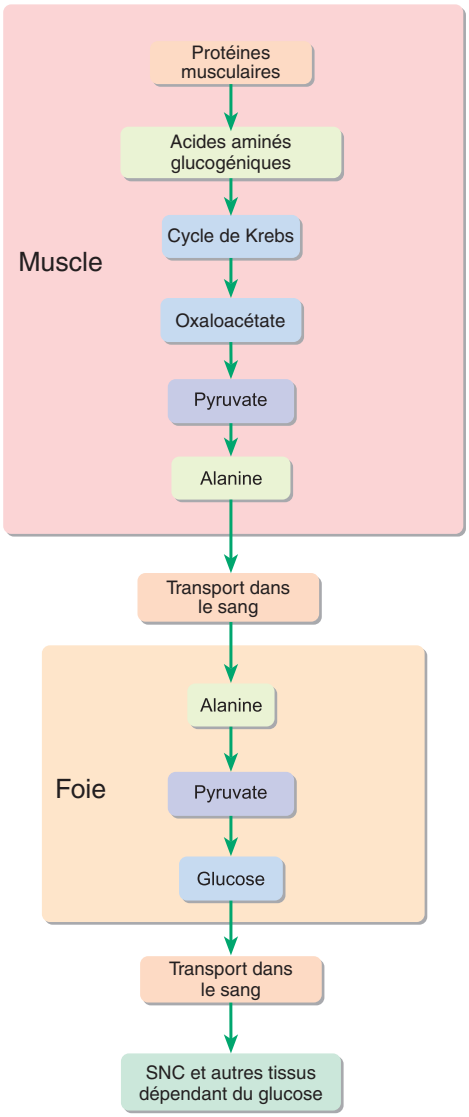


Figure 4.17 Un aperçu des voies par lesquelles les acides aminés sont dégradés pour former du glucose qui peut être utilisé pour la production d'énergie (ATP) (néoglucogenèse). SNC : système nerveux central.

par un groupe céto (>C=O) et la libération de l'ammoniac, qui est ensuite métabolisé en urée (figure 4.17). Ces étapes se produisent dans le foie. Le squelette carboné de la plupart des acides aminés peut être utilisé pour synthétiser le glucose (un processus connu sous le nom de **néoglucogenèse**, à partir des mots grecs *néo*, signifiant « nouveau », *glykys*, signifiant « doux », et *genèse*, signifiant « origine »). Les acides aminés qui peuvent être ainsi utilisés s'appellent des acides aminés glucogéniques. Parmi les 20 acides aminés présents dans les protéines, seules la leucine et la lysine ne peuvent pas être utilisées pour la néoglucogenèse et sont oxydées par la même voie que les graisses. De tels acides aminés sont appelés cétogènes. Les acides aminés glucogéniques forment finalement du pyruvate ou de l'oxaloacétate, qui peuvent être oxydés via le cycle de Krebs pour produire de l'ATP ou générer du glucose. Le squelette carboné des acides aminés cétogènes est oxydé par β-oxydation pour former de l'acétyl-CoA qui, comme les acides gras, est métabolisé par le cycle de Krebs pour former de l'ATP. Bien que les acides aminés soient généralement considérés comme glucogènes ou cétogènes, plusieurs, y compris les acides aminés aromatiques, la phénylalanine, le tryptophane et la tyrosine, peuvent être glucogènes ou cétogènes en fonction de la voie métabolique dans laquelle ils sont dégradés.

Résumé

Les animaux génèrent l'énergie dont ils ont besoin pour leurs activités par la dégradation progressive des aliments. Les glucides sont d'abord dégradés par la voie glycolytique pour former le pyruvate. Les graisses sont dégradées par β-oxydation pour former de l'acétyl-CoA. Les protéines sont d'abord décomposées en acides aminés, qui peuvent ensuite générer du pyruvate (acides aminés glucogéniques) ou de l'acétyl-CoA (acides aminés cétogènes). Le pyruvate et l'acétyl-CoA sont utilisés par le cycle de Krebs et la chaîne de transport d'électrons pour synthétiser l'ATP. Lorsque les réserves de glucose sont faibles, de nombreux tissus utilisent préférentiellement les acides gras comme source d'énergie. Lors du jeûne, le glucose requis par le cerveau est synthétisé dans le foie par la néoglucogenèse.

Liste des termes et concepts clés

Organites cellulaires

- Les cellules sont les éléments constitutifs à partir desquels tous les tissus sont assemblés.
- Chaque cellule est délimitée par une membrane plasmique qui sépare le compartiment intracellulaire du compartiment extracellulaire.
- La membrane cellulaire joue un rôle important dans la signalisation cellulaire.
- Le noyau est l'élément le plus important de la plupart des cellules. Il est délimité par la membrane nucléaire, qui sépare le cytoplasme de l'ADN du noyau.
- Dans le noyau, l'élément le plus important est le nucléole. C'est le site d'assemblage des ribosomes.
- Les ribosomes migrent du noyau vers le cytoplasme, où ils jouent un rôle essentiel dans la synthèse des protéines.
- Dans le cytoplasme, on trouve des structures, délimitées par des membranes, appelées organites : le réticulum endoplasmique,

l'appareil de Golgi, les lysosomes et les mitochondries. Ceux-ci effectuent des fonctions cellulaires spécifiques.

- Le réticulum endoplasmique joue un rôle important dans la synthèse des lipides et des protéines membranaires. Il joue également un rôle majeur dans la régulation et la signalisation du calcium.
- L'appareil de Golgi est impliqué dans la modification post-traductionnelle des protéines et la formation de vésicules sécrétoires.
- Les mitochondries fournissent de l'ATP pour les besoins énergétiques de la cellule en métabolisant les hydrates de carbone et les acides gras en dioxyde de carbone et en eau.

Cytosquelette et motilité cellulaire

- La forme cellulaire est maintenue par un cytosquelette de filaments protéiques.
- De nombreuses cellules sont mobiles. Certaines ont des cils et des flagelles qui permettent le mouvement, tandis que d'autres utilisent les mouvements amiboïdes pour migrer à travers les tissus (par exemple les globules blancs).
- La structure interne des cils et des flagelles est formée d'un réseau caractéristique de microtubules appelé axonème.

Division cellulaire

- La division cellulaire se produit soit par mitose, soit par méiose.
- La plupart des cellules se divisent par mitose, dans laquelle chaque cellule fille est génétiquement identique à son parent.
- Les cellules matures qui ne peuvent pas se diviser sont les cellules post-mitotiques.
- Les cellules qui ont le potentiel de subir une nouvelle division sont appelées cellules souches.
- La méiose se produit uniquement dans les cellules germinales pendant la formation des gamètes (ovocytes et spermatozoïdes).
- La méiose permet la recombinaison génétique de sorte que la progéniture possède des gènes des deux parents.

Épithéliums

- Les épithéliums agissent à la fois pour séparer l'intérieur du corps de l'environnement extérieur et pour séparer un compartiment du corps d'un autre.
- Tous les épithéliums sont entièrement formés à partir de feuilles de cellules et consistent en une ou plusieurs couches cellulaires.
- Un épithélium est constitué de cellules réunies par des jonctions spécialisées pour former une feuille continue. Un épithélium simple se compose d'une seule couche de cellules, tandis que les épithéliums avec plus d'une couche sont appelés épithéliums stratifiés.
- Certains épithéliums ont l'apparence d'être stratifiés parce qu'ils contiennent des cellules de taille et de forme différentes. Ceux-ci sont appelés épithéliums pseudostratifiés.
- Les épithéliums glandulaires sont spécialisés pour la sécrétion. Si leur sécrétion se fait par un conduit, ils constituent une glande exocrine. Si leur sécrétion passe directement dans le sang, ils constituent une glande endocrine.

Métabolisme énergétique cellulaire

- Les animaux génèrent l'énergie dont ils ont besoin pour le mouvement et la croissance des tissus corporels par la dégradation progressive des aliments.
- Les glucides sont d'abord dégradés par la voie glycolytique pour former du pyruvate.
- Les graisses sont dégradées par β-oxydation pour former de l'acétyl-CoA.
- Les protéines sont d'abord décomposées en acides aminés, qui peuvent ensuite générer du pyruvate (acides aminés glucogéniques) ou de l'acétyl-CoA (acides aminés cétogènes).
- Le pyruvate et l'acétyl-CoA sont utilisés par le cycle de l'acide tricarboxylique (cycle de Krebs) et la chaîne de transport des électrons pour synthétiser l'ATP.
- Bien que les animaux puissent synthétiser les graisses à partir des glucides via l'acétyl-CoA, ils ne peuvent pas synthétiser les glucides à partir d'acides gras.
- Lorsque les réserves de glucose sont faibles, de nombreux tissus utilisent préférentiellement les acides gras pour le métabolisme énergétique.
- Pendant le jeûne, le foie synthétise le glucose nécessaire pour le cerveau à partir d'acides aminés. C'est ce qu'on appelle la néoglucogenèse.

Lectures recommandées

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., 2014. Molecular biology of the cell, 6th edn. Garland, New York. Chapters 2, 10, 16, and 17.

Karp, G., 2018. Biologie cellulaire et moléculaire, 4e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Marieb, E.N., 2018. Biologie humaine. Principe d'anatomie et de physiologie + Travaux dirigés, 8e éd. Pearson Éducation, Paris.

Martini, F.H., 2018. Biologie humaine : une approche visuelle. Pearson Éducation, Paris.

Mescher, A.L., 2010. Junquieira's (2003) Basic histology, 12th edn. McGraw-Hill Medical, New York. Chapters 2–4.

Voet, D., 2016. Biochimie, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 5

Les fonctions de transport de la membrane plasmique

Sommaire

5.1 Introduction 67
5.2 Perméabilité des membranes cellulaires aux ions et aux molécules non chargées 68
5.3 Transport actif d'ions et d'autres molécules à travers les membranes cellulaires 70
5.4 Le gradient de potassium détermine le potentiel de membrane au repos des cellules 74
5.5 Sécrétion, exocytose et endocytose 78

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les principaux types de protéines impliqués dans le transport membranaire
- La différence entre transport passif et actif
- Comment les molécules polaires et les ions traversent la membrane plasmique
- Le rôle des pompes métaboliques dans la génération et le maintien des gradients ioniques
- Comment la pompe à sodium génère les gradients de Na^+ et K^+ à travers la membrane plasmique
- L'importance de la pompe à sodium pour maintenir un volume cellulaire constant
- Comment les cellules régulent leur Ca^{2+} libre intracellulaire
- Comment les cellules utilisent le gradient de Na^+ pour réguler la concentration intracellulaire de H^+
- Comment les cellules exploitent les gradients ioniques établis par la pompe à sodium pour le transport actif secondaire à travers les couches épithéliales
- L'origine du potentiel membranaire
- La nature des canaux ioniques : canaux à ligand et voltage-dépendants
- Les mécanismes de sécrétion : sécrétion constitutive et sécrétion contrôlée par exocytose
- Endocytose et restauration des constituants de la membrane
- Le mécanisme par lequel certaines cellules ingèrent des débris cellulaires et des matières étrangères – phagocytose

5.1 Introduction

Comme expliqué au chapitre 4, chaque cellule est délimitée par une membrane plasmique. La région à l'extérieur de la cellule (le **compartiment extracellulaire**) est ainsi séparée de l'intérieur de la cellule (le **compartiment intracellulaire**). Cette séparation physique permet à chaque cellule de réguler sa composition interne indépendamment des autres cellules. L'analyse chimique a montré que la composition du liquide intracellulaire est très différente de celle du liquide extracellulaire (tableau 5.1). Celui-ci est riche en ions potassium (K^+) mais relativement pauvre en ions sodium (Na^+) et en ions chlore (Cl^-). Il est également riche en protéines (enzymes et protéines structurelles) et en petites molécules organiques impliquées dans le métabolisme et la signalisation (acides aminés, ATP, acides gras, etc.). La première partie de ce chapitre concerne les mécanismes responsables de l'établissement et du maintien de la différence de composition ionique entre les compartiments intracellulaire et extracellulaire. Puis seront discutées les façons dont les cellules utilisent des gradients ioniques pour remplir leurs rôles physiologiques essentiels, ainsi que les mécanismes par lesquels les protéines et autres grosses molécules traversent la membrane cellulaire – sécrétion et endocytose.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 5.1 Composition ionique approximative du liquide intracellulaire et extracellulaire du muscle squelettique des mammifères

Espèce ionique	Liquide extracellulaire	Liquide intracellulaire	Potentiel d'équilibre de Nernst
Na^+	145	20	+53 mV
K^+	4	150	−97 mV
Ca^{2+}	1,8	$1\text{–}2 \times 10^{-4}$	Env. +120 mV
Cl^-	114	3	−97 mV
HCO_3^-	31	10	−30 mV

Les valeurs sont données en $mmol.l^{-1}$ d'eau cellulaire et les potentiels d'équilibre ont été calculés à partir de l'équation de Nernst (voir encadré 5.1). Noter que le potentiel de membrane au repos est d'environ –90 mV, proche des potentiels d'équilibre pour le potassium (le cation intracellulaire principal) et Cl^-.

5.2 Perméabilité des membranes cellulaires aux ions et aux molécules non chargées

La membrane plasmique est constituée d'une bicouche lipidique dans laquelle de nombreuses protéines différentes sont incorporées (voir paragraphe 4.2). Les membranes naturelles et les bicouches lipidiques artificielles sont perméables aux gaz et aux molécules liposolubles (**molécules hydrophobes**). Cependant, comparées aux bicouches lipidiques artificielles, les membranes naturelles ont une perméabilité élevée à l'eau et aux molécules hydrosolubles (**molécules hydrophiles** ou **polaires**) telles que le glucose, et aux ions tels que le sodium, le potassium et le chlore. La perméabilité relativement élevée des membranes naturelles aux ions et aux molécules polaires peut être attribuée à la présence de deux classes de protéines membranaires intrinsèques : les **protéines-canaux** et les **protéines de transport**.

Qu'est-ce qui détermine la direction dans laquelle les molécules et les ions se déplacent à travers la membrane cellulaire ?

Pour les molécules non chargées telles que le dioxyde de carbone, l'oxygène et l'urée, la direction du mouvement à travers la membrane plasmique est simplement déterminée par le gradient de concentration. Pour les molécules chargées et les ions, cependant, la situation est plus compliquée. Des expériences ont montré que les cellules de mammifères ont un potentiel électrique à travers leur membrane plasmique appelé **potentiel de membrane**, qui est traité plus en détail dans le paragraphe 5.4. Bien que l'amplitude du potentiel membranaire varie d'un type de cellule à l'autre (d'environ –35 à –90 mV), l'intérieur d'une cellule est toujours négatif par rapport à l'extérieur. L'existence du potentiel membranaire influence la diffusion des molécules chargées et des ions. Les espèces chimiques chargées positivement auront tendance à être attirées dans la cellule, tandis que les espèces négatives auront tendance à être repoussées. Dans l'ensemble, la direction dans laquelle les ions et les molécules chargées se déplacent à travers la membrane cellulaire est déterminée par trois facteurs :

- le gradient de concentration ;
- la charge de la molécule ou de l'ion ;
- le potentiel membranaire.

Ces facteurs se combinent pour donner naissance au **gradient électrochimique**, qui peut être calculé à partir de la différence entre le **potentiel d'équilibre** de l'ion en question et le potentiel membranaire. Si les concentrations intracellulaires et extracellulaires pour un ion particulier sont connues, le potentiel d'équilibre peut être calculé en utilisant l'équation de Nernst (encadré 5.1).

1 2 3 Encadré 5.1 L'équation de Nernst et le potentiel de membrane au repos

L'écoulement de tout ion à travers la membrane via un canal ionique est régi par son gradient électrochimique, qui reflète la charge et le gradient de concentration de l'ion en question ainsi que le potentiel membranaire dominant. Le potentiel pour lequel la tendance de l'ion à descendre le long de son gradient de concentration est exactement équilibré par le potentiel membranaire est appelé potentiel d'équilibre pour cet ion de sorte que, au potentiel d'équilibre, le flux d'ions pénétrant dans la cellule est exactement équilibré par le flux d'ions quittant la cellule. Le potentiel d'équilibre peut être calculé à partir de l'équation de Nernst :

$$E = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[C]_o}{[C]_i}$$

où E est le potentiel d'équilibre, ln est le logarithme naturel (loge), $[C]_o$ et $[C]_i$ sont les concentrations extracellulaire et intracellulaire de l'ion en question. R est la constante des gaz parfaits (8,31 $J.K^{-1}.mol^{-1}$), T la température absolue, F la constante de Faraday (96,487 $C\ mol^{-1}$) et z la charge de l'ion (+1 pour Na^+, +2 pour Ca^{2+}, –1 pour Cl^-, etc.). À 37 °C, le terme RT/F = 26,7 mV.

Le potentiel d'équilibre pour K^+ en utilisant les données du tableau 5.1 peut être calculé :

$$E_K = \frac{RT}{zF} \ln \frac{[K^+]_{out}}{[K^+]_{in}}$$

$$E_K = 26{,}7 \times \ln \frac{4}{150} = 26{,}7 \times (-3{,}62)$$

d'où :

$$E_K = -96{,}8 \text{ mV}$$

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Les molécules et les ions diffusent à travers la membrane plasmique le long de leurs gradients électrochimiques. C'est ce qu'on appelle le **transport passif**. Cependant, des études ont montré que les matériaux polaires tels que les ions et les petites molécules organiques telles que le glucose et les acides aminés traversent la membrane plasmique beaucoup plus facilement qu'ils ne traversent des bicouches lipidiques artificielles. Cela est parfois appelé **diffusion facilitée**. Il est clair que les ions et les molécules polaires, y compris l'eau, passent à travers la membrane plasmique au moyen de protéines membranaires spécifiques appelées **canaux ioniques** et **protéines de transport**. En outre, les cellules peuvent transporter des molécules et des ions contre leurs gradients électrochimiques dominants. Ce transport vers l'amont, qui nécessite de dépenser de l'énergie métabolique directement ou indirectement, est appelé **transport actif**.

Alors que la direction du mouvement passif d'une substance donnée est déterminée par son gradient électrochimique, la vitesse à laquelle elle peut traverser la membrane plasmique est déterminée par le nombre et les propriétés des canaux et/ou des protéines de transport présentes. S'il y a peu de canaux ou de transporteurs pour une molécule ou un ion particulier, la perméabilité de la membrane à cette substance sera faible : plus il y a de canaux ou de transporteurs disponibles, plus la perméabilité de la membrane à cette substance sera grande.

Les protéines-canaux et les protéines de transport permettent aux molécules polaires de traverser la membrane plasmique

Canaux pour l'eau

La perméabilité relativement élevée des membranes naturelles à l'eau peut être attribuée à la présence de canaux spécialisés appelés **aquaporines**. Ce sont des protéines qui possèdent des pores permettant à l'eau de passer d'un côté de la membrane à l'autre selon le gradient osmotique dominant. À ce jour, au moins neuf types différents d'aquaporines sont connus chez les mammifères, dont plusieurs se retrouvent dans des tissus qui transportent de grandes quantités d'eau au cours d'une journée, comme les tubules du rein et les glandes sécrétoires de l'intestin. Dans les canaux collecteurs du rein, les aquaporines 2 et 3 jouent un rôle central dans la régulation de la réabsorption de l'eau (voir chapitre 39), tandis que l'aquaporine 5 joue un rôle important dans la production des sécrétions salivaires (voir chapitre 44).

Canaux ioniques

Les **canaux ioniques** sont des protéines membranaires spécifiques qui ont un pore traversant la membrane pour permettre à un ion donné de diffuser le long de son gradient électrochimique. Ils sont responsables de la perméabilité relativement élevée des membranes naturelles à divers ions tels que le sodium, le potassium et le chlore (figure 5.1a). Les canaux ioniques peuvent exister dans l'un des deux états principaux : soit ils sont ouverts et permettent le passage de l'ion approprié d'un côté à l'autre de la membrane, soit ils sont fermés, empêchant de tels mouvements. De nombreux canaux ioniques ont une très grande capacité de transport – par exemple, certains canaux potassiques permettent jusqu'à 10^8 ions (c'est-à-dire 100 millions d'ions) de traverser la membrane

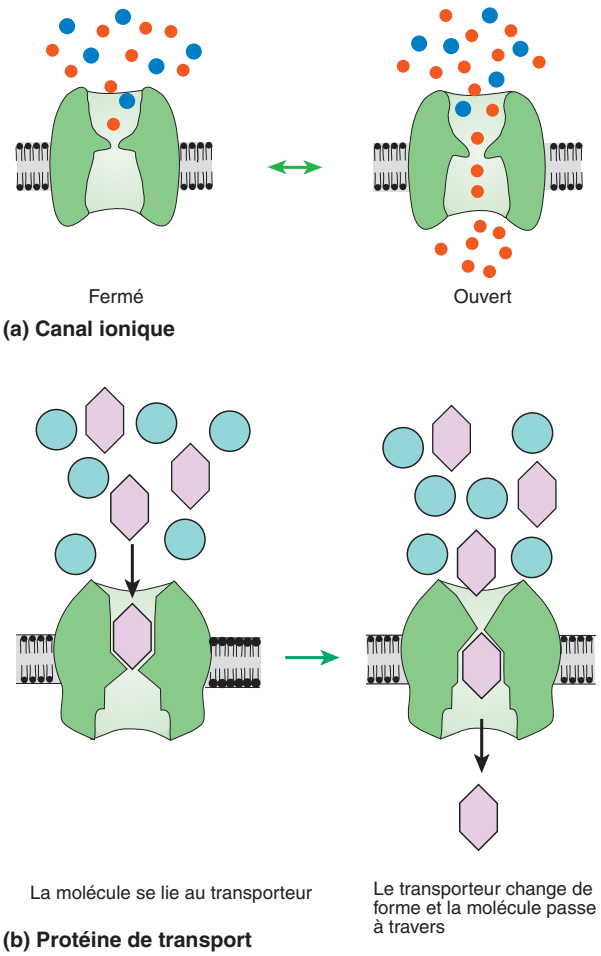


Figure 5.1 Schémas illustrant les différents modes d'action d'un canal ionique et d'un transporteur membranaire. (a) Lorsqu'un canal ionique est activé, un pore dans la membrane plasmique est ouvert et les ions peuvent diffuser d'un côté de la membrane à l'autre dans un flux continu. (b) Les protéines transporteuses membranaires fonctionnent différemment. Une molécule qui est transportée à travers la membrane plasmique se lie d'abord à un site spécifique sur le transporteur qui subit ensuite un changement conformationnel pour libérer la molécule liée de l'autre côté de la membrane. Les canaux ioniques et les transporteurs sont sélectifs pour des ions ou des molécules particulières.

chaque seconde. Malgré cela, ils sont capables de discriminer un type d'ion d'un autre, montrant ainsi une forte **sélectivité** en ce qui concerne le type d'ion qu'ils laissent passer à travers leur pore.

Les canaux ioniques portent le nom de l'ion principal pour lequel ils sont perméables. Par exemple, les canaux sodiques permettent aux ions sodium de traverser la membrane mais ne permettent pas le passage d'autres cations tels que le potassium et le calcium. Les canaux potassiques sont très perméables aux ions potassium mais pas aux ions sodium ou calcium. Les ions chlore traversent la membrane par des canaux au chlore, et ainsi de suite. La perméabilité d'une membrane cellulaire à un ion particulier dépendra du nombre de canaux du type approprié ouverts et du nombre d'ions qui peuvent traverser chaque canal dans une période de temps donnée.

Certains canaux ioniques permettent à une variété d'ions chargés positivement de traverser la membrane plasmique, mais ne

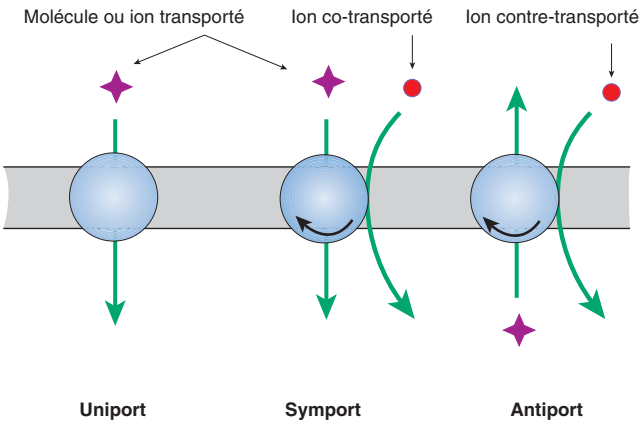


Figure 5.2 Représentation schématique des principaux types de protéines transporteuses employées par les cellules de mammifères : les uniports agissent pour transférer une molécule ou un ion d'un côté de la membrane à l'autre ; les symports couplent le transport de deux ions ou molécules ; les antiports couplent le mouvement vers l'intérieur d'une molécule ou d'un ion au mouvement vers l'extérieur d'un autre (contre-transport). Le transport unidirectionnel et le contre-transport peuvent être liés à l'hydrolyse de l'ATP (et jouent ainsi un rôle dans le transport actif). Les symports utilisent les gradients ioniques existants pour le transport actif secondaire.

permettent pas le passage d'ions chargés négativement. De tels canaux sont appelés **canaux cationiques non sélectifs**. Un exemple important de ce type de canal est le **récepteur de l'acétylcholine (AChR)** de la jonction neuromusculaire. De nombreuses protéines-canaux ont maintenant été identifiées et leur séquence peptidique déterminée à l'aide des techniques de biologie moléculaire. Cela a permis de les regrouper en grandes familles selon certaines caractéristiques structurelles. Par exemple, les chaînes peptidiques de nombreux types de canaux potassiques ont une séquence similaire d'acides aminés dans certaines régions et font le même nombre de boucles à travers la membrane plasmique.

Protéines de transport

Les **protéines de transport** (transporteurs) se lient à des substances spécifiques – généralement de petites molécules organiques, comme le glucose ou des ions inorganiques (Na^+, K^+, etc.) – et subissent ensuite un changement de forme (appelé **changement conformationnel**) pour déplacer le soluté d'un côté de la membrane à l'autre (figure 5.1b). La capacité d'une cellule de transporter une molécule est limitée à la fois par le nombre de molécules de transport et par le nombre de molécules que chaque transporteur est capable de transloquer dans une période donnée (le « taux de renouvellement »). Les transporteurs ont tendance à transporter moins d'ions ou de molécules que les canaux. Les protéines de transport les plus rapides transportent chacune environ 10^4 molécules par seconde, mais les valeurs les plus typiques se situent entre 10^2 et 10^3 molécules par seconde. Les transporteurs sont sélectifs pour un type particulier de molécule et peuvent même faire la distinction entre les isomères optiques. Par exemple, la forme naturelle du glucose (D-glucose) est facilement transportée par des protéines de transport spécifiques de la famille GLUT, mais l'isomère L synthétique n'est pas transporté. Bien que les deux isomères aient la même constitution chimique, les isomères D et L du glucose sont des images en miroir, comme nos mains gauche et droite. Cela prouve que le transporteur distingue les isomères optiques par leur forme, une propriété connue sous le nom de **stéréosélectivité**.

Les protéines de transport (aussi appelées **transporteurs**) sont subdivisées en trois groupes principaux selon la manière dont elles permettent aux molécules de traverser la membrane plasmique. Les protéines **uniport** se lient à une molécule spécifique sur une face de la membrane, puis la transfèrent de l'autre côté, comme le montrent les figures 5.1b et 5.2. Cependant, de nombreuses substances sont transportées à travers la membrane seulement en association avec une seconde molécule ou un ion. Les transporteurs de ce type sont appelés cotransporteurs et le transport lui-même est appelé **cotransport** ou **transport couplé**. Lorsque les deux entités moléculaires se déplacent dans la même direction à travers la membrane, le transporteur est appelé un **symport** ; lorsque le mouvement d'un ion ou d'une molécule dans une cellule est couplé au mouvement d'un second ion ou molécule hors de la cellule, le transporteur est appelé **antiport**. La figure 5.2 montre des représentations schématiques des différents types de protéines de transport.

Résumé

Alors que les molécules liposolubles peuvent traverser relativement facilement les membranes lipidiques pures, les molécules hydrosolubles traversent avec difficulté. Deux groupes de protéines membranaires facilitent le mouvement des molécules hydrosolubles dans les cellules et hors d'elles : les protéines-canaux et les protéines de transport. Les canaux ioniques permettent le passage d'ions d'un côté à l'autre de la membrane via un pore. Les protéines de transport transportent une molécule d'un côté à l'autre de la membrane en se liant à la molécule sur une face de la membrane et en subissant un changement conformationnel pour la libérer de l'autre côté.

5.3 Transport actif d'ions et d'autres molécules à travers les membranes cellulaires

Le transport actif concerne une cellule qui dépense de l'énergie métabolique directement ou indirectement et implique des protéines de transport. Dans de nombreux cas, l'activité d'une protéine de transport dépend directement de l'énergie métabolique dérivée de l'hydrolyse de l'ATP. Il s'agit du **transport actif primaire** (par exemple la pompe à sodium décrite dans le paragraphe suivant). Dans d'autres cas, le transport d'une substance (par exemple du glucose) peut se produire contre son gradient de concentration en couplant son mouvement « vers une forte concentration » au mouvement « vers une faible concentration » des ions sodium dans la cellule. Ce type de transport actif est connu sous le nom de **transport actif secondaire**. Il dépend de la capacité de la pompe à sodium de maintenir la concentration intracellulaire de sodium significativement plus basse que celle du liquide extracellulaire.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

La pompe à sodium est présente dans toutes les cellules et échange le sodium intracellulaire contre le potassium extracellulaire

Comme le montre le tableau 5.1, la concentration intracellulaire de sodium, de calcium et de chlorure dans les cellules musculaires squelettiques est beaucoup plus faible que la concentration extracellulaire. Inversement, la concentration intracellulaire de potassium est beaucoup plus grande que celle du liquide extracellulaire. Ces différences de composition sont communes à toutes les cellules de mammifères saines, bien que les valeurs précises des concentrations d'ions intracellulaires varient d'un type de cellule à l'autre.

Quels mécanismes sont responsables de ces différences de composition ionique ? Les premiers éléments de connaissance sur les mécanismes par lesquels les cellules régulent leur sodium intracellulaire proviennent des problèmes associés au stockage du sang pour la transfusion. Comme les autres cellules, les globules rouges du sang humain ont une forte concentration de potassium intracellulaire et un faible taux de sodium intracellulaire. Lorsque le sang est stocké à basse température dans une banque de sang, les globules rouges perdent progressivement du potassium et gagnent du sodium – une tendance qui peut être inversée en réchauffant le sang à la température du corps (37 °C). Si les globules rouges qui ont perdu leur potassium pendant le stockage sont incubés à 37 °C dans une solution artificielle similaire à la composition ionique du plasma, ils ne réaccumulent du potassium que si du glucose est présent. Cette absorption de potassium dépendante du glucose et l'extrusion de sodium par les globules rouges se produisent contre les gradients de concentration de ces ions. Il est donc clair que le mouvement de ces ions dépend de l'activité d'une pompe membranaire entraînée par l'énergie libérée par la dégradation métabolique du glucose – en l'occurrence la **pompe à sodium**.

La pompe à sodium est présente dans toutes les cellules de mammifères ainsi que dans celles d'autres animaux et joue un rôle central dans la régulation de l'environnement intracellulaire. Mais comment cela fonctionne-t-il ? Des indices importants ont été fournis par des expériences sur l'axone géant du calmar. Ce tissu a été choisi pour ces expériences car il est constitué d'une seule cellule d'un grand diamètre (1–2 mm), ce qui permet de mesurer directement les mouvements ioniques à travers la membrane plasmique. En injectant du sodium radioactif ($^{22}Na^+$) dans l'axone, la vitesse à laquelle l'axone rejetait les ions sodium a pu être suivie en mesurant l'apparition du sodium radioactif dans la solution du bain. Lorsque le cyanure – inhibiteur métabolique – a été utilisé pour bloquer la production d'ATP, le taux de pompage a diminué. Lorsque l'ATP a ensuite été injecté dans un axone qui avait été empoisonné par le cyanure, le pompage du sodium a été rétabli à des niveaux presque normaux (figure 5.3). Cette expérience a montré que l'ATP était nécessaire pour que le sodium soit pompé hors de l'axone contre son gradient électrochimique. Dans la même série d'expériences, il a été trouvé que la sortie de sodium était également inhibée si le potassium était éliminé du liquide extracellulaire. Cela démontre que l'absorption (l'entrée) de potassium est étroitement couplée à la sortie de sodium. La pompe à sodium peut être inhibée par un glycoside appelé ouabaïne, qui se lie à la face extracellulaire de la protéine.

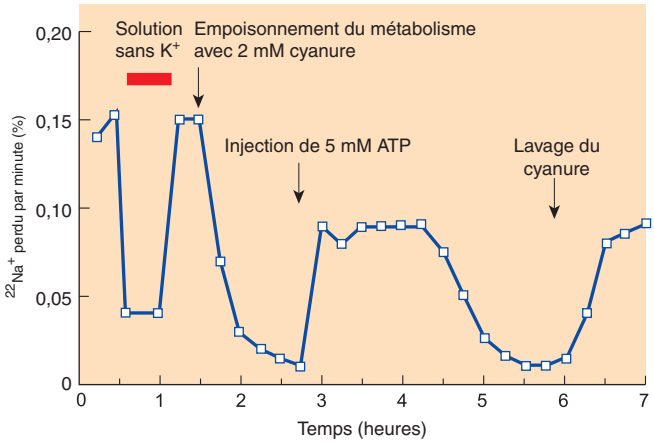


Figure 5.3 Expérience montrant que la pompe à sodium nécessite de l'ATP intracellulaire. Dans cette expérience, qui a été menée sur un gros axone isolé d'un calmar, le métabolisme oxydatif normal a été bloqué par le cyanure 1 heure et demie après le début de l'expérience. Au fur et à mesure que les taux d'ATP diminuaient, l'axone devenait de moins en moins capable de pomper les ions sodium de son cytoplasme jusqu'à ce que l'ATP soit injecté 3 heures après le début de l'expérience. L'élimination du cyanure 6 heures après le début de l'expérience a progressivement restauré la capacité de l'axone de pomper les ions sodium. La première partie de l'expérience montrée à gauche démontre que le sodium ne peut être pompé de l'axone que s'il peut être échangé contre du potassium extracellulaire. (D'après la fig. 13 de P.C. Caldwell et al. (1960) *Journal of Physiology* 152, 561–90.)

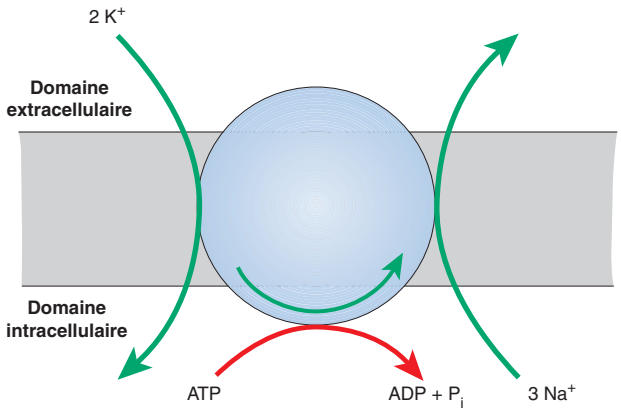


Figure 5.4 Schéma de la pompe à sodium (Na^+,K^+-ATPase). Noter que pour chaque molécule d'ATP hydrolysée, trois ions sodium sont pompés hors de la cellule et deux ions potassium sont captés dans la cellule. La pompe est donc électrogène dans son action (elle génère une tension électrique).

Des études ultérieures sur les globules rouges ont montré que l'hydrolyse de l'ATP est étroitement liée à la sortie de sodium et à l'entrée de potassium, de telle sorte que, pour chaque molécule d'ATP hydrolysée, une cellule pompe trois ions sodium en échange de deux ions potassium. Pour cette raison, la pompe à sodium est également appelée **Na^+,K^+-ATPase**. Un schéma du fonctionnement de la pompe à sodium est donné à la figure 5.4.

La pompe à sodium stabilise le volume cellulaire en maintenant une faible concentration de sodium intracellulaire

Le nombre total de particules présentes dans une solution détermine sa pression osmotique. En dehors de la cellule, l'osmolalité est principalement due au grand nombre de petits ions inorganiques présents dans le liquide extracellulaire (Na^+, K^+, Cl^-, etc.). À l'intérieur de la cellule, l'osmolalité est due à des ions inorganiques et à un grand nombre de molécules imperméables à la membrane telles que l'ATP, les acides aminés et les protéines. Au fil du temps, il y a une tendance à ce que la concentration intracellulaire d'ions devienne égale à celle du liquide extracellulaire lorsqu'ils diffusent selon leurs gradients électrochimiques. Si cette tendance n'était pas contrée, l'osmolalité totale du liquide intracellulaire aurait tendance à augmenter car les grosses molécules imperméables ne peuvent pas sortir de la cellule pour compenser le mouvement vers l'intérieur des petits ions. L'augmentation de l'osmolalité entraînerait l'absorption d'eau et le gonflement des cellules. En maintenant la concentration en ions sodium intracellulaires faible, la pompe à sodium maintient l'osmolalité totale du compartiment intracellulaire égale à celle du liquide extracellulaire. En conséquence, le volume cellulaire est maintenu relativement constant.

Les cellules utilisent des protéines de transport pour réguler la concentration en ions hydrogène intracellulaires

Toutes les cellules qui « respirent » produisent continuellement des acides métaboliques (par exemple du CO_2 et des acides carboxyliques) qui sont capables d'altérer la concentration intracellulaire d'ions hydrogène (H^+). Des mesures ont montré que les cellules maintiennent la concentration en ions hydrogène de leur cytoplasme proche de 10^{-7} moles.l^{-1}. Bien qu'elle soit plus élevée que celle du liquide extracellulaire (qui est habituellement d'environ 4×10^{-8} moles l^{-1}), elle est environ un dixième de celle attendue si les ions hydrogène étaient simplement à l'équilibre électrochimique. Par conséquent, les cellules doivent réguler activement leur concentration en ions hydrogène intracellulaires.

Puisque les ions hydrogène sont très réactifs et se lient facilement à une grande variété de protéines, les variations de concentration intracellulaire des ions hydrogène peuvent avoir des conséquences majeures sur l'activité cellulaire. Par exemple, de nombreuses enzymes fonctionnent mieux à une concentration d'ions hydrogène particulière (leur pH optimal). Les variations de la concentration en ions hydrogène intracellulaires influencent également la fonction d'autres protéines, telles que les canaux ioniques et les protéines contractiles, l'actine et la myosine.

Certains compartiments intracellulaires maintiennent leur pH interne à une valeur différente de celle observée dans le cytoplasme. Ainsi, les lysosomes présentent un pH interne faible (acide). Les enzymes hydrolytiques qu'ils contiennent sont actives à ce faible pH, ce qui permet aux lysosomes de décomposer les débris cellulaires tels que les organites endommagés et les bactéries ingérées pour recycler leurs composants. Les vésicules sécrétoires sont également acides, et dans ce cas, le faible pH établit un gradient de concentration de protons qui est utilisé pour mobiliser les transporteurs de neurotransmetteurs qui remplissent les vésicules avec des concentrations très élevées de neurotransmetteurs.

Lorsque la concentration en ions hydrogène augmente pendant l'activité cellulaire, de nombreux ions hydrogène se lient aux molécules intracellulaires, limitant ainsi l'ampleur de l'augmentation. Ce phénomène est connu sous le nom de **tamponnage** (voir le chapitre 41 pour plus de détails). Cependant, le tamponnage ne peut que limiter la variation de la concentration en ions hydrogène – pour restaurer sa concentration initiale en ions hydrogène, une cellule doit pomper les ions hydrogène en excès. Pour le faire, les cellules ont développé un certain nombre de mécanismes de régulation, dont trois sont abordés ici :

1. échange ion sodium-ion hydrogène ;
2. cotransport de Na^+ et HCO_3^- dans des cellules pour augmenter HCO_3^- intracellulaire ;
3. échange chlore-bicarbonate.

L'échange sodium-hydrogène se produit via un antiport qui couple le mouvement vers l'extérieur des ions hydrogène contre leur gradient électrochimique avec le mouvement vers l'intérieur des ions sodium dans le sens de leur gradient électrochimique (figure 5.5). C'est donc un exemple de transport actif secondaire, la force motrice pour le transport des ions hydrogène hors de la cellule étant assurée par le gradient de sodium établi par la pompe à sodium. Ce transporteur se trouve dans une grande variété de types cellulaires différents et est particulièrement important dans les cellules épithéliales du rein.

De nombreuses cellules possèdent également un symporteur qui transporte les ions sodium et bicarbonate dans la cellule. En

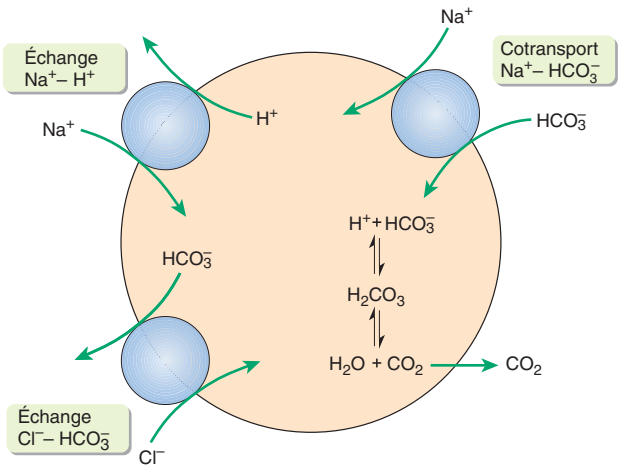


Figure 5.5 Les cellules régulent leur concentration interne en H^+ par un certain nombre de mécanismes, dont trois sont illustrés. Ils utilisent l'échange Na/H dans lequel un H^+ interne est échangé contre un Na^+ externe. Ils utilisent également un symport lié au sodium pour augmenter la concentration intracellulaire des ions HCO_3^-. Ceux-ci se combinent ensuite avec H^+ pour former de l'acide carbonique et finalement du CO_2, qui est capable de traverser la membrane cellulaire. Lorsque la cellule est alcaline (déficitaire en H^+), HCO_3^- peut être remplacé par Cl^-.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

reliant l'entrée de bicarbonate à celle des ions sodium, les ions bicarbonate sont transportés dans une cellule contre leur gradient électrochimique. Une fois à l'intérieur, ces ions se lient aux ions hydrogène en excès pour former de l'acide carbonique, qui est en équilibre avec le dioxyde de carbone dissous qui peut traverser la membrane cellulaire par diffusion. Pour chaque molécule de dioxyde de carbone qui quitte la cellule à la suite de ce transport, un ion hydrogène est utilisé pour former une molécule d'eau (voir figure 5.5).

Dans la plupart des cas, les cellules mettent en place des mécanismes qui empêchent une augmentation de leur concentration en ions hydrogène. En haute altitude, cependant, l'augmentation de la ventilation pulmonaire requise pour maintenir les tissus alimentés en oxygène entraîne une baisse de la concentration de dioxyde de carbone dans le sang et les tissus. Cela rend les cellules plus alcalines qu'elles ne devraient l'être (c'est-à-dire qu'elles ont un déficit en ions hydrogène). Pour maintenir la concentration en ions hydrogène intracellulaires dans une fourchette normale, le bicarbonate intracellulaire est remplacé par du chlorure extracellulaire. Ce mécanisme (connu sous le nom d'échange chlorure-bicarbonate) fournit un moyen de défense contre une chute de la concentration en ions hydrogène intracellulaires. L'échange chlorure-bicarbonate est librement réversible et joue un rôle important dans le transport du dioxyde de carbone par les globules rouges (voir chapitre 25).

De nombreux processus régulent le calcium intracellulaire

Le liquide intracellulaire des cellules de mammifères présente une très faible concentration d'ions calcium libres – les valeurs typiques pour une cellule au repos sont d'environ 10^{-7} mol.l^{-1}, tandis que celles du liquide extracellulaire sont de $1–2 \times 10^{-3}$ mol.l^{-1}. Il y a, par conséquent, un gradient de concentration des ions calcium très fort à travers la membrane plasmique et ce gradient est exploité par une grande variété de cellules pour transmettre des signaux à l'intérieur de la cellule. Une augmentation de Ca^{2+} intracellulaire déclenche de nombreux processus, y compris la contraction du muscle ou l'initiation de la sécrétion. Il est donc essentiel que les cellules au repos conservent un faible niveau de Ca^{2+} intracellulaire. Comme le montre la figure 5.6, cela est accompli d'une manière plutôt intéressante et complexe.

1. Les ions calcium peuvent être pompés de l'intérieur de la cellule à travers la membrane plasmique via une Ca^{2+}-ATPase. C'est la **pompe à calcium**, qui, comme la pompe à sodium, utilise l'énergie dérivée de l'ATP pour pomper le calcium contre son gradient de concentration.
2. Le calcium intracellulaire peut être échangé contre du sodium extracellulaire (l'échangeur Na^+–Ca^{2+}). Dans ce cas, le mouvement vers l'intérieur des ions sodium le long de leur gradient électrochimique fournit l'énergie pour le mouvement des ions calcium de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule contre leur gradient électrochimique (un autre exemple de transport actif secondaire – dans ce cas par antiport).

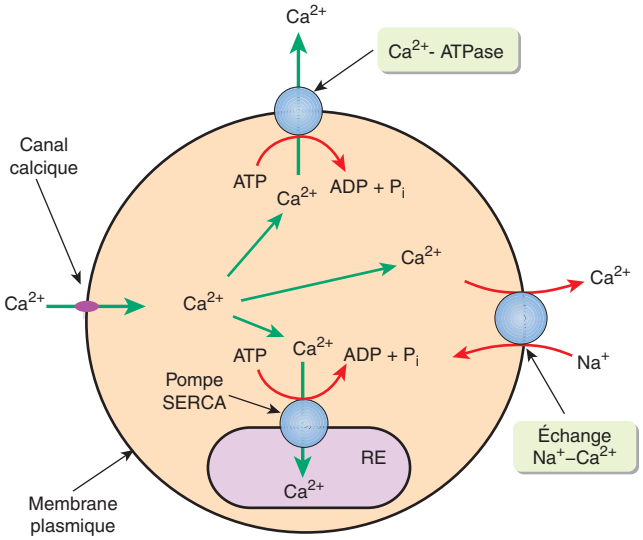


Figure 5.6 La régulation du calcium intracellulaire. Parce que le niveau de Ca^{2+} intracellulaire est largement utilisé par les cellules comme un signal pour initier une grande variété de réponses physiologiques, il est essentiel que le Ca^{2+} intracellulaire soit étroitement régulé. Le schéma illustre les principaux moyens par lesquels cela est réalisé. Les ions calcium pénètrent dans les cellules au moyen de canaux calciques. Le calcium est absorbé par la pompe SERCA du réticulum endoplasmique - RE (réticulum sarcoplasmique dans le muscle). Il est également absorbé par les mitochondries (non représentées). Il est éliminé de la cellule par la pompe à calcium (Ca^{2+}-ATPase) ou par échange Na^+–Ca^{2+}.

3. Un autre type de pompe à calcium (la pompe SERCA – *Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase*) est utilisé pour pomper le calcium dans l'espace délimité par le réticulum endoplasmique pour fournir une réserve de calcium dans la cellule tout en gardant la concentration de calcium du cytosol très basse. (Dans le muscle, le réticulum endoplasmique est appelé réticulum sarcoplasmique – voir chapitre 8.) Ce stock de calcium peut être libéré en réponse aux signaux reçus par la membrane plasmique (voir le chapitre 6 pour plus de détails).
4. Les mitochondries absorbent également le calcium du cytosol par deux mécanismes distincts : une absorption de haute affinité mais de faible capacité qui est supposée être un antiport Ca^{2+}/H^+, et un uniport de calcium qui a une absorption de faible affinité mais une grande capacité.

Le transport transépithélial du glucose et des acides aminés se produit par le transport actif secondaire

Le glucose et les acides aminés sont nécessaires pour générer de l'énergie et pour la croissance cellulaire. Les deux sont obtenus par la digestion des aliments, de sorte que les cellules qui tapissent l'**intestin grêle** (les entérocytes) doivent être capables de transporter le glucose et les acides aminés de la cavité interne de l'intestin (la **lumière**) vers le sang. Pour profiter pleinement de toute la nourriture disponible, les entérocytes doivent pouvoir réaliser ce transport même lorsque la concentration de ces substances dans la

lumière est tombée en dessous de celle du sang. Cela nécessite un transport actif à travers l'épithélium intestinal. Comment ce transport transépithélial est-il réalisé ?

Comme tous les épithéliums, ceux de l'intestin sont polarisés. Leurs surfaces apicales font face à la lumière et leurs surfaces basolatérales sont orientées vers le flux sanguin. Les deux régions sont séparées par la zonula occludens, qui est constituée de jonctions serrées relativement imperméables au glucose et aux autres petits solutés (voir chapitre 4 et figure 5.7). Pour être absorbées, ces substances doivent donc traverser les cellules. C'est ce qu'on appelle l'**absorption transcellulaire** pour le distinguer de l'absorption à travers les jonctions serrées, appelée **absorption paracellulaire**.

Les membranes plasmiques des régions apicales et basolatérales des entérocytes possèdent différents transporteurs. La **membrane apicale** contient un symporteur appelé SGLT1 (transporteur de glucose lié au sodium 1) qui se lie à la fois au sodium et au glucose. Comme la concentration de sodium dans les entérocytes est d'environ 20 mmol.l^{-1}, le déplacement du sodium de la lumière (où la concentration de sodium est d'environ 150 mmol.l^{-1}) vers l'intérieur de ces cellules est favorisé par le gradient de concentration. Le transporteur lie le mouvement vers l'intérieur du sodium le long de son gradient électrochimique à l'absorption du glucose contre son gradient de concentration, ce qui permet aux entérocytes d'accumuler du glucose. La **membrane basolatérale** a un type différent de transporteur de glucose – un uniport appelé GLUT2 (transporteur de glucose de type 2) – qui permet le déplacement du glucose de l'intérieur de la cellule le long de son gradient de concentration dans l'espace entourant la surface basolatérale. C'est un exemple de diffusion facilitée. Comme GLUT2 a une faible affinité pour le glucose et ne lie pas l'absorption du glucose à celle du sodium, le transport inversé du glucose du sang vers la lumière est empêché. Le sodium absorbé avec le glucose est éliminé de l'entérocyte par la pompe à sodium de la membrane basolatérale. Ainsi, l'énergie pour l'absorption du glucose est fournie par le gradient de sodium établi par la pompe à sodium. Cela, avec l'arrangement asymétrique des transporteurs de glucose sur la cellule, permet le transport actif secondaire du glucose à travers la paroi de l'intestin d'où il peut être absorbé dans le sang (voir figure 5.7). Des mécanismes similaires existent pour le transport des acides aminés dans les tubules rénaux et l'intestin grêle (voir chapitres 27 et 30).

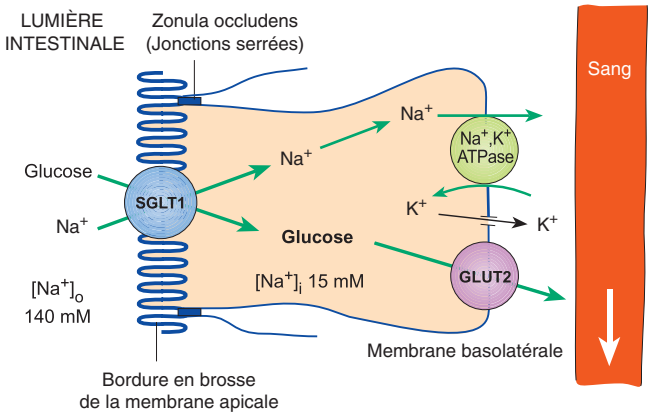


Figure 5.7 Le transport actif secondaire de glucose à travers l'épithélium de l'intestin grêle se produit en deux étapes. Premièrement, l'entrée du glucose dans l'entérocyte est couplée au mouvement des ions sodium le long de leur gradient de concentration via un transporteur appelé SGLT1. Ce transport couplé (un symport) permet à la cellule d'accumuler du glucose jusqu'à ce que sa concentration à l'intérieur de la cellule dépasse celle qui baigne la surface basolatérale de la cellule. Le glucose traverse ensuite la membrane basolatérale le long de son gradient de concentration via une autre protéine de transport (GLUT2) qui ne dépend pas du sodium extracellulaire. La pompe à sodium élimine les ions sodium accumulés lors de l'absorption du glucose. (Remerciements au Dr E.S. Debnam.)

Résumé

Les molécules et les ions qui traversent la membrane plasmique par diffusion le long de leurs gradients électrochimiques sont censés subir un transport passif qui peut être réalisé par des canaux ioniques ou par des molécules transporteuses. Le transport actif se produit lorsqu'une molécule transporteuse transporte un ion ou une molécule contre son gradient électrochimique dominant et nécessite que la cellule dépense de l'énergie métabolique, directement ou indirectement.

L'activité de certaines molécules transporteuses est directement liée à l'hydrolyse de l'ATP pour permettre le transport actif d'une substance contre son gradient électrochimique (transport actif). La pompe à sodium est le meilleur exemple. Certains transporteurs utilisent le gradient ionique établi par la pompe à sodium pour fournir l'énergie nécessaire pour déplacer une autre molécule (par exemple le glucose) contre son gradient de concentration. Ce processus est connu sous le nom de transport actif secondaire. Les cellules utilisent des combinaisons de transporteurs pour réguler la concentration intracellulaire de certains ions.

5.4 Le gradient de potassium détermine le potentiel de membrane au repos des cellules

L'activité de la pompe à sodium conduit à une accumulation d'ions potassium à l'intérieur de la cellule. La membrane plasmique, cependant, n'est pas totalement imperméable aux ions potassium, de sorte que certains sont capables de diffuser hors de la cellule le long de leur gradient de concentration via les canaux potassiques. La membrane est beaucoup moins perméable aux ions sodium (la membrane au repos est entre 10 et 100 fois plus perméable aux ions potassium qu'aux ions sodium), de sorte que les ions potassium perdus ne peuvent pas être facilement remplacés par des ions sodium. La fuite des ions potassium de la cellule entraîne l'accumulation d'une charge négative à l'intérieur de la membrane. Cette charge négative engendre une différence de potentiel à travers la membrane appelée **potentiel membranaire** (ou transmembranaire).

Le potentiel membranaire est une variable physiologique utilisée par de nombreuses cellules pour contrôler divers aspects de leur activité. Le **potentiel membranaire de repos** est le potentiel

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

membranaire des cellules qui ne sont pas engagées dans une réponse physiologique majeure impliquant la membrane plasmique, comme la contraction ou la sécrétion. Dans de nombreux cas, les réponses physiologiques sont déclenchées par une diminution du potentiel membranaire (c'est-à-dire que le potentiel membranaire devient moins négatif). Cette diminution est appelée **dépolarisation**. Si le potentiel membranaire devient plus négatif, le changement s'appelle une **hyperpolarisation**.

La valeur négative du potentiel membranaire tend à attirer les ions potassium (positivement chargés) dans la cellule. Ainsi, d'une part, les ions potassium ont tendance à diffuser hors de la cellule par leur gradient de concentration et, d'autre part, la charge négative à l'intérieur de la membrane tend à attirer les ions potassium du milieu externe vers l'intérieur de la cellule. Le potentiel auquel ces deux tendances opposées s'équilibrent est appelé **potentiel d'équilibre du potassium**, qui est très proche du potentiel membranaire de repos de nombreuses cellules. En effet, si les concentrations intracellulaires et extracellulaires des ions potassium sont connues, la valeur approximative du potentiel membranaire de repos peut être calculée en utilisant l'équation de Nernst (voir encadré 5.1). Comme le potentiel membranaire de repos est négatif, le mouvement vers l'intérieur des ions chargés positivement tels que le sodium et le calcium est favorisé et ils sont capables de diffuser le long de leurs gradients de concentration respectifs vers l'intérieur de la cellule. En revanche, la valeur négative du potentiel membranaire s'oppose au mouvement vers l'intérieur des ions chargés négativement tels que le chlorure, même si leur gradient de concentration favorise un mouvement net vers l'intérieur (voir tableau 5.1).

Le potentiel membranaire des cellules peut être mesuré avec de fines électrodes de verre (microélectrodes) qui ont un très petit diamètre de pointe (environ 0,2 µm), ce qui leur permet de percer la membrane cellulaire sans détruire la cellule. L'amplitude du potentiel membranaire de repos varie d'un type de cellule à l'autre, mais est de quelques dizaines de millivolts (1 mV = 1/1 000 volt). Celui-ci est le plus élevé dans les cellules nerveuses et musculaires (cellules excitables), où il est généralement de –70 à –90 mV (le signe moins indique que l'intérieur de la cellule est négatif par rapport à l'extérieur). Dans les cellules non excitables, le potentiel membranaire peut être significativement plus faible en valeur absolue. Par exemple, le potentiel membranaire des hépatocytes du foie est d'environ –35 mV.

L'importance de la pompe à sodium dans l'établissement du potentiel membranaire est illustrée au cours du développement embryonnaire. Au début du développement, la pompe à sodium n'est pas très active et les cellules embryonnaires ont un faible potentiel de membrane. Au fur et à mesure qu'elles se développent, l'activité de la pompe à sodium augmente, le gradient de potassium s'établit et les potentiels membranaires atteignent les niveaux observés dans les tissus matures.

La distribution du chlorure à travers la membrane plasmique est déterminée en grande partie par le gradient d'ions potassium

Le chlorure intracellulaire est beaucoup plus faible que le chlorure extracellulaire (voir tableau 5.1), mais peu de cellules sont capables de pomper les ions chlorure à travers leur membrane plasmique contre leur gradient électrochimique. Quels facteurs régulent le chlorure intracellulaire ? Le liquide intracellulaire contient des molécules telles que les protéines, les acides aminés et l'ATP qui sont chargés négativement. Comme ces molécules ne peuvent pas traverser facilement la membrane cellulaire, l'intérieur de la cellule contient une quantité fixe de charge négative. De plus, pour maintenir le volume cellulaire constant, l'osmolalité de la cellule doit être maintenue proche de celle de l'environnement extracellulaire. Comme la somme des charges de tous les groupes ionisés à l'intérieur de la cellule doit être nulle (c'est-à-dire que l'intérieur de la cellule doit être électroneutre), les charges négatives des anions fixes équilibrent la charge positive due aux cations – principalement le potassium. La différence entre la charge négative totale due aux anions fixés intracellulaires (ATP, protéines, etc.) et la charge positive due aux ions potassium est constituée de petits anions diffusibles (principalement chlorure et bicarbonate). Si le gradient de potassium est altéré, le chlorure (l'anion extracellulaire principal) est redistribué passivement en fonction de son potentiel d'équilibre pour maintenir l'électroneutralité.

L'activité des canaux ioniques peut être contrôlée par le potentiel membranaire ou par des signaux chimiques

Certains canaux ioniques s'ouvrent lorsqu'ils se lient à un agent chimique spécifique connu sous le nom d'**agoniste** ou de **ligand** (figure 5.8). Ce type de canal est appelé **canal ionique ligand-dépendant**. (Un ligand est une molécule qui se lie à une autre ; un agoniste est une molécule qui se lie à un système physiologique et l'active.) D'autres canaux ioniques s'ouvrent lorsque le potentiel membranaire change – habituellement lorsqu'il se dépolarise. Ceux-ci sont appelés **canaux ioniques voltage-dépendants**. Les deux types de canaux sont largement répartis à travers les cellules du corps, mais un type particulier de cellule possédera un ensemble spécifique de canaux qui sont appropriés à sa fonction. Certains canaux ioniques sont contrôlés à la fois par un ligand et par des modifications du potentiel membranaire.

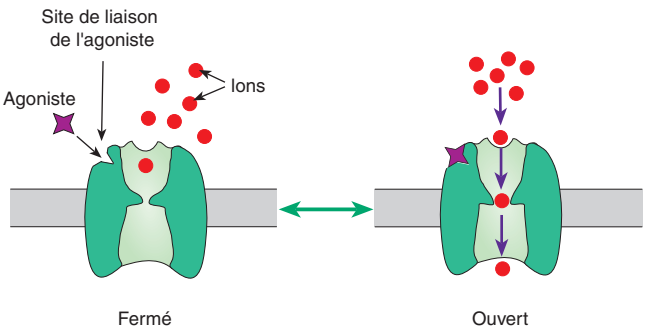


Figure 5.8 Schéma d'un canal ionique ligand-dépendant. Les agonistes se lient à des sites spécifiques sur les canaux qu'ils activent. Une fois qu'ils sont liés, ils provoquent l'ouverture de leur canal associé et permettent aux ions de passer à travers le pore central. Lorsque l'agoniste se dissocie de son site de liaison, le canal est capable de revenir à l'état fermé.

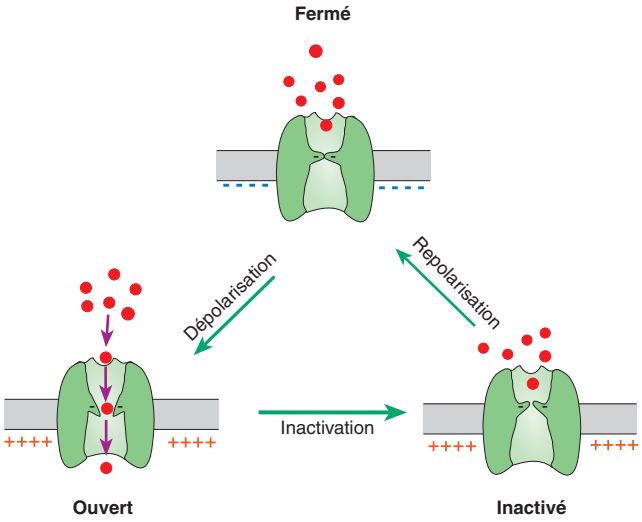


Figure 5.9 Les canaux ioniques voltage-dépendants sont ouverts par des changements dans le potentiel de membrane (habituellement par une dépolarisation) et les ions sont alors capables de traverser le pore le long de leur gradient de concentration. L'état ouvert de la plupart des canaux voltage-dépendants est instable et les canaux se referment spontanément même si la membrane reste dépolarisée. C'est ce qu'on appelle l'inactivation des canaux. Lorsque la membrane est repolarisée, le canal revient à son état fermé normal à partir duquel il peut à nouveau être ouvert par dépolarisation de la membrane.

Les canaux ioniques ligand-dépendants sont largement employés par les cellules pour envoyer des signaux de l'une à l'autre. La membrane plasmique d'une cellule a de nombreux types de canaux ioniques différents. Comme chaque type de canal présente des propriétés différentes, une cellule peut répondre à différents agonistes de différentes manières. Cependant, souvent, une cellule est spécialisée pour exécuter une fonction spécifique (par exemple contraction ou sécrétion) et est adaptée pour répondre à un agoniste spécifique. Pour prendre un exemple important, l'activité des muscles squelettiques est contrôlée par l'acétylcholine libérée par les terminaisons nerveuses motrices. L'acétylcholine active des canaux cationiques non sélectifs, ce qui entraîne une dépolarisation de la membrane musculaire et une contraction musculaire (voir chapitre 8).

Les canaux ioniques voltage-dépendants s'ouvrent généralement en réponse à la dépolarisation de la membrane (c'est-à-dire qu'ils s'ouvrent lorsque le potentiel membranaire devient moins négatif). Lorsqu'ils sont ouverts, ils permettent à certains ions de traverser la membrane. Très souvent, les canaux se referment spontanément après une brève période de temps, même si la membrane reste dépolarisée – une propriété appelée **inactivation**. Ainsi, ce type de canal peut exister dans trois états distincts : il peut être amorcé et prêt à s'ouvrir (état fermé ou repos) ; il peut être ouvert et permettre aux ions de traverser la membrane ; ou il peut être dans un état inactivé à partir duquel il doit d'abord retourner à l'état fermé avant de pouvoir se rouvrir (figure 5.9). Des exemples sont les canaux sodiques voltage-dépendants, qui sont employés par les cellules nerveuses et musculaires pour générer des potentiels d'action, et les canaux calciques voltage-dépendants. Les deux sont utilisés par les cellules pour contrôler diverses fonctions cellulaires, telles que la sécrétion.

Comme le passage des ions représente le mouvement de charges d'un côté à l'autre de la membrane, les ions traversant un canal génèrent un faible courant électrique qui, pour un seul canal ionique, est de l'ordre du picoampère (10^{-12} A). Ces courants infimes peuvent être détectés avec les techniques modernes d'enregistrement *patch-clamp* (encadré 5.2). Il est maintenant clair soit que les canaux ioniques sont dans un état qui permet à des ions spécifiques de traverser la membrane (état ouvert ou conducteur), soit que le chemin du mouvement des ions est bloqué (état fermé ou inactivé – figure 5.10). Le passage d'un état à l'autre est extrêmement rapide.

Comment les changements de perméabilité ionique modifient-ils le potentiel de membrane ?

Comme mentionné précédemment, le potentiel membranaire d'une cellule est une variable physiologique importante qui est utilisée pour contrôler de nombreux aspects de la fonction cellulaire. Puisque les potentiels d'équilibre des différents ions présents de chaque côté de la membrane plasmique diffèrent (voir tableau 5.1), les gradients électrochimiques pour les mouvements ioniques diffèrent également. Au potentiel membranaire de repos, la distribution des ions potassium est proche du leur potentiel d'équilibre et la tendance des ions potassium à diffuser hors de la cellule le long de leur gradient de concentration est équilibrée par leur mouvement vers l'intérieur dû au potentiel membranaire. Pour les ions sodium, la situation est très différente. Au potentiel membranaire au repos, le gradient électrochimique favorise fortement l'entrée de sodium, mais peu de canaux sodiques sont ouverts, donc la perméabilité de la membrane au sodium est faible. Lorsque les canaux sodiques s'ouvrent, la perméabilité de la membrane au sodium augmente considérablement et le potentiel membranaire adopte une valeur plus proche du potentiel d'équilibre sodique (c'est-à-dire que la membrane devient plus dépolarisée). Cela montre comment le potentiel membranaire dépend à la fois des gradients ioniques à travers la membrane cellulaire et de la perméabilité de la membrane aux différents types d'ions présents. La relation précise entre le potentiel membranaire, les gradients ioniques et la perméabilité de la membrane à des ions spécifiques est donnée par l'**équation de Goldman** (encadré 5.3).

À titre d'exemple de la façon dont les perméabilités ioniques contrôlent l'activité cellulaire, voyez comment une cellule sécrétoire répond à une stimulation par un agoniste. Lorsque l'agoniste active la cellule, la membrane se dépolarise et cette dépolarisation déclenche la sécrétion (voir paragraphe 6.3). Au repos, le potentiel membranaire est proche du potentiel d'équilibre potassique (environ –70 mV) car il y a plus de canaux potassiques ouverts que de canaux sodiques ouverts. Par conséquent, la perméabilité de la membrane au potassium est beaucoup plus

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Encadré 5.2 Techniques d'enregistrement *patch-clamp*

Les développements récents des méthodes électrophysiologiques ont permis aux physiologistes d'étudier comment les ions se déplacent à travers les canaux. Une petite pipette en verre remplie d'une solution contenant des électrolytes (par exemple NaCl) est appuyée contre la surface d'une cellule. En appliquant une petite aspiration, l'électrode est scellée contre la membrane cellulaire et une petite partie de la membrane est isolée du reste de la cellule par l'électrode. Le mouvement des ions à travers les canaux dans le patch isolé de la membrane peut alors être détecté sous la forme de signaux électriques faibles en utilisant un amplificateur approprié. C'est ce qu'on appelle l'enregistrement *patch-clamp* (figure 5.2.1).

Les enregistrements réalisés avec cette méthode ont montré sans équivoque que les canaux s'ouvraient par étapes discrètes. Ainsi, ils s'ouvrent complètement (et des ions peuvent passer) ou ils sont fermés. L'alternance entre les deux états est extrêmement rapide. Si le patch de membrane sous l'électrode est rompu, il est alors possible d'enregistrer tout le courant qui passe à travers la membrane cellulaire. C'est ce qu'on appelle l'enregistrement d'une cellule entière ; cela s'est avéré très efficace pour mieux comprendre comment de nombreux types différents de cellules remplissent des fonctions spécifiques. D'autres variantes de la méthode existent dans lesquelles les patchs de membrane sont extraites de la cellule.

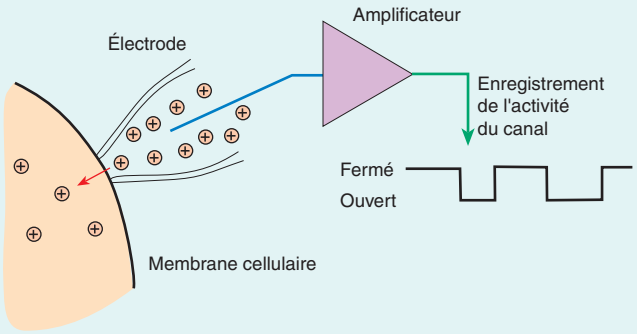


Figure 5.2.1 Schéma d'un circuit d'enregistrement *patch-clamp* typique. La cellule (en bas à gauche) a une électrode appuyée contre sa surface pour isoler une petite parcelle de membrane. Les courants traversant l'électrode sont mesurés avec un amplificateur spécial. Lorsque les canaux ioniques simples s'ouvrent et se ferment, de petits courants de type rectangulaire peuvent être détectés.

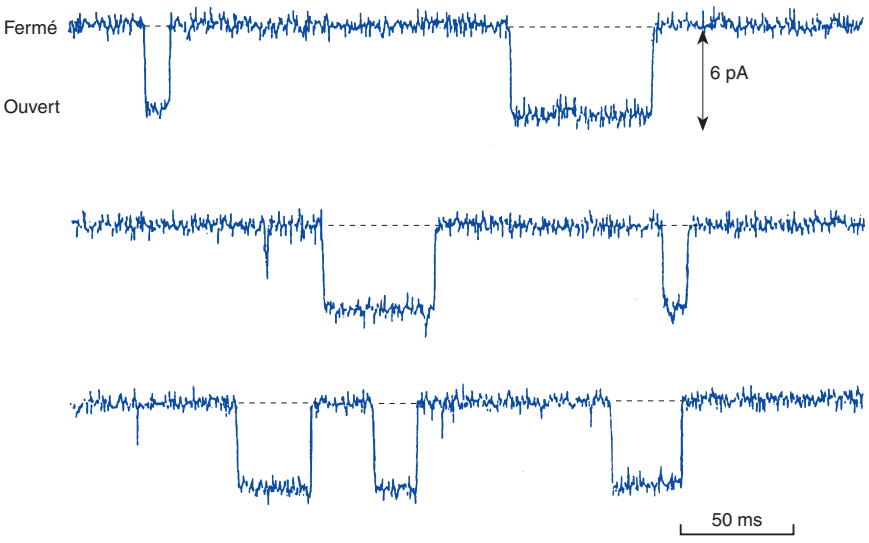


Figure 5.10 Exemples de courants monocanaux enregistrés par la technique de *patch-clamp*. Dans cet exemple, le canal ionique s'ouvre (déflexion vers le bas) lorsqu'il a fixé de l'acétylcholine. L'enregistrement concerne l'activité d'un canal récepteur nicotinique dans une cellule chromaffine. (D'après une figure originale du Dr P. Charlesworth.)

grande que sa perméabilité au sodium. Lorsque la cellule est stimulée, plus de canaux sodiques s'ouvrent et la perméabilité de la membrane au sodium augmente par rapport à celle du potassium. Comme le potentiel d'équilibre du sodium est positif (environ + 50 mV), le potentiel membranaire se dépolarise et déclenche l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants. La concentration de calcium dans la cellule augmente et cela initie la réponse sécrétoire.

Encadré 5.3 L'équation de Goldman et les changements dans le potentiel de membrane pendant l'activité cellulaire

Si le potentiel membranaire était déterminé uniquement par la distribution du potassium de part et d'autre de la membrane, il devrait être exactement égal au potentiel d'équilibre du potassium. En pratique, on constate que, si le potentiel de la membrane au repos est proche du potentiel d'équilibre du potassium, il est rarement égal à celui-ci. Au lieu de cela, il est généralement un peu moins négatif. De plus, pendant les périodes d'activité, le potentiel membranaire peut être très différent du potentiel d'équilibre potassique. Par exemple, pendant la réponse sécrétoire d'une cellule exocrine, le potentiel membranaire peut être très faible (c'est-à-dire qu'il sera dépolarisé), et pendant le pic d'un potentiel d'action nerveuse, il est réellement positif.

Une forme modifiée de l'équation de Nernst connue sous le nom d'équation de champ constant de Goldman (ou, plus simplement, l'équation de Goldman) peut expliquer ces aspects dynamiques du comportement du potentiel de membrane. L'équation prend en compte non seulement les gradients ioniques qui existent à travers la membrane, mais aussi la perméabilité de la membrane aux différents ions. L'équation est :

$$E = \frac{RT}{F} \ln \frac{P_{Na}\left[Na^+\right]_o + P_K\left[K^+\right]_o + P_{Cl}\left[Cl^-\right]_i}{P_{Na}\left[Na^+\right]_i + P_K\left[K^+\right]_i + P_{Cl}\left[Cl^-\right]_o}$$

R, T et F sont des constantes physiques (la constante des gaz, la température absolue et la constante de Faraday), alors que P_{Na}, P_K et P_{Cl} sont les coefficients de perméabilité de la membrane à Na^+, K^+ et Cl^- respectivement. $[Na^+]_o$, $[Na^+]_i$, etc. sont les concentrations extracellulaires et intracellulaires de Na^+, K^+ et Cl^-. Noter que puisque Cl^- a une charge négative, $[Cl^-]_i$ et $[Cl^-]_o$ sont inversés, comparés aux ions positivement chargés : $[Na^+]_i$, $[Na^+]_o$ et $[K^+]_i$, $[K^+]_o$.

Comme la membrane au repos est beaucoup plus perméable à K^+ qu'à Na^+ ($P_{Na}/P_K \approx 0{,}01$), le potentiel de membrane au repos est proche du potentiel d'équilibre du potassium. (Rappelez-vous que le gradient de Cl^- est déterminé par le gradient de K^+, comme indiqué plus haut dans le paragraphe 5.4.) Au cours d'un potentiel d'action, la membrane devient beaucoup plus perméable à Na^+ qu'à K^+ (au pic du potentiel d'action $P_{Na}/P_K \approx 20$) et le potentiel membranaire est plus proche du potentiel d'équilibre sodique, qui est positif (+53 mV). Ainsi, l'équation de Goldman montre comment le potentiel membranaire d'une cellule peut être modifié par des changements dans la perméabilité relative de sa membrane aux ions Na^+, K^+, Cl^- et autres sans aucun changement dans les gradients ioniques eux-mêmes.

Résumé

Le gradient de potassium généré par l'activité de la pompe à sodium donne lieu à un potentiel membranaire : l'intérieur de la cellule est négatif vis-à-vis de l'extérieur. Le potentiel membranaire d'une cellule au repos se situe généralement entre –40 et –90 mV. La valeur exacte du potentiel membranaire est déterminée par les gradients ioniques à travers la membrane plasmique et par le nombre et le type de canaux ioniques ouverts. L'activité de nombreuses cellules est régie par des changements de leur potentiel membranaire. Les canaux ioniques peuvent être ouverts par un signal chimique (canaux ligand-dépendants) ou par un changement du potentiel membranaire (canaux voltage-dépendants).

5.5 Sécrétion, exocytose et endocytose

De nombreuses cellules libèrent dans l'environnement extracellulaire des molécules qu'elles ont synthétisées. Ce processus est appelé **sécrétion**. Il peut être plus ou moins continu (sécrétion constitutive) ou déclenché par un événement physiologique spécifique (sécrétion dépendant du calcium, parfois appelée sécrétion régulée ou stimulée). La sécrétion constitutive est commune à toutes les cellules et est le processus par lequel elles sont capables d'insérer dans leurs membranes plasmiques des lipides et des protéines nouvellement synthétisés, tels que des transporteurs et des canaux ioniques (figure 5.11). Bien que le terme « sécrétion constitutive » implique qu'elle est continue, la sécrétion constitutive est

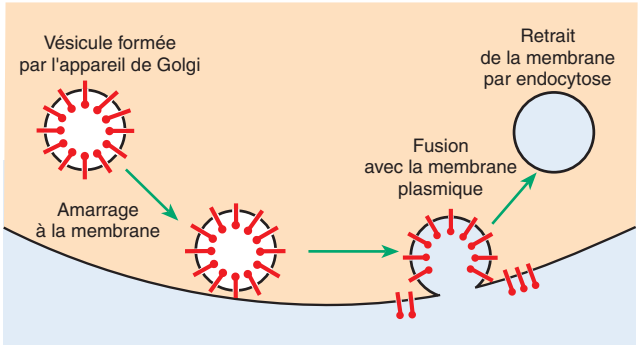


Figure 5.11 Principales phases de la sécrétion constitutive. L'appareil de Golgi forme des vésicules. Les vésicules complètement formées se dirigent vers la membrane plasmique, s'approchent étroitement de la membrane plasmique (« amarrage ») et finissent par fusionner avec elle. Après fusion des deux membranes, les protéines noyées dans la membrane vésiculaire et leurs lipides associés sont capables de diffuser dans la membrane plasmique elle-même. Noter que l'orientation des protéines est préservée afin que la protéine à l'intérieur de la vésicule soit exposée vers l'espace extracellulaire.

néanmoins étroitement régulée. La principale différence entre la sécrétion constitutive et la sécrétion dépendante du calcium est le délai avec lequel se développe leur régulation : de nombreuses minutes pour la sécrétion constitutive, comparées à des secondes ou des fractions de seconde pour une sécrétion régulée.

La sécrétion peut se produire par simple diffusion à travers la membrane plasmique – la sécrétion d'hormones stéroïdiennes par les cellules du cortex surrénal se produit de cette manière.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Cette méthode de sécrétion est toutefois limitée aux molécules qui peuvent pénétrer la barrière lipidique hydrophobe de la membrane cellulaire, telles que les hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes. Les molécules polaires (par exemple les enzymes digestives) sont enrobées dans des vésicules liées à la membrane, qui peuvent fusionner avec la membrane plasmique pour libérer leur contenu (souvent appelé leur cargaison) dans l'espace extracellulaire par un processus appelé **exocytose**.

L'exocytose conduit à l'insertion de nouveaux matériaux dans la membrane plasmique, augmentant la surface de la cellule. Cette augmentation de la surface est compensée par la récupération ultérieure des composants de la membrane via un processus appelé **endocytose** (abordé plus loin dans cette section). Une vue d'ensemble de la manière dont l'exocytose et l'endocytose sont liées entre elles dans le cycle des vésicules est présentée dans l'encadré 5.4.

Encadré 5.4 Le cycle des vésicules sécrétoires

Les vésicules sécrétoires subissent une série de changements lorsqu'elles se forment, vident leur contenu et sont récupérées. Les principales étapes, illustrées sur la figure 5.4.1, sont les suivantes.

1. **Amarrage**. Les vésicules remplies sont activement transportées sur le site de leur éventuelle exocytose. Cela implique à la fois un transport par le cytosquelette et l'attachement de la vésicule au site de l'exocytose par des interactions entre les vésicules et les protéines de la membrane plasmique.
2. **Déclenchement**. L'exocytose dépendante du calcium est déclenchée par une élévation du calcium dans le cytosol entourant le site de libération. Ce calcium active la machinerie de libération.
3. **Formation du pore de fusion**. Le complexe SNARE se forme en tirant les vésicules et les membranes plasmiques à proximité et en permettant la formation d'un pore reliant l'intérieur de la vésicule à l'espace extracellulaire. La libération du contenu de la vésicule peut alors commencer.
4. **Effondrement complet de la vésicule**. Dans de nombreux cas, la vésicule va s'effondrer dans la membrane plasmique. Si cela se produit immédiatement après un pore de fusion, la majeure partie du contenu des vésicules sera libérée dans l'espace extracellulaire.
5. **Déclenchement endocytaire**. L'endocytose suivant la sécrétion, en réponse à des événements de signalisation, suit un mécanisme similaire. Une protéine membranaire subit un changement conformationnel, impliquant souvent une phosphorylation, qui déclenche l'endocytose.
6. **Recrutement d'adaptateurs**. Cette protéine de déclenchement recrute des protéines adaptatrices qui se lient au domaine cytoplasmique de la protéine en réponse au changement conformationnel.
7. **Formation d'une enveloppe**. À leur tour, les protéines adaptatrices recrutent des chaînes lourdes et légères de clathrine qui s'assemblent pour former des fosses recouvertes de clathrine bourgeonnant vers l'intérieur sur la membrane plasmique.
8. **Endocytose**. La fosse revêtue de clathrine complète son bourgeonnement et se sépare de la membrane plasmique pour former une vésicule revêtue de clathrine. Une protéine appelée dynamine est responsable de la séparation finale des deux membranes.
9. **Déshabillage**. La couche de clathrine se dissout pour laisser une vésicule endocytaire non enrobée qui peut être rechargée pour un autre cycle de sécrétion (dans le cas de vésicules synaptiques) ou dirigée vers un endosome pour le tri de ses composants membranaires (dans le cas d'autres vésicules endocytaires).

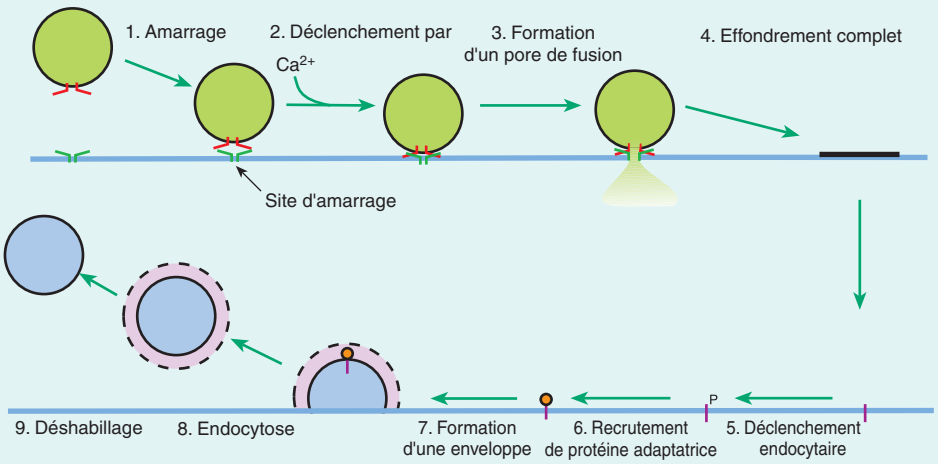


Figure 5.4.1 Modifications des vésicules sécrétoires au fur et à mesure qu'elles se forment, vident leur contenu et sont récupérées.

Les mécanismes de l'exocytose

L'exocytose des vésicules sécrétoires est un processus complexe qui fait actuellement l'objet de nombreuses recherches. Il peut être décomposé en plusieurs étapes :

1. la formation des vésicules ;
2. le remplissage des vésicules avec leur cargaison (c'est-à-dire le type de molécule qu'elles transportent) ;
3. le mouvement des vésicules remplies vers la membrane plasmique (« amarrage ») ;
4. la libération du contenu des vésicules par fusion avec la membrane plasmique ;
5. la récupération des composants de la vésicule après la fusion de la membrane.

Formation des vésicules

Les cellules sont remplies de différents types de vésicules, faisant la navette entre différents compartiments membranaires tels que les citernes de l'appareil de Golgi. (Voir le chapitre 4 pour plus de détails sur l'appareil de Golgi et d'autres aspects de la structure cellulaire.) Les vésicules qui sont destinées à la membrane plasmique sont considérées comme faisant partie de la voie sécrétoire.

La formation de vésicules sécrétoires commence lorsqu'une partie du réticulum endoplasmique grossit pour former des vésicules de transport spécialisées qui déplacent les protéines nouvellement synthétisées vers l'appareil de Golgi où elles peuvent subir d'autres modifications. La composition des vésicules destinées à faire partie de la membrane plasmique est déterminée au cours de ces étapes et définit les différents types de vésicules. Les vésicules sécrétoires bourgeonnent ensuite à partir de la face *trans* de l'appareil de Golgi et migrent vers la membrane plasmique, où elles sont stockées avant leur sécrétion en réponse à un stimulus approprié. La délivrance de protéines membranaires telles que des transporteurs de glucose ou des récepteurs de facteurs de croissance se produit par sécrétion constitutive, tandis que la sécrétion d'enzymes digestives, de neurotransmetteurs et de nombreuses hormones se produit en réponse à des signaux spécifiques, c'est-à-dire par sécrétion régulée.

Il existe différents types de vésicules sécrétoires dont la taille varie d'environ 40 nm (par exemple les petites vésicules synaptiques claires qui délivrent des neurotransmetteurs comme l'acétylcholine et le glutamate) à un micron ou plus de diamètre, comme les granules des mastocytes contenant de l'histamine (voir paragraphe 26.5).

Contenu des vésicules

Beaucoup de cargaisons différentes sont livrées à la membrane plasmique par les vésicules. Les protéines membranaires, comme mentionné ci-dessus, sont insérées dans le réticulum endoplasmique. Les cargaisons contenues à l'intérieur de la vésicule (la lumière de la vésicule) entrent par deux voies.

- Les grandes protéines et les hormones peptidiques sont synthétisées en tant que molécules précurseurs par les ribosomes et sont ensuite transportées vers l'appareil de Golgi via des vésicules de transport spécifiques, comme indiqué plus haut dans cette section. Les enzymes digestives sont stockées sous forme de précurseurs inactifs, tandis que la forme active de nombreuses hormones peptidiques est stockée en association avec une protéine de liaison spécifique – l'hormone vasopressine est stockée de cette manière (voir chapitre 21). Une fois dans le Golgi, ces grosses cargaisons sont encapsulées par une vésicule qui bourgeonne pour former une vésicule sécrétoire.
- Les petites molécules sécrétées – telles que le glutamate ou l'acétylcholine – sont synthétisées par des enzymes dans le cytosol et sont activement pompées à l'intérieur de vésicules préformées par des protéines de transport spécifiques. En utilisant le gradient de pH présent à travers la paroi de la vésicule comme source d'énergie, des concentrations finales très élevées peuvent être atteintes.

Transport de vésicules vers la membrane plasmique

Les différents types de vésicules qui font la navette entre les compartiments membranaires sont identifiés par des marqueurs protéiques présents sur leur surface externe et acheminés vers la région appropriée de la cellule. Les vésicules sécrétoires sont transportées vers la membrane plasmique par un processus actif dans lequel elles interagissent avec le cytosquelette d'actine et sont finalement positionnées à proximité de la membrane plasmique en vue d'une éventuelle sécrétion, un processus souvent appelé « amarrage ». Dans une petite cellule, le transport des vésicules sécrétoires implique un court déplacement de quelques microns. En revanche, les cellules nerveuses entrent en contact avec leurs tissus cibles via un appendice long et mince appelé axone. Cela pose une difficulté particulière pour les cellules nerveuses, car les vésicules sécrétoires (appelées vésicules synaptiques) doivent être transportées sur des distances considérables jusqu'à leur point de sécrétion ; cette distance peut aller jusqu'à un mètre dans le cas des nerfs moteurs desservant les muscles des régions inférieures de la jambe. Pour ce faire, les cellules nerveuses utilisent un processus appelé **transport axonal**, dans lequel un moteur moléculaire appelé kinésine transporte des vésicules synaptiques précurseurs jusqu'à la terminaison nerveuse le long de microtubules qui sont disséminés le long de l'axone (voir chapitres 4 et 7).

Fusion membranaire

La dernière étape de la sécrétion vésiculaire est le processus d'exocytose, dans lequel les vésicules fusionnent avec la membrane plasmique pour libérer leur contenu, un processus qui est étroitement régulé. En réponse à des signaux de calcium rapides ou à des cascades de signalisation plus lentes, kinase-dépendantes, la fusion de la membrane se produit à la fois *quand* et *où* il se doit (à savoir au bon moment, au bon endroit). Cela est obtenu grâce aux interactions entre les protéines qui catalysent la réaction de fusion membranaire elle-même, qui forment le complexe **SNARE** (*Soluble NSF Attachment Protein Receptor*) ; celui-ci est formé de protéines apportées à la fois par la vésicule et les membranes plasmiques. L'action de cette « machine à fusion » permet aux deux bicouches lipidiques de surmonter les forces électrostatiques répulsives considérables qui écartent les membranes (les groupes de tête des lipides des deux membranes portent des charges négatives) et permet à la vésicule et à la membrane plasmique de

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

fusionner. Certaines cellules utilisent des protéines supplémentaires pour fournir à ce complexe une sensibilité au calcium et une plus grande vitesse de réponse. Après la fusion membranaire, le contenu des vésicules est libéré dans l'espace extracellulaire, où il peut agir sur leurs cellules cibles.

Le sort des vésicules après la sécrétion

Après la fusion membranaire, les vésicules peuvent suivre l'une des deux voies suivantes. La première est la dissolution dans la membrane plasmique, où toutes les protéines qui ont été intégrées dans la membrane des vésicules sont incorporées dans la membrane plasmique avec leur orientation préservée. Alternativement, les vésicules peuvent rester intactes, soit comme une entité structurelle complète avec seulement une petite connexion à la membrane plasmique, soit comme un ensemble distinct de matériau « flottant » dans la membrane plasmique. Quelle que soit la voie à court terme prise par une vésicule, la surface totale de la cellule est maintenue par endocytose, qui est abordée ci-dessous.

La sécrétion calcium-dépendante fournit aux cellules un mécanisme de libération de molécules dans l'espace extracellulaire

Toutes les cellules exocrines et de nombreuses cellules endocrines utilisent une sécrétion régulée pour contrôler le moment et la vitesse de libération de leurs vésicules dans l'espace extracellulaire. Le signal qui déclenche la sécrétion d'une substance particulière (par exemple une hormone ou une enzyme digestive) peut être programmé avec précision ou varier de manière continue. Une façon d'obtenir un instant précis pour déclencher la sécrétion est d'utiliser l'activité d'un nerf spécifique. Par exemple, l'enzyme amylase est sécrétée par les cellules acineuses des glandes salivaires en réponse à l'influx nerveux dans les nerfs salivaires. Dans d'autres cas, une hormone peut agir pour stimuler la sécrétion. Un exemple est la régulation de la sécrétion des enzymes digestives du pancréas par l'hormone cholécystokinine (CCK) – voir chapitre 44. De nombreuses sécrétions hormonales sont elles-mêmes régulées par la concentration d'une substance qui circule en continu dans le plasma, qui peut être une autre hormone ou un autre constituant chimique du sang. Par exemple, la concentration en glucose dans le plasma régule la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas.

Pour contrôler l'événement sécrétoire, le signal extracellulaire doit être traduit en un signal intracellulaire qui peut réguler la vitesse à laquelle les vésicules sécrétoires préformées vont fusionner avec la membrane plasmique. Dans de nombreux types de cellules, l'exocytose régulée est déclenchée par une augmentation de la concentration de calcium ionisé dans le cytosol. Cela se produit via deux processus :

1. entrée du calcium à travers les canaux calciques dans la membrane plasmique ;
2. libération du calcium à partir des réserves intracellulaires (principalement le réticulum endoplasmique).

L'entrée des ions calcium dans le cytosol se produit généralement à travers des canaux calciques voltage-dépendants qui s'ouvrent suite à la dépolarisation de la membrane plasmique en réponse à un signal chimique. Le calcium est alors capable de diffuser dans la cellule le long de son gradient électrochimique. Cependant, il peut également être mobilisé à partir des réserves internes suite à l'activation des systèmes récepteurs couplés à la **protéine G** (voir chapitre 6). Dans les deux cas, le calcium libre intracellulaire est augmenté et cela déclenche la fusion des vésicules sécrétoires amarrées avec la membrane plasmique. Lorsque la fusion se produit, un pore est formé qui relie l'espace extracellulaire à l'intérieur de la vésicule. Ce pore constitue une voie de diffusion du contenu de la vésicule dans l'espace extracellulaire (figure 5.12).

De nombreuses cellules sécrétoires sont polarisées de sorte qu'une partie de leur membrane est spécialisée pour recevoir un signal (par exemple une hormone) alors qu'une autre région est adaptée pour permettre la fusion de vésicules sécrétoires. Les cellules acineuses des glandes exocrines (par exemple celles du pancréas) fournissent un exemple clair de cette régionalisation. La surface basolatérale reçoit des signaux chimiques d'hormones circulantes ou de terminaisons nerveuses. Ces signaux activent les récepteurs qui contrôlent la réponse sécrétoire (voir chapitre 6). L'exocytose se produit à la surface apicale des cellules, qui est en communication directe avec le canal sécrétoire.

L'endocytose est utilisée par les cellules pour récupérer des composants de la membrane plasmique et pour absorber des macromolécules de l'espace extracellulaire

Lorsque les cellules subissent une exocytose, leur membrane cellulaire augmente en surface à mesure que la membrane vésiculaire fusionne avec la membrane plasmique. Cette augmentation de la

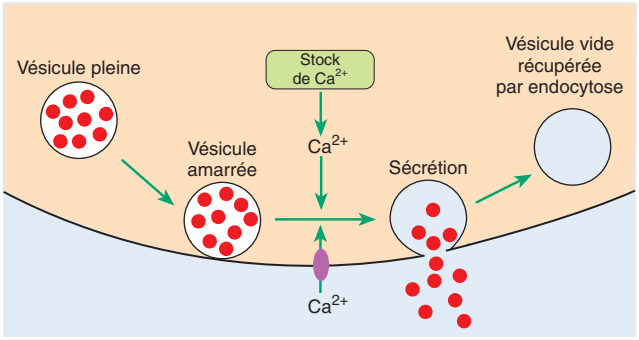


Figure 5.12 Une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire peut déclencher une sécrétion régulée. Dans les cellules exocrines et de nombreuses cellules endocrines, la sécrétion dépend du Ca^{2+} extracellulaire. Après la stimulation, la cellule se dépolarise et cela ouvre les canaux Ca^{2+}. Les ions Ca^{2+} entrent et provoquent la fusion des vésicules amarrées avec la membrane plasmique et libèrent leur contenu. Les ions calcium peuvent également être libérés dans le cytoplasme à partir des réserves intracellulaires pour initier la sécrétion – ce calcium provient principalement du réticulum endoplasmique.

surface est compensée par la récupération de la membrane, processus appelé **endocytose**, dans lequel de petites zones de la membrane plasmique sont pincées pour former des vésicules endocytiques (également appelées vésicules endocytaires). Cette endocytose compensatoire se produit en réponse à des niveaux élevés d'exocytose (par exemple au niveau d'une synapse) et est nécessaire pour maintenir la surface plus ou moins constante. Les vésicules endocytaires sont généralement petites (moins de 150 nm de diamètre) et peuvent contenir des macromolécules dérivées de l'espace extracellulaire.

Toutes les cellules du corps subissent continuellement une récupération membranaire par endocytose, car il s'agit d'un processus important pour la régulation des récepteurs de surface cellulaire. Puisque la formation des vésicules retient une partie du liquide extracellulaire, ce processus est également connu sous le nom de **pinocytose** (*cell drinking*). La pinocytose et l'endocytose sont souvent employées comme termes interchangeables. Certaines protéines et autres macromolécules sont absorbées par le liquide extracellulaire (**endocytose en phase liquide**). Dans d'autres cas, les protéines se lient à des récepteurs de surface spécifiques. Par exemple, le cholestérol nécessaire à la formation de nouvelles membranes est absorbé par les cellules via la liaison de complexes protéine-cholestérol spécifiques (lipoprotéines de basse densité) à un récepteur de surface (**endocytose via un récepteur**). Dans l'endocytose via un récepteur, l'activation d'un récepteur de surface cellulaire provoque des changements structurels dans la protéine du côté cytosolique, qui induisent l'internalisation.

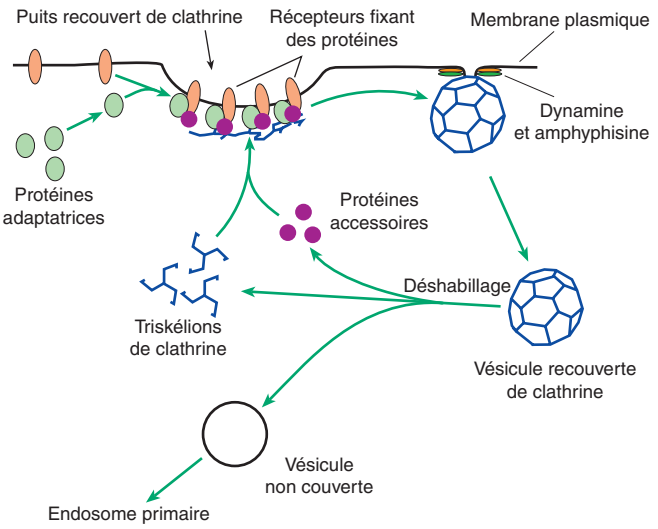


Figure 5.13 Stades de l'endocytose contrôlée par la clathrine. La structure du domaine cytoplasmique d'une protéine de récepteur de surface cellulaire change quand elle se lie à son ligand spécifique. Cette modification est suivie du recrutement de protéines adaptatrices qui lient le récepteur membranaire à l'échafaudage de la clathrine. Les protéines adaptatrices recrutent alors de la clathrine, qui forme un échafaudage moléculaire pour le bourgeonnement vers l'intérieur de la membrane cellulaire. Au fur et à mesure que la clathrine s'assemble en un réseau, la membrane se gonfle dans la cellule pour former une fosse revêtue de clathrine, après quoi la protéine dynamine agit pour séparer cette membrane de la membrane plasmique. La membrane endocytosée est maintenant une vésicule revêtue de clathrine. Une fois séparée de la membrane plasmique, la membrane vésiculaire subit des changements chimiques qui provoquent la dissolution du complexe de clathrine, laissant une vésicule endocytaire, qui est ensuite transformée par la voie appropriée.

Les voies de l'endocytose

L'endocytose se déroule suivant des mécanismes multiples, mais la voie la mieux caractérisée est appelée **endocytose clathrine-dépendante**. Cette forme d'endocytose a plusieurs étapes distinctes qui sont résumées dans la figure 5.13, et, comme son nom l'indique, elle utilise une protéine d'échafaudage appelée clathrine pour fournir un cadre physique qui va aider la membrane à bourgeonner dans la cellule.

Les vésicules endocytaires fusionnent avec de plus grandes vésicules appelées **endosomes**, qui sont situées soit juste sous la membrane plasmique (les endosomes périphériques), soit près du noyau cellulaire (les endosomes périnucléaires). Les endosomes périnucléaires fusionnent avec des vésicules contenant des enzymes lysosomales dérivées de l'appareil de Golgi pour former des endolysosomes. Grâce à un processus de maturation qui implique l'élimination (par bourgeonnement et séparation) des composants membranaires qui doivent être recyclés vers la membrane plasmique, combinée avec l'acidification du contenu des vésicules, les endolysosomes se transforment en lysosomes. L'intérieur des lysosomes est acidifié par l'activité d'une pompe à protons entraînée par l'ATP. Cet environnement acide permet aux enzymes lysosomales de décomposer les macromolécules piégées lors de l'endocytose en leurs acides aminés et sucres constitutifs. Ces petites molécules sont ensuite transportées hors des lysosomes vers le cytosol, où elles peuvent être réincorporées dans des protéines nouvellement synthétisées.

Toutes les molécules endocytosées ne sont pas dégradées par les lysosomes. Certains éléments de la membrane plasmique internalisés lors de l'endocytose sont finalement renvoyés à la membrane plasmique par des vésicules de transport. C'est souvent le cas avec les lipides membranaires, les protéines transporteuses et les récepteurs. En effet, dans de nombreux cas, les cellules régulent le nombre de transporteurs ou de récepteurs actifs en ajustant la vitesse avec laquelle ces protéines sont retirées et réinsérées dans la membrane plasmique. Par exemple, lorsque le corps a besoin de conserver de l'eau, les cellules du canal collecteur du rein augmentent leur perméabilité à l'eau en augmentant la vitesse avec laquelle les canaux aquifères (aquaporines) sont insérés dans la membrane apicale par les vésicules de transport (voir chapitre 39).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

L'endocytose permet de trier les protéines exprimées sur la surface cellulaire en fonction des besoins cellulaires. Par exemple, pendant la croissance (quand les cellules doivent se diviser en réponse à des signaux externes), les récepteurs des facteurs de croissance sont exprimés sur la surface cellulaire, mais à d'autres moments, le nombre de récepteurs est réduit pour supprimer une croissance excessive. Cela explique pourquoi les récepteurs des facteurs de croissance et les protéines endocytaires sont impliqués dans divers cancers.

La phagocytose est importante à la fois pour la défense contre l'infection et pour la récupération du matériau des cellules mortes et mourantes

La phagocytose (« alimentation cellulaire ») est une forme spécialisée d'endocytose dans laquelle de grosses particules (par exemple des bactéries ou des débris cellulaires) sont ingérées par les cellules. Chez les mammifères, cette activité est confinée à des cellules spécialisées appelées **phagocytes**. Les principales cellules qui remplissent cette fonction chez l'homme et d'autres mammifères sont les **neutrophiles** du sang et les **macrophages**, qui sont largement distribués dans tout le corps (voir chapitres 25 et 26). Ensemble, ces cellules forment le **système réticulo-endothélial**.

Contrairement à l'endocytose, la phagocytose n'est déclenchée que lorsque les récepteurs à la surface de la cellule se lient à la particule à engloutir. Les macrophages et les neutrophiles ont tous deux un riche répertoire de récepteurs, mais toute particule revêtue d'un anticorps est avidement ingérée. La phagocytose se produit par l'extension de processus appelés pseudopodes autour de la particule. L'extension des pseudopodes est guidée par le contact entre la particule et la surface cellulaire. Lorsque les pseudopodes ont englouti la particule, un **phagosome** lié à la membrane est formé autour de la particule ; sa taille est déterminée par celle de la particule ingérée. Les phagosomes fusionnent avec les lysosomes pour former des **phagolysosomes**, qui sont capables de digérer le matériel ingéré (figure 5.14) et de transporter ses composants métaboliquement utiles vers le cytosol. Le matériel qui ne peut pas être digéré reste dans le phagocyte comme une particule liée à la membrane appelée un corps résiduel.

Toutes les protéines de surface de la particule étrangère ne sont pas digérées. Certaines sont combinées avec des glycoprotéines de surface cellulaire et insérées dans la membrane plasmique du phagocyte. Cela expose une partie de la protéine étrangère à un examen minutieux par les lymphocytes T, qui sont alors en mesure d'indiquer au système immunitaire d'augmenter la production de l'anticorps approprié (voir chapitre 26).

Bien que les phagocytes jouent un rôle important dans la protection de l'organisme contre l'infection par l'ingestion de bactéries, cette activité est éclipsée par leur rôle dans le piégeage des cellules mourantes et des débris cellulaires. Par exemple, environ 1 % des globules rouges meurent et sont remplacés chaque jour. Cela nécessite que les phagocytes du système réticulo-endothélial ingèrent environ 10^{11} globules rouges chaque jour. Le signal qui déclenche cette réponse semble être un changement dans la composition de la couche externe de la bicouche lipidique. Lorsque les globules rouges vieillissent, la phosphatidylsérine apparaît dans la couche externe (on la trouve normalement dans la couche interne) et induit une élimination par les macrophages de ces cellules sénescentes en dehors de la circulation.

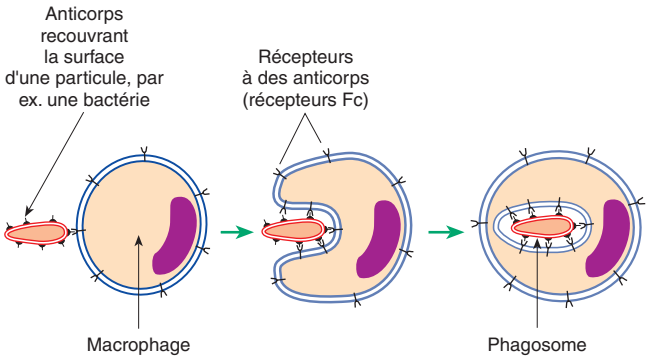


Figure 5.14 Étapes de la phagocytose. Une bactérie ou une autre particule doit d'abord adhérer à la surface d'un phagocyte avant qu'elle puisse être engloutie. Cela est réalisé en liant des récepteurs de surface sur le phagocyte avec des sites de liaison complémentaires sur le microbe (par exemple la région Fc d'anticorps fabriqués par l'hôte – voir chapitre 26). Le microbe est ensuite englouti par une action de type « fermeture à glissière » jusqu'à ce qu'il soit complètement enfermé dans une vacuole avant d'être digéré dans un phagolysosome (non représenté).

Résumé

Les cellules libèrent dans l'espace extracellulaire des substances qu'elles ont synthétisées, au moyen de la sécrétion. Les substances liposolubles telles que les hormones stéroïdiennes sont sécrétées par diffusion à travers la membrane plasmique, mais les molécules hydrosolubles sont sécrétées par exocytose – un processus par lequel les vésicules contenant le matériau sécrétoire fusionnent avec la membrane plasmique pour libérer leur contenu. Deux voies existent : la sécrétion constitutive qui fonctionne pratiquement de façon continue, et la sécrétion régulée qui se produit en réponse à des signaux spécifiques. Le principal signal de la sécrétion régulée est une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire. La membrane vésiculaire qui s'est incorporée dans la membrane plasmique pendant la fusion est ensuite récupérée par endocytose. Des cellules spécialisées (phagocytes) engloutissent les particules étrangères et les débris cellulaires par phagocytose. Le matériel ingéré est digéré dans des vacuoles appelées phagolysosomes.

Liste des termes et concepts clés

Transport de molécules à travers la membrane plasmique

- Les molécules liposolubles sont capables de traverser les membranes lipidiques.
- Les membranes lipidiques sont relativement imperméables aux molécules hydrosolubles.
- Deux groupes de protéines membranaires facilitent le mouvement de l'eau et des molécules hydrosolubles d'un côté à l'autre de la membrane plasmique : les canaux membranaires et les protéines transporteuses.
- Les canaux ioniques permettent le passage d'ions d'un côté à l'autre de la membrane via un pore.
- Les canaux ioniques montrent une sélectivité pour des ions spécifiques. Ils sont nommés d'après les principaux ions auxquels ils sont perméables.
- Les molécules transporteuses permettent à des molécules relativement grosses de passer d'un côté à l'autre de la membrane en se liant à une molécule sur une face de la membrane et en subissant un changement conformationnel pour la libérer de l'autre.
- Les molécules transporteuses présentent une stéréosélectivité pour les molécules qu'elles sont capables de transporter.

Transport actif et passif à travers les membranes cellulaires

- Le transport passif se produit lorsque les molécules et les ions traversent la membrane plasmique par diffusion le long de leurs gradients électrochimiques.
- Le transport passif peut être relayé par des canaux ioniques ou par des molécules transporteuses.
- Le mouvement net des ions à travers la membrane via les canaux ioniques se fait toujours le long d'un gradient électrochimique via un pore. C'est un exemple de transport passif.
- Le transport actif se produit lorsqu'une cellule transporte un ion ou une molécule contre le gradient électrochimique dominant.
- Le transport actif nécessite la dépense d'énergie métabolique, directement ou indirectement.
- La pompe à sodium est une protéine transporteuse qui hydrolyse l'ATP pour fournir l'énergie nécessaire au déplacement du Na^+ contre le gradient électrochimique dominant. C'est un exemple de transport actif primaire.
- L'utilisation du gradient de Na^+ pour fournir l'énergie nécessaire pour déplacer une autre molécule (par exemple le glucose) contre son gradient de concentration est appelée transport actif secondaire.
- Les cellules utilisent plusieurs transporteurs en combinaison pour réguler la concentration intracellulaire de certains ions. Ainsi, la concentration intracellulaire des ions calcium est régulée par l'échange Na^+/Ca^{2+}, par une pompe de Ca^{2+}, et par captation dans les réserves intracellulaires.
- Le pH intracellulaire est régulé par de nombreux mécanismes, y compris l'échange Na^+/H^+, le cotransport Na^+–HCO_3^- et l'échange Cl^-–HCO_3^-.

Potentiel membranaire

- L'activité de la pompe à sodium permet aux cellules d'accumuler des ions potassium.
- Le gradient de potassium résultant donne lieu à une différence de potentiel à travers la membrane plasmique où l'intérieur de la cellule est négatif par rapport à l'extérieur.
- À tout instant, le potentiel membranaire est déterminé par les gradients ioniques à travers la membrane plasmique et par le nombre et les types de canaux ioniques ouverts.
- Le potentiel membranaire d'une cellule au repos varie avec le type de cellule mais se situe généralement entre –40 et –90 mV.
- La direction dans laquelle les ions et les molécules chargées diffusent à travers la membrane cellulaire est déterminée par leurs gradients électrochimiques.
- Le gradient électrochimique d'une molécule ou d'un ion est déterminé par le gradient de concentration de la molécule ou de l'ion en question, sa charge électrique et le potentiel membranaire.
- Le gradient électrochimique peut être calculé à partir de la différence entre le potentiel d'équilibre de l'ion en question et le potentiel membranaire.
- L'activité de nombreuses cellules est régie par les changements de leur potentiel membranaire, qui sont déterminés par l'ouverture ou la fermeture de divers canaux ioniques.
- Les canaux ioniques peuvent être ouverts à la suite de la liaison d'une substance chimique (canaux ligand-dépendants) ou à la suite de la dépolarisation de la membrane cellulaire (canaux voltage-dépendants).

Sécrétion, endocytose et phagocytose

- La sécrétion est le processus par lequel les cellules libèrent des matériaux nouvellement synthétisés dans l'espace extracellulaire.
- La sécrétion de substances liposolubles telles que les hormones stéroïdiennes se produit par diffusion à travers la membrane cellulaire.
- Les petites molécules hydrosolubles et les macromolécules sont sécrétées par exocytose, un processus par lequel les vésicules contenant le matériel sécrété fusionnent avec la membrane cellulaire pour libérer leur contenu.
- La sécrétion peut être constitutive, c'est-à-dire qu'elle fonctionne pratiquement de façon continue, ou elle peut être déclenchée par un signal spécifique.
- Lorsque la sécrétion est initiée par un agoniste ou une modification du potentiel membranaire, elle entraîne une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire qui déclenche alors le processus d'exocytose.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- La membrane vésiculaire qui s'est incorporée dans la membrane plasmique pendant la fusion est récupérée plus tard par endocytose.
- Des cellules spécialisées appelées phagocytes engloutissent des particules étrangères et des débris cellulaires.
- Le processus de phagocytose est déclenché lorsque les récepteurs de la surface cellulaire reconnaissent des protéines spécifiques à la surface d'une particule étrangère.
- Après l'internalisation, le matériel ingéré est digéré dans des vacuoles appelées phagolysosomes.

Lectures recommandées

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., 2014. *Molecular Biology of the Cell*. (6th edn), Chapters 11–13. Garland, New York.
Karp, G., 2018. Biologie cellulaire et moléculaire, 4e éd. De Boeck Université, Bruxelles.
Kew, J., Davies, C. (Eds.), 2010. Ion channels : From structure to function. Oxford University Press, Oxford.
Marieb, E.N., 2018. Biologie humaine. Principe d'anatomie et de physiologie + Travaux dirigés, 8e éd. Pearson Éducation, Paris.
Martini, F.H., 2018. Biologie humaine : une approche visuelle. Pearson Éducation, Paris.
Voet, D., 2016. Biochimie, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 6

Principes de la signalisation cellulaire

Sommaire

6.1 Introduction 86

6.2 Les cellules utilisent des signaux chimiques diffusibles pour la signalisation paracrine, endocrine et synaptique 87

6.3 Les signaux chimiques sont détectés par des molécules de récepteurs spécifiques 89

6.4 Activation du second messager des cascades de signalisation 93

6.5 Certains médiateurs locaux sont synthétisés selon les besoins 96

6.6 Les hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes se lient aux récepteurs intracellulaires pour réguler la transcription génique 99

6.7 Les cellules utilisent des molécules de surface cellulaire spécifiques pour s'assembler en tissus 100

6.8 Les jonctions communicantes permettent l'échange de petites molécules et d'ions entre cellules voisines 100

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Le besoin de signalisation cellulaire
- Les différents rôles de la signalisation paracrine, endocrine et synaptique
- Comment les récepteurs de la membrane plasmique régulent l'activité des cellules cibles
- Les rôles de l'AMP cyclique et de l'inositol trisphosphate (IP_3) en tant que seconds messagers
- Les rôles des lipides d'inositol et des protéines G monomériques dans la signalisation cellulaire
- Comment les hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes contrôlent l'expression des gènes via les récepteurs intracellulaires
- Le rôle des protéines de surface cellulaire dans l'adhésion cellulaire et la reconnaissance cellulaire
- Les fonctions des jonctions communicantes entre les cellules

6.1 Introduction

Les cellules individuelles sont spécialisées pour effectuer des fonctions physiologiques spécifiques telles que la sécrétion ou la contraction. Pour coordonner leurs activités, elles ont besoin de recevoir et de transmettre des signaux de toutes sortes. Comme la membrane plasmique forme une barrière entre les composants de la signalisation intracellulaire et l'environnement extracellulaire, différents mécanismes se sont mis en place pour contourner cela. Ces adaptations se répartissent en cinq groupes :

1. la génération de signaux chimiques diffusibles ;
2. l'expression de récepteurs dans la membrane plasmique capables de véhiculer les signaux externes à travers la membrane plasmique ;
3. un contact direct entre les protéines de la membrane plasmique des cellules adjacentes ;
4. un contact cytoplasmique direct via des jonctions communicantes ;
5. l'utilisation de signaux générés par une cellule elle-même à des stades de développement particuliers.

Les signaux chimiques diffusibles permettent aux cellules de communiquer à distance, tandis que le contact direct entre cellules est particulièrement important dans la reconnaissance des cellules durant le développement et pendant le passage des lymphocytes à travers les tissus (diapédèse – voir chapitre 25). Le contact cytoplasmique direct entre les cellules voisines via des jonctions communicantes (ou *jonctions gap*) permet le couplage électrique des cellules et joue un rôle important dans la propagation de l'excitation entre les cellules musculaires cardiaques adjacentes. Il permet également l'échange direct de signaux chimiques entre cellules adjacentes.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

6.2 Les cellules utilisent des signaux chimiques diffusibles pour la signalisation paracrine, endocrine et synaptique

Les cellules libèrent une variété de signaux chimiques. Certains sont des médiateurs locaux qui agissent sur les cellules voisines, atteignant leurs cibles par diffusion sur des distances relativement courtes (jusqu'à quelques millimètres). Cela s'appelle la **signalisation paracrine**. Lorsque la substance chimique sécrétée agit également sur les cellules qui l'ont sécrétée, le signal est dit être un **signal autocrine**. Fréquemment, les substances sont sécrétées dans le sang par des glandes spécialisées – les **glandes endocrines** – pour agir sur divers tissus dans l'organisme. Les substances chimiques sécrétées elles-mêmes sont appelées **hormones**. Enfin, les cellules nerveuses libèrent des substances chimiques à leurs terminaisons pour agir sur les cellules avec lesquelles elles sont en contact. C'est ce qu'on appelle la **signalisation synaptique**.

Signaux chimiques locaux – sécrétions paracrines et autocrines

Les sécrétions paracrines proviennent de cellules individuelles plutôt que d'un groupe de cellules similaires ou d'une glande endocrine spécifique. Elles agissent sur des cellules proches du point de sécrétion et ont un effet local (figure 6.1a). Les molécules de signalisation sont rapidement détruites par des enzymes extracellulaires ou par absorption dans les cellules cibles. Par conséquent, très peu de matériel sécrété entre dans le sang. Pour cette raison, elles sont parfois appelées hormones locales.

Un exemple de signalisation paracrine est fourni par les mastocytes qui se trouvent dans les tissus conjonctifs de tout le corps. Ceux-ci possèdent de grands granules sécrétoires qui contiennent de l'histamine sécrétée en réponse à une lésion ou une infection. L'histamine sécrétée dilate les artérioles locales, ce qui entraîne une augmentation du flux sanguin local. De plus, l'histamine augmente la perméabilité des capillaires voisins aux protéines telles que les **immunoglobulines**. Cependant, cette augmentation de la perméabilité capillaire doit être locale et non généralisée, sinon il y aurait une fuite significative de protéines du plasma dans le liquide interstitiel, ce qui pourrait entraîner une défaillance circulatoire (voir chapitre 40). Les mastocytes sécrètent également de petits peptides qui sont libérés avec l'histamine pour favoriser l'invasion du tissu lésé par les globules blancs – les phagocytes et les éosinophiles. Ces actions font partie de la réponse inflammatoire et jouent un rôle important dans l'arrêt de la propagation de l'infection (voir chapitre 26).

La réponse inflammatoire est également associée à une augmentation de la synthèse et de la sécrétion d'un groupe de médiateurs chimiques locaux appelés les prostaglandines (voir paragraphe 6.5). Les prostaglandines sécrétées par une cellule agissent sur les cellules voisines pour les stimuler à produire plus de prostaglandines. C'est un autre exemple de signalisation paracrine. De plus, la prostaglandine sécrétée stimule davantage la production de prostaglandines par la cellule qui a initié la réponse. Ici, la prostaglandine agit comme un **signal autocrine**. Cette action autocrine amplifie le signal initial et peut l'aider à se propager à travers une population de cellules, assurant ainsi une mobilisation rapide des défenses de l'organisme en réponse à une lésion ou une infection.

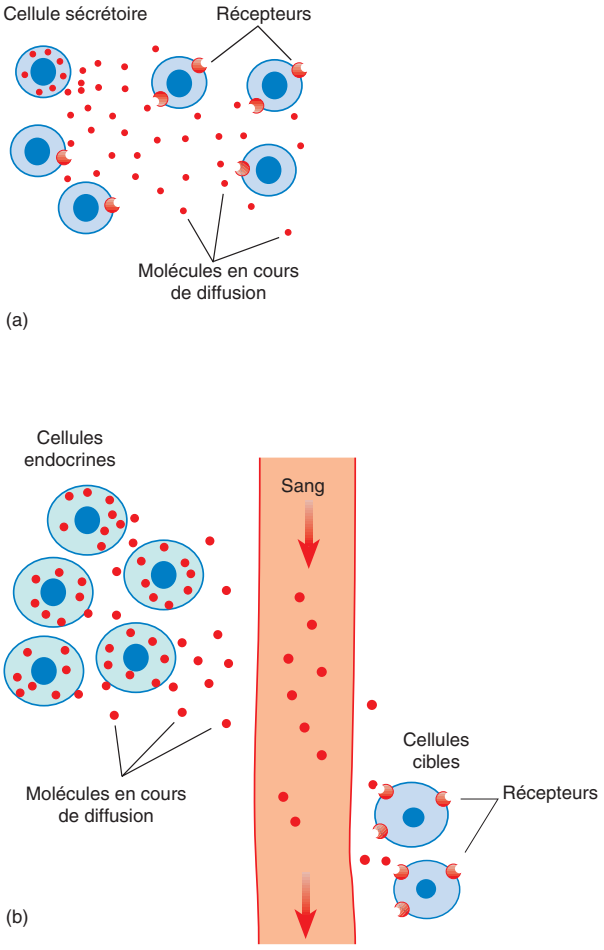


Figure 6.1 Une comparaison entre la signalisation paracrine et endocrine. (a) Schéma illustrant la sécrétion paracrine. La cellule sécrétante libère une molécule de signalisation (par exemple une prostaglandine) dans le liquide extracellulaire à partir duquel elle atteint les récepteurs des cellules voisines par diffusion. (b) Les principales caractéristiques de la signalisation endocrinienne. Les cellules endocrines sécrètent une hormone dans l'espace extracellulaire en quantité suffisante pour qu'elle pénètre dans la circulation sanguine d'où elle peut être distribuée vers d'autres tissus. Les tissus cibles peuvent être à une distance considérable des cellules sécrétantes.

Les sécrétions hormonales fournissent un moyen de signalisation diffuse et à longue distance pour contrôler l'activité des tissus distants

Les hormones jouent un rôle important et essentiel dans la régulation de nombreux processus physiologiques et leur fonctionnement sera abordé longuement dans les chapitres suivants. Ici, leur rôle en tant que signaux cellulaires ne sera analysé qu'en termes généraux.

Les cellules endocrines synthétisent les hormones et les sécrètent dans l'espace extracellulaire, d'où elles peuvent diffuser

dans le sang. Une fois dans la circulation générale, une hormone sera distribuée dans tout le corps et est ainsi capable d'influencer l'activité des tissus éloignés de la glande qui l'a sécrétée. À cet égard, les hormones diffèrent des médiateurs chimiques locaux. La sécrétion et la distribution des hormones sont illustrées schématiquement dans la figure 6.1b.

Les glandes endocrines sécrètent des hormones en réponse à une variété de signaux.

1. Elles peuvent répondre à la concentration de certains constituants du sang. Par exemple, la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans est contrôlée par la concentration de glucose dans le sang.
2. Les niveaux circulants d'autres hormones peuvent réguler étroitement l'activité des glandes endocrines. C'est le cas de la sécrétion des hormones sexuelles des ovaires (œstrogènes) et des testicules (testostérone), qui répondent aux signaux hormonaux de l'**hypophyse antérieure**.
3. Elles peuvent être directement contrôlées par l'activité des nerfs. C'est ainsi que la sécrétion d'ocytocine de l'**hypophyse postérieure** est contrôlée pendant la **lactation**.

Puisque les hormones sont distribuées dans tout le corps par la circulation, elles sont capables d'affecter des populations de cellules largement dispersées. Les hormones de l'hypothalamus (une petite région dans la base du cerveau) sont une exception importante à cette règle. Ces hormones sont sécrétées dans les vaisseaux sanguins porte hypophysaires en quantités infimes et se déplacent de quelques millimètres jusqu'à l'hypophyse antérieure, où elles contrôlent la sécrétion des hormones antéhypophysaires (voir chapitre 21). Alors que les cellules sont exposées à presque toutes les hormones sécrétées dans le flux sanguin, une cellule particulière ne répondra à une hormone que si elle possède des récepteurs du type approprié (voir paragraphe 6.3). Ainsi, la capacité d'une cellule de répondre à une hormone particulière dépend du fait qu'elle possède le bon type de récepteur. Cette signalisation diffuse est magnifiquement adaptée pour réguler une grande variété d'activités cellulaires dans différents tissus.

Comme les glandes endocrines sécrètent leurs produits dans la circulation générale, les concentrations des diverses hormones dans le sang sont généralement très faibles, typiquement entre 10^{-6} et 10^{-9} mol.l^{-1}. Cela signifie que les récepteurs doivent se lier aux hormones de façon très efficace. Pour cette raison, les récepteurs doivent avoir une forte affinité pour leur hormone spécifique.

Comparés aux signaux véhiculés par les cellules nerveuses (signalisation synaptique), les effets des hormones sont généralement relativement lents (de quelques secondes à quelques heures). Néanmoins, les effets des hormones peuvent être très durables, comme dans le contrôle de la croissance (voir chapitre 51). Peut-être l'exemple le plus frappant d'un changement permanent déclenché par une hormone est l'effet de la testostérone sur le développement du système reproducteur masculin. En son absence, un fœtus génétiquement masculin ne développera pas les organes génitaux masculins (voir chapitre 50).

La différence entre les signalisations endocrine et paracrine dépend fondamentalement de la quantité de signal chimique sécrétée. Si des quantités suffisantes d'une molécule de signalisation sont sécrétées pour qu'elle pénètre dans le sang, elle est utilisée comme hormone. Si, toutefois, les quantités sécrétées sont suffisantes uniquement pour affecter les cellules voisines, le signal chimique agit comme un signal paracrine. Par conséquent, une substance peut être une hormone dans une situation et un signal paracrine dans une autre. Par exemple, le peptide somatostatine se trouve dans l'hypothalamus. Il est sécrété dans les vaisseaux sanguins porte hypophysaires ; ceux-ci le transportent vers l'hypophyse antérieure, où il agit pour empêcher la libération de l'hormone de croissance (voir chapitre 21). Comme la somatostatine est entrée dans le sang pour être transportée vers son tissu cible, elle agit comme une hormone. La somatostatine est également présente dans les cellules D de la muqueuse gastrique. Elle est sécrétée lorsque la concentration d'ions hydrogène dans l'estomac augmente pour inhiber la sécrétion de gastrine par les cellules G adjacentes. (La gastrine est l'hormone qui stimule la sécrétion d'acide par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique – voir chapitre 44.) Dans cette situation, la somatostatine agit sur les cellules voisines comme un signal paracrine plutôt que comme une hormone.

La signalisation rapide sur de longues distances est accomplie par les cellules nerveuses

Les signaux chimiques rapides qui sont libérés dans l'espace extracellulaire et doivent diffuser sur une longue distance pour atteindre leurs cellules cibles ont deux inconvénients :

- leur effet ne peut pas être limité à une cellule individuelle ;
- leur vitesse de signalisation est relativement lente, en particulier s'il y a une grande distance entre la cellule sécrétrice et sa cible.

Dans de nombreuses situations, ces facteurs ne sont pas importants, mais il y a des circonstances dans lesquelles la signalisation doit être à la fois rapide (survenant en quelques millisecondes) et focalisée. Par exemple, pendant la locomotion, différents groupes de muscles sont mis en jeu à différents moments pour assurer un mouvement coordonné des membres. Ce type de signalisation rapide est effectué par les cellules nerveuses. Le contact entre la terminaison nerveuse et la cellule cible s'appelle une **synapse**, et le processus global s'appelle signalisation synaptique.

Pour remplir leur rôle, les cellules nerveuses doivent établir un contact direct avec leurs cellules cibles. Elles le font via des extensions longues, minces, ressemblant à des cheveux, appelée **axones**. Chaque cellule nerveuse donne un seul axone, qui peut se ramifier pour être en contact avec un certain nombre de cibles différentes. Comme les axones peuvent s'étendre sur des distances considérables (parfois supérieures à 1 mètre), les cellules nerveuses doivent être capables de transmettre leurs signaux à des vitesses relativement élevées. Cela est réalisé au moyen d'un signal électrique (un **potentiel d'action**) qui se déplace le long de l'axone depuis le corps de la cellule jusqu'à son extrémité (la **terminaison nerveuse**). Quand un potentiel

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

d'action atteint une terminaison nerveuse, il déclenche la libération d'une petite quantité d'une substance chimique (un neurotransmetteur), qui agit alors sur la cellule cible. La terminaison nerveuse est généralement très proche de sa cible, et donc le neurotransmetteur libéré par la terminaison nerveuse doit diffuser sur une très courte distance (environ 20 nm) pour atteindre son lieu d'action. Puisque les récepteurs du neurotransmetteur sont situés à proximité immédiate de la terminaison nerveuse, seules de très petites quantités de neurotransmetteurs sont nécessaires pour activer la cellule cible et les cellules voisines ne seront pas affectées. La combinaison de la signalisation électrique et d'un temps de diffusion très court permet donc une activation rapide et focalisée de la cible. Les caractéristiques essentielles de la signalisation synaptique sont résumées dans la figure 6.2. L'organisation et les propriétés des cellules nerveuses et des synapses seront plus amplement discutées au chapitre 7.

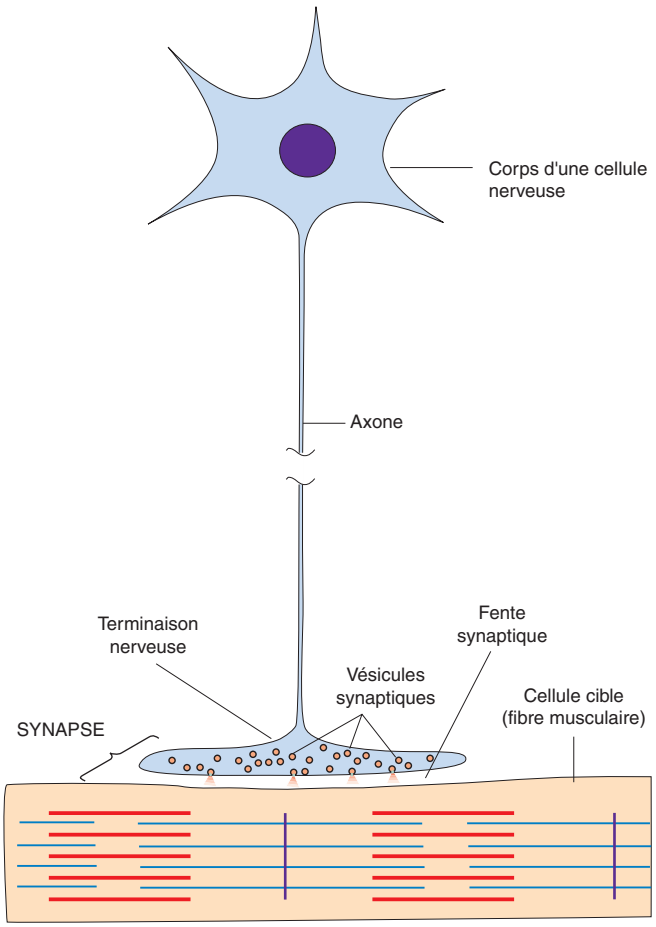


Figure 6.2 La signalisation synaptique est effectuée par les cellules nerveuses. Les signaux électriques (potentiels d'action) provenant du corps cellulaire passent le long de l'axone et déclenchent la sécrétion d'une molécule de signalisation par la terminaison nerveuse. Comme la terminaison nerveuse est très proche de la cellule cible (dans ce cas, une fibre musculaire squelettique), le signal est très localisé. La jonction entre la cellule nerveuse et sa cible s'appelle une synapse.

Les molécules de signalisation ont une structure très diverse

Les signaux chimiques employés par les cellules sont très divers. Les cellules utilisent à la fois des molécules hydrosolubles et des molécules hydrophobes pour la signalisation. Certains, comme le monoxyde d'azote et l'acide γ-aminobutyrique (GABA), ont une petite masse moléculaire ($M_r \approx 100$), tandis que d'autres sont des molécules beaucoup plus grandes telles que l'hormone de croissance (qui contient 191 acides aminés reliés entre eux : $M_r \approx 21\,500$).

De nombreuses molécules de signalisation chimique sont stockées dans des vésicules liées à la membrane avant la sécrétion par exocytose (voir chapitre 5). C'est le cas de nombreuses hormones (par exemple l'adrénaline et la vasopressine) et de neurotransmetteurs (par exemple l'acétylcholine). D'autres molécules de signalisation sont si solubles dans les lipides qu'elles ne peuvent pas être stockées seules dans des vésicules, mais doivent être stockées liées à une protéine de stockage spécifique. C'est le cas de l'hormone thyroïdienne. Enfin, certains médiateurs chimiques sont sécrétés dès lors de leur synthèse. Cela arrive avec les hormones stéroïdiennes et les prostaglandines. Comme les hormones liposolubles (hormone thyroïdienne et stéroïdes) ne sont pas très solubles dans l'eau, elles sont transportées vers leurs tissus cibles sous forme liée aux protéines plasmatiques. Le tableau 6.1 énumère les principales familles de molécules de signalisation et leurs principaux modes d'action.

Résumé

Afin de coordonner leurs activités, les cellules doivent envoyer et recevoir des signaux de divers types. Elles le font de trois façons principales : par la sécrétion de signaux chimiques spécifiques, par le contact direct cellule-cellule et par des jonctions communicantes. Les signaux chimiques diffusibles atteignent leurs cibles par diffusion locale (signalisation paracrine) ou via la circulation sanguine (signalisation endocrine). Dans chaque cas, ils influencent l'activité de certaines populations de cellules. Cependant, les signaux chimiques diffusibles peuvent également être très localisés et ciblés dans leurs effets (comme dans la signalisation synaptique). La taille des signaux chimiques varie de petites molécules hautement diffusibles à de grandes protéines. Les molécules de signalisation hydrosolubles sont sécrétées par exocytose (par exemple l'acétylcholine), tandis que les molécules liposolubles sont sécrétées par diffusion à travers la membrane plasmique (par exemple les prostaglandines).

6.3 Les signaux chimiques sont détectés par des molécules de récepteurs spécifiques

Les cellules sont exposées à une grande variété de signaux chimiques et doivent disposer d'un moyen de détecter les signaux qui leur sont destinés. Elles le font au moyen de molécules appelées **récepteurs**, qui sont spécifiques pour des signaux chimiques

Tableau 6.1 Exemples de molécules de signalisation utilisées dans la communication cellule-cellule

Classe de molécule	Exemple	Rôle physiologique et mode d'action
A. Molécules de signalisation sécrétées par fusion de vésicules liées à la membrane (exocytose)		
Ester	Acétylcholine	Molécule de signalisation synaptique ; ouvre les canaux ioniques ligand-dépendants ; active également les récepteurs liés à la protéine G
Acide aminé	Glycine	Molécule de signalisation synaptique ; ouvre un type spécifique de canal ionique ligand-dépendant
	Glutamate	Molécule de signalisation synaptique ; affecte les canaux ioniques ligand-dépendants spécifiques ; active également les récepteurs liés à la protéine G
Amine (bioamine)	Adrénaline (épinéphrine)	Hormone ; une grande variété d'effets ; agit via les récepteurs liés à la protéine G
	5-Hydroxytryptamine (5-HT, sérotonine)	Médiateur local et molécule de signalisation synaptique ; agit via les récepteurs liés à la protéine G et active les canaux ioniques
	Histamine	Médiateur local ; agit via les récepteurs liés à la protéine G
Peptide	Somatostatine	Hormone et médiateur local ; inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance par l'antéhypophyse via les récepteurs liés à la protéine G ; inhibe également la sécrétion de gastrine par l'estomac
	Vasopressine (hormone antidiurétique [ADH])	Hormone ; augmente la réabsorption d'eau par les canaux collecteurs du rein via un récepteur lié à la protéine G
Protéine	Insuline	Hormone ; active un récepteur catalytique dans la membrane plasmique ; augmente l'absorption du glucose par le foie, la graisse et les cellules musculaires
	Hormone de croissance	Hormone ; active une tyrosine kinase non-récepteur dans la cellule cible
B. Molécules de signalisation pouvant diffuser à travers la membrane plasmique		
Stéroïde	Œstradiol-17β	Hormone ; se lie aux récepteurs nucléaires ; le complexe hormone-récepteur régule l'expression des gènes
Hormone thyroïdienne	Tri-iodothyronine (T_3)	Hormone ; se lie aux récepteurs nucléaires ; le complexe hormone-récepteur régule l'expression des gènes
Eicosanoïde	Prostaglandine E_2 (PGE_2)	Médiateur local ; diverses actions sur de nombreux tissus ; active les récepteurs liés à la protéine G dans la membrane plasmique
Gaz inorganique	Monoxyde d'azote	Médiateur local ; agit en se liant à la guanylyl cyclase dans la cellule cible

particuliers. Par exemple, un récepteur à l'acétylcholine se lie à l'acétylcholine mais ne se lie pas à l'adrénaline, à l'histamine ou au monoxyde d'azote. Lorsqu'un récepteur a détecté un signal chimique, il initie une réponse cellulaire appropriée. Le lien entre la détection du signal et la réponse est appelé **transduction**. Les ligands qui se lient à un récepteur particulier et l'activent sont appelés **agonistes**, tandis que les médicaments qui bloquent l'effet d'un agoniste sont appelés **antagonistes**.

Tous les récepteurs sont des protéines et beaucoup sont situés dans la membrane plasmique où ils sont capables de se lier aux molécules de signalisation hydrosolubles qui sont présentes dans le liquide extracellulaire. Les molécules de signalisation hydrophobes telles que les hormones stéroïdiennes peuvent traverser la membrane plasmique et se lient aux récepteurs cytoplasmiques et nucléaires. Enfin, certains organites intracellulaires possèdent des récepteurs pour les molécules synthétisées dans la cellule (seconds messagers, abordés plus loin dans ce chapitre).

Ces dernières années, il est devenu évident qu'une seule cellule peut posséder de nombreux types différents de récepteurs, de sorte qu'elle est capable de répondre à une variété de signaux extracellulaires. La réponse d'une cellule à un signal spécifique dépend des récepteurs activés. Par conséquent, un médiateur chimique particulier peut produire des réponses différentes dans différents types de cellules. Par exemple, l'acétylcholine libérée des terminaisons des fibres nerveuses motrices sur le muscle squelettique provoque la contraction du muscle, mais lorsque l'acétylcholine est libérée des terminaisons du nerf vague, elle ralentit la fréquence à laquelle le cœur bat (fréquence cardiaque). L'acétylcholine a des effets différents dans ces deux tissus car elle agit sur des récepteurs différents. Les récepteurs de l'acétylcholine du muscle squelettique sont connus sous le nom de **récepteurs nicotiniques** parce que la nicotine, un alcaloïde, peut également les activer, tandis que ceux du cœur ont une structure différente et sont appelés **récepteurs muscariniques** puisqu'ils peuvent être activés par une autre substance chimique, la muscarine.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Comment les récepteurs contrôlent-ils l'activité des cellules cibles ?

Les cellules répondent aux signaux chimiques en initiant une réponse physiologique appropriée. Ce processus est appelé *transduction*. Il y a quatre mécanismes fondamentaux par lesquels l'activation d'un récepteur peut modifier l'activité d'une cellule (figure 6.3).

- Premièrement, il peut ouvrir un canal ionique lié et transmettre le signal par une modification du potentiel membranaire, ou par l'entrée d'ions calcium (qui ont des fonctions de signalisation spécifiques indépendantes de leur effet sur le potentiel membranaire).
- Deuxièmement, il peut activer une enzyme liée à la membrane (un récepteur catalytique).

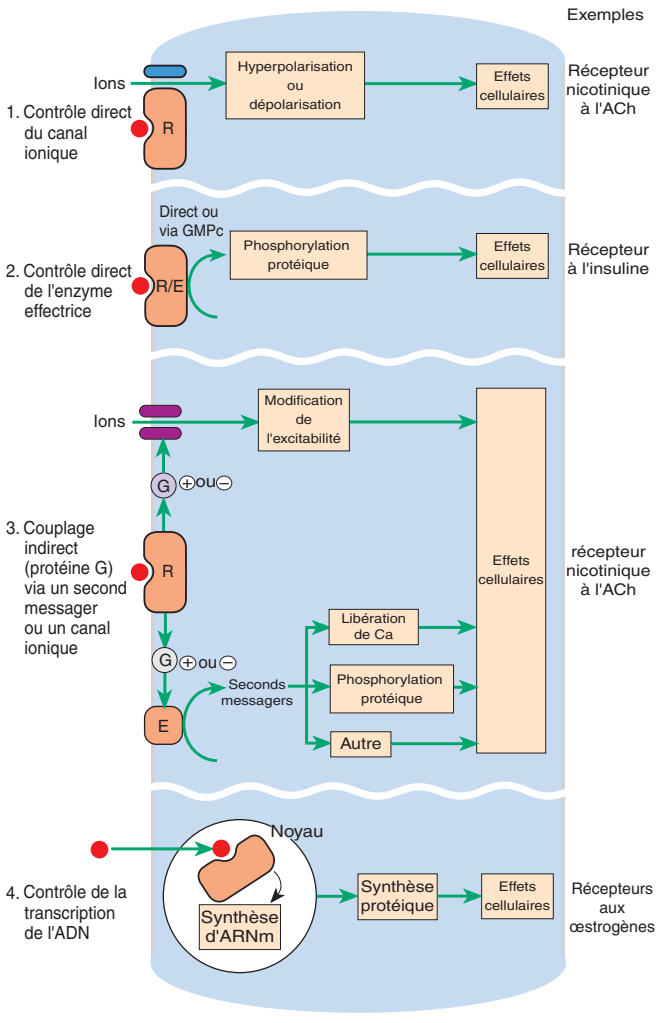


Figure 6.3 Schéma montrant les principales façons dont les signaux chimiques affectent leurs cellules cibles. Des exemples de chaque type de couplage sont montrés au bas de la figure. R : récepteur ; E : enzyme ; G : protéine G ; + indique une activité accrue ; – indique une activité réduite. (D'après la fig. 2.3 de H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter (1995) Pharmacology, 3rd ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh.)

- Troisièmement, il peut activer un récepteur lié à la protéine G qui peut moduler un canal ionique ou modifier la concentration intracellulaire d'une substance chimique spécifique appelée **second messager** – la molécule de signalisation d'origine est le premier messager.
- Enfin, le signal peut agir sur un récepteur intracellulaire pour moduler la transcription de gènes spécifiques.

Modulation des canaux ioniques

De nombreux récepteurs sont directement couplés aux canaux ioniques. Ces complexes récepteur-canal sont appelés **canaux ioniques ligand-dépendants** (voir chapitre 5) et ils sont utilisés par les cellules pour réguler un grand nombre de fonctions. En général, les canaux ligand-dépendants s'ouvrent pendant une courte période après la liaison de leur agoniste spécifique, ce qui modifie de manière transitoire le potentiel membranaire de la cellule cible et module ainsi son activité physiologique. Dans certains cas, une modification du potentiel membranaire de la cellule cible est la réponse finale. C'est la situation lorsqu'une cellule nerveuse inhibe l'activité d'une autre (voir chapitre 7). Plus souvent, le changement du potentiel de la membrane déclenche un autre événement. Ainsi, dans de nombreux cas, l'activation des canaux ioniques ligand-dépendants provoque la dépolarisation de la cellule cible. Cette dépolarisation active alors les canaux ioniques voltage-dépendants qui déclenchent la réponse cellulaire appropriée. De cette façon, l'activation d'un canal ionique ligand-dépendant peut être utilisée pour contrôler l'activité des plus grandes cellules.

Cette séquence d'événements est illustrée par l'effet stimulant de l'acétylcholine sur la sécrétion d'adrénaline par les cellules chromaffines de la glande surrénale. L'acétylcholine libérée par les terminaisons du nerf splanchnique se lie aux récepteurs nicotiniques sur la membrane plasmique des cellules chromaffines. Cela augmente la perméabilité de la membrane aux ions sodium (Na^+), provoquant la dépolarisation de la membrane. La dépolarisation entraîne l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants, permettant aux ions calcium de se déplacer le long de leur gradient de concentration vers l'intérieur la cellule via ces canaux. La concentration de Ca^{2+} intracellulaire augmente et déclenche la sécrétion d'adrénaline. Cette séquence complexe d'événements est résumée dans la figure 6.4.

Activation des récepteurs catalytiques

Les **récepteurs catalytiques** sont des protéines kinases liées à la membrane qui deviennent activées lorsqu'elles se lient à leur ligand spécifique. (Une kinase est une enzyme qui ajoute un groupe phosphate à son substrat, qui peut être une autre enzyme.) Un exemple typique d'un récepteur catalytique est le récepteur de l'insuline qui se trouve dans les cellules hépatiques, musculaires et adipeuses. Ce récepteur est activé lorsqu'il se lie à l'insuline et, à son tour, il active d'autres enzymes en ajoutant un groupe phosphate aux résidus tyrosine. Par conséquent, ces récepteurs sont

appelés récepteurs tyrosine kinases. Dans le cas du récepteur de l'insuline, l'activation entraîne une augmentation de l'activité des enzymes concernées qui aboutit à une augmentation de la vitesse d'absorption du glucose. De nombreux récepteurs d'hormone peptidique et de facteur de croissance sont des kinases spécifiques à la tyrosine.

Récepteurs couplés à des protéines G

Les protéines G relient directement l'activation du récepteur au contrôle d'un second messager. Les seconds messagers sont synthétisés en réponse à l'activation de récepteurs spécifiques pour transmettre le signal de la membrane plasmique à des enzymes particulières (par exemple l'AMP cyclique) ou des récepteurs intracellulaires (par exemple l'inositol trisphosphate [IP_3]). La séquence d'événements reliant le changement de concentration du second messager à la réponse finale est appelée une **cascade de signalisation**.

Les protéines régulatrices de liaison au GTP, ou protéines G, sont une classe spécifique de protéines régulatrices liées à la membrane et qui sont activées lorsqu'un récepteur se lie à son ligand spécifique. Les protéines G liées au récepteur ont trois sous-unités (α, β et γ), chacune ayant une composition en acides aminés différente. Elles sont donc appelées **protéines G hétérotrimériques**. Lorsque la plus grande sous-unité (la sous-unité α) lie le GDP, les trois sous-unités s'associent. L'activation d'un récepteur lié à la protéine G a pour résultat que la protéine G échange un GDP lié pour un GTP, ce qui provoque la dissociation de la protéine G en deux parties : la sous-unité α et la sous-unité complexe βγ. Les sous-unités α et βγ peuvent ensuite migrer latéralement dans la membrane plasmique pour moduler l'activité des canaux ioniques ou des enzymes liées à la membrane (figure 6.5). Il existe de nombreux types différents de protéines G hétérotrimériques, mais ceux-ci agissent tous comme des commutateurs biochimiques : ils peuvent moduler l'activité d'un canal ionique ou modifier la vitesse

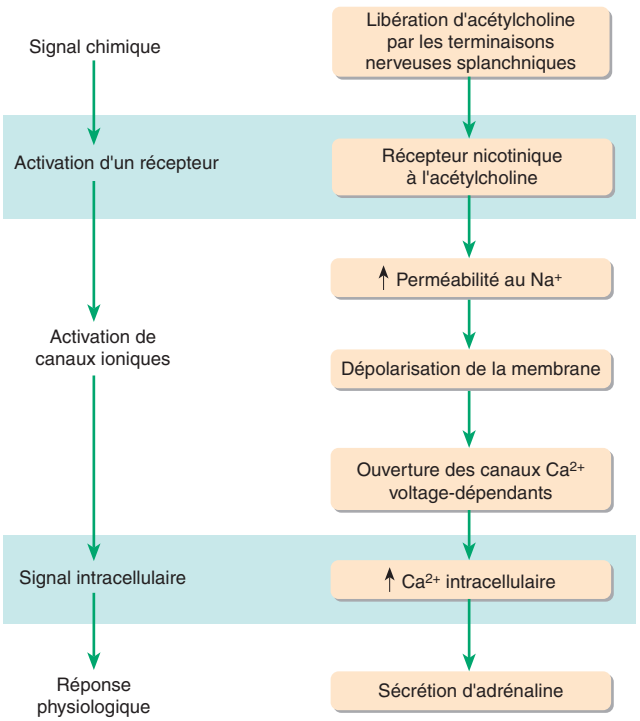


Figure 6.4 La séquence d'événements qui lie l'activation d'un récepteur nicotinique à la sécrétion de l'hormone adrénaline par les cellules chromaffines surrénales. L'acétylcholine se lie à un récepteur nicotinique sur la membrane plasmique de la cellule chromaffine et ouvre un canal ionique. Cela augmente la perméabilité de la membrane à Na^+ et la membrane se dépolarise. La dépolarisation active les canaux Ca^{2+} voltage-dépendants et les ions Ca^{2+} pénètrent dans la cellule pour déclencher la sécrétion d'adrénaline par exocytose.

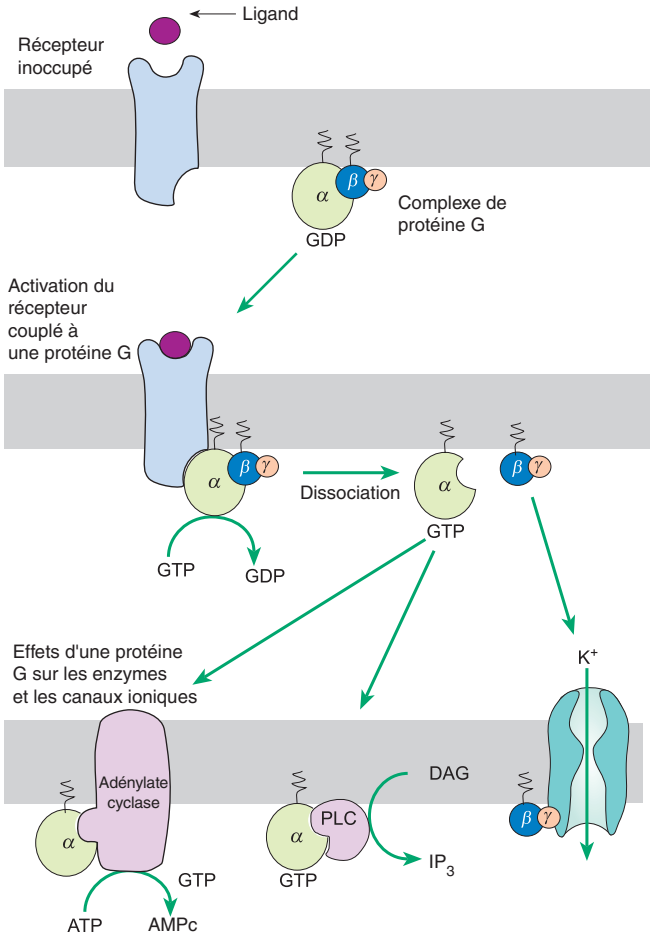


Figure 6.5 L'activation des récepteurs des protéines G hétérotrimériques conduit à l'activation des enzymes et des canaux ioniques. Les deux panneaux du haut montrent une représentation schématique d'une interaction récepteur-protéine G. Le ligand se lie à son récepteur, qui est alors capable de s'associer à une protéine G. Lorsque cela se produit, la sous-unité alpha (α) échange du GDP lié pour du GTP et se dissocie des sous-unités bêta (β) et gamma (γ) (au centre). La sous-unité α dissociée peut alors interagir soit avec l'adénylate cyclase (en bas à gauche), soit avec la phospholipase C (en bas au centre). Les sous-unités βγ peuvent directement activer certaines voies (en bas à droite).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

de production d'un second messager, par exemple l'AMP cyclique ou l'IP_3. À leur tour, les seconds messagers régulent un grand nombre d'événements intracellulaires différents. Les changements dans le niveau d'AMP cyclique modifient l'activité de diverses enzymes via la protéine kinase A, alors que l'IP_3 déclenche la libération de Ca^{2+} à partir des réserves intracellulaires. Il existe d'autres protéines de liaison au GTP qui consistent en une chaîne polypeptidique unique et ne sont pas limitées à la membrane cellulaire. Celles-ci sont appelées protéines G monomériques et jouent un rôle important dans le contrôle des cascades de signalisation cellulaire. Elles seront abordées ci-dessous.

Résumé

Les signaux chimiques sont détectés par des molécules de récepteurs spécifiques, qui sont capables de modifier les fonctions de la cellule cible. Les récepteurs activés peuvent ouvrir un canal ionique ou activer une enzyme liée à la membrane.

6.4 Activation du second messager des cascades de signalisation

L'adénylate cyclase et la phosphodiestérase régulent les concentrations d'AMP cyclique à l'intérieur des cellules

L'AMP cyclique est générée lorsque l'adénylate cyclase (parfois appelée adénylyl cyclase) est activée en se liant à la sous-unité α d'une protéine G appelée G_s. L'AMP cyclique formée à la suite de l'activation du récepteur se lie ensuite à d'autres protéines (enzymes et canaux ioniques) dans la cellule et modifie ainsi leur activité. La réponse exacte provoquée par l'AMP cyclique dans un type particulier de cellule dépendra des enzymes qui sont exprimées par cette cellule. Une seule molécule d'hormone ou d'un autre médiateur chimique est nécessaire pour activer le récepteur membranaire, et une fois que l'adénylate cyclase est activée, elle peut produire de nombreuses molécules d'AMP cyclique, l'activation de l'adénylate cyclase permettant à une cellule d'amplifier le signal initial plusieurs fois. Le signal se termine par la conversion de l'AMP cyclique en AMP par des enzymes appelées phosphodiestérases. Par conséquent, l'équilibre entre l'activité de l'adénylate cyclase et celle de la phosphodiestérase détermine la concentration intracellulaire de l'AMP cyclique. Les principales étapes de l'activation de la protéine G de l'adénylate cyclase sont résumées dans la figure 6.5.

L'action de l'adrénaline sur le muscle squelettique met en évidence le rôle des protéines G dans le contrôle de l'AMP cyclique. Le muscle squelettique stocke le glucose sous forme de glycogène (un gros polysaccharide – voir chapitre 3). L'ATP est nécessaire pendant l'effort pour stimuler la contraction musculaire et sa synthèse nécessite la dégradation du glycogène en glucose. Ce changement de métabolisme est déclenché par l'hormone adrénaline qui est sécrétée dans le sang par la médullosurrénale. Une concentration circulante d'adrénaline accrue active un type particulier de récepteur adrénergique sur la membrane musculaire appelé **récepteur β-adrénergique**. Ces récepteurs sont liés à G_s, et lorsque la sous-unité α de G_s se dissocie, elle active l'adénylate cyclase (voir figure 6.5). L'activation de l'adénylate cyclase entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire d'AMP cyclique. À son tour, l'AMP cyclique active une autre enzyme appelée protéine kinase A qui, à son tour, active une autre enzyme appelée glycogène phosphorylase qui dégrade le glycogène en glucose. Les différentes étapes amplifient progressivement le signal initial et conduisent à la mobilisation rapide du glucose. Les principales caractéristiques de cette cascade sont résumées dans la figure 6.6.

Alors que G_s active l'adénylate cyclase et stimule ainsi la production d'AMP cyclique, une autre protéine G (G_i) inhibe l'adénylate cyclase. L'activation des récepteurs couplés à G_i fait baisser le taux

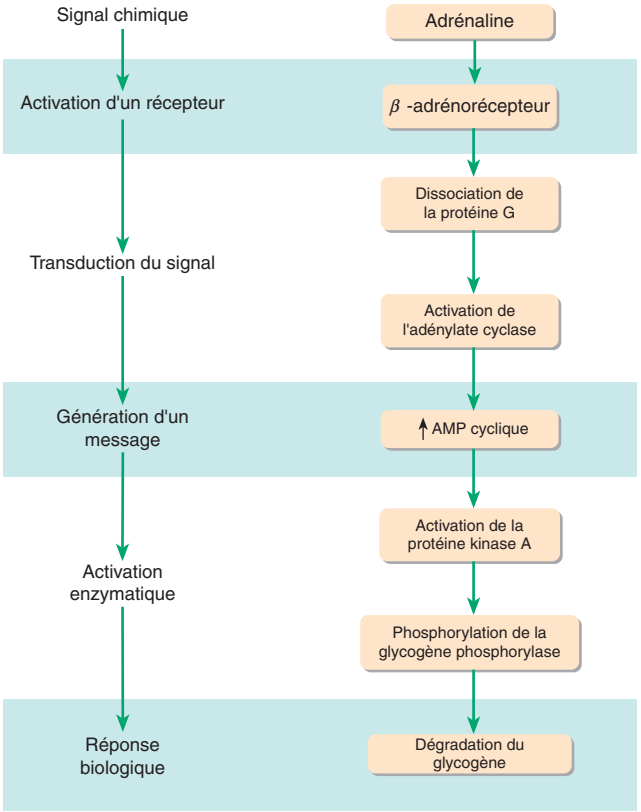


Figure 6.6 Schéma simplifié montrant la voie de transduction pour l'action de l'adrénaline (épinéphrine) sur les réserves de glycogène du muscle squelettique. Sur la gauche sont indiquées les étapes clés de la voie de signalisation. Les détails des différentes étapes sont indiqués sur la droite. L'adrénaline se lie aux β-adrénorécepteurs qui sont liés à un type spécifique de protéine G (G_s) qui peut activer l'adénylate cyclase. Cette enzyme augmente la concentration intracellulaire du second messager AMP cyclique, ce qui à son tour conduit à l'activation d'enzymes qui dégradent le glycogène en glucose.

intracellulaire d'AMP cyclique. Ce mécanisme explique, par exemple, comment la somatostatine inhibe la libération de gastrine par les cellules G de la muqueuse gastrique.

Certains lipides membranaires peuvent être les précurseurs de la synthèse du second messager, voire constituer un message à part entière

La membrane plasmique contient de nombreux phospholipides différents, dont certains sont des points de départ pour la production de molécules de signalisation, y compris l'acide arachidonique, le diacylglycérol (DAG) et IP_3. Le feuillet interne de la membrane plasmique contient une petite quantité d'un phospholipide appelé phosphatidyl inositol qui est important pour plusieurs voies de signalisation différentes. Le groupe inositol sur le lipide peut être phosphorylé sur jusqu'à trois résidus. Alors que le phosphatidyl inositol 4 phosphate (PIP, qui a un groupe phosphate attaché à la position 4 sur le cycle inositol) ne semble pas avoir de fonction de signalisation, le phosphatidyl inositol 4,5 bisphosphate (PIP_2) et le phosphatidyl inositol 3,4,5 trisphosphate (PIP_3) ont tous deux des rôles de signalisation importants (figure 6.7).

PIP_2 est le point de départ d'une cascade importante de seconds messagers. Certains récepteurs liés à la protéine G (par exemple le récepteur muscarinique pour l'acétylcholine) activent une enzyme connue sous le nom de phospholipase C. Cette enzyme hydrolyse PIP_2 pour produire du diacylglycérol et de l'IP_3, qui agissent tous deux en tant que médiateurs intracellulaires.

IP_3 est une molécule soluble dans l'eau qui peut diffuser à travers le cytoplasme et se lier à un récepteur spécifique (le récepteur IP_3) pour mobiliser le Ca^{2+} stocké dans le réticulum endoplasmique. La génération d'IP_3 est donc capable de coupler l'activation d'un récepteur dans la membrane plasmique à la libération de Ca^{2+} à partir d'un stock intracellulaire (figure 6.8). De nombreuses réponses cellulaires dépendent de cette voie. Des exemples sont la sécrétion d'enzymes par les cellules acineuses pancréatiques et la contraction des muscles lisses. En outre, les ions calcium eux-mêmes sont capables d'activer ou d'inhiber des cascades de signalisation dans la cellule, de sorte que l'activation de la voie de signalisation IP_3 peut également contrôler le profil global de l'activité enzymatique dans la cellule.

Le diacylglycérol (DAG) qui est généré par l'hydrolyse de PIP_2 est une molécule hydrophobe et est retenu dans la membrane lorsque IP_3 est formé. Cependant, comme d'autres lipides membranaires, il est capable de diffuser dans le plan de la membrane où il peut interagir avec une autre enzyme appelée protéine kinase C et l'activer. À son tour, cette enzyme active d'autres enzymes et contrôle diverses réponses cellulaires, dont la transcription de l'ADN (voir figures 6.7 et 6.8). Le DAG peut également être métabolisé pour former du **2-arachidonyl glycérol**, un agoniste endogène pour les récepteurs cannabinoïdes du système nerveux, et de l'**acide arachidonique**, dont il est question ci-dessous.

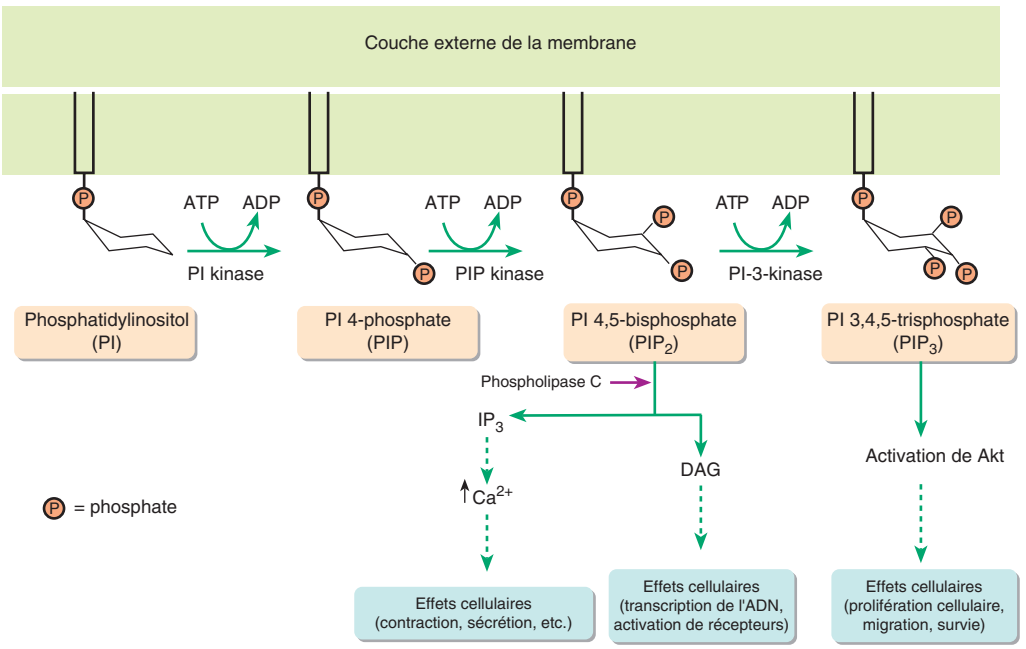


Figure 6.7 Phosphatidyl inositol et ses dérivés. Le phosphatidyl inositol (PI) est converti en phosphatidyl inositol 4-phosphate (PIP) par l'enzyme PI kinase. À son tour, ce composé peut être converti en phosphatidyl inositol 4,5-bisphosphate (PIP_2) par une autre kinase appelée PIP kinase. Après l'activation du récepteur, la PIP_2 est hydrolysée en 1,4,5-phosphate d'inositol (IP_3) et en diacylglycérol (DAG) par la phospholipase C liée à la membrane, les deux ayant un rôle de signalisation. La PIP_2 peut également être convertie en 3,4,5-trisphosphate de phosphatidyl inositol (PIP_3) par une autre kinase connue sous le nom de PI-3-kinase. Cette conversion est stimulée par l'activation des récepteurs catalytiques de tyrosine kinase, qui répondent à des facteurs de croissance et à des hormones telles que l'insuline. Le PIP_3 active une autre enzyme, la protéine kinase B, habituellement appelée Akt, qui régule l'absorption insulinodépendante du glucose par les tissus et d'autres aspects importants de la fonction cellulaire.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

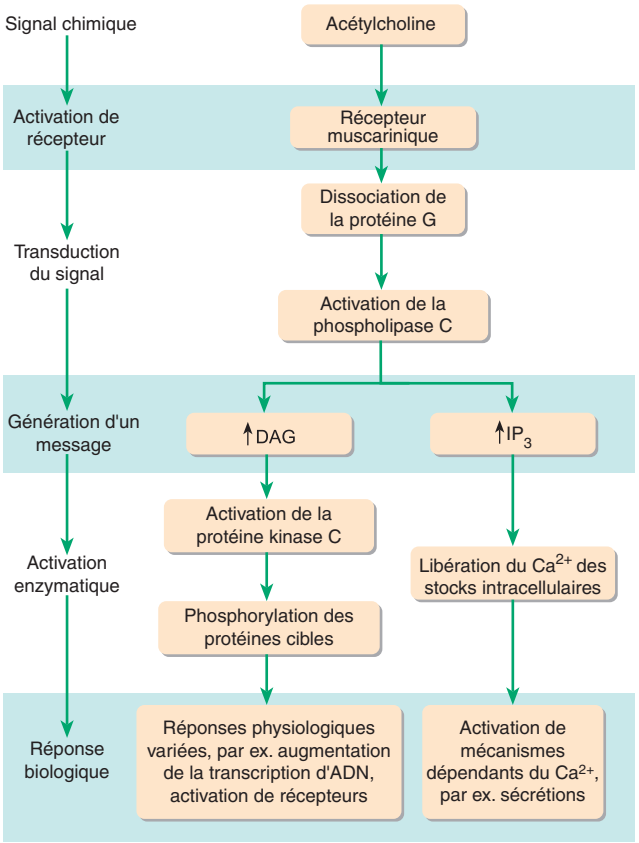


Figure 6.8 Schéma simplifié de la voie de transduction pour la formation de l'inositol trisphosphate (IP_3) et du diacylglycérol (DAG). IP_3 et DAG agissent tous deux en tant que seconds messagers. Les principales étapes de la voie de transduction du signal sont indiquées sur la gauche de la figure, tandis que les étapes détaillées sont indiquées sur la droite. Dans cet exemple, l'acétylcholine agit sur les récepteurs muscariniques qui sont liés à une protéine G qui peut activer la phospholipase C. Cette enzyme dégrade les phosphoinositides membranaires pour former DAG et IP_3.

Les phospholipides d'inositol jouent un rôle important dans la régulation de l'activité cellulaire

Bien que le phosphatidyl inositol soit raisonnablement abondant dans la membrane plasmique, PIP_2 et surtout PIP_3 sont beaucoup moins abondants et leur présence est isolée à la fois spatialement (ils se trouvent dans de petites plaques de membrane) et temporellement (ils sont rapidement métabolisés). PIP_2 est localisé sur de petits « radeaux » dans la membrane plasmique où il se lie à des protéines membranaires telles que les canaux ioniques dont il module l'activité. Il agit également comme un site d'accueil pour les protéines qui se déplacent entre le cytosol et la membrane plasmique – par exemple, la synaptotagmine, le capteur sensible au calcium pour l'exocytose, a une activité de liaison PIP_2 qui dépend du calcium et qui favorise la fusion membranaire.

Les récepteurs tyrosine kinases (récepteurs catalytiques) activent une enzyme liée à la membrane appelée phosphatidyl inositol-3-kinase, pour phosphoryler PIP_2 et former un autre phospholipide inositol, PIP_3 (voir figure 6.7). La voie la mieux connue, régulée par les niveaux de PIP_3, est la signalisation par la protéine kinase B, également appelée Akt. L'activation de cette enzyme se produit après la phosphorylation par des kinases spécifiques. L'Akt activé agit sur ses cibles intracellulaires grâce à sa propre activité kinase. Il est nécessaire à l'absorption insulinodépendante du glucose dans les tissus et favorise la survie cellulaire, la progression du cycle cellulaire, la migration cellulaire, la prolifération cellulaire, ainsi que des modifications du métabolisme cellulaire. Dans les cellules saines, l'activité d'Akt est contrôlée par des phosphorylases spécifiques (enzymes qui éliminent les groupes phosphate), mais l'activation inappropriée de l'Akt est l'une des modifications les plus fréquentes trouvées dans les cellules cancéreuses humaines.

Les ions calcium peuvent agir comme second messager

Les ions calcium sont des seconds messagers inhabituels, car leur concentration peut être directement modulée à la fois par l'activité des canaux ioniques de la membrane plasmique et par des seconds messagers tels que IP_3. En général, les effets des ions calcium sont exercés via des protéines liant le calcium dans la cellule. Lorsque ces protéines se lient aux ions calcium, elles subissent un changement de forme (appelé changement conformationnel), ou le calcium permet à la protéine de se lier à d'autres partenaires. L'une des protéines intermédiaires les plus importantes dans la signalisation du calcium est la **calmoduline**. Lors de la liaison de quatre ions calcium, la calmoduline devient un activateur d'un grand nombre de cascades de signalisation, y compris la phosphorylation et la déphosphorylation des protéines, la régulation du cytosquelette et le métabolisme des seconds messagers.

Protéines G monomériques

Comme pour les protéines G hétérotrimériques, il existe de nombreuses protéines G monomériques différentes (il existe cinq sous-familles de protéines G monomériques avec un total combiné d'environ 150 membres). Chacune est constituée d'une seule sous-unité avec une masse moléculaire relative d'environ 20 kDa. Elles ne sont pas liées à la membrane et peuvent diffuser localement pour transmettre un signal d'un récepteur de surface à l'intérieur de la cellule. Dans de nombreux cas, elles agissent comme la deuxième étape de la signalisation par les récepteurs tyrosine kinases et peuvent être considérées comme des seconds messagers enzymatiques qui modulent l'activité de nombreuses cascades de signalisation différentes. Comme les protéines G hétérotrimériques, elles nécessitent le GTP pour leur activité ; mais contrairement aux protéines G hétérotrimériques, elles dépendent entièrement de protéines supplémentaires pour passer de l'état

actif à inactif. Ces protéines régulatrices supplémentaires sont appelées protéines activant la GTPase (GAP) et les facteurs d'échange du GDP (GEF).

Les protéines G monomériques ne sont actives que lorsque le GTP est lié et peuvent donc être désactivées par les GAP (car cela déclenche l'activité catalytique qui convertit le GTP en GDP). Inversement, les GEF activent de petites protéines G, car elles permettent l'échange entre GTP et GDP. Dans leur rôle de commutateurs des réseaux de signalisation, les protéines G monomériques contrôlent de nombreuses voies de signalisation différentes, en particulier celles qui sont liées à la croissance et au développement. Parmi leurs nombreuses fonctions, on trouve la régulation du cytosquelette d'actine, en particulier lors de la migration cellulaire. L'activation des cascades de protéines kinases par des protéines G monomériques a été impliquée dans la régulation de la **transcription génique** et le contrôle du cycle cellulaire. Un défaut dans le contrôle de petites protéines G est également étroitement lié au développement de divers cancers.

Résumé

De nombreux récepteurs transmembranaires sont liés à une protéine G hétérotrimérique, qui agit pour moduler la concentration d'un second messager. Les seconds messagers diffusent à travers le cytosol de la cellule pour atteindre leurs cibles. Les seconds messagers comprennent l'AMP cyclique, l'IP_3, le diacylglycérol (DAG), les ions calcium et les protéines G monomériques.

6.5 Certains médiateurs locaux sont synthétisés selon les besoins

Certaines molécules de signalisation sont très liposolubles et, contrairement aux peptides et aux acides aminés, ne peuvent pas être stockées dans des vésicules. Au lieu de cela, les cellules les synthétisent à la demande. Des exemples importants sont les eicosanoïdes et le monoxyde d'azote, qui modulent un grand nombre de processus physiologiques.

L'acide arachidonique est formé directement à partir des phosholipides membranaires par l'action de la phospholipase A2 et indirectement via le diacylglycérol et l'acide phosphatidique par l'action des phospholipases C et D (figure 6.9). Il agit ensuite comme un précurseur pour la synthèse de molécules de signalisation importantes par l'une des deux voies :

- via la cyclo-oxygénase pour générer des prostaglandines, des thromboxanes et de la prostacycline ;
- via les lipoxygénases pour donner des leucotriènes et des lipoxines.

Ces métabolites forment un groupe de composés à 20 carbones, appelés d'**eicosanoïdes** ; les structures chimiques de certains membres de cette famille de molécules sont illustrées dans la

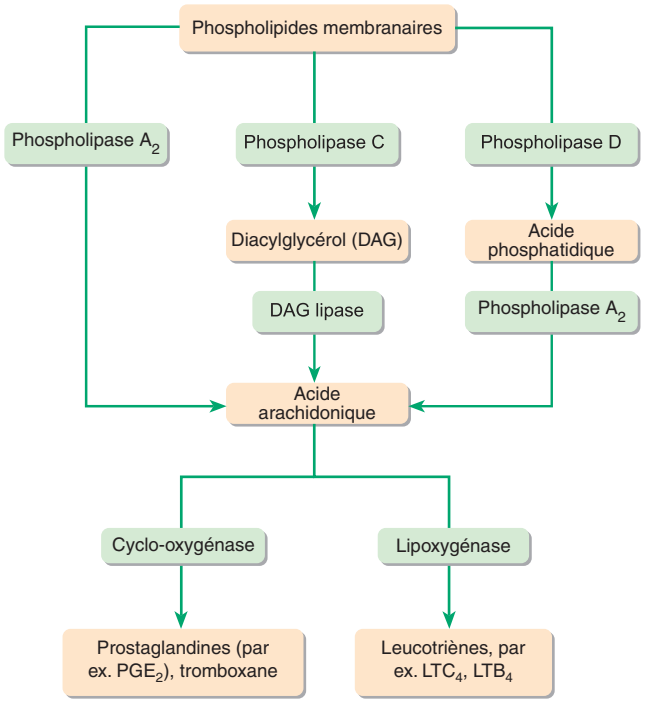


Figure 6.9 Schéma simple illustrant les voies qui conduisent à la formation d'acide arachidonique à partir de phospholipides membranaires et la synthèse subséquente de prostaglandines, de leucotriènes et de lipoxines. LTB_4 : leucotriène B_4 ; LTC_4 : leucotriène C_4 ; PGE_2 : prostaglandine E_2.

figure 6.10. La sécrétion des eicosanoïdes est contrôlée en continu en augmentant ou en diminuant leur taux de synthèse à partir des phospholipides membranaires. Une fois formés, les eicosanoïdes sont rapidement dégradés par l'activité enzymatique.

La synthèse des eicosanoïdes est initiée en réponse à des stimuli spécifiques d'un type particulier de cellule ; ainsi, différents types de cellules produisent différents types d'eicosanoïdes – plus de 16 types différents sont connus. En tant que médiateurs chimiques locaux, les eicosanoïdes ont de nombreux effets dans tout le corps (tableau 6.2) et l'effet spécifique exercé par un eicosanoïde particulier dépend de chaque tissu. Par exemple, les prostaglandines PGE_1 et PGE_2 relâchent les muscles lisses vasculaires et sont de puissants vasodilatateurs. Cependant, dans l'intestin et l'utérus, elles provoquent la contraction du muscle lisse. La diversité des effets en réponse à une prostaglandine particulière est expliquée par la présence de différents récepteurs des prostaglandines dans différents tissus. Ces récepteurs sont situés dans la membrane plasmique des cellules cibles et sont liés à des cascades de seconds messagers via des protéines G.

Le thromboxane A_2 (TXA_2) joue un rôle important dans l'hémostase (coagulation sanguine – voir chapitre 25) en provoquant l'agrégation des plaquettes (c'est-à-dire en les collant ensemble). Il est produit par les plaquettes en réponse à un facteur de coagulation appelé thrombine (qui se forme en réponse à une lésion tissulaire). La thrombine agit sur un récepteur de la membrane cellulaire qui

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

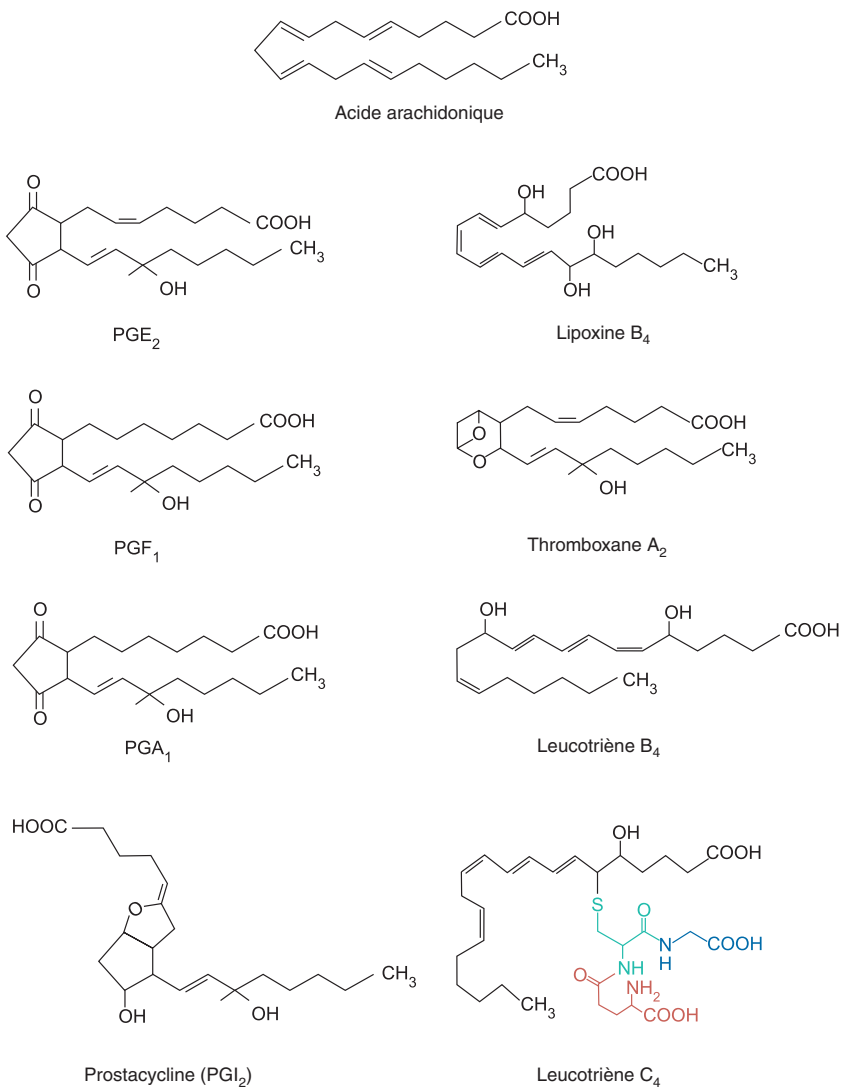


Figure 6.10 Les structures chimiques de divers prostaglandines, leucotriènes et lipoxines. Le leucotriène C_4 est le produit du leucotriène A_4 et du tripeptide glutathion (dont les résidus d'acides aminés constitutifs sont indiqués en couleur).

Tableau 6.2 Quelques actions des eicosanoïdes

Eicosanoïde	Effet sur les vaisseaux sanguins	Effet sur les plaquettes	Effets sur les poumons
Prostaglandine E_1 (PGE_1)	Vasodilatation	Inhibition de l'agrégation	Bronchodilatation
Prostaglandine E_2 (PGE_2)	Vasodilatation	Effets variables	Bronchodilatation
Prostacycline (PGI_2)	Vasodilatation	Inhibition de l'agrégation et de l'adhésion	Bronchodilatation
Thromboxane A_2 (TXA_2)	Vasoconstriction	Agrégation	Bronchoconstriction
Leucotriène C_4 (LTC_4)	Vasoconstriction	–	Bronchoconstriction, augmente la sécrétion de mucus

active la phospholipase C. À son tour, la phospholipase C libère du diacylglycérol, à partir duquel le TXA_2 est synthétisé. Le TXA_2 agit ensuite sur les récepteurs de surface cellulaire via une action autocoïde qui augmente encore la production de TXA_2 (effet de rétroaction positif). Il diffuse également aux plaquettes voisines, les induisant à générer plus de TXA_2. Le TXA_2 active également une protéine appelée intégrine β_3, qui permet aux plaquettes de coller les unes aux autres et à la fibrine, protéine de coagulation du sang. De cette manière, les lésions tissulaires entraînent la formation d'un caillot sanguin. Ce processus est normalement tenu en échec par un autre eicosanoïde, la prostacycline (PGI_2), qui est sécrétée par les cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins.

Les prostaglandines et les leucotriènes jouent tous deux un rôle complexe dans la régulation de la réponse inflammatoire à la lésion et

à l'infection. Lorsque les tissus sont le siège d'une inflammation, la région affectée rougit, gonfle et devient chaude et douloureuse. Ces effets sont, en partie, le résultat des actions des prostaglandines et des leucotriènes, qui provoquent une vasodilatation dans la région affectée. Ces substances augmentent également la perméabilité des parois capillaires aux immunoglobulines, ce qui conduit à une accumulation locale de liquide tissulaire et à un gonflement. Le leucotriène B_4 (LTB_4) attire aussi les phagocytes. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'aspirine sont utilisés lorsque la réponse inflammatoire devient excessivement douloureuse ou persistante (comme dans l'arthrite). Ils agissent comme des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase pour empêcher la synthèse des prostaglandines. La réponse inflammatoire est décrite plus en détail au chapitre 26.

Le monoxyde d'azote dilate les vaisseaux sanguins en augmentant la production de GMP cyclique dans le muscle lisse

L'acétylcholine est capable de relâcher le muscle lisse des parois de certains vaisseaux sanguins, ce qui entraîne une vasodilatation. Si l'endothélium vasculaire (la couche de cellules qui tapissent les vaisseaux sanguins) est préalablement retiré, l'acétylcholine provoque la contraction du muscle lisse plutôt que sa relaxation. Cette expérience indique que l'acétylcholine doit libérer une autre substance dans les vaisseaux sanguins intacts – facteur relaxant dérivé de l'endothélium, *endothelium derived relaxing factor* (EDRF) – qui est maintenant appelé monoxyde d'azote gazeux hautement réactif. De nombreuses autres substances vasoactives, y compris les nucléotides adénine, la bradykinine et l'histamine, agissent également en libérant du monoxyde d'azote. On pense maintenant que la vasodilatation qui se produit lorsque les parois des vaisseaux sanguins sont étirées est également attribuable à la libération de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales et que cela peut jouer un rôle important dans la régulation locale du flux sanguin (voir chapitre 30).

Comment les cellules endothéliales forment-elles le monoxyde d'azote et comment le monoxyde d'azote induit-il une relaxation du muscle lisse ? Le monoxyde d'azote est dérivé de l'acide aminé arginine par l'action d'une enzyme appelée monoxyde d'azote synthase. Cette enzyme est activée lorsque la concentration de Ca^{2+} intracellulaire libre dans les cellules endothéliales est augmentée par divers ligands (acétylcholine, bradykinine, etc.) ou par l'ouverture de canaux ioniques activés par le stress (canaux ioniques activés par l'étirement de la membrane plasmique). Comme il s'agit d'un gaz, le monoxyde d'azote nouvellement synthétisé diffuse facilement à travers la membrane plasmique de la cellule endothéliale et dans les cellules musculaires lisses voisines. Dans les cellules musculaires lisses, le monoxyde d'azote se lie à, et active, une enzyme appelée guanylate cyclase (ou guanylyl cyclase). Cette enzyme convertit le GTP en GMP cyclique. Ainsi, la stimulation des cellules endothéliales entraîne une augmentation de la GMP cyclique dans le muscle lisse, ce qui active à son tour d'autres enzymes pour provoquer la relaxation musculaire. Cette séquence d'événements est résumée à la figure 6.11.

La NO synthase n'est normalement pas présente dans les macrophages, mais lorsque ces cellules sont exposées à des toxines bactériennes, le gène contrôlant la synthèse de cette enzyme est activé (un processus appelé induction) et les cellules commencent à produire du monoxyde d'azote. Dans ce cas, le monoxyde d'azote n'est pas utilisé comme molécule de signalisation mais comme agent létal pour tuer les organismes envahisseurs.

Les nitrites et les nitrates organiques tels que le nitrite d'amyle et la nitroglycérine sont utilisés depuis plus de 100 ans pour traiter la douleur qui se produit lorsque le flux sanguin vers le muscle cardiaque est insuffisant. (Cette douleur est appelée **angine de poitrine**.) Ces composés favorisent la relaxation du muscle lisse dans les parois des vaisseaux sanguins. Une étude détaillée a révélé que cet effet peut être attribué à la formation de monoxyde d'azote par conversion enzymatique des ions nitrite dérivés des nitrates organiques. Ce monoxyde d'azote exogène agit alors de la même manière que celui dérivé du métabolisme normal.

Résumé

Les eicosanoïdes tels que les prostaglandines sont synthétisés à partir de l'acide arachidonique. Bien qu'ils agissent comme des molécules de signalisation autocrines et paracrines, ils ne sont pas stockés dans des vésicules, mais sont synthétisés à partir de phospholipides membranaires en fonction des besoins. Le monoxyde d'azote (NO), molécule de signalisation paracrine à courte durée de vie, est un puissant vasodilatateur. Il agit en augmentant la synthèse de GMP cyclique dans le muscle lisse des vaisseaux sanguins, ce qui, à son tour, induit une vasodilatation.

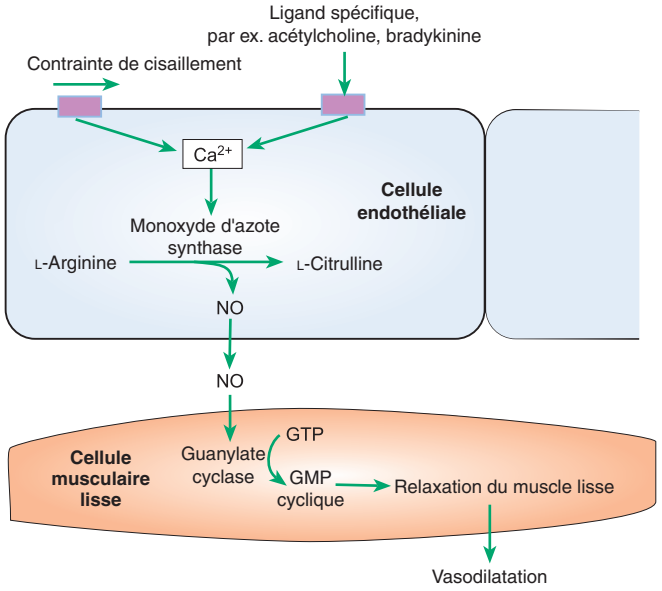


Figure 6.11 Diagramme montrant la synthèse du monoxyde d'azote (NO) par les cellules endothéliales et son action sur le muscle lisse vasculaire. Le stimulus déclencheur d'une synthèse accrue de NO est une augmentation de Ca^{2+} dans la cellule endothéliale. Cela peut résulter de la stimulation par des signaux chimiques (acétylcholine, bradykinine, ADP, etc.) agissant sur les récepteurs de la membrane plasmique ou par l'ouverture des canaux ioniques par la contrainte de cisaillement (étirement de la membrane plasmique causée par l'écoulement de sang). Le NO diffuse à travers la membrane plasmique de la cellule endothéliale dans les cellules musculaires lisses voisines et convertit la guanylate cyclase en sa forme active. La production accrue de GMP cyclique conduit à la relaxation du muscle lisse et à la dilatation des vaisseaux sanguins.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

6.6 Les hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes se lient aux récepteurs intracellulaires pour réguler la transcription génique

Les hormones stéroïdiennes sont elles-mêmes des lipides ; elles sont donc capables de traverser librement la membrane plasmique, contrairement aux molécules de signalisation plus polaires et hydrosolubles, comme les hormones peptidiques. Ainsi, les hormones stéroïdiennes sont non seulement capables de se lier à des récepteurs spécifiques dans la membrane plasmique de la cellule cible, mais elles peuvent également se lier à des récepteurs dans son cytoplasme et son noyau.

L'existence de récepteurs cytoplasmiques pour les hormones stéroïdiennes a d'abord été démontrée pour l'œstradiol. Cette hormone s'accumule dans ses tissus cibles spécifiques (l'utérus et le vagin) mais pas dans d'autres tissus. Il a été constaté que les tissus cibles possèdent une protéine de récepteur cytoplasmique pour l'œstradiol qui, lorsqu'elle se lie l'hormone, augmente la synthèse de protéines spécifiques.

La séquence complète des événements concernant l'action de l'œstradiol peut être résumée comme suit. L'hormone traverse d'abord la membrane plasmique en diffusant à travers la bicouche lipidique et se lie à son récepteur cytoplasmique. Le complexe récepteur-hormone migre ensuite vers le noyau, où il augmente la transcription de l'ADN dans l'ARNm approprié. Le nouvel ARNm est ensuite utilisé comme matrice pour la synthèse des protéines (voir chapitre 3). D'autres hormones stéroïdiennes telles que les glucocorticoïdes et l'aldostérone sont maintenant connues pour agir de la même manière. Ce schéma est décrit dans la figure 6.12. Les hormones thyroïdiennes régulent l'expression des gènes de la même manière que les hormones stéroïdiennes, mais elles pénètrent dans leurs tissus cibles via des protéines de transport spécifiques.

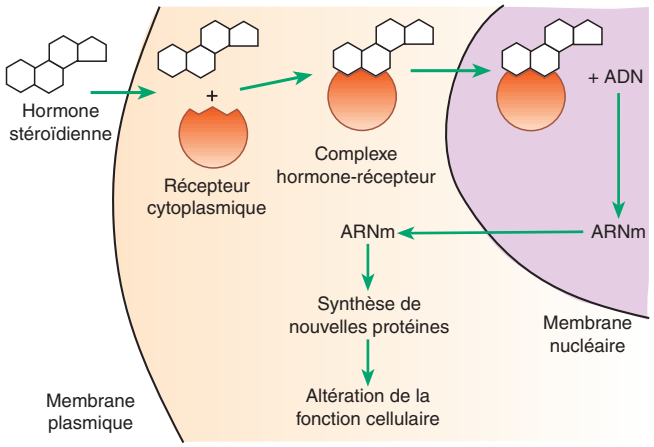


Figure 6.12 Schéma simplifié montrant comment les hormones stéroïdiennes régulent la transcription des gènes dans leurs cellules cibles. Les hormones stéroïdiennes sont lipophiles et sont capables de traverser la membrane plasmique pour se lier à des protéines réceptrices spécifiques dans le cytoplasme des cellules cibles. Le complexe hormone-récepteur diffuse vers le noyau cellulaire, où il se lie à une région spécifique de l'ADN pour réguler la transcription des gènes. Certaines hormones stéroïdiennes et l'hormone thyroïdienne se lient directement aux récepteurs dans le noyau.

Les récepteurs des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes font partie d'un grand groupe de protéines impliquées dans la régulation de l'expression des gènes, la **super famille des récepteurs nucléaires**. Cependant, tous les récepteurs nucléaires ne sont pas situés dans le cytoplasme avant de se lier à leur hormone. Certains sont liés à l'ADN dans le noyau même en l'absence de leur ligand normal. Par exemple, le récepteur de l'hormone thyroïdienne est lié à l'ADN dans le noyau, même en l'absence d'hormone thyroïdienne.

En l'absence de leur ligand spécifique, tous les membres de la superfamille des récepteurs nucléaires sont liés à d'autres protéines régulatrices pour former des complexes inactifs. Lorsqu'ils se lient à leur ligand, les récepteurs subissent un changement conformationnel qui conduit à la dissociation des protéines régulatrices du récepteur. La protéine réceptrice activée régule ensuite la transcription d'un gène ou d'un ensemble de gènes spécifiques. Cela se produit par étapes successives. Initialement, le complexe hormone-récepteur active relativement rapidement un petit ensemble de gènes. C'est ce qu'on appelle la réponse primaire, qui se produit en moins d'une heure. Les protéines synthétisées dans cette phase précoce activent alors d'autres gènes – c'est ce qu'on appelle la réponse secondaire. Puisque de nombreuses protéines sont impliquées dans l'activation des gènes, le signal hormonal initial est capable d'initier des changements très complexes dans le schéma de la synthèse des protéines au sein de ses cellules cibles.

La réponse physiologique à l'hormone thyroïdienne, aux hormones stéroïdiennes et aux autres ligands qui se lient aux membres de la super famille des récepteurs nucléaires est déterminée par la nature des cellules cibles elles-mêmes. Elle dépend de la présence du récepteur intracellulaire approprié et de l'ensemble particulier de protéines régulatrices présentes, les deux étant spécifiques à certaines populations cellulaires. Les effets physiologiques finaux sont lents à apparaître, mais durables. Par exemple, la rétention de sodium par le rein survient après un délai de 2 à 4 heures suivant l'administration d'aldostérone (voir chapitre 39) et peut durer plusieurs heures. L'effet de la testostérone sur le développement des sujets de sexe masculin dure toute la vie (voir chapitre 50).

Ces dernières années, il a été clairement mis en évidence des récepteurs de surface cellulaire liés aux protéines G pour les œstrogènes (récepteur d'œstrogène couplé aux protéines G 1 – *G protein coupled estrogen receptor 1* ou GPER) qui stimulent la production d'AMPc et l'activation de la protéine kinase A ainsi que d'autres voies de signalisation. En plus du GPER, l'existence de récepteurs de la membrane plasmique pour les androgènes, les glucocorticoïdes, la progestérone et les minéralocorticoïdes a été prouvée. Alors que le rôle physiologique et les voies de signalisation de ces récepteurs nouvellement découverts ne sont pas encore totalement élucidés, la présence de ces récepteurs dans la membrane plasmique pourrait expliquer la capacité de nombreuses hormones stéroïdiennes d'influencer l'activité cellulaire en quelques minutes.

Résumé

Les hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes sont très hydrophobes et sont transportées dans le sang liées à des protéines porteuses spécifiques. Elles pénètrent dans les cellules en diffusant à travers la membrane plasmique et se lient aux récepteurs cytoplasmiques et nucléaires pour moduler la transcription de gènes spécifiques. Il a été décrit des récepteurs pour les œstrogènes, liés aux protéines G de la membrane plasmique et qui stimulent la production d'AMPc.

6.7 Les cellules utilisent des molécules de surface cellulaire spécifiques pour s'assembler en tissus

Pour former des tissus complexes, différents types de cellules doivent s'agréger ensemble. Certaines cellules doivent donc migrer de leur point d'origine vers une autre partie de l'embryon au cours du développement. Quand elles arrivent dans la région appropriée, elles doivent reconnaître leurs cellules cibles et participer à la différenciation du tissu. Pour ce faire, elles doivent s'attacher à d'autres cellules et à la matrice extracellulaire. Comment les cellules en développement établissent-elles leurs positions correctes, et pourquoi cessent-elles leurs migrations lorsqu'elles ont trouvé leur cible correcte ?

Contrairement aux cellules adultes, les cellules embryonnaires ne forment pas de fortes attaches les unes aux autres. Au lieu de cela, quand elles interagissent, leurs membranes cellulaires se rapprochent étroitement les unes des autres, laissant un très petit écart de seulement 10 à 20 nm. On ne sait pas exactement comment les cellules sont capables de reconnaître leurs associations correctes, mais il est probable que chaque type de cellule possède un marqueur spécifique sur sa surface. Lorsque les membranes cellulaires se touchent, les protéines-marqueurs sur la surface des cellules peuvent interagir. Si les cellules ont des protéines complémentaires, elles sont alors capables d'interagir et les cellules vont adhérer. Cela constitue une première étape dans la formation des tissus. Il a été démontré que les cellules ne s'associeront que si elles reconnaissent les marqueurs de surface corrects. Ainsi, si des cellules hépatiques embryonnaires différenciées sont dispersées après traitement enzymatique et cultivées en culture avec des cellules provenant de la rétine, les deux types de cellules s'agrègent avec d'autres cellules du même type. Ainsi, les cellules hépatiques s'agrègent entre elles, excluant les cellules rétiniennes, et vice versa.

Les différents types de jonctions cellule-cellule et cellule-matrice cellulaire ont déjà été discutés au chapitre 4 et de nombreuses protéines impliquées ont été caractérisées. Ceux-ci peuvent être regroupés en plusieurs familles dont les cadhérines formant des desmosomes, les connexines formant des jonctions lacunaires, les molécules d'adhésion cellulaires de type immunoglobulines (*Ig-like* ; par exemple N-CAM) et les intégrines formant des hémidesmosomes qui fixent les cellules à la matrice extracellulaire. Les intégrines jouent également un rôle important dans le développement et la réparation des plaies. Les cadhérines, les intégrines et les molécules d'adhésion cellulaire de type immunoglobulines sont aussi impliquées dans l'adhésion cellule-cellule non jonctionnelle, qui doit jouer un rôle important dans la formation des tissus complexes.

Alors que les intégrines sont importantes pour maintenir les liens entre la majorité des cellules, celles des plaquettes ne sont normalement pas adhésives. Si c'était le cas, des caillots sanguins se formeraient spontanément avec des conséquences désastreuses. Au cours de l'hémostase (coagulation sanguine), cependant, les plaquettes adhèrent à la fibrine et à la paroi endommagée du vaisseau sanguin (voir chapitre 25). Cette adhérence résulte d'une modification des propriétés des plaquettes lorsqu'un précurseur d'intégrine non adhésive présent dans la membrane plaquettaire est transformé en une protéine adhésive. Cette transformation est déclenchée par des facteurs libérés par les parois des vaisseaux sanguins endommagés qui activent des cascades de seconds messagers dans les plaquettes qui, à leur tour, déclenchent la modification de la structure des intégrines préformées afin qu'elles agissent comme récepteurs pour des molécules extracellulaires comme la fibrine. Le résultat final est une augmentation de l'adhésion plaquettaire et la coagulation du sang.

Résumé

Pour que les cellules s'assemblent en tissus, elles doivent adhérer à d'autres cellules du type approprié. Cette reconnaissance nécessite des molécules marqueurs de surface cellulaire spécifiques aux tissus. L'adhésion cellule-cellule et les interactions cellule-matrice jouent un rôle important dans la maintenance et le développement des tissus. Plusieurs familles différentes de protéines sont impliquées dans ces processus, dont les cadhérines, les molécules d'adhésion cellulaire de type immunoglobulines et les intégrines.

6.8 Les jonctions communicantes permettent l'échange de petites molécules et d'ions entre cellules voisines

Certaines cellules sont réunies par un type de jonction spécifique connu sous le nom de **jonction communicante** (ou jonction *gap*). Des protéines membranaires spécifiques s'associent pour former des structures en forme de beignet appelées **connexons**. Lorsque les connexons de deux cellules adjacentes sont alignés, les cellules se rejoignent par un pore rempli d'eau. Les connexons débordent au-dessus de la surface de la membrane plasmique ; de ce fait, les membranes cellulaires des deux cellules formant la jonction sont séparées par un petit espace (*gap* en anglais), d'où le nom de jonction *gap*.

Contrairement aux canaux ioniques, les pores des jonctions lacunaires restent ouverts la plupart du temps de sorte que les petites molécules (moins de 1 500 Da) et les ions inorganiques peuvent facilement passer d'une cellule à l'autre (figure 6.13). Par conséquent, les jonctions communicantes forment une voie à faible résistance entre les cellules et le courant électrique peut se propager d'une cellule à l'autre. Les cellules sont ainsi couplées électriquement.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

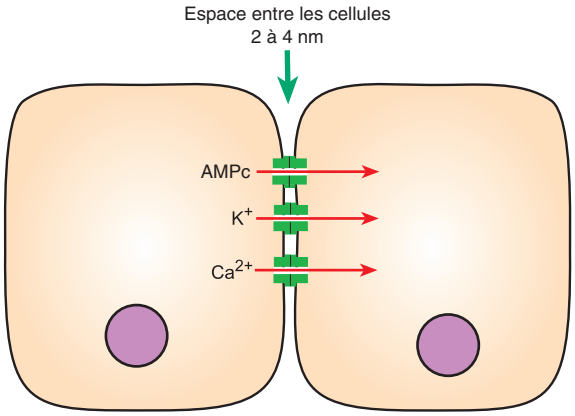


Figure 6.13 Diagramme simple montrant deux cellules reliées par des jonctions communicantes. Les ions peuvent passer entre des cellules voisines de sorte que les cellules sont couplées électriquement. De plus, de petites molécules organiques (M_r <1500) peuvent également passer à travers des jonctions communicantes, permettant la propagation de molécules de seconds messagers (par exemple l'AMP cyclique) entre des cellules adjacentes.

Cette propriété est exploitée par les cellules musculaires cardiaques (myocytes cardiaques), qui sont connectées par des jonctions communicantes. Comme les myocytes sont couplés électriquement, la dépolarisation d'un myocyte provoque le passage du courant entre celui-ci et ses voisins immédiats, qui se dépolarisent. À leur tour, ces cellules provoquent la dépolarisation de leurs voisines, et ainsi de suite. Par conséquent, le courant provenant d'un seul point d'excitation se propage à travers l'ensemble du cœur via les jonctions communicantes et le muscle cardiaque se comporte comme un **syncytium** (un ensemble de cellules fusionnées). Ainsi, l'activité électrique et contractile des myocytes individuels est coordonnée. Cela permet au muscle du cœur de générer une onde de contraction (le battement du cœur) qui propulse le sang dans les différentes parties du corps (voir chapitre 28).

Dans le foie, les jonctions communicantes entre cellules hépatiques adjacentes (hépatocytes) permettent l'échange de signaux intracellulaires (seconds messagers) entre cellules. Par exemple, l'hormone glucagon stimule la dégradation du glycogène en glucose en augmentant le taux d'AMP cyclique. L'AMP cyclique diffuse à travers les pores remplis d'eau des jonctions communicantes d'une cellule à ses voisines, de sorte que des cellules qui ne sont pas directement activées par le glucagon peuvent être stimulées pour déclencher la dégradation du glycogène. Les jonctions communicantes fournissent un moyen de diffuser le stimulus initial d'une cellule à l'autre.

Résumé

Les jonctions communicantes sont formées par des protéines membranaires appelées connexines. Lorsqu'une jonction communicante est formée, l'espace extracellulaire entre les membranes plasmiques des cellules adjacentes est supprimé. Les jonctions communicantes permettent la diffusion de petites molécules et d'ions directement du cytoplasme d'une cellule à sa voisine. Elles permettent également aux courants électriques de circuler d'une cellule à l'autre et permettent ainsi le couplage électrique des cellules.

Liste des termes et concepts clés

Principes de la signalisation cellulaire

- Afin de coordonner leurs activités, les cellules doivent envoyer et recevoir des signaux de toutes sortes.
- Elles interagissent avec leurs voisines par contact cellulaire direct.
- Elles échangent de petits solutés avec leurs voisines via des jonctions communicantes.
- Elles sécrètent des signaux chimiques spécifiques (signaux diffusibles) qu'elles utilisent de trois façons :
  - comme signaux locaux (signalisation paracrine) ;
  - comme des signaux diffus qui atteignent leurs tissus cibles via la circulation sanguine (signalisation endocrine) ;
  - et pour une signalisation rapide et locale (signalisation synaptique).
- Un grand nombre de diverses molécules sont utilisées comme signaux chimiques dont la taille varie de petites molécules hautement diffusibles telles que le monoxyde d'azote à de grandes protéines telles que l'hormone de croissance.
- Les molécules de signalisation peuvent être sécrétées par exocytose (par exemple l'acétylcholine et les hormones peptidiques) ou elles peuvent être sécrétées par diffusion à travers la membrane plasmique (par exemple les prostaglandines et les hormones stéroïdiennes telles que la testostérone).

Récepteurs cellulaires, seconds messagers et cascades de signalisation intracellulaires

- Les signaux chimiques diffusibles sont détectés par des molécules réceptrices spécifiques.
- Lorsqu'un récepteur s'est lié à une molécule de signalisation, il doit pouvoir modifier le comportement de la cellule cible. Il le fait de l'une des deux façons suivantes : en ouvrant un canal ionique ou en activant une enzyme liée à la membrane.
- Certains récepteurs sont des protéines kinases liées à la membrane, qui sont activées lorsqu'elles se lient à un ligand. Ceux-ci sont appelés récepteurs catalytiques.
- Certains récepteurs activent les protéines G hétérotrimériques, qui modifient le taux d'un second messager (par exemple l'AMP cyclique) dans la cellule.
- Les seconds messagers diffusent à travers le cytosol de la cellule cible et exercent leurs effets via une séquence d'enzymes appelée cascade de signalisation.

- L'AMP cyclique agit comme second messager et sa concentration intracellulaire est déterminée par la balance entre l'activité de l'adénylate cyclase et celle de la phosphodiestérase.
- Certains lipides membranaires peuvent être le précurseur de la génération du second messager, voire un message à part entière.
- Les phospholipides d'inositol sont hydrolysés par la phospholipase C pour libérer l'inositol triphosphate (IP_3) et le diacylglycérol (DAG), qui agissent tous les deux comme seconds messagers.
- Les ions calcium sont libérés des réserves intracellulaires par IP_3 et exercent une grande variété d'effets cellulaires.
- Les ions calcium peuvent également entrer directement dans la cellule via des canaux ioniques.

Certains médiateurs locaux sont synthétisés selon les besoins

- Certains signaux chimiques sont très liposolubles et ne peuvent pas être stockés dans des vésicules, mais doivent être synthétisés selon les besoins.
- Les eicosanoïdes sont des molécules de signalisation lipidique synthétisées à partir de l'acide arachidonique qui comprennent les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes.
- Différents types de cellules produisent différents eicosanoïdes et leurs effets sont spécifiques à un tissu particulier.
- Le monoxyde d'azote (NO), un gaz inorganique, est un agent de signalisation paracrine.
- Le NO est un vasodilatateur puissant qui est synthétisé par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins en réponse à une variété de stimuli.
- NO agit en augmentant la synthèse de GMP cyclique dans le muscle lisse des vaisseaux sanguins qui, à son tour, conduit à la relaxation musculaire.
- Le NO a de nombreuses autres actions, y compris son emploi par les macrophages comme agent létal pour tuer les organismes envahisseurs.

Récepteurs nucléaires et régulation de la transcription génique

- Les hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes sont très hydrophobes et sont transportées dans le sang par des protéines porteuses spécifiques.
- Elles pénètrent dans les cellules en diffusant à travers la membrane plasmique et se lient aux récepteurs cytoplasmiques et nucléaires pour moduler la transcription de gènes spécifiques.
- Cela conduit à une synthèse accrue de protéines spécifiques et à des modifications de l'activité cellulaire.

Adhésion cellulaire et jonctions communicantes

- Pour que les cellules s'assemblent en tissus, elles doivent adhérer à d'autres cellules d'un certain type. Cette reconnaissance nécessite des molécules marqueurs de surface cellulaire, spécifiques aux tissus.
- L'adhésion cellule-cellule et l'interaction cellule-matrice jouent un rôle important dans la maintenance et le développement des tissus.
- Plusieurs familles différentes de protéines sont impliquées dans ces processus.
- Les jonctions communicantes (ou jonctions *gap*) entre les cellules adjacentes permettent la diffusion de petites molécules et d'ions directement du cytoplasme d'une cellule à sa voisine.
- Les jonctions communicantes permettent le couplage électrique des cellules.

Lectures recommandées

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., 2014. Molecular biology of the cell, 6th edn. Garland, New York. Chapters 15 and 19.

Berg, J.M., Tymoczko, J.L., Stryer, L., 2011. Biochemistry, 7th edn. Freeman, New York. Chapter 14.

Gomperts, B.D., Kramer, I.M., Tatham, P.E.R., 2009. Signal transduction, 2nd edn. Academic Press, San Diego.

Karp, G., 2018. Biologie cellulaire et moléculaire, 4e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Marieb, E.N., 2018. Biologie humaine. Principe d'anatomie et de physiologie + Travaux dirigés, 8e éd. Pearson Éducation, Paris.

Martini, F.H., 2018. Biologie humaine : une approche visuelle. Pearson Éducation, Paris.

Voet, D., 2016. Biochimie, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Articles de revue

Alabi, A.A., Tsien, R.W., 2013. Perspectives on kiss-and-run : Role in exocytosis, endocytosis, and neurotransmission. *Annual Review of Physiology* 75, 393–422.

Berridge, M.J., 2014. Cell signalling biology. www.cellsignalling.org./, doi : 10.1042/csb0001001

Sigismund, S., Confalonieri, S., Ciliberto, A., Polo, S., Scita, G., Di Fiore, P.P., 2012. Endocytosis and signaling : Cell logistics shape the eukaryotic cell plan. Physiological Review 92, 273–366.

Wu, L.-G., Hamid, E., Shin, W., Chiang, H.-C., 2014. Exocytosis and endocytosis : Modes, functions, and coupling mechanisms. Annual Review of Physiology 76, 301–331.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 7

Les cellules nerveuses et leurs connexions

Sommaire

7.1 Introduction 105
7.2 Structure des neurones et de leurs axones 105
7.3 Les axones transmettent l'information via une séquence de potentiels d'action 108
7.4 Synapses chimiques 113
7.5 La transmission neuromusculaire est un exemple de synapse chimique rapide 119

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- La structure des cellules nerveuses et des axones
- Le fondement ionique du potentiel d'action dans les neurones et les axones
- La conduction des potentiels d'action dans les axones myélinisés et non myélinisés
- Les principales caractéristiques de la transmission synaptique entre les cellules nerveuses – le fondement synaptique de l'excitation et de l'inhibition
- La transmission neuromusculaire : la jonction neuromusculaire comme modèle de synapse chimique
- Les effets de la dénervation du muscle squelettique
- Le transport axonal

7.1 Introduction

Le système nerveux est adapté pour fournir une signalisation rapide et discrète (point par point) sur de longues distances (de millimètres à un mètre ou plus). Il est divisé en **système nerveux central** (SNC) comprenant le cerveau et la moelle épinière, et le **système nerveux périphérique** comprenant les **nerfs périphériques**, le **système nerveux entérique** et le **système nerveux autonome** (voir chapitre 9). Le système nerveux se compose de deux types principaux de cellules : des **cellules nerveuses** ou **neurones** et des **cellules satellites**. Dans le cerveau et la moelle épinière, les cellules satellites s'appellent **cellules gliales** ou **neuroglies**, tandis qu'ailleurs elles ont des noms différents (cellules de Schwann, cellules de Müller, pituicytes, etc.).

Les neurones sont les éléments de signalisation rapide du système nerveux et ce chapitre traite des fondements des processus de signalisation qu'ils utilisent pour contrôler leurs cellules cibles. Les neurones sont responsables de la capacité du SNC de contrôler les muscles et les glandes sécrétoires de l'organisme et de recevoir des informations à partir des sens.

Deux observations clés démontrent que les neurones sont les principales unités fonctionnelles du système nerveux. Le broyage ou le découpage d'un nerf périphérique empêche le SNC de contrôler l'organe cible fourni par ce nerf. Dans le cas des nerfs qui innervent un muscle squelettique, ces lésions entraînent une paralysie du muscle, même si la gaine nerveuse peut rester intacte. Le contrôle du mouvement ne se récupère que si les axones appropriés se régénèrent. De même, la mort des neurones dans le cerveau après un **accident vasculaire cérébral** peut provoquer une paralysie même si les nerfs périphériques restent intacts. (Un accident vasculaire cérébral est une perte de fonction cérébrale due à une thrombose cérébrale, c'est-à-dire l'obstruction d'un vaisseau sanguin cérébral causée par un caillot sanguin ou, plus rarement, en raison d'une **hémorragie cérébrale** provoquée par la rupture d'un vaisseau sanguin.)

7.2 Structure des neurones et de leurs axones

Les corps de cellules nerveuses sont situés dans le cerveau, la moelle épinière, les ganglions autonomes et entériques. Ils sont très variés en taille et en forme, mais tous se colorent fortement avec des colorants basiques. Tous possèdent certaines caractéristiques

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

morphologiques (figure 7.1) : chaque neurone possède un ensemble de branches fines appelées **dendrites** qui reçoivent des informations d'autres neurones et une extension filaire du corps cellulaire appelée **axone** (ou fibre nerveuse) qui transmet l'information à ses cibles cellulaires (qui peuvent être d'autres neurones). Les axones et les dendrites sont collectivement appelés processus neuronaux.

Dans le cerveau, les dendrites sont fréquemment couvertes de petites projections connues sous le nom d'**épines dendritiques** qui donnent aux dendrites un aspect rugueux ou épineux. Chaque épine est un point de contact entre une terminaison axonale et la dendrite. Les dendrites des neurones au sein du SNC se ramifient généralement de manière extensive ; un exemple typique (une cellule pyramidale hippocampique) est présenté dans la figure 7.2. Les dendrites sont donc en mesure de recevoir des informations provenant de différentes sources. Chaque cellule nerveuse donne naissance à un seul axone, qui émet ensuite des branches latérales (collatérales d'axones) pour entrer en contact avec un certain nombre de cellules cibles différentes. L'axone et ses branches collatérales se terminent par un petit gonflement par lequel il entre en contact avec sa cellule cible – un **bouton axonal** (également appelé bouton nerveux ou **bouton synaptique**). Le contact entre un bouton axonal et sa cible est appelé **synapse**. Ce contact peut être effectué entre des cellules nerveuses ou entre un axone et une cellule non neuronale telle qu'une fibre musculaire.

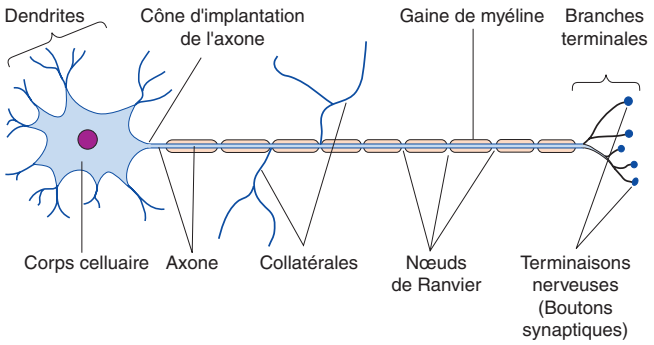


Figure 7.1 Représentation schématique d'un neurone du SNC. La morphologie des neurones individuels est assez variable – celui montré illustre les caractéristiques générales d'un motoneurone spinal. D'autres peuvent avoir moins de dendrites ou présenter une polarité différente, telles des populations distinctes de dendrites apicales et basales, comme le montre la figure 7.2.

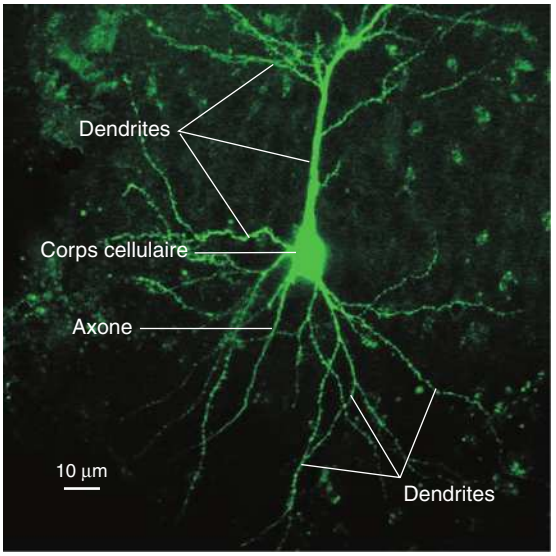


Figure 7.2 Cellule pyramidale de l'hippocampe colorée avec un colorant fluorescent vert (*Oregon Green BAPTA-1*). Noter la vaste ramification des dendrites et l'axone unique.

Structure des troncs nerveux périphériques

Les axones sont des structures délicates qui peuvent traverser des distances considérables pour atteindre leurs organes cibles. En dehors du SNC, ils parcourent les troncs nerveux périphériques aux côtés des principaux vaisseaux sanguins, où ils sont protégés contre les dommages par trois couches de tissu conjonctif (figure 7.3). La couche la plus externe d'un tronc nerveux périphérique (ou un nerf) est un agrégat lâche de tissu conjonctif appelé l'**épinèvre**, qui sert à ancrer le tronc nerveux sur le tissu adjacent. Au sein de l'épinèvre, les axones se trouvent dans des faisceaux appelés fascicules et chaque faisceau est entouré d'une couche dure de tissu conjonctif appelée **périnèvre**. Dans la gaine périneurale, les fibres nerveuses individuelles sont soutenues par une autre couche de tissu conjonctif appelée **endonèvre**. Les axones individuels sont couverts par des cellules spécialisées appelées **cellules de Schwann**.

Certaines fibres nerveuses transmettent des informations provenant d'organes terminaux sensoriels spécifiques au SNC (**nerfs sensitifs**), tandis que d'autres transmettent des signaux du SNC à des effecteurs spécifiques (**nerfs moteurs**). Les troncs nerveux qui contiennent des fibres sensitives et motrices (comme les nerfs spinaux) sont appelés **nerfs mixtes** (voir chapitre 9). Les nerfs spinaux contiennent également des fibres sympathiques postganglionnaires, qui innervent les vaisseaux sanguins et les glandes sudoripares (voir chapitre 11).

Les axones peuvent être soit myélinisés, soit non myélinisés. Les **axones myélinisés** sont couverts par une épaisse couche de matière grasse appelée **myéline** qui est formée par des couches de membrane plasmique dérivées de cellules satellites spécifiques. Dans les nerfs périphériques, la myéline est dérivée des cellules de Schwann (figure 7.4), tandis que dans le SNC, la myéline est formée par des expansions d'un type spécifique de cellules gliales appelées oligodendrocytes. Bien que la gaine de myéline s'étende sur toute la longueur d'un axone, elle est interrompue à intervalles réguliers par des lacunes appelées **nœuds de Ranvier**. Aux nœuds de Ranvier, la membrane axonale n'est pas couverte par la myéline mais est en contact direct avec le liquide extracellulaire. La distance entre les nœuds adjacents varie avec le diamètre de l'axone, les fibres plus grandes ayant une plus grande distance entre les nœuds (distance internodale). Dans les nerfs périphériques, les **axones non myélinisés** sont également couverts par des cellules de Schwann mais, dans ce cas, il n'y a pas de couche de myéline et un certain nombre de fibres nerveuses sont couvertes par une seule cellule de Schwann (voir figure 7.4). Ces axones amyéliniques sont en communication directe avec le liquide extracellulaire par une fente longitudinale dans la cellule de Schwann appelée **mésaxone**.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

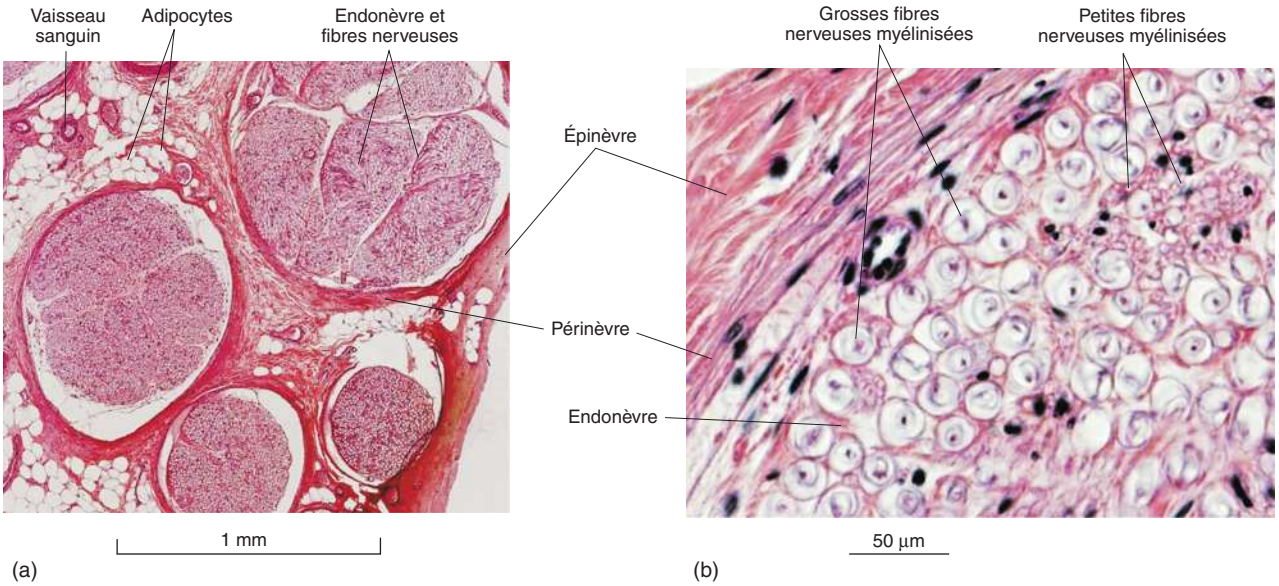


Figure 7.3 Coupe transversale d'une partie d'un nerf sciatique de mammifère montrant la relation entre les fibres nerveuses et les couches environnantes du tissu conjonctif (l'épinèvre, le périnèvre et l'endonèvre). La vue à faible grossissement (a) montre un certain nombre de fascicules nerveux, tandis que la vue à fort grossissement (b) montre une partie d'un fascicule dans lequel les grandes fibres nerveuses sont clairement définies. Les régions myélinisées externes semblent pâles, tandis que l'axone lui-même est fortement coloré. Les fibres de plus petit diamètre ne sont pas si clairement définies.

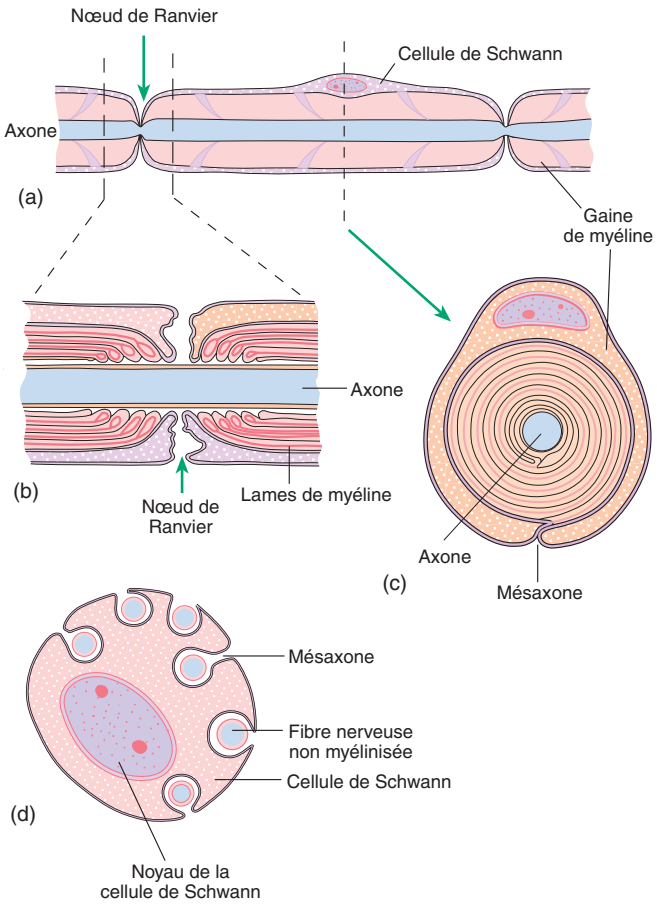


Figure 7.4 Dessin montrant la relation entre les fibres nerveuses myélinisées et non myélinisées et les cellules de Schwann environnantes. Le panneau (a) montre une courte longueur de nerf myélinisé. Le panneau (b) illustre la structure détaillée d'un nœud de Ranvier. Le panneau (c) est une vue schématique d'une coupe transversale d'une fibre nerveuse myélinisée montrant comment la cellule de Schwann forme les couches de myéline. Le panneau (d) illustre l'agencement d'un certain nombre de fibres nerveuses amyéliniques dans une seule cellule de Schwann. (Redessiné à partir de la fig. 3-5 de M.L. Barr (1974) *The human nervous system*, Harper International, Hagerstown.)

Résumé

Les principales unités fonctionnelles du système nerveux sont les cellules nerveuses (neurones), qui possèdent deux types de prolongements : les dendrites et les axones. Les dendrites sont très ramifiées et reçoivent des informations provenant d'autres cellules nerveuses. Chaque cellule nerveuse donne naissance à un seul axone, qui se ramifie ensuite pour entrer en contact avec d'autres cellules. Les axones transmettent des informations à d'autres neurones ou à des cellules non neuronales comme les muscles.

7.3 Les axones transmettent l'information via une séquence de potentiels d'action

À la fin du XVIII[e] siècle, Galvani a montré qu'une secousse musculaire était provoquée par une stimulation électrique du nerf de la patte d'une grenouille. Cette observation clé a conduit à la découverte que l'excitation des nerfs était accompagnée d'une onde électrique qui passait le long du nerf. Cette onde d'excitation est maintenant appelée **impulsion nerveuse** ou **potentiel d'action**. Pour générer un potentiel d'action, un axone nécessite un stimulus d'une intensité minimale appelée **seuil** ou **stimulus liminaire**. Un stimulus électrique inférieur au seuil (un stimulus infraliminaire) n'entraînera pas un potentiel d'action, tandis qu'un stimulus qui est au-dessus du seuil (stimulus supraliminaire) le fera. Lors de stimuli supraliminaires, chaque potentiel d'action a approximativement la même ampleur et la même durée indépendamment de l'intensité du stimulus. C'est ce qu'on appelle la loi du « tout ou rien » de la transmission des potentiels d'actions.

Dans un axone de mammifère, chaque potentiel d'action dure environ 0,5 à 1,0 milliseconde (ms). Si un stimulus est imposé immédiatement après l'obtention d'un potentiel d'action, un deuxième potentiel d'action n'est pas généré. L'intervalle pendant lequel il est impossible d'obtenir un second potentiel d'action est appelé **période réfractaire absolue**. Cela détermine la limite supérieure du nombre de potentiels d'action qu'un axone donné peut transmettre dans une période donnée. Après la période réfractaire absolue (qui, chez les mammifères, a généralement une durée de 0,5 à 1,0 ms), un stimulus plus intense que la normale est nécessaire pour déclencher un potentiel d'action. Cette phase d'excitabilité réduite dure environ 5 ms et s'appelle **période réfractaire relative**.

Quels mécanismes sont responsables de la formation du potentiel d'action ? La réponse à cette question essentielle a été fournie par une série d'expériences réalisées sur des axones géants de calmars entre 1939 et 1950 par K.C. Cole aux États-Unis, et par A.L. Hodgkin et A.F. Huxley en Angleterre. Comme pour les neurones des mammifères, le potentiel de repos de la membrane de l'axone du calmar est négatif (environ –70 mV) et proche du potentiel d'équilibre des ions potassium (voir chapitre 5). Hodgkin et Huxley ont constaté que, pendant le potentiel d'action, le potentiel de la membrane était brièvement inversé en polarité, atteignant une valeur de crête de + 40 à + 50 mV avant de revenir à son niveau de repos d'environ –70 mV (voir figure 7.5). Cette observation a fourni un indice important sur le mécanisme sous-jacent. Au pic du potentiel d'action, le potentiel positif de la membrane est proche du potentiel d'équilibre des ions sodium, contrairement au potentiel négatif de la membrane de repos qui est proche du potentiel d'équilibre des ions potassium. Cela suggérait que le potentiel d'action résultait d'une forte augmentation de la perméabilité de la membrane axiale aux ions sodium. Cela a été confirmé par l'élimination des ions sodium de la solution extracellulaire qui empêchait l'axone de générer un potentiel d'action. De plus, si la concentration en sodium du liquide extracellulaire était réduite des deux tiers, le potentiel d'action était plus lent et plus petit que la normale (voir figure 7.5).

Qu'est-ce qui explique le changement de perméabilité membranaire de l'axone aux ions sodium pendant un potentiel d'action ? La membrane axonale contient des canaux ioniques spécifiques appelés **canaux sodium voltage-dépendants**. Lors d'un stimulus, la membrane se dépolarise ; cela provoque l'ouverture de certains des canaux sodium, ce qui permet aux ions de sodium de se déplacer selon leur gradient électrochimique. Cette entrée du sodium accroît la dépolarisation membranaire, conduisant ainsi à l'ouverture de plus de canaux de sodium. Il en résulte une entrée plus importante de sodium, ce qui accentue la dépolarisation. Ce processus se poursuit jusqu'à ce que, au pic du potentiel d'action, une grande proportion des canaux sodiques disponibles soit ouverte et que la membrane soit hautement perméable aux ions de sodium, pendant une brève période. Au sommet du potentiel d'action, la membrane est plus perméable aux ions sodium qu'aux ions potassium, ce qui explique que le potentiel de la membrane soit positif au pic du potentiel d'action (voir chapitre 4).

Pourquoi la membrane se repolarise-t-elle après le potentiel d'action ? L'état ouvert des canaux sodiques est instable et ces canaux présentent une inactivation dépendant du temps.

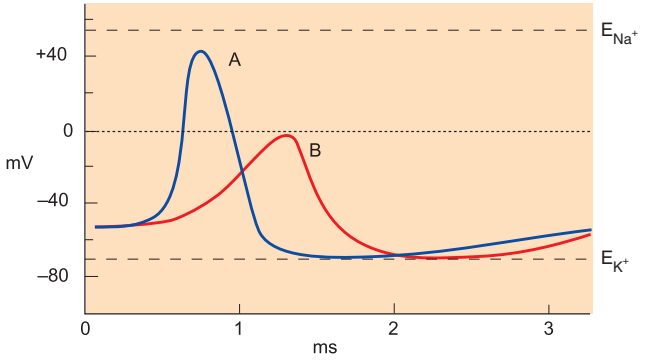


Figure 7.5 Changements de potentiel membranaire pendant le potentiel d'action de l'axone géant du calmar dans l'eau de mer normale (a) et lors d'une réduction de deux tiers du sodium extracellulaire (b). Noter que, dans l'eau de mer normale, le potentiel de la membrane est positif au pic du potentiel d'action et est proche du potentiel d'équilibre du sodium (E_{Na}). La réduction du sodium extracellulaire réduit l'amplitude maximale du potentiel d'action et ralentit son décours temporel. L'effet est réversible (non représenté). (D'après la fig. 17 de A.L. Hodgkin, B. Katz (1949) *Journal of Physiology* 108, 37–77.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Immédiatement après l'atteinte du pic du potentiel d'action, les canaux sodiques commencent à s'inactiver (ils cessent de permettre le passage des ions sodium – voir chapitre 4) de sorte que la perméabilité de la membrane axonale au sodium commence à chuter. En même temps, des canaux de potassium voltage-dépendants commencent à s'ouvrir en réponse à la dépolarisation et les ions potassium sortent de l'axone selon leur gradient électrochimique. La combinaison de la diminution de la perméabilité sodique et de l'augmentation de la perméabilité potassique entraîne le potentiel de la membrane de sa valeur positive au pic du potentiel d'action vers le potentiel d'équilibre des ions potassium. Au fur et à mesure que le potentiel de la membrane se rapproche de son niveau de repos, les canaux potassiques voltage-dépendants se referment et le potentiel de la membrane retourne à son niveau de repos. Au potentiel de la membrane de repos, les canaux de sodium inactivés reviennent à leur état fermé et l'axone est réamorcé pour engendrer un nouveau potentiel d'action. L'évolution des perméabilités ioniques de la membrane axonale pendant un potentiel d'action est illustrée dans la figure 7.6.

Cette séquence d'événements explique à la fois le seuil et la période réfractaire. Lors d'une stimulation infraliminaire, l'axone ne se dépolarise pas suffisamment pour permettre à suffisamment de canaux sodiques voltage-dépendants de s'ouvrir et dépolariser davantage la membrane. Au seuil, des canaux de sodium en nombre suffisant s'ouvrent et accentuent la dépolarisation membranaire en raison de la perméabilité accrue au sodium. L'augmentation de la dépolarisation qui en résulte provoque l'ouverture d'autres canaux sodiques et le processus se poursuit jusqu'à ce que tous les canaux de sodium disponibles soient ouverts (c'est un exemple d'un rétrocontrôle [*feedback*] positif autolimitant). Immédiatement après le potentiel d'action, la plupart des canaux sodiques sont encore dans l'état inactif et ne peuvent pas se rouvrir. Pour revenir à l'état fermé, ces canaux sodiques doivent rester au potentiel membranaire de repos pendant un court délai, ce qui explique la période réfractaire absolue. Une explication plausible de la période réfractaire relative d'une fibre nerveuse isolée est qu'un potentiel d'action ne peut être engendré que lorsque suffisamment de canaux sodiques sont retournés à l'état fermé et à condition qu'ils soient tous activés ensemble. Cela nécessitera une stimulation plus forte que la normale pour assurer une ouverture simultanée de tous les canaux sodiques.

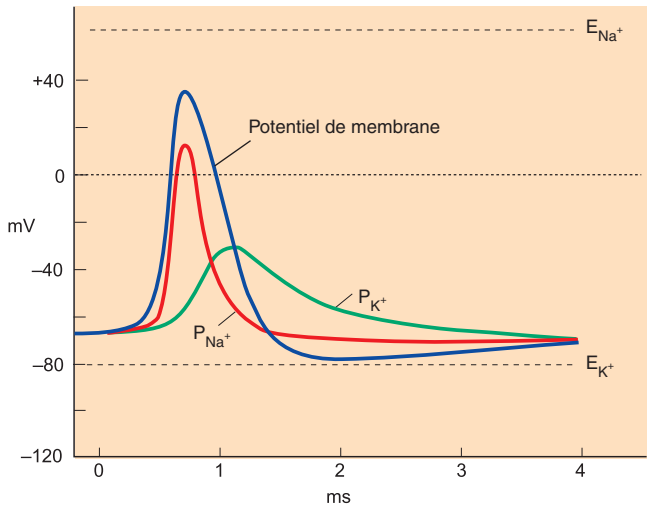


Figure 7.6 Changements de perméabilité à l'origine du potentiel d'action de l'axone géant des calmars. Au cours de la montée du potentiel d'action, il y a une augmentation très abrupte (mais de courte durée) de la perméabilité membranaire au sodium (P_{Na}). Cela est suivi d'une augmentation de la perméabilité de la membrane au potassium, qui revient à la normale lorsque le potentiel de la membrane retourne à son niveau de repos (P_K). (D'après la fig. 17 de A.L. Hodgkin, A. F. Huxley (1952) *Journal of Physiology* 117, 500–40.)

Le passage d'un potentiel d'action le long d'un axone s'accompagne d'une entrée de sodium un peu plus importante que la sortie de potassium. Néanmoins, *les quantités d'ions échangées au cours d'un potentiel d'action unique sont très faibles et ne suffisent pas à modifier les gradients ioniques à travers la membrane.* En effet, dans un axone sain, les gradients ioniques sont maintenus par l'activité continue de la pompe à sodium-potassium. Si la pompe à sodium-potassium est bloquée par un poison métabolique, une fibre nerveuse est capable de conduire des impulsions seulement jusqu'au moment où les gradients ioniques deviennent insuffisants. Ainsi, le gradient de sodium rétabli par la pompe à sodium renforce indirectement le potentiel d'action.

Comment un potentiel d'action démarre-t-il ?

Bien qu'il soit commode d'utiliser des stimuli électriques pour provoquer de façon précise et contrôlée l'excitation d'un nerf isolé, les potentiels d'action chez les animaux vivants n'apparaissent pas ainsi. Alors, comment apparaissent-ils ? Dans de nombreux cas, ils surviennent à la suite de stimuli spécifiques agissant sur les organes sensoriels. Les organes sensoriels convertissent un stimulus externe en une séquence de potentiels d'action qui est transmise au SNC. Ce processus qui active un récepteur est appelé **transduction sensorielle**. Les détails de ce processus diffèrent d'un type de récepteur à l'autre (voir chapitre 12). Au sein du SNC, les potentiels d'action des nerfs sensitifs activent les neurones impliqués dans le traitement de l'information sensitive. Ce type d'activation directe des neurones se produit continuellement pendant que les organes détectent l'état actuel de l'environnement. Comme le cerveau traite constamment cette information, il n'est peut-être pas surprenant de découvrir que le potentiel de la membrane de la plupart des neurones dans le SNC n'est pas stable mais fluctue en fonction du niveau d'activité des nerfs excitateurs et inhibiteurs qui impactent la cellule. Lorsque toutes les influences agissant sur un neurone font que son potentiel de membrane atteigne le seuil, un potentiel d'action apparaît. Il existe également des preuves que certains neurones ont une activité de pacemaker intrinsèque afin qu'ils génèrent spontanément des potentiels d'action.

Comment un potentiel d'action se propage-t-il le long d'un axone ?

Lorsqu'un potentiel d'action a été initié, il est transmis rapidement sur toute la longueur d'un axone. Comment cela se produit-il ? Au repos, le potentiel de la membrane est d'environ –70 mV, tandis

que pendant le pic du potentiel d'action, le potentiel de la membrane est positif (environ +50 mV). Ainsi, lorsqu'un potentiel d'action se propage le long d'un axone, la zone active et la membrane au repos auront des potentiels différents et un faible courant électrique circulera entre les deux régions. Cela forme un circuit local qui relie la zone active à la membrane au repos voisine (figure 7.7) qui se dépolarise ensuite. Cela provoque l'ouverture des canaux sodiques ; lorsqu'un nombre suffisant de canaux a été ouvert, le potentiel d'action envahit cette partie de la membrane. Cela étend l'excitation plus loin le long de l'axone, où le processus est répété jusqu'à ce que le potentiel d'action ait parcouru la longueur de l'axone.

Dans le système nerveux intact, un potentiel d'action se propage de son point d'origine dans une seule direction le long d'un axone (propagation orthodromique). Pourquoi est-ce le cas ? Qu'est-ce qui empêche la propagation rétrograde (ou antidromique) d'un potentiel d'action ? Lorsqu'un potentiel d'action a envahi une partie de la membrane et qu'il s'est déplacé, il laisse les canaux sodiques dans un état inactif à partir duquel ils ne peuvent être réactivés qu'après avoir retrouvé leur état fermé (état de repos). Le temps pris pour cette transition est la période réfractaire absolue de l'axone pendant laquelle la membrane ne peut pas produire un autre potentiel d'action (comme indiqué précédemment). Au moment où les canaux sodiques sont retournés à leur état fermé, le pic de dépolarisation maximale s'est déplacé très loin le long de l'axone et n'est alors plus capable de dépolariser les régions d'où il provient.

La façon dont un potentiel d'action se propage dépend du fait que l'axone soit myélinisé ou amyélinique. Dans les axones amyéliniques, la membrane axonale est en contact électrique direct avec le liquide extracellulaire sur l'ensemble de sa longueur via le mésaxone (voir paragraphe 7.2). Chaque région dépolarisée par le potentiel d'action entraîne la propagation du courant à la région de la membrane immédiatement adjacente qui devient ensuite dépolarisée. Ce potentiel d'action se propage lentement le long de l'axone selon une onde continue. Dans les axones myélinisés, la membrane de l'axone est isolée du liquide extracellulaire par les couches de myéline, sauf aux nœuds de Ranvier, où la membrane axonale est en contact avec le liquide extracellulaire. Dans ce cas, un potentiel d'action produit par un nœud de Ranvier complète son circuit local avec le nœud suivant. Cela permet au potentiel d'action de passer d'un nœud à l'autre – processus appelé **conduction saltatoire** –, ce qui permet d'augmenter la vitesse de propagation du potentiel d'action. Les fibres nerveuses myélinisées de gros diamètre ont ainsi une vitesse de conduction beaucoup plus élevée que les fibres amyéliniques.

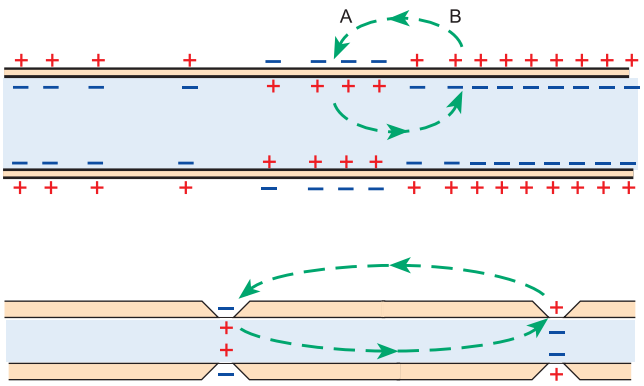


Figure 7.7 Diagramme simplifié illustrant la théorie du circuit local de la propagation du potentiel d'action dans les axones non myélinisés et myélinisés. Dans les axones non myélinisés (en haut), le courant de circuit local passe de la région active (point A) à la membrane de repos voisine (point B). Le flux actuel progresse lentement le long de la membrane de l'axone sans sauts discontinus. Dans les fibres myélinisées (en bas), le courant ne peut traverser la membrane axiale qu'aux nœuds de Ranvier où il y a des ruptures dans la couche isolante de myéline. En conséquence, le potentiel d'action se propage par une série de sauts (ce qu'on appelle la conduction saltatoire).

Quels facteurs déterminent la vitesse de conduction des axones ?

La vitesse de propagation des potentiels d'action (c'est-à-dire leur **vitesse de conduction**) des axones des mammifères varie de moins de 0,5 $m.s^{-1}$ pour les petites fibres amyéliniques à plus de 100 $m.s^{-1}$ pour les grosses fibres myélinisées (tableau 7.1). Pourquoi existe-t-il de si grandes variations dans la vitesse de conduction et quels facteurs déterminent la vitesse de conduction ?

La propagation du courant le long d'un axone d'une région active à une région inactive dépend principalement de trois facteurs :

1. la résistance de l'axone au passage du courant électrique sur sa longueur (résistance électrique interne) ;
2. la résistance électrique de la membrane axonale ;
3. la capacité électrique de la membrane axonale.

Dans les fibres amyéliniques, la résistance électrique et la capacité membranaire sont identiques pour chaque zone unitaire de la membrane quel que soit le diamètre de l'axone. Dans ces fibres, la propagation du courant de la région active à la région inactive voisine est déterminée principalement par la résistance électrique interne de l'axone, qui diminue lorsque le diamètre de l'axone augmente. Ainsi, les grandes fibres amyéliniques ont une résistance électrique interne plus faible et conduisent des potentiels d'action plus rapidement que les petits axones amyéliniques parce que l'intensité du courant venant de la région active est plus grande.

Dans les fibres myélinisées, la situation est un peu plus compliquée car la membrane de l'axone est électriquement isolée par les couches de myéline. Cela a deux effets :

1. la résistance électrique membranaire de l'axone est plus élevée que celle des fibres amyéliniques ;
2. la capacité de la membrane est inférieure à celle des fibres amyéliniques.

Ces deux facteurs se combinent pour permettre à l'influence dépolarisante d'un potentiel d'action de se propager beaucoup plus loin de la région active. La membrane axonale est traversée

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 7.1 Classification des fibres nerveuses périphériques selon leurs fonctions et leur vitesse de conduction

Diamètre (µm)	Vitesse de Conduction ($m.s^{-1}$)	Classification	Classification nerveuse sensitive	Fonction	
15–20	70–120	Aα	–	Motrice	Contrôle des muscles squelettiques
15–20	70–120	Aα	Ia Ib	Sensitive	Innervation des fuseaux musculaires primaires, Innervation des organes tendineux de Golgi
5–10	30–70	Aβ	II	Sensitive	Sensibilité cutanée ; innervation des fuseaux musculaires secondaires
3–6	15–30	Aγ	–	Motrice	Contrôle des fibres musculaires intrafusales
2–5	12–30	Aδ	III	Sensitive	Sensibilité cutanée, en particulier douleur et température
≈3	3–15	B	–	Motrice	Fibres autonomes préganglionnaires
0,5–1,0	0,5–2,0	C	–	Motrice	Fibres autonomes postganglionnaires
0,5–1,0	0,5–2,0	C	IV	Sensitive	Sensibilité cutanée : douleur et température

Remarque : comme l'indique le tableau, deux classifications distinctes ont été utilisées pour les axones. La classification présentée dans la troisième colonne a été développée par Erlanger et Gasser entre 1922 et 1935 pour nommer les pics observés dans le potentiel d'action composé des nerfs périphériques et classifie les axones uniquement en fonction de leur vitesse de conduction. La classification indiquée dans la quatrième colonne a été introduite par Lloyd et Chang en 1948. Elle s'applique uniquement aux fibres afférentes (sensitives) et est destinée à indiquer la position et l'innervation de certains types de récepteurs. Les deux systèmes de classification sont actuellement utilisés.

par du courant uniquement au niveau des nœuds de Ranvier. Ainsi, le potentiel d'action dans un axone myélinisé passe d'un nœud au suivant comme décrit ci-dessus. L'épaisseur de la myéline et la distance internodale sont directement liées à la taille de la fibre. Les gros axones ont la myéline la plus épaisse et la plus grande distance internodale. En conséquence, les grands axones myélinisés ont la vitesse de conduction la plus élevée.

Si la myélinisation des axones confère de tels avantages en termes de vitesse de conduction, pourquoi certains axones ne sont-ils pas myélinisés ? La myéline est en grande partie constituée de graisses et représente un investissement considérable en termes d'énergie métabolique, de sorte qu'il faut trouver un équilibre entre les exigences de signalisation rapide et le coût du maintien d'une structure aussi sophistiquée. Toutes les informations ne doivent pas être transmises rapidement et certains axones sont très courts (par exemple ceux qui restent entièrement dans une région du cerveau ou de la moelle épinière). Dans ces cas, les avantages de vitesse conférés par la myélinisation ne sont pas essentiels. Lorsque la vitesse de conduction n'est pas d'une importance primordiale, soit les axones ont une mince couche de myéline (fibres Aδ), soit ils sont complètement non myélinisés (fibres C) (voir tableau 7.1). Certains invertébrés, tels que les calamars, possèdent de très grandes fibres nerveuses amyéliniques qui peuvent conduire aussi rapidement que les fibres nerveuses de mammifères de type Aα (groupe Ia). Ces fibres ont un diamètre de 0,5 à 1 mm, en comparaison avec environ 18 µm pour une fibre Aα de mammifère ayant une vitesse de conduction similaire. Un tronc nerveux de mammifère de la même section transversale qu'un seul axone géant de calamar peut donc contenir plus de 400 fibres nerveuses. Ainsi, l'évolution des fibres nerveuses myélinisées a permis aux mammifères de contenir beaucoup plus de fibres conductrices dans un volume qui serait occupé par un seul axone géant.

Les potentiels d'action peuvent être enregistrés sur des nerfs intacts

Bien qu'il soit possible d'enregistrer des potentiels d'action d'axones individuels, à des fins de diagnostic il est plus utile de stimuler un tronc nerveux à travers la peau et d'enregistrer la somme des potentiels d'action de toutes les différentes fibres dont il est constitué (figure 7.8a). Ce signal enregistré s'appelle un **potentiel d'action composé**. Contrairement aux fibres nerveuses individuelles, qui montrent une réponse tout ou rien, l'amplitude du potentiel d'action d'un tronc nerveux dépend de l'intensité de la stimulation (figure 7.8b). Pour les stimuli faibles au-dessous du seuil, aucun potentiel d'action n'est enregistré. Au-dessus du seuil, les axones dont le seuil est le plus bas sont excités en premier. À mesure que l'intensité du stimulus augmente, plus d'axones sont excités et le potentiel d'action composé augmente en amplitude jusqu'à ce que toutes les fibres nerveuses disponibles aient été excitées.

Les potentiels d'action composés présentent des périodes réfractaires absolues et relatives. Tout comme avec un seul axone, un second stimulus appliqué dans les 1 à 2 ms après le premier ne produira pas de potentiel d'action (période réfractaire absolue). À mesure que l'intervalle entre les stimuli successifs augmente, se génère un deuxième potentiel d'action qui augmente progressivement en amplitude jusqu'à atteindre l'amplitude du premier (figure 7.8c). Au cours de la période réfractaire relative, de plus en plus de fibres dans le tronc nerveux récupèrent leur excitabilité lorsque l'intervalle entre les deux stimuli augmente.

Lorsqu'un nerf de grande longueur est stimulé et que le potentiel d'action composé est enregistré loin de l'électrode de stimulation, un certain nombre de pics deviennent visibles dans l'enregistrement (figure 7.9). Ces différents pics reflètent les différences de vitesse de conduction des différents axones présents dans le tronc nerveux. Les axones peuvent être classés en

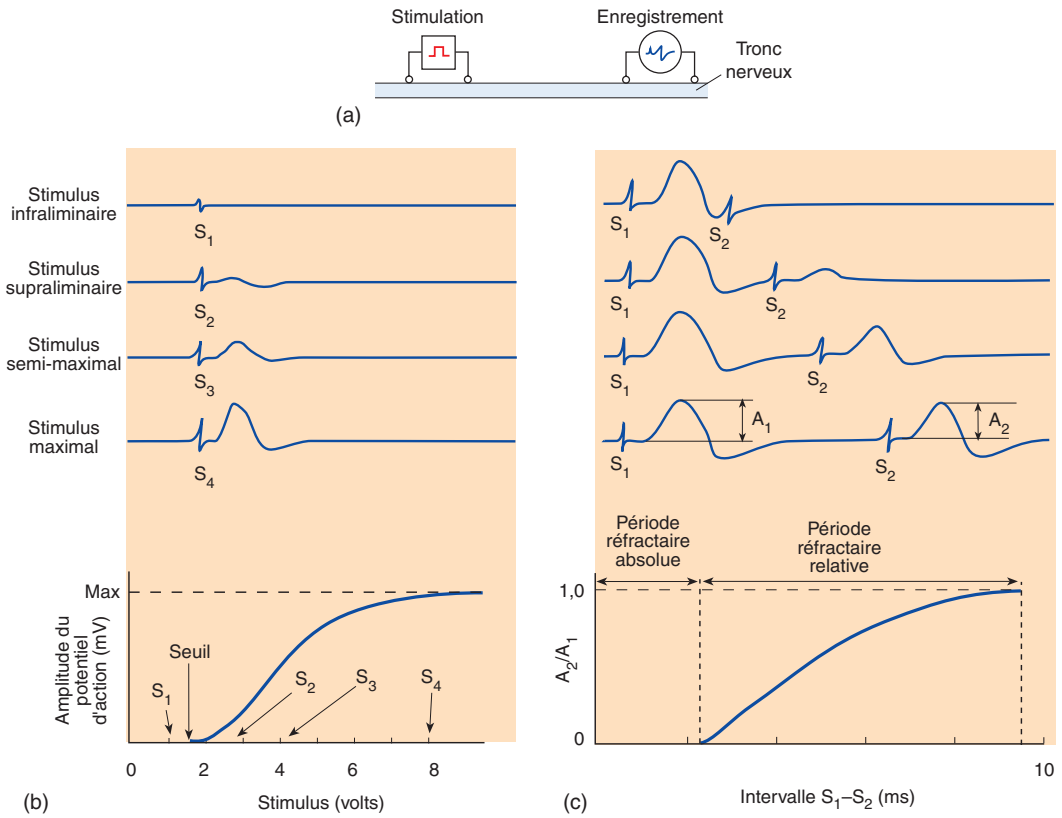


Figure 7.8 Quelques propriétés caractéristiques des potentiels d'action composés enregistrés à partir de troncs nerveux. Le panneau (a) montre un schéma simple de l'agencement des électrodes de stimulation et d'enregistrement. Le panneau (b) illustre l'augmentation progressive de l'amplitude d'un potentiel d'action composé, lors d'une augmentation de l'intensité de stimulation. Comme l'intensité du stimulus électrique imposé au nerf augmente, le potentiel d'action résultant devient progressivement plus ample jusqu'à ce qu'il atteigne une valeur maximale. S_1 est un choc très faible qui ne provoque pas un potentiel d'action (stimulus infraliminaire). S_2–S_4 provoquent des potentiels d'action d'amplitude progressivement plus grande jusqu'à ce qu'un maximum soit atteint (S_4 est appelé stimulus maximal). Le panneau (c) montre le changement d'excitabilité qui suit le passage d'un potentiel d'action lorsque deux chocs (S_1 et S_2) d'intensité égale sont donnés à différents intervalles. Si S_2 suit S_1 dans les 2 ms, aucune fibre n'est excitée (enregistrement supérieur – période réfractaire absolue). Lorsque l'intervalle entre S_1 et S_2 augmente, de plus en plus de fibres sont excitées par S_2 (enregistrements intermédiaires) jusqu'à ce que toutes soient excitées (enregistrement inférieur). La variation du rapport des amplitudes des premier et second potentiels d'action composés en fonction de l'intervalle entre les stimuli est montrée au bas du panneau. Noter les durées relatives des périodes réfractaires absolues et relatives.

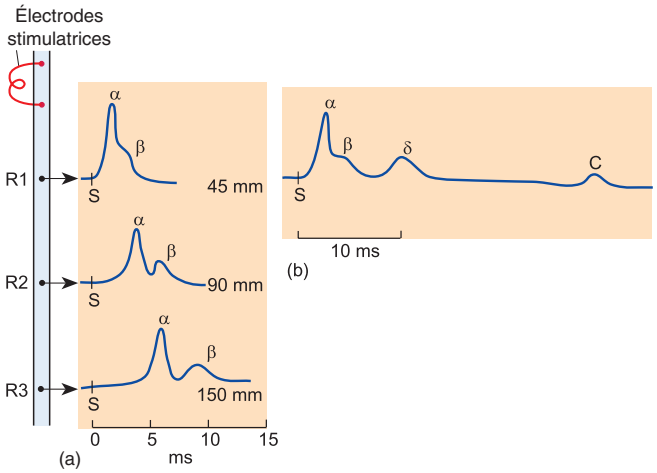


Figure 7.9 Le panneau (a) montre un potentiel d'action composé enregistré à différents points le long d'un nerf (représenté par R_1 à R_3 dans le schéma à gauche de la figure). Noter que lorsque le potentiel d'action se déplace le long du nerf, il se divise en deux composants distincts qui se propagent à différentes vitesses (marqué α et β ; les composants plus lents sont omis pour plus de clarté). Le panneau (b) montre tous les composants du potentiel d'action composé enregistré en position R_1. Chaque onde reflète l'activité d'un groupe de fibres avec une vitesse de conduction similaire. Les plus rapides sont les fibres α, qui ont une vitesse de conduction maximale d'environ 100 $m.s^{-1}$, et les plus lentes sont les fibres C, qui ont une vitesse de conduction d'environ 1 à 1,5 $m.s^{-1}$. (Adapté de J. Erlanger, H.S. Gasser (1937) *Electrical signs of nervous activity*, University of Pennsylvania Press, Philadelphia.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

fonction de leur vitesse de conduction et de leur rôle physiologique (voir tableau 7.1). Les axones à vitesse de conduction maximale sont les fibres motrices et les fibres sensitives impliquées dans le contrôle moteur (voir chapitre 10). Les fibres amyéliniques (aussi appelées fibres C) ont la vitesse de conduction la plus lente de toutes les fibres et servent à transmettre des informations sensitives (par exemple la douleur et la température) au SNC.

Certaines maladies, telles que le syndrome de Guillain-Barré, se caractérisent par une perte de myéline. Ces maladies, appelées **maladies démyélinisantes**, peuvent être diagnostiquées en mesurant la vitesse de conduction des nerfs périphériques car les nerfs affectés ont une vitesse de conduction anormalement lente. Les potentiels d'action se propagent à travers la région affectée par une conduction continue semblable à celle observée chez les petites fibres non amyéliniques et non pas par une conduction saltatoire, comme dans les fibres saines. Dans les cas graves, il peut même y avoir une défaillance totale de la conduction. Dans l'un ou l'autre cas, la fonction des voies affectées est gravement altérée.

Résumé

Les cellules nerveuses transmettent des informations le long de leurs axones au moyen de potentiels d'action. Cela leur permet de transmettre rapidement des signaux sur des distances considérables. Les axones de grand diamètre conduisent les potentiels d'action plus rapidement que les axones de petit diamètre et les axones myélinisés conduisent des impulsions plus rapidement que les axones amyéliniques.

Les potentiels d'action sont générés lorsqu'un neurone est activé par une dépolarisation qui atteint un certain niveau (environ –55 mV) connu sous le nom de seuil. Chaque potentiel d'action a approximativement la même ampleur et la même durée. Un potentiel d'action est causé par une augmentation importante de la perméabilité membranaire aux ions sodiques causée par l'ouverture de canaux sodium voltage-dépendants. Ces canaux se referment spontanément peu de temps après leur ouverture (inactivation). Dans le même temps, les canaux potassiques voltage-dépendants commencent à s'ouvrir de sorte que la durée du potentiel d'action soit limitée à environ 1 ms.

Après le passage d'un potentiel d'action, un axone ne peut pas propager un autre jusqu'à ce que suffisamment de canaux sodiques soient retournés à leur état de repos. Cette période d'inexcitabilité est appelée période réfractaire absolue. L'axone reste moins excitable que la normale pendant quelques millisecondes après la fin de la période réfractaire absolue (période réfractaire relative).

Un stimulus électrique appliqué à un tronc nerveux provoque un potentiel d'action composé, qui correspond à l'addition des activités de toutes les fibres nerveuses présentes dans ce tronc. Les potentiels d'action composés augmentent en amplitude lorsque l'intensité de stimulation augmente au-dessus du seuil jusqu'à ce que tous les axones du nerf soient recrutés.

7.4 Synapses chimiques

Lorsqu'un axone atteint sa cellule cible, il forme une jonction spécialisée appelée synapse (voir paragraphe 6.2). La cellule nerveuse qui a donné naissance à l'axone est appelée **neurone présynaptique** et la cellule cible est appelée **cellule postsynaptique**. La cellule cible peut être un autre neurone, une cellule musculaire ou une cellule glandulaire. Une synapse a pour fonction de transmettre l'information codée par une séquence de potentiels d'action à la cellule postsynaptique afin qu'elle réponde de manière appropriée. Cette section du chapitre s'intéresse aux propriétés fondamentales de la transmission synaptique chimique à la fois entre cellules nerveuses, et des cellules nerveuses aux organes effecteurs tels que le muscle squelettique et les glandes sécrétoires.

La transmission synaptique est un mécanisme de signalisation à sens unique : l'information passe de la cellule présynaptique à la cellule postsynaptique et pas dans l'autre direction. Lorsque l'activité de la cellule postsynaptique augmente, la synapse est appelée **synapse excitatrice**. À l'inverse, lorsque l'activité du neurone présynaptique conduit à une baisse de l'activité de la cellule postsynaptique, la synapse est appelée **synapse inhibitrice**. Chez les mammifères, y compris l'homme, la plupart des synapses opèrent par la sécrétion d'une petite quantité d'un produit chimique (neurotransmetteur) par la terminaison synaptique. Ce type de synapse est appelé **synapse chimique**.

Dans certains cas, une synapse fonctionne en transmettant le courant électrique généré par le potentiel d'action de la cellule postsynaptique via des jonctions communicantes (ou jonctions *gap*). Ce type de synapse s'appelle **synapse électrique**. Des synapses électriques se retrouvent dans la rétine et dans d'autres régions du cerveau.

Structure des synapses chimiques

Quand un axone atteint sa cellule cible, il perd sa gaine de myéline (s'il en a une) et se termine par un petit renflement appelé bouton synaptique (figure 7.10). L'ensemble de la terminaison nerveuse et de la membrane sous-jacente de la cellule cible constitue la synapse. Les boutons synaptiques contiennent des mitochondries et un grand nombre de petites vésicules connues sous le nom de **vésicules synaptiques**. La membrane immédiatement sous le bouton synaptique s'appelle la **membrane postsynaptique**. Elle contient des structures denses en microscopie électronique qui la font paraître plus épaisse que la membrane plasmique à l'extérieur de la région synaptique (épaississement postsynaptique) (voir le panneau inférieur de la figure 7.10). La membrane postsynaptique contient des molécules réceptrices spécifiques du neurotransmetteur libéré par le bouton synaptique. Entre le bouton synaptique et la membrane postsynaptique, il existe un petit intervalle d'environ 20 nm, appelé **fente synaptique**.

Les cellules nerveuses utilisent une grande variété de molécules comme neurotransmetteurs, comprenant l'**acétylcholine**, la **dopamine**, la **noradrénaline** (norépinéphrine), le glutamate, l'acide γ-aminobutyrique (GABA), la **sérotonine** (5-HT) et de

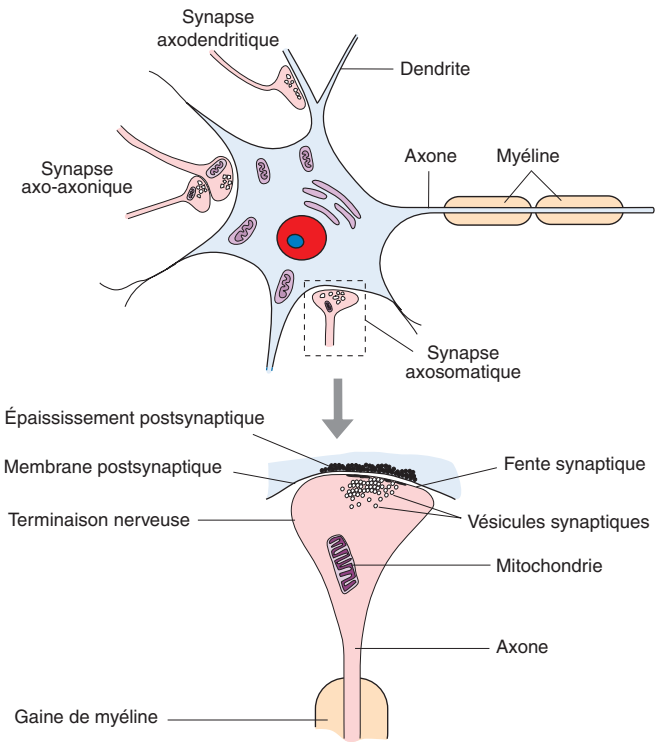


Figure 7.10 En haut : schéma des principaux types de contact synaptique dans le système nerveux central (SNC) ; en bas : schéma détaillé d'une synapse chimique typique dans le SNC.

nombreux peptides tels que la substance P et les encéphalines (tableau 7.2). L'analyse chimique de terminaisons nerveuses extraites du cerveau a montré qu'elles contiennent de fortes concentrations de neurotransmetteurs. Par un fractionnement subcellulaire minutieux des terminaisons nerveuses, les vésicules synaptiques peuvent être séparées des autres organites intracellulaires. L'analyse du contenu de ces vésicules isolées a montré qu'elles contiennent la quasi-totalité du neurotransmetteur présent dans la terminaison.

Comment fonctionne une synapse chimique ?

La transmission d'informations à travers une synapse se produit lorsqu'un potentiel d'action atteint le terminal nerveux présynaptique. La terminaison nerveuse devient dépolarisée et cette dépolarisation entraîne l'ouverture de canaux calciques voltage-dépendants dans la membrane du bouton synaptique. Les ions de calcium pénètrent dans le bouton synaptique en suivant leur gradient électrochimique. L'augmentation subséquente du calcium libre déclenche la fusion d'une ou de plusieurs vésicules synaptiques avec la membrane présynaptique, ce qui entraîne la sécrétion du neurotransmetteur dans la fente synaptique. Dans les terminaisons nerveuses, ce processus de sécrétion est extrêmement rapide et se produit en moins de 0,25 ms après l'arrivée du potentiel d'action. Le médiateur sécrété diffuse à travers la fente synaptique et se lie aux récepteurs de la membrane postsynaptique. Les processus ultérieurs dépendent du type de récepteur. Si l'émetteur active un canal

Tableau 7.2 Quelques neuromédiateurs et leurs récepteurs

Classe du composé	Exemple spécifique	Types de récepteurs	Rôle physiologique	Mécanisme d'action
Ester	Acétylcholine	Nicotinique	Transmission synaptique rapide excitatrice, jonction neuromusculaire	Active des canaux ioniques
		Muscarinique	Transmission synaptique lente, excitatrice ou inhibitrice selon le tissu (par ex. ralentissement cardiaque) ; contraction des muscles lisses des viscères	Agit par l'intermédiaire de protéines G
Monoamine	Noradrénaline	Adrénorécepteurs α et β	Transmission synaptique lente dans le SNC et les muscles lisses	Agit par l'intermédiaire de protéines G
	Sérotonine (5-HT)	Récepteurs 5-HT (par ex. 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, etc.)	Transmission synaptique lente dans le SNC et la périphérie (muscles lisses et intestins)	Agit par l'intermédiaire de protéines G
		$5HT_3$	Transmission synaptique rapide excitatrice	Active des canaux ioniques
	Dopamine	Récepteurs D_1, D_2	Transmission synaptique lente, dans le SNC et la périphérie (vaisseaux sanguins et intestins)	Agit par l'intermédiaire de protéines G
Acide aminé	Glutamate	AMPA	Transmission synaptique rapide dans le SNC	Active des canaux ioniques
		NMDA	Transmission synaptique lente excitatrice dans le SNC	Active des canaux ioniques
		Métabotropique	Neuromodulation	Agit par l'intermédiaire de protéines G
	GABA	$GABA_A$	Transmission synaptique rapide inhibitrice dans le SNC	Active les canaux ioniques

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

		$GABA_B$	Transmission synaptique lente inhibitrice dans le SNC	Agit par l'intermédiaire de protéines G
Peptide	Substance P	NK_1	Excitation lente de muscles lisse et de neurones dans le SNC	Agit par l'intermédiaire de protéines G
	Enképhalines	Opioïde μ/δ	Signal synaptique lent (réduction de l'excitabilité) Diminution de la motricité intestinale Réduction de la sensibilité à la douleur (analgésie)	Agit par l'intermédiaire de protéines G
	β-endorphine	Opioïde μ	Signal synaptique lent, analgésie	Agit par l'intermédiaire de protéines G

ionique à ligand, la transmission synaptique est habituellement à la fois rapide et de courte durée. Ce type de transmission s'appelle une **transmission synaptique rapide**, comme l'action de l'acétylcholine sur la jonction neuromusculaire (voir paragraphe suivant). Si le neurotransmetteur active un récepteur lié à une protéine G, le changement dans la cellule postsynaptique est beaucoup plus lent et dure beaucoup plus longtemps. Ce type de transmission synaptique est appelé **transmission synaptique lente**. Un exemple typique est l'action excitatrice de la noradrénaline sur les adrénorécepteurs α_1 dans les vaisseaux sanguins périphériques.

Une **transmission synaptique excitatrice rapide** se produit lorsqu'un neurotransmetteur (par exemple l'acétylcholine ou le glutamate) est libéré par la terminaison nerveuse présynaptique et peut se lier à, et ouvrir des canaux cationiques non sélectifs. L'ouverture de ces canaux provoque une brève dépolarisation de la cellule postsynaptique. Cela rend le potentiel membranaire plus proche du seuil de déclenchement des potentiels d'action et rend ainsi la cellule postsynaptique plus excitable. Lorsque la cellule postsynaptique est un neurone, la dépolarisation s'appelle **potentiel postsynaptique excitateur** (**PPSE**). Un seul PPSE produit par une synapse rapide atteint sa valeur de crête dans les 1 à 5 ms après l'arrivée du potentiel d'action dans la terminaison nerveuse et devient nul au cours des 20 à 50 ms suivantes (figure 7.11).

Comment l'activation d'un canal cationique non sélectif conduit-elle à la dépolarisation de la membrane postsynaptique ? Le potentiel de la membrane est déterminé par la distribution des ions à travers la membrane plasmique et la perméabilité de la membrane à ces ions (voir chapitre 5). Au repos, la membrane est beaucoup plus perméable aux ions potassium qu'aux ions sodium. Le potentiel de la membrane (environ –70 mV) est donc proche du potentiel d'équilibre du potassium (environ –90 mV). Cependant, si la perméabilité membranaire était égale pour les ions sodium et potassium, le potentiel de la membrane serait proche de zéro (c'est-à-dire que la membrane serait dépolarisée). Par conséquent, lorsqu'un neurotransmetteur comme l'acétylcholine ouvre, dans la membrane postsynaptique, un canal de cation non sélectif, la membrane se dépolarise à l'endroit de l'excitation.

L'amplitude de la dépolarisation dépend du nombre de canaux ouverts, car cela déterminera à quel point la perméabilité de la membrane aux ions sodium a augmenté par rapport à celle du

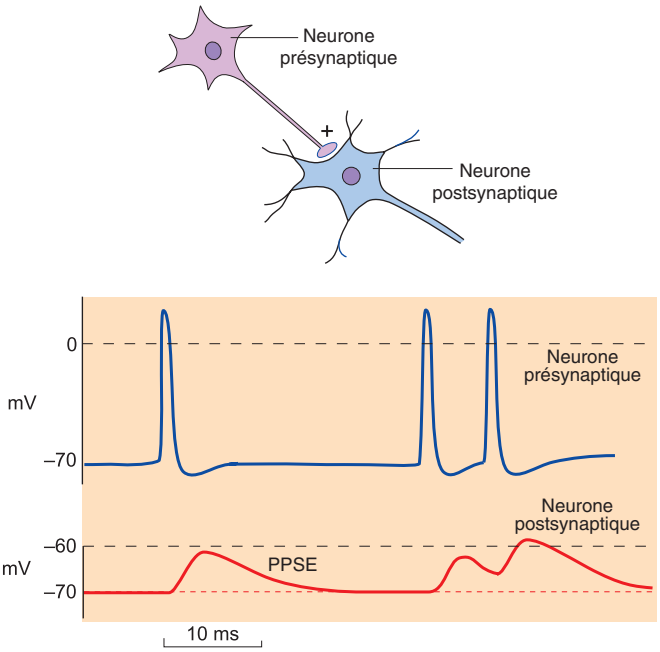


Figure 7.11 Diagramme montrant la relation entre un potentiel d'action dans un neurone présynaptique et la génération d'un potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) dans le neurone postsynaptique. Noter que si deux PPSE sont produits successivement, ils s'additionnent et le degré final de dépolarisation est supérieur à ce qu'un PPSE pourrait atteindre seul (sommation temporelle – voir aussi figure 7.13). Si la dépolarisation atteint le seuil, un potentiel d'action se produira dans le neurone postsynaptique.

potassium. Dans les neurones, les PPSE simples dépassent rarement quelques mV, alors que pour la jonction neuromusculaire, le potentiel synaptique (connu sous le nom de **potentiel de plaque motrice** ; voir paragraphe 7.5) a une amplitude d'environ 40 mV.

Une **transmission synaptique inhibitrice rapide** se produit lorsqu'un neurotransmetteur tel que GABA ou glycine est libéré par une terminaison nerveuse présynaptique et active les canaux chlores dans la membrane postsynaptique. L'ouverture de ces canaux fait que la cellule postsynaptique devient **hyperpolarisée** (plus négative) pendant une brève période. Ce changement négatif du potentiel de la membrane est appelé **potentiel postsynaptique**

inhibiteur (**PPSI**) car le potentiel membranaire s'éloigne du seuil. Un seul PPSI produit par une synapse rapide atteint sa valeur de crête dans les 1 à 5 ms de l'arrivée du potentiel d'action dans la terminaison nerveuse et s'annule en quelques dizaines de millisecondes (figure 7.12).

Pourquoi la membrane s'hyperpolarise-t-elle pendant un PPSI ? Le potentiel membranaire de repos (environ –70 mV) est inférieur au potentiel d'équilibre des ions potassium (environ –90 mV) car la membrane a une perméabilité (faible) aux ions sodium. La distribution des ions chlorure à travers la membrane plasmique, cependant, reflète celle du potassium (voir chapitre 5), de sorte que le potentiel d'équilibre du chlorure est proche de celui du potassium. Lorsqu'un neurotransmetteur inhibiteur tel que le GABA ouvre les canaux chlore, la perméabilité de la membrane aux ions chlorure augmente et les ions chlorure entrent dans la cellule en suivant leur gradient électrochimique. Cette augmentation de la perméabilité au chlorure déplace le potentiel de la membrane vers une valeur plus négative qui est plus proche du potentiel d'équilibre des ions chlorure (et potassium). L'amplitude de l'hyperpolarisation dépendra de l'ampleur de l'augmentation de la perméabilité au chlorure par rapport à celle du potassium et du sodium. Les PPSI sont généralement de faible amplitude, environ 1 à 5 mV. Néanmoins, ils jouent un rôle important dans la détermination de l'excitabilité des neurones car ils durent des dizaines de millisecondes.

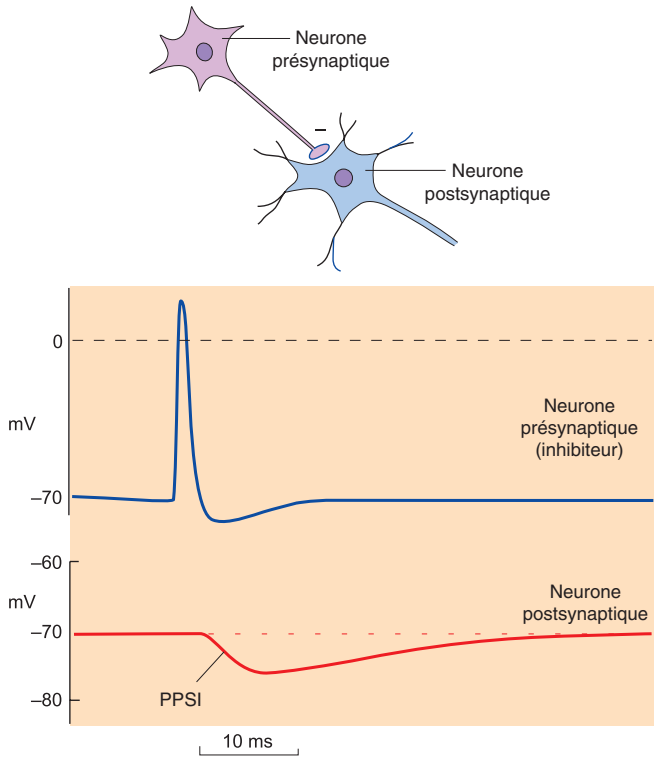


Figure 7.12 Diagramme montrant la relation entre un potentiel d'action dans un neurone présynaptique et la génération d'un potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI) dans le neurone postsynaptique. Noter que, dans ce cas, le potentiel membranaire devient hyperpolarisé (plus négatif) et s'éloigne du seuil de génération de potentiel d'action. Cela provoque une diminution de l'excitabilité du neurone postsynaptique.

PPSE et PPSI ne sont pas « tout ou rien » mais dépendent de l'intensité d'activation du canal. Leur durée est de quelques dizaines de millisecondes de sorte que, si une synapse est activée à plusieurs reprises, les potentiels synaptiques qui en résultent s'additionnent, phénomène appelé **sommation temporelle** (figure 7.13 i-iii). En outre, comme chaque neurone reçoit de nombreux contacts synaptiques, il est possible que deux synapses agissant sur différentes parties d'un neurone soient activées en même temps. Les potentiels synaptiques qui en résultent s'additionnent également, mais, parce qu'ils ont été activés à différents points de la cellule, ce type de sommation s'appelle **sommation spatiale** (figure 7.13 iv, v).

L'amplitude d'un PPSE à une synapse donnée n'est pas fixe mais dépend de l'intervalle entre les potentiels d'action successifs dans le neurone présynaptique. Dans de nombreuses synapses, si cet intervalle est court, les PPSE successifs ont tendance à augmenter en amplitude. Il s'agit d'un phénomène présynaptique, donc distinct de la sommation temporelle. C'est le résultat d'une augmentation de la quantité de médiateur libérée à chaque potentiel d'action dans l'axone présynaptique. Dans certaines synapses, l'amplitude d'un PPSE après une séquence rapide de potentiels d'action est supérieure à celle antérieure, et cette augmentation d'amplitude peut durer plusieurs heures. Ce phénomène s'appelle la **potentialisation à long terme** (voir chapitre 18) et est un exemple de plasticité synaptique (capacité d'un contact synaptique d'être modifié par une activité antérieure).

Les changements du potentiel membranaire d'un neurone dus à l'activité des synapses réparties sur toute sa surface déterminent sa capacité de générer un potentiel d'action. Dans le SNC et les ganglions autonomes, les PPSE produits par l'activation d'une synapse sont faibles, souvent d'une amplitude de seulement quelques mV. Si la cellule est déjà relativement dépolarisée par l'activité de diverses synapses excitatrices, l'activation d'un ensemble supplémentaire de synapses excitatrices peut dépolariser suffisamment la cellule pour que le potentiel membranaire atteigne le seuil de génération de potentiel d'action. La cellule sera alors excitée et transmettra un potentiel d'action à ses cellules cibles. À l'inverse, si la cellule est déjà hyperpolarisée par des PPSI dus à l'activation de synapses inhibitrices, le même stimulus peut ne pas être suffisant pour déclencher un potentiel d'action.

Inhibition présynaptique

Comme le montre la figure 7.10, des synapses peuvent se produire entre un bouton synaptique et le corps cellulaire de la cellule postsynaptique (synapses axosomatiques), entre un bouton synaptique et une dendrite sur la cellule postsynaptique (synapses axodendritiques), et entre un bouton synaptique et la terminaison d'un autre axone (synapses axo-axonales).

Les synapses axo-axoniques sont généralement neuromodulatrices, agissant pour augmenter ou diminuer l'amplitude de la dépolarisation due au potentiel d'action arrivant à la terminaison présynaptique. Cela signifie qu'une synapse inhibitrice réduira la probabilité d'une libération de neurotransmetteur, tandis qu'une synapse excitatrice augmentera la libération de neurotransmetteur.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

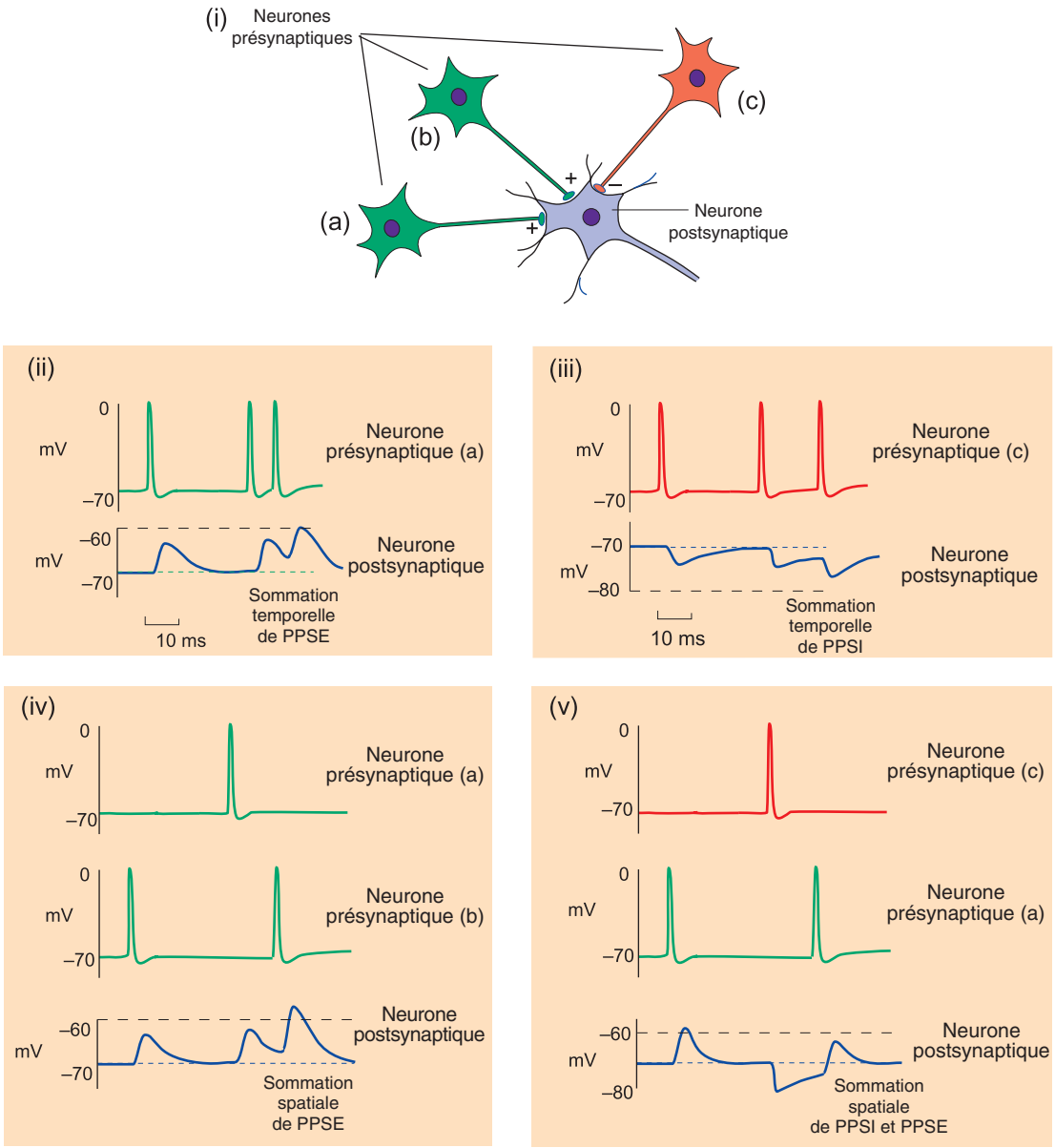


Figure 7.13 Schéma simple illustrant les sommations temporelle et spatiale des potentiels synaptiques. Considérons un groupe de quatre neurones tels que ceux au sommet de la figure (i). Les potentiels d'action dans les neurones présynaptiques (a-c) provoquent des potentiels postsynaptiques excitateurs (PPSE) et des potentiels postsynaptiques inhibiteurs (PPSI) dans le neurone postsynaptique. Si deux PPSE se succèdent rapidement à un même contact synaptique, ils s'additionnent, comme le montre le panneau (ii) (sommation temporelle). Les PPSI ont aussi une sommation temporelle (panneau iii). Si les PPSE sont produits à différents contacts synaptiques dans un court laps de temps, ils présentent une sommation spatiale – panneau (iv). PPSE et PPSI peuvent également subir une sommation spatiale, comme indiqué dans le panneau (v).

Le type le mieux étudié de ces connexions est celui des synapses inhibitrices sur les boutons synaptiques activateurs, entraînant une réduction de l'excitation postsynaptique. Cette altération de la transmission synaptique est appelée **inhibition présynaptique** pour la distinguer de l'inhibition qui résulte d'un PPSI se produisant sur un neurone postsynaptique (**inhibition postsynaptique**). Contrairement à l'inhibition postsynaptique, qui modifie l'excitabilité de la cellule postsynaptique, l'inhibition présynaptique permet le blocage sélectif d'une connexion synaptique spécifique sans altérer l'excitabilité du neurone postsynaptique.

Les neuromédiateurs peuvent directement activer les canaux ioniques ou agir via un second messager

Comme pour d'autres types de signalisation chimique, la signalisation synaptique est relayée par une grande variété de substances qui peuvent être regroupées en six classes principales :

1. acétylcholine (ACh) ;
2. monoamines telles que la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine ;

3. acides aminés tels que le glutamate et le GABA ;
4. purines, telles que l'adénosine et l'ATP ;
5. peptides tels que les encéphalines, la substance P et le peptide intestinal vasoactif (*vasoactive intestinal polypeptide* [VIP]) ;
6. gaz inorganiques-monoxyde d'azote (NO).

La plupart de ces médiateurs sont capables d'activer à la fois des canaux ioniques et des récepteurs liés à la protéine G, comme le montre le tableau 7.2, qui comprend également un bref aperçu du rôle de différents types de récepteurs. Une synapse particulière peut utiliser plus d'un neurotransmetteur (processus appelé co-transmission).

La transmission synaptique lente joue rôle majeur dans la régulation de l'environnement interne

Comme pour une transmission synaptique rapide, l'excitation et l'inhibition synaptiques lentes résultent des changements de la perméabilité relative de la membrane aux principaux ions extracellulaires. Elles diffèrent dans leur décours temporel parce que les canaux qui sont responsables de la transmission synaptique lente sont contrôlés sur une longue échelle de temps, à la fois par des messagers secondaires tels que des AMP cycliques et des sous-unités de protéines G (voir chapitre 6).

Les transmissions synaptiques rapides et lentes ont différentes fonctions. Dans les synapses excitatrices ou inhibitrices rapides, les canaux liés au ligand sont situés sous le bouton synaptique et sont rapidement activés par de fortes concentrations de neuromédiateur. La concentration élevée est atteinte par la libération d'une petite quantité de neuromédiateurs dans la fente synaptique étroite. Au fur et à mesure que le médiateur s'éloigne de la fente synaptique, sa concentration diminue rapidement et est trop faible pour affecter les cellules voisines. Ce type de transmission est donc très bien adapté pour jouer un rôle dans le traitement rapide de l'information sensitive et le contrôle de la locomotion.

Dans la transmission synaptique lente, les neuromédiateurs ne sont généralement pas sécrétés sur un point spécifique de la cellule postsynaptique. Au lieu de cela, les fibres nerveuses présentent un certain nombre de gonflements (varicosités) répartis sur leur longueur et sécrétant des neuromédiateurs dans le liquide extracellulaire entourant un certain nombre de cellules. Les synapses du système nerveux autonome sont de ce type (figure 7.14). La transmission synaptique lente est d'une grande importance pour le contrôle de fonctions aussi variées que le débit cardiaque, le calibre des vaisseaux sanguins et la sécrétion des hormones. Dans le SNC, la transmission synaptique lente peut sous-tendre les changements d'humeur et le contrôle des appétits, par exemple la **faim** et la soif.

Co-transmission

Certains boutons synaptiques contiennent deux types de neuromédiateurs différents. Lorsqu'une telle terminaison nerveuse est activée, les deux neuromédiateurs peuvent être libérés (co-transmission). Les nerfs parasympathiques des glandes salivaires sont un exemple de co-transmission, car ils libèrent à la fois de

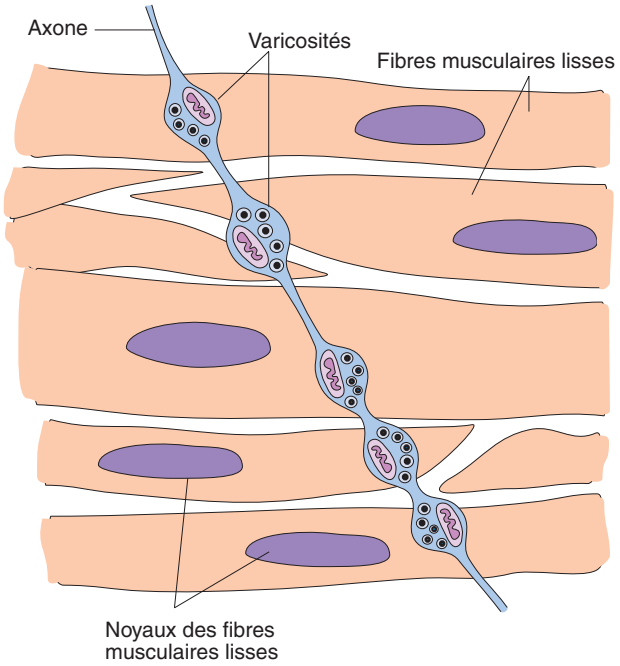


Figure 7.14 Diagramme des varicosités axonales des fibres nerveuses autonomes adrénergiques. Une fois qu'un axone atteint son objectif, il traverse le tissu (dans ce cas, le muscle lisse) et forme une série de varicosités, dont chacune contient un neuromédiateur (noradrénaline) contenu dans des vésicules. Contrairement à la plupart des synapses du SNC ou à la jonction squelettique neuromusculaire, les fibres autonomes libèrent dans l'espace extracellulaire de manière diffuse leur neuromédiateur qui agit sur un certain nombre de cellules musculaires lisses.

l'acétylcholine et du VIP lorsqu'ils sont activés. Dans ce cas, l'acétylcholine agit sur les cellules acinaires pour augmenter la sécrétion et le VIP agit sur le muscle lisse des artérioles pour augmenter le flux sanguin local (voir figure 11.7).

Qu'est-ce qui limite la durée d'action d'un neuromédiateur ?

Les neuromédiateurs sont des signaux chimiques très puissants qui sont sécrétés en réponse à des stimuli très spécifiques. Si l'effet d'un neuromédiateur particulier doit être limité à une synapse particulière à un moment donné, il doit y avoir des moyens de mettre fin à son action. Cela peut se faire de trois façons différentes :

1. par une destruction enzymatique rapide ;
2. par une absorption dans les boutons synaptiques sécréteurs ou dans les cellules voisines ;
3. par une diffusion loin de la synapse suivie d'une destruction enzymatique, d'une absorption ou des deux.

Parmi les neuromédiateurs actuellement connus, seule l'acétylcholine est inactivée par une destruction enzymatique rapide. Elle est hydrolysée en acétate et en choline par l'enzyme acétylcholinestérase. L'acétate et la choline ne sont pas efficaces pour stimuler les récepteurs cholinergiques, mais ils peuvent être absorbés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

par le bouton synaptique et resynthétisés en acétylcholine. Le rôle de l'acétylcholine en tant que neuromédiateur rapide de la jonction neuromusculaire est décrit plus en détail ci-dessous.

Les monoamines (telles que la noradrénaline) sont inactivées par leur réabsorption dans les boutons synaptiques où elles peuvent être réintroduites dans les vésicules synaptiques pour une libération ultérieure. Toute monoamine qui n'est pas éliminée par réabsorption dans une terminaison nerveuse est métabolisée soit par la monoamine oxydase, soit par la catéchol-O-méthyl transférase. Ces enzymes sont présentes dans les terminaisons nerveuses. On les trouve également dans d'autres tissus tels que le foie.

Les neuromédiateurs peptidiques diffusent loin de leur site d'action et se diluent dans le liquide extracellulaire où ils sont ensuite détruits par des peptidases extracellulaires. Les acides aminés libérés par ce processus sont absorbés par les cellules environnantes, où elles entrent dans les voies métaboliques normales.

Résumé

Dans une synapse chimique, la terminaison axonale est séparée de la membrane postsynaptique par la fente synaptique. En réponse à un potentiel d'action, la terminaison nerveuse sécrète une petite quantité de neuromédiateur dans la fente synaptique par une exocytose dépendante du calcium. Le neuromédiateur diffuse rapidement à travers la fente synaptique et se lie à des récepteurs postsynaptiques spécifiques pour provoquer un changement de courte durée du potentiel membranaire de la cellule postsynaptique.

L'activation d'une synapse excitatrice provoque un potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) dans la cellule postsynaptique (dépolarisation). L'activation d'une synapse inhibitrice provoque un potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI) dans la cellule postsynaptique (hyperpolarisation). PPSE et PPSI sont graduables en intensité et dépassent nettement la durée des potentiels d'action qui les ont initiés. En conséquence, les potentiels synaptiques peuvent se superposer et donner une sommation temporelle.

De nombreux types de substances chimiques différentes peuvent servir de neuromédiateurs. Certaines terminaisons nerveuses sécrètent plusieurs types de neuromédiateurs et certains neuromédiateurs activent plusieurs types de récepteurs de la même synapse.

7.5 La transmission neuromusculaire est un exemple de synapse chimique rapide

Les neurones qui sont directement responsables du contrôle de l'activité des fibres musculaires sont appelés **motoneurones** et les nerfs qui transmettent des signaux du SNC aux muscles squelettiques sont connus sous le nom de **nerfs moteurs**. Le processus de transmission d'un signal d'un nerf moteur à un muscle squelettique pour le faire contracter s'appelle **transmission neuromusculaire**. Les axones des nerfs moteurs (axones moteurs) qui innervent le muscle squelettique sont myélinisés et ramifiés lorsqu'ils entrent dans un muscle, chaque branche collatérale faisant alors contact avec une seule fibre musculaire (figure 7.15). En conséquence, chaque motoneurone contrôle l'activité d'un certain nombre de fibres musculaires. Le motoneurone et les fibres musculaires qu'il contrôle forment une **unité motrice** et le potentiel d'action généré par le motoneurone provoquera la contraction de toutes les fibres musculaires auxquelles il est connecté (voir chapitre 8).

La région de contact entre un axone moteur et une fibre musculaire s'appelle **jonction neuromusculaire**. Au fur et à mesure que l'axone moteur approche sa terminaison, il perd sa gaine de myéline et court le long de la surface de la membrane musculaire pour former une terminaison nerveuse complexe appelée **plaque motrice** (figure 7.16a). Les terminaisons des axones moteurs contiennent des mitochondries et un grand nombre de vésicules synaptiques, qui contiennent le neuromédiateur acétylcholine (ACh). Sous la terminaison axonale, la membrane musculaire présente de

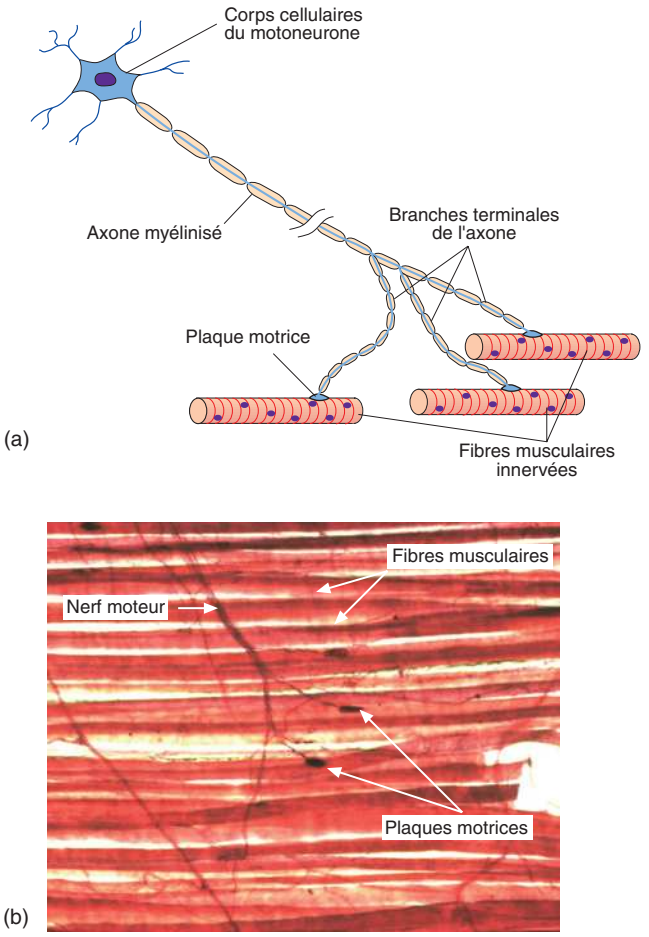


Figure 7.15 Schéma de l'innervation du muscle squelettique des mammifères et de la structure de la jonction neuromusculaire. Le panneau (a) montre l'organisation générale d'une unité motrice. Un motoneurone dans le SNC donne naissance à un axone moteur, qui se ramifie pour innerver un certain nombre de fibres musculaires. Le motoneurone et les fibres musculaires qu'il innerve forment une seule unité motrice. Dans le panneau (b), une photomicrographie montre l'innervation motrice d'un muscle de mammifère. Noter la ramification du tronc nerveux moteur et l'élargissement des terminaisons axonales qui forment les plaques motrices.

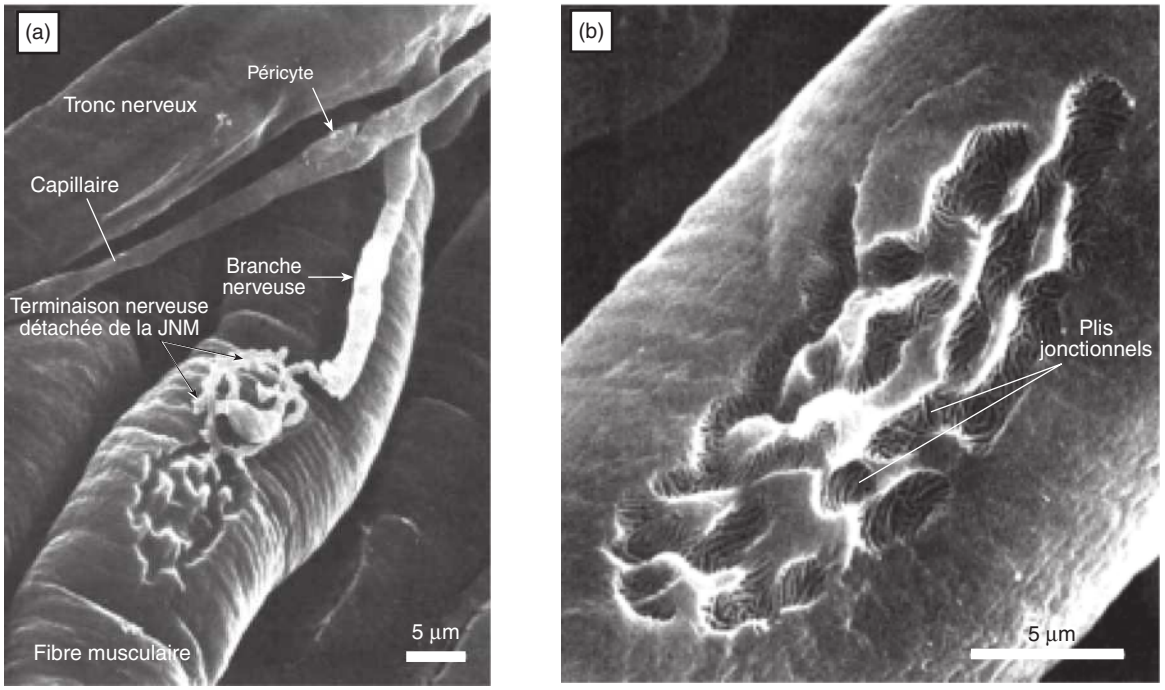


Figure 7.16 Micrographie électronique de la plaque motrice d'un muscle de souris. Le panneau (a) montre la ramification d'un tronc nerveux innervant une fibre musculaire. Dans cet exemple, la terminaison axonale est presque totalement détachée de la fibre musculaire, révélant les plis de la membrane musculaire où elle se situe normalement. Le panneau (b) est une vue de plus grand grossissement révélant les plis de jonction de la membrane musculaire (JNM = jonction neuromusculaire). (Source : fig. 1 et 2 d'Y. Matsuda et al. (1988) *Muscle & Nerve* 11, 1266–71. Reproduit avec l'autorisation de John Wiley and Sons.)

nombreux plis, appelés plis de jonction (figure 7.16b). Il s'agit de la région postsynaptique membranaire des fibres musculaires. Elle contient les récepteurs nicotiniques qui fixent l'acétylcholine. Comme pour les autres synapses chimiques, il y a une fente synaptique d'environ 20 nm, séparant la membrane axonale de celle de la fibre musculaire. La fente synaptique contient de l'acétylcholinestérase, qui inactive rapidement l'acétylcholine en la décomposant en acétate et en choline. La figure 7.17 montre une micrographie électronique d'une section à travers une jonction neuromusculaire.

La jonction neuromusculaire opère d'une façon similaire à celle des autres synapses chimiques :

1. d'abord, un potentiel d'action de l'axone moteur arrive dans la terminaison nerveuse et la dépolarise ;
2. cette dépolarisation ouvre des canaux calciques voltage-dépendants dans la membrane terminale, et les ions calcium pénètrent dans la terminaison nerveuse en suivant leur gradient électrochimique ;
3. cela conduit à une augmentation locale du calcium libre dans la terminaison, ce qui déclenche la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmique ;
4. l'acétylcholine contenue dans les vésicules synaptiques est libérée dans la fente synaptique ;
5. les molécules d'acétylcholine diffusent à travers la fente et se lient aux récepteurs nicotiniques de la membrane postsynaptique ;

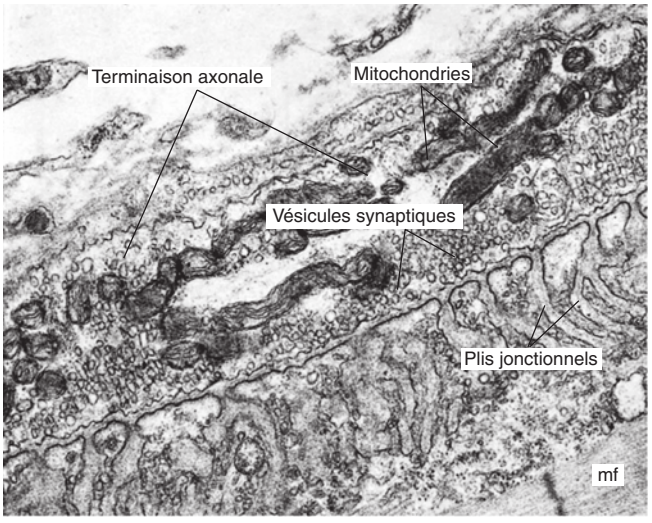


Figure 7.17 Micrographie électronique d'une jonction neuromusculaire, montrant les structures principales. Noter les plis jonctionnels sous la terminaison de l'axone et le grand nombre de vésicules synaptiques dans les terminaisons nerveuses (mf : myofibrilles). (Source : fig. 4 de H.A. Padykula, G.F. Gauthier (1970) *Journal of Cell Biology* 46, 27–41.)

6. lorsque l'acétylcholine se lie aux récepteurs, des canaux de cations non sélectifs s'ouvrent, ce qui dépolarise la membrane musculaire dans la région de la plaque motrice. Cette dépolarisation est appelée **potentiel de plaque motrice** (PPM) ;

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

7. enfin, lorsque le PPM atteint le seuil, la membrane musculaire génère un potentiel d'action qui se propage sur toute la longueur de la fibre musculaire et déclenche sa contraction. Le potentiel d'action musculaire est la première étape d'un processus appelé couplage excitation-contraction (voir chapitre 8).

Le PPM est confiné à la région de la fibre musculaire correspondant à la plaque motrice (figure 7.18). Si l'activité électrique de la membrane musculaire adjacente à la plaque motrice est examinée de près, de petites dépolarisations spontanées d'environ 1 mV sont observées même en l'absence de potentiels d'action dans l'axone moteur. L'évolution temporelle de ces faibles dépolarisations ressemble à celle du PPM et celles-ci sont appelées **potentiels miniatures de plaque motrice** ou PMPM. On pense que chaque potentiel miniature reflète la libération de l'acétylcholine contenue dans une seule vésicule synaptique. Les potentiels miniatures ne se produisent que dans la région de la jonction et sont à la fois aléatoires et relativement peu fréquents dans la membrane du muscle au repos. Si la terminaison nerveuse est dépolarisée artificiellement, la fréquence des potentiels miniatures augmente. En 1952, cela a conduit B. Katz et P. Fatt à suggérer que la dépolarisation de la terminaison nerveuse motrice déclenche la libération simultanée de nombreuses vésicules synaptiques pour donner naissance au PPM. Un travail suivant a confirmé cette idée. En effet, il a été possible de saisir une image de la fusion des vésicules synaptiques avec la membrane plasmatique de la terminaison nerveuse en gelant rapidement la jonction neuromusculaire au moment de la libération du médiateur.

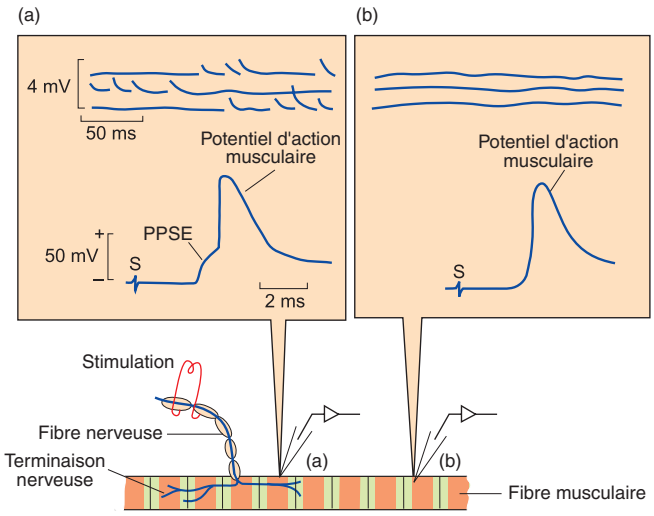


Figure 7.18 Schéma illustrant l'activité électrique dans la membrane des fibres musculaires de la grenouille. Des électrodes stimulantes sont appliquées sur la fibre nerveuse motrice, et les électrodes d'enregistrement intracellulaire enregistrent les changements du potentiel membranaire musculaire à la jonction neuromusculaire (a) et à un point éloigné de la région de jonction (b). Il est à noter que les potentiels miniatures, minimaux, spontanés et aléatoires se produisent dans la région de jonction, mais pas ailleurs, et que le potentiel d'action musculaire est précédé par le potentiel de plaque motrice uniquement dans la région jonctionnelle. (D'après la fig. 1 de P. Fatt et B. Katz (1952) *Journal of Physiology* 117, 109–28.)

Après que l'acétylcholine a activé les récepteurs nicotiniques, elle est rapidement décomposée par l'acétylcholinestérase en acétate et en choline. Cette lyse enzymatique limite l'action de l'acétylcholine à quelques millisecondes. L'acétate et la choline peuvent être absorbés par la terminaison nerveuse et resynthétisés en l'acétylcholine et ainsi recyclés en tant que neuromédiateur. Si l'acétylcholinestérase est inhibée par un bloqueur spécifique tel que la **néostigmine**, l'activation du nerf moteur entraîne un PPM prolongé et une perturbation de la transmission cholinergique (bloc de dépolarisation). Les gaz innervant (par exemple le sarin) et les organophosphates sont des poisons qui agissent également sur l'acétylcholinestérase.

Les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine de la jonction neuromusculaire sont parmi les mieux caractérisés de tous les récepteurs. Il est maintenant clair que le site de liaison pour l'acétylcholine fait partie du même complexe moléculaire que le canal ionique. Ainsi, la liaison de l'acétylcholine au récepteur ouvre directement le canal ionique sans étape intermédiaire, un mécanisme idéal pour une transmission synaptique rapide. Les récepteurs peuvent être bloqués par un certain nombre de médicaments et de poisons spécifiques (appelés bloquants neuromusculaires), dont le plus connu est le curare, un poison utilisé à l'origine par les peuples indigènes sud-américains pour la chasse à l'arc.

Les bloquants neuromusculaires tels que le pancuronium, le rocuronium et la succinylcholine (suxaméthonium) ont longtemps été utilisés dans l'anesthésie générale pour prévenir les contractions musculaires lors d'une opération chirurgicale (ces médicaments sont souvent appelés « relaxants musculaires »). Étant donné que les muscles respiratoires dépendent aussi de l'acétylcholine pour déclencher leurs contractions, cette façon de provoquer une relaxation musculaire n'est possible que lorsque le patient est sous respiration artificielle.

La dénervation des muscles squelettiques mène à l'atrophie et à l'hypersensibilité de la membrane à l'acétylcholine

Si le nerf moteur d'un muscle est coupé ou écrasé, le muscle devient paralysé. Après un certain temps, les terminaisons nerveuses dégénèrent puis disparaissent et la région de la plaque motrice devient moins sensible à l'acétylcholine. Le muscle devient faible et atrophié.

Normalement, la membrane musculaire n'est pas sensible à l'acétylcholine, sauf dans la région de la plaque motrice. Après la dénervation et la dégénérescence de la plaque motrice, les régions non jonctionnelles de la membrane musculaire deviennent sensibles à l'acétylcholine car les récepteurs diffusent loin de la plaque motrice. C'est ce qu'on appelle l'**hypersensibilité de dénervation**. Si le nerf régénère et que la plaque motrice réapparaît, l'hypersensibilité disparaît et le muscle retrouve progressivement sa force originale. Ce type d'influence d'un nerf sur sa cellule cible est reconnu comme une **action trophique**.

Une dénervation fonctionnelle se produit lors d'une maladie de la jonction neuromusculaire appelée **myasthénie**. Les patients atteints de cette maladie fabriquent des anticorps contre leurs

propres récepteurs nicotiniques. La maladie elle-même se caractérise par une faiblesse musculaire progressive – en particulier des muscles crâniens – et la chute des paupières en est un signe caractéristique précoce. Les anticorps circulants se lient aux récepteurs nicotiniques de la jonction neuromusculaire et réduisent ainsi le nombre de récepteurs disponibles pour la transmission neuromusculaire. La diminution du nombre de récepteurs actifs entraîne une insuffisance progressive de la transmission neuromusculaire et une paralysie progressive des muscles affectés. Les symptômes de la maladie peuvent être améliorés en donnant au malade une faible dose d'une molécule anticholinestérasique telle que la néostigmine pour prolonger l'action de l'acétylcholine.

Les transports axonaux rapides et lents sont utilisés pour fournir des protéines et des organites nouvellement synthétisés aux parties distales des axones

Chez un homme ou une femme adulte, il y a une grande distance entre une plaque motrice et le corps cellulaire du motoneurone qui donne naissance à l'axone. Cela soulève une question importante : comment les protéines et autres constituants de la membrane qui sont synthétisés dans le corps de la cellule atteignent la terminaison nerveuse ? Les premières expériences pour répondre à cette question ont été réalisées par P. Weiss en 1948 qui a ligaturé le nerf sciatique d'un rat afin d'occulter le nerf sans l'écraser complètement. Après quelques semaines, les axones sont devenus gonflés sur le côté proximal de la ligature (le côté le plus proche du corps du neurone), indiquant que des matériaux s'étaient accumulés après la constriction (figure 7.19). Lorsque la ligature a été retirée, on a constaté que les matériaux accumulés progressent de 1 à 2 mm par jour vers la terminaison axonale. Weiss en a conclu que le corps cellulaire a exporté du matériel vers les parties distales de l'axone. Des études ultérieures ont confirmé cette découverte initiale et ont montré que les axones transportent des matériaux de trois façons :

1. par un transport axonal rapide du corps de la cellule vers la terminaison nerveuse à des taux allant jusqu'à 400 mm par jour, ce qu'on appelle le transport axonal antérograde rapide ;
2. par transport axonal antérograde lent (0,2–4 mm par jour) ;
3. par transport rapide de la terminaison vers le corps du neurone à des vitesses de 200 à 300 mm par jour, ce qui s'appelle le transport axonal rétrograde.

Tous les organites nouvellement synthétisés sont exportés vers l'axone et les dendrites distales par un transport antérograde rapide. Cela inclut les vésicules synaptiques et les molécules précurseurs de la neurotransmission peptidique. Le transport axonal antérograde lent est utilisé pour exporter des protéines cytoplasmiques et cytosquelettiques solubles. Les transports axonaux

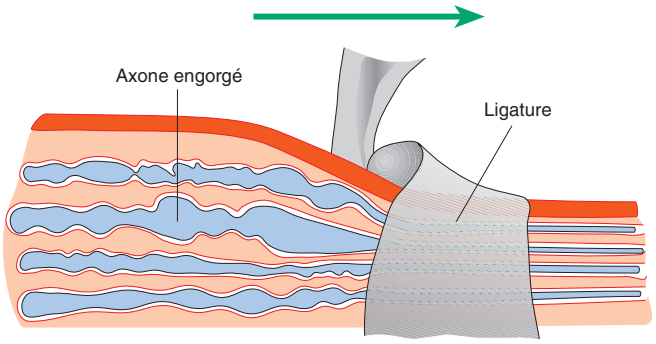


Figure 7.19 Effet d'une ligature localisée du nerf sciatique d'un rat. Noter l'aspect engorgé et déformé des axones en amont de la ligature. La flèche indique la direction du flux axonal.

antérogrades lents et rapides sont beaucoup trop rapides pour se produire par diffusion le long de l'axone : le transport axonal s'effectue grâce aux microtubules. Les médicaments tels que la colchicine qui perturbent les microtubules inhibent le transport axonal.

Le transport axonal rétrograde de la terminaison nerveuse au corps cellulaire permet aux neurones de recycler les matériaux utilisés par la terminaison nerveuse pendant la transmission synaptique. Alors que le transport axonal rétrograde permet le recyclage des composants structurels, il permet également le transport de facteurs de croissance (par exemple facteur de croissance nerveuse) de la terminaison nerveuse au corps du neurone. Cela permet un trafic bidirectionnel entre les nerfs et leurs tissus cibles et peut jouer un rôle important lors du développement du système nerveux. Le transport rétrograde est exploité par certains virus pour entrer dans le SNC (par exemple virus de l'herpès simplex, de la poliomyélite ou de la rage). La toxine du tétanos gagne également le SNC par un transport rétrograde.

Résumé

La jonction neuromusculaire du muscle squelettique est un exemple classique d'une synapse chimique rapide. Les terminaisons nerveuses motrices libèrent de l'acétylcholine qui active les récepteurs cholinergiques nicotiniques pour générer un potentiel de plaque motrice. Ce potentiel déclenche un potentiel d'action dans la membrane musculaire et entraîne la contraction de la fibre musculaire. L'effet de l'acétylcholine est raccourci par l'acétylcholinestérase. Si cette enzyme est inhibée, la membrane musculaire reste dépolarisée et la transmission neuromusculaire est bloquée. La transmission neuromusculaire peut également être bloquée par des médicaments comme le curare qui bloquent le récepteur de l'acétylcholine. Le transport des matériaux des axones par un déplacement axonal antérograde est nécessaire pour le fonctionnement normal de la terminaison nerveuse. La récupération des matériaux dégradés est réalisée par un transport rétrograde.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Liste des termes et concepts clés

Structure des cellules nerveuses et des axones

- Les principales unités de signalisation du système nerveux sont les neurones.
- Les corps cellulaires des neurones donnent lieu à deux types de processus :
  - les dendrites, qui reçoivent des contacts d'autres neurones ;
  - un seul axone, qui transmet l'information via ses branches à d'autres neurones ou à des cellules non neuronales comme les muscles.
- Les axones peuvent être soit myélinisés, soit non myélinisés.
- La myéline est formée par des oligodendrocytes dans le SNC et par les cellules de Schwann en périphérie.
- Après avoir quitté le SNC, les axones empruntent les troncs nerveux périphériques, qui fournissent un soutien structurel.

Potentiels d'action

- Les cellules nerveuses transmettent l'information le long de leurs axones au moyen de potentiels d'action. Cela leur permet de transmettre rapidement des signaux sur des distances considérables.
- Les potentiels d'action sont générés lorsqu'un neurone est activé par une dépolarisation du potentiel de la membrane d'environ –55 mV. Ce potentiel de membrane déclencheur d'un potentiel d'action est connu sous le nom de seuil. Chaque potentiel d'action a approximativement la même ampleur et la même durée (loi « tout ou rien »).
- Le potentiel d'action est causé par une augmentation importante et rapide de la perméabilité au sodium résultant de l'ouverture de canaux sodiques voltage-dépendants.
- Les canaux sodiques sont inactivés spontanément peu de temps après leur ouverture. Cela limite la durée du potentiel d'action à environ 1 ms.
- Les canaux sodiques voltage-dépendants ne peuvent pas se rouvrir tant qu'ils n'ont pas été exposés à une période de potentiel membranaire de repos.
- Après le passage d'un potentiel d'action, un axone a une période d'inexcitabilité appelée période réfractaire absolue.
- Une fois la période réfractaire absolue terminée, un axone est moins excitable que la normale pendant un court laps de temps appelé période réfractaire relative.

Potentiels d'action composés

- Un stimulus électrique appliqué à un tronc nerveux provoque un potentiel d'action composé, qui est l'addition des activités de toutes les fibres nerveuses présentes dans le tronc nerveux.
- Les potentiels d'action composés augmentent en amplitude à mesure que l'intensité de la stimulation augmente au-dessus du seuil jusqu'à ce que tous les axones du nerf soient recrutés.

Conduction des potentiels d'action

- Les axones de grand diamètre conduisent plus rapidement que les axones de petit diamètre, et les axones myélinisés conduisent des impulsions plus rapidement que les axones amyéliniques.
- Les axones myélinisés conduisent des impulsions par conduction saltatoire.

Transmission synaptique

- Les cellules nerveuses communiquent avec leurs cibles via des contacts spécialisés appelés synapses, dans lesquels une terminaison nerveuse est séparée de sa membrane cellulaire cible par un petit espace – la fente synaptique.
- La transmission synaptique est un processus à sens unique d'une terminaison axonale à sa cellule cible.
- En réponse à un potentiel d'action, la terminaison nerveuse sécrète un neuromédiateur dans la fente synaptique. La sécrétion du neuromédiateur se produit par exocytose.
- Le neuromédiateur diffuse rapidement à travers la fente synaptique et se lie à des récepteurs spécifiques pour provoquer un changement de courte durée du potentiel membranaire de la cellule postsynaptique.

Excitation et inhibition synaptiques

- L'activation d'une synapse excitatrice provoque une dépolarisation du potentiel membranaire, rendant la cible plus excitable. Pour cette raison, ces dépolarisations s'appellent potentiels postsynaptiques excitateurs (PPSE).
- L'activation d'une synapse inhibitrice entraîne une hyperpolarisation du potentiel membranaire, rendant la cible moins excitable. Ces potentiels hyperpolarisants sont donc appelés potentiels postsynaptiques inhibiteurs (PPSI).
- Les PPSE et les PPSI sont graduables en intensité et durent nettement plus longtemps que les potentiels d'action qui les ont initiés. En conséquence, les potentiels synaptiques peuvent être additionnés, ce qui conduit à une sommation temporelle et spatiale.
- De nombreux types de substances chimiques sont utilisés comme neuromédiateurs.
- Certaines terminaisons nerveuses sécrètent plus d'un type de neuromédiateur et certains neuromédiateurs activent plus d'un type de récepteur de la même synapse.

Transmission neuromusculaire

- La jonction neuromusculaire du muscle squelettique est un exemple classique d'une synapse chimique rapide.
- Les terminaisons nerveuses motrices libèrent de l'acétylcholine, qui active les récepteurs cholinergiques nicotiniques pour dépolariser la membrane musculaire. La dépolarisation est connue sous le nom de potentiel de plaque motrice.

- L'effet de l'acétylcholine est raccourci par l'enzyme acétylcholinestérase.
- La transmission neuromusculaire peut également être bloquée par des médicaments tels que le curare qui entrent en compétition avec l'acétylcholine sur les sites de liaison des récepteurs nicotiniques. De tels médicaments sont connus sous le nom de bloquants neuromusculaires.
- Le potentiel de plaque motrice déclenche un potentiel d'action dans la membrane musculaire qui entraîne une contraction du muscle. C'est une étape clé dans le couplage excitation-contraction.

Transport axonal

- Les axones déplacent les matériaux nécessaires à la fonction normale de la terminaison nerveuse par un transport axonal antérograde.
- Le transport axonal a une composante rapide et lente.
- Les axones utilisent le transport axonal rétrograde pour recycler le matériel de leurs terminaisons nerveuses.

Lectures recommandées

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2016. Neurosciences : à la découverte du cerveau, 4e éd. Pradel, Paris.

Felten, D., 2011. Atlas de neurosciences humaines de Netter. Neuroanatomie-neurophysiologie, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M. (Eds.), 2000. Principles of neural science, 4th edn, McGraw-Hill Medical, New York. Chapters 7–16.

Katz, B., 1966. Nerve, muscle, and synapse. McGraw-Hill Inc, New York.

Purves, D., 2015. Neurosciences, 5e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G., 2011. Pharmacology, 7th edn. Elsevier, London. Chapters 36–38.

Tristsch, D., Chesnoy-Marchais, D., Feltz, A., 1998. Physiologie du neurone, 2e éd. Doin, Paris.

Vibert, J.F., Sebille, A., Lavallard-Rousseau, M.C., Mazières, L., Boureau, F., 2011. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Articles de revues

Bender, K.J., Trussell, L.O., 2012. The physiology of the axon initial segment. Annual Review of Neuroscience 35, 249–265.

Davis, G.W., Muller, M., 2015. Homeostatic control of presynaptic neurotransmitter Release. Annual Review of Physiology 77, 251–270.

Kaeser, P.S., Regehr, W.G., 2014. Molecular mechanisms for synchronous, asynchronous, and spontaneous neurotransmitter release. Annual Review of Physiology 76, 333–363.

Maday, S., Twelvetrees, A.E., Moughamian, A.J., Holzbaur, E.L.F., 2014. Axonal transport : Cargo-specific mechanisms of motility and regulation. Neuron 84, 292–309.

Wu, L.-G., Hamid, E., Shin, W., Chiang, H.-C., 2014. Exocytosis and endocytosis : Modes, functions, and coupling mechanisms. Annual Review of Physiology 76, 301–331.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 8
Les muscles

Sommaire

8.1 Introduction 125
8.2 Structure des muscles squelettique et cardiaque 125
8.3 Comment un muscle squelettique se contracte-t-il ? 129
8.4 Activation et propriétés mécaniques du muscle squelettique 132
8.5 Muscle cardiaque 137
8.6 Muscle lisse 142

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les différentes caractéristiques morphologiques des trois principaux types de muscle
- La structure détaillée du muscle squelettique
- Comment un potentiel d'action mène à la contraction d'un muscle squelettique (couplage excitation-contraction)
- Le mécanisme de contraction du muscle squelettique
- Les propriétés mécaniques du muscle squelettique
- La structure détaillée du muscle cardiaque
- Le potentiel d'action cardiaque et l'activité du pacemaker cardiaque
- Le couplage excitation-contraction dans le muscle cardiaque
- Les propriétés mécaniques du muscle cardiaque
- Le rôle du muscle lisse dans différents organes
- La structure détaillée des cellules musculaires lisses
- La distinction entre les types de muscle lisse à une et à plusieurs unités
- Le couplage de l'excitation et de la contraction dans le muscle lisse
- Les propriétés mécaniques et électriques du muscle lisse

8.1 Introduction

L'une des caractéristiques distinctives de la plupart des animaux est leur capacité d'utiliser des mouvements coordonnés pour explorer leur environnement. Cela est obtenu par l'utilisation de cellules musculaires (**myocytes**) qui peuvent changer de longueur par un processus contractile spécifique. Chez les vertébrés, y compris l'homme, trois types de muscles peuvent être identifiés en fonction de leur structure et de leur fonction : muscle squelettique, muscle cardiaque et muscle lisse.

Le **muscle squelettique** est un muscle attaché directement aux os du squelette. Son rôle est à la fois de maintenir la posture et de déplacer les membres en se contractant de manière coordonnée. Le **muscle cardiaque** est le muscle du cœur, tandis que le **muscle lisse** est le type de muscle se trouvant dans les vaisseaux sanguins et les organes creux du corps. Lorsque les cellules musculaires squelettiques et cardiaques sont observées à un grossissement élevé, elles présentent des stries caractéristiques : de petites bandes régulières traversant les cellules musculaires individuelles. C'est pourquoi les muscles squelettiques et cardiaques sont parfois appelés **muscles striés**. Le muscle lisse manque de striations et se compose de cellules en forme de fuseau liées entre elles. L'apparence microscopique des trois types de muscles est illustrée dans la figure 8.1. Noter que certains muscles, tels que ceux qui agissent comme des sphincters entourant la bouche et l'anus, ainsi que ceux de l'œsophage supérieur, ont la même apparence microscopique que le muscle squelettique mais ne sont pas attachés au squelette.

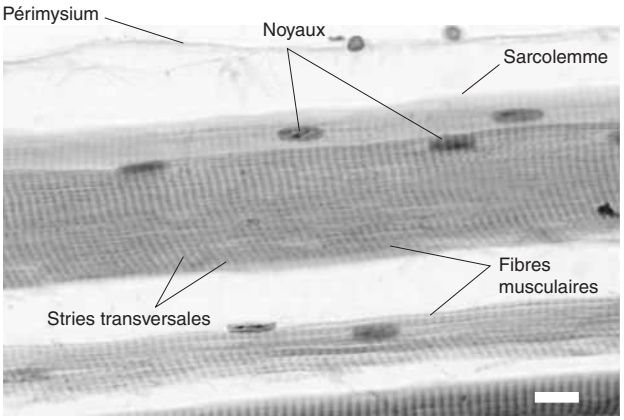
Ensemble, les trois types de muscle représentent près de la moitié du poids corporel, dont la majeure partie est apportée par le muscle squelettique (environ 40 % du poids total du corps). Ce chapitre décrit les propriétés physiologiques des différents types de muscle et leurs rôles distinctifs dans le corps. Malgré leurs différences d'apparence, la base cellulaire et moléculaire de la contraction est très similaire pour tous les types de muscles.

8.2 Structure des muscles squelettique et cardiaque

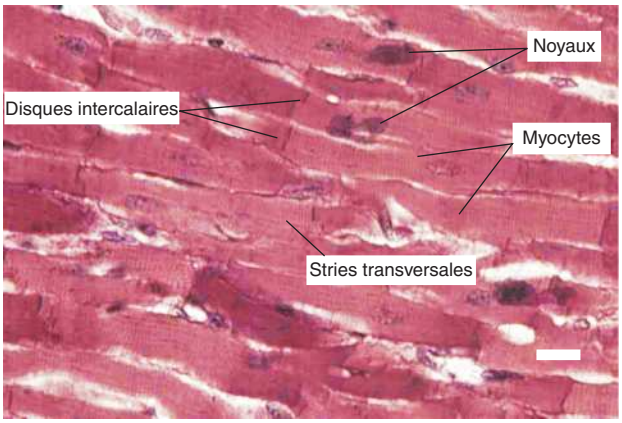
Muscle squelettique

Les principales caractéristiques structurelles du muscle squelettique sont résumées dans la figure 8.2. Chaque muscle squelettique est constitué d'un grand nombre de **fibres musculaires** squelettiques, qui sont des cellules longues, minces et cylindriques qui contiennent de nombreux noyaux. La longueur des

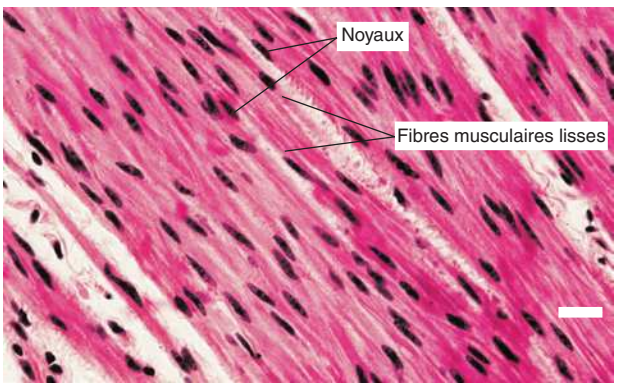
© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés



Muscle squelettique



Muscle cardiaque



Muscle lisse

Figure 8.1 Images microscopiques des muscles squelettique, cardiaque et lisse à un grossissement similaire. À ce grossissement, les stries du muscle cardiaque ne sont qu'à peine visibles. Barre d'échelle : 10 µm.

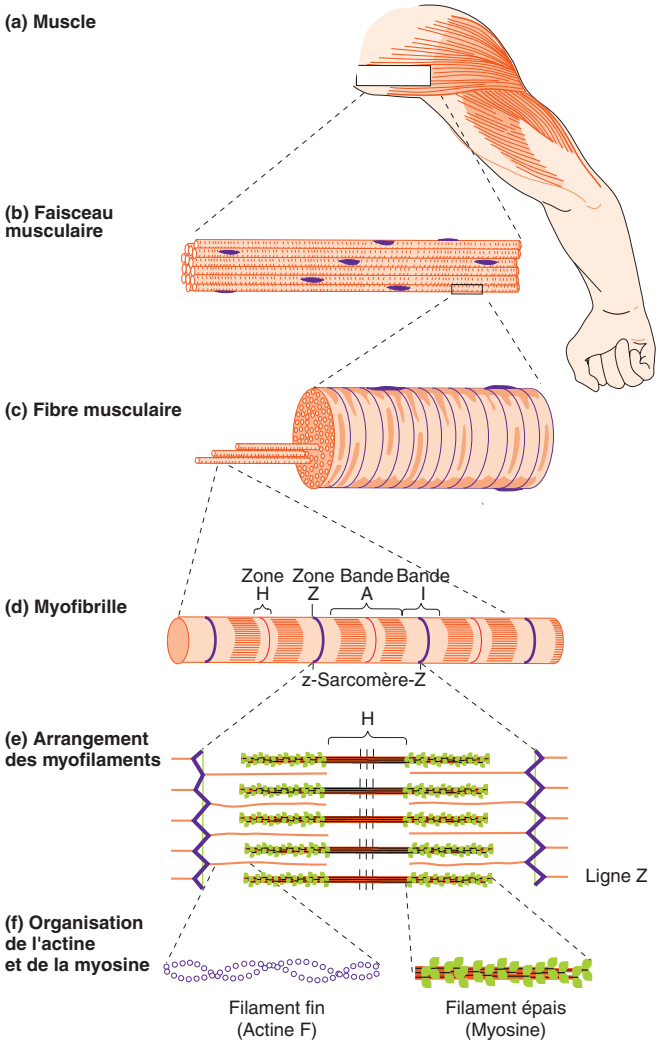


Figure 8.2 Organisation du muscle squelettique à divers degrés de grossissement. Panneau (a), diagramme du muscle deltoïde de l'épaule. La zone indiquée par le rectangle blanc est montrée sous le panneau (b) pour illustrer l'apparition d'un fascicule musculaire (un faisceau de fibres musculaires). Les noyaux des fibres musculaires sont représentés en bleu. Fibre musculaire et ses myofibrilles constitutives (panneau c), et structure d'une myofibrille individuelle montrant l'agencement des sarcomères (panneau d). Le panneau (e) représente l'organisation d'un sarcomère, montrant l'agencement des filaments minces et épais pour former les bandes A et I. Le panneau (f) illustre l'agencement des molécules d'actine et de myosine dans les filaments minces et épais. Dans les panneaux (e) et (f), les têtes des molécules de myosine sont en vert. Noter l'absence de têtes de myosine dans la zone H centrale du sarcomère, qui contient la région de la queue des molécules de myosine. (D'après la fig. 11.19 de W. Bloom et D.W. Fawcett (1975) *Textbook of histology.* W.B. Saunders & Co, Philadelphia.)

fibres musculaires individuelles varie en fonction de la longueur du muscle, allant de quelques millimètres à 10 cm ou plus. Leur diamètre dépend également de la taille du muscle et varie d'environ 50 à 100 µm. Quelques fibres musculaires s'étendent sur toute la longueur de certains grands muscles. Les fibres musculaires individuelles sont intégrées dans du tissu conjonctif appelé **endomysium**, et les groupes de fibres musculaires sont entourés par un tissu conjonctif appelé le **périmysium** pour former des faisceaux appelés fascicules musculaires. L'enveloppage de tout le muscle est réalisé par une couche de tissu conjonctif appelée **épimysium** ou **fascia** qui rassemble les différents fascicules. La matrice conjonctive du muscle est sécrétée par des **fibroblastes** qui se situent entre les fibres musculaires. Elle

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

contient du collagène et des fibres élastiques qui fusionnent avec le tissu conjonctif des tendons, qui transmettent au squelette la force mécanique générée par l'ensemble du muscle. Enfin, dans le corps d'un muscle squelettique, il existe des organes sensoriels spécialisés connus sous le nom de **fuseaux musculaires** qui jouent un rôle important dans la régulation de la longueur musculaire (voir chapitre 10).

Les fibres musculaires sont constituées de faisceaux de protéines filamenteuses qui s'étendent sur toute la longueur de la fibre. Ces faisceaux sont appelés **myofibrilles** et ont un diamètre d'environ 1 µm. Chaque myofibrille se compose d'une répétition d'unités en série appelées **sarcomères**, qui sont les unités contractiles fondamentales des muscles squelettique et cardiaque. Chaque sarcomère n'a qu'une longueur d'environ 2 µm et se compose de filaments de protéines (figure 8.2). L'alignement des sarcomères entre les myofibrilles adjacentes donne lieu aux stries transversales caractéristiques du muscle squelettique et cardiaque.

Lorsqu'une fibre d'un muscle squelettique est observée avec une lumière polarisée, les sarcomères sont représentés comme des zones sombres et claires en alternance. Les régions qui semblent sombres le sont parce qu'elles réfractent la lumière polarisée. Cette propriété s'appelle **anisotropie** et cette bande est connue sous le nom de **bande A**. Les régions qui ne réfractent pas la lumière polarisée sont dites isotropes ou **bandes I**. Chaque bande I est divisée par une ligne caractéristique appelée **ligne Z** et l'unité comprise entre deux lignes Z successives correspond à un sarcomère (voir figure 8.2d). À un grossissement élevé en microscopie électronique, les bandes A se composent de filaments épais disposés dans un ordre régulier entouré d'un réseau hexagonal de filaments fins qui forment les bandes I. À la longueur de repos normale d'un muscle, une zone plus pâle peut être vue au centre de la bande A. Cette zone, appelée **zone H**, correspond à la région où les filaments épais et fins ne se chevauchent pas (figure 8.3b).

La principale protéine des filaments épais est la **myosine**, tandis que celle des filaments fins est l'**actine**. L'interaction entre ces protéines est fondamentale pour le processus contractile (voir paragraphe 8.3). Les filaments d'actine de la bande I sont constitués de l'assemblage par polymérisation de nombreuses sous-unités d'actine G (globulaire) pour former l'actine F (filamenteuse), qui est stabilisée par liaison aux protéines qui forment la ligne Z. Les filaments épais sont constitués de l'assemblage de molécules de myosine. Chaque molécule de myosine se compose de deux chaînes lourdes, dont chacune est associées à deux chaînes légères au niveau de sa tête qui est de forme globulaire. La jonction entre la région de la tête et la queue est une charnière qui permet à la myosine de générer la force requise pour la contraction musculaire. Les molécules de myosine s'associent au niveau de leurs queues pour former les filaments épais. Chaque filament épais se compose ainsi de plusieurs centaines de molécules de myosine. Cette architecture cellulaire est maintenue par un certain nombre de protéines structurales, dont l'une, la titine, est une longue molécule qui relie les filaments de myosine à la ligne Z. La ligne Z elle-même contient un certain nombre de protéines, comprenant l'α-actinine, reliée aux filaments d'actine, et la desmine, qui relie les lignes Z adjacentes et sert à garder les lignes Z alignées.

Comme toutes les cellules, les fibres musculaires squelettiques sont délimitées par une membrane plasmique, appelée **sarcolemme** dans

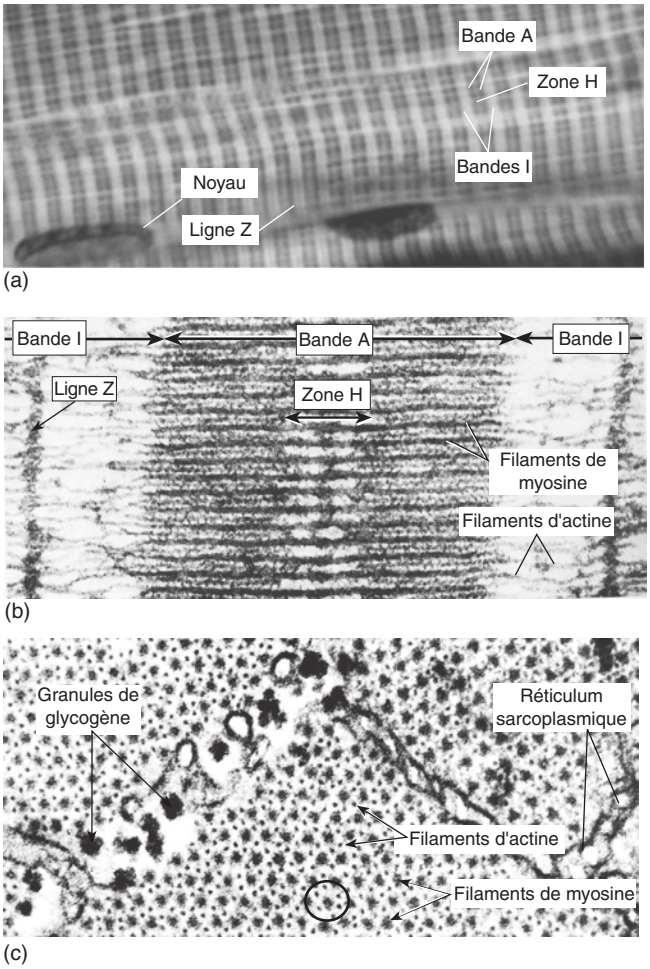


Figure 8.3 Organisation détaillée du muscle squelettique. Le panneau (a) montre une partie de trois fibres musculaires à un fort grossissement. Les sarcomères sont clairement visibles, tout comme la zone H au centre de la bande A. La ligne Z est très faible. Ces fibres sont légèrement étirées. Le panneau (b) est une micrographie électronique d'un sarcomère de muscle de lapin dans lequel les filaments épais (myosine) et fins (actine) sont clairement visibles. Le panneau (c) est une coupe transversale d'un muscle de grenouille montrant l'arrangement ordonné de filaments épais et fins. La zone encerclée montre l'agencement hexagonal des filaments fins entourant un filament épais. Noter la présence du réticulum sarcoplasmique et des granules de glycogène entre les myofibrilles. (Source : panneaux b et c, planche 210 de H.E. Huxley (1957) *Journal of Biophysics and Biochemical Cytology* 3, 631–48.)

le cas du muscle. À sa longueur de repos normale, le sarcolemme est plié, formant de petites indentations appelées **cavéoles**. Celles-ci sont probablement importantes pour permettre à la fibre musculaire d'être étirée sans causer de lésions au sarcolemme, mais elles peuvent aussi servir à d'autres fonctions. Sous le sarcolemme, se trouvent les noyaux et beaucoup de mitochondries. Dans le muscle mammifère, des tubules étroits pénètrent transversalement à travers la fibre à partir du sarcolemme, près de la jonction des bandes A et I. Ceux-ci sont appelés **tubules T**. La lumière de chaque tubule est en continuité avec l'espace extracellulaire. Chaque myofibrille est entourée par le **réticulum sarcoplasmique**, qui est un sac membraneux homologue du réticulum

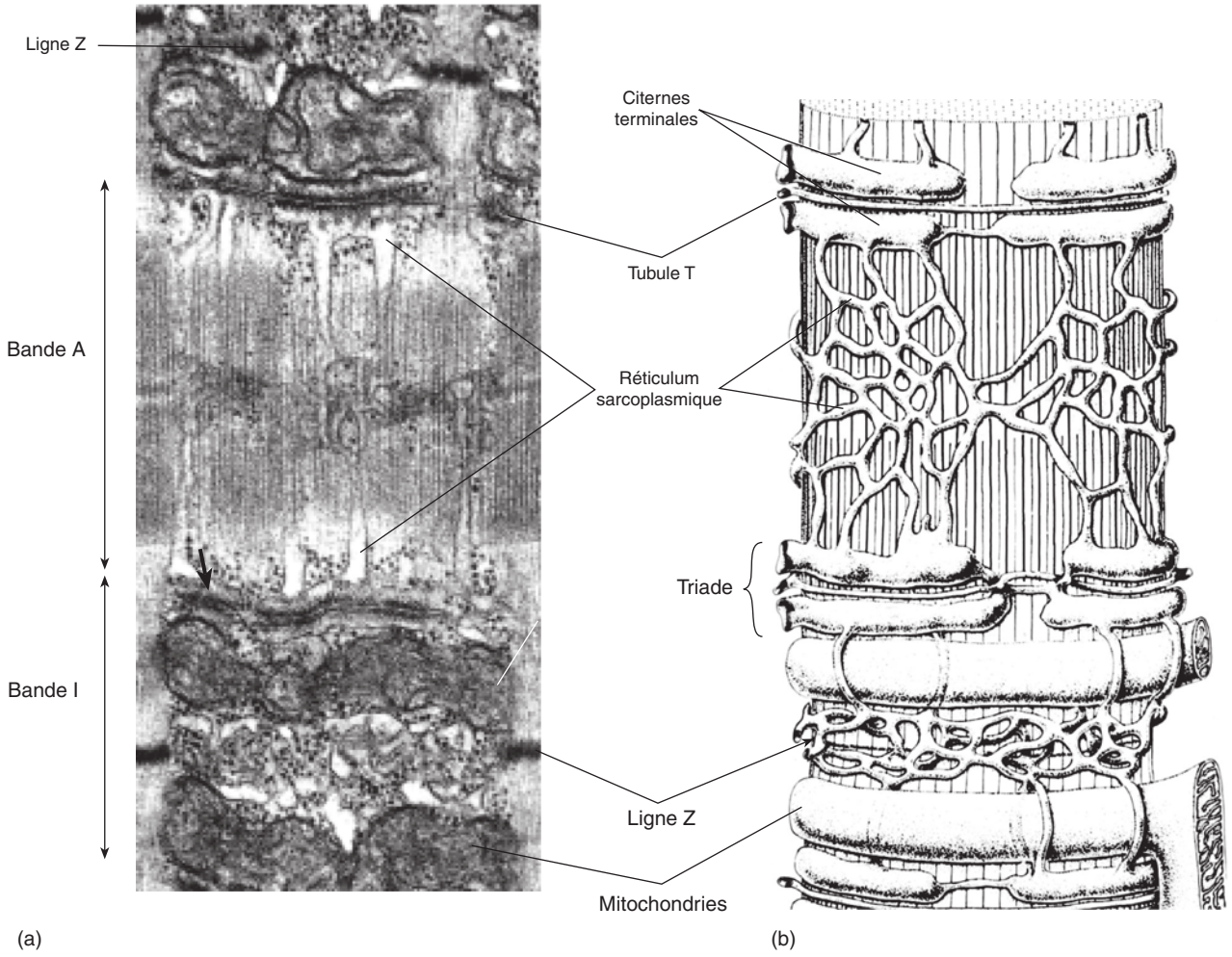


Figure 8.4 (a) Micrographie électronique montrant le système T et le réticulum sarcoplasmique du muscle squelettique des mammifères. (b) Représentation schématique de l'agencement des tubules T et du réticulum sarcoplasmique du muscle squelettique. Le réticulum sarcoplasmique est un réseau creux de membranes qui forment un compartiment intracellulaire distinct, qui stocke et libère des ions calcium pour réguler la contraction musculaire. Les tubules T dérivent du sarcolemme (membrane plasmique) et traversent la fibre musculaire près de la jonction des bandes A et I. Un tubule T et les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique forment une structure appelée triade. Cet arrangement permet de transmettre le potentiel d'action musculaire du sarcolemme en profondeur dans la fibre pour déclencher une contraction. (Modifié de L. Weiss, *Cell and tissue biology* (1988) 6th ed., p. 267, Urban and Schwartzenberg, Baltimore. Publié avec l'autorisation d'Elsevier.)

endoplasmique des autres types de cellules. À l'endroit où les tubules T et le réticulum sarcoplasmique entrent en contact, le réticulum sarcoplasmique s'élargit pour former les **citernes terminales**. Chaque tubule T est en contact étroit avec les citernes de deux régions du réticulum sarcoplasmique, et ce complexe est appelé **triade** (figure 8.4). Les tubules T et les triades jouent un rôle essentiel dans le couplage excitation-contraction (voir paragraphe 8.3).

Muscle cardiaque

Le muscle cardiaque se compose de cellules (**myocytes cardiaques**) avec un seul noyau, liées par des jonctions appelées **disques intercalaires**. Les disques intercalaires ne sont pas alignés mais croisent les fibres selon un motif irrégulier caractéristique (figure 8.5a). Les cellules musculaires cardiaques sont alignées de sorte qu'elles constituent des réseaux qui se ramifient souvent pour relier ensemble des groupes de fibres adjacents. Les fibres myocardiques sont d'environ 15 µm de diamètre et jusqu'à 100 µm de longueur. Les myocytes adjacents sont couplés électriquement par des jonctions communicantes, ce qui permet à l'activité électrique de se propager d'un myocyte à l'autre.

L'agencement des éléments contractiles des myocytes cardiaques est très similaire à celui du muscle squelettique, mais les sarcomères ne sont pas aussi régulièrement alignés. Par rapport au muscle squelettique, le muscle cardiaque est particulièrement riche en mitochondries, qui se sont rangées longitudinalement à côté des myofibrilles (figure 8.5a). Le réticulum sarcoplasmique n'est pas aussi clairement organisé que celui du muscle squelettique et ne forme pas de citernes clairement définies (figure 8.5b). Les myocytes ventriculaires (mais pas ceux auriculaires) ont des tubules T au niveau des lignes Z où ils sont en contact avec le réticulum sarcoplasmique pour former une petite dyade.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Résumé

Le muscle squelettique est constitué de cellules longues, cylindriques et multinucléées appelées fibres musculaires, qui contiennent des myofibrilles constituées d'unités répétitives appelées sarcomères. Chaque sarcomère est séparé de ses voisins par des lignes Z et se compose de deux demi-bandes I, une à chaque extrémité, séparées par une bande A centrale. Les myofibrilles sont entourées d'un sac membranaire appelé réticulum sarcoplasmique.

Le muscle cardiaque se compose de nombreuses cellules individuelles (myocytes cardiaques) reliés entre eux par des disques intercalaires et couplés électriquement par des jonctions communicantes. Contrairement aux fibres musculaires squelettiques, les myocytes cardiaques ont un seul noyau. Les myocytes cardiaques ont une apparence striée semblable à celle observée dans le muscle squelettique. Les principales protéines contractiles des sarcomères des muscles squelettiques et cardiaques sont l'actine et la myosine.

8.3 Comment un muscle squelettique se contracte-t-il ?

Le muscle squelettique, comme le nerf, est un tissu excitable, et la stimulation d'une fibre musculaire à un point entraînera rapidement une excitation de la cellule entière. Le processus par lequel un potentiel d'action musculaire déclenche une contraction est appelé **couplage excitation-contraction (E/C)**.

Chaque muscle squelettique se compose d'une collection d'unités motrices dans lesquelles un seul motoneurone contrôle l'activité contractile d'un certain nombre de fibres musculaires. En entrant dans un muscle, un axone moteur se ramifie et chaque branche innerve une fibre musculaire distincte. En outre, chaque fibre musculaire reçoit l'innervation d'un seul motoneurone. Un potentiel d'action dans le neurone moteur produit un potentiel de plaque motrice dans chacune des fibres musculaires auxquelles il est connecté (voir chapitre 7). Le potentiel de plaque motrice dépolarise la zone membranaire musculaire adjacente à la plaque motrice

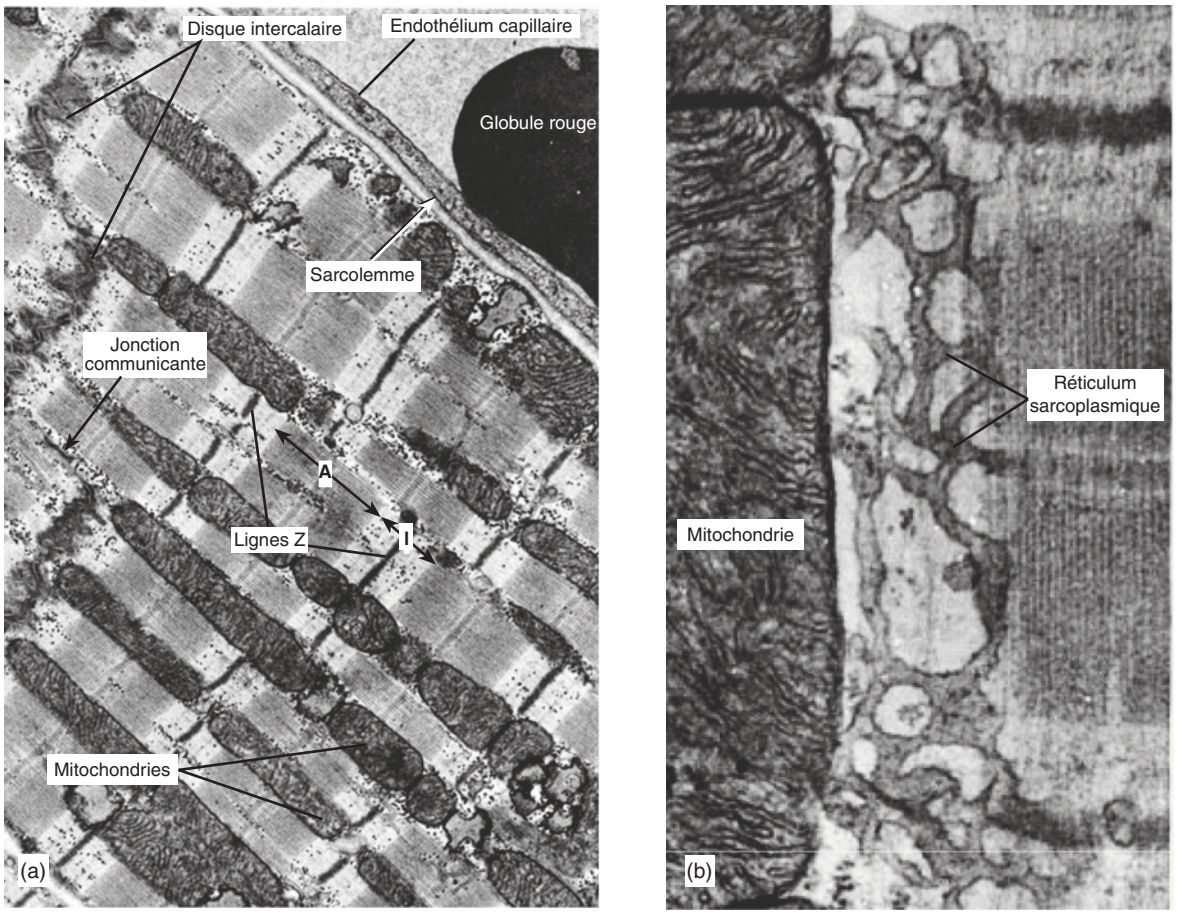


Figure 8.5 Micrographies électroniques du muscle cardiaque, montrant en détail l'organisation des myofibrilles. Dans le panneau (a), deux myocytes sont joints par un disque intercalaire qui traverse irrégulièrement la partie supérieure du champ. Noter l'épaississement de la membrane à la jonction communicante, le grand nombre de mitochondries le long de la myofibrille et l'agencement irrégulier des lignes Z. Ce champ montre un capillaire adjacent au myocyte (en haut à droite, le globule rouge). Le panneau (b) est une section oblique, à un grossissement supérieur, montrant l'agencement du réticulum sarcoplasmique par rapport à un sarcomère. (Sources : planches 1 et 39 de D.W. Fawcett, N.S. McNutt (1969) *Journal of Cell Biology* 42, 1–45.)

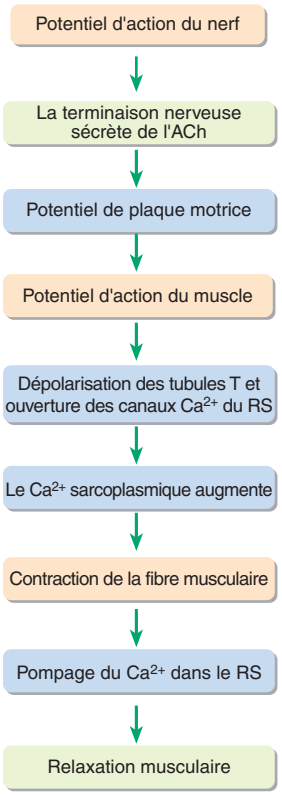


Figure 8.6 Séquence des événements menant à la contraction et à la relaxation d'une fibre musculaire squelettique. RS : réticulum sarcoplasmique.

et cette dépolarisation, à son tour, déclenche un potentiel d'action qui se propage sur toute la longueur de la fibre musculaire. La propagation du potentiel d'action musculaire est suivie de la contraction de la fibre musculaire et du développement de la tension (force).

Quelles étapes associent le potentiel d'action musculaire à la réponse contractile ? On sait depuis longtemps que l'injection d'ions calcium (Ca^{2+}) dans une fibre musculaire provoque une contraction. Plus tard, on a découvert que des quantités importantes de Ca^{2+} sont stockées dans le réticulum sarcoplasmique et qu'une grande partie de ce Ca^{2+} est libérée pendant la contraction. La dépolarisation de la membrane plasmique pendant le potentiel d'action musculaire se propage le long des tubules T, où elle provoque l'ouverture de canaux Ca^{2+} voltage-dépendants du réticulum sarcoplasmique. En conséquence, le Ca^{2+} stocké dans le réticulum sarcoplasmique est libéré et le niveau de Ca^{2+} augmente dans le sarcoplasme. Cette augmentation du Ca^{2+} déclenche la contraction de la fibre musculaire par le mécanisme décrit ci-dessous. La relaxation du muscle se produit lorsque le Ca^{2+} dans le sarcoplasme est pompé dans le réticulum sarcoplasmique par une pompe Ca^{2+} du type décrit au chapitre 4. Ces événements sont résumés dans la figure 8.6.

Comment la tension est-elle générée et comment une augmentation du Ca^{2+} conduit-elle à la réponse contractile ? Tous les muscles contiennent deux protéines : l'actine et la myosine. Les filaments épais sont principalement composés de myosine, tandis que les filaments fins contiennent principalement de l'actine F et des quantités moindres de deux autres protéines connues sous le nom de troponine et de tropomyosine. La contraction musculaire

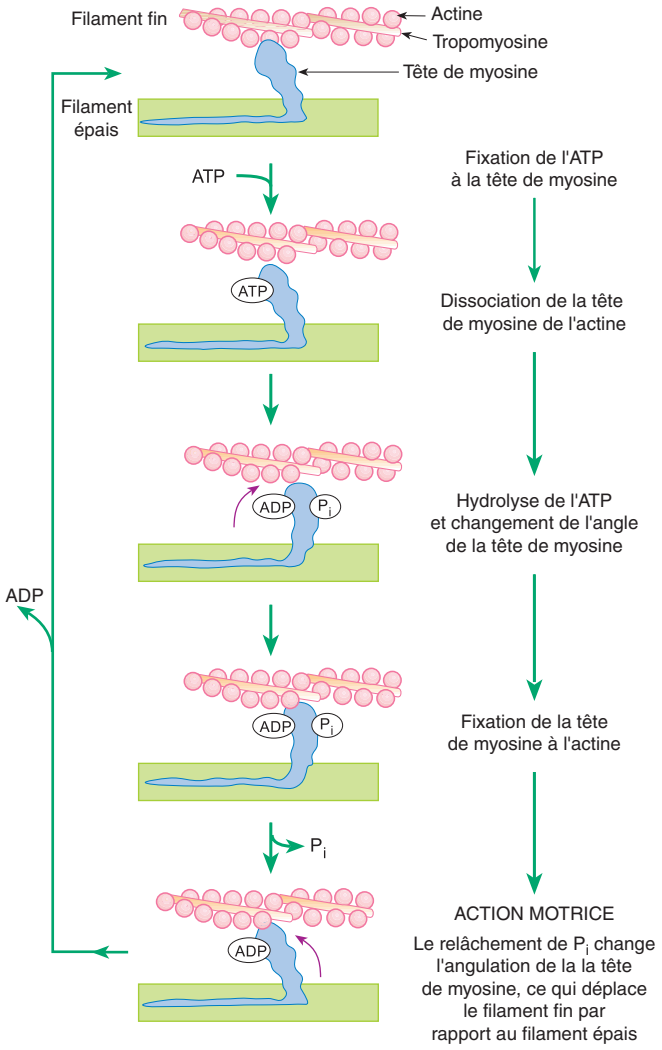


Figure 8.7 Événements moléculaires responsables du mouvement relatif des filaments fins et épais d'un muscle strié. La modification de l'angle de la tête de myosine permet le lien aux molécules d'actine des filaments fins et provoque le déplacement des filaments l'un par rapport à l'autre. P_i : phosphate inorganique.

est le résultat des interactions entre l'actine et la myosine, ce qui amène les filaments épais et fins à glisser l'un sur l'autre. C'est ce qu'on appelle la **théorie du filament glissant** de la contraction musculaire. Les filaments individuels ne se contractent pas.

Les molécules de myosine des filaments épais ont deux têtes globulaires et une queue longue et fine. Les queues minces s'associent pour former l'ossature des filaments épais, tandis que les têtes plus épaisses se projettent vers l'extérieur pour former des ponts avec les filaments fins voisins (voir figure 8.2e et f). La polymérisation de molécules d'actine produit une longue chaîne (actine F). Chaque molécule d'actine de la chaîne est capable de se lier à une tête de myosine. Les molécules d'actine et de myosine se dissocient lorsqu'une molécule d'ATP se lie à la myosine. L'hydrolyse de l'ATP et la libération subséquente de phosphate inorganique entraînent une modification de l'angle de la tête de myosine qui lui permet de se déplacer par rapport au filament fin (figure 8.7). Une nouvelle fixation d'ATP sur la myosine provoque la dissociation entre l'actine et

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

la myosine, et le cycle se répète. La répétition de ce cycle provoque le glissement des filaments fins et épais et le raccourcissement de la fibre. La formation des ponts entre les filaments d'actine et de tête de myosine n'est pas synchronisée le long de la myofibrille. Alors que certaines têtes de myosine se dissocient de l'actine, d'autres forment des ponts ou se déplacent. Par conséquent, la tension se développe en douceur.

Rôle des ions calciques dans la contraction musculaire

Si de l'actine purifiée et de la myosine sont mélangées dans un tube à essai, elles forment un gel. Si de l'ATP lui est ensuite ajouté, il est hydrolysé et le mélange rétrécit. Qu'est-ce qui empêche l'actine et la myosine d'hydrolyser continuellement l'ATP dans une fibre musculaire intacte ? La réponse est que le muscle contient deux protéines supplémentaires, la troponine et la tropomyosine. Ces protéines forment un complexe avec l'actine qui l'empêche de se lier aux têtes de myosine. Lorsque le Ca^{2+} sort du réticulum sarcoplasmique, la concentration de Ca^{2+} libre dans le sarcoplasme augmente de façon transitoire partant des faibles niveaux observés dans le muscle au repos (0,1–0,2 µM) et atteignant un pic d'environ 10 µM au début d'une contraction. Après avoir fixé le Ca^{2+} libéré, le complexe de troponine-tropomyosine change sa position par rapport à la molécule d'actine et permet ainsi à l'actine d'interagir avec les têtes de myosine.

La théorie du filament glissant de la contraction musculaire fournit une explication claire du rapport longueur-tension du muscle squelettique (figure 8.8 et voir figure 8.12). Lorsque le muscle est à sa longueur de repos naturelle, les filaments fins et épais se chevauchent de manière optimale et forment un nombre maximal de ponts. Lorsque le muscle est étiré, le degré de chevauchement entre les filaments fins et épais est réduit et le nombre de ponts diminue. Cela entraîne une diminution de la capacité du muscle de générer de la tension. Lorsque le muscle est plus court que sa longueur de repos, les filaments fins se chevauche au centre de la bande A et chacun interfère avec le mouvement de l'autre. En conséquence, le développement de la tension diminue. Lorsque les filaments fins et épais se chevauchent complètement, les bandes A appuient sur les lignes Z et un raccourcissement supplémentaire n'est plus possible.

Rôle de l'ATP et de la phosphocréatine

Au repos, un muscle squelettique peut facilement être étiré. Dans cet état, bien que les groupes de tête de myosine aient lié de l'ATP, il n'y a pas de ponts formés entre les filaments épais et fins, car le complexe de troponine-tropomyosine empêche l'interaction entre l'actine et la myosine. Lorsque les niveaux d'ATP tombent à zéro après la mort, les ponts entre l'actine et la myosine ne se dissocient pas et les muscles deviennent raides – un état connu sous le nom de **rigidité cadavérique**.

L'énergie nécessaire à la contraction provient de l'hydrolyse de l'ATP. Comme pour les autres tissus, l'ATP provient principalement du métabolisme oxydatif du glucose et des graisses (voir chapitre 4). Cependant, au cours du cycle contractile, il est important de maintenir les niveaux d'ATP.

Étant donné que le débit sanguin à travers un muscle peut être intermittent pendant la contraction (comme dans les muscles des jambes lors de la marche ou de la course), un stock d'énergie métabolique est nécessaire pour maintenir la contraction, car l'ATP disponible (environ 3 mmol.l^{-1}) serait totalement hydrolysée en quelques secondes. Ce besoin est pallié par le phosphate de créatine (**phosphocréatine** ou **créatine phosphate**), qui est présent dans le muscle à des concentrations élevées (environ 15 à 20 mmol.l^{-1}) et possède un groupe phosphate qui peut être facilement transféré à l'ATP. Cette réaction est catalysée par l'enzyme **créatine phosphokinase** (ou **créatine kinase**) :

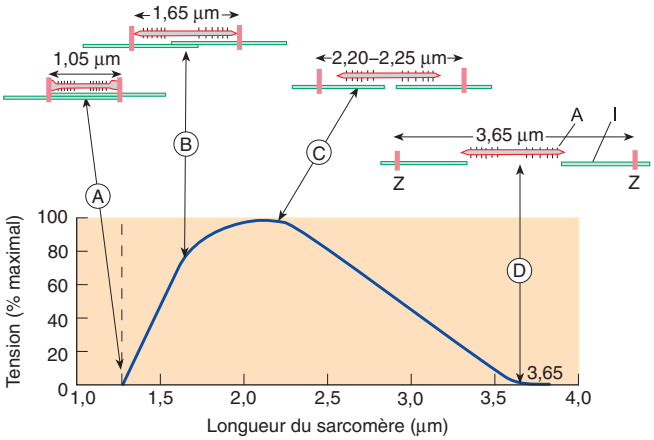


Figure 8.8 Théorie du filament glissant de la contraction musculaire et relation longueur-tension d'une fibre musculaire squelettique. La séquence A-D représente le chevauchement entre les filaments épais et fins lorsque la longueur de repos d'une fibre musculaire squelettique augmente. Lorsque les filaments fins et épais se chevauchent complètement, la bande A est comprimée contre la ligne Z (point A) et le muscle ne peut plus développer de la tension. Lorsque la fibre est étirée de manière à ce que les filaments fins et épais se chevauchent sans comprimer la bande A, une tension active est générée lorsque le muscle est stimulé (point B). Un étirement supplémentaire permet un chevauchement optimal entre les filaments fins et épais, ce qui entraîne un développement maximal de la tension (point C). Si la fibre est étirée à un tel point que les filaments fins et épais ne se chevauchent plus, aucune tension n'est développée (point D). (Adapté des fig. 12 et 14 de A.M. Gordon, A.F. Huxley, F.J. Julian (1966) *Journal of Physiology* 184, 170–92.)

$$\text{phosphocréatine} + \text{ADP} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{créatine} + \text{ATP}$$

Au cours d'un exercice intensif, il peut y avoir une concentration en oxygène insuffisante pour le métabolisme oxydatif dans les muscles actifs. Dans cette situation, la production d'ATP à partir du glucose et des graisses via le cycle tricarboxylique (ou cycle de Krebs) est compromise et l'ATP est générée à partir du glucose via la voie glycolytique. Cette phase anaérobie de contraction musculaire est beaucoup moins efficace pour générer de l'ATP (voir chapitre 4), et les ions hydrogène, lactate et phosphates sont produits en quantités croissantes. À mesure que ces ions s'accumulent, le pH musculaire diminue, l'effort musculaire devient progressivement plus faible et le muscle se détend plus lentement. Pendant cette fatigue musculaire, les fibres musculaires restent capables de propager des potentiels d'action, mais leur capacité de développer une tension est altérée.

Résumé

Le lien entre l'activité électrique d'un muscle et sa réponse contractile s'appelle « couplage excitation-contraction ». Le potentiel d'action du sarcolemme se propage aux tubules T, provoquant l'ouverture des canaux calciques du réticulum sarcoplasmique. Cela permet au Ca^{2+} de sortir du réticulum sarcoplasmique et de diffuser dans le sarcoplasme. L'augmentation résultante du Ca^{2+} autour des myofibrilles mène au développement de la tension par la fibre musculaire.

La bande A de chaque sarcomère se compose principalement de molécules de myosine des filaments épais, et la bande I se compose principalement d'actine F, de tropomyosine et de troponine localisées dans les filaments fins. Le développement de la tension se produit lorsque l'actine et la myosine interagissent. Il s'agit d'un processus dépendant du calcium dans lequel l'actine et la myosine forment une série de ponts qui se rompt, et se reforment lorsque l'ATP est hydrolysée. En conséquence, les filaments épais et fins glissent l'un sur l'autre et la force est générée.

L'énergie de la contraction musculaire est fournie par l'hydrolyse de l'ATP. À mesure qu'elle est utilisée, l'ATP est rapidement reconstituée à partir des réserves de phosphocréatine et par le métabolisme oxydatif du glucose et des acides gras.

8.4 Activation et propriétés mécaniques du muscle squelettique

Dans des circonstances normales, un muscle squelettique ne se contractera que lorsque le nerf moteur de ce muscle est activé. Le signal de contraction d'un muscle squelettique provient donc du SNC – la contraction est dite d'origine **neurogène**. En revanche, pourvu qu'il soit placé dans un milieu nutritif approprié, le cœur continuera à battre spontanément pendant de longues périodes, même s'il est isolé du corps. Certains muscles lisses se comportent de la même manière. Les contractions qui résultent de l'activité dans le muscle lui-même sont dites d'origine **myogène**.

Innervation des muscles squelettiques

Les fibres innervant un muscle squelettique de mammifère sont myélinisées. Chaque axone moteur se ramifie et innerve un certain nombre de fibres musculaires (voir figure 7.15). Lorsqu'un motoneurone est activé, toutes les fibres musculaires qu'il innerve se contractent sur le mode du tout ou rien et agissent comme une seule unité, une **unité motrice**.

La taille des unités motrices varie d'un muscle à l'autre, selon le degré de contrôle requis. Lorsqu'un contrôle précis du mouvement n'est pas nécessaire, les unités motrices sont importantes. Ainsi, dans le muscle gastrocnémien de la jambe, une unité motrice peut comporter jusqu'à 2000 fibres musculaires. En revanche, les unités motrices des muscles extraoculaires de l'œil sont beaucoup plus petites (6 à 10 fibres musculaires innervées par un seul motoneurone). Cela permet un haut degré de contrôle de la direction du regard. Le mécanisme détaillé par lequel un motoneurone active le muscle squelettique (jonction neuromusculaire) est détaillé dans le chapitre 7.

Propriétés mécaniques du muscle squelettique

Comme le nerf, le muscle squelettique est un tissu excitable qui peut être activé par stimulation électrique directe. Lorsqu'un muscle est activé, il se raccourcit et, ce faisant, exerce une force sur les tendons auxquels il est attaché. L'intensité de la force exercée dépend de nombreux facteurs :

- le nombre de fibres musculaires actives ;
- la fréquence de stimulation ;
- la vitesse à laquelle le muscle se raccourcit ;
- la longueur de repos initiale du muscle ;
- la surface transversale du muscle.

Imaginez une situation où le muscle est activé artificiellement par un seul choc électrique sur son nerf. La réponse musculaire est une contraction brève appelée **secousse musculaire**. Si le choc électrique est très faible, aucune fibre ne sera excitée (stimulus infraliminaire). Juste au-dessus du seuil, une petite proportion des fibres nerveuses sera activée et seul un petit nombre de fibres musculaires se contractera : la force produite sera faible. Si l'intensité du stimulus augmente, plus de fibres nerveuses seront recrutées et il se produira une augmentation correspondante du nombre de fibres musculaires activées et de la tension totale développée. Lorsque toutes les fibres musculaires sont activées, la tension totale développée atteint son maximum. Un stimulus suffisant pour activer toutes les fibres dans un muscle est appelé **stimulus maximal**.

Les muscles ne s'allongent pas lorsqu'ils se détendent à moins d'être étirés. Dans le corps, cet étirement des muscles squelettiques est obtenu par l'interaction des muscles agissant sur des articulations. Les muscles agissant ensemble pour produire un mouvement particulier sont appelés **synergistes**. Les couples de muscles ayant des actions opposées sont appelés **antagonistes**. Par exemple, les principaux muscles qui fléchissent et étendent le bras sont, respectivement, le biceps et le triceps, bien que d'autres muscles soient également impliqués.

La force développée par un muscle augmente lors d'une activation répétitive

Lorsqu'une fibre musculaire est activée, le processus de contraction commence par un potentiel d'action se propageant sur la longueur de la fibre. Cela est suivi peu après de la réponse contractile, qui consiste en une phase initiale au cours de laquelle la tension dans le muscle augmente jusqu'à ce qu'elle soit égale à celle de la charge à laquelle il est attaché. La fibre commence alors à raccourcir. Au début, la fibre se raccourcit à une vitesse relativement constante mais, au fur et à mesure que le muscle continue de se contracter, la vitesse de raccourcissement diminue progressivement. Enfin, le muscle se détend et la tension qu'il exerce décline jusqu'à zéro. Le cycle de raccourcissement et de relaxation prend plusieurs dizaines de millisecondes, tandis que le potentiel d'action musculaire est terminé en deux ou trois millisecondes. En conséquence, la réponse mécanique dure beaucoup plus longtemps que le signal électrique qui l'a déclenché (figure 8.9a).

Si un muscle est activé par deux stimuli si rapprochés que le deuxième stimulus arrive avant que le muscle ne soit complètement

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

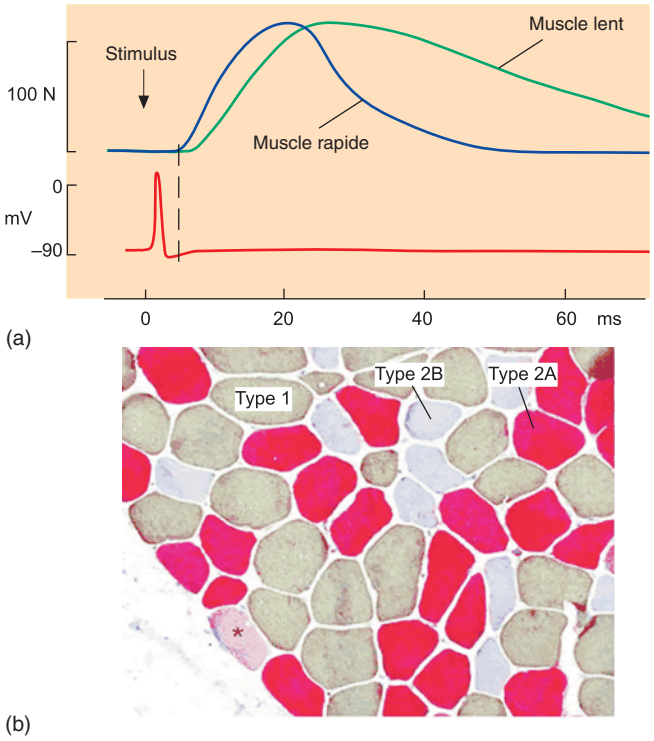


Figure 8.9 (a) Durée de la réponse contractile à un seul stimulus (une secousse) pour deux types différents de muscle squelettique dans lequel prédominent des fibres rapides ou lentes. La durée d'un potentiel d'action de la fibre musculaire est montrée pour comparaison. La réponse contractile commence après le potentiel d'action et dure beaucoup plus longtemps, notamment dans le cas du muscle lent. Noter le développement rapide de la tension et de la relaxation rapide dans le muscle rapide (qui a une forte proportion de fibres de type 2) par rapport à celles du muscle lent (qui a une forte proportion de fibres de type 1). La force est exprimée en newtons (N). (b) Coupe transversale d'un muscle squelettique qui a été traité pour révéler les isoformes de la chaîne lourde de myosine (*myosin heavy chain* [MHC]) dans les différents types de fibres. Les fibres de type 1 sont colorées en brun et reflètent la présence de MHC_1 ; les fibres de contraction rapide de type 2A sont colorées en rouge (MHC_{2A}), tandis que les fibres de type 2B sont colorées en bleu (MHC_{2X}). La fibre marquée d'un astérisque contient à la fois les isoformes MHC_{2A} et MHC_{2X}. (Source : panneau inférieur : fig. 1a d'O. Raheem et al. (2010) *Acta Neuropathologica* 119, 495–500.)

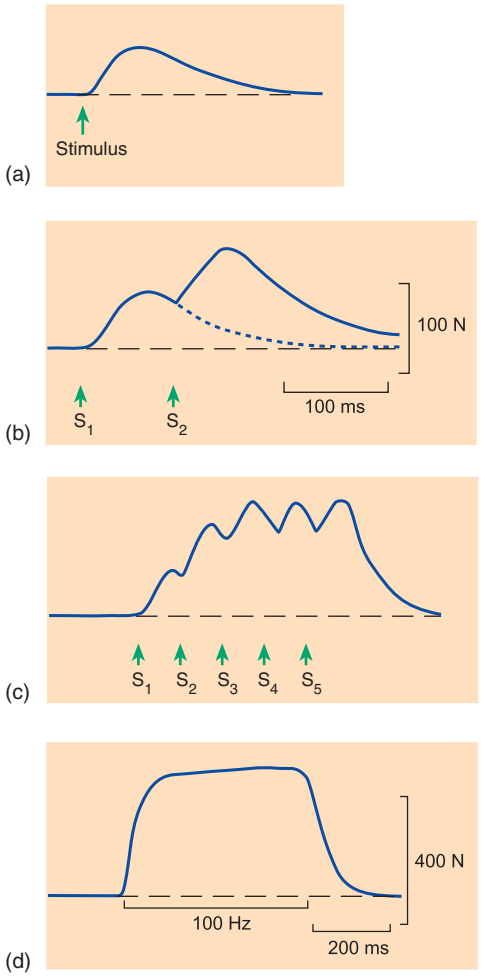


Figure 8.10 Sommation et fusion de la réponse mécanique d'un muscle en réponse à une stimulation répétitive. Le panneau (a) montre la réponse à un seul stimulus électrique (flèche). Le panneau (b) illustre la sommation de la tension lorsqu'un second stimulus (S_2) est donné avant que la réponse mécanique au premier stimulus ne soit revenue à zéro. Le panneau (c) montre la sommation de la tension pendant un court train de cinq stimuli. Le panneau (d) montre le développement de la tension pendant un train de stimulation à haute fréquence (tétanos fusionné). Noter les différentes échelles de temps et de tension pour (a) et (b) par rapport à (c) et (d).

détendu après le premier, la tension totale développée après le deuxième stimulus est supérieure à celle développée en réponse à un seul stimulus. Cette augmentation de la tension développée s'appelle **sommation** et est illustrée dans la figure 8.10b. Le degré de sommation est à son maximum lorsque les intervalles entre les stimuli sont courts et diminue lorsque l'intervalle entre les stimuli augmente. Si un certain nombre de stimuli sont donnés à une fréquence élevée, la tension développée progressivement s'additionne et la réponse s'appelle **tétanos**. Aux fréquences basses, la tension oscille à la fréquence de la stimulation, comme le montre la figure 8.10c, mais au fur et à mesure que la fréquence de la stimulation augmente, la courbe du développement de la tension est de plus en plus lisse. Lorsque la tension développée est lisse (figure 8.10d), la contraction est appelée **tétanos fusionné**.

Pourquoi un muscle est-il capable de développer plus de tension lorsque deux ou plusieurs stimuli sont administrés en succession rapide ? Envisagez d'abord comment la tension se développe pendant une simple contraction. Lorsque le muscle est activé, il doit transmettre la tension développée à la charge. Pour ce faire, la tension des tendons et du tissu conjonctif musculaire doit atteindre celle de la charge. Comme les tendons possèdent une certaine élasticité, ils doivent être étirés un peu jusqu'à ce que la tension qu'ils exercent sur la charge soit égale à celle du muscle. Cela prend un certain temps pendant lequel la réponse des structures génératrices de tension commence à diminuer. La transmission de la force à la charge est donc d'efficacité réduite. Cependant, pendant un train d'impulsions, la machinerie contractile est activée à plusieurs reprises et la tension dans les tendons a peu de temps pour se relâcher entre les

contractions successives. La transmission de la tension à la charge est plus efficace et une plus grande tension est donc développée. En outre, la concentration de Ca^{2+} dans le sarcoplasme provoquée par un seul potentiel d'action est insuffisante pour une liaison maximale à la troponine. Par conséquent, toutes les molécules d'actine ne peuvent pas interagir avec les têtes de myosine. Cependant, lorsque les stimuli sont administrés en succession rapide, la machinerie contractile sera amorcée car tous les Ca^{2+} libérés lors d'un stimulus n'auront pas été pompés dans le réticulum sarcoplasmique avant l'arrivée du suivant. En conséquence, plus de Ca^{2+} est fixé sur la troponine, ce qui permet la formation d'un plus grand nombre de ponts actine-myosine et, ainsi, le développement d'une plus grande tension.

Fibres musculaires rapides et lentes

Comme le montre la figure 8.9a, différents muscles ont des vitesses de contraction différentes ; ils ont également des susceptibilités différentes à la fatigue. D'une manière générale, les fibres musculaires squelettiques peuvent être classées comme lentes (type 1) ou rapides (type 2) en fonction de leur vitesse de contraction. La plupart des muscles contiennent un mélange de ces deux types de fibres, mais certains muscles ont une prédominance d'un type. Le muscle soléaire de la jambe est un exemple d'un muscle composé principalement de fibres de type 1, tandis que le muscle extenseur des doigts a une prédominance de fibres de type 2. Les différents types de fibres peuvent être distingués par diverses propriétés histochimiques et par le type particulier de myosine qu'ils contiennent. (Les différents types de myosine sont appelés **isoformes** et peuvent être identifiés par des d'anticorps spécifiques – voir figure 8.9b.)

Les fibres de type 1 sont minces et riches en mitochondries et en myoglobine, protéine liant l'oxygène (voir chapitre 25), ce qui leur donne une apparence rougeâtre. Elles s'appuient principalement sur le métabolisme oxydatif des graisses pour leur approvisionnement en énergie et, comme elles ont à la fois un apport sanguin abondant et des réserves d'oxygène significatives, elles sont très résistantes à la fatigue. Les muscles qui ont une prédominance de fibres musculaires de type 1 (lente) se contractent à environ 15 $mm.s^{-1}$ et se relâchent relativement lentement. Ils sont activés par leurs motoneurones à un rythme continu et régulier, ce qui leur permet de jouer un rôle important dans le maintien de la posture.

Les muscles qui ont une prédominance de fibres musculaires de type 2 (rapide) se raccourcissent rapidement (environ 40 à 45 $mm.s^{-1}$) et se relâchent relativement rapidement. Deux types de fibres rapides (type 2A et type 2B/X) existent. Le type 2A est une fibre rapide qui présente une activité myosine-ATPase élevée par rapport aux fibres lentes décrites ci-dessus. Les fibres de type 2A sont relativement minces, ont une bonne alimentation en sang et sont assez riches en mitochondries et en myoglobine. Elles sont donc relativement résistantes à la fatigue. Pour leurs besoins énergétiques, elles dépendent du métabolisme oxydatif et utilisent le glucose et les graisses comme source d'énergie.

Les fibres de type 2B sont des fibres rapides et de grand diamètre. Elles ont une activité myosine-ATPase élevée, contiennent de grandes quantités de glycogène et ont des concentrations élevées d'enzymes glycolytiques. Cela permet aux fibres de type 2B de développer une grande tension très rapidement. Cependant, comme elles ont un apport sanguin limité, peu de mitochondries et peu myoglobine, elles sont rapidement fatigables. Elles sont bien adaptées pour développer des tensions élevées sur de courtes périodes pendant un exercice anaérobie. Ces fibres sont recrutées pour de courtes périodes d'activité musculaire intense (par exemple pendant un sprint). Pendant un exercice intense, leur production de puissance dépend principalement de la dégradation glycolytique du glycogène et du glucose comme source d'énergie. Leur manque relatif de mitochondrie et de myoglobine leur donne un aspect pâle.

Le développement d'une tension constante dans un muscle intact est dû à une activation asynchrone des unités motrices

En l'absence de maladie organique, le développement de la tension pendant un mouvement normal est lisse et progressif parce que le SNC recrute les motoneurones progressivement. Les unités motrices d'un même muscle sont activées à différents moments – contrairement aux situations expérimentales décrites dans les sections précédentes. Les unités motrices individuelles peuvent être activées par des fréquences de stimulation relativement basses, mais le maintien d'une tension régulière assure une transmission efficace de la force à la charge. La capacité d'un muscle de maintenir une contraction douce est encore renforcée par la présence de fibres musculaires rapides et lentes dans la plupart des muscles.

La puissance d'un muscle dépend de la vitesse à laquelle il se raccourcit

La vitesse à laquelle un muscle peut se raccourcir dépend de la charge contre laquelle il agit. S'il n'y a pas de charge externe, un muscle se raccourcit à sa vitesse maximale. Avec des charges progressivement plus élevées, la vitesse de raccourcissement diminue jusqu'à ce que la charge soit trop grande pour que le muscle se raccourcisse. La relation entre la charge imposée sur un muscle et sa vitesse de raccourcissement est appelée **courbe force-vitesse** (figure 8.11). Si un muscle se contracte contre une charge qui empêche le raccourcissement, le muscle exerce une **contraction isométrique**, et lorsqu'il se raccourcit contre une charge constante,

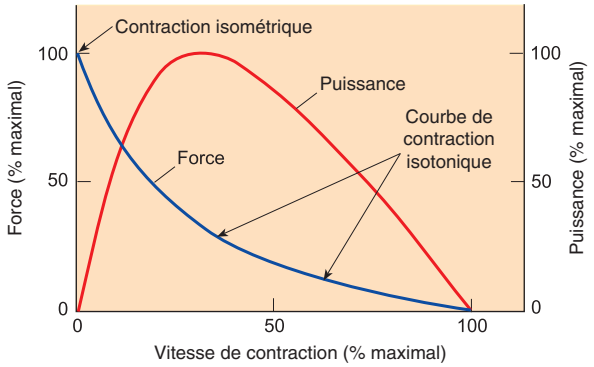


Figure 8.11 Relation force-vitesse d'un muscle squelettique. Noter que la force maximale est développée lors d'une contraction isométrique, mais que la vitesse maximale de raccourcissement se produit en l'absence de charge. La puissance maximale est développée lorsque le muscle se raccourcit à environ un tiers de la vitesse maximale.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

123 Encadré 8.1 Rendement et puissance des muscles

L'expérience commune démontre qu'il est plus difficile de déplacer des objets lourds que légers, mais jusqu'à quel point les muscles sont-ils efficaces pour transformer l'énergie chimique en travail utile ?

La **force** exercée sur une charge donnée est définie comme suit :

$$\text{Force} = \text{Masse} \times \text{Accélération} \quad [1]$$

La force est mesurée en **newtons** (N). Un newton est la force qui provoque une **accélération** de 1 $m.s^{-2}$ à une masse de 1 kg. Le **travail** réalisé sur une charge est égal au produit de la force exercée sur la charge et la distance du déplacement de la charge. Ainsi :

$$\text{Travail} = \text{Force} \times \text{Déplacement} \quad [2]$$

L'unité de travail est donc 1 newton-mètre (N.m) ou 1 **joule** (J). La **puissance** est définie comme la capacité de réaliser un travail par unité de temps et est donc exprimée en joules.s^{-1} ou **watt** (W).

$$\begin{aligned} \text{Puissance} &= \text{Travail} / \text{Temps} \\ &= \text{Force} \times \text{Distance} / \text{Temps} \\ \text{Puissance} &= \text{Force} \times \text{Vitesse} \end{aligned} \quad [3]$$

La clé de la compréhension de la puissance et de l'efficacité d'un muscle est sa courbe force-vitesse. Pour une contraction isométrique, la force maximale est exercée, mais la charge n'est pas déplacée, de sorte qu'aucun travail externe n'est effectué et la puissance est donc égale à zéro. Lorsque le muscle raccourcit contre une charge nulle, aucun travail n'est effectué. Entre ces deux extrêmes, le travail est donné par l'équation 2 ci-dessus et la puissance par l'équation 3. La puissance est habituellement maximale lorsque le muscle se raccourcit à environ un tiers de sa vitesse maximale (voir figure 8.11).

Le rendement mécanique de l'activité musculaire ou du travail est exprimé en pourcentage du travail effectué divisé par l'augmentation de la dépense métabolique attribuable à l'activité des muscles ayant réalisé la tâche.

$$\text{Rendement} = 100 \times \text{travail réalisé/énergie dépensée dans la tâche}$$

Dans nos exemples ci-dessus, le rendement est nul pour la contraction isométrique et la contraction sans charge externe. Quand un muscle produit un travail externe, par exemple monter un escalier ou pédaler, son rendement est d'environ 20 à 25 %.

le muscle réalise une **contraction isotonique**. Ainsi, une contraction isométrique et une contraction isotonique sans charge externe représentent les points extrêmes de la relation entre la force développée par un muscle et la vitesse à laquelle il se raccourcit.

Le travail d'un muscle exercé sur une charge est déterminé par la longueur du déplacement, et la puissance d'un muscle dépend de la vitesse auquel il effectue ce travail (encadré 8.1). Ainsi :

$$\text{Puissance} = \text{Force} \times \text{Vitesse}$$

Sur la courbe reliant la vitesse du raccourcissement à la puissance développée (voir figure 8.11), il est clair que la puissance développée par un muscle passe par un maximum défini. Lorsqu'un muscle se raccourcit de façon isométrique, il n'existe aucun travail externe, car la charge n'est pas déplacée. En conséquence, aucune puissance n'est développée. De même, si le muscle se contracte alors qu'il n'agit pas sur une charge externe, aucun travail n'est effectué et aucune puissance n'est développée. Entre ces deux extrêmes, le muscle effectue un travail utile et développe sa puissance. En général, la plus grande puissance est développée lorsque le muscle se raccourcit à environ un tiers de sa vitesse maximale.

Effet de la longueur musculaire sur le développement de la tension

Si la force produite par un muscle pendant une contraction isométrique est mesurée pour différentes longueurs initiales au repos, on trouve une relation force-longueur caractéristique. En l'absence de stimulation, la tension augmente progressivement à mesure que le muscle est étiré au-delà de sa longueur de repos normale. Elle est appelée **tension passive** et est due à l'étirement des fibres musculaires elles-mêmes, du tissu conjonctif musculaire et des tendons.

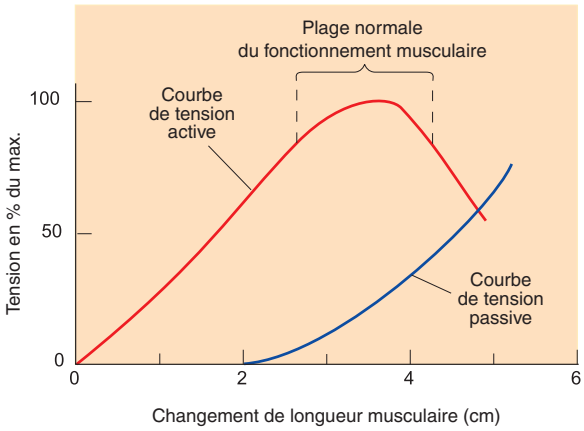


Figure 8.12 Relation force-tension isométrique pour différentes longueurs musculaires. Les données concernent un muscle triceps humain, d'environ 20 cm de longueur. Lorsque le muscle est étiré, la tension passive augmente. La tension active augmente de zéro à un maximum, puis diminue avec un étirement supplémentaire. La tension totale développée lors d'une contraction est la somme des tensions actives et passives.

La tension supplémentaire développée lors d'une stimulation (appelée **tension active**) est à son maximum lorsque le muscle est proche de sa longueur de repos (c'est-à-dire la longueur qu'il aurait eu à l'état de repos dans le corps). Si le muscle est stimulé lorsqu'il est plus court que la longueur de repos, il développe moins de tension. S'il est étiré au-delà de la longueur de repos normale, la tension développée pendant la contraction est également inférieure à la normale. Dans l'ensemble, la relation entre la longueur initiale d'un muscle et la tension active est décrite par une courbe en forme de cloche telle que celle illustrée à la figure 8.12.

Encadré 8.2 Maladies du muscle squelettique

Comme tout autre tissu complexe, le muscle squelettique est soumis à de nombreux troubles. Les maladies musculaires (ou **myopathies**) se manifestent habituellement soit par une faiblesse évidente, soit par une activité contractile inappropriée. Elles peuvent être divisées en myopathies acquises ou dues à des gènes anormaux. Dans le cas de troubles génétiques, les loci responsables des gènes spécifiques des différentes myopathies sont maintenant connus, ce qui permet d'espérer un remède dans un avenir lointain.

Les **myopathies acquises** peuvent être divisées en trois groupes :

1. les myopathies inflammatoires telles que la polymyosite (inflammation du tissu musculaire), une infection parasitaire et une malignité ;
2. les troubles de la jonction neuromusculaire tels que la myasthénie, dans lesquels des anticorps contre le récepteur nicotinique musculaire sont présents dans le sang, entraînant une transmission neuromusculaire altérée, et le syndrome de Lambert-Eaton, dans lequel il existe une libération défectueuse d'acétylcholine par la terminaison du nerf moteur ;
3. les myopathies métaboliques et endocriniennes acquises qui proviennent d'un certain nombre de causes, telles que le syndrome de Cushing dans lequel il existe de fortes concentrations de corticoïdes circulant dans le sang, ou une thyrotoxicose dans laquelle il existe des niveaux circulants élevés d'hormone thyroïdienne ; la myopathie des muscles proximaux survient dans l'hypocalcémie, le rachitisme et l'ostéomalacie.

Les **myopathies génétiques** peuvent être divisées en quatre groupes principaux :

1. les dystrophies musculaires, où il existe une destruction musculaire, comme dans la dystrophie musculaire de Duchenne, où le gène de la protéine appelée dystrophine est défectueux ou même manquant ;
2. les myotonies, où il y a une contraction soutenue avec une relaxation lente. La dystrophie myotonique est associée à la faiblesse des muscles distaux et est causée par une répétition anormale d'un trinucléotide du gène d'une protéine kinase ;
3. les canalopathies, où la fonction de certains canaux ioniques est altérée. Ces troubles sont associés à une perte intermittente du tonus musculaire. Bien que rares, deux types principaux sont connus : la paralysie périodique hypokaliémique dans laquelle le potassium plasmatique tombe en dessous de 3 $mmol.l^{-1}$, et la paralysie périodique hyperkaliémique dans laquelle le potassium sérique est élevé au-dessus de son niveau normal de 5 $mmol.l^{-1}$. Dans la paralysie périodique hypokaliémique, il existe un certain nombre de défauts génétiques possibles, dont le plus commun est un défaut du canal calcique sensible à la dihydropyridine (ou type L). Dans le cas de la forme hyperkaliémique de la maladie, il existe une mutation dans la jonction neuromusculaire concernant le canal sodique voltage-dépendant (voir chapitre 40) ;
4. les troubles métaboliques du muscle dus à des déficits d'enzymes spécifiques. Dans la maladie de McArdle la plus connue, il existe un défaut de phosphorylase musculaire, empêchant la production de glucose à partir du glycogène musculaire. Un autre trouble, qui présente une importance pratique considérable, est l'hyperpyrexie maligne dans laquelle il existe une rigidité musculaire généralisée et une élévation de la température corporelle. Cela est provoqué par l'administration de certains anesthésiques généraux et est causé par un défaut dans le récepteur à la ryanodine du muscle squelettique, responsable de la régulation de la libération de calcium à partir du réticulum sarcoplasmique. L'hyperpyréxie maligne est discutée plus en détail dans le chapitre 42.

Cette courbe est très similaire à la relation longueur-tension observée pour les fibres individuelles du muscle squelettique (voir figure 8.8). Dans le corps, la portée sur laquelle un muscle peut se raccourcir est déterminée par l'arrangement anatomique de l'articulation sur laquelle il agit. Les muscles attachés au squelette fonctionnent entre 70 et 120 % de leur longueur d'équilibre.

Effet de la surface de section transversale sur la puissance musculaire

La force générée par une seule fibre musculaire squelettique ne dépend pas uniquement de sa longueur, mais aussi de sa section transversale qui détermine le nombre de myofibrilles qui peuvent agir en parallèle. Pour les hommes et les femmes âgés de 12 à 20 ans, la force isotonique maximale dans les muscles fléchisseurs est d'environ 60 $N.cm^{-2}$. La différence de force entre les individus est due à la différence de section transversale des muscles. Les fibres plus épaisses ont plus de myofibrilles disposées en parallèle (c'est-à-dire côte à côte) et développent donc plus de tension. Lors d'une hypertrophie musculaire (augmentation du volume) en réponse à l'entraînement, le nombre de fibres musculaires n'augmente pas, mais il y a une augmentation du nombre de myofibrilles dans chaque fibre, ce qui entraîne une augmentation de leur surface transversale. À l'inverse, c'est la perte de masse musculaire qui est à l'origine de la faiblesse musculaire lors de maladies musculaires (**myopathies**) ou de la famine (encadré 8.2).

Comme les fibres musculaires longues ont plus de sarcomères que de courtes, elles peuvent se raccourcir plus rapidement. Considérons un muscle de 1 cm de long dans lequel chaque fibre parcourt toute la longueur du muscle. Chaque fibre aura environ 4 000 sarcomères disposés en série. Si chaque sarcomère devait se raccourcir de 2,5 à 2,0 µm, le muscle se raccourcirait de 2,0 mm (20 % de la longueur de repos). Si ce raccourcissement s'est produit en 100 ms, la vitesse de raccourcissement serait de 0,2 cm/0,10 s = 2 $cm.s^{-1}$ car chaque sarcomère se raccourcit à peu près au même rythme. Suivant le même raisonnement, un muscle de 30 cm de long se raccourcirait à 60 $cm.s^{-1}$, c'est-à-dire 30 fois plus rapidement.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

La puissance d'un muscle est égale à la force produite multipliée par la vitesse de contraction. Comme la force de contraction dépend de la surface transversale du muscle et que la vitesse de contraction dépend de la longueur du muscle, la puissance d'un muscle est donc proportionnelle à son volume. Un muscle court et épais développera donc la même puissance qu'un muscle de même volume mais long et mince. Le muscle épais développera plus de force mais se raccourcira plus lentement que le muscle long et mince.

Résumé

Les muscles squelettiques sont innervés par des fibres nerveuses myélinisées qui se ramifient dans chaque muscle pour entrer en contact avec un certain nombre de fibres musculaires. Un motoneurone et ses fibres musculaires associées forment une unité motrice. Un muscle squelettique se contracte en réponse aux potentiels d'action de son nerf moteur. Son activité est donc dite d'origine neurogène.

Un seul potentiel d'action donne lieu à une réponse contractile appelée secousse. Lors de l'activation répétée d'un muscle, la tension s'additionne et le muscle produit une contraction tétanique. Il existe deux types principaux de fibres musculaires : type 1, qui développent lentement la tension, mais qui sont capables de maintenir une tension pendant de longues périodes ; et type 2, qui sont des fibres rapides qui développent rapidement une tension mais se fatiguent rapidement. La force développée par un muscle dépend du nombre d'unités motrices actives, de sa section transversale et de la fréquence d'activation.

8.5 Muscle cardiaque

Dans l'organisme, le muscle squelettique ne se contracte qu'en réponse à l'activité de son nerf moteur. Un muscle squelettique dénervé ne se contracte pas. En revanche, le muscle cardiaque dénervé continue de se contracter rythmiquement. Cette activité **intrinsèque** ou **myogène** est responsable du battement régulier du cœur et permet à l'organe d'être transplanté d'un individu à un autre. L'activité myogène du cœur a son origine dans des cellules localisées à la jonction entre les grandes veines et l'oreillette droite. Cette région s'appelle nœud sino-atrial (SA), et c'est l'activité **pacemaker** (donneur de rythme) du nœud SA qui détermine la fréquence cardiaque. Les potentiels d'action du nœud SA s'étendent à travers les oreillettes vers le nœud atrioventriculaire (AV) et de là vers les fibres ventriculaires elles-mêmes.

Le potentiel d'action des myocytes cardiaques a une longue durée due à une entrée prolongée d'ions calciques

Comme dans le muscle squelettique, la réponse contractile d'une fibre musculaire cardiaque est associée à un potentiel d'action. Cependant, les potentiels d'action cardiaques sont beaucoup plus longs que ceux du nerf et du muscle squelettique et durent entre 150 et 300 ms. Les caractéristiques du potentiel d'action cardiaque diffèrent selon la position des myocytes dans le cœur (figures 8.13 et voir figure 28.4).

- Dans le nœud SA, les potentiels d'action ont un temps de montée lent et une durée de 150–200 ms. Ils sont précédés d'une dépolarisation lente dont dépend la fréquence cardiaque globale (**potentiel pacemaker**).
- Dans les oreillettes, les potentiels ne sont pas pacemaker car ils ne sont pas précédés d'une dépolarisation lente ; leur potentiel d'action a un temps de montée rapide et une durée d'environ 200 ms.
- Dans le nœud AV, le potentiel d'action a un temps de montée rapide et une durée d'environ 150 ms. Il est précédé d'une dépolarisation nettement plus lente que celle du nœud SA.
- Dans les fibres ventriculaires, le potentiel d'action a un temps de montée rapide et une durée d'environ 200–250 ms.
- Le potentiel d'action des fibres de Purkinje, qui forment le système conducteur des ventricules, est semblable à celui des fibres ventriculaires mais a une durée plus longue (300 ms). Le potentiel des fibres de Purkinje peut également être précédé d'une dépolarisation progressive mais beaucoup plus lente que celle du nœud SA.

Potentiel pacemaker du nœud sino-atrial

Le potentiel de membrane des cellules du nœud SA fluctue spontanément (voir figure 8.13). Il est à son niveau le plus négatif (environ –60 mV) immédiatement après le potentiel d'action et devient lentement moins négatif jusqu'à ce qu'il atteigne une valeur d'environ –50 mV, qui est le seuil de génération de potentiel d'action. Le potentiel d'action des cellules du nœud SA a un temps de montée lent (temps du pic d'environ 50 ms) et la durée du potentiel d'action complet est de 150 à 200 ms. La vitesse (c'est-à-dire la pente) à laquelle la dépolarisation lente du potentiel atteint le seuil est un facteur important de la détermination de la fréquence cardiaque.

Le potentiel pacemaker des cellules du nœud SA est le résultat de l'activation lente d'un canal cationique non sélectif lorsque le potentiel de la membrane devient plus négatif qu'environ –50 mV, après la **repolarisation**. Il en résulte un courant net entrant (courant *pacemaker* ou *funny current* I_f ; encadré 8.3). Ce courant entrant s'oppose au courant sortant de potassium responsable de la repolarisation des cellules du nœud SA, et le potentiel membranaire devient progressivement moins négatif. La dépolarisation lente qui en résulte active un courant calcique qui s'additionne au courant pacemaker et accélère la vitesse de dépolarisation jusqu'à ce qu'un potentiel d'action soit déclenché. La dépolarisation progressive du potentiel d'action des cellules du nœud SA est causée par une forte augmentation de la perméabilité de la membrane aux ions calciques (pas aux ions sodiques, comme c'est le cas pour les myocytes des oreillettes et des ventricules). Étant donné que le potentiel d'équilibre des ions calcium est positif (tout comme pour les ions sodium), l'augmentation de la perméabilité au calcium entraîne un renversement du potentiel membranaire. La repolarisation se produit lorsque la perméabilité de la membrane au potassium augmente alors que la perméabilité au calcium diminue, de sorte que le potentiel de la membrane devient plus négatif ; cela réactive le courant pacemaker et le cycle est répété. Dans des états pathologiques, les myocytes d'autres parties du cœur peuvent avoir une activité pacemaker qui provoque un battement cardiaque irrégulier appelé **arythmie** (ou **dysrythmie**).

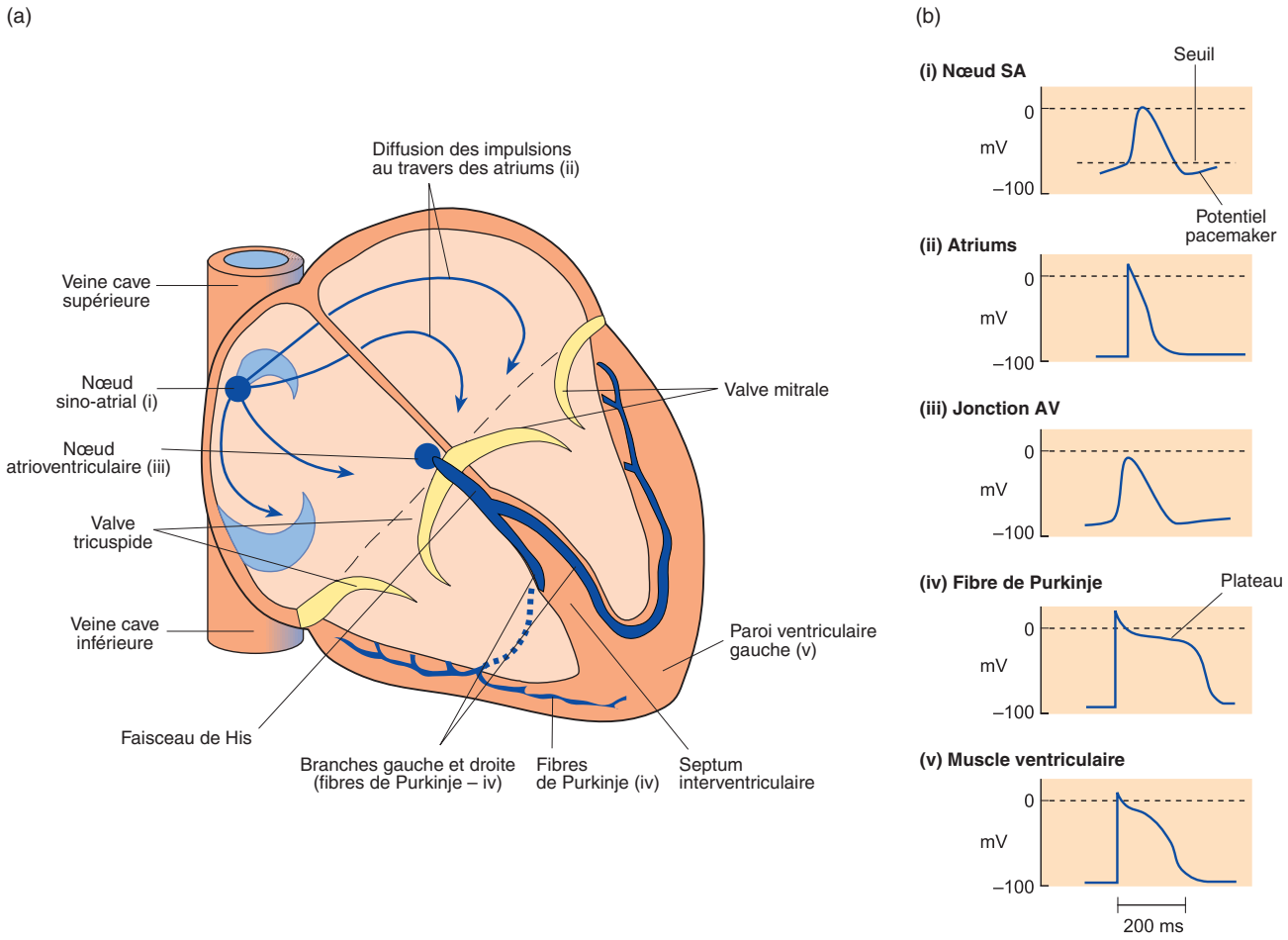


Figure 8.13 Caractéristiques du potentiel d'action cardiaque dans les différentes régions du cœur. Noter l'aspect très différent du potentiel d'action dans les différentes zones et la présence du potentiel pacemaker dans les cellules des nœuds SA et AV.

Les nerfs et les hormones peuvent modifier la fréquence cardiaque comme suit :

- ils peuvent modifier la pente du potentiel du pacemaker (stimulation des nerfs sympathiques cardiaques), diminuant ou augmentant le temps d'atteinte du seuil de génération de potentiels d'action ;
- ils peuvent hyperpolariser la membrane des cellules du nœud SA (stimulation brève du nerf vague), de sorte qu'il faut plus longtemps pour que le potentiel du pacemaker atteigne le seuil de génération de potentiels d'action ;
- ils peuvent à la fois hyperpolariser la membrane et réduire la pente du potentiel du pacemaker (forte stimulation vagale).

Ces effets sur la fréquence cardiaque sont plus détaillés dans le chapitre 28.

Potentiels d'action des myocytes atriaux et ventriculaires

En ce qui concerne les autres cellules, le potentiel membranaire de repos des myocytes atriaux et ventriculaires est déterminé principalement par la perméabilité de la membrane aux ions potassium. L'élévation du potentiel d'action est due à l'augmentation rapide de la perméabilité de la membrane aux ions sodiques, semblable à celle observée dans les axones et les fibres musculaires squelettiques. La phase rapide initiale de la repolarisation est due à l'inactivation de ces canaux sodiques et à l'ouverture transitoire des canaux potassiques. La longue phase de dépolarisation (appelée phase de plateau) est due à l'activation lente des canaux calciques, ce qui augmente la perméabilité de la membrane aux ions calcium. Au fur et à mesure que ces canaux se désactivent, la membrane se repolarise et atteint une valeur proche du potentiel d'équilibre du potassium. L'encadré 8.3 traite plus en détail le fondement ionique des potentiels d'action cardiaque.

Réponse contractile du muscle cardiaque

La longue durée du potentiel d'action cardiaque a une conséquence importante : la réponse mécanique du muscle se produit alors que la membrane musculaire reste dépolarisée (figure 8.14). Étant donné qu'un deuxième potentiel d'action ne peut se produire avant que le premier ne soit terminé, le muscle cardiaque ne peut donc pas être tétanisé. C'est essentiel car le cœur doit se relâcher complètement entre les battements afin d'avoir le temps de se remplir. Une fibrillation (contractions rapides et irrégulières) peut se produire si la durée du potentiel d'action cardiaque (et donc celle de la période réfractaire) est considérablement diminuée.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Encadré 8.3 Fondement ionique du potentiel d'action cardiaque

Bien que le potentiel d'action des myocytes cardiaques diffère dans les différentes parties du cœur, tous présentent des caractéristiques similaires. On considère classiquement 5 phases numérotées 0 à 4 (figure 8.3.1a). Dans les myocytes ventriculaires, chaque potentiel d'action commence par une grande dépolarisation (phase 0) dans laquelle le potentiel de la membrane atteint environ + 20 mV. Cela est suivi d'une courte phase initiale de repolarisation de 10 mV (phase 1), puis d'une phase prolongée de repolarisation lente (phase 2) pendant laquelle le potentiel de la membrane se rapproche lentement de 0 mV. La phase 3 commence autour de 80–180 ms après le début du potentiel d'action et se poursuit jusqu'à ce que le potentiel de la membrane atteigne environ –85 mV, c'est-à-dire le potentiel de la membrane de repos (phase 4).

Chacune de ces différentes phases reflète l'activité d'une population spécifique de canaux ioniques.

- La phase 0 reflète un courant entrant intense causé par l'ouverture de canaux de sodium rapides (I_{Na}), de sorte que le potentiel de la membrane se dépolarise rapidement par un processus similaire à celui décrit pour les potentiels d'action nerveux. Comme le potentiel d'équilibre des ions sodium est positif, le potentiel de la membrane devient positif (+20 mV). À la fin de cette phase, ces canaux sont inactifs. Cependant, la dépolarisation active les canaux de calcium de type L qui produisent un courant prolongé vers l'intérieur (I_{CaL}) qui s'inactive beaucoup plus lentement.
- La phase 1, phase précoce et brève de la repolarisation, est causée par un courant de potassium qui s'inactive rapidement (I_{Kto}), tandis que d'autres courants de potassium sont progressivement activés tels que le courant potassique rectifiant sortant lent (I_{Ks}).

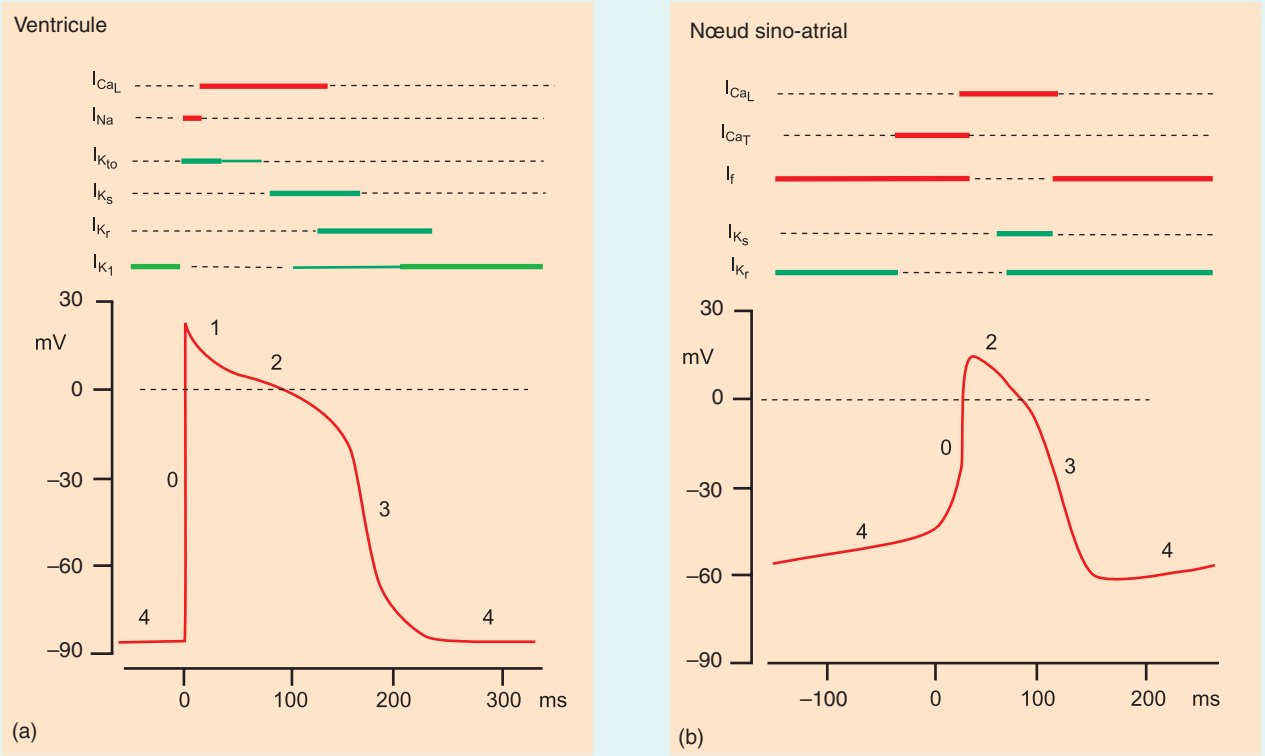


Figure 8.3.1 Les différentes phases des potentiels d'action enregistrés dans les myocytes ventriculaires et dans les cellules nodales SA. Dans les myocytes ventriculaires (a), le potentiel d'action est rapidement activé à partir d'un potentiel de membrane stable d'environ –85 mV (phase 0). La repolarisation progresse rapidement au début (phase 1) avant une période de repolarisation lente (phase 2), après quoi la repolarisation complète (phase 3) se déroule assez rapidement. Les courants membranaires qui sous-tendent les différentes phases du potentiel d'action sont représentés au-dessus de l'enregistrement de la tension. Les courants entrants (dépolarisants) (I_{Na} et I_{CaL}) sont indiqués en rouge, tandis que les courants de potassium sortants (repolarisants) (I_{Kto}, I_{Ks}, I_{Kr} et I_{K1}) sont indiqués en vert. Dans les cellules du nœud SA (b), le potentiel membranaire n'est pas stable (phase 4) mais varie constamment, reflétant l'activité du courant pacemaker (I_f). Lorsque le potentiel membranaire diminue de sa valeur maximale (environ –55 à –60 mV) à environ –50 mV, les canaux calciques de type T s'ouvrent, augmentant le courant intérieur et dépolarisant davantage la membrane. Cela provoque, à son tour, l'ouverture de canaux calciques de type L, ce qui entraîne un courant entrant de calcium (I_{CaL} et I_{CaT}) et un potentiel d'action (phase 0) qui n'est pas dû à l'activité des canaux sodiques. Les canaux calciques de type T s'inactivent relativement rapidement, ce qui permet à la membrane de se repolariser lentement (phase 2). Les courants sortants de potassium (I_{Ks} et I_{Kr}) sont activés et le potentiel de la membrane atteint environ –60 mV. Cette augmentation du potentiel de la membrane active le courant pacemaker (I_f) et le cycle recommence (phase 4).

(*Suite*)

Encadré 8.3 Suite

- La phase 2 est connue sous le nom de phase de plateau, au cours de laquelle le courant entrant dû aux canaux calcique de type L (I_{CaL}) diminue lentement tandis que divers courants de potassium sortants sont activés (I_{Ks}, I_{Kr} et I_{K1}). L'effet net est un courant sortant lent conduisant à une repolarisation progressive.
- Au cours de la phase 3, le potentiel de la membrane se repolarise totalement car il existe un courant sortant important en raison de l'activité des divers canaux potassiques, tandis que le courant entrant calcique (I_{CaL}) diminue lorsque les canaux calciques de type L deviennent inactivés.
- Dans la phase 4, le potentiel de la membrane de repos est restauré et stabilisé par un courant appelé courant rectifiant entrant (I_{K1}) passant par des canaux de potassium appelés $K_{ir}2.1$.

Les différentes caractéristiques du potentiel d'action dans les différentes zones cardiaques reflètent largement les niveaux d'expression des différents types de canaux ioniques.

Comme le montre la figure 8.3.1b, le potentiel d'action dans les cellules du stimulateur cardiaque du nœud SA est quelque peu différent. La phase 0 a un temps de montée nettement plus lent que celui observé ailleurs dans le cœur. La phase 1 est absente, tandis que la phase 4 se caractérise par la présence du potentiel pacemaker.

- Le potentiel pacemaker est causé par l'ouverture d'un type de canal cationique non sélectif qui s'active lentement lorsque le potentiel de la membrane devient plus négatif et s'inactive lentement lorsque la membrane se dépolarise. Ces propriétés inhabituelles ont conduit à nommer ce courant ionique résultant *«funny current»* (drôle) ou I_f. Il est également appelé «courant pacemaker».
- À mesure que la membrane se dépolarise sous –50 mV, les canaux calciques de type T s'ouvrent et dépolarisent la membrane. Il en résulte l'ouverture d'autres canaux calciques de type L et la dépolarisation complète de la membrane (phase 0).
- Dans la phase 2, les canaux du type T se ferment, et la membrane commence à se repolariser. (Noter que la phase 1 est absente dans les cellules du pacemaker cardiaque.)
- La dépolarisation ouvre deux types de canaux de potassium connus sous le nom d'I_{Kr} (courant rectifiant sortant rapidement activé) et d'I_{Ks} (courant rectifiant sortant lentement activé). Les canaux I_{Ks} se désactivent lorsque la membrane se repolarise (phase 3) et sont ainsi fermés pendant la dernière phase de la repolarisation.
- Les canaux I_{Kr} restent ouverts et permettent la repolarisation de la membrane à environ –60 mV. Cela active les canaux I_f et le potentiel pacemaker recommence.

La fréquence cardiaque est déterminée par la pente du potentiel pacemaker, qui est largement influencée par les nerfs autonomes. Les nerfs sympathiques augmentent la fréquence cardiaque tandis que les nerfs parasympathiques (vagues) diminuent la fréquence cardiaque (voir chapitre 27). Il est maintenant clair que ces influences sont relayées par la modulation du taux d'activation d'I_f qui est facilité par une augmentation et inhibé par une baisse de l'AMPc intracellulaire. Les nerfs sympathiques qui sécrètent la noradrénaline agissent sur les récepteurs β_1 adrénergiques qui stimulent la formation d'AMPc. À son tour, l'AMPc augmente la pente du potentiel pacemaker, ce qui entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque. En revanche, les nerfs vagues dont les potentiels d'action entraînent la sécrétion d'acétylcholine agissent sur les récepteurs muscariniques M_2 qui inhibent la formation d'AMPc (voir chapitre 11). La chute de l'AMPc diminue la pente du potentiel pacemaker, ce qui entraîne une diminution de la fréquence cardiaque. Les changements de l'AMPc provoqués par les nerfs autonomes affectent également les I_K qui sont nettement augmentés par l'activation des adrénorécepteurs β_1, ce qui facilite la repolarisation et réduit ainsi la durée du potentiel d'action non seulement du pacemaker cardiaque, mais aussi d'autres cellules cardiaques.

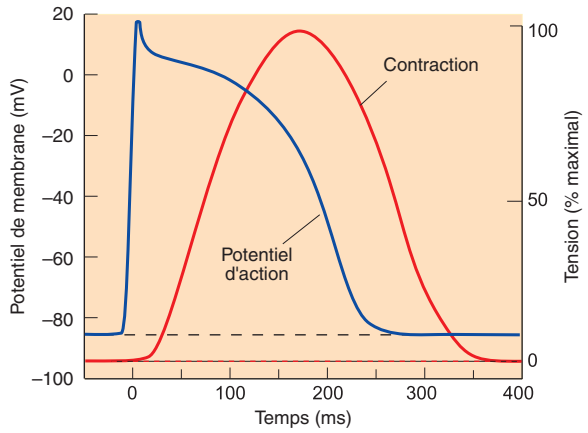


Figure 8.14 Relation entre l'évolution d'un potentiel d'action ventriculaire et le développement d'une tension isométrique dans le muscle ventriculaire.

Le calcium active la machinerie contractile du muscle cardiaque de la même manière que dans le muscle squelettique, mais il existe une différence importante : si le muscle cardiaque est placé dans une solution physiologique dépourvue de calcium, il arrête rapidement de se contracter. Cela diffère du muscle squelettique qui continuera à se contracter chaque fois qu'il est stimulé. Dans le muscle cardiaque, l'augmentation du Ca^{2+} au sein du myocyte pendant la phase de plateau du potentiel d'action provient principalement du calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique, mais le potentiel d'action provoque aussi l'ouverture, dans le sarcolemme, de canaux calciques voltage-dépendants de type L. L'entrée de calcium qui en résulte active à son tour les récepteurs à la ryanodine du réticulum sarcoplasmique. Une fois ces canaux ouverts, une grande partie du calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique est rapidement libérée. Cela est appelé **libération du Ca^{2+} induite par le Ca^{2+}**. Pendant la contraction, le calcium intracellulaire augmente d'environ dix fois, partant d'environ 0,1 µmol.l^{-1} à un pic d'environ 1 µmol.l^{-1}.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

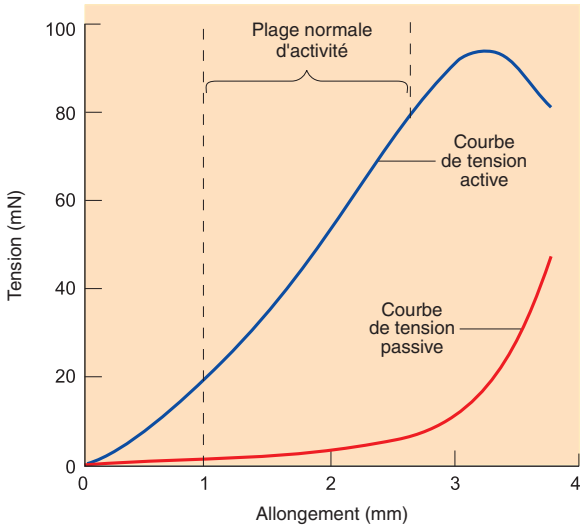


Figure 8.15 Relation entre la longueur de repos d'une fibre musculaire du ventricule cardiaque et la force isométrique maximale produite en réponse à une stimulation. La tension passive augmente fortement lorsque la fibre est étirée au-delà de 3 mm. Noter que le muscle cardiaque fonctionne normalement sur la phase ascendante de la courbe de tension active, contrairement au muscle squelettique, qui fonctionne autour du pic (comme le montre la figure 8.12).

La relaxation du muscle cardiaque se produit lorsque les ions calcium sont pompés du sarcoplasme soit dans le réticulum sarcoplasmique, soit en dehors des cellules. La majorité est restockée dans le réticulum sarcoplasmique par une **pompe métabolique** (*sarcoplasmic reticulum* Ca^{2+}*-ATPase* appelée SERCA) qui est contrôlée par une protéine appelée phospholamban. Lorsque le phospholamban est déphosphorylé, il a un effet inhibiteur sur cette pompe. Lorsque le phospholamban est phosphorylé, il n'a plus d'effet inhibiteur et l'absorption du calcium par le réticulum sarcoplasmique est accélérée, ce qui facilite la relaxation. Cette phosphorylation survient pendant une stimulation bêta-adrénergique du cœur (action **lusitrope**, c'est-à-dire relaxante, de l'adrénaline et de la noradrénaline).

La force de contraction du muscle cardiaque est encore plus étroitement liée à la longueur initiale des sarcomères que celle du muscle squelettique. Quand le muscle cardiaque est étiré au-delà de sa longueur de repos normale, plus de force est générée, et ce jusqu'à environ 40 % de la longueur normale. Un étirement supérieur s'accompagne d'un déclin du développement de la tension. Ces caractéristiques sont résumées dans la figure 8.15.

Normalement, le degré auquel les fibres musculaires du cœur sont étirées dépend de la quantité de sang revenant vers le cœur (retour veineux). Si le retour veineux augmente, le muscle ventriculaire sera plus étiré lorsque le ventricule se remplira de sang et la contraction sera plus forte (figure 8.16a). De même, si le travail du ventricule gauche augmente par une augmentation de la tension artérielle tandis que le retour veineux reste constant, le muscle sera étiré à un degré plus élevé lorsque le ventricule se remplira. Le ventricule répondra par une contraction plus forte. Ce phénomène correspond à la **loi de Starling** (voir chapitre 28). Cette propriété du muscle cardiaque normalement garantit que le cœur pompe tout le sang qu'il reçoit.

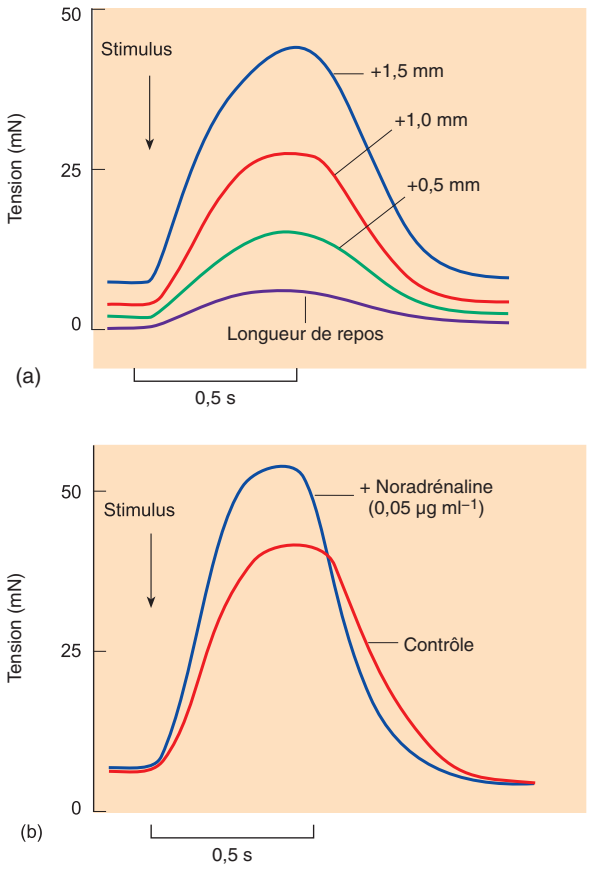


Figure 8.16 Comparaison de la régulation intrinsèque et extrinsèque de la force de contraction dans le muscle cardiaque. Le panneau (a) montre l'effet d'une augmentation de la longueur initiale sur la force de contraction. Noter l'augmentation de la tension de repos avec chaque incrément de 0,5 mm du muscle au-dessus de sa longueur de repos. À mesure que le muscle est étiré, la force développée en réponse à la stimulation augmente. Le panneau (b) montre l'effet de la noradrénaline sur la force de contraction. Dans ce cas, l'augmentation de la force de contraction se produit pour la même longueur de repos initiale. Noter les augmentations de la vitesse de contraction (phase ascendante), de la tension et de la vitesse de relaxation (effet lusitrope).

La force avec laquelle le cœur se contracte varie selon les besoins de la circulation. Pendant un exercice, le cœur bat plus fortement et plus fréquemment. Ces changements sont assurés par les nerfs sympathiques qui innervent le nœud SA et les ventricules, et par l'adrénaline circulante (épinéphrine) sécrétée par la glande médullosurrénale. Le changement de fréquence est appelé **effet chronotrope**, tandis que celui de la force de contraction (ou de contractilité) est appelé **effet inotrope**. La contractilité intrinsèque du cœur (c'est-à-dire son état inotrope) détermine son efficacité en tant que pompe. L'augmentation de la contractilité du cœur est observée lors de la stimulation des nerfs sympathiques, d'une augmentation de l'adrénaline circulante et de la prise de certains médicaments comme la digoxine. Cette augmentation de la contractilité s'appelle **effet inotrope positif**, tandis qu'une diminution de la contractilité est un **effet inotrope négatif**.

L'effet inotrope positif se produit sans modification de la longueur des fibres musculaires cardiaques (figure 8.16b). Il n'y a pas d'effet similaire dans le muscle squelettique. L'augmentation de la contractilité est causée par une augmentation de l'entrée de calcium lors de l'activation des récepteurs adrénergiques β et la production d'AMP cyclique qui en résulte. L'AMPc active la protéine kinase A, qui phosphoryle les canaux calciques de la membrane plasmique. Ces canaux phosphorylés restent ouverts pendant plus longtemps après la dépolarisation, ce qui entraîne une augmentation de l'entrée de calcium et un renforcement de la contraction.

Résumé

Les battements cardiaques sont dus à un rythme intrinsèque (myogène). Les cellules pacemaker du nœud sino-atrial déterminent la fréquence à laquelle le cœur bat. Dans ces cellules, le potentiel d'action est précédé d'un potentiel pacemaker qui détermine la fréquence des potentiels d'action et donc le rythme intrinsèque du cœur normal.

Dans les oreillettes et les ventricules, la montée du potentiel d'action est due à une augmentation rapide de la perméabilité membranaire aux ions sodium, tandis que le long plateau de potentiel est maintenu par une entrée d'ions calcium. La repolarisation est due à une augmentation de la perméabilité de la membrane aux ions potassium. Le potentiel d'action du muscle cardiaque diffère en fonction de la position des cellules dans le cœur, mais est toujours de longue durée (150 à 300 ms). Par conséquent, pendant une grande partie de la réponse contractile, le muscle cardiaque ne peut pas être réexcité et cela l'empêche de subir des contractions tétaniques.

Comme dans le muscle squelettique, la réponse contractile du muscle cardiaque est déclenchée par une augmentation du Ca^{2+} libre intracellulaire. Le raccourcissement est le résultat du glissement relatif des filaments d'actine et de myosine, c'est-à-dire un mécanisme identique à celui du muscle squelettique. La longue durée de chaque contraction est maintenue grâce à une entrée constante de Ca^{2+} pendant la phase de plateau du potentiel d'action.

La force de contraction du muscle cardiaque est déterminée par la longueur initiale des fibres cardiaques et leur état inotrope. Un effet inotrope positif correspond à un muscle cardiaque développant une plus grande force de contraction pour la même longueur de fibre initiale.

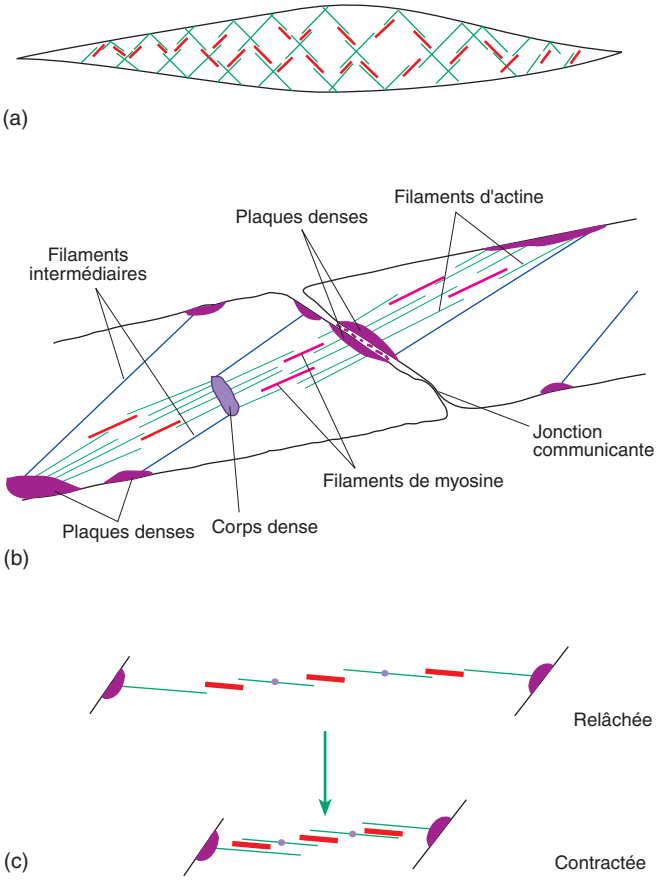


Figure 8.17 Organisation des éléments contractiles et cytosquelettiques des fibres musculaires lisses. Le panneau (a) est une représentation schématique du réseau tridimensionnel des filaments d'actine et de myosine dans le muscle lisse (les filaments intermédiaires sont omis pour simplifier). Le panneau (b) illustre comment les filaments fins (actine) dépassent largement les filaments épais (myosine) dans le muscle lisse. Les filaments fins sont également beaucoup plus longs que les filaments épais, ce qui permet un plus grand degré de raccourcissement. Les filaments intermédiaires et les filaments d'actine se fixent à la membrane plasmique sur des plaques denses. Noter les points de contact étroit pour le couplage mécanique (bandes denses) et la jonction communicante pour la signalisation électrique entre les cellules. Des groupes de filaments courent obliquement dans les cellules musculaires lisses et ne forment pas d'arrangements réguliers comme ils le font dans les muscles striés. Le panneau (c) est un modèle simple de contraction du muscle lisse. Au fur et à mesure que les éléments contractiles obliques se contractent, le muscle se raccourcit.

8.6 Muscle lisse

Le muscle lisse est le muscle des organes internes tels que l'intestin, les vaisseaux sanguins, la vessie et l'utérus. Il forme un groupe hétérogène avec une gamme de propriétés physiologiques différentes. Dans certains cas, le muscle doit maintenir une contraction constante pendant de longues périodes de temps et ensuite se détendre rapidement (comme dans le cas des muscles du sphincter contrôlant la vidange de la vessie et du rectum). Dans d'autres cas (estomac et intestin grêle), les muscles sont constamment actifs. Le muscle lisse peut exprimer différentes propriétés à différents moments – comme dans le cas du muscle utérin, qui doit être au repos pendant la grossesse mais doit se contracter fortement pendant l'accouchement. Il n'est donc pas surprenant que le muscle lisse desservant une fonction spécifique ait des propriétés distinctes. Pour cette raison, plutôt que de classer les muscles lisses en types particuliers, il est plus utile de déterminer comment les propriétés des muscles lisses sont modifiées selon leur fonction dans le corps.

Chaque muscle lisse se compose de couches de nombreuses petites cellules en forme de fuseau (figures 8.17a et voir figure 8.1) reliées par deux types de jonction de contact comme le montre la figure 8.17b. Ce sont 1) des liaisons mécaniques entre les cellules voisines et 2) des

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

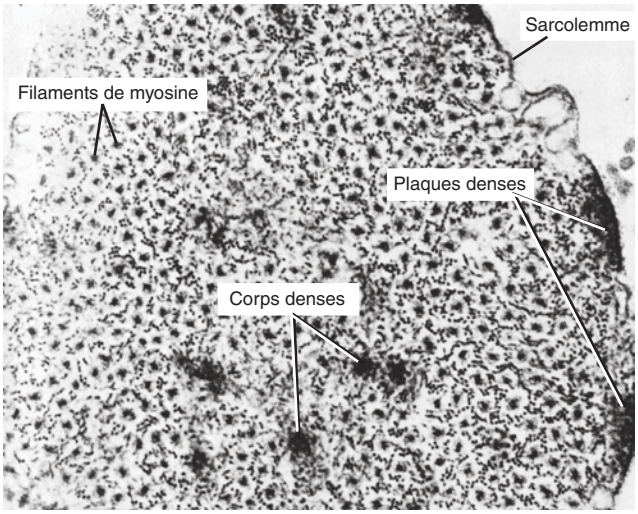


Figure 8.18 Micrographie électronique du muscle lisse des bandelettes longitudinales du côlon (teniæ coli). Cette image montre des filaments de myosine entourés d'un grand nombre de filaments fins disposés de manière très aléatoire. (Comparer cela avec l'arrangement ordonné de filaments fins et épais dans le muscle squelettique, comme le montre la figure 8.3c). Les corps denses sont clairement dispersés dans tout le cytoplasme et les plaques denses sont le long de la membrane plasmique. (Source : figure 12 de J.V. Small (1977) *Journal of Cell Science* 24, 327–49.)

jonctions communicantes qui assurent une continuité électrique entre les cellules et fournissent ainsi une voie de passage des signaux électriques entre les cellules. Chaque cellule musculaire lisse a un seul noyau, mesure environ 2 à 5 µm de diamètre à son point le plus large et atteint une longueur de 50 à 200 µm. Dans certains tissus – tels que les acini de la glande mammaire et certains petits vaisseaux sanguins –, les cellules musculaires lisses sont disposées dans une seule couche connue sous le nom de **myoépithélium**. Les cellules myoépithéliales ont des propriétés physiologiques largement similaires à celles des autres cellules musculaires lisses.

Sous le microscope, aucune striation transversale n'est visible dans le muscle lisse qui, cependant, contient à la fois des filaments d'actine et de myosine comme le muscle squelettique ou cardiaque. Cependant, ces protéines ne sont pas organisées de manière régulière comme celles des muscles squelettique et cardiaque, mais sont disposées dans un réseau tridimensionnel lâche, les filaments s'étendant obliquement à travers les cellules musculaires lisses, comme le montre la figure 8.17a. Par rapport au muscle squelettique, les muscles lisses ont beaucoup plus de filaments d'actine et moins de filaments de myosine : le rapport des filaments minces à épais dans le muscle lisse est supérieur à 10:1 (rapport 2:1 dans le muscle squelettique). Néanmoins, le mouvement relatif des filaments d'actine et de myosine est le fondement de la contraction des muscles lisses comme pour les muscles cardiaque ou squelettique (figure 8.17c).

En plus des filaments d'actine et de myosine, le cytosquelette des cellules musculaires lisses possède également des filaments intermédiaires. Pendant la contraction, ceux-ci aident à transmettre la force générée aux cellules musculaires lisses voisines et au tissu conjonctif. S'il n'y a pas de ligne Z dans le muscle lisse, il y a en contrepartie des **corps denses** qui sont répartis dans tout le cytoplasme (figure 8.18) et servent de pièces de jonction entre les filaments fins et intermédiaires. Les filaments d'actine et les filaments intermédiaires sont ancrés par des bandes denses (appelées **plaques denses**) à la membrane plasmique (sarcolemme) ainsi qu'aux jonctions entre les cellules voisines (figures 8.17b et 8.18).

Les cellules musculaires lisses n'ont pas de système T et le réticulum sarcoplasmique n'est pas aussi développé que dans les autres types de muscles. Cependant, elles ont une grande surface membranaire par rapport à leur volume ainsi que des petits plis membranaires appelés cavéoles, qui peuvent servir à augmenter leur surface pour les flux ioniques. Une comparaison de certaines propriétés des muscles lisse, cardiaque ou squelettique est présentée dans le tableau 8.1.

Le muscle lisse est innervé par les fibres du système nerveux autonome qui agissent par leurs varicosités qui sont l'équivalent des terminaisons nerveuses des axones moteurs de la jonction neuromusculaire (voir chapitre 7). Dans certains tissus, chaque varicosité est étroitement associée à une cellule musculaire individuelle (par exemple les muscles arrecteurs des poils cutanés ou muscles horripilateurs), tandis que dans d'autres, les varicosités axonales sont au milieu de petits faisceaux musculaires et ne sont pas étroitement et individuellement associées à chaque fibre (par exemple muscle lisse intestinal). Les varicosités libèrent leurs neuromédiateurs dans l'espace entourant les fibres musculaires plutôt que sur une région synaptique clairement définie, comme c'est le cas pour la jonction neuromusculaire du muscle squelettique. En outre, les récepteurs des neuromédiateurs sont répartis sur la surface des cellules au lieu d'être concentrés sur une région membranaire comme la plaque motrice.

Dans de nombreux tissus, en particulier ceux des viscères, les cellules musculaires lisses sont groupées en grappes qui s'étendent en trois dimensions. Les jonctions communicantes relient les cellules afin que tout le muscle se comporte comme un syncytium fonctionnel. Dans ce type de muscle, la dépolarisation d'une fibre se propage ainsi dans le reste du muscle qui correspond à une **unité musculaire lisse**. Le muscle lisse de l'intestin, de l'utérus et de la vessie est un bon exemple de muscle lisse unitaire. Dans certains tissus, tels que l'intestin, il existe des contractions régulières spontanées (**contractions myogènes**) qui proviennent de zones de pacemaker spécifiques (figure 8.19). Dans le tractus gastro-intestinal, il existe des arguments suggérant que cette activité de pacemaker provient de populations de cellules appelées **cellules interstitielles de Cajal**. Comme ces cellules interstitielles se trouvent aussi dans d'autres muscles lisses, elles joueraient un rôle similaire dans d'autres organes.

L'activité de plusieurs muscles lisses unitaires est fortement influencée par les hormones circulant dans la circulation sanguine ainsi que par l'activité des nerfs autonomes. Par exemple, pendant la grossesse, l'activité motrice du muscle utérin (myomètre, couche musculaire de la face interne de l'utérus) est très réduite en raison de concentrations élevées de progestérone, une hormone circulante. En effet, la progestérone diminue l'expression de certaines protéines impliquées dans la formation de jonctions communicantes (par exemple la connexine 43), ce qui réduit l'excitabilité du

Tableau 8.1 Comparaison des propriétés des muscles squelettique, cardiaque et lisse

Propriété	Muscle squelettique	Muscle cardiaque	Muscle lisse
Caractéristiques cellulaires	Cellules cylindriques très longues avec de nombreux noyaux	Cellules irrégulières en forme de tige, avec un seul noyau, généralement	Forme fusoriale avec un seul noyau
Taille maximale (longueur × diamètre)	30 cm × 100 µm	100 µm × 15 µm	200 µm × 5 µm
Stries visibles ?	Oui	Oui	Non
Initiation de la contraction	Neurogène	Myogène	La plupart myogènes, certaines neurogènes
Innervation motrice	Somatique	Autonome (sympathique et parasympathique)	Autonome (sympathique et parasympathique)
Type de contractions	Phasique	Rythmique	La plupart toniques, certaines phasiques
Base du tonus musculaire	Activité nerveuse	Aucun	Facteurs intrinsèques et extrinsèques
Cellules électriquement couplées ?	Non	Oui	Oui
Système tubulaire T ?	Oui	Seulement dans le muscle ventriculaire	Non
Mécanisme de couplage excitation-contraction	Potentiel d'action et système T	Potentiel d'action et système T	Potentiel d'action, canaux Ca^{2+} et deuxième messager
Force de contraction contrôlée par des hormones ?	Non	Oui	Oui

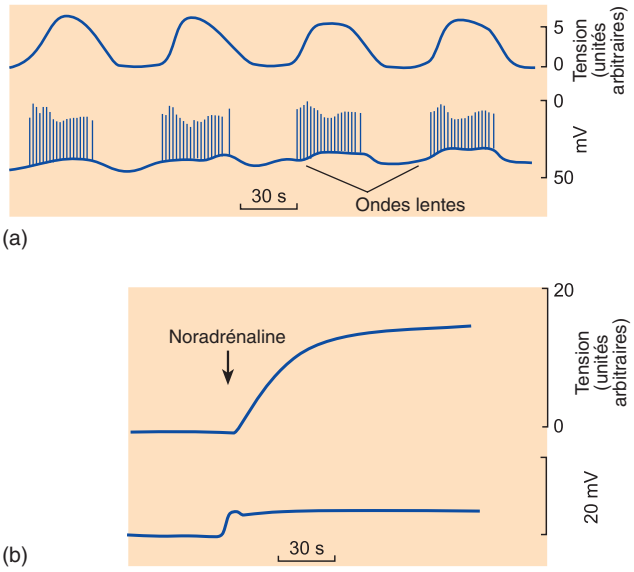


Figure 8.19 Modèles d'activités électriques enregistrées à partir de différents types de muscles lisses. Le panneau (a) illustre la réponse électrique et mécanique du muscle lisse utérin isolé d'une rate qui donne naissance. Noter les ondes lentes qui conduisent à des bouffées de potentiels d'action et au développement lent et soutenu de la tension. Le panneau (b) montre le développement de la tension dans une artère carotide d'un mouton suite à l'application de noradrénaline. Noter que, dans ce cas, le développement de la tension n'est pas précédé d'un potentiel d'action.

myomètre. Une autre hormone stéroïdienne, l'œstriol, antagonise cet effet et augmente l'expression des protéines des jonctions communicantes, ce qui augmente l'excitabilité du muscle. Comme la concentration plasmatique d'œstriol produit par le placenta augmente fortement vers la fin de la grossesse (voir figure 49.12), cela pourrait expliquer l'augmentation de l'excitabilité du myomètre qui survient avant l'accouchement.

Certains muscles lisses ne se contractent pas spontanément et sont normalement activés par des nerfs moteurs. Ces muscles sont appelés **muscles lisses multi-unitaires** et sont organisés en unités motrices semblables à celles d'un muscle squelettique, bien que leurs unités motrices soient plus diffuses. Les muscles intrinsèques de l'œil (par exemple le muscle lisse de l'iris), les muscles arrecteurs des poils et les muscles lisses des gros vaisseaux sanguins sont tous des exemples de type multi-unitaires. Néanmoins, la distinction entre les deux types de muscle n'est pas stricte car, par exemple, le muscle lisse de certaines artères et veines montre une activité spontanée mais répond également à la stimulation des nerfs sympathiques qui les innervent.

Couplage excitation-contraction du muscle lisse

Le potentiel membranaire du muscle lisse est souvent assez faible, aux environs de –50 à –60 mV, soit environ 30 mV plus positif que le potentiel d'équilibre du potassium. Cette faible valeur du potentiel de la membrane de repos est le résultat de la perméabilité aux ions sodium de la membrane cellulaire qui est environ un cinquième de celle du potassium alors que le rapport de perméabilité Na^+/K^+ est

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

environ 1:100 pour le muscle squelettique. Lorsqu'une fibre musculaire lisse génère un potentiel d'action, la dépolarisation dépend d'une entrée d'ions sodium et calcium, dont la contribution exacte de chaque ion dépend du muscle étudié. Par exemple, dans les muscles lisses du canal déférent et de l'intestin, le potentiel d'action semble dépendre principalement d'une entrée d'ions calcium. En revanche, les potentiels d'action des muscles lisses de la vessie et des uretères dépendent d'une entrée d'ions sodiques comme pour le potentiel d'action du muscle squelettique. Le potentiel d'action d'un muscle lisse dure de 10 à 50 ms (5 à 10 fois plus long que celui d'une fibre musculaire squelettique). De plus, dans certains muscles lisses, le potentiel d'action peut développer une phase de plateau prolongée semblable à celle observée dans le muscle cardiaque, mais d'une durée beaucoup plus longue.

Dans les muscles lisses unitaires, certaines cellules agissent comme des pacemakers et celles-ci montrent des fluctuations spontanées du potentiel membranaire connues sous le nom d'ondes lentes. Au cours d'une phase d'excitation, l'activité des ondes lentes augmente progressivement jusqu'à ce que le potentiel de la membrane atteigne environ –35 mV, lorsqu'une série de potentiels d'action est générée. Ceux-ci sont propagés à travers le muscle par les jonctions communicantes, et le muscle se contracte lentement. Ce modèle d'activité électrique et de génération de force est observé dans l'intestin pendant le péristaltisme et dans le muscle utérin pendant la parturition (voir figure 8.19a).

Dans de nombreux muscles lisses, l'activité du pacemaker est régulée par l'activité des nerfs sympathiques et parasympathiques. Dans l'intestin, la libération d'acétylcholine à partir des varicosités du nerf parasympathique provoque une dépolarisation qui entraîne l'apparition d'ondes lentes et un potentiel de membrane plus dépolarisé. Pendant le cycle de l'onde lente, le potentiel de la membrane dépasse le seuil de génération des potentiels d'action pendant une période plus longue, ce qui rend le muscle plus actif. À l'inverse, l'activité dans les nerfs sympathiques entraîne une hyperpolarisation de la membrane, ce qui permet de maintenir le potentiel de la membrane sous le seuil pendant une période plus longue et d'inhiber l'activité contractile. Ni l'acétylcholine ni la noradrénaline semblent avoir une action directe sur l'activité du pacemaker, intrinsèque au muscle lui-même. Dans d'autres muscles lisses, le rôle de l'innervation sympathique et parasympathique est inversé : l'activité sympathique entraîne une excitation et l'activité parasympathique entraînent une inhibition (voir chapitre 11).

Comme le muscle squelettique ou cardiaque, les muscles musculaires lisses se contractent lorsque le Ca^{2+} intracellulaire augmente. Comme le muscle lisse ne possède pas de système T, l'augmentation du Ca^{2+} intracellulaire est déclenchée par des événements survenant sur la membrane plasmique. Elle peut résulter d'une entrée de calcium par des canaux calciques de la membrane plasmique. Elle peut aussi résulter de l'activation de récepteurs liés à la phospholipase C induisant une augmentation de la formation d'IP_3 qui stimule ensuite la libération de calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique (voir chapitre 6). Il existe également des signes d'une libération de Ca^{2+} induite par le Ca^{2+} similaire à celle observée dans le muscle cardiaque car les récepteurs de la ryanodine sont également présents dans le réticulum sarcoplasmique.

La réponse contractile du muscle lisse est plus lente et plus longue que celle du muscle squelettique ou cardiaque (voir figure 8.19). De plus, tous les muscles lisses ne nécessitent pas un potentiel d'action avant de se contracter. Dans certains grands vaisseaux sanguins, comme les artères carotides et pulmonaires, la noradrénaline entraîne une forte contraction, mais seulement une petite variation du potentiel de la membrane (voir figure 8.19b). Dans ce cas, la réponse contractile est déclenchée par une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire en réponse à la génération d'IP_3 à la suite de l'activation des adrénorécepteurs α (voir chapitre 11).

Le couplage excitation-contraction du muscle lisse est régulé d'une manière différente de celle du muscle cardiaque ou squelettique. Les filaments fins du muscle lisse ne possèdent pas la protéine régulatrice appelée troponine. D'autres protéines contrôlent le cycle de formation des ponts actine-myosine. Dans la plupart des muscles lisses, cette régulation est réalisée par une protéine liant le calcium appelée **calmoduline**. Cette protéine se combine avec le calcium et forme un complexe calcium-calmoduline qui active une kinase agissant sur les chaînes légères de myosine (figure 8.20). Lorsque cette enzyme est activée, elle phosphoryle la région régulatrice des chaînes légères de myosine. Une fois que ces chaînes légères sont phosphorylées, les têtes de myosine peuvent former des ponts avec les filaments d'actine, ce qui entraîne le développement de la tension. Dans d'autres muscles lisses, la phosphorylation des chaînes légères de la myosine est régulée d'une manière plus complexe par d'autres protéines associées aux filaments fins tels que la caldesmone.

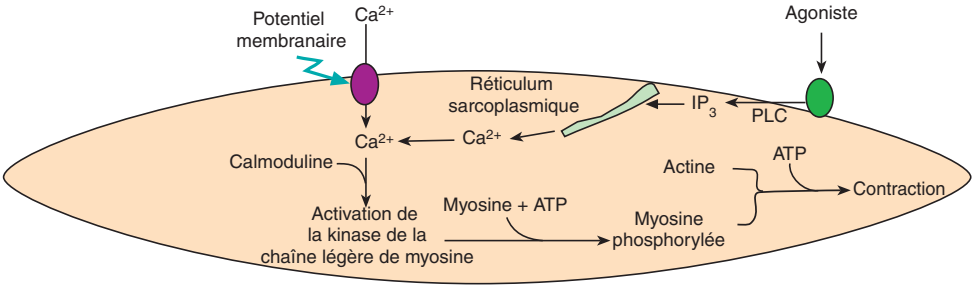


Figure 8.20 Modèle d'excitation-contraction dans le muscle lisse. Comme dans le muscle cardiaque ou squelettique, le développement de la tension est régulé par le calcium, qui peut pénétrer dans le sarcoplasme, soit par des canaux calciques voltage-dépendants de la membrane plasmique, soit en provenance des réserves intracellulaires de calcium du réticulum sarcoplasmique. Le calcium se lie à la calmoduline, qui régule l'interaction entre l'actine et la myosine via la kinase des chaînes légères de myosine. PLC : phospholipase C.

La faible vitesse d'hydrolyse de l'ATP par le muscle lisse explique la lenteur de son processus contractile par rapport à celui observé dans le muscle cardiaque ou squelettique. La relaxation du muscle lisse se produit lorsque le calcium libre intracellulaire chute. Cela conduit à une déphosphorylation de la kinase des chaînes légères de myosine par une phosphatase spécifique. La génération lente et constante de la tension permet aux muscles lisses de générer et de maintenir des tensions avec des dépenses d'énergie relativement faibles.

Le muscle lisse est capable de maintenir un niveau constant de tension appelé tonus

Les muscles lisses des organes creux maintiennent un niveau de contraction constant qui s'appelle **tonus**. Le tonus est important pour maintenir la capacité des organes creux. Par exemple, le flux de sang à travers un tissu dépend du calibre des artérioles et celui-ci, à son tour, est déterminé par le tonus du muscle lisse de la paroi vasculaire (c'est-à-dire par le degré de contraction du muscle lisse). Le tonus musculaire lisse dépend de nombreux facteurs, qui peuvent être extrinsèques ou intrinsèques au muscle. Les facteurs extrinsèques comprennent l'activité dans les nerfs autonomes et les hormones circulantes, alors que les facteurs intrinsèques incluent la faible vitesse du cycle de formation des ponts actine-myosine, la réponse à l'étirement, les métabolites locaux, les agents chimiques sécrétés localement (par exemple le monoxyde d'azote dans les vaisseaux sanguins) et la température. Ainsi, le tonus musculaire lisse ne dépend pas uniquement de l'activité des nerfs autonomes ou des hormones circulantes.

Relation tension-longueur d'un muscle lisse unitaire

Si un muscle lisse est étiré, il y a une augmentation de la tension immédiatement après l'étirement. Cela est suivi d'une relaxation progressive de la tension vers sa valeur initiale. Cette propriété est spécifique du muscle lisse et s'appelle relaxation de contrainte ou plasticité. L'inverse se produit si la tension sur le muscle lisse diminue (par exemple en supprimant le contenu d'un organe creux tel que le côlon ou la vessie). Dans ce cas, la tension tombe initialement mais revient à son niveau d'origine après un court laps de temps. C'est ce qu'on appelle la relaxation de contrainte inverse. En ajustant sa tension de cette façon, le muscle lisse est capable de maintenir un niveau de tonus dans la paroi d'un organe creux, ce qui permet de régler le diamètre interne de l'organe en fonction du volume qu'il contient.

Par rapport au muscle squelettique ou cardiaque, le muscle lisse peut se raccourcir à un degré beaucoup plus élevé. Un muscle strié étiré peut se raccourcir d'un tiers de sa longueur de repos, tandis qu'un muscle normal au repos se raccourcit d'un cinquième, ce qui est, peut-être, parfaitement adapté à son rôle physiologique normal. En revanche, un muscle lisse peut se réduire de plus des deux tiers de sa longueur initiale. Cette propriété est due à l'arrangement des myofilaments épais et fins dans les cellules musculaires lisses. Cette adaptation est cruciale, car le volume contenu par un organe tel que la vessie dépend de la puissance 3 de la longueur des fibres musculaires individuelles. Ainsi, la capacité du muscle lisse de changer autant sa longueur permet aux organes creux de s'adapter à des variations du volume de leur contenu beaucoup plus importantes que ce qui serait possible pour un muscle squelettique. Un calcul simple montre l'avantage conféré par cette propriété du muscle lisse : si une vessie pleine contient environ 400 ml d'urine, presque toute l'urine est expulsée lorsque la paroi de la vessie se contracte. Si la vessie était une sphère simple, sa circonférence serait d'environ 30 cm pour un contenu de 400 ml d'urine, mais ne serait que d'environ 6 cm s'il ne restait que 4,0 ml d'urine après la vidange (c'est-à-dire si elle contenait seulement 1 % du volume original). Cela correspond à une variation de la longueur musculaire d'environ 80 %. Si la vessie était constituée d'un muscle squelettique, le changement maximal de longueur des fibres ne serait que d'environ 30 % et la vessie ne pourrait alors diminuer son contenu que d'environ 70 %, et contiendrait encore environ 120 ml d'urine après la miction.

Résumé

Le muscle lisse est composé de couches de petites cellules en forme de fuseaux reliées ensemble par jonctions spécifiques. Les cellules musculaires lisses contiennent de l'actine et de la myosine, mais ces protéines ne sont pas organisées en sarcomères. Au lieu de cela, chaque cellule musculaire lisse possède une matrice lâche de protéines contractiles qui est attachée à la membrane plasmique par des plaques denses.

Les muscles lisses sont de deux types : unitaire (ou viscéral) et multi-unitaire. Les fibres du système nerveux autonome innervent les deux types de muscle lisse. Le muscle lisse unitaire présente une activité myogène et se comporte comme un syncytium. Le muscle lisse multi-unitaire a peu d'activité spontanée et est activé par les potentiels d'action du nerf moteur l'innervant.

La réponse contractile du muscle lisse est lente et est régulée par la kinase des chaînes légères de la myosine, qui dépend à son tour du niveau de calcium libre dans le sarcoplasme. Le muscle lisse maintient un niveau de tension régulier, connu sous le nom de tonus, qui peut être augmenté ou diminué par des hormones circulantes, par des facteurs locaux ou par l'activité des nerfs autonomes.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Liste des termes et concepts clés

Structure du tissu musculaire

- Il existe trois types distincts de tissu musculaire : muscle squelettique, muscle cardiaque et muscle lisse.
- Les cellules musculaires sont également connues sous le nom de myocytes ou de fibres musculaires. Les fibres du muscle squelettique ou cardiaque ont des striations régulières qui sont visibles lorsqu'elles sont vues sous un microscope. Le muscle lisse n'a pas de stries.
- Le muscle squelettique est constitué de cellules longues, cylindriques et multinucléées, dont chacune contient des myofibrilles composées de la répétition d'unités appelées sarcomères.
- Les sarcomères sont les unités contractiles fondamentales.
- Chaque sarcomère est séparé de ses voisins par deux lignes Z et se compose de deux séries de filaments fins (actine F), une à chaque extrémité, séparées par un ensemble central de filaments épais (myosine). Les filaments fins et épais se chevauchent.
- Les myofibrilles sont entourées d'une structure membranaire connue sous le nom de réticulum sarcoplasmique.
- Le muscle cardiaque se compose de nombreuses cellules individuelles (myocytes cardiaques) liées entre elles par des disques intercalaires. Contrairement aux fibres musculaires squelettiques, les myocytes cardiaques n'ont généralement qu'un seul noyau.
- L'apparence striée des myocytes cardiaques est due à la présence d'une série de sarcomères semblable à ceux observés dans le muscle squelettique.
- Les principales protéines contractiles des sarcomères du muscle squelettique ou cardiaque sont l'actine et la myosine.
- La bande A de chaque sarcomère se compose principalement de molécules de myosine disposées en filaments épais, et la bande I consiste principalement en actine disposée dans des filaments fins. Les filaments fins contiennent également des protéines régulatrices, la tropomyosine et la troponine.

Mécanisme de la contraction

- Le lien entre l'activité électrique d'un muscle et la réponse contractile s'appelle couplage excitation-contraction.
- Le développement de la tension se produit lorsque l'actine et la myosine interagissent. Il s'agit d'un processus dépendant du calcium dans lequel l'actine et la myosine forment une série de ponts qui se rompt, et se reforment lorsque l'ATP est hydrolysée. En conséquence, les filaments épais et fins glissent l'un sur l'autre et la force est générée.
- Dans le muscle squelettique, le potentiel d'action du sarcolemme dépolarise les tubules T, ce qui provoque l'ouverture des canaux Ca^{2+} dans le réticulum sarcoplasmique. Cela provoque une augmentation du Ca^{2+} autour des myofibrilles, entraînant leur contraction et le développement de la tension.
- L'énergie nécessaire à la contraction musculaire est assurée par l'hydrolyse de l'ATP.
- Au fur et à mesure que l'ATP est utilisée, elle est rapidement reconstituée à partir des réserves de phosphocréatine.
- Lors d'un exercice prolongé, l'ATP de la contraction musculaire provient soit de dégradation du glucose en lactate (activité anaérobie), soit du métabolisme oxydatif du glucose et des graisses (activité aérobie).
- Pendant les phases d'activité anaérobie, les muscles accumulent des ions hydrogène, lactate et phosphate. La concentration accrue de ces métabolites entraîne une diminution du développement de la tension connue sous le nom de fatigue musculaire.

Propriétés mécaniques du muscle squelettique

- Les muscles squelettiques sont innervés par les motoneurones, qui donnent naissance à des fibres nerveuses myélinisées connues sous le nom de fibres nerveuses motrices. Chaque fibre nerveuse motrice se ramifie dans un muscle pour entrer en contact avec un certain nombre de fibres musculaires.
- Un motoneurone et les fibres musculaires qu'il innerve forment une unité motrice.
- Un muscle squelettique se contracte en réponse aux potentiels d'action de son nerf moteur. Son activité est donc dite d'origine neurogène.
- Un potentiel d'action unique donne lieu à une réponse contractile appelée secousse.
- Pendant l'activation répétée d'un muscle, la tension s'additionne et le muscle produit une contraction tétanique.
- Une tension maximale est développée au cours d'un tétanos fusionné.
- La force développée par un muscle dépend du nombre d'unités motrices actives, de sa section transversale et de la fréquence de stimulation.
- La vitesse avec laquelle un muscle se contracte dépend des propriétés des fibres qui constituent ce muscle.
- Il existe deux types principaux de fibres musculaires squelettiques connus sous le nom de type 1 et type 2.
- Les fibres de type 1 sont des fibres lentes qui développent lentement la tension, mais qui peuvent maintenir une tension pendant de longues périodes.
- Les fibres de type 2 sont des fibres rapides qui développent rapidement une tension mais se fatiguent rapidement.

Propriétés du muscle cardiaque

- Les myocytes cardiaques ont un rythme intrinsèque (myogène).
- Dans un cœur intact, les cellules pacemaker du nœud sino-atrial (SA) déterminent la fréquence de battements cardiaques.
- Les cellules du nœud SA présentent une dépolarisation progressive qui précède le potentiel d'action.

- La descente du potentiel d'action des cellules du nœud SA est relativement lente et est due à une entrée d'ions calcium.
- Dans les atriums et les ventricules, l'élévation du potentiel d'action est due à une augmentation rapide de la perméabilité de la membrane aux ions sodiques, tandis que le maintien du long plateau est dû à l'entrée d'ions calcium.
- La repolarisation est due à une augmentation de la perméabilité de la membrane aux ions potassium.
- Le potentiel d'action du muscle cardiaque diffère en fonction de la position des cellules dans le cœur, mais il est toujours de longue durée (150–300 ms) par rapport à celui du muscle squelettique.
- La réponse contractile du muscle cardiaque chevauche largement le potentiel d'action. Par conséquent, pendant une grande partie de la réponse contractile, le muscle cardiaque ne peut pas être réexcité et cela l'empêche de produire des contractions tétaniques.
- Comme dans le muscle squelettique, la réponse contractile du muscle cardiaque est déclenchée par une augmentation du Ca^{2+} libre intracellulaire. Le raccourcissement se produit par le glissement relatif des filaments d'actine et de myosine par le même mécanisme que celui observé dans le muscle squelettique.
- La longue durée de chaque contraction est maintenue par l'entrée de Ca^{2+} pendant la phase de plateau du potentiel d'action.
- La force de contraction du muscle cardiaque est déterminée par la longueur initiale des fibres cardiaques et par l'état inotrope du myocarde.
- L'état inotrope du myocarde détermine la force que les fibres cardiaques peuvent développer. Lorsque l'état inotrope est amélioré en réponse à l'activation des nerfs sympathiques, les fibres cardiaques développent une force accrue pour la même longueur de fibre initiale (inotropisme positif).

Propriétés du muscle lisse

- Le muscle lisse est composé de couches contenant de nombreuses petites cellules en forme de fuseaux liées entre elles.
- Le muscle lisse est de deux types : unitaire (ou viscérale) et multi-unitaire. Les fibres du système nerveux autonome innervent les deux types de muscles lisses.
- Le muscle lisse unitaire présente une activité myogène et se comporte comme un syncytium.
- Le muscle lisse multi-unitaire a peu d'activité spontanée et est activé par les potentiels d'action des nerfs autonomes qui l'innervent.
- Bien que les cellules musculaires lisses contiennent de l'actine et de la myosine, ces protéines ne sont pas organisées en sarcomères. Au lieu de cela, chaque cellule musculaire lisse possède une matrice lâche de protéines contractiles qui se trouvent dans le cytosquelette.
- Les filaments d'actine sont attachés à des corps denses dans le cytoplasme et sont finalement ancrés à la membrane plasmique sur les plaques denses.
- La réponse contractile du muscle lisse est lente et est régulée par l'activité de la kinase des chaînes légères de myosine, qui dépend à son tour du taux de calcium libre dans le sarcoplasme.
- Le muscle lisse maintient un niveau de tension constant appelé tonus. Ce tonus peut être augmenté ou diminué par des hormones circulantes, par des facteurs locaux ou par une activité des nerfs autonomes.
- Le muscle lisse est beaucoup plus plastique dans ses propriétés que les autres types de muscle et peut ajuster sa longueur sur une gamme beaucoup plus large que celle du muscle squelettique ou cardiaque.

Lectures recommandées

Åstrand, P.-O., Rodahl, K., Dahl, H., Stromme, S.B., 2003. Textbook of work physiology, 4th edn. Human Kinetics, Champaign, IL. Chapter 3.

Calas, A., Perrin, J.-F., Plas, C., Vanneste, P., 2016. Précis de physiologie, 2e éd. Doin, Paris.

Felten, D., 2011. Atlas de neurosciences humaines de Netter. Neuroanatomie-neurophysiologie, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Jones, D.A., Round, J.M., de Haan, A., 2005. Physiologie du muscle squelettique. De la structure au mouvement. Elsevier Masson, Paris.

Levick, J.R., 2010. An introduction to cardiovascular physiology, 5th edn. Hodder Arnold, Londres. Chapter 3.

Monod, H., Flandrois, R., Vandewalle, H., 2007. Physiologie du sport, bases physiologiques des activités physiques et sportives. Elsevier Masson, Paris.

Vibert, J.F., Sebille, A., Lavallard-Rousseau, M.C., Mazières, L., Boureau, F., 2011. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Wheater, P.R., 2015. Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Articles de revues

Amin, A.S., Tan, H.L., Wilde, A.A.M., 2010. Cardiac ion channels in health and disease. Heart Rhythm **7**, 117–126.

Berchtold, M.W., Brinkmeier, H., Muntener, M., 2000. Calcium ion in skeletal muscle : Its crucial role for muscle function, plasticity, and disease. Physiological Review **80**, 1215–1265.

Gunst, S.J., Zhang, W., 2008. Actin cytoskeletal dynamics in smooth muscle : A new paradigm for the regulation of smooth muscle contraction. American Journal of Physiology : Cell Physiology **295**, C576–C587.

Hong, F., Haldeman, B.D., Jackson, D., Carter, M., Baker, J.E., Cremo, C.R., 2011. Biochemistry of smooth muscle myosin light chain kinase. Archives of Biochemistry and Biophysics **510**, 135–146.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Nerbonne, J.M., Kass, R.S., 2005. Molecular physiology of cardiac repolarization. Physiological Review **85**, 1205–1253.
Orchard, C., Brette, F., 2008. T-tubules and sarcoplasmic reticulum function in cardiac ventricular myocytes. Cardiovascular Research **77**, 237–244.
Parton, R.G., Simons, K., 2007. The multiple faces of caveolae. Nature Reviews, Molecular Cell Biology **8**, 185–194.
Schiaffino, S., Reggiani, C., 2011. Fiber types in mammalian skeletal muscles. Physiological Review **91**, 1447–1531.
Sweeney, H.L., Houdusse, A., 2010. Structural and functional insights into the myosin motor mechanism. Annual Review of Biophysics **39**, 539–557.
Wray, S., Burdyga, T., 2010. Sarcoplasmic reticulum function in smooth muscle. Physiological Reviews **90**, 113–178.



Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 9
Introduction au système nerveux

Sommaire

9.1 Introduction 153
9.2 Organisation du cerveau et de la moelle épinière 153
9.3 Constituants cellulaires du système nerveux 159

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les principales divisions du système nerveux
- L'organisation anatomique basique du cerveau et de la moelle épinière
- Les méninges
- Les nerfs crâniens et leurs principales fonctions
- L'organisation des nerfs de la colonne vertébrale
- L'innervation segmentaire du corps par les nerfs de la colonne vertébrale
- Les différents types cellulaires qui composent le système nerveux

9.1 Introduction

Le système nerveux est adapté pour fournir une signalisation rapide et discrète (c'est-à-dire point à point) sur des distances plus ou moins longues (de millimètres à un mètre ou plus). Les principaux événements cellulaires impliqués dans la communication entre les cellules nerveuses ont été traités au chapitre 7, tandis que le contrôle moteur et les fondements de la sensation sont abordés dans les chapitres suivants. Ce chapitre est consacré principalement à l'organisation du système nerveux et à la nature de ses cellules constitutives.

Le système nerveux peut être divisé en cinq parties principales :

- le cerveau ;
- la moelle épinière ;
- les nerfs périphériques ;
- le système nerveux autonome ;
- le système nerveux entérique.

Le cerveau et la moelle épinière constituent le **système nerveux central** (SNC), tandis que les nerfs périphériques, le système nerveux autonome et le système nerveux entérique constituent le **système nerveux périphérique**. Le **système nerveux autonome** est la partie du système nerveux qui s'intéresse à l'innervation des vaisseaux sanguins et des organes internes. Il comprend les ganglions autonomes qui se situent parallèlement à la colonne vertébrale (ganglions paravertébraux) et leurs nerfs associés. L'organisation et les fonctions du système nerveux autonome sont abordées dans le chapitre 11. Le **système nerveux entérique** contrôle l'activité de l'intestin. Son organisation et sa fonction sont présentées dans le chapitre 43.

9.2 Organisation du cerveau et de la moelle épinière

Comme le montre la figure 9.1, le cerveau et la moelle épinière se trouvent à l'intérieur d'une structure osseuse constituée du crâne et du canal rachidien. Le cerveau et la moelle sont couverts par trois membranes appelées **méninges**. Immédiatement sous le crâne se trouve une membrane résistante, composée de tissu conjonctif dense, appelée **dure-mère**, qui enveloppe tout le cerveau et s'étend sur la moelle épinière sous la forme d'un tube. Attachée à la face interne de la dure-mère, se trouve la membrane arachnoïde, ainsi nommée en raison des fibres fines en forme de toile avec lesquelles elle se connecte à la **pie-mère** sous-jacente. La pie-mère est une membrane fine, fragile et très vascularisée qui suit tous les contours de la surface du cerveau et de la moelle épinière (figure 9.2). L'espace étroit entre la pie-mère et les

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

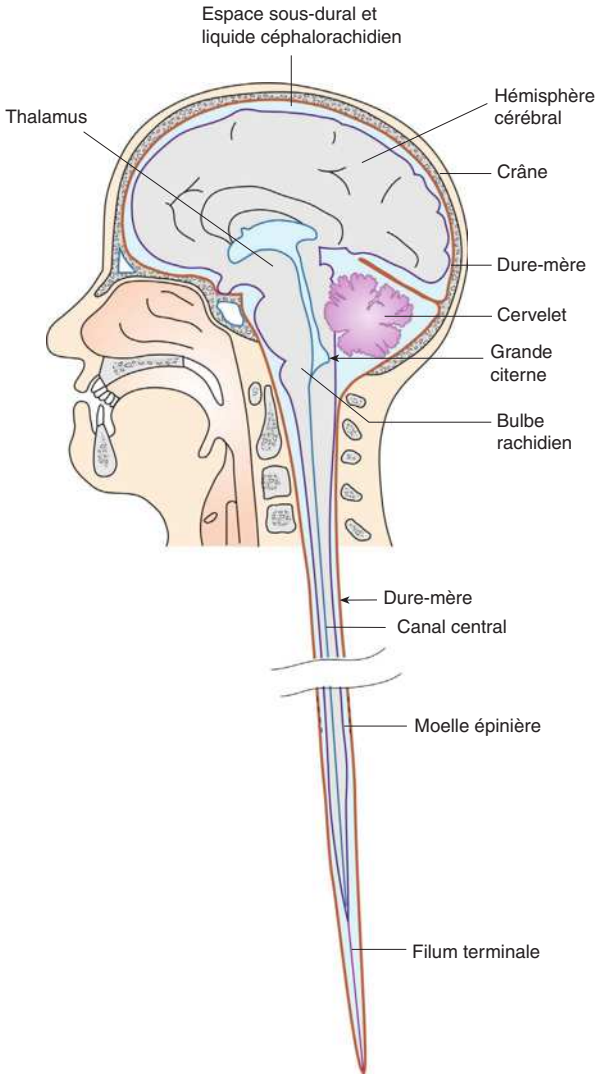


Figure 9.1 Représentation schématique d'une vue médiane d'une coupe sagittale du système nerveux central. La moelle épinière est montrée un peu plus grande qu'elle ne l'est en réalité. (Adapté de la fig. 3.1 de P. Brodal (2004) *The central nervous system. Structure and function.* 3rd ed. Oxford University Press, New York.)

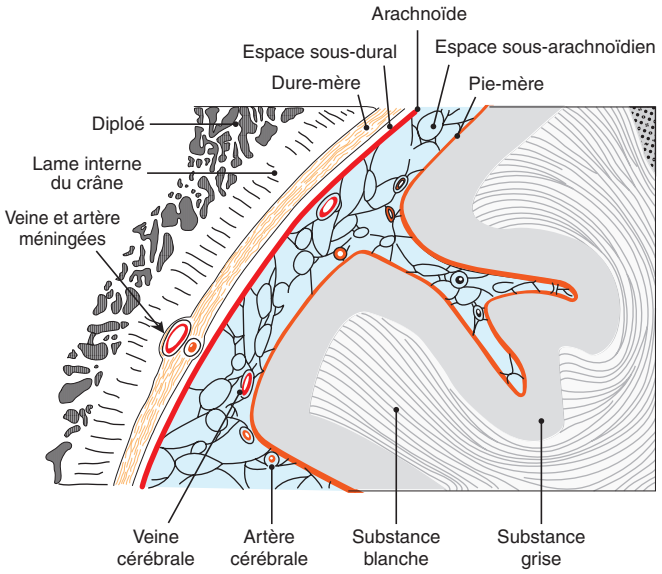


Figure 9.2 Coupe schématique du cortex cérébral montrant les relations entre le cerveau, les méninges et la face intérieure du crâne. Les artères méningées se trouvent dans l'endocrâne (c'est-à-dire sur la surface intérieure du crâne), tandis que les vaisseaux sanguins cérébraux se situent dans l'espace sous-arachnoïdien. La diploé est une couche d'os spongieux qui sépare les couches interne et externe de l'os compact du crâne. (Redessiné à partir de la fig. 182 de G.J. Romanes (1986) *Cunningham's Manual of practical anatomy*. Vol. 3, *Head and neck*. Oxford University Press, Oxford.)

membranes arachnoïdes (**espace sous-arachnoïdien**) est rempli d'un liquide clair appelé **liquide céphalorachidien** (LCR). Ce liquide est activement sécrété par les plexus choroïdiens, qui sont des structures vasculaires situées dans les **ventricules cérébraux** (espaces remplis de liquide situés à l'intérieur du cerveau). Le LCR fournit un support hydrostatique pour le cerveau dans le crâne et joue un rôle important dans la régulation de l'environnement extracellulaire des cellules nerveuses. La composition, la formation et la circulation du LCR sont présentées dans le chapitre 30.

Puisque l'espace entre le crâne et le cerveau est rempli de LCR, le cerveau flotte dans un compartiment rempli de liquide. De plus, les plicatures profondes de la dure-mère divisent l'espace liquidien entre le crâne et le cerveau en plus petits compartiments. Cette disposition limite le déplacement du cerveau dans le crâne pendant les mouvements de la tête et limite les contraintes sur les vaisseaux sanguins et les nerfs crâniens.

La surface du cerveau humain comporte de nombreux plis appelés sillons ou **scissures** (**sulcus**). Les régions lisses de la surface du cerveau qui se situent entre ces plis sont connues sous le nom de **circonvolutions** (**gyrus**). Le cerveau vu d'en haut montre une fente profonde appelée fissure cérébrale longitudinale qui divise le cerveau en deux **hémisphères cérébraux** qui sont, chacun, divisés en quatre lobes : les lobes frontal, pariétal, occipital et temporal (figures 9.3 et 9.4). Au-dessous des hémisphères cérébraux se trouve une structure plus petite et présentant de nombreux replis parallèles appelée **cervelet**.

Une coupe du cerveau, le long de la ligne médiane entre les hémisphères cérébraux, (coupe médiane sagittale) montre quelques détails de son organisation interne (figure 9.5). Sur la surface médiane, une large bande blanche appelée **corps calleux** est composée de nombreuses fibres nerveuses qui interconnectent les deux hémisphères. Immédiatement au-dessous du corps calleux se trouve une structure membranaire appelée **septum pellucidum** qui sépare deux espaces internes, remplis de LCR, dénommés **ventricules cérébraux latéraux**.

Sous le septum pellucidum et les ventricules latéraux se situe le **thalamus**, un centre majeur du traitement des informations provenant des organes sensoriels. L'**hypothalamus**, qui joue un rôle essentiel dans la régulation du système endocrinien par son contrôle de l'**hypophyse** (voir chapitre 21), est situé juste devant et en dessous du thalamus. Derrière et sous le thalamus se trouve le mésencéphale (figure 9.5), qui se prolonge par le pont (protubérance), renflement du tronc cérébral contenant des fibres reliant les deux moitiés du cervelet. Au-dessous et derrière la protubérance se trouve

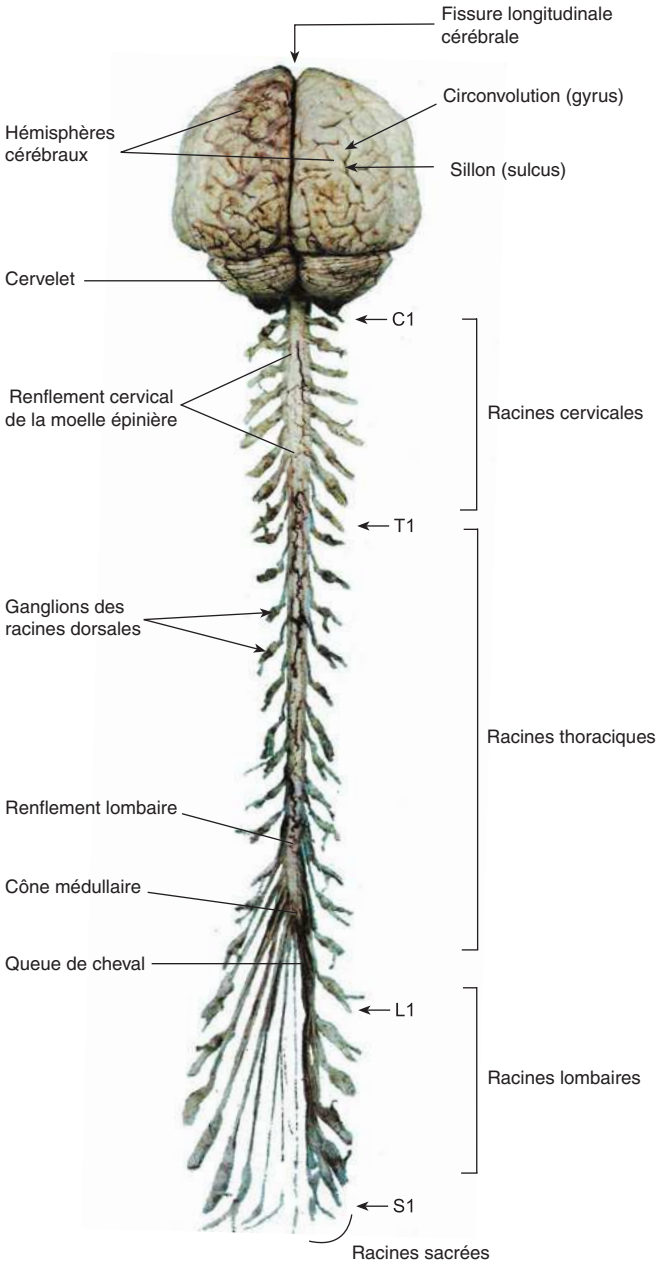


Figure 9.3 Vue dorsale (postérieure) d'une dissection complète du cerveau et de la moelle épinière montrant leur relation anatomique. Noter les paires de nerfs rachidiens, qui s'étendent sur toute la longueur de la moelle épinière, et les renflements cervicaux et lombaires. (Adapté de la fig. 8.8 de *Gray's Anatomy* 38th ed. (1995), Churchill Livingstone, Londres, p. 177. Republié avec l'autorisation d'Elsevier.)

le **bulbe rachidien** (moelle allongée), qui se prolonge par la moelle épinière. La moelle épinière traverse le canal rachidien de la colonne vertébrale. Chez les adultes, elle mesure environ 45 cm de longueur et se termine au niveau de la première ou de la deuxième vertèbre lombaire. En descendant le long du canal vertébral, la moelle épinière donne naissance à une série de paires de nerfs (nerfs rachidiens) qui relient le SNC aux organes périphériques (voir figure 9.3).

Une coupe frontale (coronale) du cerveau révèle sa structure interne. Dans une dissection fraîche du cerveau, la partie extérieure (cortex) a une apparence grisâtre entourant une région plus pâle

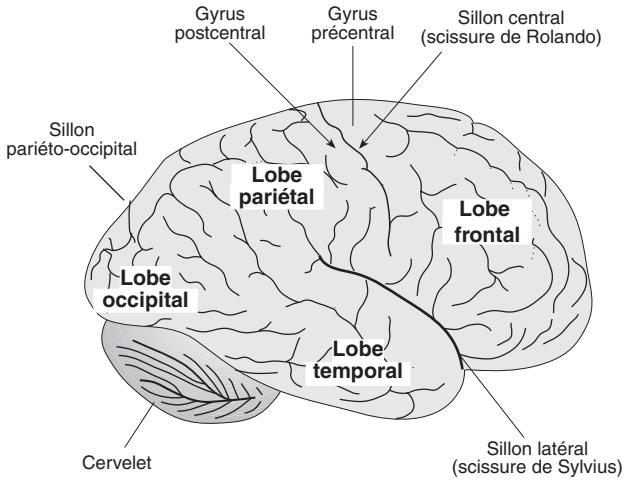


Figure 9.4 Vue latérale du cerveau humain montrant les lobes de l'hémisphère cérébral droit et la position du cervelet.

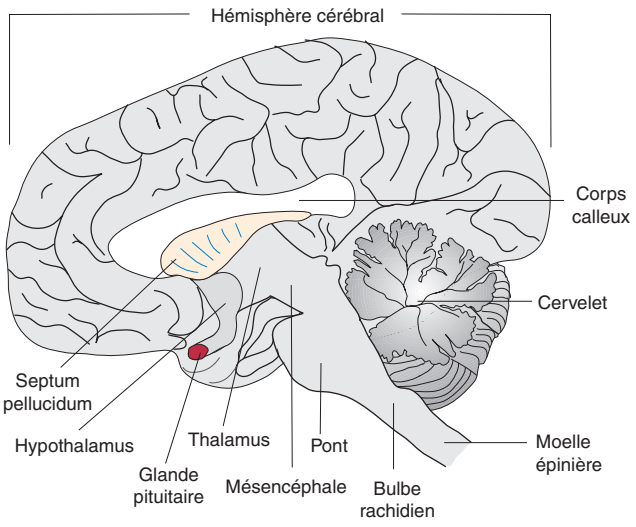


Figure 9.5 Vue sagittale médiane du côté droit du cerveau humain, montrant les relations entre les structures principales. (Adapté de la fig. 2.6 de P. Brodal (1992) *The central nervous system. Structure and function.* 2nd ed. Oxford University Press, New York.)

(figure 9.6 ; la coloration brunâtre est causée par le fixateur utilisé pour préserver le cerveau). La région externe est appelée **substance grise** et la région intérieure constitue la **substance blanche**. La matière grise contient un grand nombre de cellules nerveuses, tandis que la matière blanche est constituée d'un grand nombre de fibres nerveuses myélinisées, comme celles du **corps calleux** et de la **capsule interne**. La matière grise est répartie à l'intérieur de la moelle épinière et aussi à l'intérieur du cerveau, dans des régions distinctes appelées **noyaux** (à ne pas confondre avec les noyaux des cellules). Les faisceaux de matière blanche reliant une partie du SNC à un autre sont appelés **voies nerveuses**. Les faisceaux de fibres nerveuses à l'extérieur du SNC sont appelés nerfs.

Une coupe oblique à travers le cerveau révèle un certain nombre d'autres structures importantes, représentées schématiquement dans la figure 9.7. Le **noyau caudé**, le **putamen** et le **globus pallidus** forment

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

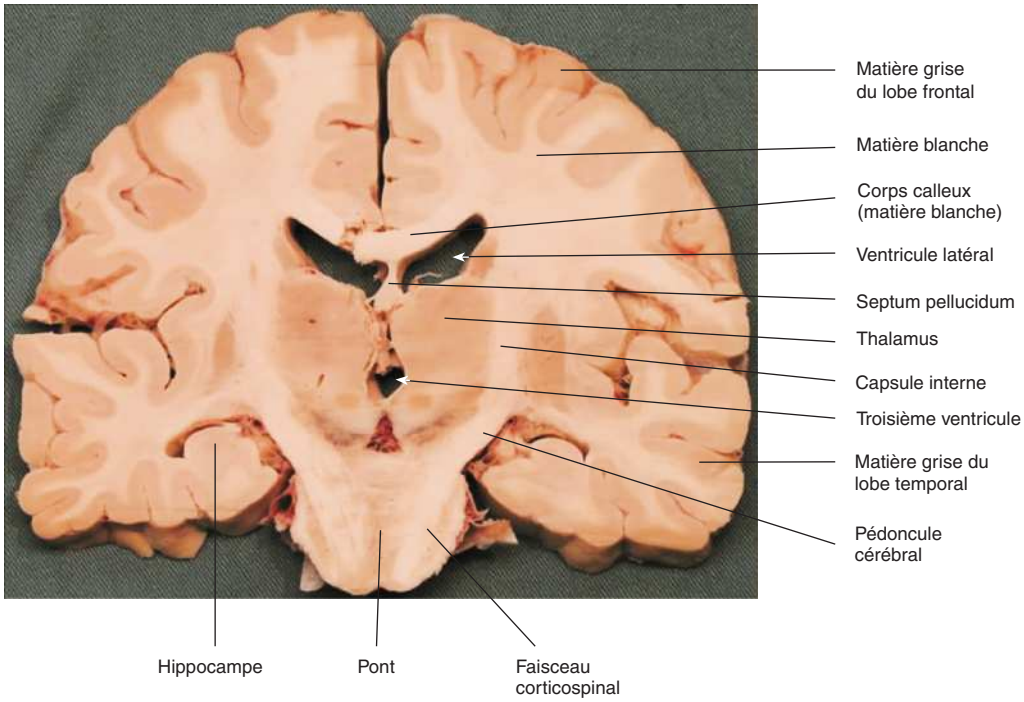


Figure 9.6 Coupe coronale du cerveau humain montrant les différences d'apparence de la matière grise et blanche et les relations anatomiques de diverses structures internes, y compris les ventricules cérébraux. Cette coupe du cerveau est traitée avec un fixateur mais pas avec un colorant. (Source : Université de Colombie-Britannique : http://www.neuroanatomy.ca/.)

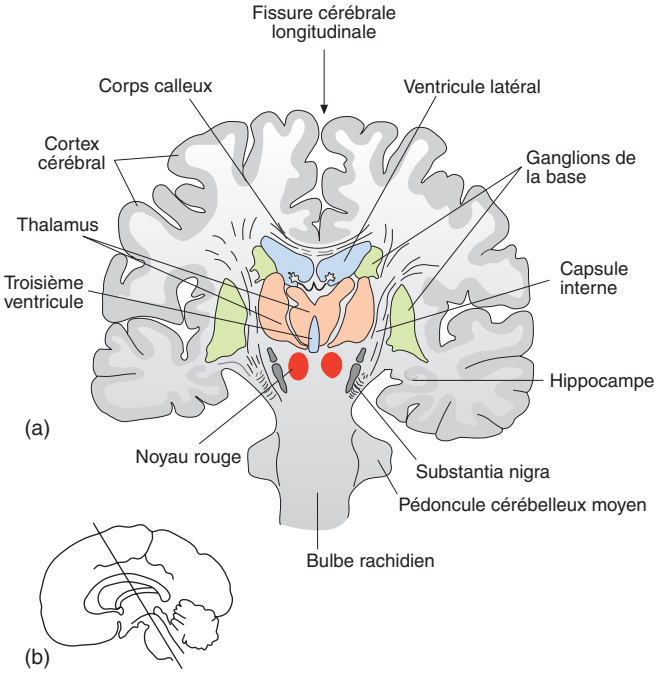


Figure 9.7 (a) Diagramme d'une coupe coronale à travers le cerveau humain à un niveau similaire à celui de la figure 9.6, montrant les relations spatiales du cortex cérébral, des noyaux de la base et du thalamus. (b) Plan de la section. (Redessiné à partir de la fig. 3.27 de P. Brodal (2004) *The central nervous system. Structure and function.* 3rd ed. Oxford University Press, New York.)

un ensemble appelé **corps strié** (corpus striatum). Entre le noyau caudé et le putamen passe la capsule interne, qui contient les fibres nerveuses reliant le cortex cérébral à la moelle épinière. Une petite région appelée **substantia nigra**, ainsi nommée parce que chez les adultes elle contient un pigment noir (mélanine), se trouve sous le thalamus (voir figure 9.6). Ces structures jouent un rôle important dans le contrôle des mouvements (voir le chapitre 10 pour plus de détails).

Nerfs crâniens

À la base du cerveau, émergent 12 paires de nerfs qui servent aux fonctions motrices et sensorielles de la tête (figure 9.8). Ces **nerfs crâniens** sont numérotés de I à XII. Certaines paires contribuent aussi à la partie parasympathique du système nerveux autonome (voir chapitre 11) : nerfs oculomoteur (III), facial (VII), glossopharyngien (IX) et vague (X). Les noms et les principales fonctions de tous les nerfs crâniens sont présentés dans le tableau 9.1.

Organisation de la moelle épinière et des nerfs de la colonne vertébrale

La moelle épinière est contenue dans un sac tubulaire dure-mérien qui est séparé du périoste du canal vertébral par le tissu aréolaire, un tissu conjonctif lâche contenant de nombreux interstices, des fibres élastiques réticulées et des cellules adipeuses. L'espace entre le périoste du canal vertébral et la dure-mère est appelé **espace épidural** (aussi espace péridural ou extradural). Comme le cerveau, la face interne de la dure-mère est bordée par la membrane

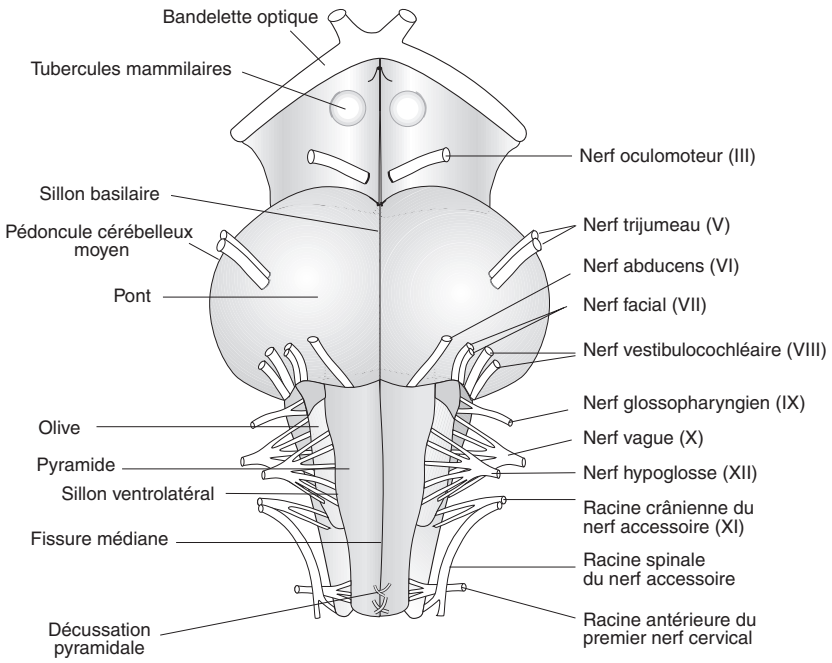


Figure 9.8 Vue ventrale du cerveau humain montrant les nerfs crâniens, le chiasma optique, le pont et la décussation pyramidale (passage des fibres nerveuses des voies pyramidales). Le premier nerf crânien n'émerge pas du tronc cérébral mais du bulbe olfactif et n'est pas représenté ici. Le quatrième nerf crânien, le nerf trochléaire, émerge sur le côté dorsal du tronc cérébral sous le colliculus inférieur. C'est le seul nerf crânien à émerger de la face dorsale du tronc cérébral. (Redessiné à partir de la fig. 6-1 de M.L. Barr (1974) *The human nervous system*, Harper International, Hagerstown.)

Tableau 9.1 Fonctions des nerfs crâniens

N°	Nom	Fonctions principales
I	Olfactif	Nerf sensoriel associé au sens de l'odorat
II	Optique	Nerf sensoriel associé à la vision (efférences de la rétine)
III	Oculomoteur	Principalement contrôle moteur des muscles extrinsèques de l'œil et activité parasympathique pour les muscles intrinsèques de l'iris et du corps ciliaire
IV	Trochléaire	Innervation du muscle oblique de l'œil
V	Trijumeau	Sensorielle et motrice : contrôle moteur de la mâchoire et sensation du visage
VI	Abducens	Principalement contrôle moteur des muscles extrinsèques de l'œil
VII	Facial	Sensorielle et motrice : contrôle moteur des muscles faciaux et activité parasympathique des glandes salivaires ; goût par l'intermédiaire de la chorde tympanique
VIII	Vestibulocochléaire	Sensorielle : audition et équilibre
IX	Glossopharyngien	Sensorielle et motrice : goût, dos de la langue (sensations amères) ; contrôle les muscles de la déglutition et activité parasympathique des glandes salivaires
X	Vague	Sensorielle et motrice : nerf parasympathique majeur de la poitrine et de l'abdomen ; reçoit des afférences des viscères
XI	Spinal	Contrôle moteur des muscles du cou et du larynx
XII	Hypoglosse	Contrôle moteur de la langue

arachnoïde, qui est séparée de la pie-mère couvrant la moelle épinière elle-même par l'espace sous-arachnoïdien. Le mouvement de la moelle épinière dans le sac dural est limité par des fines bandes de tissu conjonctif, extensions de la pie-mère, appelées **ligaments dentelés** qui sont attachés à la dure-mère de chaque côté en 21 points (figure 9.9).

La moelle épinière traverse le canal vertébral de la première vertèbre cervicale à la région lombaire. C'est une structure anatomique d'environ 45 cm de longueur chez les hommes et 42 cm chez les femmes. Les segments cervicaux ont un diamètre transversal maximal d'environ 12 mm. Les segments thoraciques sont un peu plus étroits et ont un diamètre maximal de 7 à 8 mm (environ l'épaisseur d'un crayon), tandis que le diamètre maximal des segments lombaires est de 9 à 10 mm (renflement lombaire). Les segments terminaux de la région sacrée ont un diamètre de seulement 4 à 6 mm. La moelle épinière se termine par le **cône médullaire**, qui est généralement situé au

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

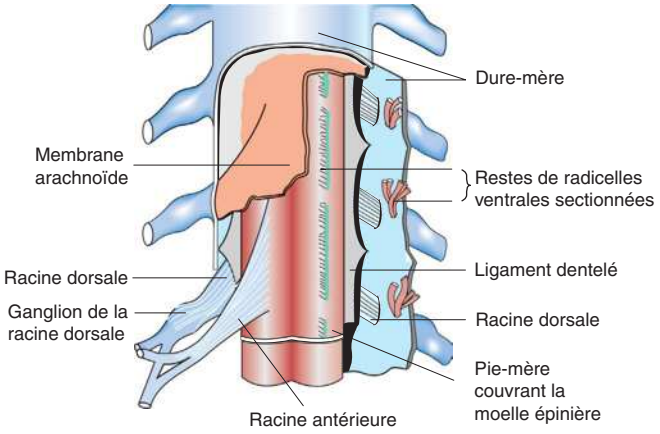
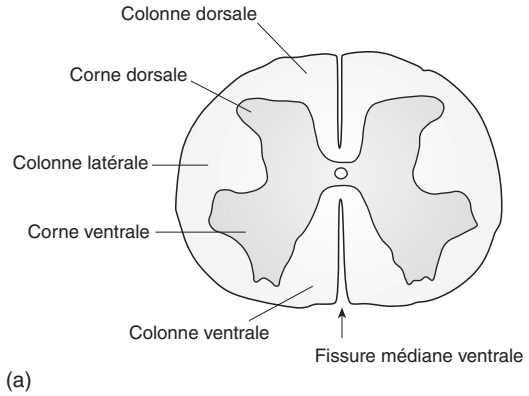


Figure 9.9 Représentation schématique d'une vue ventrale (antérieure) de la moelle épinière montrant l'origine des nerfs spinaux et l'agencement des méninges de la colonne vertébrale. Les ligaments dentelés (ou denticulés) longent la moelle épinière de chaque côté et stabilisent la position de la moelle épinière dans le sac dural par une série de liaisons entre la pie-mère et la dure-mère. (Redessiné à partir de la fig. 169 de G.J. Romanes (1986) *Cunningham's Manual of practical anatomy*. Vol. 3, *Head and neck*. Oxford University Press, Oxford.)



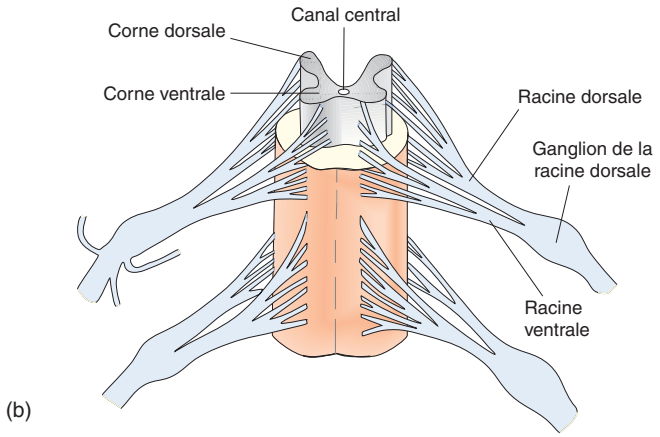


Figure 9.10 Schémas illustrant la structure de la moelle épinière au niveau du renflement lombaire (A) et la disposition des racines rachidiennes (B). Dans la figure du bas, une partie de la matière blanche de la moelle épinière est supprimée pour montrer l'entrée directe des racines dans la matière grise centrale. (D'après les fig. 3.4 et 3.5 de P. Brodal (2004) *The central nervous system. Structure and function*, 3rd ed., Oxford University Press, New York.)

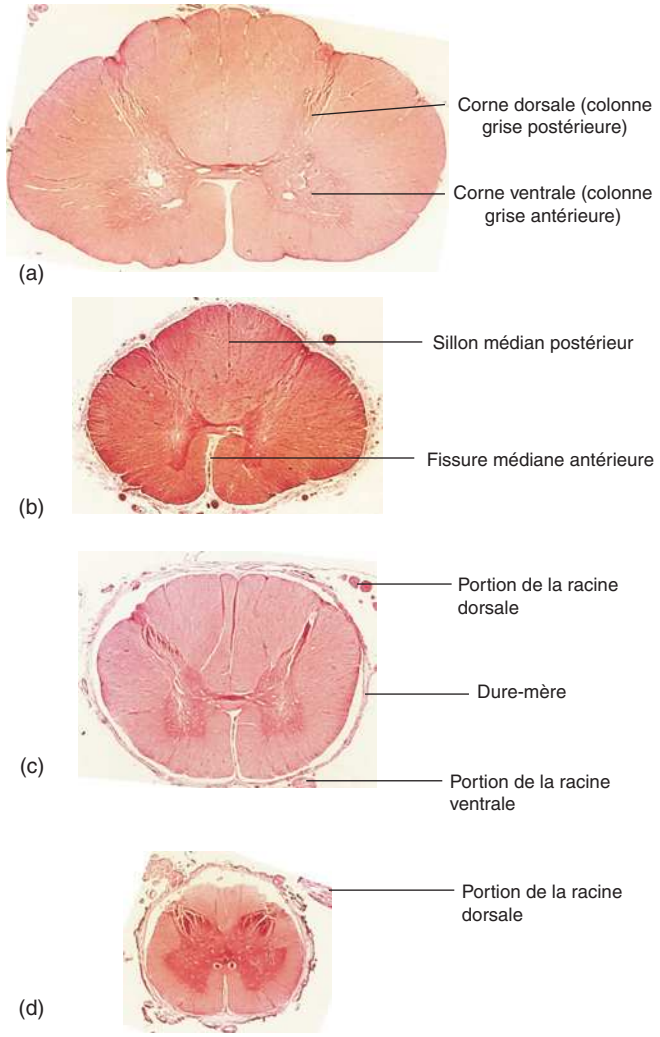


Figure 9.11 Coupes transversales de la moelle épinière à quatre niveaux différents : (a) cervical, (b) thoracique, (c) lombaire et (d) sacré. (Agrandissement d'environ 5 ×.)

niveau de la première vertèbre lombaire chez les adultes. Cependant, chez certains individus, il est aussi haut que le douzième segment thoracique (T12) ou aussi bas que la troisième vertèbre lombaire (L3). L'extrémité inférieure de la moelle épinière est attachée au coccyx par un mince cordon de tissu conjonctif appelé filum terminale.

Une coupe transversale de la moelle épinière montre qu'elle possède une région centrale constituée de matière grise entourée de matière blanche (figure 9.10a, b). La matière blanche de la moelle épinière est disposée dans des colonnes qui contiennent les fibres nerveuses reliant le cerveau et la moelle épinière, tandis que la colonne centrale de matière grise a une forme ressemblant à celle d'un papillon (ou d'une lettre H) autour d'un canal central. L'apparence de la moelle épinière varie en fonction du niveau de coupe transversal, cervical, thoracique, lombaire ou sacré (figure 9.11). La matière grise est divisée en deux **cornes dorsales** et deux **cornes ventrales** (les cornes dorsale et ventrale sont également respectivement appelées cornes postérieure et antérieure).

À chaque niveau segmentaire, la moelle épinière donne naissance à une paire de nerfs rachidiens. Chacun de ceux-ci est formé par la

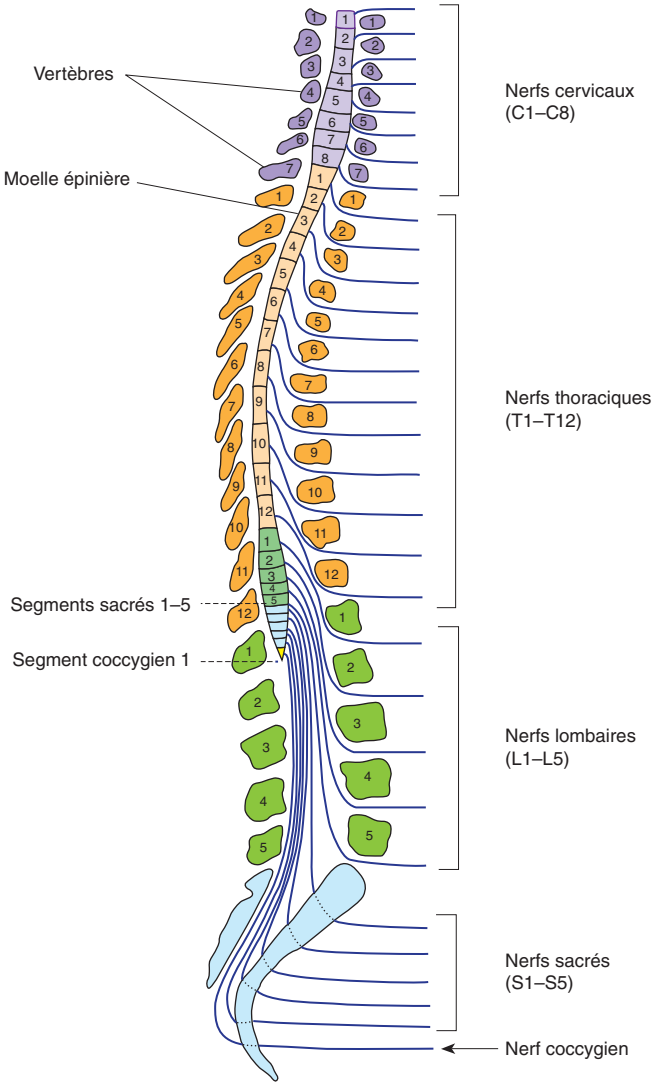


Figure 9.12 Relation entre les segments de la moelle épinière et les nerfs rachidiens avec la colonne vertébrale. Noter que si les quatre premiers nerfs cervicaux quittent le canal rachidien au-dessus des vertèbres correspondantes, tous les autres naissent sous les vertèbres correspondantes. La moelle épinière occupe les deux tiers supérieurs du canal rachidien. La position du segment terminal varie d'une personne à l'autre, mais chez les adultes, elle se situe entre la douzième vertèbre thoracique et la deuxième ou la troisième vertèbre lombaire.

fusion de segments nerveux appelés **racines dorsales** et **racines ventrales**, comme le montre la figure 9.10b. Chez l'homme, la moelle épinière compte 31 paires de nerfs rachidiens : 8 cervicales, 12 thoraciques, 5 lombaires, 5 sacrées et une coccygienne (voir figure 9.3).

Les nerfs rachidiens sont généralement numérotés en fonction du numéro des vertèbres situées au-dessus de chaque paire de nerfs, Cependant, la première paire cervicale quitte le canal rachidien au-dessus de la première vertèbre et les sept premières paires de nerfs cervicaux quittent donc le canal rachidien au-dessus des sept vertèbres correspondantes. En revanche, le huitième nerf cervical et les nerfs thoraciques, lombaires et sacrés quittent le canal rachidien au-dessous des vertèbres correspondantes (figure 9.12). Chez les adultes, le canal rachidien sous la deuxième vertèbre lombaire abrite la **queue de cheval** (cauda equina) qui se compose des nerfs spinaux des segments lombaires inférieurs (L2-L5), sacré et coccygien. Cet arrangement anatomique permet d'obtenir des prélèvements de LCR en toute sécurité chez les adultes en insérant une aiguille dans l'espace sous-arachnoïdien à un niveau inférieur à la troisième ou à la quatrième vertèbre lombaire (ponction lombaire ; voir chapitre 30).

Chaque racine dorsale présente un renflement, appelé **ganglion spinal**, qui contient les corps cellulaires des fibres nerveuses sensitives constituant la racine dorsale (voir figures 9.3 et 9.10). Les fibres de la racine ventrale proviennent de cellules nerveuses situées dans la corne ventrale de la matière grise médullaire. Pour quitter le canal rachidien, les nerfs percent la dure-mère entre les vertèbres. Ensuite, ils forment les troncs nerveux périphériques qui innervent les muscles et les organes du corps.

Les informations sensorielles entrent dans la moelle épinière par les ganglions spinaux. Étant donné que les fibres sensorielles portent l'information des organes sensoriels à la moelle épinière, elles sont appelées **fibres nerveuses afférentes**. Les fibres des racines ventrales sont appelées **fibres nerveuses efférentes** car elles transfèrent des informations motrices de la moelle épinière vers les muscles et les glandes sécrétrices (les **effecteurs**). Les nerfs qui quittent la moelle épinière vers la paroi du corps et les muscles squelettiques sont appelés **nerfs somatiques**, tandis que les fibres qui innervent les vaisseaux sanguins et les viscères sont des **fibres efférentes autonomes** (voir le chapitre 11 pour plus de détails sur l'organisation et le fonctionnement du système nerveux autonome). Chaque nerf rachidien innerve une région particulière de la peau appelée **dermatome**, bien qu'il existe un degré considérable de chevauchement entre l'innervation des segments adjacents. L'innervation cutanée (sensorielle) des dermatomes correspondant aux nerfs rachidiens est illustrée dans la figure 9.13.

En plus de leur fonction sensorielle, les nerfs issus des segments cervicaux C1 à C6 fournissent l'innervation motrice des muscles du cou, tandis que celle du diaphragme dépend des segments cervicaux C3 à C5. Les nerfs provenant de C5 à T1 (segment thoracique 1) innervent les muscles de l'épaule, du bras, de l'avant-bras et de la main. Ceux qui proviennent de T1 à T6 innervent les muscles intercostaux et les muscles du tronc au-dessus de la taille. Les muscles abdominaux sont innervés par des nerfs des segments T7 à L1. Les nerfs des segments lombaire et sacré S1 à S3 fournissent l'innervation motrice de la jambe et du pied, tandis que ceux des quatrième et cinquième segments sacrés avec le nerf coccygien forment le **plexus pudendal** et le **plexus coccygien**. Des nerfs courts, issus de ces plexus, innervent les muscles de la région pelvienne (voir chapitres 39, 44 et 49).

9.3 Constituants cellulaires du système nerveux

Le SNC se compose de deux types principaux de cellules, des **cellules nerveuses** ou **neurones** et des **cellules gliales** ou **neuroglie**. Les corps cellulaires des neurones se retrouvent dans toute la matière grise du cerveau et de la moelle épinière. Ils sont très variés en taille et en forme, mais leurs corps cellulaires se colorent fortement avec les colorants de base (voir l'exemple de la figure 9.14). Le matériau coloré s'appelle la **substance de Nissl** (corps de Nissl) qui contient une forte

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

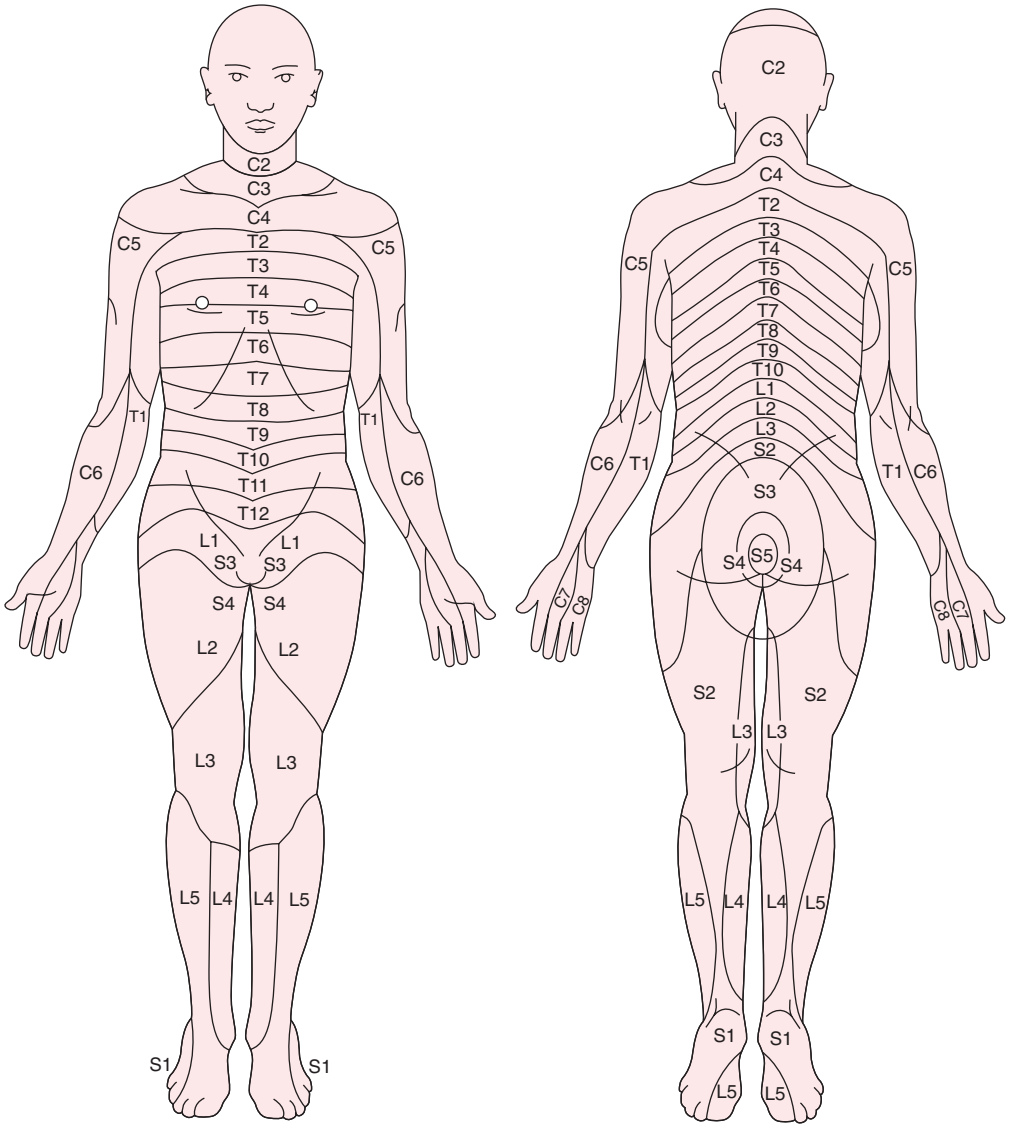


Figure 9.13 Schéma de l'innervation des dermatomes par les nerfs rachidiens. Bien que chaque dermatome soit dessiné avec une limite claire, il existe un chevauchement d'innervation entre les segments adjacents.

proportion d'ARN, reflétant le niveau élevé de la synthèse continue des protéines dans les neurones. L'espace entre les corps des cellules neuronales semble plutôt amorphe dans le microscope optique et est appelé **neuropile**. Il se compose des corps cellulaires des cellules gliales et des protrusions fines des neurones et de la glie.

Morphologie des neurones

Comme cela est expliqué au chapitre 7, chaque neurone reçoit des informations via des expansions fines appelées dendrites et transmet l'information à ses cellules cibles par son axone. Les neurones assurent diverses fonctions. Ceux qui transmettent directement des informations sur l'environnement sont appelés **neurones sensitifs** ou **afférents**, tandis que ceux qui contrôlent directement l'activité des glandes et des muscles du corps sont classés comme **neurones efférents** ou **motoneurones**. (Les neurones sensitifs et motoneurones sont parfois aussi appelés neurones de projection.) Les **interneurones** ont des axones qui restent à l'intérieur du SNC. Les axones des petits interneurones sont courts et parcourent des dizaines, voire quelques centaines de microns avant d'atteindre leurs cibles, mais les axones de certains des grands neurones sensoriels et ceux des motoneurones rachidiens peuvent dépasser un mètre de long.

Bien que la plupart des neurones contiennent tous les éléments structurels illustrés dans la figure 7.1, les neurones présentent une diversité remarquable de taille et de forme. Leurs corps cellulaires ont une taille allant d'un diamètre transversal de 5 µm pour de petits interneurones à 100 µm ou plus pour les grands motoneurones de la colonne vertébrale. Comme le montre la figure 9.15, leur apparence est plutôt variable, mais les corps cellulaires peuvent être grossièrement classés comme unipolaires, bipolaires ou multipolaires. Les neurones des ganglions spinaux de la racine dorsale sont pseudo-unipolaires car leur corps cellulaire se connecte à un axone près de sa terminaison dans la

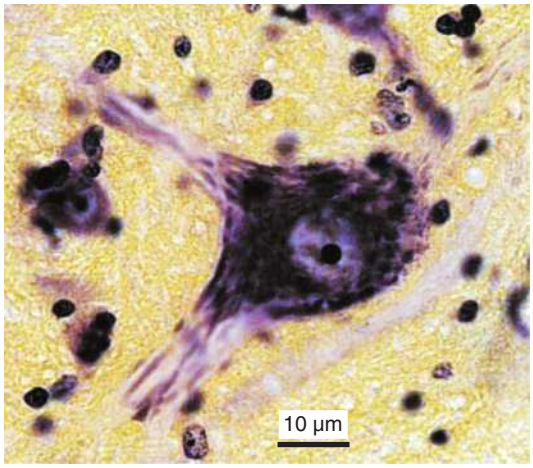


Figure 9.14 Neurone médullaire de grande taille, traité avec un colorant basique pour montrer la coloration caractéristique de la substance de Nissl. Deux neurones plus petits sont présents dans ce champ, l'un à gauche du grand neurone et l'autre au sommet de l'image.

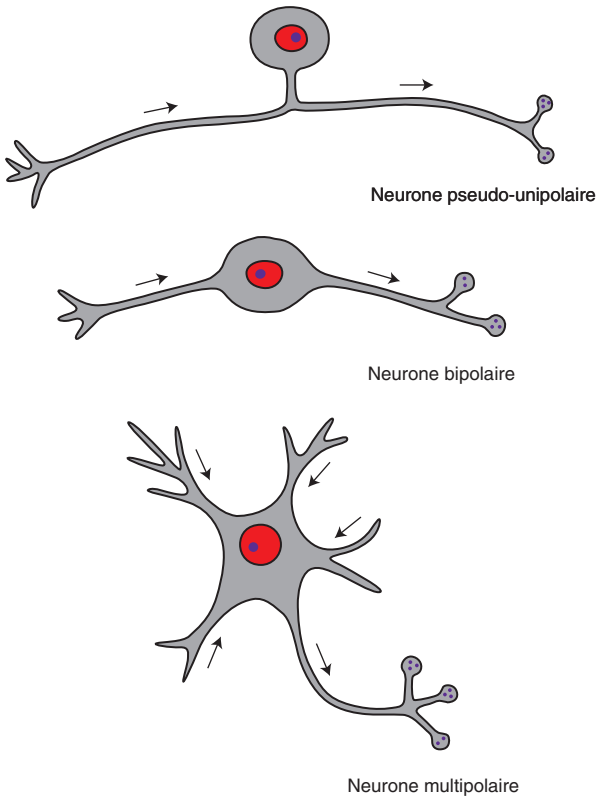


Figure 9.15 Schéma montrant trois arrangements différents des prolongements neuronaux. Les cellules ganglionnaires des racines dorsales ont une structure pseudo-unipolaire de leurs dendrites et axones. Les neurones bipolaires se retrouvent dans de nombreuses parties du système nerveux mais sont proéminents dans la rétine. Les neurones dont les dendrites sont multipolaires sont fréquents dans tout le système nerveux. Les exemples de neurones multipolaires sont les motoneurones, les neurones stellaires et les cellules pyramidales corticales. (Redessiné à partir de la fig. 1.5 de P. Brodal (2004) *The central nervous system. Structure and function*, 3rd ed. Oxford University Press, New York.)

moelle épinière. Certains autres neurones sont de forme bipolaire (par exemple les cellules bipolaires de la rétine – voir chapitre 14), tandis que la plupart des neurones sont multipolaires, car ils ont de nombreux prolongements issus de leur corps cellulaire. Les cellules pyramidales ont un ensemble de dendrites apicales et basales (figure 9.16a), tandis que les **cellules de Purkinje** cérébelleuses ont un ensemble abondant de dendrites apicales mais pas de dendrites basales (figure 9.16b). Les cellules en panier de l'hippocampe ont un arbre dendritique très restreint mais possèdent une arborisation axonale étendue qui étreint les neurones voisins (figure 9.16c). Les dendrites des neurones épineux des **ganglions de la base** ont une arborisation plus ou moins radiale (figure 9.16d). En revanche, les neurones périphériques du système nerveux entérique (qui innervent le tractus gastro-intestinal) n'ont pas de ramification dendritique étendue (figure 9.16e).

Cellules non neuronales du SNC

Il existe quatre classes principales de cellules non neuronales qui se situent dans le cerveau et la moelle épinière.

1. **Astroglie** ou **astrocytes**. Ce sont des cellules avec de longs prolongements qui font de fermes attachements aux vaisseaux sanguins. Les extrémités des processus astrocytaires s'assemblent étroitement et forment une barrière supplémentaire entre le sang et le liquide extracellulaire du cerveau et de la moelle épinière (figure 9.17c). Cette barrière est appelée **barrière hémato-encéphalique** et sert à la prévention des changements de composition sanguine pouvant influencer l'activité des cellules nerveuses dans le SNC.
2. **Oligodendroglie** ou **oligodendrocytes**. Les oligodendrocytes représentent environ 75 % de toutes les cellules gliales dans la matière blanche, où elles forment les gaines de myéline des axones. Contrairement aux cellules de Schwann du système nerveux périphérique qui forment la gaine de myéline d'un seul segment d'un axone (voir chapitre 7), chaque oligodendrocyte forme les gaines de myéline d'un certain nombre d'axones.
3. **Microglie**. Ces cellules sont éparpillées dans toute la matière grise et blanche. Ce sont des phagocytes qui convergent rapidement vers un site de blessure ou d'infection au sein du SNC.
4. **Cellules épendymaires**. Ce sont des cellules ciliées qui recouvrent les ventricules cérébraux et le canal central de la moelle épinière. Elles forment un épithélium cubique-cylindrique appelé épendyme.

Dans le cerveau humain, le nombre de cellules gliales est à peu près égal à celui des neurones, bien que le rapport neurone-neuroglie varie d'une région à l'autre. Bien que les cellules gliales soient généralement considérées comme n'ayant aucun rôle direct dans le traitement de l'information neuronale, elles n'ont pas seulement une fonction de soutien et de maintien en place des neurones. Les plus nombreux, les astrocytes, ont un rôle homéostasique important, régulant l'environnement extracellulaire des neurones en limitant les échanges de solutés entre le sang et les neurones (barrière hémato-encéphalique décrite ci-dessus). Ils absorbent également l'excès de potassium et éliminent les excès de neurotransmetteurs dans l'espace extracellulaire. Au cours du développement du cervelet, certaines cellules gliales (glie de Bergmann) jouent un rôle clé dans le guidage vers la position correcte des neurones en développement.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

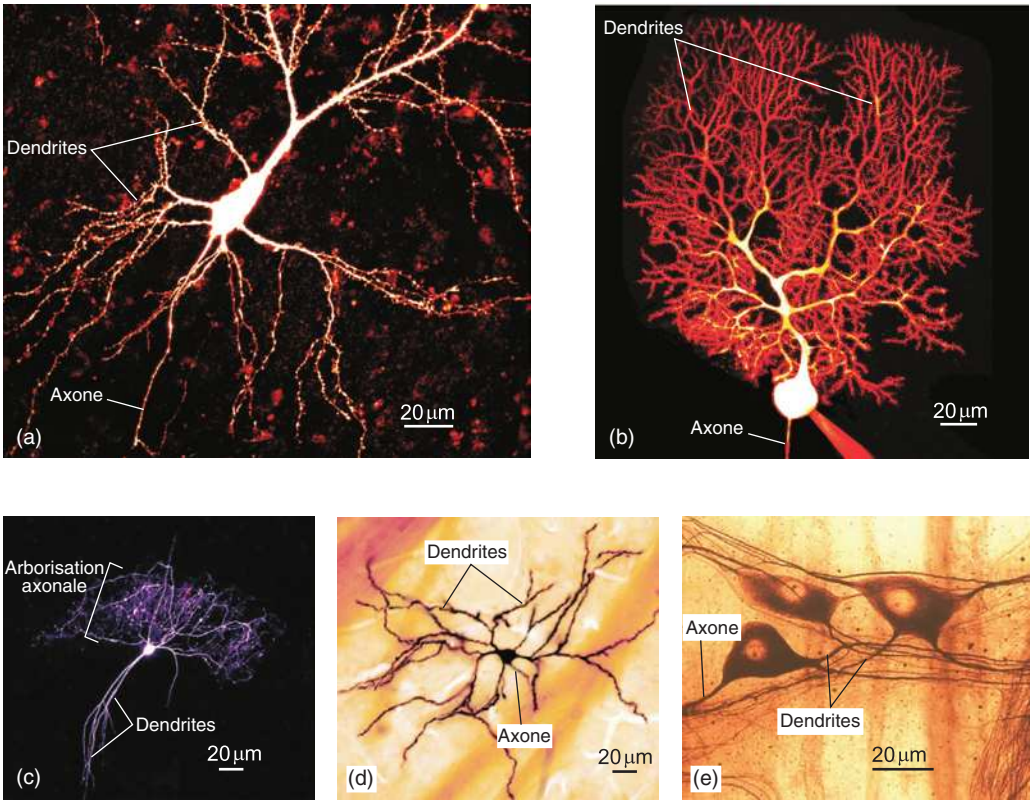


Figure 9.16 Exemples de la diversité morphologique des neurones. Le panneau (a) montre une cellule pyramidale de l'hippocampe avec ses arborisations dendritiques apicales et basales. Le panneau (b) montre une cellule cérébelleuse de Pukinje avec son arbre dendritique apical étendu (noter l'absence de dendrites basales). La microélectrode utilisée pour injecter le colorant fluorescent est visible en bas à droite du corps cellulaire de Purkinje. Le panneau (c) montre une cellule à panier de l'hippocampe, injectée avec un colorant fluorescent pour révéler l'arborisation axonale étendue par rapport à la rareté relative de la ramification dendritique. Les panneaux (d) et (e) montrent des neurones colorés à l'argent : (d) un neurone épineux du striatum et (e) un petit groupe de neurones entériques. L'échelle horizontale mesure environ 20 µm. (Panneau (b) : remerciements au Dr A. Batchelor, University College London.)

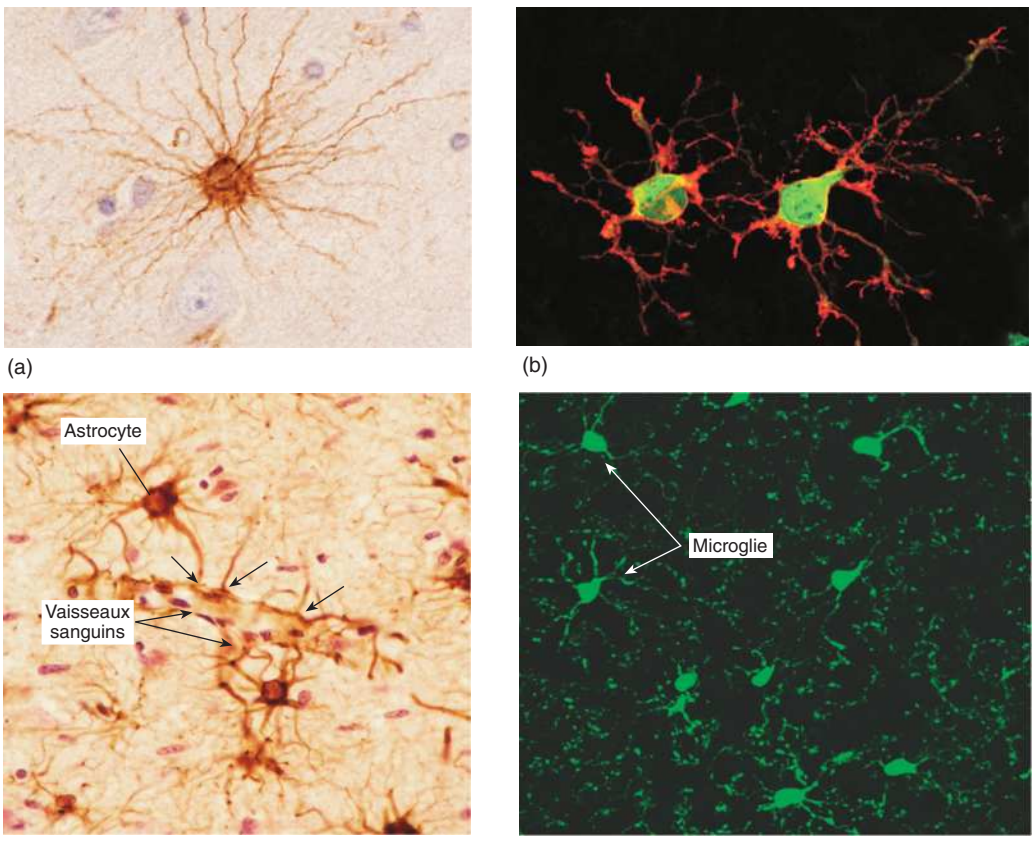


Figure 9.17 Exemples des trois classes de cellules gliales trouvées dans le système nerveux central. Les panneaux (a) et (c) montrent des astrocytes dans le cortex cérébral. Dans le panneau (a), un astrocyte a été coloré pour montrer une protéine acide fibrillaire gliale (GFAP). Noter la distribution radiale de ses dendrites. Dans le panneau (c), la coloration a été choisie afin de révéler les pieds des extrémités des prolongements astrocytaires. Les flèches indiquent l'association étroite des pieds astrocytaires avec les petits vaisseaux sanguins. Le panneau (b) montre deux précurseurs d'oligodendrocytes colorés avec deux protéines fluorescentes. Le panneau (d) montre une microglie dans le cortex cérébral, colorée avec une protéine fluorescente verte. (Remerciements à D. Agamanolis (a et c) et F. Guillemot (b) ; (d) est la fig. 3a de F. Zhang et al. (2008) *Molecular Pain* 4, 15.)

Liste des termes et concepts clés

Structure globale du SNC

- Le système nerveux peut être divisé en cinq parties principales :
  - le cerveau ;
  - la moelle épinière ;
  - le système nerveux autonome ;
  - le système nerveux entérique ;
  - les nerfs périphériques.
- Le cerveau et la moelle épinière sont protégés à l'intérieur du crâne et du canal vertébral par les méninges :
  - une couche extérieure compacte, la dure-mère ;
  - la membrane arachnoïde qui longe la dure-mère et est séparée de la pie-mère par l'espace sous-arachnoïdien ;
  - la pie-mère, qui est très vascularisée, couvre chaque contour du cerveau et de la moelle épinière.
- L'espace sous-arachnoïdien contient du liquide céphalorachidien.
- Le cerveau et la moelle épinière sont constitués de matière grise et blanche.
- La matière grise contient les corps cellulaires des neurones.
- La matière blanche contient les axones myélinisés des neurones du SNC.
- Le cerveau est relié à la tête et au cou par 12 paires de nerfs crâniens.
- La moelle épinière est reliée aux muscles périphériques et aux organes par 31 paires de nerfs spinaux.
- Les nerfs crâniens et rachidiens servent à la fois les fonctions sensorielles et motrices.

Cellules du SNC

- Au sein du SNC, différents types de tissus peuvent être discernés en fonction de leur apparence : matière grise et matière blanche. La matière grise contient les corps cellulaires des neurones. La matière blanche est principalement constituée d'axones nerveux myélinisés.
- Le neurone est la principale unité fonctionnelle du système nerveux. Les corps cellulaires des neurones donnent lieu à deux types de prolongements : les dendrites et les axones.
- Les dendrites sont très ramifiées et reçoivent des informations provenant de nombreuses autres cellules nerveuses.
- Chaque corps cellulaire donne naissance à un seul axone, qui se ramifie ensuite pour entrer en contact avec un certain nombre d'autres cellules.
- Il existe quatre classes principales de cellules non neuronales qui se situent dans le cerveau et la moelle épinière : les astrocytes (astroglie), les oligodendrocytes (oligodendroglie), la microglie et les cellules épendymaires.
- Les astrocytes jouent un rôle important dans la régulation de l'environnement extracellulaire des neurones, en formant la barrière hémato-encéphalique et en éliminant de l'espace extracellulaire les excès de potassium et de neurotransmetteurs.
- Les oligodendrocytes forment les gaines de myéline des axones dans le cerveau et la moelle épinière.
- Les microglies sont des cellules phagocytaires.

Lectures recommandées

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2016. Neurosciences : à la découverte du cerveau, 4e éd. Pradel, Paris.

Felten, D., 2011. Atlas de neurosciences humaines de Netter. Neuroanatomie-neurophysiologie, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Kahle, W., Frotscher, M., 2015. Atlas de poche d'anatomie. Tome 3 : Système nerveux et organes des sens. Flammarion Médecine-Sciences, Paris.

Kiernan, J.A., 2005. The human nervous system : An anatomical viewpoint, 8th ed. Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore.

Purves, D., 2015. Neurosciences, 5e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Tristsch, D., Chesnoy-Marchais, D., Feltz, A., 1998. Physiologie du neurone, 2e éd. Doin, Paris.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 10
Physiologie du système moteur

Sommaire

10.1 Introduction 164
10.2 Nature hiérarchique des systèmes de contrôle moteur 165
10.3 Organisation de la moelle épinière 166
10.4 Activité réflexe et arcs réflexes 169
10.5 Rôle des propriocepteurs musculaires dans l'activité motrice volontaire 171
10.6 Effets des lésions de la moelle épinière 172
10.7 Voies descendantes impliquées dans le contrôle moteur 173
10.8 Contrôle de la posture 176
10.9 Mouvements intentionnels 177
10.10 Rôle du cervelet dans le contrôle moteur 180
10.11 Ganglions de la base 184
10.12 Conclusions 186

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- La nature hiérarchique du contrôle moteur corporel
- L'organisation de la moelle épinière et son rôle dans l'activité réflexe
- La contribution des réflexes médullaires au contrôle postural
- Les voies descendantes qui contrôlent les efférences motrices de la moelle épinière
- Le rôle des aires corticales motrices dans la programmation et l'exécution de l'activité volontaire
- L'organisation du cervelet et son rôle dans les mouvements fins et coordonnés
- Le rôle des ganglions de la base dans la planification et l'exécution de programmes moteurs définis
- Les effets des lésions à divers niveaux hiérarchiques de la motricité

10.1 Introduction

Des mouvements intra-utérins sont détectables par ultrasons à partir d'un stade très précoce de la gestation et sont ressentis par la mère pour la première fois entre 16 et 20 semaines. Au moment de la naissance, un bébé est déjà capable de mouvements coordonnés. Au cours des deux premières années de sa vie, au fur et à mesure que le cerveau et la moelle épinière continuent de se développer et de mûrir, un enfant apprend à défier la gravité, d'abord en s'asseyant, puis en passant en position debout. Plus tard, il apprend à marcher, à courir, à sauter et à grimper. Dans le même temps, la capacité d'effectuer les mouvements précis nécessaires pour des manipulations complexes et pour la parole est acquise. En bref, le mouvement coordonné et déterminé est un aspect fondamental de l'existence humaine.

La forme la plus simple de l'acte moteur contrôlé par le système nerveux s'appelle un **réflexe**. Il s'agit d'une réponse rapide, automatisée et stéréotypée à un stimulus donné. Comme les réflexes ne sont pas sous le contrôle conscient du cerveau, ils sont décrits comme des actes moteurs involontaires. La plupart des réflexes impliquent une coordination entre les groupes musculaires, ce qui est réalisé grâce à des interconnexions entre différents groupes de neurones centraux. Les neurones constituant la voie suivie par les impulsions nerveuses responsables d'un réflexe forment un **arc réflexe**. De nombreux actes moteurs volontaires sont guidés par les propriétés intrinsèques des arcs réflexes, mais modifiées par des commandes provenant de centres supérieurs du cerveau et des signaux provenant d'afférences sensorielles.

Deux types de fonctions motrices volontaires peuvent être distinguées : 1) le maintien de la position (posture) et 2) les mouvements intentionnels (dirigés vers un objectif). En pratique, ils sont inextricablement liés. Un mouvement intentionnel ne sera exécuté que si le membre en mouvement est d'abord positionné correctement. De même, une posture ne peut être maintenue que si des mouvements compensatoires appropriés sont faits pour contrecarrer toute force tendant à s'opposer à cette posture.

La compréhension physiologique est encore insuffisante pour permettre une explication complète des événements sur-

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

venant dans le système nerveux central lors de l'exécution d'un mouvement volontaire. Il ne fait aucun doute que le mouvement volontaire est altéré chaque fois qu'il y a une interruption des voies afférentes vers le cerveau qui sont issues des organes sensoriels tels que les labyrinthes, les yeux, les propriocepteurs et les mécanorécepteurs. Cependant, ce qui se passe entre l'arrivée des informations afférentes et l'exécution d'un mouvement approprié n'est pas clair. De même, les processus d'apprentissage moteur et la relation entre l'intention de mener à bien un mouvement et le mouvement lui-même restent encore mal compris.

L'étude de la façon dont le SNC contrôle le mouvement est beaucoup plus difficile que l'étude des systèmes sensoriels pour plusieurs raisons. Premièrement, les mouvements eux-mêmes sont difficiles à décrire de manière précise et quantitative. Deuxièmement, alors que l'expérimentation sur des animaux anesthésiés peut donner des informations intéressantes sur l'organisation des réflexes, celle-ci est moins utile dans l'étude des mouvements volontaires. Troisièmement, des voies motrices nombreuses et complexes fonctionnent en parallèle, ce qui rend difficile l'attribution à chacune de ses rôles particuliers. En outre, chaque action motrice entraîne une réaction sensorielle qui peut ensuite la modifier.

Malgré ces difficultés, il est possible de définir certaines questions clés qui doivent être abordées si nous voulons progresser vers une meilleure compréhension des systèmes moteurs.

1. Quels composants structurels des systèmes nerveux central et périphérique participent au maintien de la posture et aux mouvements de la tête, du tronc et des membres ?
2. Comment les réflexes sont-ils organisés dans la moelle épinière ?
3. Comment les « centres supérieurs » influencent-ils les modèles moteurs fondamentaux contenus dans la moelle épinière ?
4. Comment l'information des organes sensoriels périphériques est-elle utilisée pour planifier et affiner à la fois les mécanismes posturaux et les mouvements volontaires ?

10.2 Nature hiérarchique des systèmes de contrôle moteur

Le terme de **système moteur** renvoie aux voies neuronales qui contrôlent la séquence et le modèle des contractions musculaires. Les structures responsables du contrôle neuronal de la posture et du mouvement sont réparties dans tout le cerveau et la moelle épinière, comme cela est indiqué dans la figure 10.1.

Comme les muscles squelettiques ne peuvent se contracter qu'en réponse à l'excitation des motoneurones qui les innervent, tous les actes moteurs dépendent des circuits neuronaux qui agissent sur les motoneurones α qui constituent la sortie du système moteur. Comme indiqué au chapitre 7, chaque motoneurone innerve un certain nombre de fibres musculaires squelettiques. Un motoneurone α et les fibres musculaires

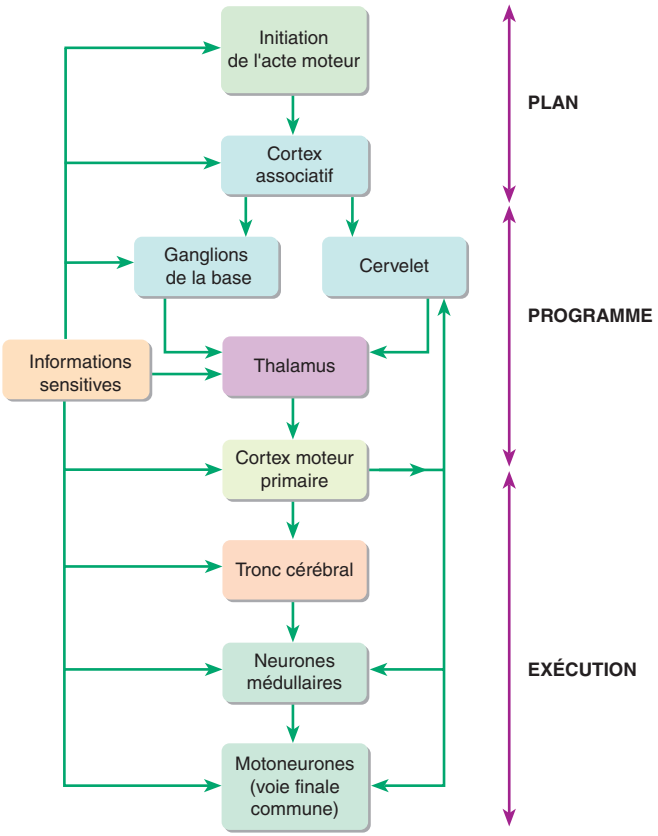


Figure 10.1 Représentation schématique de la hiérarchie des systèmes moteurs du corps et présentation des interactions possibles entre eux.

squelettiques qu'il innerve constituent une **unité motrice**, qui est l'élément basique du contrôle moteur. Pour cette raison, les motoneurones α sont souvent appelés la voie finale commune du système moteur. Les processus qui sous-tendent la transmission neuromusculaire et la contraction musculaire sont abordés dans les chapitres 7 et 8.

Les motoneurones se trouvent dans le tronc cérébral et la moelle épinière. Leur excitabilité est influencée par les structures neuronales qui peuvent former des circuits locaux ou qui proviennent de différentes zones cérébrales. Ainsi, il existe une hiérarchie allant des « centres moteurs » de la moelle épinière au cortex cérébral. De nombreux réflexes sont contrôlés par des circuits neuronaux médullaires qui déterminent les schémas moteurs basiques de la posture et du mouvement. À leur tour, ceux-ci sont influencés par des ordres provenant de centres supérieurs cérébraux ; le contrôle postural s'exerce en grande partie au niveau du tronc cérébral, tandis que les mouvements intentionnels exigent la participation du cortex cérébral. Les ganglions de la base et le cervelet jouent tous deux un rôle important dans le contrôle moteur, mais aucun n'est directement lié aux motoneurones médullaires. Au lieu de cela, ils influencent le cortex moteur par le biais des noyaux thalamiques (voir figure 10.1).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

10.3 Organisation de la moelle épinière

Les motoneurones α (ou neurones moteurs somatiques) sont des neurones de grande taille dont les corps cellulaires constituent des colonnes dans la corne ventrale de la moelle épinière et les noyaux moteurs du tronc cérébral. Une coupe transversale de la moelle épinière révèle les positions des colonnes motoneuronales dans la corne ventrale (figure 10.2). Chaque motoneurone innerve une unité motrice qui peut consister entre six et 2 000 fibres musculaires squelettiques. Les motoneurones possèdent de longues dendrites qui reçoivent de nombreuses connexions synaptiques, comprenant les afférences des interneurones et des propriocepteurs, ainsi que celles des fibres descendantes des niveaux supérieurs du SNC.



Figure 10.2 Coupe transversale de la moelle épinière humaine au niveau lombaire. La coupe a été colorée avec un colorant basique pour montrer les neurones (substance de Nissl). Les motoneurones situés dans la corne antérieure (ventrale) semblent être regroupés dans des populations distinctes. En fait, ces amas (qui sont indiqués par les contours pointillés) reflètent l'organisation colonnaire des motoneurones. Un fragment d'une racine dorsale est visible en haut à droite de cette coupe.

Les axones des motoneurones α se rassemblent dans des faisceaux qui quittent la corne ventrale et passent à travers la matière blanche ventrale de la moelle épinière avant d'entrer dans la racine ventrale. Certains axones envoient des collatérales qui retournent dans le cordon et font des synapses excitatrices avec de petits interneurones appelés **cellules de Renshaw**. Ces cellules à leur tour ont des axones courts qui font des synapses avec le pool de motoneurones par lesquels elles sont stimulées. Ces synapses sont inhibitrices et provoquent une inhibition récurrente (rétroaction négative).

Les motoneurones de la corne ventrale ont une répartition spatiale topographique : les motoneurones innervant les muscles du tronc sont situés dans partie médiale de la corne ventrale, tandis que ceux qui innervent les groupes musculaires distaux sont situés plus latéralement, comme le montre la figure 10.3. Les muscles qui fléchissent les membres (**fléchisseurs**) sont sous le contrôle de neurones situés dorsalement par rapport à ceux qui contrôlent les muscles **extenseurs**.

La moelle épinière reçoit des afférences des propriocepteurs musculaires et articulaires

Pour que les mouvements soient effectués de manière appropriée, il est essentiel d'intégrer les informations sensitives et motrices. Toutes les structures neuronales impliquées dans l'exécution des mouvements sont continuellement informées de la position du corps et de la progression du mouvement par les récepteurs sensoriels musculaires et articulaires. Ceux-ci fournissent des informations concernant la position des membres et leurs mouvements les uns par rapport aux autres et par rapport à l'environnement. Ces récepteurs sont appelés **propriocepteurs**, et l'information qu'ils fournissent sert à contrôler la longueur musculaire et la posture (comme indiqué dans ce paragraphe et dans le paragraphe 10.8).

Les propriocepteurs principaux sont les **fuseaux musculaires** et les **organes tendineux de Golgi**. Les deux fournissent des informations concernant l'état de la musculature. Les fuseaux musculaires sont disposés en parallèle avec les fibres musculaires squelettiques. Ils peuvent donc répondre à la fois à la longueur du muscle et à la

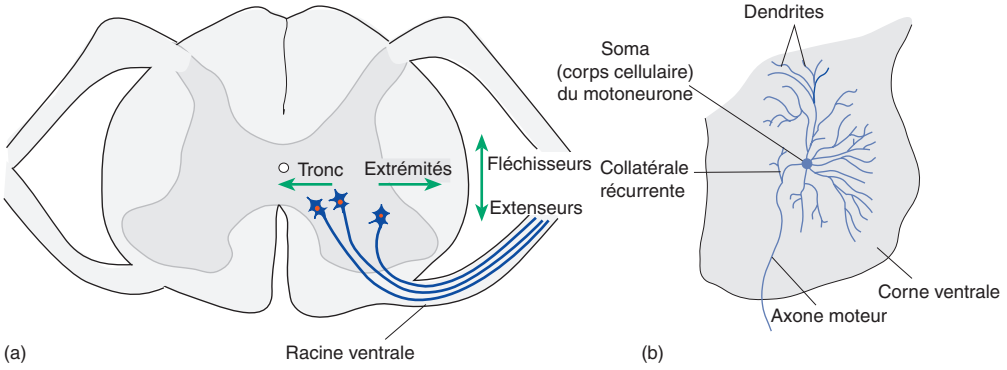


Figure 10.3 (a) Coupe transversale de la moelle épinière. La localisation des motoneurones correspondant à différents groupes de muscles est indiquée, les fléchisseurs étant plus dorsaux et les extenseurs localisés ventralement dans le cordon. Ceux des muscles du tronc sont médians et ceux des extrémités sont latéraux. (b) Un motoneurone α dans la corne ventrale de la moelle épinière, illustrant son arbre dendritique élaboré. Bien que non représentées sur ce schéma, il existe de nombreuses connexions synaptiques avec ces dendrites.

vitesse de ses variations. En revanche, les organes tendineux de Golgi se situent à la jonction tendinomusculaire et sont en série avec les éléments contractiles musculaires. Ils sont sensibles à la force générée au sein de ce muscle pendant la contraction.

Fuseaux musculaires

Bien qu'ils soient trouvés dans tous les muscles squelettiques humains, les fuseaux musculaires sont particulièrement nombreux dans les muscles qui correspondant à un contrôle moteur fin, en particulier ceux des yeux, du cou et des mains. Chaque fuseau se compose d'un petit faisceau de 2 à 12 fibres musculaires minces et enfermées dans une capsule de tissu conjonctif d'environ 1,5 mm de longueur et d'un diamètre maximal d'environ 0,5 mm. Elles sont innervées par des fibres motrices (efférentes) et sensitives (afférentes) (figure 10.4). Les fibres musculaires des fuseaux musculaires sont appelées **fibres intrafusales**, tandis que les autres fibres musculaires sont appelées **fibres extrafusales**.

Il existe deux types différents de fibres intrafusales : fibres à sac nucléaire et fibres à chaîne nucléaire, appelées ainsi du fait de l'agencement de leurs noyaux (représentation schématique dans la figure 10.5). Les fibres à sac nucléaire ont un groupe de noyaux près de leur partie médiane. Les fibres à chaîne nucléaire sont plus petites et ont une seule rangée de noyaux près de leur partie médiane. Les régions centrales des fibres à sac et à chaîne ne contiennent pas de myofibrilles et sont les parties les plus élastiques de ces fibres, de sorte que cette région centrale est étirée de manière préférentielle lors de l'étirement du fuseau musculaire. Cette région centrale est innervée par des fibres afférentes qui sont sensibles à l'étirement.

Les fibres afférentes des fuseaux musculaires sont de deux types. Chaque fuseau est innervé par une fibre afférente primaire (fibres du groupe Ia). Ces fibres s'enroulent autour de la portion centrale des fibres à sac et à chaîne et forment des **terminaisons** dites **annulo-spiralées** (également appelées terminaisons sensorielles primaires). De nombreux fuseaux musculaires sont également innervés par une ou plusieurs fibres afférentes du groupe II (voir le chapitre 7 pour la classification des fibres nerveuses). Ces fibres se terminent plus en périphérie que les terminaisons primaires et presque exclusivement sur les fibres à chaîne nucléaire. Ces fibres sont appelées **terminaisons en bouquet** en raison de leurs ramifications multiples et sont également appelées terminaisons secondaires.

Ces deux types de terminaisons nerveuses afférentes répondent à l'étirement musculaire de manières différentes. Le taux de décharge des deux types est proportionnel au degré d'étirement du fuseau musculaire à tout moment. Bien que les fibres primaires (Ia) répondent proportionnellement au degré d'étirement, elles sont beaucoup plus sensibles aux changements rapides de la longueur musculaire et, pour cette raison, elles sont classées comme des terminaisons dynamiques. Les terminaisons secondaires ne sont pas sensibles à la vitesse d'étirement et sont appelées terminaisons

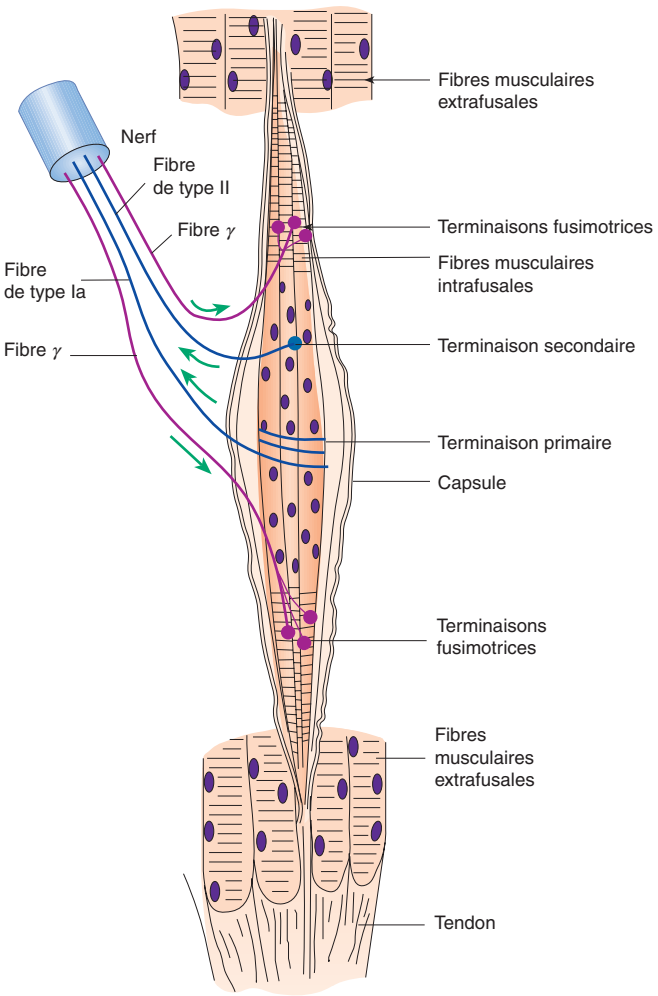


Figure 10.4 Organisation basique d'un fuseau musculaire. Ceux-ci sont en parallèle avec les fibres musculaires extrafusales et sont donc adaptés à la surveillance de la longueur musculaire plutôt que de la tension musculaire. Noter que chaque fibre du fuseau musculaire est innervée à la fois par des fibres nerveuses motrices (motoneurone γ) et sensorielles, qui sont respectivement représentées en mauve et en bleu.

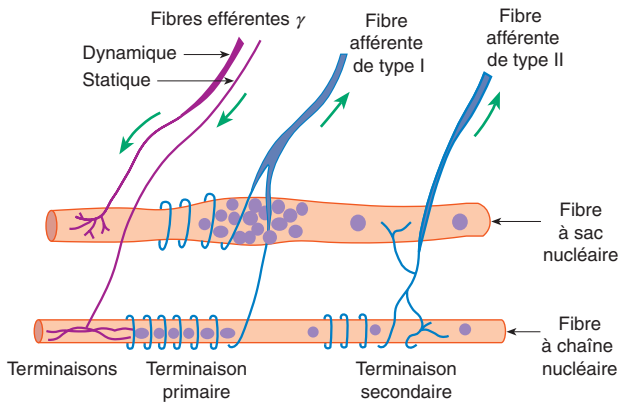


Figure 10.5 Fibres à sac nucléaire et à chaîne nucléaire d'un fuseau musculaire, avec leurs innervations sensorielles et motrices. Noter les positions différentes des terminaisons sensorielles annulospiralées (primaires) et en bouquets (secondaires), qui sont reliées respectivement aux afférences du groupe I et du groupe II.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

statiques. La nature différente des réponses à l'étirement des terminaisons primaires et secondaires est illustrée dans la figure 10.6.

Les motoneurones innervant les fibres intrafusales sont appelés **motoneurones gamma** (motoneurones γ) pour les distinguer des grands motoneurones α, qui innervent les fibres extrafusales. Les corps cellulaires des motoneurones γ se trouvent dans la corne ventrale de la moelle épinière, et leurs axones, qui sont également appelés **fibres fusimotrices** (efférences γ), quittent la moelle épinière par les racines ventrales. Les fibres fusimotrices sont myélinisées et ont des diamètres compris entre 3 et 6 µm et des vitesses de conduction de 15 à 30 $m.s^{-1}$. Les motoneurones α ont des fibres myélinisées de grand diamètre qui ont une taille comprise entre 15 et 20 µm et ont des vitesses de conduction de 70 à 120 $m.s^{-1}$ (voir tableau 7.1).

Dans un muscle, les fibres fusimotrices se ramifient pour innerver plusieurs fuseaux musculaires. Les motoneurones γ innervent à la fois les fibres intrafusales à chaîne nucléaire et à sac nucléaire et provoquent une contraction des régions périphériques des fuseaux musculaires. Il faut noter, cependant, que la contraction des fibres intrafusales est trop faible pour provoquer des mouvements du muscle dans son ensemble. La tension des fibres intrafusales détermine à la fois le domaine de fonctionnement et la sensibilité des fuseaux. Lorsque les fibres intrafusales se contractent en réponse à une stimulation fusimotrice, les terminaisons sensorielles des fuseaux sont stimulées par l'étirement. L'excitation des fibres Ia qui en résulte s'additionne aux décharges dues à l'étirement provoqué par les fibres musculaires extrafusales.

En résumé, les fuseaux musculaires peuvent être stimulés de deux façons :

1. par l'étirement du muscle squelettique ;
2. ou en provoquant la contraction des fibres intrafusales tandis que les fibres musculaires extrafusales restent à la même longueur.

Dans les deux cas, l'étirement de la partie centrale d'un fuseau musculaire augmente le niveau de décharge des fibres nerveuses afférentes du groupe Ia et du groupe II auxquelles il est associé.

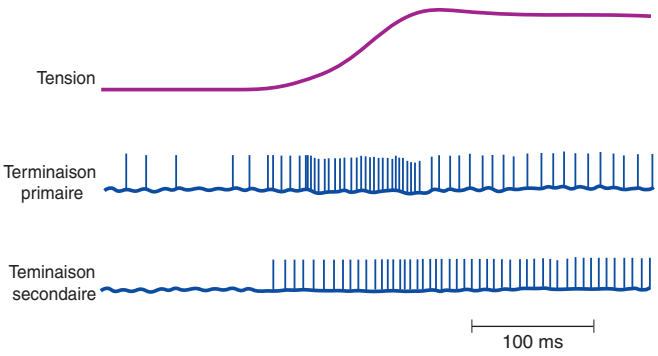


Figure 10.6 Réponses des fibres afférentes d'un fuseau musculaire primaire (Ia) et secondaire (II) à l'étirement musculaire. Noter la période d'activité très intense de la terminaison primaire pendant l'étirement (composante dynamique de la réponse). La réponse de la terminaison secondaire reflète l'augmentation constante de la tension musculaire. (Redessiné à partir de la fig. 1 d'A. Crowe, P.B.C Matthews (1964) *Journal of Physiology* 174, 109–31.)

Organes tendineux de Golgi

Les organes tendineux de Golgi sont des mécanorécepteurs qui se situent dans les jonctions tendinomusculaires, immédiatement en deçà de leurs attachements aux fibres musculaires (figure 10.7). Environ 10 ou 15 fibres musculaires provenant de plusieurs unités motrices différentes sont généralement connectées en série à chaque organe tendineux de Golgi, qui répond à la tension produite par ce faisceau de fibres plutôt qu'à celle produite par l'ensemble du muscle. Des impulsions sont transmises des organes tendineux au système nerveux central (en particulier la moelle épinière et le cervelet) par les fibres afférentes du groupe Ib.

Résumé

Les motoneurones sont situés dans la corne ventrale de la moelle épinière et leurs axones innervent les fibres musculaires squelettiques. Les motoneurones reçoivent de nombreuses connexions synaptiques des propriocepteurs et des niveaux supérieurs du SNC. Les propriocepteurs sont des mécanorécepteurs situés dans les muscles et les articulations. Ils fournissent au SNC des informations concernant la longueur, la position et la tension (force) du muscle. Les fuseaux musculaires sont innervés par les motoneurones γ et par des fibres afférentes. Les afférences répondent à l'étirement musculaire, alors que l'activité efférente γ règle la sensibilité des fuseaux. Les organes tendineux de Golgi répondent au degré de tension musculaire.

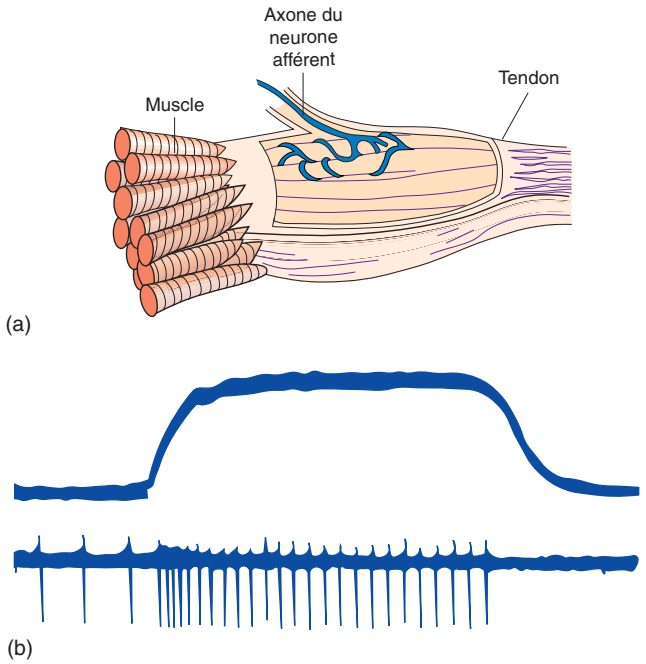


Figure 10.7 Organe tendineux de Golgi. Le panneau (a) montre l'organisation basique d'un organe tendineux de Golgi ; le panneau (b) illustre la réponse d'un organe tendineux de Golgi à la tension dans le muscle. L'enregistrement supérieur montre la tension dans le muscle auquel l'organe tendineux est attaché, et l'enregistrement inférieur montre la décharge de la fibre Ib innervant le récepteur. Noter que l'organe tendineux de Golgi se trouve en série avec le muscle et est donc adapté pour la surveillance de la tension musculaire. (Redessiné à partir des données de Houk et Henneman.)

10.4 Activité réflexe et arcs réflexes

Les réflexes représentent la forme la plus simple de l'activité motrice provoquée par le système nerveux. Les neurones qui participent à un réflexe donné constituent un **arc réflexe**, qui doit comprendre au moins deux neurones : un neurone **afférent** (**sensitif** ou sensoriel) et un neurone **efférent** (**moteur**). La fibre afférente transporte l'information d'un récepteur vers le système nerveux central, tandis que la fibre efférente transmet les impulsions nerveuses du système nerveux central à un effecteur (généralement un muscle ou un groupe de muscles). La latence d'un réflexe se réfère au temps entre le stimulus et la réponse. Les réflexes peuvent être (et sont souvent) sujets à une modulation par l'action des centres supérieurs du système nerveux central.

Dans l'arc réflex le plus simple, il y a deux neurones et une seule synapse. De tels réflexes sont donc appelés **réflexes monosynaptiques**. D'autres arcs réflexes ont un ou plusieurs neurones interposés entre les neurones afférents et efférents. Ces neurones sont appelés **interneurones**. S'il y a un seul interneurone, l'arc réflexe a deux relais synaptiques et le réflexe s'appelle un **réflexe disynaptique**. S'il y a deux interneurones, il y a trois relais synaptiques et le réflexe est trisynaptique. Si de nombreux interneurones sont impliqués, le réflexe s'appelle **réflexe polysynaptique**. Des exemples de ces différents types de réflexes sont le réflexe d'extension (monosynaptique), le réflexe de retrait (disynaptique) et le réflexe de grattage (polysynaptique).

Le réflexe rotulien est un exemple de réflexe d'étirement dynamique

Un exemple classique d'un réflexe d'extension (également connu sous le nom de réflexe myotatique) est le **réflexe du tendon rotulien**, qui est utilisé fréquemment en neurophysiologie clinique comme outil de diagnostic de certaines affections neurologiques. Les articulations dites à charnière telles que celles du genou et la cheville sont étirées et fléchies par des muscles extenseurs et fléchisseurs, qui agissent de manière antagoniste. Une percussion brève appliquée au tendon rotulien étire le muscle quadriceps. Cet étirement stimule les récepteurs « dynamiques » à sac nucléaire des fuseaux musculaires. En conséquence, il y a une augmentation de la fréquence de décharge des afférences du groupe Ia des fuseaux musculaires du quadriceps, ce qui informe la moelle épinière sur l'étirement du muscle quadriceps. Les fibres afférentes se ramifient lorsqu'elles pénètrent dans la moelle épinière. Certaines de ces branches nerveuses pénètrent dans la matière grise médullaire et entrent en contact monosynaptique avec les motoneurones α qui innervent le muscle quadriceps, ce qui provoque leur décharge de façon synchrone. La contraction résultante de ce muscle étend la jambe de façon abrupte. Les collatérales des fibres Ia font des synapses avec des interneurones inhibiteurs, qui, à leur tour, inhibent les muscles antagonistes (fléchisseurs) de l'articulation du genou.

L'arc réflexe d'étirement est illustré schématiquement dans la figure 10.8a. C'est un réflexe très rapide (c'est-à-dire une latence courte) qui disparaît lors de lésions des racines dorsales lombaires inférieures par lesquelles passent les afférences du quadriceps. Un réflexe similaire se produit lorsque le tendon d'Achille est percuté (réflexe achilléen). Dans ce cas, on observe une flexion plantaire du pied produite par la contraction des muscles du mollet.

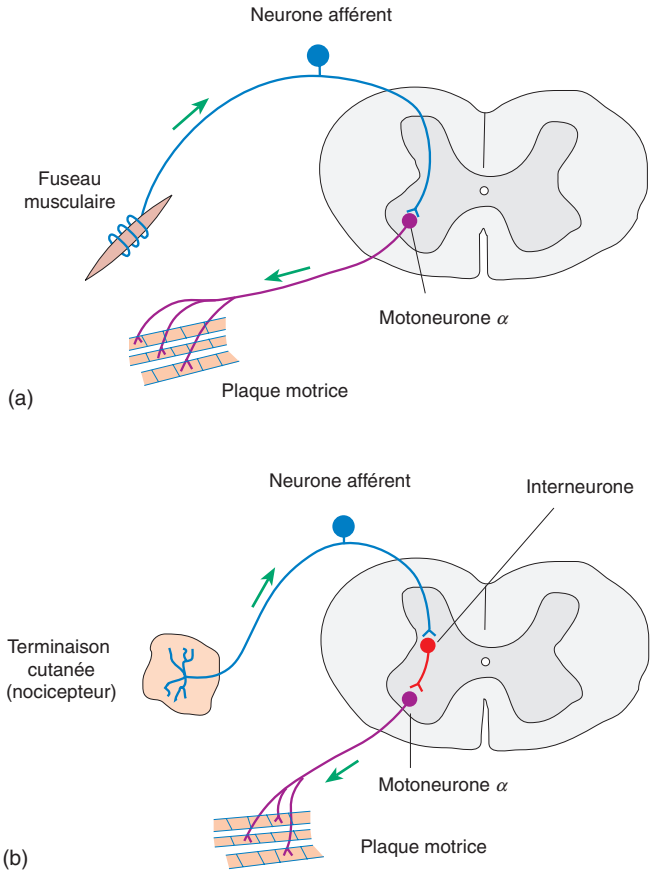


Figure 10.8 (a) Représentation schématique de l'arc du réflexe d'étirement. Noter que cet arc réflexe comprend seulement deux neurones et une synapse. C'est donc un réflexe monosynaptique. Le réflexe d'extension du genou en est un exemple typique. (b) Représentation schématique d'un arc réflexe de flexion (retrait). Dans le cas présenté, l'arc est disynaptique avec trois neurones et deux synapses.

Réflexe d'étirement tonique

Ce réflexe contribue au tonus musculaire et aide à maintenir la posture. Même lorsque la longueur d'un muscle est maintenue plus ou moins constante, les fuseaux musculaires continuent à relayer l'information vers la moelle épinière. Par exemple, en position debout, la moindre flexion de l'articulation du genou étire le muscle du quadriceps et augmente l'activité des terminaisons primaires des fuseaux. Cela entraîne une stimulation des motoneurones α innervant le quadriceps. Le tonus du muscle augmente et neutralise la flexion afin de maintenir la posture. L'inverse se produit lorsqu'il y a une contraction excessive du muscle. Le réflexe d'étirement tonique facilite donc la stabilisation de la longueur d'un muscle lorsqu'il est sous charge constante.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Réflexe de flexion

Dans ce réflexe protecteur, un membre est rapidement écarté d'un stimulus menaçant ou dommageable. Il est plus complexe que le réflexe d'extension et implique généralement un grand nombre d'interneurones et des connexions propriospinales provenant de nombreux segments de la moelle épinière. Le retrait peut être provoqué par des stimuli nocifs appliqués à une grande surface de la peau ou des tissus plus profonds (muscles, articulations et viscères) plutôt qu'à un stimulus provenant d'un seul muscle comme dans le réflexe d'étirement. Les récepteurs sensoriels responsables sont appelés **nocicepteurs** (voir chapitres 12 et 13) dont les impulsions afférentes sont responsables du réflexe de flexion.

Pour obtenir le retrait d'un membre, les muscles fléchisseurs d'une ou de plusieurs articulations de ce membre doivent se contracter tandis que les muscles extenseurs se relaxent. Les volées afférentes des nocicepteurs stimulent des interneurones excitateurs qui, à leur tour, activent les motoneurones α qui innervent les muscles fléchisseurs du membre affecté. Dans le même temps, les volées afférentes d'influx activent les interneurones qui inhibent les motoneurones α innervant les muscles extenseurs. L'excitation des motoneurones fléchisseurs associée à l'inhibition des motoneurones extenseurs est appelée **inhibition réciproque**.

L'organisation synaptique du réflexe fléchisseur est illustrée dans la figure 10.8b. Comme le montre la figure, le réflexe de base est disynaptique, mais dans une réaction de retrait puissante, il est probable que plusieurs segments de la colonne vertébrale soient impliqués et que toutes les articulations principales du membre entrent en mouvement. Le réflexe de flexion a une latence plus longue que le réflexe d'étirement car il résulte d'un arc disynaptique. Il n'est pas non plus linéaire puisqu'un stimulus faible n'entraîne aucune réponse alors qu'un retrait puissant est observé lorsque le stimulus atteint un certain niveau d'intensité.

Réflexe d'extension croisée

Le réflexe de flexion s'accompagne souvent de l'extension du membre controlatéral environ 250 ms plus tard. Ce réflexe d'extension croisé aide à maintenir la posture et l'équilibre. La longue latence entre la flexion et l'extension croisée représente le temps nécessaire pour recruter des interneurones. L'arc réflexe de l'extension croisée est illustré dans la figure 10.9.

Réflexe tendineux de Golgi

Ce réflexe, également connu sous le nom de **réflexe myotatique inverse**, est activé par une mise en tension des organes tendineux de Golgi. Il complète le réflexe tonique et contribue au maintien de la posture. Pour l'articulation du genou, l'organisation de ce réflexe est illustrée dans la figure 10.10. Dans cet exemple, l'organe tendineux est situé dans le tendon du muscle droit de la cuisse et ses fibres afférentes se ramifient lorsqu'il pénètre dans la moelle épinière. Un groupe de ces ramifications excite les interneurones inhibant la décharge des motoneurones α innervant le muscle droit de la cuisse, tandis qu'un autre groupe de ramifications active les interneurones stimulant l'activité des motoneurones α innervant le muscle antagoniste, semi-tendineux (ischiojambiers).

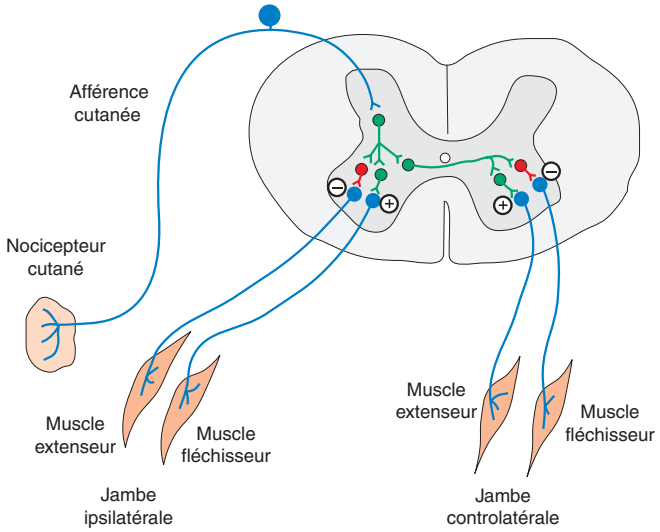


Figure 10.9 Voies neuronales participant à un réflexe d'extension croisé. De nombreux neurones et synapses sont impliqués dans ce réflexe, qui est donc polysynaptique. Lorsque le nocicepteur de la peau est activé, le membre du même côté (ipsilatéral) est retiré (ses fléchisseurs sont activés). Les interneurones envoient des impulsions pour inhiber les motoneurones fléchisseurs du membre controlatéral et, dans le cas des jambes, les motoneurones des extenseurs controlatéraux sont activés pour stabiliser la posture. (– désigne l'inhibition synaptique et + l'excitation synaptique.)

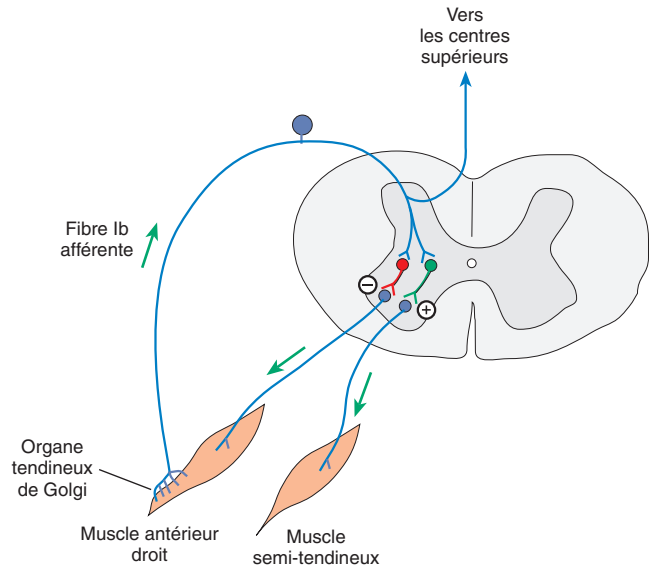


Figure 10.10 Représentation schématique de l'arc réflexe de l'organe tendineux de Golgi montrant le principe synaptique de l'inhibition réciproque, qui est également observée dans le réflexe extenseur croisé (figure 10.9). Les motoneurones contrôlant le muscle semi-tendineux sont activés, tandis que ceux du muscle droit de la cuisse sont inhibés. (– désigne l'inhibition synaptique et + l'excitation synaptique.)

Comment ce réflexe agit-il pour le maintien de la posture ? Au cours du maintien de la posture debout, le muscle droit de la cuisse commence à se fatiguer. Au fur et à mesure, la force dans le tendon rotulien, évaluée par les organes tendineux de Golgi, diminuera.

En conséquence, l'activité dans les fibres Ib afférentes diminuera aussi et l'inhibition des motoneurones α innervant le droit de la cuisse sera supprimée. Par conséquent, le muscle sera plus stimulé et la force augmentera encore dans le tendon rotulien.

Résumé

Les neurones participant à un réflexe constituent un arc réflexe. Celui-ci inclut un récepteur, un neurone afférent qui fait synapse dans le SNC, et un neurone efférent qui envoie une fibre nerveuse vers un effecteur. Des interneurones peuvent être présents entre les neurones afférents et efférents. Le nombre de synapses dans un arc réflexe est utilisé pour définir le réflexe comme monosynaptique, disynaptique ou polysynaptique.

Les réflexes les plus simples sont les réflexes monosynaptiques tels que, par exemple, le réflexe rotulien. Dans ce cas, l'étirement du muscle stimule les afférences des fuseaux musculaires. Ceux-ci excitent les motoneurones α qui innervent ce muscle et le font se contracter. Les réflexes d'extension jouent un rôle important dans le contrôle de la posture.

Les réflexes protecteurs de flexion (retrait) sont provoqués par des stimuli nocifs. Leur arc réflexe possède au minimum un interneurone et le réflexe de flexion le plus faible est donc au moins disynaptique. L'inhibition réciproque garantit que les muscles extenseurs agissant sur une articulation se détendent pendant que les muscles fléchisseurs se contractent.

10.5 Rôle des propriocepteurs musculaires dans l'activité motrice volontaire

Les mouvements intentionnels (dirigés vers un objectif) doivent souvent être ajustés au fur et à mesure qu'une tâche spécifique se déroule. Ces ajustements sont effectués en fonction des informations de retour des propriocepteurs musculaires et tendineux : fuseaux musculaires et organes tendineux de Golgi. Ces informations permettent de détecter avec précision à la fois la position des membres dans l'espace (sens kinesthésique – voir chapitre 13) et les forces exercées par les muscles. L'activité des fuseaux musculaires permet au système nerveux de comparer les longueurs des fibres musculaires extrafusales et intrafusales. Chaque fois que la longueur des fibres extrafusales dépasse celle des fibres intrafusales, la décharge afférente d'un fuseau musculaire augmentera, et chaque fois que la longueur des fibres extrafusales est inférieure à celle des fibres intrafusales, la décharge des afférences des fuseaux diminuera. Cette diminution est possible car les afférences des fuseaux affichent normalement un niveau tonique de décharge. De cette façon, les fuseaux musculaires peuvent assurer une rétroaction concernant la longueur du muscle.

Les études de divers mouvements (par exemple mouvements des doigts et mastication) ont montré que lorsque des changements volontaires de la longueur musculaire sont initiés par les zones motrices du cortex cérébral (voir paragraphe 10.9), la commande motrice inclut des modifications du point de consigne du système des fuseaux musculaires. Pour ce faire, les motoneurones α et γ sont activés simultanément par les voies neuronales descendant des centres moteurs supérieurs. L'activation simultanée des fibres extrafusales (par l'intermédiaire des motoneurones α) et des fibres intrafusales (par l'intermédiaire des motoneurones γ) s'appelle **co-activation alpha-gamma**. Son importance physiologique réside dans le fait qu'elle permet aux fuseaux musculaires de rester fonctionnels pendant tout le temps d'une contraction musculaire.

L'avantage d'intégrer la sensibilité à la longueur musculaire dans les activités volontaires peut être illustré par l'exemple suivant. Supposons qu'un poids lourd soit soulevé. Avant de le soulever, et en fonction des expériences antérieures, le cerveau va estimer approximativement le niveau de force nécessaire pour lever le poids et les centres moteurs transmettront la commande pour commencer la levée. Les fibres extrafusales et intrafusales seront activées ensemble. Si l'estimation initiale est exacte, les fibres extrafusales seront capables de se raccourcir aussi rapidement que les fibres intrafusales et l'activité des afférences du fuseau changera peu pendant la levée du poids. Si, cependant, le poids s'avère plus lourd que prévu, l'estimation de la force requise sera insuffisante et le raccourcissement des fibres extrafusales sera plus lent que prévu. Néanmoins, les fibres intrafusales continueront de se raccourcir et l'étirement de leur région centrale augmentera. En conséquence, l'activité dans les afférences des fuseaux augmentera et s'additionnera à l'excitation qui arrive déjà aux motoneurones α via les voies motrices descendantes. L'activité accrue des motoneurones α augmentera la force générée par le muscle jusqu'à ce qu'elle corresponde à celle requise pour soulever la charge. À l'inverse, si le poids est plus léger que prévu, le muscle se raccourcit rapidement et la décharge des fuseaux musculaires diminue. Il y aura moins de sommation, l'activité excitatrice agissant déjà sur les motoneurones α via les voies motrices descendantes et la tension développée par le muscle chuteront. Dans les deux cas, l'activité excitatrice des motoneurones α correspond à la charge.

Les fuseaux musculaires disposés en parallèle avec les fibres extrafusales ne peuvent pas ressentir la tension exercée par le muscle sur la charge. Ce rôle est effectué par les organes tendineux de Golgi qui se trouvent en série avec les fibres musculaires extrafusales (voir figure 10.7). Chaque organe tendineux répond à la tension développée par ses fibres musculaires associées. L'information provenant des organes tendineux est relayée vers le cortex moteur, ce qui permet d'ajuster l'activité excitatrice des muscles appropriés via les motoneurones α. En plus de ce rôle proprioceptif, le réflexe de l'organe tendineux de Golgi pourrait protéger le muscle contre les dommages causés par une crampe ou par une charge excessive.

Résumé

Le rôle des fuseaux en tant que comparateurs de la longueur musculaire est important lors des mouvements volontaires intentionnels. Lorsque des changements volontaires de la longueur musculaire sont initiés par les zones motrices du cerveau, la commande motrice inclut des modifications du point de consigne du système fusorial musculaire. Pour ce faire, les motoneurones α et γ sont activés simultanément (co-activation α-γ) par l'intermédiaire des voies neuronales descendant des centres moteurs supérieurs. Une co-activation des motoneurones α et γ permet de réajuster la sensibilité des fuseaux musculaires au fur et à mesure que le muscle se raccourcit.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

10.6 Effets des lésions de la moelle épinière

Malgré la protection de la moelle épinière par la colonne vertébrale, les lésions de la colonne vertébrale sont encore relativement fréquentes. Les accidents automobiles sont la cause la plus fréquente de lésions de la moelle épinière, suivis des chutes et des blessures sportives (en particulier la plongée). Les altérations des fonctions corporelles résultant de ces blessures dépendent du niveau de la lésion et de l'étendue des dommages causés à la moelle épinière. Après une blessure, en dessous du niveau de la lésion, il y a une perte de sensation due à l'interruption des voies médullaires ascendantes et une perte du contrôle volontaire de la contraction musculaire en raison des lésions des voies motrices descendantes. La perte du contrôle moteur volontaire est appelée **paralysie musculaire**. Les réflexes spinaux et les activités fonctionnelles telles que la respiration, la miction et la défécation peuvent aussi être affectés. La paralysie peut être **spastique** (augmentation du tonus musculaire au-dessus de la normale) ou **flasque** (réduction du tonus, les muscles sont « souples »). Les caractéristiques de la dysfonction motrice due aux lésions du faisceau corticospinal et au dysfonctionnement des motoneurones spinaux (« **lésions des motoneurones inférieurs** ») et celles dues au dysfonctionnement des motoneurones rachidiens (« **lésions des motoneurones inférieurs** ») sont décrites plus en détail dans l'encadré 10.1.

Immédiatement après une lésion de la moelle épinière, il y a une perte des réflexes spinaux (**aréflexie**), appelée **choc spinal**, qui implique les voies motrices descendantes. Les manifestations cliniques sont une paralysie flasque, un manque de réflexes tendineux et une perte des fonctions autonomes au-dessous du niveau de la lésion. Le choc spinal est probablement le résultat de la disparition de l'activité excitatrice continue normalement exercée par les centres nerveux supérieurs par l'intermédiaire des faisceaux vestibulospinaux, réticulospinaux et corticospinaux. Chez l'homme, le choc spinal peut durer plusieurs semaines. Ensuite, il y a habituellement un retour de l'activité réflexe lorsque l'excitabilité des neurones médullaires non endommagés augmente. Parfois, cette excitabilité devient excessive et une **spasticité** des groupes musculaires affectés est observée.

Encadré 10.1 Lésions des neurones corticospinaux et des motoneurones et déficits sensoriels à la suite de lésions spinales

Les actes moteurs volontaires comportent un grand nombre de structures, comprenant le cortex cérébral, le faisceau corticospinal, les ganglions de la base, le cervelet et la moelle épinière. Lorsque l'une de ces régions est endommagée par des blessures traumatiques ou des accidents vasculaires cérébraux, des changements caractéristiques de l'activité du système moteur sont évidents.

Les dommages causés au cortex moteur primaire ou au faisceau corticospinal sont souvent appelés **lésions du motoneurone supérieur**. De telles lésions sont caractérisées par une paralysie spastique (rigide) sans perte musculaire. Il y a une augmentation du tonus musculaire et les réflexes tendineux sont exagérés (**hyperréflexie**). Le signe de Babinski est positif, de sorte que, en réponse à la stimulation de la plante du pied, le gros orteil s'étend vers le haut et les autres orteils partent en abduction plutôt que de fléchir vers le bas comme chez une personne normale (figure 10.1.1). Les muscles eux-mêmes sont faibles, bien que les fléchisseurs des bras soient plus forts que les extenseurs. Dans les jambes, c'est l'inverse qui est vrai : les extenseurs sont plus forts que les fléchisseurs. Les muscles ne montrent pas de fasciculations (secousses musculaires d'unités motrices).

Les lésions de la moelle épinière impliquant les motoneurones sont appelées **lésions du motoneurone inférieur**. Une lésion du motoneurone inférieur entraîne une dénervation des muscles affectés, avec perte du tonus musculaire. Les réflexes tendineux peuvent être faibles ou absents. Il y a une perte de masse musculaire et les fasciculations sont habituellement présentes. La coordination est altérée. Le signe de Babinski est absent (les orteils fléchissent en réponse à la stimulation de la plante du pied, comme chez une personne normale).

Les lésions de la moelle épinière affectent la sensation ainsi que l'activité motrice. Si la moelle épinière est complètement sectionnée, il y a une perte de la fonction motrice et sensorielle inférieure au niveau de la lésion. Une perte partielle de l'activité motrice et de la sensation se produit lorsque la moelle épinière est comprimée soit par la protrusion d'un disque intervertébral, soit par une tumeur de



Figure 10.1.1 Dans le réflexe plantaire normal provoqué par la stimulation plantaire telle qu'indiquée en (a), les orteils fléchissent vers le bas. En cas de dommage du faisceau corticospinal, les orteils s'étendent vers le haut et s'écartent (b) comme ils le font chez un jeune bébé normal (c). Cette réponse est appelée signe de Babinski positif.

(*Suite*)

Encadré 10.1 Suite

la colonne vertébrale. La moelle épinière peut également être partiellement sectionnée à la suite de certaines blessures traumatiques telles que des coups de poignard. Dans de telles sections partielles, la répartition des troubles sensitifs fournit des informations importantes concernant le site de la lésion.

Dans l'examen clinique, les tests de sensibilité sont le toucher fins (test avec du coton), le pincement, la température, les vibrations et le sens de la position. L'activité réflexe est testée avec un marteau à réflexes. En dessous de la lésion, il y a une perte d'activité motrice volontaire du côté lésé, qui résulte d'une lésion du faisceau corticospinal. L'activité motrice est intacte du côté non affecté.

Les fibres du faisceau spinothalamique traversent la moelle au niveau segmentaire alors que celles du cordon postérieur décussent au niveau du tronc cérébral. La perte de sensation après une hémisection de la moelle épinière est donc caractéristique. Sur le côté de la lésion en dessous de la zone de dégâts, il y a une perte de ces sensations qui atteignent le cerveau par le cordon postérieur, à savoir la proprioception, le sens des vibrations et la discrimination tactile fine. En revanche, la douleur et les sensations thermiques transmises au cerveau via le faisceau spinothalamique sont préservées. Sur le côté opposé à la lésion, les sensations de vibration et de position en dessous de la zone lésée sont normales, tout comme la discrimination tactile. En revanche, il y a une perte de la douleur et des sensations thermiques car les voies spinothalamiques ont décussé.

Le terme **tétraplégie** (ou **quadriplégie**) désigne une altération ou une perte de la fonction motrice et sensitive dans les membres supérieurs et inférieurs, le tronc et les organes pelviens. La **paraplégie** renvoie à une altération de la fonction des membres inférieurs et des organes pelviens ; les membres supérieurs sont épargnés et le degré de déficience fonctionnelle dépend du niveau de la lésion de la colonne vertébrale. Les lésions supérieures au niveau de T12 entraîneront normalement une paralysie spastique des groupes de muscles squelettiques affectés ; le contrôle de l'intestin, de la vessie et des fonctions sexuelles est également affecté. Les lésions inférieures au niveau de T12, en particulier celles qui impliquent des atteintes des nerfs périphériques quittant la moelle épinière, entraînent généralement une paralysie flasque des groupes musculaires affectés ainsi que ceux qui contrôlent l'intestin, la vessie et la fonction sexuelle.

Le tonus artériolaire est maintenu par l'activité des axones issus des régions vasomotrices du tronc cérébral et se projetant sur les colonnes intermédiolatérales de la moelle épinière via les cordons latéraux. Les lésions des segments supérieurs de la moelle épinière affecteront le tonus vasoconstricteur sympathique, provoquant une diminution marquée de la pression artérielle. Les lésions de la région lombaire de la moelle épinière auront un effet relativement faible.

Résumé

Les dommages causés à la moelle épinière provoquent des pertes de sensation et du contrôle volontaire de la contraction musculaire (paralysie) en dessous du niveau de la lésion. Immédiatement après une telle lésion, il y a une perte des réflexes médullaires (aréflexie) et la flaccidité des muscles dont les nerfs quittent la moelle au-dessous du niveau de la blessure (choc spinal). L'activité réflexe motrice somatique et les activités involontaires impliquant le fonctionnement de la vessie et des intestins peuvent être affectées. Le choc spinal peut durer plusieurs semaines. Comme l'excitabilité des neurones non endommagés au-dessous de la zone lésée augmente, l'activité réflexe revient et peut entraîner la spasticité des groupes de muscles paralysés.

10.7 Voies descendantes impliquées dans le contrôle moteur

Bien que la moelle épinière contienne des réseaux de neurones requis pour les actions réflexes, les comportements moteurs plus complexes sont initiés par des voies provenant de différentes parties du cerveau. L'activité des circuits neuronaux de la moelle épinière est modulée et affinée par ces voies descendantes du contrôle moteur. Il existe cinq zones cérébrales importantes qui sont à l'origine de ces voies descendantes, dont quatre se trouvent dans le tronc cérébral. Il s'agit de la **formation réticulaire**, des noyaux vestibulaires, du noyau rouge et du **tectum** (partie dorsale du mésencéphale). Leurs fibres constituent un ensemble de voies descendantes qu'on appelle parfois les **voies extrapyramidales**. La cinquième zone se situe dans le cortex cérébral et engendre le **faisceau pyramidal ou corticospinal**. La figure 10.11 montre les positions approximatives des principales voies descendantes et leur localisation dans la moelle épinière.

Voies extrapyramidales

Le système réticulaire (un ensemble encore mal défini de noyaux interconnectés dans le tronc cérébral) engendre deux voies descendantes importantes : le faisceau réticulospinal latéral et le faisceau réticulospinal médian. Ces faisceaux largement non croisés se terminent principalement sur les interneurones médullaires plutôt que sur les motoneurones α. Ils influencent principalement les muscles du tronc et les parties proximales des membres. Ils sont considérés comme importants dans le contrôle de certains mécanismes posturaux et dans les réflexes de sursaut (« sauts » répondant à un stimulus soudain et inattendu).

Les noyaux vestibulaires sont situés juste au-dessous du plancher du quatrième ventricule près du cervelet. Les noyaux vestibulaires médians et latéraux engendrent une voie motrice descendante appelée faisceaux vestibulospinaux. La plupart des axones de ce tractus, comme ceux du tractus réticulospinal, font

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

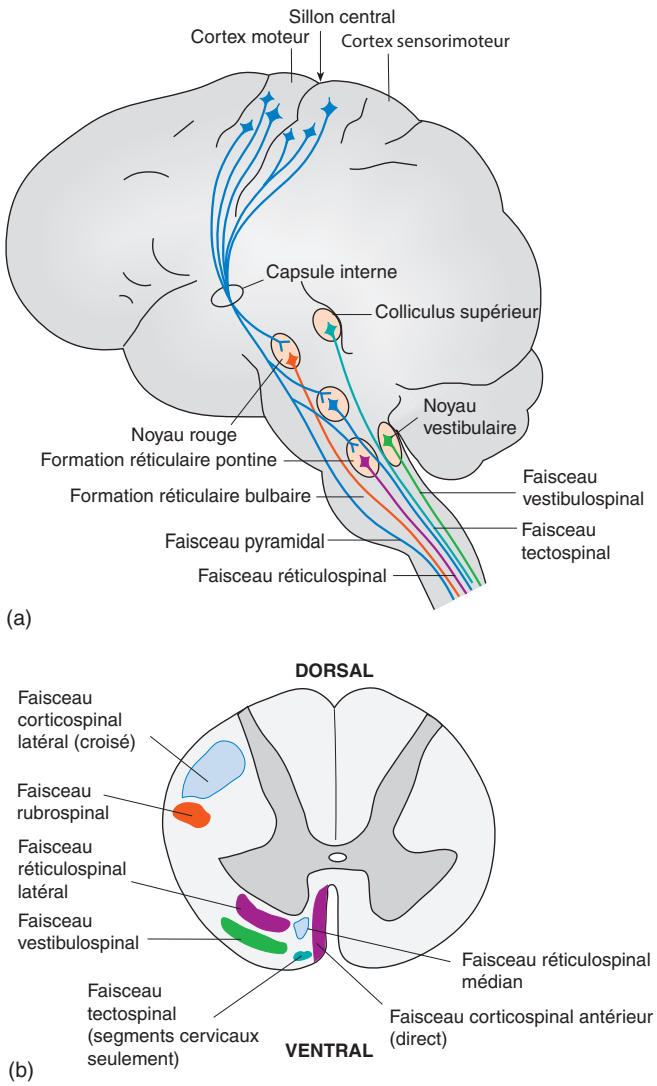


Figure 10.11 Principales voies motrices cérébrales. Le panneau (a) montre l'agencement des principales voies descendantes motrices et l'emplacement approximatif des principaux noyaux moteurs. Le panneau (b) montre la position des principales voies descendantes pyramidales et extrapyramidales dans la moelle épinière. (Redessiné à partir de la fig. 14.14 de P. Brodal (1997) *The central nervous system. Structure and function.* 2nd ed., Oxford University Press, New York.)

synapse avec les interneurones du côté ipsilatéral de la moelle. Les faisceaux vestibulospinaux sont concernés principalement dans l'activité des muscles extenseurs et sont importants dans le contrôle de la posture (ajustements en réponse aux signaux vestibulaires). Les lésions des faisceaux réticulospinaux ou vestibulospinaux affectent la capacité de maintenir une posture érigée normale.

Le noyau rouge est l'une des structures « extrapyramidales » les plus importantes. Il a une organisation topographique dans laquelle les membres supérieurs sont représentés dorso-médialement et les membres inférieurs ventro-latéralement. Il reçoit des afférences à la fois du cortex et du cervelet ainsi que du globus pallidus, qui est le principal noyau de sortie des ganglions de la base. Le **faisceau rubrospinal** relie le noyau rouge à la moelle (voir figure 10.11). Les fibres de ce faisceau décussent (croisent) puis se dirigent vers la moelle où elles se terminent dans la partie latérale de la matière grise. Certaines font un contact monosynaptique avec les motoneurones α, mais la plupart se terminent sur les interneurones qui excitent les motoneurones innervant les muscles fléchisseurs et extenseurs des membres controlatéraux. Les lésions du noyau rouge ou du tractus rubrospinal perturbent le contrôle des mouvements volontaires des membres, mais affectent relativement peu le contrôle de la posture.

Les faisceaux tectospinaux ont leur origine dans le tectum, qui forme le toit du quatrième ventricule et comprend les colliculi supérieur et inférieur (figure 10.12). Ces zones semblent concerner l'intégration de signaux visuels et auditifs et peuvent jouer un rôle dans l'orientation. Les faisceaux tectospinaux se projettent au niveau cervical de la moelle épinière. Leurs fibres sont croisées et se terminent sur des interneurones qui influencent les mouvements de la tête et des yeux.

En général, les trajets extrapyramidaux qui influencent les muscles axiaux (muscles du cou, du dos, de l'abdomen et du bassin) sont en grande partie croisés, alors que ceux qui influencent les muscles des membres ne sont généralement pas croisés. Cet agencement faciliterait le contrôle indépendant des membres et des muscles axiaux afin que la manipulation puisse se poursuivre pendant le maintien de la posture.

Noyaux moteurs des nerfs crâniens

Les circuits neuronaux de la moelle épinière ne sont responsables que de la motricité des parties du corps sous la partie supérieure du cou. Les mouvements de la tête, des yeux et des muscles du visage sont sous le contrôle des noyaux moteurs des nerfs crâniens (NC). Ceux-ci incluent les noyaux oculomoteurs (NC III), les noyaux moteurs des trijumeaux (NC V), les noyaux faciaux (NC VII) et les noyaux ambigus (NC X), qui innervent tous les muscles qui font partie d'un système de contrôle moteur bilatéral. La figure 10.12 illustre la position de ces noyaux dans le tronc cérébral. Les fibres de ces noyaux entrent en contact avec des interneurones dans le tronc cérébral qui sont probablement organisés de la même manière que ceux de la moelle épinière qui innervent les muscles axiaux et ceux des membres.

Faisceau corticospinal (pyramidal)

Le tractus corticospinal est traditionnellement décrit comme la voie prédominante pour le contrôle des mouvements des extrémités, fins, habiles et manipulateurs. Bien qu'il soit sans aucun doute d'une importance considérable, il est maintenant évident que beaucoup de ses actions semblent être dupliquées par le tractus rubrospinal, qui peut, si nécessaire, prendre en charge une partie de sa fonction motrice.

Le tractus corticospinal provient du cortex cérébral et descend dans la moelle épinière. Beaucoup de ses axones sont donc très longs. Environ 80 % des fibres croisent la ligne médiane

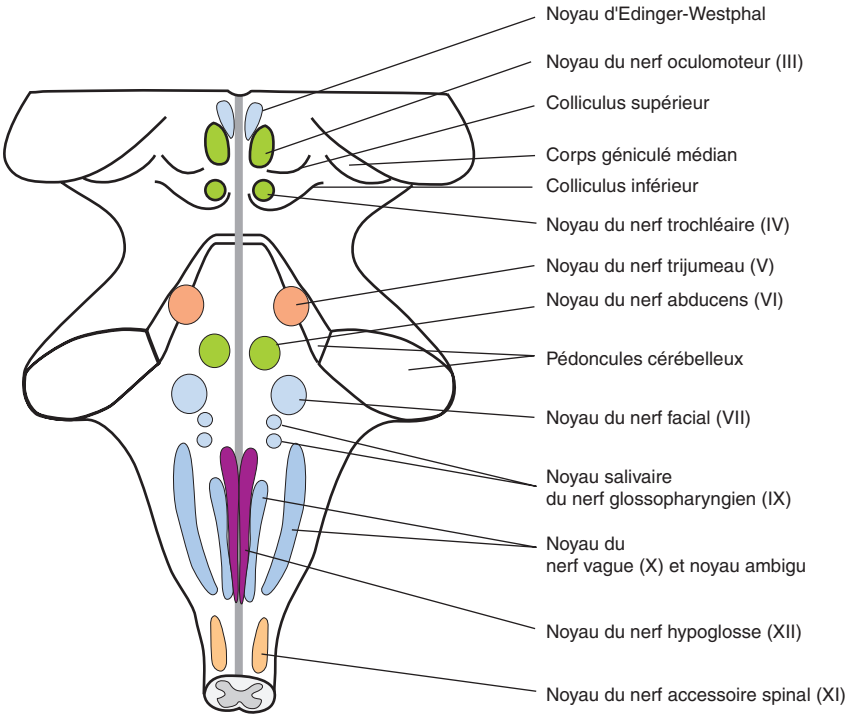


Figure 10.12 Vue dorsale du tronc cérébral humain montrant l'emplacement des noyaux moteurs des nerfs crâniens (NC). Le cervelet n'est pas montré, mais la position des pédoncules cérébelleux indique sa position approximative. Ce schéma ne montre pas les noyaux sensoriels.

lorsqu'elles traversent le bulbe rachidien (décussations pyramidales – voir figure 9.8) et forment le faisceau corticospinal latéral (faisceau pyramidal croisé) dans la moelle épinière. Les fibres non croisées forment le faisceau corticospinal antérieur (ou ventral ou faisceau pyramidal direct) et peuvent finalement croiser la ligne médiane au niveau médullaire. Lorsque les fibres du faisceau corticospinal passent au niveau du thalamus et des ganglions de la base, elles s'intègrent dans une lame de matière blanche appelée capsule interne (voir figures 9.6 et 9.7) et semblent particulièrement sensibles aux dommages dus à un accident vasculaire cérébral (AVC). Les dommages ischémiques résultants donnent lieu à une forme caractéristique de paralysie (voir encadré 10.1).

Les axones qui donnent naissance au faisceau pyramidal proviennent d'une large zone du cortex cérébral. Environ 40 % d'entre eux proviennent du cortex moteur ; le reste provient du lobe frontal ou du lobe pariétal. Le lobe pariétal fait partie du cortex sensorimoteur (ou somesthésique), et la fonction des fibres provenant de cette aire corticale pourrait fournir un rétrocontrôle de l'entrée sensorielle. Environ 3 % des fibres dans le faisceau pyramidal proviennent de grands neurones appelés **cellules de Betz**, qui étaient considérées comme censées donner naissance à l'ensemble du faisceau pyramidal. En fait, la grande majorité des fibres du faisceau corticospinal sont de petit diamètre et peuvent être soit myélinisées, soit amyéliniques. Ces fibres conduisent les impulsions nerveuses relativement lentement.

La plupart des axones pyramidaux font des synapses avec les interneurones de la moelle épinière controlatérale. Beaucoup envoient également des collatérales à d'autres régions du cerveau, comme le noyau rouge, les ganglions de la base, le thalamus et la formation réticulaire du tronc cérébral. Quelques-uns font un contact monosynaptique avec les motoneurones α et γ controlatéraux, en particulier ceux qui innervent les muscles des mains et des doigts, permettant une grande variété de mouvements. Chez les singes, les lésions du faisceau pyramidal résultent, par exemple, en une perte de la précision de la prise manuelle, bien que la force de la prise et les mouvements grossiers des membres et du tronc restent inchangés. Chez les personnes atteintes d'une lésion des faisceaux corticospinaux, par exemple à la suite d'un AVC, il existe relativement peu de déficits moteurs manifestes. Il y a cependant une faiblesse des muscles de la main et du doigt et un **signe de Babinski positif**. Il s'agit d'un réflexe pathologique dans lequel la stimulation de la plante du pied provoque une dorsiflexion du gros orteil (gros orteil tournant vers le haut) et une abduction des autres orteils. Chez les nourrissons de moins d'un an, stimuler la plante du pied entraîne également une dorsiflexion lente du gros orteil (voir figure 10.1.1 de l'encadré 10.1) et une diminution de l'inclinaison des plus petits orteils. Cela reflète l'immaturité du faisceau corticospinal chez les nourrissons. Cette réponse réflexe infantile évolue vers la réponse adulte entre 12 et 24 mois, avec une flexion plantaire des orteils (réflexe plantaire).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Résumé

L'activité des circuits neuronaux à l'intérieur de la moelle épinière est modifiée et affinée par des voies descendantes de contrôle moteur. Les faisceaux réticulospinaux influencent principalement les muscles du tronc et les parties proximales des membres, et sont importants pour le maintien de certaines postures. Les faisceaux vestibulospinaux se projettent sur les interneurones de la moelle épinière ipsilatérale qui contrôlent l'activité des muscles extenseurs et sont importants dans le maintien d'une posture érigée. Le noyau rouge reçoit des afférences du cortex, du cervelet et des ganglions de base.

10.8 Contrôle de la posture

Le maintien d'une position verticale stable est un processus actif. Les muscles squelettiques qui maintiennent la posture du corps (les muscles axiaux) fonctionnent en grande partie inconsciemment. Ils font constamment un petit ajustement l'un après l'autre pour permettre au corps de maintenir une position assise ou érigée malgré la force gravitationnelle constante. Lorsque nous nous tenons debout, notre centre de gravité doit se trouver au-dessus de la zone délimitée par nos pieds (polygone de sustentation). Si elle se trouve à l'extérieur, nous tomberons. En outre, tous les mouvements volontaires que nous réalisons doivent être accompagnés d'un ajustement postural pour compenser le décalage de notre centre de gravité. Les muscles posturaux maintiennent donc un certain niveau de tonus et sont dans un état constant de contraction sous-maximale. Il n'est donc pas surprenant que ces muscles contiennent une forte proportion de fibres à contraction lente (type 1) (voir chapitre 8).

Comme pour la plupart des types d'activité motrice, la planification d'une posture et son maintien dépendent d'un programme d'action central qui est ensuite modifié et régulé par des rétrocontrôles périphériques. Le programme de « commande » de cette action est assemblé au sein du SNC (en particulier les ganglions basaux, le tronc cérébral et la formation réticulaire), tandis que les informations provenant de quatre sources périphériques fournissent des rétrocontrôles. Ces sources d'informations sont :

- les récepteurs de pression des pieds ;
- le système vestibulaire ;
- les yeux ;
- les propriocepteurs du cou et de la colonne vertébrale.

Les trois dernières sources d'informations concernent la position de la tête par rapport à l'environnement, tandis que les récepteurs de pression des pieds transmettent des informations sur la répartition du poids par rapport au centre de gravité.

Récepteurs de pression des pieds

Il est très difficile de mener une étude mécanique détaillée de l'activité motrice chez les sujets humains, mais il est possible de la faire chez des animaux. En utilisant des préparations décérébrées (animaux dans lesquels le cortex cérébral a été enlevé), il a été possible de montrer une variété de mécanismes réflexes qui agissent à la fois pour maintenir la stabilité posturale et pour suivre le déplacement du centre de gravité. L'un d'entre eux est la **réaction de soutien positive**. Si l'animal est maintenu dans le vide et que la plante de l'une de ses pattes est pressée, il y a une extension réflexe du membre correspondant. Cette extension aide au support du poids du corps et on l'observe chez les nouveau-nés. De même, si le corps de l'animal est poussé vers la gauche, les changements de pression détectés par les pattes entraînent une extension des membres sur le côté gauche et une rétraction des membres droits afin de maintenir une position verticale. Si l'animal est poussé vers la droite, les membres du côté droit sont étendus. Cette réaction est un **balancement postural**.

Dans le **réflexe de redressement**, un animal décérébré placé sur le côté va déplacer ses membres et la tête pour tenter de se redresser. Dans ce cas, l'inégalité des sensations cutanées de pressions sur les deux côtés du corps déclenche cette activité réflexe. D'autres réflexes, qui contribuent au maintien de la posture, comprennent des réflexes de marche qui peuvent être démontrés chez les humains très facilement. Il est impossible de tomber intentionnellement en se penchant d'un côté, en avant ou en arrière. Une fois que le centre de gravité s'est déplacé au-delà d'un point critique, un réflexe de marche ou de saut se produira pour éviter la chute.

Rôle du système vestibulaire dans le contrôle de la posture

L'appareil vestibulaire est l'organe sensoriel qui détecte les stimuli liés à l'équilibre. Son anatomie et sa physiologie sont décrites au chapitre 16. Les modalités de stimulation des différentes cellules ciliées des maculas des utricules et des saccules informent le système nerveux sur la position de la tête par rapport à la verticale. Les changements soudains de l'orientation du corps dans l'espace suscitent des réflexes qui aident à maintenir l'équilibre et la posture. Les réflexes vestibulaires sont divisés en trois catégories : réflexes labyrinthiques toniques, réflexes de redressement labyrinthiques et réactions vestibulaires dynamiques.

- Les **réflexes toniques** sont provoqués par des changements dans l'orientation spatiale de la tête et entraînent des réponses spécifiques (contraction ou relaxation) des muscles extenseurs des membres. Le tonus extenseur est ainsi modifié de manière à maintenir une posture érigée.
- Les **réflexes de redressement labyrinthiques** agissent pour restaurer la position debout, par exemple lors d'une position inclinée. La première partie du corps à se replacer est toujours la tête, en réponse aux informations du système vestibulaire. Comme la tête prend une position anormale par rapport au reste du corps, d'autres réflexes (notamment les réflexes cervicaux, comme indiqué dans le paragraphe suivant) interviennent et le tronc suit le positionnement de la tête.
- Les **réflexes vestibulaires dynamiques** : comme les canaux semi-circulaires de l'appareil vestibulaire sont sensibles à l'accélération angulaire (voir chapitre 16), ils peuvent donner un avertissement préalable que l'on est sur le point de tomber et induire une action d'évitement prise par les pieds, comme dans le réflexe de marche.

Réflexes cervicaux

Le cou est très flexible et, pour cette raison, la position de la tête est presque indépendante de celle du corps. La tête possède ses propres mécanismes pour préserver une position constante dans l'espace, comme indiqué dans le paragraphe précédent. Il est donc important qu'il existe un mécanisme pour informer la tête et le corps de leurs positions relatives. C'est le rôle des propriocepteurs de la région cervicale. Les mouvements de la tête par rapport au corps entraînent un ensemble de mouvements réflexes des membres. Par exemple, si la tête est déplacée vers la gauche, les membres gauches s'étendent et les membres droits fléchissent pour restaurer l'axe de la tête vers la verticale. Ces réflexes modulent les réflexes d'étirement et de tension décrits précédemment pour ajuster la longueur et le tonus des groupes musculaires appropriés.

Rôle des informations visuelles dans le contrôle de la posture

Des informations concernant la position de la tête sont fournies autant par les yeux que par le système vestibulaire et les propriocepteurs du cou. Les informations visuelles sont utilisées pour effectuer des ajustements posturaux et des réponses appropriés. Le système visuel contient des neurones qui répondent spécifiquement à une image qui se déplace sur la rétine. Lorsque la tête se déplace par rapport à son environnement, la position relative des objets dans le champ visuel changera et cela stimulera ces neurones sensibles aux mouvements. Cette information est transmise au cerveau et utilisée pour compléter les informations provenant des canaux semi-circulaires. Lorsque les personnes dont le système vestibulaire est lésé ferment les yeux, elles ont tendance à vaciller et risquent de tomber.

Résumé

La tension dans les muscles axiaux est continuellement ajustée afin de maintenir et de modifier la posture. La « commande » de la posture requise est programmée au sein du SNC (en particulier les ganglions de la base) et modifiée en fonction des feedback du système vestibulaire, des yeux, des propriocepteurs cervicaux et vertébraux et des récepteurs de pression cutanés. L'ajustement de la posture et la prévention des chutes sont facilités par diverses réactions réflexes comme la réaction de soutien positive, les réflexes de redressement et de marche. L'appareil vestibulaire fournit des informations concernant la position de la tête par rapport à la verticale. Les réflexes vestibulaires, provoqués par des changements soudains de la position corporelle, aident au maintien de la posture. Les propriocepteurs du cou et de la colonne vertébrale fournissent des informations sur les positions de la tête et du corps l'une par rapport à l'autre.

10.9 Mouvements intentionnels

Ce chapitre a jusqu'ici en majeure partie été consacré aux mouvements dépendant principalement des réflexes. Cependant, tout au long de la vie, nous effectuons une foule de mouvements qui sont volontaires et dirigé vers un but. Les régions du cerveau qui ont une importance particulière dans l'initiation et l'affinement de ces mouvements sont les régions motrices du cortex cérébral, du cervelet et des ganglions de la base.

Cortex moteur – son organisation et ses fonctions

Il y a plus de 120 ans, il a été constaté que la stimulation électrique de certaines zones du cortex cérébral des chiens pouvait provoquer des mouvements des membres controlatéraux. Les travaux ultérieurs de W. Penfield et de ses collègues dans les années 1930 ont montré que la stimulation du **gyrus précentral** du cortex cérébral provoquait des contractions des muscles controlatéraux chez des sujets humains conscients. Ils ont ensuite établi l'emplacement exact des zones du cortex dont la stimulation provoque des mouvements coordonnés.

Trois régions motrices importantes sont reconnues dans le cortex :

1. Le cortex moteur primaire (MI, également appelé aire 4 de Brodmann) est situé dans le lobe frontal du cerveau au-devant de l'aire somatosensorielle primaire du lobe pariétal. Elle s'étend dans la profondeur du sillon central (scissure de Rolando), sur le bord médian de l'hémisphère et un peu au-delà du gyrus précentral.
2. Le cortex prémoteur (PMA ou aire 6 de Brodmann) est situé devant le cortex moteur primaire.
3. Le cortex moteur secondaire (également appelé cortex moteur supplémentaire ou SMA, ou MII ou aires 6 et 8 de Brodmann) se situe à l'avant de la **zone prémotrice**.

Les aires motrices primaires et secondaires possèdent aussi, toutes les deux, une projection sensorielle de la périphérie du corps, parfois appelée cortex sensorimoteur. La figure 10.13 montre les positions des aires sensorielles et motrices du cortex cérébral.

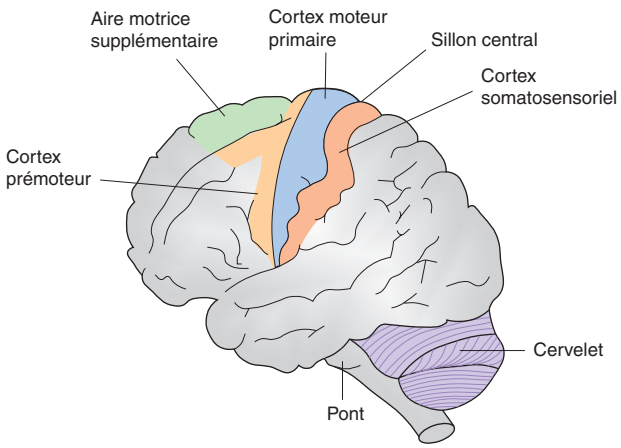


Figure 10.13 Emplacement des aires motrices du cortex cérébral vu du côté gauche.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Organisation somatotopique du cortex moteur

Des observations expérimentales utilisant diverses méthodes (stimulation directe du cerveau exposé, imagerie par résonance magnétique fonctionnelle [IRMf] et stimulation transcrânienne) ont permis de préciser que les aires corticales primaires et secondaires sont disposées en **carte somatotopique** (les différentes régions corporelles sont représentées par des zones spécifiques du cortex). Le cortex somatosensoriel a une organisation somatotopique similaire. La représentation motrice du corps dans le cortex moteur primaire est illustrée à la figure 10.14. Il est évident que ces zones du corps avec des capacités motrices particulièrement raffinées et complexes, comme les doigts, les lèvres et la langue, ont une représentation dans le cortex moteur primaire disproportionnée par rapport à celles comme le tronc dont le contrôle moteur est moins précis.

Alors que les stimuli appliqués à la surface du cortex moteur primaire évoquent des mouvements controlatéraux distincts qui impliquent plusieurs muscles, la microstimulation (c'est-à-dire une stimulation très localisée) dans le cortex lui-même peut provoquer le mouvement de muscles uniques. Le cortex moteur se compose d'un ensemble de zones se chevauchant qui contrôlent l'activité motrice de muscles ou de groupes musculaires spécifiques. Tandis que le cortex moteur primaire contrôle les muscles du côté opposé du corps, le cortex moteur secondaire contrôle les muscles des deux côtés, et sa stimulation peut provoquer une vocalisation ou des mouvements posturaux complexes. La représentation ordonnée des parties du corps dans le cortex moteur est clairement illustrée chez les patients souffrant d'une forme d'épilepsie connue sous le nom d'épilepsie jacksonienne (d'après le neurologue Hughlings Jackson). Les convulsions jacksoniennes se caractérisent par des secousses qui commencent à une extrémité comme la pointe d'un doigt, puis suivent une « marche » progressive et systématique : après la secousse initiale, survient un mouvement clonique du doigt, suivi de mouvements de la main, puis du bras. Le processus peut aboutir à une convulsion généralisée. Cette progression des mouvements anormaux reflète la diffusion corticale de l'excitation partant du point où l'hyperactivité a commencé (foyer épileptique).

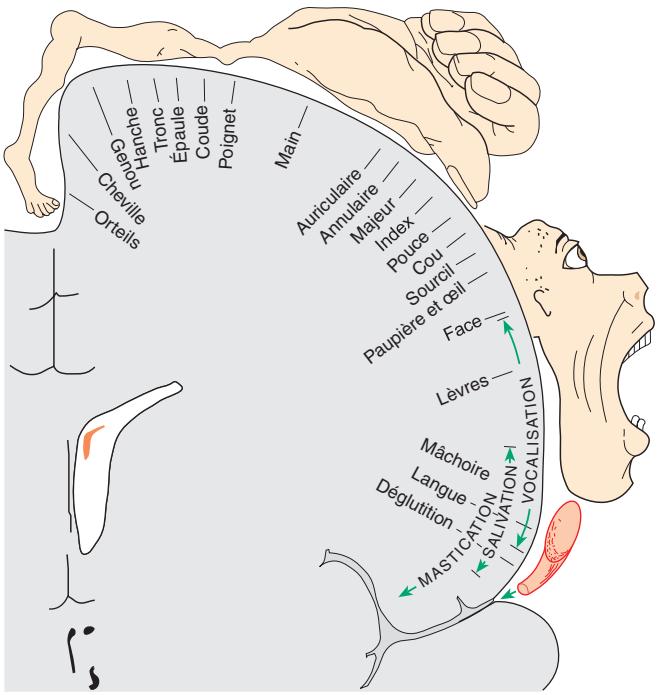


Figure 10.14 Organisation somatotopique du cortex moteur (homunculus moteur) montrant la taille relative des régions représentant différentes parties du corps. Noter la grande représentation du visage, de la langue et de la main par rapport à celle du tronc et des jambes. (Redessiné à partir de P. Brodal (1997) *The central nervous system. Structure and function.* 2nd ed., Oxford University Press, New York.)

Connexions du cortex moteur

Projections du cortex moteur

Le faisceau corticospinal (ou pyramidal) décrit plus haut est l'une des voies principales par lesquelles les signaux moteurs sont transmis du cortex moteur aux motoneurones de la moelle épinière. Néanmoins, les faisceaux extrapyramidaux contribuent également aux projections du cortex moteur vers la moelle épinière. Le tractus pyramidal lui-même contribue à ces voies extrapyramidales via de nombreuses collatérales, qui quittent le faisceau dans le cerveau (voir figure 10.11). En effet, chaque fois qu'un signal est transmis à la moelle épinière pour provoquer un mouvement, ces autres zones cérébrales reçoivent de forts signaux du faisceau pyramidal.

Connexions vers le cortex moteur

Les aires motrices du cortex cérébral sont interconnectées et reçoivent des entrées d'un certain nombre d'autres régions. L'apport sensoriel le plus important est le système somatosensoriel (ou somesthésique). Les informations atteignent les aires motrices du cortex cérébral, soit directement à partir du thalamus, soit indirectement par le cortex somatosensoriel du gyrus postcentral. Le cortex pariétal postérieur envoie à la fois des informations visuelles et somatosensorielles aux aires motrices. Le cervelet et les ganglions de la base transmettent également des afférences au cortex moteur par l'intermédiaire des noyaux thalamiques ventrolatéraux et ventraux antérieurs. Le diagramme schématique de la figure 10.15 illustre les connexions entre ces voies.

Les cellules pyramidales du cortex moteur reçoivent des informations provenant d'un large éventail de modalités sensorielles, comprenant les récepteurs articulaires, les organes tendineux, les récepteurs cutanés et les fuseaux. On pense que l'intégration de ces informations provenant de la peau et des muscles est effectuée dans le cortex moteur et sert à améliorer les mouvements de saisie, de contact ou de manipulation. Le cortex moteur est également censé être impliqué dans la génération de « commandes de force » vers les muscles utilisés pour contrer des charges particulières. Ces commandes ajustent la force générée pour qu'elle corresponde à celle de la charge sur la base des informations provenant des récepteurs cutanés de pression et des organes tendineux de Golgi. Ainsi, les fréquences de décharge des cellules pyramidales pendant un mouvement volontaire sont certainement bien corrélées avec la force nécessaire à production du mouvement.

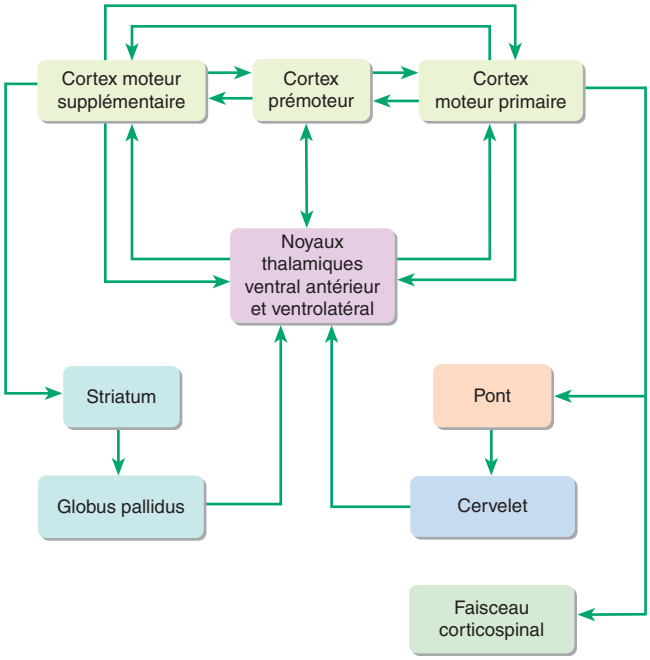


Figure 10.15 Schéma des principales connexions des aires motrices du cortex cérébral avec les principales structures sous-corticales.

Rôle des aires motrices dans la programmation des mouvements

Pour qu'un mouvement volontaire ait lieu, un schéma d'impulsions neuronales approprié doit d'abord être généré. Celui-ci relie le programme initial pour effectuer le mouvement à l'exécution du mouvement lui-même. Bien que les mécanismes sous-jacents à la génération de ces modèles ne soient pas connus, certaines informations concernant les types d'activité neuronale qui précèdent un mouvement ont été obtenues lors d'études sur des sujets humains conscients.

Si un sujet est invité à faire un mouvement volontaire comme celui de plier un doigt, une électrode placée sur le cortex cérébral peut enregistrer, environ 800 ms avant le début du mouvement, un potentiel négatif à croissance lente, appelé le « potentiel de préparation ». Ce potentiel est particulièrement associé à la zone prémotrice. Au fur et à mesure que le mouvement se déroule, l'électrode enregistre une série de potentiels plus rapides qui sont particulièrement prononcés sur les zones motrices controlatérales et reflètent probablement leur implication dans l'exécution du mouvement.

Le débit sanguin vers le cortex moteur supplémentaire augmente avant et pendant les mouvements volontaires complexes (figure 10.16). Cela suggère également pour cette région un rôle de « commande centrale » dans la planification ou la programmation des actions ainsi que leur exécution. L'activité motrice est en partie relayée par des connexions directes corticospinales. De plus, il a été également démontré que certains neurones corticospinaux déchargent avant et pendant un mouvement (figure 10.17).

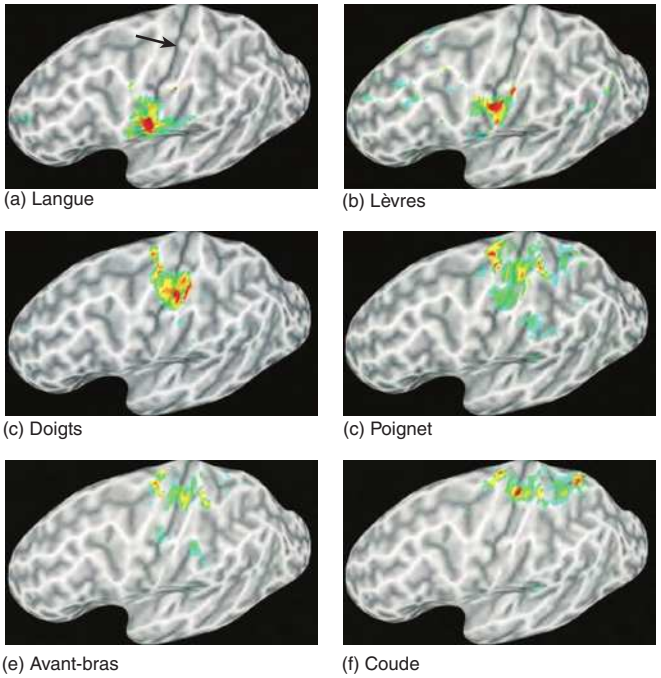


Figure 10.16 Aires du cortex cérébral gauche qui sont activées pendant des mouvements simples. La zone grise représente le cortex gauche et les zones colorées montrent l'augmentation locale du flux sanguin qui se produit pour les parties du corps indiquées. Le changement de couleur du bleu au rouge indique des niveaux croissants de circulation sanguine locale. Le sillon central est clairement indiqué par la flèche dans le panneau (a). Les tâches motrices étaient les suivantes. (a) La langue a été déplacée d'avant en arrière dans la bouche sans bouger les lèvres ou la mâchoire. (b) Les lèvres étaient alternativement pincées vers l'avant et tirées en arrière sur les dents. (c) Les doigts de la main droite étaient fléchis l'un vers l'autre et ensuite étendus. (d) Le poignet a été fléchi puis étendu. (e) Rotations de l'avant-bras lors de supination et pronation de la main. (f) Flexions et extensions répétées du coude. Noter la similitude entre les zones activées et la carte somatotopique montrée à la figure 10.14 avec l'implication supplémentaire de zones en dehors du cortex moteur primaire. (Source : données de la fig. 2 de J.D. Meier et al. (2008) *Journal of Neurophysiology* 100, 1800–12.)

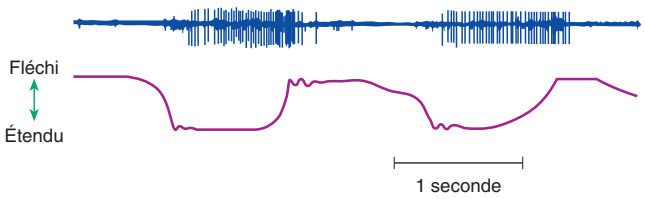


Figure 10.17 Modèle de réponse d'un neurone du faisceau pyramidal avant et pendant la flexion volontaire du poignet. L'expérience a été effectuée sur un singe entraîné et montre que les fibres pyramidales déchargent *avant* le début de la flexion du poignet. (D'après les données de la fig. 6 de E.V. Evarts (1968) *Journal of Neurophysiology* 31, 14–27.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Effets des lésions du cortex moteur

Les zones motrices du cortex sont souvent endommagées par des AVC (ce qui entraîne une perte de l'approvisionnement sanguin du cortex) et les muscles contrôlés par la région endommagée montrent une perte de certaines fonctions (voir encadré 10.1). Plutôt qu'une perte totale de mouvement, il y a une perte du contrôle volontaire des mouvements fins, une maladresse, une lenteur de mouvement et une réticence à utiliser les muscles affectés.

Les lésions de certaines parties du cortex moteur (en particulier les aires supplémentaires et prémotrices) dégradent la capacité de préparer des mouvements volontaires, ce qui donne lieu à des apraxies dans lesquelles les patients affectés sont incapables d'effectuer des mouvements complexes tout en conservant à la fois la sensation et la capacité d'effectuer des mouvements simples.

De nombreux AVC causent des dommages non seulement au cortex moteur primaire, mais aussi aux zones sensorimotrices antérieures et postérieures. Ces zones envoient des signaux inhibiteurs aux motoneurones médullaire via les voies extrapyramidales. Lorsque ces aires sensorielles sont endommagées, il existe une baisse de cette inhibition qui peut entraîner l'apparition de spasmes dans les muscles controlatéraux. Le spasme est particulièrement intense si les ganglions de la base sont également endommagés, car de forts signaux d'inhibition sont transmis par ces ganglions, comme on le verra plus loin dans ce chapitre.

Résumé

Le cortex cérébral contient des zones motrices dans lesquelles la stimulation des neurones provoque des mouvements controlatéraux. Les aires primaires et secondaires sont organisées selon des cartes somatotopiques de telle sorte que les zones du corps qui sont capables de mouvements particulièrement fins et complexes ont une superficie de représentation disproportionnée.

Les projections du cortex moteur vers la moelle épinière empruntent les voies corticospinales (pyramidales) et extrapyramidales. Le cortex moteur envoie également de nombreuses collatérales aux ganglions de base, au cervelet et au tronc cérébral. Les aires motrices reçoivent des entrées de nombreuses sources. L'apport sensoriel prédominant provient du système somatosensoriel, qui reçoit des informations provenant du thalamus. Des informations différentes proviennent aussi du système visuel, du cervelet et des ganglions de la base. Ces informations afférentes sont utilisées pour affiner les mouvements, en particulier pour faire correspondre la force générée par les groupes musculaires à la charge donnée. Le cortex moteur secondaire jouerait un rôle dans la programmation des mouvements.

Lorsque les aires motrices du cortex cérébral sont endommagées par des AVC, les muscles contrôlés par ces aires endommagées montrent une perte de fonction. Cependant, la récupération est souvent bonne, et il ne persiste qu'une maladresse et une perte du contrôle musculaire fin. Les lésions des aires secondaires et prémotrices peuvent entraîner une apraxie, une perte de la capacité de se préparer à un mouvement volontaire, bien que la capacité d'exécuter des mouvements simples soit conservée.

10.10 Rôle du cervelet dans le contrôle moteur

La stimulation électrique du cervelet ne provoque ni sensation, ni mouvement significatif. Cependant, une lésion de cette zone du cerveau est associée à des anomalies sévères de la fonction motrice. Le cervelet semble jouer un rôle particulièrement important dans la coordination des mécanismes posturaux et dans le contrôle des activités musculaires rapides telles que la course, la pratique d'un instrument de musique et la dactylographie.

Structures anatomiques du cervelet

Le cervelet (le « petit cerveau ») est situé derrière le pont et le bulbe et se trouve sous les lobes occipitaux des hémisphères cérébraux (voir figures 9.3 et 10.13). Le cervelet est habituellement subdivisé en deux grands lobes, les lobes antérieur et postérieur, séparés par la fissure primaire, comme le montre la figure 10.18. Ces lobes sont subdivisés en neuf lobules orientés transversalement, dont chacun est plié extensivement, les plis étant appelés folia. Le lobe floculonodulaire est une petite structure en forme d'hélice, située caudalement par rapport aux lobes principaux, dissimulée par le corps principal du cervelet. Le long de la ligne médiane se trouve le vermis, à partir duquel les hémisphères cérébelleux s'étendent latéralement.

Comme le cortex cérébral, le cervelet est composé d'une fine couche externe de matière grise, le cortex cérébelleux, et de la substance blanche interne. À l'intérieur de la matière blanche se trouvent des paires de noyaux cérébelleux profonds : noyaux dentelés (les plus latéraux), globuleux, emboliformes et fastigiaux (les plus médians). Ces noyaux reçoivent des afférences du cortex cérébelleux ainsi que des informations sensorielles par les voies spinocérébelleuses. Les faisceaux efférents des lobes antérieur et postérieur du cervelet partent des noyaux cérébelleux. Le floculus et le nodule envoient des fibres efférentes aux noyaux vestibulaires latéraux (noyaux de Deiter).

Le cervelet est rattaché au tronc cérébral par des fibres nerveuses qui constituent les trois paires de **pédoncules cérébelleux** : pédoncules inférieurs, moyens et supérieurs. Les pédoncules inférieurs relient le cervelet à la moelle et contiennent les fibres afférentes transmettant les informations sensorielles provenant des propriocepteurs musculaires et des noyaux vestibulaires. Ceux-ci informent le cervelet sur la position des membres et l'état d'équilibre du corps entier. Le cervelet reçoit des informations du pont concernant les activités motrices volontaires initiées par le cortex moteur via les pédoncules cérébelleux moyens. Les pédoncules cérébelleux supérieurs relient le cervelet et le mésencéphale. Les fibres de ces pédoncules proviennent des neurones des noyaux cérébelleux profonds et communiquent avec le cortex moteur via le thalamus (le cervelet n'a pas de lien direct avec le cortex cérébral). Contrairement au cortex cérébral, les deux moitiés du cervelet contrôlent et reçoivent les informations des muscles du côté ipsilatéral du corps.

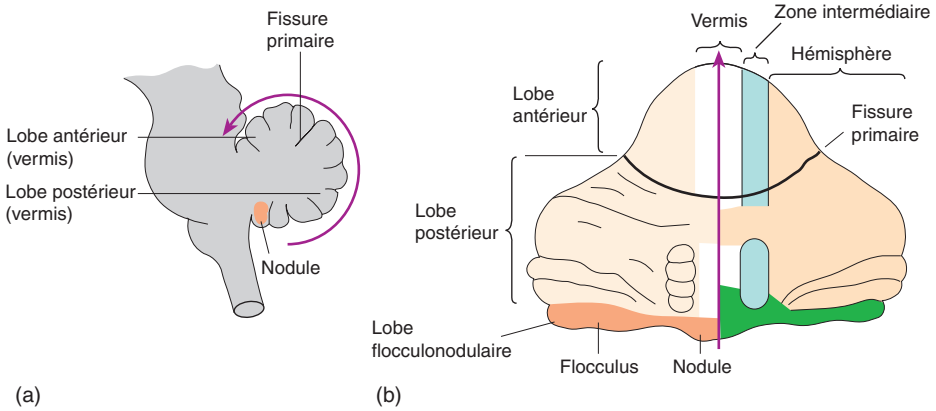


Figure 10.18 Lobes principaux du cervelet. Le panneau (a) montre une vue en coupe du tronc cérébral et du cervelet. Le panneau (b) montre la surface du cervelet « déplié » le long de l'axe de la flèche indiquée en (a). La moitié droite indique les zones qui reçoivent des projections du cortex moteur (le néocervelet : orange), du système vestibulaire (le vestibulocervelet : vert) et la moelle épinière (le spinocervelet : blanc). Dans la zone intermédiaire (turquoise), les afférences du cortex moteur et de la moelle épinière se chevauchent.

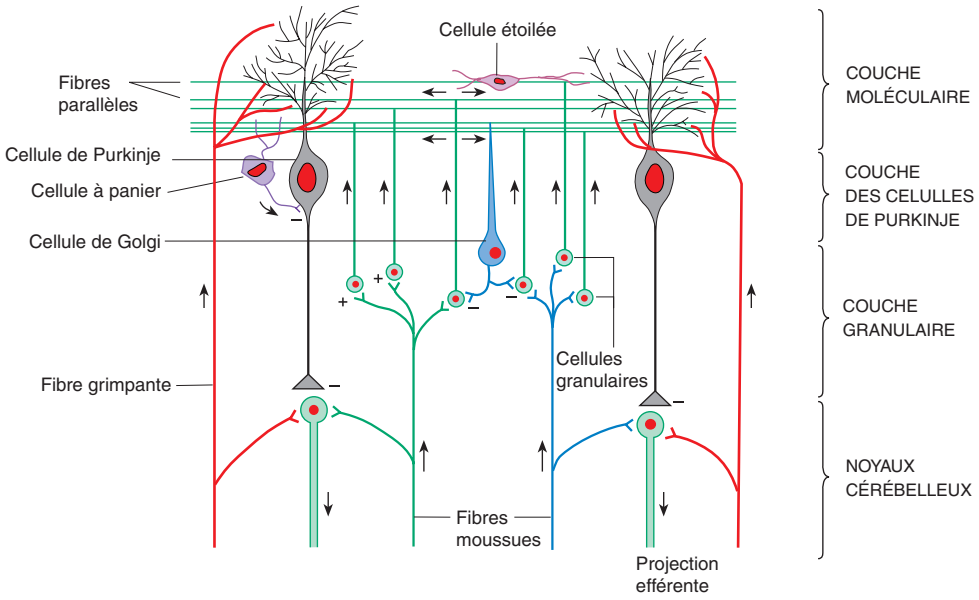


Figure 10.19 Organisation neuronale du cortex cérébelleux. Les cellules à panier, les cellules de Golgi et les cellules stellaires sont des interneurones inhibiteurs. Le symbole négatif représente l'effet inhibiteur des cellules de Purkinje sur les neurones des noyaux cérébelleux profonds. Les flèches indiquent la direction du flux d'information.

Organisation cellulaire du cortex cérébelleux

Le cortex cérébelleux est en grande partie uniforme dans sa structure qui consiste en trois couches de cellules : couches granulaires, moléculaires et couche de cellules de Purkinje. L'organisation fonctionnelle du cortex cérébelleux est relativement simple et est illustrée dans la figure 10.19. Les cellules les plus importantes du cortex cérébelleux sont les cellules de Purkinje de la couche intermédiaire. Un cervelet humain contient environ 15 millions de cellules de Purkinje, chacune possédant un arbre dendritique extrêmement ramifié (voir figure 9.16b). Les axones des cellules de Purkinje forment les seules projections du cortex cérébelleux vers les noyaux profonds et les noyaux vestibulaires. L'action des cellules de Purkinje est uniquement inhibitrice, le neurotransmetteur étant le GABA.

Les afférences du cortex cérébelleux sont de deux types : fibres grimpantes et fibres moussues. Les **fibres grimpantes** proviennent des olives bulbaires inférieures et forment une partie des faisceaux olivocérébelleux, qui traversent la ligne médiane et entrent dans le cervelet par le pédoncule cérébelleux inférieur controlatéral. Les **fibres moussues** constituent la plus grande proportion des afférences du cortex cérébelleux. Les fibres moussues envoient des collatérales vers les noyaux profonds avant

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

d'atteindre la couche granulaire du cortex où elles se ramifient pour former des synapses avec les dendrites de nombreuses cellules granuleuses. Ces dernières, à leur tour, donnent naissance aux **fibres parallèles**, qui font synapse avec les dendrites des cellules de Purkinje.

Les fibres grimpantes excitent les cellules de Purkinje tandis que les fibres moussues excitent les cellules granulaires qui, à leur tour, exciteront les cellules de Purkinje via les fibres parallèles. Tous les autres types de cellules dans le cortex cérébelleux sont inhibiteurs. Les cellules à panier et les cellules stellaires inhibent les cellules de Purkinje, tandis que les cellules de Golgi inhibent les cellules granuleuses et réduisent ainsi l'excitation des cellules de Purkinje. Les cellules de Purkinje exercent une inhibition tonique de l'activité des neurones des noyaux cérébelleux profonds. Comme les axones des cellules de Purkinje sont les seules projections du cortex cérébelleux, toutes les afférences excitatrices du cervelet seront converties en inhibition après une ou deux synapses. Cela a pour effet de limiter l'influence excitatrice d'une afférence cérébelleuse et de permettre aux neurones des noyaux cérébelleux profonds de traiter une nouvelle afférence. Cet « effacement » des afférences serait important pour la participation du cervelet dans les mouvements rapides.

Afférences cérébelleuses

Le cervelet reçoit des informations du cortex moteur, du système vestibulaire et des proprioré cepteurs via les voies cortico-cérébelleuse, vestibulocérébelleuse, réticulocérébelleuse et spinocérébelleuse. Les faisceaux corticocérébelleux proviennent principalement du cortex moteur (mais aussi d'autres aires corticales) et passent par les noyaux pontins cérébelleux puis par les faisceaux pontocérébelleux. Cette voie informerait le cervelet sur des mouvements programmés.

Les signaux sensoriels provenant des fuseaux musculaires, des organes tendineux, des récepteurs tactiles cutanés et des récepteurs articulaires sont directement reçus par le cervelet via les voies spinocérébelleuses ventrale et dorsale. Ces signaux informent le cervelet, à chaque instant, sur l'état des muscles et des articulations. Toutes ces informations atteignent le cortex cérébelleux par l'intermédiaire des fibres moussues, qui font des synapses excitatrices avec les cellules granuleuses qui ensuite excitent les cellules de Purkinje par leurs fibres parallèles (voir figure 10.19).

Les fibres grimpantes proviennent de l'olive inférieure, un noyau important du bulbe ventral. Les neurones de l'olive inférieure reçoivent des informations d'un certain nombre de sources, comprenant le cortex moteur et les faisceaux spino-olivaires qui transmettent des informations des récepteurs cutanés et des propriocepteurs musculaires et articulaires. Les fibres grimpantes font directement des synapses excitatrices avec les dendrites des cellules de Purkinje.

Les signaux provenant des voies spinocérébelleuses sont organisés en cartes somatotopiques : il existe deux cartes du corps dans le cortex cérébelleux, l'une dans le lobe antérieur et l'autre dans le lobe postérieur (figure 10.20). La tête étant face à la fissure primaire dans chacune de ces cartes, les deux cartes sont inversées l'une par rapport à l'autre. Les signaux provenant du cortex moteur sont également organisés en cartes somatotopiques et se projettent sur les points correspondants des cartes sensorielles du cervelet.

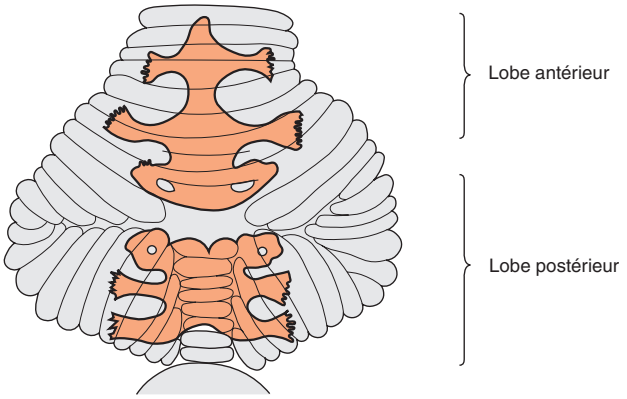


Figure 10.20 Cartes somatotopiques dans les lobes antérieur et postérieur du cervelet.

Efférences cérébelleuses

Les neurones dont les axones sortent du cervelet se situent dans les noyaux cérébelleux profonds. Les neurones des noyaux cérébelleux reçoivent des synapses inhibitrices des cellules de Purkinje et des synapses excitatrices des collatérales des fibres moussues et grimpantes. Les efférences cérébelleuses sont donc le résultat de l'interaction entre les entrées excitatrices et inhibitrices sur les noyaux.

Des cartes topographiques de la musculature périphérique peuvent être mises en évidence dans les noyaux cérébelleux. Les neurones du noyau dentelé se projettent sur les neurones du thalamus controlatéral en empruntant le pédoncule cérébelleux supérieur. Du thalamus, des neurones se projettent vers les cortex prémoteur et moteur primaire, où ils influencent la planification et l'initiation des mouvements volontaires. Les principales voies de sortie des noyaux cérébelleux sont illustrées dans la figure 10.21. Le noyau rouge donne naissance au faisceau rubrospinal qui est particulièrement important dans le contrôle des muscles proximaux des membres. Les neurones du noyau fastigial se projettent sur les noyaux vestibulaires et la formation réticulaire pontine et bulbaire qui, à leur tour, engendrent respectivement les faisceaux vestibulospinaux et réticulospinaux.

Comment le cervelet contribue-t-il au contrôle des mouvements volontaires ?

Bien que l'architecture neuronale du cervelet soit relativement bien comprise, les fonctions du cervelet sont moins évidentes. Une grande partie de nos informations concernant son rôle dans le contrôle moteur a été obtenue à partir des répercussions des lésions et d'autres dommages cérébelleux, des effets de stimulations expérimentales et de l'enregistrement des neurones

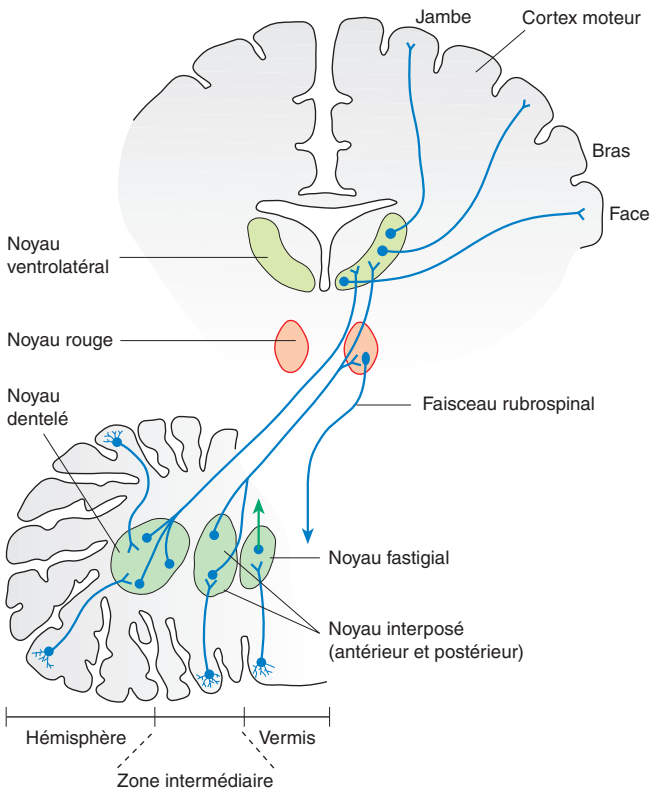


Figure 10.21 Connexions afférentes vers le cervelet. Les neurones de Purkinje du cortex cérébelleux se projettent vers les noyaux cérébelleux profonds. Le noyau interposé (nucleus interpositus) est inhibé par les cellules de Purkinje de la zone intermédiaire du cervelet. Les cellules de Purkinje qui innervent le noyau fastigial se trouvent dans la zone médiane du cervelet. Les neurones des noyaux dentelés et interposés se projettent vers le cortex cérébral via le noyau ventrobasal du thalamus et envoient des collatérales vers le noyau rouge. (Redessiné à partir de la fig. 14.14 de P. Brodal (2004) *The central nervous system. Structure and function*. 3rd ed., Oxford University Press, New York.)

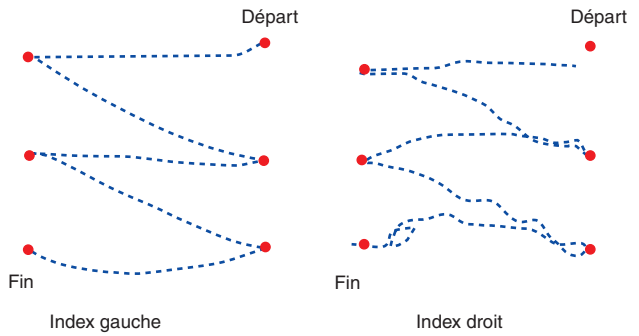


Figure 10.22 Enregistrements illustrant l'ataxie cérébelleuse. Dans cette tâche, une lumière clignotante a été fixée à chaque index et il a été demandé au sujet de tracer un chemin aussi précisément que possible entre deux ensembles de trois lumières espacées de 75 cm d'intervalle (représentées ici par les cercles rouges). Le mouvement a été enregistré sur un film photographique. Le patient, qui avait une lésion cérébelleuse droite, a eu de grandes difficultés à tracer le chemin avec la main droite mais pas de difficulté avec la gauche.

cérébelleux. On pense maintenant que le rôle principal du cervelet consiste à compléter et corréler les activités des autres zones motrices. Plus précisément, il semble jouer un rôle dans le contrôle de la posture et la correction des mouvements rapides initiés par le cortex cérébral. Le cervelet peut également contribuer à certaines formes d'apprentissage moteur, car la fréquence des impulsions nerveuses dans les fibres grimpantes a été montrée comme doublée lorsqu'un singe apprend une nouvelle tâche.

Les lésions du cervelet postérieur entraînent une altération de la coordination posturale qui est similaire à celle observée lorsque l'appareil vestibulaire est endommagé. Par exemple, un patient atteint d'une lésion dans cette zone se sentira vertigineux et aura des difficultés à se tenir debout, et peut développer une démarche chancelante (**ataxie cérébelleuse**). Les dommages causés dans d'autres régions du cervelet produisent une altération plus généralisée du contrôle musculaire. L'ataxie est à nouveau un problème, mais associée à une diminution du tonus musculaire (**hypotonie**) et à un manque de coordination (**asynergie**). La figure 10.22 montre un exemple de contrôle moteur altéré chez un patient souffrant d'une ataxie cérébelleuse droite. On a demandé au patient de tracer un chemin entre un ensemble de lumières avec l'index de chaque main. L'index gauche, qui n'a pas été affecté, complète la tâche avec facilité, mais l'index droit trace le chemin d'une manière très incertaine, avec un tremblement évident.

Le cervelet exerce son contrôle sur l'activité motrice à chaque instant, en utilisant des informations sensorielles (notamment des proprioceptеurs) pour surveiller la position du corps, la tension et la longueur musculaires. Les entrées du cortex moteur vers le cervelet informent le cervelet d'un mouvement prévu avant son début. Les informations sensorielles concernant l'évolution du mouvement seront ensuite reçues continuellement par le cervelet par les voies spinocérébelleuses. Ces informations sont traitées par le cervelet pour générer un signal d'erreur, qui est envoyé au cortex afin que le mouvement puisse être ajusté et répondre aux conditions précises de la situation. Le cervelet lui-même n'a pas de lien direct avec les motoneurones spinaux et exerce donc son effet sur la performance motrice indirectement.

Une grande partie de la maladresse motrice observée chez les patients atteints de lésions cérébelleuses semble être le résultat d'une lenteur de la réponse aux informations sensorielles concernant la progression du mouvement. Il y a souvent un tremblement intentionnel précédant des mouvements intentionnels, dans lesquels le mouvement semble osciller autour de la position recherchée, ou le mouvement peut dépasser l'objet que le patient veut atteindre, comme dans l'exemple illustré dans la figure 10.22. Le discours peut également devenir staccato (détachement des syllabes), plus laborieux et moins « automatique ». En général, les patients atteints de dommages cérébelleux semblent nécessiter un contrôle conscient de mouvements qui requièrent normalement peu de concentration. Cela peut être dû au fait que le cervelet joue un rôle dans l'apprentissage des compétences motrices complexes.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Résumé

Le cervelet est situé derrière le pont et le bulbe et fait saillie sous les lobes occipitaux. Il est attaché au tronc cérébral par des fibres nerveuses qui constituent trois paires de pédoncules cérébelleux. Le cervelet reçoit des informations sur les mouvements prévus par les voies corticocérébelleuses.

Le cervelet est divisé en lobes antérieur, postérieur et flocculonodulaire. Il est composé d'une couche corticale externe de matière grise et d'une couche interne de matière blanche dans laquelle se trouvent les noyaux cérébelleux profonds. Le circuit neuronal interne du cortex cérébelleux est largement uniforme, comprenant trois couches de cellules : couches granulaire, moléculaire et de cellule de Purkinje.

Les afférences cérébelleuses sont constituées de fibres grimpantes et de fibres moussues. Les fibres grimpantes proviennent de l'olive bulbaire inférieure et font des synapses excitatrices avec les dendrites des cellules de Purkinje. Les fibres moussues forment la majeure partie des afférences cérébelleuses et excitent indirectement les cellules de Purkinje par l'intermédiaire des fibres parallèles des cellules granulaires.

Les efférences cérébelleuses proviennent des noyaux profonds et se dirigent vers les noyaux thalamiques (et de là au cortex moteur), le noyau rouge, les noyaux vestibulaires, le pont et le bulbe. Le cervelet joue un rôle essentiel dans la coordination des mécanismes posturaux et le contrôle des activités musculaires rapides en complétant et corrélant les activités d'autres zones motrices. Les lésions du cervelet peuvent entraîner des vertiges et des troubles posturaux ou une perte de contrôle musculaire plus généralisée comportant un tremblement intentionnel, une maladresse et une difficulté de parole.

10.11 Ganglions de la base

Les ganglions de base sont les noyaux profonds des hémisphères cérébraux. Ils se composent du **noyau caudé** et du **putamen** (appelés collectivement le **striatum**), du **globus pallidus** et du **claustrum**. Le putamen et le globus pallidus sont séparés du noyau caudé par la capsule interne. Fonctionnellement, les ganglions de la base sont associés aux **noyaux subthalamiques**, à la **substantia nigra** mésencéphalique (de nombreuses cellules sont pigmentées avec de la mélanine) et au **noyau rouge**. Les figures 10.23 et 10.24 montrent l'emplacement de ces structures dans le cerveau.

Les ganglions de la base forment un lien sous-cortical important entre les lobes frontaux et le cortex moteur. Leur importance dans le contrôle moteur est évidente du fait des graves perturbations des mouvements observées chez les patients atteints de lésions des ganglions de la base. Ces structures profondes sont cependant peu accessibles aux études expérimentales, et une compréhension précise de leurs actions doit encore émerger.

Connexions afférentes et efférentes des ganglions de la base

Le circuit des ganglions de base est très complexe et n'est pas entièrement connu. Il existe de nombreuses connexions entre les différentes structures, mais leur importance est inconnue. Cependant, une grande boucle de rétroaction semble exister entre les ganglions de la base et le cortex cérébral. Toutes les parties du cortex cérébral se projettent sur le noyau caudé et le putamen des ganglions de la base (figure 10.25). Ces afférences sont excitatrices et topographiquement organisées, et ont probablement le glutamate comme neuromédiateur. Du putamen et du noyau caudé, des neurones se

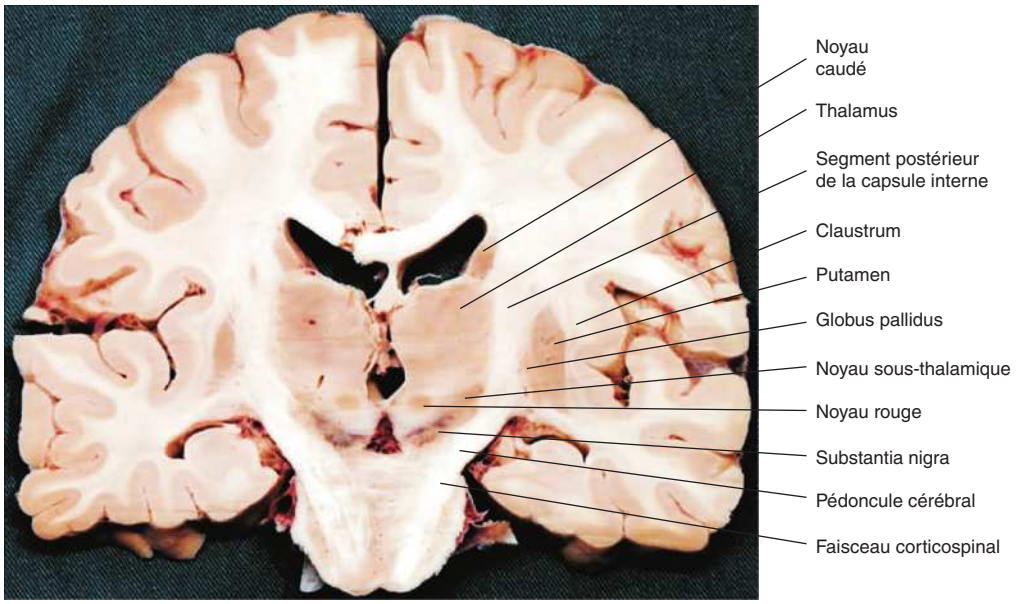


Figure 10.23 Coupe coronale à travers le cerveau montrant l'emplacement des ganglions de la base et leurs noyaux associés. La teinte rougeâtre du noyau rouge et les dépôts noirs dans la substantia nigra sont clairement visibles. (Source : l'Université de la Colombie-Britannique, http://www.neuroanatomy.ca/.)

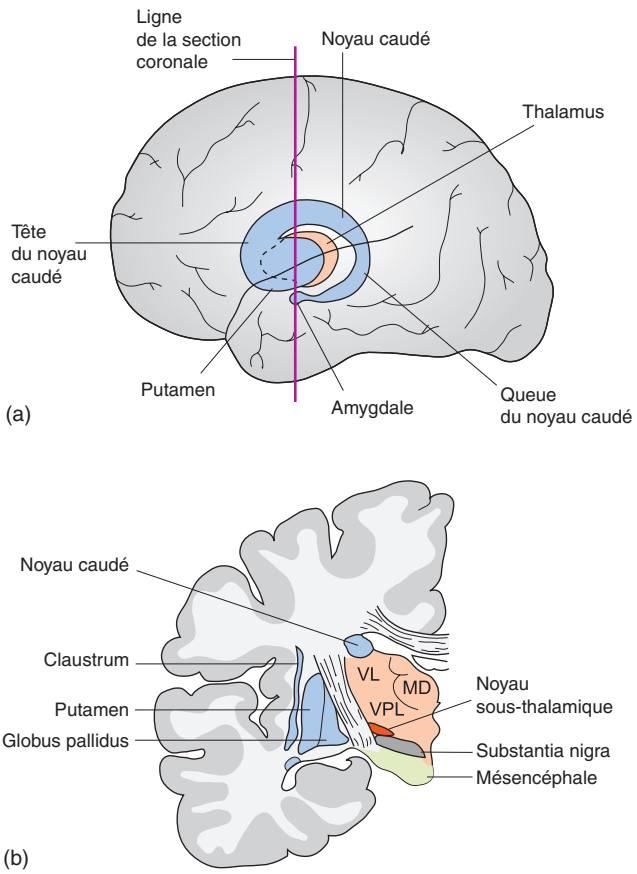


Figure 10.24 Emplacement des ganglions de la base et de leurs noyaux associés. Le panneau (a) montre la position des ganglions de la base dans les hémisphères cérébraux. Le panneau (b) présente une coupe coronale montrant l'emplacement des différents noyaux des ganglions de la base. Les abréviations MD, VL et VPL correspondent aux noyaux thalamiques médiodorsal, ventrolatéral et ventro-postéro-latéral. (Redessiné à partir de la fig. 13.3 de P. Brodal (2004) *The central nervous system. Structure and function.* 3rd ed., Oxford University Press, New York.)

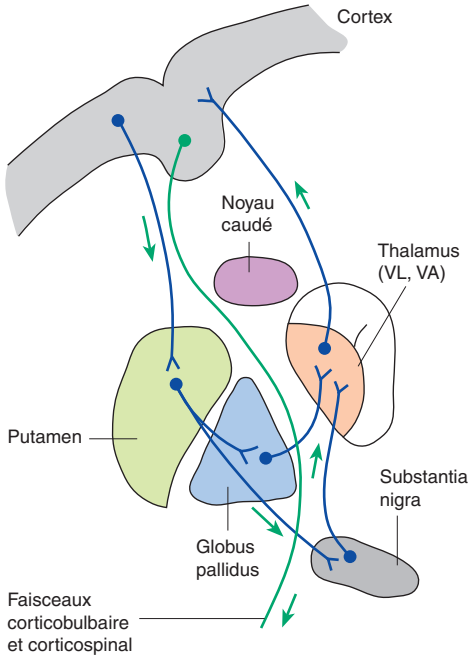


Figure 10.25 Schéma des principales connexions neuronales des ganglions de la base avec d'autres zones du cerveau. VL et VA sont les noyaux ventrolatéral et ventro-antérieur thalamiques. Les flèches indiquent la direction des flux d'information. (Redessiné à partir de la fig. 13.4 de P. Brodal (2004) *The central nervous system. Structure and function.* 3rd ed., Oxford University Press, New York.)

projettent vers le globus pallidus (projection principalement inhibitrice), puis vers le thalamus, et de là vers le cortex cérébral (principalement vers l'aire motrice) pour compléter la boucle. Un tel circuit suggère que les ganglions de la base, comme le cervelet, sont impliqués dans le traitement des informations sensorielles qui est ensuite utilisé dans la régulation de la fonction motrice.

La substantia nigra reçoit une projection du putamen et se projette à la fois sur le putamen et le noyau caudé (voie nigrostriatale). Les neurones pigmentés de la substantia nigra synthétisent et stockent le neurotransmetteur dopamine, qui est ensuite transporté par les fibres nigrostriatales aux récepteurs neuronaux du striatum. Cette voie serait principalement inhibitrice des neurones du striatum qui, à leur tour, se projettent vers le cortex moteur via le thalamus, comme le montre la figure 10.25.

Il existe de nombreuses autres connexions neuronales entre les ganglions de la base et d'autres régions du cerveau, comme le système limbique (qui concerne la motivation et l'émotion), mais leur rôle est inconnu.

Rôle des ganglions de la base dans le contrôle moteur

La plupart des connaissances concernant les actions des ganglions de base chez les humains proviennent d'études sur les effets des dommages causés à ces zones cérébrales. Une gamme de troubles moteurs (**dyskinésies**) est observée lors d'une lésion des ganglions de base ou de leurs connexions. La maladie la plus connue des ganglions de la base est la **maladie de Parkinson**, un trouble dégénératif qui entraîne une association variable de lenteur des mouvements (**bradykinésie**), d'augmentation du tonus musculaire (rigidité), de tremblement de repos et d'altération des réponses posturales. Les patients atteints d'une maladie de Parkinson ont du mal à démarrer et à finir un mouvement. Ils ont également tendance à avoir une expression faciale semblable à un masque. Le parkinsonisme semble résulter principalement d'un défaut de la voie nigrostriatale suite à une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substantia nigra. L'administration de doses soigneusement contrôlées de L-DOPA, un précurseur du neurotransmetteur dopamine, a un effet important dans le traitement de ces patients.

Contrairement à la maladie de Parkinson, dans laquelle les mouvements sont restreints, d'autres troubles des ganglions basaux entraînent la production spontanée de mouvements involontaires. Ces mouvements spontanés incluent l'**hémiballisme**

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

(un lancer soudain d'un membre, d'un côté du corps, comme pour éviter une chute ou pour saisir quelque chose), l'**athétose** (mouvements de torsion, prenant l'aspect de ceux d'un serpent, de parties du corps, en particulier les mains) et la **chorée** (série de mouvements rapides et incontrôlés dans tout le corps). Dans tous les cas, le processus de la maladie entraîne une exécution inappropriée ou répétitive de mouvements normaux. La chorée de Huntington, trouble héréditaire, est probablement la plus connue de ce groupe de maladies.

Bien que les observations des différents troubles moteurs associés aux lésions des ganglions de la base ne puissent donner aucune information directe sur leur rôle dans le contrôle des mouvements normaux, des tentatives d'hypothèses ont été faites. Les ganglions de la base semblent être impliqués dans des modèles de mouvements innés et basiques, en élaborant éventuellement des « programmes » de mouvements relativement frustes en réponse à des signaux des aires corticales associatives. Ces programmes fourniraient alors la structure de base d'un mouvement qui pourrait ensuite être affiné et actualisé en fonction des afférences sensorielles périphériques, cette dernière fonction étant effectuée par le cervelet. En outre, les ganglions de la base pourraient contenir les schémas des ensembles de contractions musculaires spécifiques et nécessaires pour effectuer ou ajuster certaines postures, par exemple le lancement d'un bras pour empêcher une chute.

Résumé

Les ganglions de la base comprennent le striatum (noyau caudé et putamen), le globus pallidus et sont associés à la substantia nigra mésencéphalique. Toutes les parties du cortex cérébral se projettent vers le striatum. Les ganglions de la base se projettent à leur tour vers le thalamus qui, à son tour, se projette vers le cortex moteur, fermant ainsi la boucle. L'activité des neurones dans cette boucle est influencée par des liaisons principalement inhibitrices entre la substantia nigra et le striatum.

Une gamme de troubles moteurs (dyskinésies) résulte d'une lésion des ganglions de la base ou de leurs connexions. La maladie de Parkinson, la plus connue, est due à la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substantia nigra. D'autres troubles des ganglions de la base (par exemple la chorée de Huntington) se caractérisent par l'exécution inappropriée ou répétitive de mouvements qui sont eux-mêmes souvent normaux. Les ganglions de la base généreraient des modèles de mouvements basiques, représentant probablement des « programmes » moteurs formés en réponse aux signaux des aires corticales associatives.

10.12 Conclusions

La figure 10.26 résume les idées actuelles concernant les interactions entre les différentes aires motrices du cerveau. Si certains aspects des mécanismes par lesquels le système nerveux contrôle le mouvement soient relativement bien compris, notre compréhension de la façon dont les aires motrices planifient et initient les mouvements est loin d'être complète. Néanmoins, une éventuelle séquence d'événements pourrait être la suivante. Les mouvements volontaires sont planifiés dans les aires du cerveau hors du cortex moteur primaire. Cette planification motrice implique probablement le traitement des informations sensorielles et son intégration avec la mémoire. Un programme moteur approprié sera alors sélectionné et les commandes préliminaires seront transmises aux ganglions de la base et au cervelet. Ces zones du cerveau organiseraient et affineraient le programme moteur brut et le retransmettraient au cortex moteur primaire qui, à son tour, active les motoneurones α et γ et provoque la séquence souhaitée des contractions musculaires. Pendant l'exécution du mouvement, les informations provenant des régions corticales et périphériques informent constamment le cervelet et les autres zones motrices sous-corticales de la progression du mouvement afin qu'il puisse être modifié de manière appropriée pour tenir compte de l'évolution des conditions de réalisation.

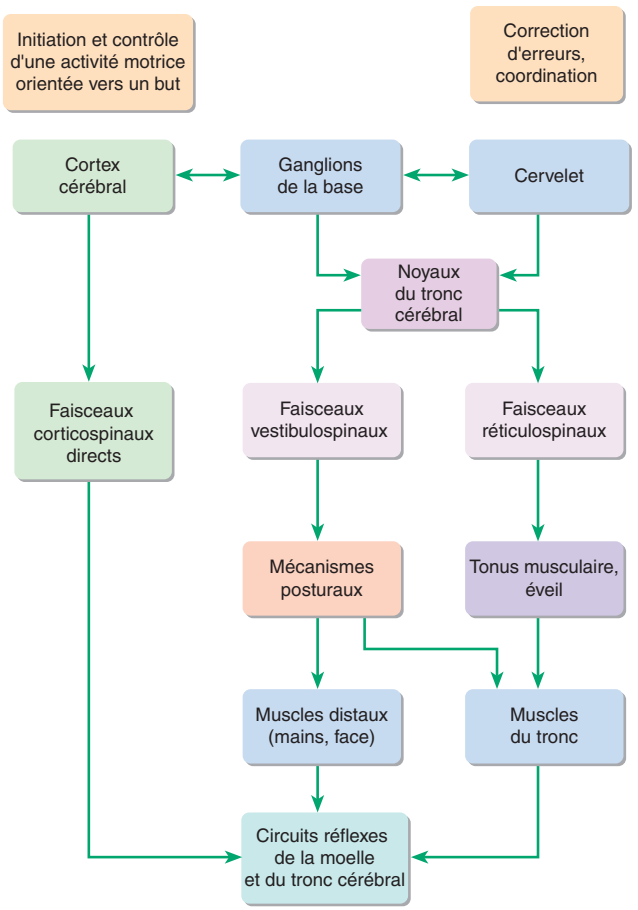


Figure 10.26 Résumé des interactions possibles entre les différentes aires motrices du cerveau.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Liste des termes et concepts clés

Composants du système moteur

- L'élément de base de la commande motrice est l'unité motrice, qui se compose d'un motoneurone α et des fibres musculaires squelettiques qu'il innerve.
- Les motoneurones α reçoivent de nombreuses connexions synaptiques des proprioécepteurs et des niveaux supérieurs du SNC, comprenant le tronc cérébral, le cortex moteur et indirectement le cervelet.
- Les propriocepteurs sont des mécanorécepteurs situés dans les muscles et les articulations. Ils fournissent au SNC des informations concernant la longueur, la position et la tension des muscles.
- Les fuseaux musculaires se situent parallèlement aux fibres musculaires extrafusales. Ils sont innervés par les motoneurones γ et par des fibres afférentes. Les afférences répondent à l'étirement musculaire, alors que l'activité efférente γ régule la sensibilité des fuseaux.
- Les organes tendineux de Golgi répondent au degré de tension musculaire.

Réflexes

- Les réflexes sont la forme la plus simple d'irritabilité qui implique le système nerveux.
- Les neurones participant à un réflexe forment un arc réflexe, qui comprend un récepteur, un neurone afférent qui fait synapse dans le SNC et un neurone efférent qui envoie une fibre nerveuse à un effecteur.
- Les interneurones peuvent être présents entre les neurones afférents et efférents.
- Le nombre de synapses dans un arc réflexe est utilisé pour définir le réflexe comme monosynaptique, disynaptique ou polysynaptique.
- Les réflexes les plus simples sont les réflexes d'étirement monosynaptiques tels que le réflexe d'extension du genou.
- Les réflexes d'étirement jouent un rôle important dans le contrôle de la posture.
- Les réflexes protecteurs de flexion (retrait) sont provoqués par des stimuli nocifs. Leur arc réflexe possède un ou plusieurs interneurones.
- L'inhibition réciproque garantit que les muscles extenseurs agissant sur une articulation se détendent lorsque les muscles fléchisseurs se contractent.
- Les organes tendineux de Golgi surveillent la force dans les tendons des muscles qu'ils innervent.
- Le réflexe myotatique inverse est activé par la décharge dans les organes tendineux de Golgi et joue un rôle important dans le maintien de la posture.

Fuseaux musculaires

- Les fuseaux musculaires détectent la longueur musculaire.
- Lorsque des changements volontaires de la longueur musculaire sont initiés par les zones motrices du cerveau, la commande motrice inclut des modifications du point de consigne du système fusorial musculaire.
- L'activation simultanée des fibres extrafusales et des fibres intrafusales s'appelle co-activation alpha-gamma et permet de réajuster la sensibilité des fuseaux musculaires au fur et à mesure que le muscle se raccourcit.

Contrôle central des fonctions motrices

- L'activité du circuit neuronal dans la moelle épinière est modifiée et affinée par des voies descendantes de contrôle moteur qui incluent les voies réticulospinales, vestibulaires, rubrospinales et corticospinales.
- Le tractus corticospinal provient d'une vaste zone du cortex cérébral, comprenant à la fois des zones motrices et somatosensorielles (somesthésiques).
- Les fibres du faisceau corticospinal empruntent la capsule interne lorsqu'elles passent entre le thalamus et les ganglions de la base. Elles décussent vers le côté controlatéral au niveau des pyramides bulbaires.
- Les lésions du faisceau corticospinal entraînent une perte de précision des mouvements des mains.

Contrôle de la posture

- La tension dans les muscles axiaux est continuellement ajustée pour maintenir et modifier la posture.
- Le programme de « commande » de la posture requise est assemblé par les ganglions de la base et modifié en fonction des feedback du système vestibulaire, des yeux, des propriocepteurs cervicaux et vertébraux, ainsi que des récepteurs cutanés de pression.
- Diverses réactions réflexes aident à ajuster la posture et à prévenir la chute. Par exemple, elles se produisent en réponse aux informations concernant les changements de pressions au niveau des pieds.
- L'appareil vestibulaire fournit des informations concernant la position de la tête par rapport à la verticale.
- Les réflexes vestibulaires, provoqués par des changements soudains dans la position du corps, aident à maintenir la posture.
- Les propriocepteurs cervicaux et vertébraux fournissent des informations sur les positions relatives de la tête et du corps.
- Les informations des yeux concernant la position de la tête complètent les informations des canaux semi-circulaires du système vestibulaire.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Mouvements intentionnels

- Le cortex cérébral contient trois zones motrices (primaire, secondaire et prémotrice), dans lesquelles la stimulation des neurones provoquera des mouvements controlatéraux.
- Les zones primaires et secondaires sont organisées en cartes somatotopiques, et les zones du corps qui effectuent des mouvements complexes ont une superficie de représentation disproportionnée.
- Les projections du cortex moteur vers la moelle épinière empruntent les voies corticospinales et extrapyramidales.
- Le cortex moteur reçoit une grande contribution du système somatosensoriel via le thalamus.
- Cette information afférente est utilisée pour affiner les mouvements, en particulier pour faire correspondre la force générée dans des groupes musculaires spécifiques à une charge imposée.
- Le cortex moteur secondaire est censé initier des mouvements volontaires en générant les modèles neuronaux appropriés.

Rôle du cervelet

- Le cervelet se trouve sous les lobes occipitaux et est postérieur au pont et au bulbe.
- Il est divisé en trois lobes et consiste en une couche corticale externe de matière grise et une couche interne de matière blanche dans laquelle sont intégrés les noyaux cérébelleux profonds.
- Le cortex cérébelleux comprend trois couches de cellules : couches granulaire, moléculaire et couche de cellules de Purkinje.
- Les fibres grimpantes et les fibres moussues constituent les afférences du cervelet.
- Le cervelet est rattaché au tronc cérébral par des fibres nerveuses qui constituent trois paires de pédoncules cérébelleux.
- Le cervelet n'a pas de lien direct avec le cortex moteur mais reçoit, par les voies corticocérébelleuses, des informations sur les mouvements prévus.
- Les efférences du cervelet proviennent des noyaux profonds et se dirigent, entre autres, vers les noyaux thalamiques puis au cortex moteur et aux autres aires motrices.
- Le cervelet joue un rôle vital dans la coordination des mécanismes posturaux et le contrôle des activités musculaires rapides, complétant et corrélant les activités d'autres aires motrices. Il contribue également à l'apprentissage moteur.
- Les deux moitiés du cervelet contrôlent et reçoivent des afférences des muscles ipsilatéraux.

Ganglions de la base

- Les ganglions de la base sont des noyaux cérébraux profonds impliqués dans le contrôle moteur. Ils comprennent le noyau caudé, le putamen (collectivement appelés striatum) et le globus pallidus.
- Toutes les parties du cortex cérébral se projettent vers le striatum. À leur tour, les ganglions de la base se projettent vers le thalamus, qui envoie des fibres vers le cortex moteur, complétant ainsi la boucle. L'activité des neurones dans cette boucle est influencée par des liaisons inhibitrices entre la substantia nigra et le striatum.
- Les ganglions de la base généreraient des patrons de mouvements basiques, pouvant représenter des « programmes » moteurs formés en réponse à des signaux des aires corticales associatives.

Troubles du système moteur

- La section de la moelle épinière provoque une perte de sensation et du contrôle volontaire de la contraction musculaire (paralysie) au-dessous du niveau de la lésion.
- Immédiatement après à une telle lésion, il y a une perte de réflexes spinaux (aréflexie) et une flaccidité des muscles contrôlés par les nerfs quittant la moelle épinière au-dessous du niveau de la lésion.
- Cela est appelé un choc spinal qui implique à la fois l'activité motrice somatique réflexe et les réflexes autonomes concernant les fonctions de la vessie et de l'intestin.
- Le choc spinal peut durer plusieurs semaines.
- À mesure que l'excitabilité des neurones non endommagés au-dessous de la zone lésée augmente, l'activité réflexe revient et peut entraîner la spasticité des groupes de muscles paralysés.
- Les lésions du cervelet peuvent entraîner des vertiges et des troubles posturaux ou une perte de contrôle musculaire plus généralisée qui entraîne un tremblement d'intention, une maladresse et des problèmes de parole.
- Les dommages causés aux ganglions de la base ou à leurs connexions sont responsables d'une gamme de troubles du mouvement appelés dyskinésies.
- La maladie de Parkinson, dans laquelle l'activité motrice est appauvrie, est la dyskinésie la plus familière. Elle est causée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substantia nigra.
- D'autres troubles des ganglions de la base (par exemple la chorée de Huntington, maladie héréditaire) se caractérisent par l'exécution inappropriée ou répétitive de mouvements qui sont eux-mêmes souvent normaux.
- Les aires motrices corticales sont souvent endommagées par les accidents vasculaires cérébraux, ce qui entraîne une perte de fonction des muscles contrôlés par ces aires endommagées. Cependant, la récupération est souvent relativement bonne, mais s'accompagne de maladresse et d'une perte du contrôle musculaire fin.
- Les lésions dans les aires secondaires et prémotrices peuvent entraîner une apraxie, une perte de la capacité de se préparer au mouvement volontaire. La capacité d'exécuter des mouvements simples est conservée.

Lectures recommandées

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2016. Neurosciences : à la découverte du cerveau, 4e éd. Pradel, Paris.
Berthoz, A., 1997. Le sens du mouvement. Odile Jacob, Paris.
Carpenter, R., Reddi, B., 2012. Neurophysiology, a conceptual approach, 5th edn. Hodder Arnold, London. Chapters 9–12.
Felten, D., 2011. Atlas de neurosciences humaines de Netter. Neuroanatomie-Neurophysiologie, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.
Ganong, W.F., 2012. Physiologie médicale, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.
Massion, J., 1997. Cerveau et motricité : Fonctions sensori-motrices. PUF, Paris.
Rang, H.P., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G., 2016. Pharmacology, 8th edn. Churchill-Livingstone, Edinburgh, pp. 491–496. Chapter 40.
Silbernagl, S., 2015. Atlas de poche de physiopathologie, 3e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.
Silbernagl, S., 2017. Atlas de poche de physiologie, 5e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.
Vibert, J.F., Sebille, A., Lavallard-Rousseau, M.C., Mazières, L., Boureau, F., 2011. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.
Widmaier, E.P., 2013. Physiologie humaine Vander, 6e éd. Maloine, Paris.

Articles de revues

Eisenberg, M., Shmuelof, L., Vaadia, E., Zohary, E., 2010. Functional organization of human motor cortex : Directional selectivity for movement. Journal of Neuroscience **30**, 8897–8905.
Lotze, M., Erb, M., Flor, H., Huelsmann, E., Godde, B., Grodd, W., 2000. fMRI evaluation of somatotopic representation in human primary motor cortex. NeuroImage **11**, 473–481.
Meier, J.D., Aflalo, T.N., Kastner, S., Graziano, M.S.A., 2008. Complex organization of human primary motor cortex : A high-resolution fMRI study. Journal of Neurophysiology **100**, 1800–1812.
Pramstaller, P.P., Marsden, C.D., 1996. The basal ganglia and apraxia. Brain **119**, 319–340.
Proske, U., Gandevia, S.C., 2012. The proprioceptive senses : Their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiological Review **92**, 1651–1697.
Toma, K., Nakai, T., 2002. Functional MRI in human motor control studies and clinical applications. Magnetic Imaging in Medical Sciences **1**, 109–120.
Ullsperger, M., Danielmeier, C., Jocham, G., 2014. Neurophysiology of performance monitoring and adaptive behavior. Physiological Review **94**, 35–79.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 11

Le système nerveux autonome

Sommaire

11.1 Introduction 190

11.2 Organisation du système nerveux autonome 190

11.3 Transmissions chimiques dans le système nerveux autonome 194

11.4 Contrôle nerveux central de l'activité du système autonome 199

11.5 Désordres des fonctions autonomes 199

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- L'organisation anatomique du système nerveux autonome et sa division en systèmes sympathique et parasympathique
- Comment le système sympathique réglemente l'activité du système cardiovasculaire, des organes viscéraux et des glandes sécrétoires
- Comment les nerfs parasympathiques régissent l'activité de l'intestin, du cœur et des glandes sécrétoires
- Le rôle des nerfs autonomes dans la régulation de l'activité du système nerveux entérique
- La transmission chimique dans le système nerveux autonome – répartition des synapses cholinergiques et adrénergiques
- Le rôle des récepteurs nicotiniques et muscariniques dans les deux subdivisions du système nerveux autonome
- Le rôle des récepteurs adrénergiques α et β dans le système nerveux sympathique
- La régulation du système nerveux autonome par le SNC
- Certains troubles du système nerveux autonome

11.1 Introduction

Le système nerveux autonome (SNA) régule le fonctionnement des organes internes et, de cette façon, il soutient l'activité du corps dans son ensemble. Le système nerveux autonome n'est pas un système nerveux indépendant mais c'est la voie efférente (motrice) qui relie les régions du cerveau concernées par la régulation du milieu interne à des effecteurs spécifiques tels que les vaisseaux sanguins, le cœur, l'intestin, etc. À la différence des fibres efférentes des muscles squelettiques, celles du système nerveux autonome n'agissent pas directement sur les organes effecteurs mais font synapse sur des **ganglions autonomes** qui sont localisés au dehors du SNC. Les fibres qui se projettent du SNC aux ganglions autonomes sont appelées **fibres préganglionnaires** et celles qui relient ces ganglions à leurs organes cibles sont appelées **fibres postganglionnaires**. Les nerfs sensoriels des organes internes sont appelés **afférences viscérales**. Leurs corps cellulaires se trouvent dans les ganglions spinaux (ganglions des racines dorsales) et ne sont pas morphologiquement distinguables des autres neurones sensoriels. Leurs fibres nerveuses suivent les mêmes nerfs sympathiques ou parasympathiques que les nerfs efférents autonomes innervant les mêmes organes.

11.2 Organisation du système nerveux autonome

Le système nerveux autonome est subdivisé en deux parties :

- la **subdivision sympathique** agit généralement pour préparer le corps à relever un défi (qui peut être physique ou psychologique). L'augmentation de l'activité sympathique associe une élévation de la fréquence cardiaque, une vasoconstriction dans les organes viscéraux et une vasodilatation dans le muscle squelettique ;
- la **subdivision parasympathique**, plus discrète dans ses actions, tend à promouvoir des fonctions de restauration telles que la digestion et un ralentissement de la fréquence cardiaque.

Système nerveux sympathique

Le **système nerveux sympathique** est issu des cellules de la colonne intermédio-latérale des régions thoracique et lombaire de la moelle épinière entre les segments T1 et L2 ou L3. Ces neurones sont appelés **neurones sympathiques préganglionnaires**. Les axones de ces neurones (fibres sympathiques préganglionnaires) sortent de la moelle épinière par la racine ventrale avec les fibres

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

motrices somatiques. Peu après la fusion des racines dorsales et ventrales, les fibres sympathiques préganglionnaires quittent le tronc des nerfs rachidiens pour se diriger vers les ganglions sympathiques via les rameaux communicants blancs (figure 11.1). (Un rameau communicant est un faisceau nerveux reliant deux troncs nerveux.) Les fibres préganglionnaires font synapse sur les neurones sympathiques ganglionnaires dont les fibres sympathiques postganglionnaires se dirigent vers leurs cibles en passant par les rameaux communicants gris et rejoignent les nerfs rachidiens.

La majorité des ganglions sympathiques se trouvent de chaque côté de la colonne vertébrale (ganglions paravertébraux) et sont reliés entre eux par des faisceaux longitudinaux de fibres nerveuses pour former les deux troncs sympathiques. À l'exception de la région cervicale, les ganglions sympathiques sont répartis de façon segmentaire jusqu'au coccyx. Les fibres sympathiques préganglionnaires des organes abdominaux s'unissent pour former les nerfs splanchniques, qui passent par les ganglions cœliaques, mésentériques supérieurs et inférieurs, où ils font synapse. Les fibres sympathiques postganglionnaires se dirigent ensuite vers les différents organes abdominaux (figure 11.2).

L'innervation sympathique des glandes médullosurrénales est une exception à la règle générale. Les fibres préganglionnaires de la moelle épinière thoracique atteignent les glandes surrénales par les nerfs splanchniques. Elles font synapse directement avec les cellules chromaffines des glandes médullosurrénales. Les cellules chromaffines de la médullosurrénale sont l'équivalent des neurones postganglionnaires sympathiques dont elles partagent beaucoup des propriétés physiologiques, comme la génération de potentiels d'action et la sécrétion des catécholamines (voir paragraphe 11.3).

À la différence des fibres sympathiques préganglionnaires myélinisées, les fibres sympathiques postganglionnaires ne sont pas myélinisées, ce qui explique la différence d'apparence des rameaux gris et blanc. Comme le montre la figure 11.2, les fibres sympathiques postganglionnaires innervent de nombreux organes, y compris l'œil, les glandes salivaires, les intestins, le cœur et les poumons. Elles innervent également les muscles lisses des vaisseaux sanguins, les glandes sudoripares et les muscles arrecteurs (ou horripilateurs) des poils de la peau. Comme les ganglions sympathiques sont situés à proximité de la moelle épinière, les fibres préganglionnaires sympathiques sont courtes tandis que les fibres postganglionnaires sont beaucoup plus longues (figure 11.3).

Système nerveux parasympathique

Les neurones préganglionnaires du **système nerveux parasympathique** ont leurs corps cellulaires dans deux régions du SNC : le tronc cérébral et les segments sacrés S3-S4 de la moelle épinière. Ainsi, les fibres préganglionnaires parasympathiques sortent du SNC en empruntant soit les nerfs crâniens oculomoteur (III), facial (VII), glossopharyngien (IX), vague (X), soit des nerfs sacrés.

Les ganglions parasympathiques se situent généralement à proximité des organes cibles ou sont même incorporés à l'intérieur de ceux-ci. Ainsi, l'innervation parasympathique se caractérise par de longues fibres préganglionnaires et des fibres postganglionnaires courtes, contrairement au système nerveux sympathique (voir figure 11.3). Les fibres parasympathiques postganglionnaires innervent l'œil, les glandes salivaires, les organes génitaux, les intestins, le cœur, les poumons et d'autres organes viscéraux (partie droite de la figure 11.2).

L'innervation parasympathique des vaisseaux sanguins est limitée aux fibres vasodilatatrices des glandes salivaires, du pancréas exocrine, de la muqueuse gastro-intestinale, du tissu érectile génital et des artères cérébrales et coronariennes. Les autres vaisseaux sanguins sont innervés exclusivement par des fibres sympathiques.

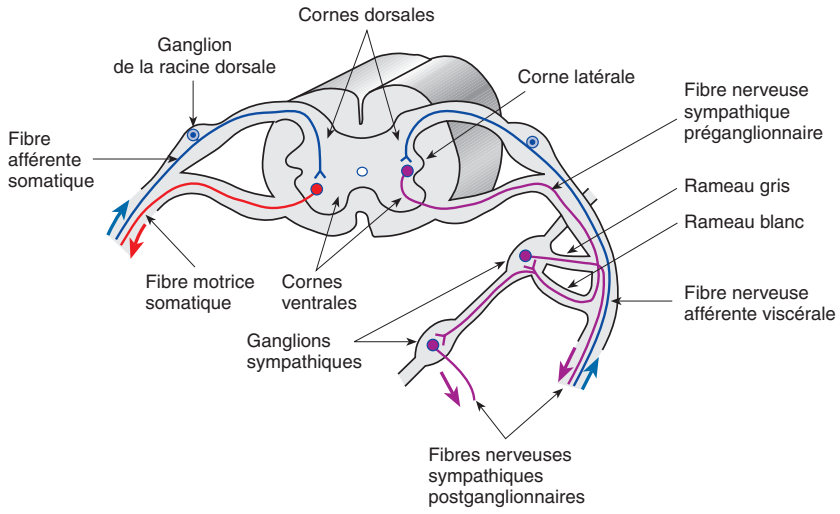


Figure 11.1 Schéma simple comparant l'arrangement des neurones sympathiques préganglionnaires et postganglionnaires avec l'organisation des nerfs moteurs somatiques. Noter que les fibres sympathiques préganglionnaires peuvent se terminer dans le ganglion sympathique du même segment ou passer à un autre ganglion dans la chaîne sympathique. Certaines se terminent également dans les ganglions prévertébraux tels que le ganglion cœliaque.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

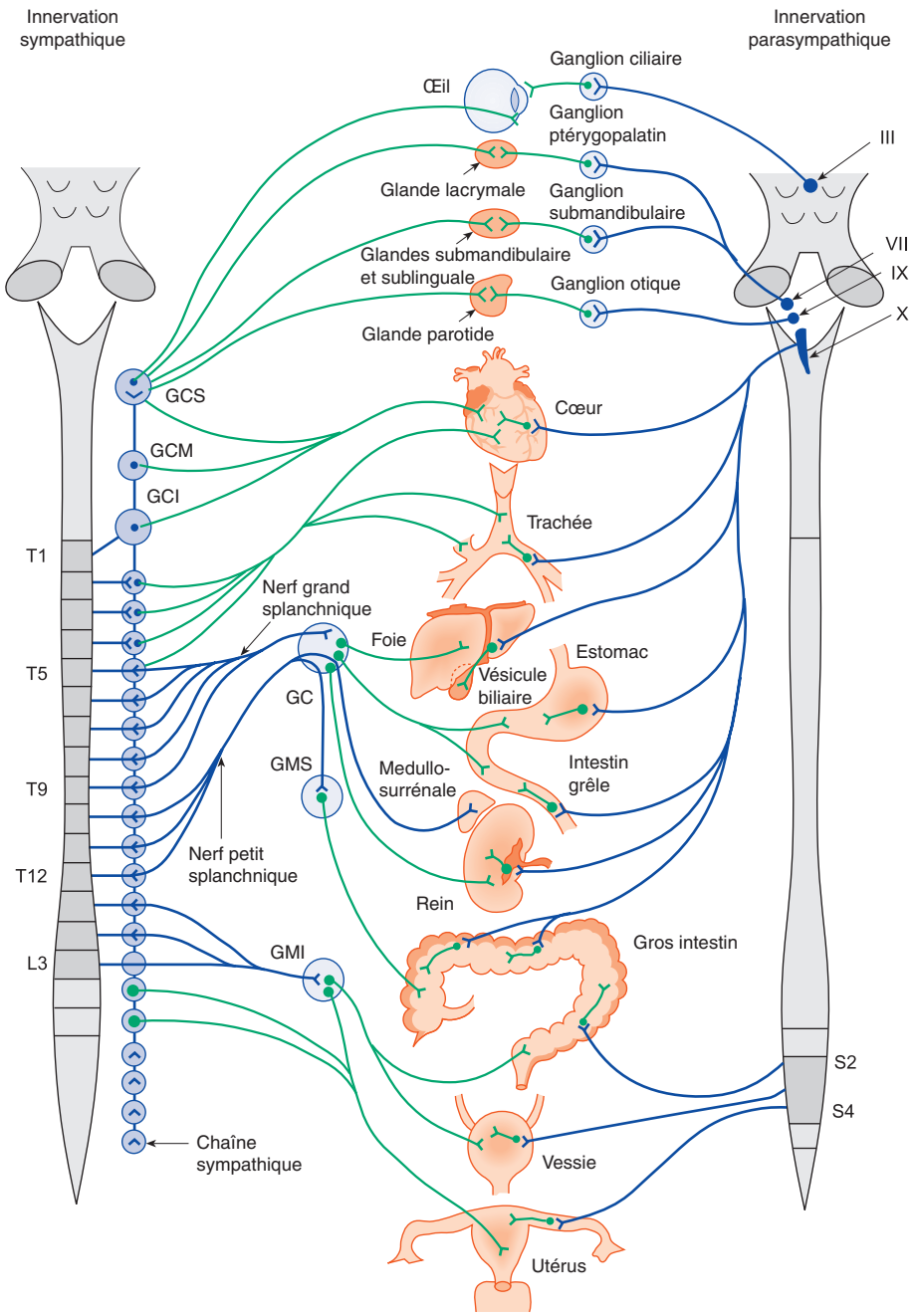


Figure 11.2 Dessin schématique illustrant l'organisation du système nerveux autonome vu de la surface dorsale. En plus de l'innervation des principaux organes, les fibres sympathiques segmentaires innervent également les vaisseaux sanguins, les muscles pilo-érecteurs et les glandes sudoripares. Des fibres préganglionnaires parasympathiques se trouvent dans les nerfs crâniens III (oculomoteur), VII (facial), IX (glossopharyngien) et X (vague). GCS, GCM et GCI : ganglion cervical supérieur, moyen et inférieur ; GC : ganglion cœliaque ; GMS et GMI : ganglions mésentériques supérieur et inférieur. Les fibres postganglionnaires sont représentées en vert.

De nombreux organes ont une double innervation sympathique et parasympathique

La plupart des viscères (mais pas tous) ont une innervation double, sympathique et parasympathique. Les actions spécifiques des nerfs autonomes sur les différents organes corporels sont expliquées de façon approfondie dans les chapitres de ce livre concernant ces organes. Dans de nombreux cas, les actions des systèmes sympathique et parasympathique sont antagonistes et permettent un contrôle précis des fonctions viscérales. L'activation des nerfs sympathiques cardiaques augmente la fréquence cardiaque et la force de contraction du muscle cardiaque, tandis que l'activation du nerf vague (parasympathique) ralentit le cœur. L'activation parasympathique des intestins améliore leurs fonctions motrices et sécrétrices, tandis que l'activation sympathique inhibe les fonctions digestives des intestins et contracte les sphincters.

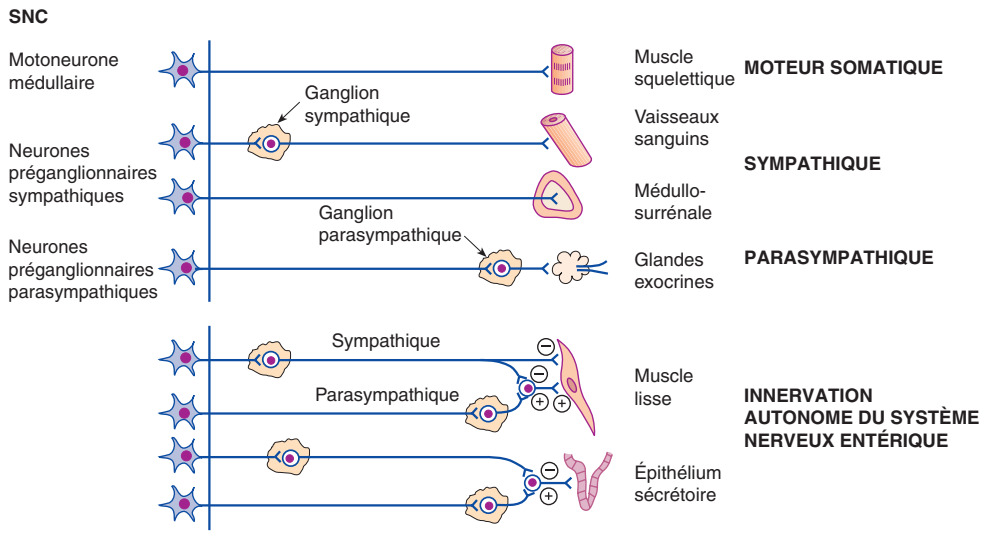


Figure 11.3 Diagramme schématique comparant l'organisation des systèmes sympathique et parasympathique du système nerveux autonome avec celle de l'innervation motrice somatique. La partie inférieure de la figure montre un plan simplifié de l'innervation de l'intestin par des fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques. (– indique une action inhibitrice, + une action excitatrice).

Certains organes n'ont qu'une innervation sympathique, comme les glandes médullosurrénales, les **muscles arrecteurs des poils** de la peau, les glandes sudoripares et la rate. Chez l'homme, la plupart des vaisseaux sanguins sont innervés uniquement par les nerfs sympathiques. En revanche, l'innervation parasympathique a le contrôle exclusif de l'accommodation oculaire par les muscles ciliaires et de la constriction pupillaire par le muscle lisse circulaire (sphincter) de l'iris. Cependant, la stimulation sympathique dilate la pupille oculaire par son action sur le muscle lisse radiaire de l'iris. L'iris fournit un exemple d'antagonisme fonctionnel plutôt que celui d'une double innervation antagoniste d'un muscle lisse spécifique. Les effets de l'activation des systèmes sympathique et parasympathique du système nerveux autonome sur divers organes sont résumés dans le tableau 11.1.

Le système nerveux autonome maintient un tonus de base

L'innervation par le système nerveux autonome fournit en général un niveau de base (appelé tonus) de l'activité des tissus qu'il innerve (voir aussi la discussion sur le muscle lisse au chapitre 8). Le tonus autonome peut être augmenté ou réduit pour moduler l'activité de tissus spécifiques. Par exemple, le vaisseau sanguin est généralement dans un état de contraction partielle dû au **tonus sympathique**. Cette constriction partielle limite le flux sanguin. Si le tonus sympathique augmente, le vaisseau impliqué devient plus étroit, ce qui entraîne une diminution du débit sanguin. À l'inverse, si l'activité sympathique est inhibée, le tonus diminue et le vaisseau se dilate, augmentant ainsi son flux sanguin (voir chapitre 30).

Le cœur d'une personne au repos est normalement sous l'influence prédominante du **tonus vagal**. Si les nerfs vagues sont coupés, la fréquence cardiaque augmente. Au début de l'exercice, l'inhibition cardiaque par le tonus parasympathique diminue et l'activité sympathique augmente, ce qui provoque une élévation de la fréquence cardiaque

Système nerveux entérique

Les neurones sympathiques et parasympathiques agissent sur les neurones présents dans les parois du tractus gastro-intestinal. Ces neurones sont considérés comme constituant une subdivision du système nerveux – le **système nerveux entérique** (SNE). Les neurones entériques sont organisés sous forme de deux plexus interconnectés (voir figures 43.6 et 43.7) :

- le **plexus sous-muqueux** (plexus de Meissner), qui se trouve dans la couche sous-muqueuse sous la musculaire muqueuse ;
- le **plexus myentérique** (plexus d'Auerbach), qui se situe entre les couches longitudinales et circulaires de la musculature lisse.

Le système nerveux entérique peut fonctionner indépendamment de l'innervation autonome et ses neurones jouent un rôle important dans la régulation de la motilité et de l'activité sécrétoire du système digestif. Son organisation et ses fonctions sont traitées plus en détail au chapitre 43. D'autres tissus tels que ceux des voies aériennes, de la vessie et du cœur possèdent également des neurones intrinsèques.

Résumé

Le système nerveux autonome est un système de nerfs efférents qui agissent pour contrôler l'activité des organes internes. Il est divisé en systèmes sympathique et parasympathique, qui ont des fonctions différentes et des origines anatomiques différentes. Les nerfs sensoriels qui accompagnent les nerfs autonomes sont appelés afférences viscérales.

Les neurones sympathiques préganglionnaires partent de la moelle épinière, passent par la racine ventrale et font synapse sur les

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 11.1 Effets principaux de stimulations sympathiques et parasympathiques sur différents organes

Organe	Effet d'une activation sympathique	Récepteur	Effet d'une activation parasympathique	Récepteur
Œil	Dilatation pupillaire	α	Contraction pupillaire et accommodation	M_3
Glande lacrymale	Pas d'effet (vasoconstriction ?)	–	Sécrétion de larmes	M_3
Glande salivaire	Vasoconstriction, sécrétion de liquide visqueux	α, β	Vasodilatation et sécrétion abondante de salive	M_3
Cœur	Augmentation de la fréquence cardiaque et de la force de contraction	β_1	Baisse de la fréquence cardiaque, pas d'effet sur la force de contraction	M_2
Vaisseaux sanguins	Principalement vasoconstriction	α	Pas effet excepté pour la vasodilatation de certaines glandes exocrines et les organes génitaux externes	
	Vasodilatation des muscles squelettiques	β_2		
Poumons	Dilatation bronchique via l'adrénaline circulante	β_2	Constriction bronchique, sécrétion de mucus	M_3
Foie	Glycogénolyse, néoglucogenèse, sortie de glucose dans le sang	α, β	Pas d'effet sur le foie	–
			Sécrétion de bile par la vésicule biliaire	M_3
Médullosurrénale	Sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline (médiée par des récepteurs ACh nicotiniques)	N	Pas d'innervation	–
Appareil digestif	Motilité et sécrétion diminuées	α_1, α_2, β_2	Motilité et sécrétion augmentées ; relaxation des sphincters	M_3
	Constriction des sphincters ; vasoconstriction	α_2, β_2	Sécrétion gastrique acide augmentée	M_1
Reins	Sécrétion de rénine	β_1	Pas d'effet	–
Vessie	Inhibition de la miction	α_1	Initiation de la miction	M_3
	Relaxation de la paroi	β_2		
Appareil génital	Éjaculation	α	Érection*	M_2 et M_3
Glandes sudorales	Sécrétion de sueur par les glandes eccrines (relayée par l'ACh agissant sur des récepteurs muscariniques)	M_3	Pas d'innervation	
Follicules pileux	Pilo-érection	α	Pas d'innervation	
Métabolisme	Augmentation	α, β_2	Pas d'effet	

Notes : Ce tableau résume les principaux effets de l'activation des nerfs sympathiques ou parasympathiques sur divers organes et les récepteurs à l'origine de ces effets. Les détails des réflexes autonomes spécifiques peuvent être trouvés dans les chapitres correspondants de ce livre. α_1, β_1, etc. : récepteurs adrénergiques α_1 et β_1 ; M : récepteurs muscariniques (M_1, M_2, M_3) ; N : récepteur nicotinique.
* Voir aussi figure 49.1

neurones sympathiques ganglionnaires. Les fibres sympathiques postganglionnaires se projettent sur leurs organes par l'intermédiaire des nerfs rachidiens. Les fibres préganglionnaires parasympathiques émergent du système nerveux central par des nerfs crâniens ou par des nerfs sacrés. Les deux divisions de SNA innervent l'intestin par l'intermédiaire du système nerveux entérique.

Le système sympathique agit pour préparer le corps à l'action, tandis que le système parasympathique tend à promouvoir les fonctions restauratrices (repos et digestion). De nombreux organes reçoivent une innervation des fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques, qui régulent l'activité des organes internes selon les besoins du corps.

11.3 Transmissions chimiques dans le système nerveux autonome

Dans les ganglions autonomes, les contacts synaptiques sont très structurés et semblables aux autres synapses neuronales décrites au chapitre 7. Dans les tissus cibles, les contacts synaptiques sont plus diffus que ceux du SNC ou ceux de la jonction neuromusculaire du muscle squelettique. Il n'y a pas de correspondance simple entre une terminaison nerveuse et un point de contact sur le tissu cible. Au lieu de cela, au fur et à mesure qu'elles traversent leurs tissus cibles, les fibres postganglionnaires présentent un certain nombre de varicosités (gonflements) qui sécrètent des neurotransmetteurs dans l'environnement des cellules cibles plutôt que sur une région synaptique

clairement définie (figure 11.4). Il n'y a pas non plus d'épaississement postsynaptique spécifique ou de plis comme il en existe au niveau des jonctions neuromusculaires (voir figure 7.15). Cependant, dans un muscle lisse comprenant plusieurs fibres, chaque varicosité est étroitement et individuellement associée à une cellule musculaire lisse.

L'activation des nerfs autonomes peut susciter une excitation ou une inhibition synaptique dans un muscle lisse. La figure 11.5a montre des potentiels de jonction excitateurs et inhibiteurs dans des fibres musculaires lisses à la suite d'une stimulation électrique des nerfs sympathiques postganglionnaires innervant le muscle lisse du canal déférent (a) et celui d'un tenia coli (bandelettes antérieure et postérieures) du gros intestin (b). Comme pour d'autres terminaisons nerveuses, les varicosités des fibres autonomes postganglionnaires peuvent être soumises à une modulation présynaptique par divers médiateurs chimiques.

Les principaux neurotransmetteurs libérés par les neurones du système nerveux autonome sont l'acétylcholine (ACh) et la noradrénaline. Dans les ganglions des systèmes sympathique et parasympathique, le médiateur principal libéré par les fibres préganglionnaires est l'ACh. Les fibres postganglionnaires du système nerveux parasympathique sécrètent également l'ACh sur leurs tissus cibles. Les fibres postganglionnaires sympathiques sécrètent de la noradrénaline, à l'exception des fibres qui innervent les glandes sudoripares qui libèrent de l'ACh. Les principaux médiateurs libérés par les différents neurones du système nerveux autonome sont résumés dans la figure 11.6.

Cependant, depuis la description originale des transmissions synaptiques dans le SNA, il est devenu évident que les nerfs autonomes utilisent une grande variété de médiateurs chimiques en plus de l'ACh et de la noradrénaline. Un certain nombre d'entre eux sont listés dans le tableau 11.2. Le premier neurotransmetteur non cholinergique non adrénergique (NANC) identifié fut l'adénosine triphosphate (ATP), qui sert de médiateur à la transmission purinergique via les récepteurs P_{2X} ionotropes et P_{2Y} métabotropes. La transmission purinergique est utilisée par les nerfs autonomes du tractus gastro-intestinal et dans le SNC. Depuis cette découverte, un grand nombre de neuropeptides utilisés comme neurotransmetteurs par des nerfs autonomes ont été observés. Les autres neurotransmetteurs libérés par des nerfs autonomes sont la 5-hydroxytryptamine, la dopamine, l'acide γ-aminobutyrique, le glutamate et le monoxyde d'azote (NO).

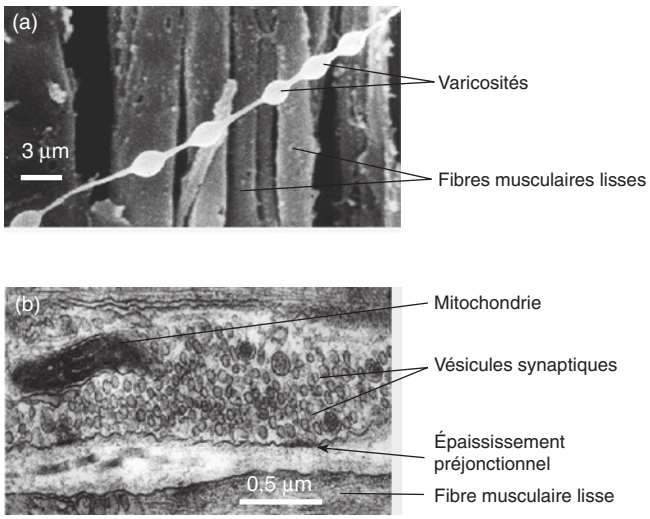


Figure 11.4 Structure des terminaisons des fibres nerveuses autonomes. (a) Micrographie électronique à balayage d'une seule fibre autonome passant sur des cellules musculaires lisses de l'intestin grêle. Noter le manque de correspondance précise entre les varicosités et chaque cellule musculaire. L'intestin a été traité avec des enzymes pour éliminer le tissu conjonctif. (b) Micrographie électronique à transmission d'une varicosité autonome. Comme dans d'autres terminaisons synaptiques, la varicosité est remplie de vésicules synaptiques. Il existe une mitochondrie et deux zones montrant un épaississement de la membrane présynaptique, qui peuvent représenter des zones actives pour la sécrétion. Noter la large séparation des cellules pré- et postsynaptiques (environ 0,1–0,2 µm) et l'absence de spécialisations postsynaptiques. (À comparer avec la figure 7.15c, qui montre une image comparable de la jonction neuromusculaire du muscle squelettique.) Barres d'échelle : 3 µm (a), 0,5 µm (b). (Source des panneaux (a) et (c), fig. 1 de G. Burnstock (2009) *Annual Review of Pharmacology* 49, 1–30.)

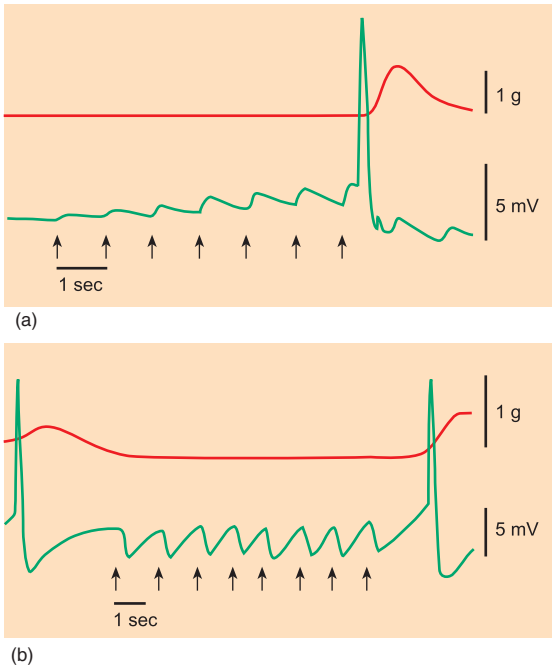


Figure 11.5 Transmissions excitatrice et inhibitrice de deux jonctions neuromusculaires autonomes. (a) Les potentiels de jonction excitatrice (PJE) dans le canal déférent d'un cobaye enregistrés par la méthode du *sucrose-gap*. Le tracé du bas (vert) montre les PJE provoqués par la stimulation des nerfs sympathiques postganglionnaires, et le tracé supérieur (rouge) est la contraction associée. Noter la sommation des PJE et leur amplitude croissante lors des stimuli successifs (flèches) aboutissant à un potentiel d'action. (b) Potentiels de jonctions inhibiteurs enregistrés dans le nerf d'un muscle tenia coli du gros intestin d'un cochon d'inde. Noter que la simulation répétitive (flèches) du faisceau de fibres musculaires a provoqué une inhibition des potentiels d'action spontanés (tracé vert) et la relaxation du muscle (tracé rouge). Dans ce cas, la préparation a été privée de ses nerfs adrénergiques. (Redessiné d'après la fig. 2 de G. Burnstock (2009) *Annual Review of Pharmacology* 49, 1–31.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

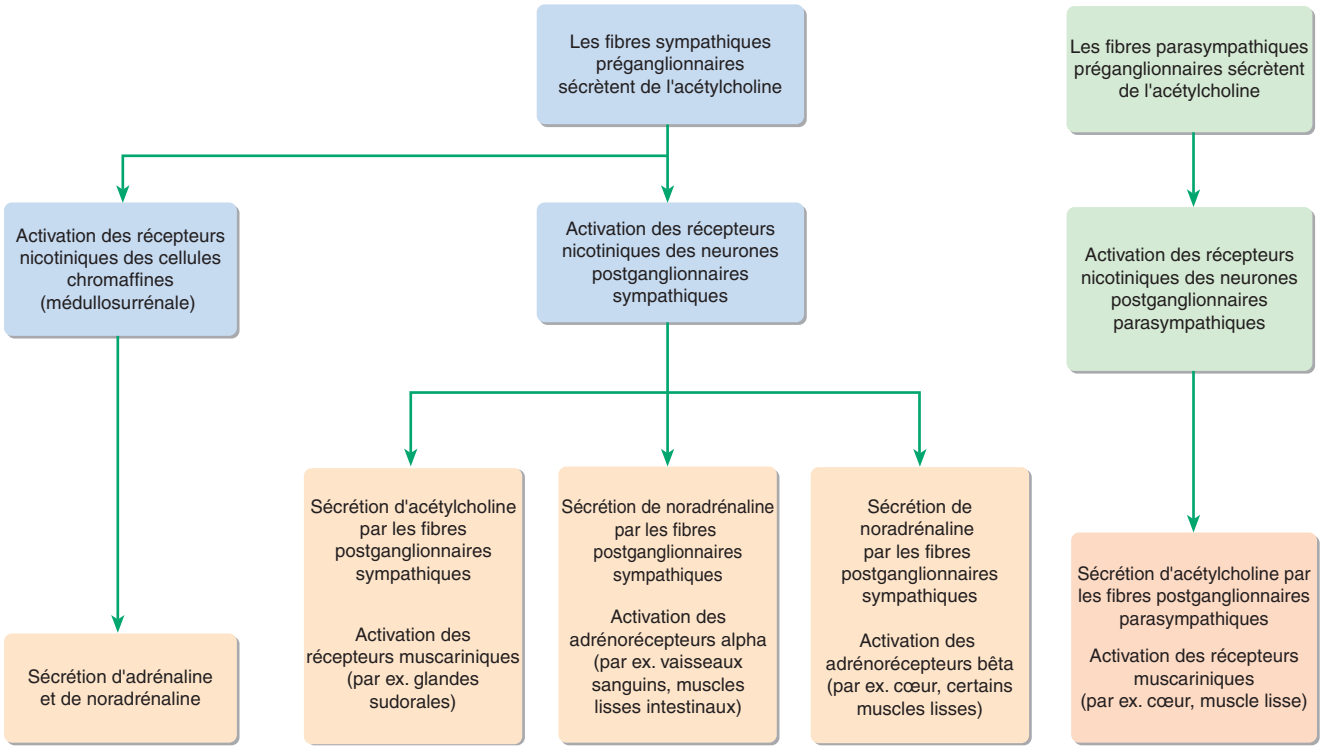


Figure 11.6 Organigramme illustrant le rôle de l'innervation cholinergique et adrénergique dans le système nerveux autonome.

Tableau 11.2 Quelques neurotransmetteurs du système nerveux autonome

Petites molécules	Acétylcholine (ACh)
	Noradrénaline (NA)
	ATP (adénosine triphosphate) et autres purines
	5-HT (5-hydroxytryptamine, sérotonine)
	Dopamine (2(3,4-dihydroxyphényl) éthylamine [DA])
	GABA (acide γ-aminobutyrique)
	Glutamate
	Monoxyde d'azote
Neuropeptides	Enképhaline, endorphine et dynorphine
	Peptide intestinal vasoactif (VIP)
	Neuropeptide Y
	Substance P
	Neurotensine
	Somatostatine
	Endothéline

On sait maintenant que les nerfs autonomes (et certains dans le SNC) peuvent libérer plus d'un neurotransmetteur sur un site donné (**cotransmission** ; voir chapitre 7). Les combinaisons de neurotransmetteurs libérés par des terminaisons nerveuses individuelles ont été identifiées pour un certain nombre de synapses, en particulier celles des nerfs entériques. L'innervation parasympathique des glandes salivaires est un exemple de cotransmission. Dans ces glandes, la sécrétion est provoquée par l'ACh agissant sur les récepteurs muscariniques, tandis que la vasodilatation qui l'accompagne est relayée par le polypeptide intestinal vasoactif (VIP) sécrété par les mêmes terminaisons nerveuses. ACh et VIP sont stockés dans les boutons synaptiques dans des vésicules différentes : l'ACh se trouve dans de petites vésicules transparentes semblables à celles observées dans la jonction neuromusculaire (voir figure 7.15), tandis que le VIP se trouve dans de grosses vésicules à cœur dense. Les contenus de ces deux groupes de vésicules sont libérés diversement par différentes fréquences de stimulation : l'ACh est préférentiellement libéré à de faibles fréquences de stimulation, tandis que le VIP est libéré en réponse à des fréquences élevées (figure 11.7). La présence de deux émetteurs distincts dans la même terminaison nerveuse permet ainsi un codage chimique supplémentaire dans le tissu cible.

L'acétylcholine active les récepteurs nicotiniques dans les ganglions autonomes mais les récepteurs muscariniques dans les tissus cibles

Les récepteurs ACh des neurones postganglionnaires dans les ganglions autonomes sont appelés **récepteurs nicotiniques** car ils peuvent également être activés par un alcaloïde, la **nicotine**. Ils ont une structure similaire aux récepteurs nicotiniques de la jonction neuromusculaire mais répondent différemment à divers médicaments et toxines. Par exemple, ils peuvent être bloqués par la

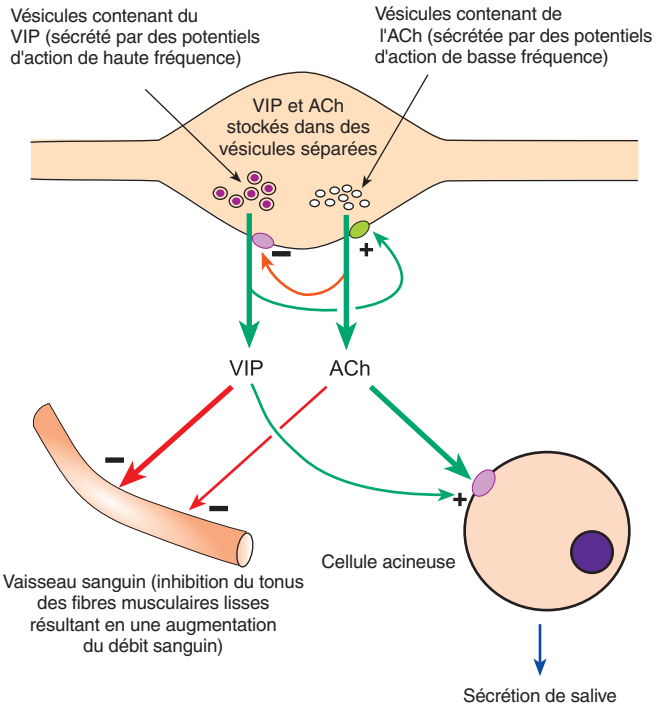


Figure 11.7 Diagramme montrant la transmission synaptique dans les glandes salivaires pendant la stimulation parasympathique du nerf. L'acétylcholine (ACh) et le *vasoactive intestinal polypeptide* (VIP) sont présents dans les terminaisons synaptiques (cotransmetteurs), mais sont stockés dans des groupes différents de vésicules et sont sécrétés en réponse à différentes fréquences de potentiels d'action. Les deux médiateurs inhibent le tonus des vaisseaux sanguins locaux, augmentant ainsi le flux sanguin ; le VIP est le plus efficace des deux. L'ACh stimule également les cellules acinaires pour sécréter la salive, un effet renforcé par la liaison du VIP aux récepteurs M_3 (un effet neuromodulateur). Le VIP agit également sur les varicosités des fibres nerveuses et améliore la sécrétion d'ACh. Cependant, l'ACh exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion de VIP. + indique une stimulation ; – indique une inhibition (également indiquée par des flèches rouges).

mécamylamine, qui n'a pas d'action sur la jonction neuromusculaire, mais pas par la toxine de serpent α-bungarotoxine, qui est un puissant bloqueur des récepteurs nicotiniques de la jonction neuromusculaire. L'activation des récepteurs nicotiniques conduit à l'ouverture d'un canal ionique et d'une excitation rapide, comme cela est décrit au chapitre 7.

Les récepteurs ACh des tissus cibles des fibres postganglionnaires parasympathiques sont appelés **récepteurs muscariniques**, car ils peuvent être activés par un alcaloïde, la **muscarine** (constituant toxique de certains champignons tels que l'amanite tue-mouches). Les récepteurs muscariniques sont également présents dans les terminaisons nerveuses sympathiques des glandes sudoripares, des muscles arrecteurs des poils de la peau et, dans certaines espèces animales, dans les terminaisons nerveuses de fibres vasodilatatrices dans le muscle squelettique. Ils peuvent être inhibés par de faibles concentrations d'**atropine**.

Les récepteurs muscariniques peuvent être divisés en cinq sous-types en fonction de leurs structures moléculaires et de leurs réponses à divers antagonistes. Tous sont liés aux protéines G : les récepteurs appelés M_1, M_3 et M_5 sont couplés à la voie de l'inositol trisphosphate (IP_3) via G_q/G_{11}, tandis que les récepteurs M_2 et M_4 agissent en inhibant l'adénylate cyclase via G_i/G_o et en réduisant l'AMPc intracellulaire (voir chapitre 6).

Parmi ces cinq sous-types, les fonctions des sous-types M_1, M_2 et M_3 sont bien comprises.

1. Les **récepteurs M_1** se situent principalement sur les neurones du SNC et des ganglions périphériques. On les trouve également sur les cellules pariétales gastriques. L'activation de ces récepteurs a généralement un effet excitateur. Par exemple, la sécrétion d'acide gastrique provoquée par la stimulation des nerfs vagues est relayée par les récepteurs M_1 (voir chapitre 43).
2. Les **récepteurs M_2** se trouvent dans le cœur et sur les terminaisons nerveuses du SNC et des neurones périphériques. Le ralentissement du cœur suite à la stimulation des nerfs vagues est relayé par cette classe de récepteur muscarinique.
3. Les **récepteurs M_3** sont situés dans les glandes sécrétoires et sur les muscles lisses. L'activation de ces récepteurs a généralement un effet excitateur. Par exemple, l'activation des récepteurs M_3 par l'ACh entraîne la contraction d'un muscle lisse viscéral.

Les deux récepteurs M_4 et M_5 sont présents dans le système nerveux central, mais en dehors de certaines preuves du rôle des récepteurs M_4 dans la locomotion, leurs rôles physiologiques restent à établir.

Les récepteurs adrénergiques appartiennent à deux classes principales

Les récepteurs de la noradrénaline sont appelés **récepteurs adrénergiques**. Deux classes principales sont connues : **récepteurs adrénergiques α** et **récepteurs adrénergiques β**. Ceux-ci ont d'abord été distingués par la puissance relative de l'adrénaline, de la noradrénaline et de l'isoprénaline (isoprotérénol – catécholamine synthétique) sur des tissus spécifiques. Les récepteurs pour lesquels l'ordre de puissance était le suivant : noradrénaline ≥ adrénaline > isoprénaline ont été désignés récepteurs α, alors que ceux dont l'ordre de puissance était : isoprénaline > adrénaline ≥ noradrénaline ont été désignés récepteurs β.

Les récepteurs adrénergiques α sont divisés en deux classes principales : α_1 et α_2. Chacune d'elles est subdivisée en trois sous-types : α_{1A}, α_{1B}, α_{1D} et α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}. Les récepteurs adrénergiques β sont subdivisés en trois sous-types : β_1, β_2, β_3. Comme pour les récepteurs muscariniques, les récepteurs adrénergiques sont couplés aux systèmes du second messager via les protéines G : les récepteurs α_1 activent la cascade de la phospholipase C et augmentent le Ca^{2+} intracellulaire ; les récepteurs α_2 sont couplés à G_i et leur activation conduit à une réduction de l'AMPc intracellulaire ; les trois sous-types de récepteurs β stimulent l'adénylate cyclase et augmentent l'AMPc intracellulaire.

La distribution et les propriétés des principaux sous-types de récepteurs adrénergiques sont les suivantes :

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

1. les récepteurs adrénergiques α_1 sont présents dans les muscles lisses des bronches, des vaisseaux sanguins, des voies gastro-intestinales, de l'utérus et de la vessie ; l'activation de ces récepteurs est principalement excitatrice et entraîne une contraction des muscles lisses ; cependant, les muscles lisses de la paroi intestinale (mais pas ceux des sphincters) se relâchent après l'activation de ces récepteurs ;
2. les récepteurs adrénergiques α_2 sont présents dans les muscles lisses des vaisseaux sanguins, où leur activation provoque une vasoconstriction ;
3. les récepteurs adrénergiques β_1 sont présents dans le cœur, où leur activation entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et une augmentation de la force de contraction (effet inotrope positif – voir chapitre 28) ; ils sont également présents dans les sphincters de l'intestin, où leur activation entraîne une relaxation ;
4. les récepteurs adrénergiques β_2 sont présents dans les muscles lisses de certains vaisseaux sanguins, où leur activation entraîne une vasodilatation ; ils sont également présents dans les muscles lisses bronchiques où ils provoquent une bronchodilatation ;
5. les récepteurs adrénergiques β_3 sont présents dans le tissu adipeux, où ils initient la lipolyse libérant des acides gras libres et du glycérol dans la circulation.

Bien que la diversité des récepteurs adrénergiques et cholinergiques soit quelque peu déroutante, le développement de substances agonistes et antagonistes qui agissent sur des sous-types spécifiques de ces récepteurs a été largement bénéfique dans le traitement de maladies telles que l'asthme et l'hypertension. Les inhibiteurs sélectifs des récepteurs adrénergiques α_1 tels que la **prazosine** sont utilisés pour traiter l'hypertension et l'**insuffisance cardiaque**. Les bloquants des récepteurs adrénergiques α_1, tels que le **propranolol** et l'**aténolol**, sont utilisés pour traiter l'hypertension, certaines arythmies et une insuffisance cardiaque ; les agonistes des récepteurs adrénergiques β tels que le **salbutamol** sont utilisés pour soulager la bronchoconstriction asthmatique.

Les glandes médullosurrénales sécrètent de l'adrénaline et de la noradrénaline dans la circulation

Alors que l'activation des nerfs autonomes constitue un mécanisme de régulation spécifique des organes, l'activation du nerf splanchnique entraîne la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline dans la circulation générale par les glandes médullosurrénales. Environ 80 % de cette sécrétion consiste en adrénaline et 20 % en noradrénaline. Ces catécholamines exercent une action hormonale sur une variété de tissus (voir chapitres 22 et 23), qui fait partie de la réponse sympathique globale. Leur libération est toujours associée à une augmentation de la sécrétion de noradrénaline à partir des terminaisons nerveuses sympathiques.

D'une manière générale, l'adrénaline active les récepteurs adrénergiques β plus intensément que les récepteurs adrénergiques α, tandis que la noradrénaline est plus efficace pour l'activation des récepteurs adrénergiques α que des récepteurs adrénergiques β. La puissance de l'adrénaline et de la noradrénaline sur les différents sous-types de récepteurs est :

- récepteurs adrénergiques α_1 : noradrénaline > adrénaline ;
- récepteurs adrénergiques α_2 : noradrénaline ≥ adrénaline ;
- récepteurs adrénergiques β_1 : adrénaline = noradrénaline ;
- récepteurs adrénergiques β_2 : adrénaline >> noradrénaline ;
- récepteurs adrénergiques β_3 : noradrénaline > adrénaline.

En conséquence, la réponse d'un tissu à l'adrénaline ou à la noradrénaline circulante dépendra des proportions relatives des différents types de récepteurs adrénergiques qu'il possède. Par exemple, pendant l'exercice, une activité accrue des nerfs sympathiques entraînera une augmentation de la fréquence cardiaque (relayée par les récepteurs β_1) et la vasoconstriction dans les circulations rénale et splanchnique (via les récepteurs α). La noradrénaline circulante aura un effet similaire, mais les actions de l'adrénaline circulante conduiront à une relaxation des muscles lisses qui possèdent une forte proportion de récepteurs adrénergiques β_2. Un niveau élevé d'adrénaline circulante provoque également une bronchodilatation, ce qui favorise l'augmentation du flux de gaz vers les alvéoles. La combinaison de la bronchodilatation et de la vasodilatation dans le muscle squelettique augmente l'apport d'oxygène aux muscles actifs.

Les catécholamines circulantes agissent pratiquement sur tous les tissus, de sorte que le métabolisme corporel augmente. Une stimulation sympathique maximale peut doubler le métabolisme. L'effet métabolique majeur de l'adrénaline et de la noradrénaline est l'augmentation de la **glycogénolyse** dans les cellules en activant l'adénylate cyclase via les récepteurs adrénergiques β (voir chapitre 6). Il en résulte une mobilisation rapide du glucose à partir du glycogène. L'activation de la lipolyse dans le tissu adipeux s'accompagne d'une augmentation de la disponibilité des acides gras pour l'oxydation. La disponibilité accrue de substrats pour le métabolisme oxydatif est importante à la fois pendant l'exercice et pendant un stress hypothermique où une augmentation du métabolisme est nécessaire pour le maintien de la température corporelle (voir chapitre 42).

Résumé

L'ACh est le principal médiateur sécrété par les fibres préganglionnaires dans les ganglions autonomes des systèmes sympathique et parasympathique. Les fibres postganglionnaires parasympathiques sécrètent également l'ACh au niveau des tissus cibles, tandis que la noradrénaline est le principal neurotransmetteur sécrété par les fibres sympathiques postganglionnaires.

L'ACh agit sur les récepteurs nicotiniques dans les ganglions autonomes et sur les récepteurs muscariniques dans les tissus cibles. L'adrénaline et la noradrénaline circulantes agissent sur pratiquement tous les tissus et exercent leurs effets par les récepteurs adrénergiques α et β. L'activation des récepteurs adrénergiques α conduit généralement à la contraction des muscles lisses, tandis que celle des récepteurs adrénergiques β conduit à leur relaxation. Dans le cœur, l'activation des récepteurs adrénergiques β s'accompagne d'une augmentation de la fréquence cardiaque et de la contraction.

11.4 Contrôle nerveux central de l'activité du système autonome

L'activité du système nerveux autonome varie selon les informations qu'il reçoit à la fois des fibres viscérales et des fibres afférentes somatiques. Elle est aussi régulée par les centres cérébraux, notamment l'hypothalamus.

Réflexes autonomes

Les organes internes sont innervés par des fibres afférentes qui répondent aux stimuli mécaniques et chimiques. Certaines afférences viscérales atteignent la moelle épinière par les racines dorsales et entrent dans la corne dorsale avec les afférences somatiques. Ces fibres font synapse au niveau segmentaire, et les fibres de second ordre montent dans la moelle épinière par les faisceaux spinothalamiques. Elles se projettent sur le thalamus et l'hypothalamus, le noyau du tractus solitaire et divers noyaux moteurs du tronc cérébral. D'autres afférences viscérales, telles que celles des barorécepteurs artériels, atteignent le tronc cérébral par les nerfs vagues.

Les informations provenant des afférences viscérales provoquent des réflexes viscéraux spécifiques qui, comme les réflexes du système moteur somatique, peuvent être segmentaires ou impliquer la participation de neurones cérébraux. Les **réflexes autonomes** jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie de l'organisme et sont discutés en détail dans les chapitres appropriés de ce livre. Des exemples de réflexes autonomes sont le baroréflexe (voir chapitre 30), le réflexe d'inflation pulmonaire d'Hering-Breuer (voir chapitre 32), les réflexes salivaire, de vomissement et défécatoire (voir chapitre 44) et le réflexe de miction (voir chapitre 39).

En réponse à un danger perçu, il existe des alertes pouvant entraîner des comportements agressifs ou défensifs. C'est ce qu'on appelle la **réaction de défense** qui a son origine dans l'hypothalamus. Au cours de la réaction de défense, il y a des changements importants de l'activité des nerfs autonomes dans lesquels le contrôle réflexe normal est supplanté : augmentation de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et de la tension artérielle. En outre, il existe une redistribution du flux sanguin avec une vasoconstriction dans les viscères et la peau et une augmentation du flux sanguin vers les muscles actifs. Ces réponses cardiovasculaires impliquent un réajustement du réflexe barorécepteur à un niveau de pression plus élevé (voir chapitre 28).

L'hypothalamus contrôle l'activité homéostasique du système nerveux autonome

L'activité du système nerveux autonome et les fonctions du système endocrinien sont sous le contrôle de l'hypothalamus, qui est la partie du cerveau principalement concernée par le maintien de l'homéostasie de l'organisme. Si l'hypothalamus est endommagé ou détruit, les mécanismes homéostasiques échouent. L'hypothalamus reçoit des afférences de la rétine, des organes sensoriels chimiques, des récepteurs somesthésiques et des afférences viscérales. Il reçoit également de nombreuses afférences d'autres parties du cerveau incluant le système limbique et le cortex cérébral. Les neurones hypothalamiques jouent un rôle important dans la thermorégulation, dans la régulation de l'osmolalité tissulaire, dans le contrôle de l'alimentation et de la boisson, et dans l'activité reproductrice.

11.5 Désordres des fonctions autonomes

L'**hypotension orthostatique idiopathique** est un état qui affecte généralement les personnes âgées. Elle est plus fréquente chez les hommes que chez les femmes et les signes cliniques sont des étourdissements, de la fatigue et des pertes de conscience pendant l'exercice ou après les repas. La caractéristique essentielle est une hypotension posturale persistante (pression sanguine basse) qui résulte de l'incapacité des nerfs sympathiques de contracter les vaisseaux sanguins périphériques. La maladie peut se produire seule ou en association avec des maladies neurodégénératives, en particulier la maladie de Parkinson et une atrophie multisystémique.

L'interruption de l'innervation sympathique de la tête est associée à un ensemble caractéristique de symptômes connus sous le nom de **syndrome de Claude Bernard-Horner**, dans lequel la peau du visage du côté affecté est vasodilatée et sèche en raison de la perte du tonus sympathique des vaisseaux sanguins et du manque de production de sueur. La pupille est rétractée (myosis), reflétant la paralysie du sphincter pupillaire et la paupière est légèrement abaissée (ptosis) à cause d'une paralysie du muscle lisse tarsal supérieur. Le syndrome de Claude Bernard-Horner peut être d'origine congénitale ou peut refléter une lésion du tronc sympathique en rapport avec une intervention chirurgicale, un traumatisme ou une tumeur d'un lobe supérieur du poumon. La cause peut aussi être une lésion du tronc cérébral interrompant les fibres provenant de la colonne intermédio-latérale de la moelle épinière.

Résumé

L'hypothalamus est la partie du cerveau concernée par le maintien de l'homéostasie. Il règle l'activité du système nerveux autonome et coordonne son activité avec le système endocrinien. Les réflexes autonomes jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie.

Les informations provenant des afférences viscérales provoquent des réflexes viscéraux spécifiques, qui peuvent être segmentaires ou impliquer la participation de neurones cérébraux. Les troubles de la fonction autonome affectent généralement les personnes âgées et peuvent entraîner une hypotension posturale persistante.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Liste des termes et concepts clés

Organisation du système nerveux autonome

- Le système nerveux autonome est un système de nerfs efférents qui agissent pour contrôler l'activité des organes internes.
- Il est divisé en systèmes sympathique et parasympathique, qui ont des fonctions différentes et des origines anatomiques différentes.
- Le système sympathique agit largement pour préparer le corps à l'activité (« combattre ou fuir »).
- L'augmentation de l'activité sympathique est associée à une augmentation de la fréquence cardiaque, une vasodilatation dans le muscle squelettique, mais une vasoconstriction dans les organes viscéraux.
- L'activité sympathique accrue s'accompagne également d'une bronchodilatation et d'une glycogénolyse et d'une néoglucogenèse dans le foie.
- Le système parasympathique tend à promouvoir les fonctions restauratrices (« repos et digestion »).
- L'augmentation de l'activité parasympathique est associée à une augmentation de la motilité et de la sécrétion dans l'appareil digestif et au ralentissement de la fréquence cardiaque.
- De nombreux organes reçoivent une innervation à la fois des fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques, qui agissent de manière opposée. Néanmoins, les deux systèmes agissent ensemble pour réguler l'activité des organes internes selon les besoins de l'organisme.
- L'activité des nerfs autonomes est sous le contrôle de neurones hypothalamiques et du tronc cérébral.
- Les fonctions autonomes de l'appareil digestif sont largement assurées par le système nerveux entérique.

Transmissions chimiques dans le SNA

- Les principaux neurotransmetteurs sécrétés par les neurones du système nerveux autonome sont l'acétylcholine (ACh) et la noradrénaline.
- L'ACh est le principal médiateur sécrété par les fibres préganglionnaires dans les ganglions autonomes des systèmes sympathique et parasympathique.
- Les fibres postganglionnaires parasympathiques sécrètent également l'ACh dans les tissus cibles.
- La noradrénaline est le principal neurotransmetteur sécrété par les fibres sympathiques postganglionnaires.
- L'ACh agit sur les récepteurs nicotiniques dans les ganglions autonomes et sur les récepteurs muscariniques dans les tissus cibles.
- L'adrénaline et la noradrénaline circulantes agissent sur pratiquement tous les tissus et exercent leurs effets par l'intermédiaire des récepteurs adrénergiques α et β.
- L'activation des récepteurs adrénergiques α provoque généralement la contraction du muscle lisse, tandis que l'activation des récepteurs adrénergiques β entraîne sa relaxation.
- Dans le cœur, l'activation des récepteurs adrénergiques β entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et de la force de contraction.

Contrôle central des fonctions autonomes

- L'hypothalamus est la partie du cerveau concernée par le maintien de l'homéostasie de l'organisme.
- L'hypothalamus contrôle l'activité du système nerveux autonome et coordonne son activité avec celle du système endocrinien.
- Les informations provenant des afférences viscérales provoquent des réflexes autonomes spécifiques.
- Ces réflexes peuvent être segmentaires ou impliquer la participation de neurones cérébraux.
- Les troubles de la fonction autonome affectent généralement les personnes âgées.
- Un élément clé est une hypotension posturale persistante.

Lectures recommandées

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2016. *Neurosciences : à la découverte du cerveau* (4e éd.). Pradel, Paris.

Felten, D., 2011. Atlas de neurosciences humaines de Netter. Neuroanatomie-neurophysiologie, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Kahle, W., Frotscher, M., 2015. Atlas de poche d'anatomie. Tome 3 : Système nerveux et organes des sens. Flammarion, Médecine-Sciences, Paris.

Vibert, J.F., Sebille, A., Lavallard-Rousseau, M.C., Mazières, L., Boureau, F., 2011. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Article de revue

Burnstock, G., 2009. Autonomic neurotransmission : 60 years since Sir Henry Dale. Annual Review of Pharmacological Toxicology 49, 1–30.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 12

Principes généraux de physiologie sensorielle

Sommaire

12.1 Introduction 201
12.2 Principes de la transduction sensorielle 202
12.3 Organisation des voies sensorielles dans le SNC 205

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Le besoin d'informations sensorielles
- La classification des récepteurs sensoriels
- Les principes de la transduction sensorielle
- L'adaptation sensorielle
- L'organisation des voies sensorielles au sein du SNC

12.1 Introduction

Nous sentons l'air, savourons notre nourriture, ressentons la terre sous nos pieds, entendons et voyons ce qui nous entoure. Pour faire tout cela, et plus encore, nous devons avoir des moyens de convertir les propriétés physiques et chimiques de l'environnement en impulsions nerveuses, qui sont le moyen de signaler dans le système nerveux. Une fois qu'un changement dans l'environnement est identifié, le système nerveux central (SNC) peut alors déterminer la réponse appropriée et initier le plan d'action requis. Le processus par lequel les propriétés spécifiques de l'environnement deviennent encodées sous forme d'impulsions nerveuses s'appelle **transduction sensorielle**, laquelle est réalisée par des structures spécialisées appelés **récepteurs sensoriels**, souvent simplement appelées récepteurs. Ce chapitre traite des principes généraux impliqués dans la formation des sensations qui font partie de la vie normale, tandis que les quatre chapitres suivants traitent de l'application de ces principes aux systèmes somatosensoriel, visuel, auditif et vestibulaire. Le chapitre final de cette section traite des **sens chimiques** : goût et odorat (**olfaction**).

Différents récepteurs sensoriels sont spécialisés pour répondre à des facteurs environnementaux particuliers. Cela a été établi au début du XIX^{e} siècle et exprimé dans la **loi de Muller** qui stipule que la nature d'un stimulus sensoriel est déterminée par la voie neuronale par laquelle l'information sensorielle est transmise. En d'autres termes, les différences de qualité sensorielle – la différence entre la vision et l'ouïe, entre l'audition et le toucher, etc. – ne sont pas déterminées par les différences entre les stimuli eux-mêmes, mais par la différence des structures nerveuses que ces stimuli excitent. Par exemple, un diapason placé sur le crâne provoquera une sensation de son, mais s'il est placé sur le coude, la sensation sera une vibration.

Bien que la plupart des récepteurs soient adaptés pour répondre à un type particulier de stimulus, certains répondent à plus d'un. Ceux qui le font sont appelés **récepteurs polymodaux**. Un exemple est le récepteur vanilloïde TRPV1, qui est activé à la fois par une augmentation de la température et par des stimuli chimiques qui provoquent des douleurs telle la capsaïcine, la composante active des piments. Néanmoins, la plupart des récepteurs sont généralement particulièrement sensibles à un seul type de stimulus.

Le type de stimulus auquel un récepteur est particulièrement sensible est connu comme son **stimulus adéquat**. Les vibrations atmosphériques sonores fournissent un stimulus adéquat pour les cellules ciliées de l'oreille interne ; les **thermorécepteurs** cutanés répondent aux petits changements de température ; les photorécepteurs de l'œil répondent à la lumière, etc. Chacun de ces stimuli donne lieu à des sensations qui peuvent varier en intensité mais qui ont néanmoins la même qualité globale. Un groupe de sensations similaires s'appelle une **modalité sensorielle**. Les modalités sensorielles les plus connues sont les « cinq sens » classiques : le goût, l'odorat, le toucher, la vue et l'ouïe. Cependant, d'autres modalités sont également reconnues : les sens de l'équilibre, de la position des membres, de la température, des démangeaisons, de la douleur et des vibrations. De plus, il existe des sensations qui viennent de nos organes internes telles que le sens de la plénitude suite à un grand repas, le sentiment d'essoufflement pendant un exercice intense ou le désir de vider la vessie ou l'intestin. Toutes ces impressions sensorielles finissent par atteindre la conscience comme des perceptions spécifiques.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Les récepteurs sensoriels peuvent être classés principalement de deux façons. Ils peuvent être classés en fonction des qualités environnementales spécifiques auxquelles ils sont sensibles : chémorécepteurs, mécanorécepteurs, nocicepteurs, photorécepteurs et thermorécepteurs. Alternativement, ils peuvent être classés selon la source de la qualité qu'ils détectent (tableau 12.1). Ainsi, il existe des récepteurs qui détectent des événements qui se produisent à une certaine distance du corps – l'œil, l'oreille et le nez, parfois appelés **télécepteurs**. D'autres détectent des changements dans l'environnement extérieur immédiat : contact, pression et température. Ceux-ci sont appelés **extérorécepteurs**. Ensuite, il existe des récepteurs qui signalent des changements dans l'environnement interne, les **intérorécepteurs** ; il s'agit de la pression sanguine (barorécepteurs), des niveaux de dioxyde d'oxygène et de dioxyde de carbone du sang (chémorécepteurs), ainsi que des substances libérées après les lésions tissulaires (nocicepteurs). D'autres récepteurs fournissent des informations sur notre position dans l'espace et la disposition de nos membres : récepteurs gravitationnels et propriocepteurs.

12.2 Principes de la transduction sensorielle

Les récepteurs sensoriels répondent à quatre déclencheurs principaux : stimuli mécaniques, stimuli chimiques, température et rayonnement électromagnétique (lumière). La structure des récepteurs optimise leur réponse aux caractéristiques particulières des stimuli. Beaucoup de terminaisons cutanées se situent dans une capsule de cellules non neuronales. Ces structures spécialisées permettent aux terminaisons nerveuses de répondre à des types très spécifiques de stimulation mécanique. Par exemple, les terminaisons nerveuses associées aux **corpuscules de Pacini** répondent le mieux aux vibrations de fréquences comprises entre 50 et 600 Hz. D'autres récepteurs de la peau connus sous le nom de corpuscules de Meissner répondent mieux aux vibrations de 5 à 80 Hz. Les bâtonnets et les cônes de la rétine ont des piles de membranes remplies d'un photopigment, la rhodopsine, pour optimiser leur absorption des **photons** (voir chapitre 14). Les membranes apicales des cellules olfactives dans le nez sont couvertes par des cils, un arrangement qui augmente la surface disponible pour l'absorption des molécules odorantes (voir chapitre 17). La structure élaborée de la **cochlée**, présentée au chapitre 15, permet aux cellules ciliées de répondre aux ondes sonores d'une fréquence particulière. Certaines fibres nerveuses aux terminaisons libres agissent comme des récepteurs pour la température de la peau, les démangeaisons et la douleur, tandis que celles associées aux cellules de Merkel répondent à des stimuli mécaniques soutenus (voir chapitre 13).

Les étapes de base de la transduction sensorielle sont illustrées dans la figure 12.1. Bien que les récepteurs sensoriels répondent à différents stimuli environnementaux, dans tous les cas, leur stimulation adéquate entraîne finalement un changement de potentiel de

Tableau 12.1 Classification des récepteurs sensoriels

Type de récepteur		Autre classification	Exemples
Mécanorécepteurs	Oreille	Télécepteur	Cellules ciliées cochléaires
		Intérorécepteur	Cellules ciliées du système vestibulaire
	Muscles et articulations	Propriocepteur	Fuseaux musculaires
			Organes tendineux de Golgi
	Peau et viscères	Extérorécepteurs	Corpuscules de Pacini
			Terminaisons de Ruffini
			Corpuscules de Meissner
			Terminaisons libres
	Cardiovasculaire	Intérorécepteur	Barorécepteurs artériels (récepteurs de haute pression)
			Récepteurs du volume auriculaire (récepteurs de basse pression)
Chémorécepteurs	Nez et langue	Télécepteur	Récepteurs olfactifs
		Extérorécepteurs	Récepteurs du goût
	Peau et viscères	Extérorécepteurs	Nocicepteurs
		Intérorécepteurs	Nocicepteurs
			Cellules des glomus (corpuscule carotidiens, perception de PO_2 artérielle)
			Osmorécepteurs et récepteurs au glucose hypothalamiques
Photorécepteurs	Œil	Télécepteur	Bâtonnets et cônes rétiniens
Thermorécepteurs	Peau	Extérorécepteur	Récepteurs au froid et au chaud
	SNC	Intérorécepteur	Neurones hypothalamiques sensibles à la température

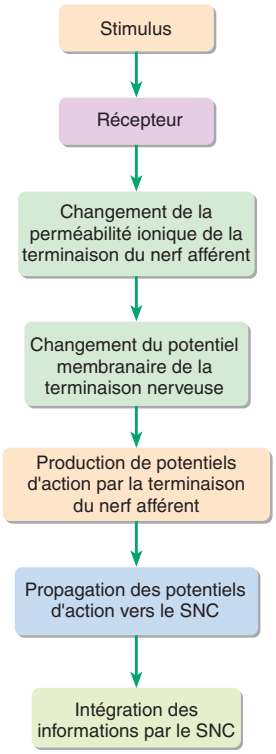


Figure 12.1 Organigramme illustrant les principales étapes de la transduction sensorielle des récepteurs cutanés.

membrane appelé **potentiel récepteur** (également appelé potentiel générateur). Contrairement aux potentiels d'action, les potentiels récepteurs sont graduables, c'est-à-dire augmentent avec l'intensité du stimulus responsable de leur activation. L'amplitude et la durée d'un potentiel récepteur régissent le nombre et la fréquence des potentiels d'action transmis par les fibres nerveuses afférentes au SNC (figure 12.2). Les potentiels d'action résultant de la stimulation des récepteurs sensoriels sont transmis au SNC (cerveau et moelle épinière) par des fibres nerveuses afférentes (voir chapitre 9).

Codage de l'intensité et de la durée du stimulus

Comme le montre la figure 12.2, l'augmentation de l'intensité d'un stimulus entraîne un potentiel de récepteur plus important et une augmentation du nombre de potentiels d'action dans la fibre nerveuse afférente associée. Plus généralement, l'intensité d'un stimulus est également codée par le nombre de récepteurs actifs et par le nombre de potentiels d'action provoqués par chaque récepteur. Cependant, il existe une limite supérieure à la fréquence des potentiels d'action qui peuvent être transmis par un axone : environ 200 à 500 s^{-1} pour les fibres les plus rapides. Cela pose le problème de la façon de coder l'intensité des stimuli qui peuvent varier sur plusieurs ordres de grandeur. Dans l'exemple représenté à la figure 12.3, un photorécepteur unique (un bâtonnet) peut signaler des changements dans l'intensité d'un bref flash de lumière sur près de trois ordres de grandeur et l'oreille intacte peut signaler des intensités sonores sur une gamme d'intensités même plus grande (voir figures 14.1 et 15.1).

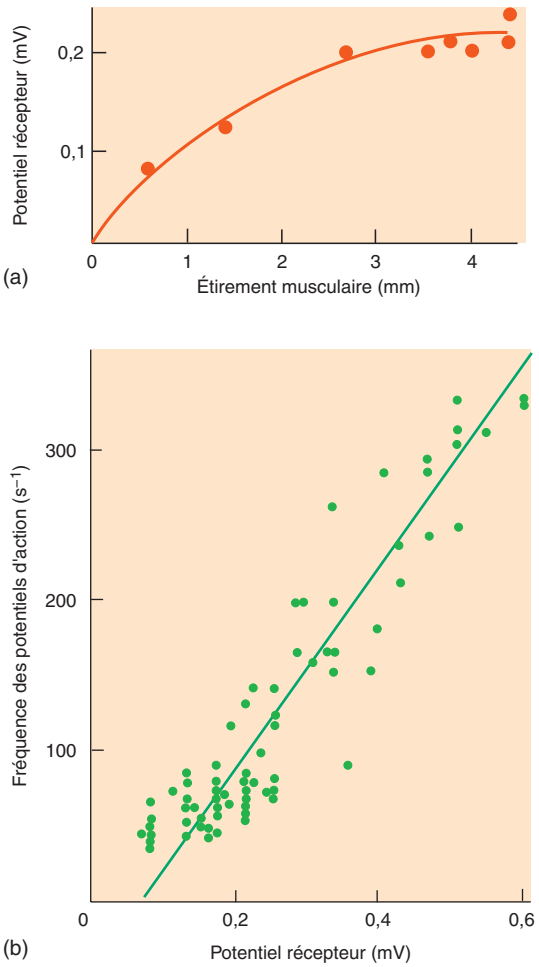


Figure 12.2 Réponse d'un fuseau musculaire à des degrés divers d'étirement. Le panneau (a) montre l'augmentation du potentiel récepteur, enregistré avec une électrode extracellulaire, lors d'étirements croissants d'un muscle sartorius de grenouille. Noter l'augmentation progressive de l'amplitude. Le panneau (b) montre l'augmentation de la fréquence des potentiels d'action dans la fibre afférente lorsque le potentiel récepteur augmente en amplitude. (Adapté des fig. 9 et 10 de B. Katz (1950) *Journal of Physiology* 111, 261–82.)

Comment un tel exploit peut-il être réalisé ? Il semble que les appréciations subjectives de l'intensité soient approximativement proportionnelles au logarithme du stimulus physique. Cela a été confirmé dans des expériences dans lesquelles il a été possible de mesurer à la fois la fréquence de décharge des potentiels d'action et l'intensité de la sensation chez des sujets conscients. Comme l'illustre l'exemple de la figure 12.4 pour les récepteurs du goût, on a constaté que lorsque la force du stimulus augmente (dans ce cas, les concentrations d'acide citrique et de saccharose dans les solutions pures), la fréquence des potentiels d'action et le jugement subjectif de la concentration sont très corrélés et suivent une loi de puissance. Cet ensemble particulier de données a été obtenu chez des sujets qui subissaient une opération de l'oreille dans laquelle le nerf qui transmet le sens du goût était exposé (la chorde du tympan, qui est une branche du nerf facial ; voir chapitre 9).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

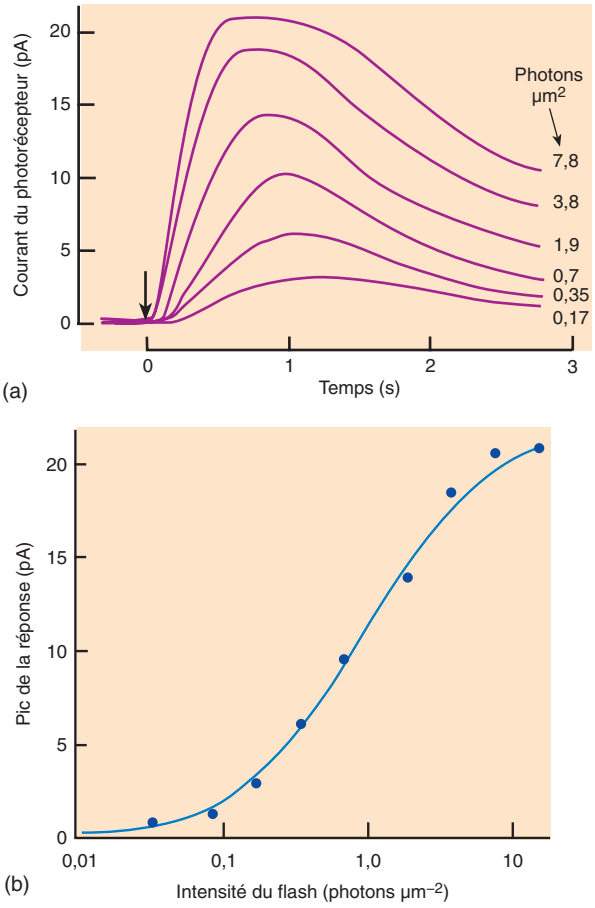


Figure 12.3 Réponses d'un seul photorécepteur (un bâtonnet) à de brefs éclairs de lumière d'intensité variable. Le panneau (a) montre le courant (en pA) provoqué dans un seul bâtonnet par des éclairs de 200 ms. L'intensité de chaque flash en photons par µm² est indiquée sur le côté droit de chaque courbe. Dans le panneau (b), la réponse de pointe du même bâtonnet est tracée en fonction de l'intensité du flash. Noter l'augmentation progressive de la réponse avec l'augmentation de l'intensité. (Adapté de la fig. 3 de D.A. Baylor, T. Lamb, K.-W. Yau (1979) *Journal of Physiology* 288, 589–611.)

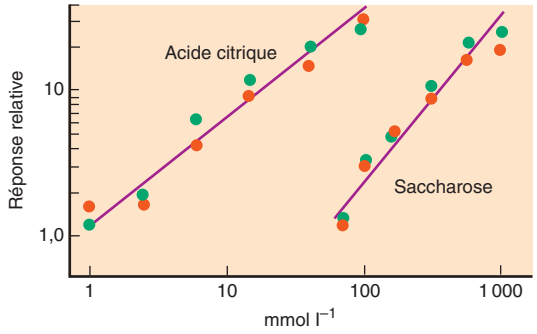


Figure 12.4 Corrélation entre l'activité nerveuse et l'évaluation subjective de la sensation gustative chez deux sujets. Les valeurs moyennes des réponses nerveuses (cercles verts) et la perception subjective du goût (cercles rouges) à différentes concentrations d'acide citrique et de saccharose sont indiquées. La concentration croissante de l'une ou l'autre substance augmente l'activité dans la chorde du tympan et l'intensité de la sensation gustative jugée par les sujets eux-mêmes. Dans chaque cas, les stimuli sont présentés par paires d'une valeur standard et un stimulus de comparaison. Les mêmes paires de stimuli ont été présentées dans un ordre aléatoire pour la sensation gustative et les enregistrements nerveux. (Adapté de la fig. 7 de G. Borg, H. Diamant, L. Ström, Y. Zotterman (1967) *Journal of Physiology* 192, 13–20.)

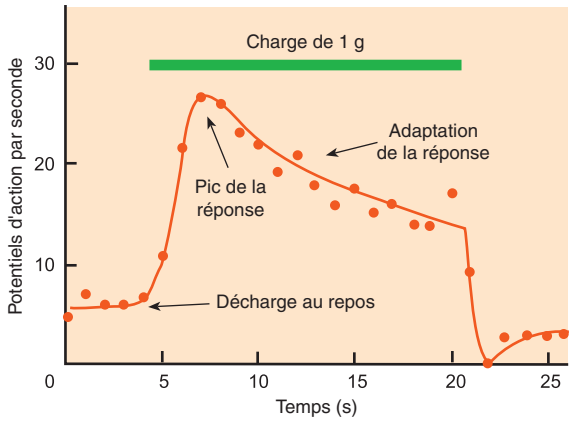


Figure 12.5 Adaptation d'un récepteur d'étirement musculaire à une charge constante de 1 g. Avant le chargement, le nerf du récepteur a une fréquence de décharge d'environ 5 potentiels d'action par seconde. Il augmente rapidement à environ 28 par seconde immédiatement après le chargement, puis diminue lentement au cours des 15 secondes suivantes jusqu'à ce que la charge soit enlevée. La fréquence de décharge de potentiels d'action chute alors brièvement à zéro avant de reprendre une fréquence d'environ 2 par seconde. (Adapté de la figure 10B d'E.D. Adrian, Y. Zotterman (1926) *Journal of Physiology* 61, 151–71.)

Beaucoup de récepteurs génèrent des potentiels d'action lorsqu'ils sont stimulés, mais la fréquence du potentiel d'action diminue alors avec le temps même si l'intensité du stimulus est inchangée. Cette propriété s'appelle l'**adaptation**. Un bon exemple est illustré dans la figure 12.5. Il s'agit de la réponse d'un fuseau musculaire suite au chargement du muscle dans lequel il est intégré (voir chapitre 10).

L'adaptation est un processus expérimenté quotidiennement : lorsque nous entrons dans l'eau chaude ou froide, nous remarquons le changement de température immédiatement, mais par la suite, nous nous habituons. Nous sommes conscients du contact entre notre peau et nos vêtements lorsque nous les mettons. Puis, après un très court laps de temps, nous cessons de les ressentir à moins qu'ils ne soient accrochés à un obstacle ou qu'ils deviennent une source d'irritation. Cela souligne également que le système nerveux répond le plus fortement aux changements de l'environnement plutôt qu'à des conditions stables, en particulier à l'apparition et à la fin d'un stimulus donné (qui suscitent des réponses *« on »* et *« off »* respectivement).

Certains récepteurs répondent à l'apparition d'un stimulus avec quelques potentiels d'action et redeviennent alors silencieux. Ce type de récepteur s'appelle un **récepteur à adaptation rapide**. D'autres récepteurs maintiennent un flux régulier de potentiels d'action aussi

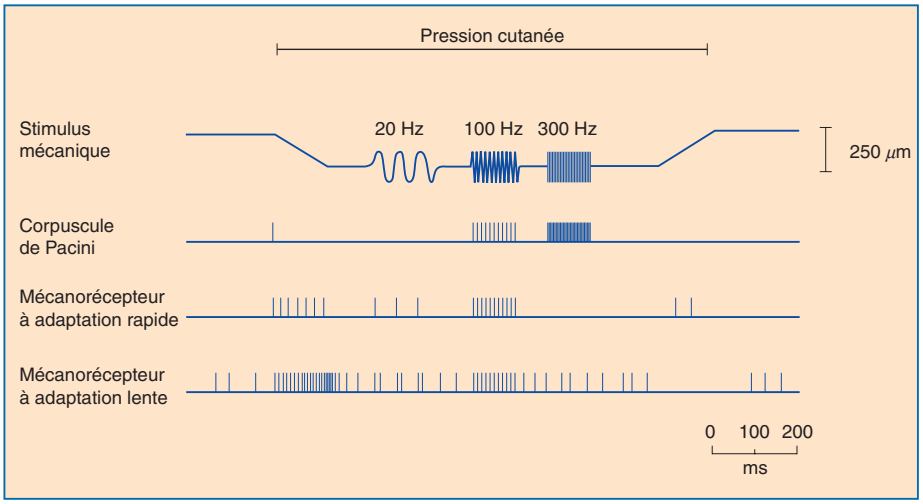


Figure 12.6 Réponse de trois différents types de mécanorécepteurs aux stimuli de pression appliqués à la peau. L'enregistrement supérieur montre les caractéristiques du stimulus mécanique. Les trois autres enregistrements montrent la réponse d'un corpuscule de Pacini, d'un mécanorécepteur à adaptation rapide et d'un mécanorécepteur à adaptation lente. Chaque pic vertical représente un potentiel d'action. Noter que le corpuscule de Pacini répond au maintien de l'indentation cutanée avec un seul potentiel d'action, tandis que le mécanorécepteur à adaptation lente continue de générer des potentiels d'action. Seul le corpuscule de Pacini est capable de répondre aux vibrations de la peau à 300 Hz. (D'après la fig. 17.2 d'A. Iggo (1982), chapitre 17 in *The Senses*, Eds H.B. Barlow, J.D. Mollon, Cambridge University Press, Cambridge.)

longtemps que le stimulus est maintenu. Ceux-ci sont appelés des **récepteurs à adaptation lente** ou **non adaptatifs**. Des exemples de réponse à divers types de stimuli mécaniques par des mécanorécepteurs s'adaptant rapidement et s'adaptant lentement sont illustrés à la figure 12.6. Les corpuscules de Pacini, récepteurs qui répondent le mieux aux vibrations à haute fréquence (50–600 Hz), s'adaptent rapidement. D'autres mécanorécepteurs à adaptation rapide tels que les corpuscules de Meissner (voir chapitre 13) signalent l'apparition et la fin d'un stimulus aussi bien que la réponse aux fréquences de vibration plus faibles. L'adaptation lente de récepteurs, tels que ceux associés aux cellules de Merkel, montrent les réponses *« on »* et *« off »* avec une vitesse accrue de décharge de potentiel d'action lorsqu'un stimulus mécanique est appliqué. Ils se « taisent » immédiatement après le retrait du stimulus. En outre, les récepteurs à adaptation lente continuent à réagir tant que le stimulus est présent, comme le montre l'enregistrement inférieur de la figure 12.6.

Résumé

L'environnement externe et interne est continuellement surveillé par des récepteurs sensoriels, dont chacun est excité le plus efficacement par un type spécifique de stimulus appelé stimulus adéquat. Les récepteurs sensoriels répondent à quatre principaux types de stimulus : mécanique, chimique, thermique et lumineux. Certains récepteurs signalent l'apparition et l'arrêt d'un stimulus (récepteurs à adaptation rapide), tandis que d'autres (récepteurs à adaptation lente) signalent continuellement l'intensité du stimulus. Le processus par lequel un stimulus devient codé en une séquence d'impulsions nerveuses dans une fibre nerveuse afférente est appelé transduction sensorielle. Les fibres nerveuses qui transmettent cette information au SNC sont appelées fibres nerveuses afférentes ou sensorielles.

12.3 Organisation des voies sensorielles dans le SNC

Le système nerveux doit établir la localisation, la nature physique et l'intensité de toutes sortes de stimuli. Par exemple, la peau a des récepteurs qui répondent sélectivement au toucher et d'autres qui répondent à une petite baisse ou à une petite élévation de température. L'activation d'une population spécifique de récepteurs informera donc le SNC de la nature et de l'emplacement du stimulus. Les fibres nerveuses afférentes du système somatosensoriel (c'est-à-dire celles qui fournissent des informations sur le corps et son environnement immédiat) sont souvent appelées **afférences primaires**.

Comme une fibre nerveuse afférente donnée innerve souvent un certain nombre de récepteurs du même genre, elle répondra à un stimulus sur une certaine surface appelée son **champ récepteur**. Le concept d'un champ récepteur peut être appliqué à toute modalité de sensation. Dans le système somatosensoriel, les champs récepteurs des afférents voisins innervant la peau se chevauchent souvent, comme le montre la figure 12.7. L'étendue du chevauchement détermine la précision de la position d'un stimulus (c'est-à-dire la résolution spatiale du groupe particulier de récepteurs). Dans l'oreille, les champs récepteurs des cellules ciliées de la cochlée correspondent aux fréquences spécifiques auxquelles elles sont sensibles. Cependant, des sons plus forts (c'est-à-dire des stimuli plus forts) suscitent des réponses dans une population de cellules ciliées qui se chevauchent (voir chapitre 15). Dans les yeux, une seule cellule bipolaire peut être connectée à un petit nombre de photorécepteurs dans la partie centrale du champ visuel, tandis que dans le champ périphérique, une seule cellule bipolaire peut être connectée à de nombreux photorécepteurs et son champ récepteur sera très large. (Les cellules bipolaires sont les cellules rétiniennes qui reçoivent un contact synaptique direct avec les bâtonnets ou cônes associés.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Les cellules nerveuses dans la corne dorsale de la moelle épinière peuvent recevoir des entrées provenant de nombreuses fibres afférentes primaires, de sorte que le champ récepteur d'un neurone sensoriel particulier est généralement plus grand que celui des fibres afférentes auxquelles il est relié. Cela est appelé **convergence** et est illustré dans les figures 12.7 et 12.8. Les neurones de la corne dorsale recevant de l'information à partir des fibres afférentes primaires sont appelés neurones de deuxième ordre (figure 12.7) ; les neurones auxquels ils transmettent des informations sont des neurones de troisième ordre, et ainsi de suite. Les neurones de deuxième ordre et de troisième ordre font alors contact avec de nombreuses autres cellules nerveuses à mesure que l'information est traitée par le SNC. Ainsi, une information spécifique de l'information sensorielle diffuse vers de plus en plus de cellules nerveuses quand elle est relayée vers les centres supérieurs. Cela est appelé **divergence** – voir figure 12.8. La convergence et la divergence sont une partie essentielle du traitement de l'information sensorielle. En fin de compte, cette information est incorporée dans une représentation interne du monde que le cerveau peut utiliser pour déterminer des comportements appropriés.

Pour éviter une diffusion excessive de l'excitation en réponse à un seul stimulus, les cellules nerveuses du SNC reçoivent des connexions inhibitrices des cellules voisines via de petits neurones (appelés interneurones), comme le montre la figure 12.9.

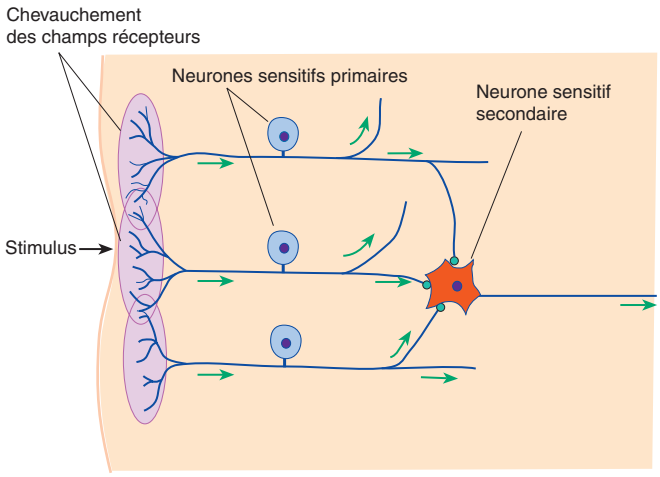


Figure 12.7 Schéma illustrant le chevauchement entre les champs récepteurs d'afférences primaires voisines et leur convergence sur un neurone sensoriel de deuxième ordre. Les afférences primaires envoient également des collatérales axonales à d'autres neurones spinaux, comme l'indiquent les flèches.

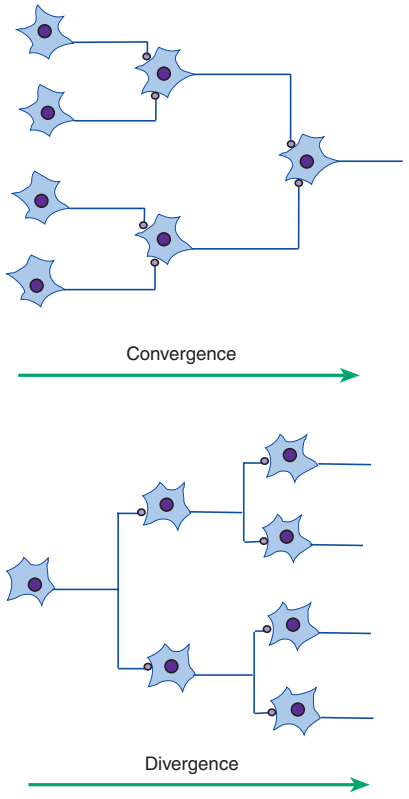


Figure 12.8 Schéma illustrant les principes de convergence neuronale (en haut) et de divergence (en bas). Voir le texte pour plus de détails.

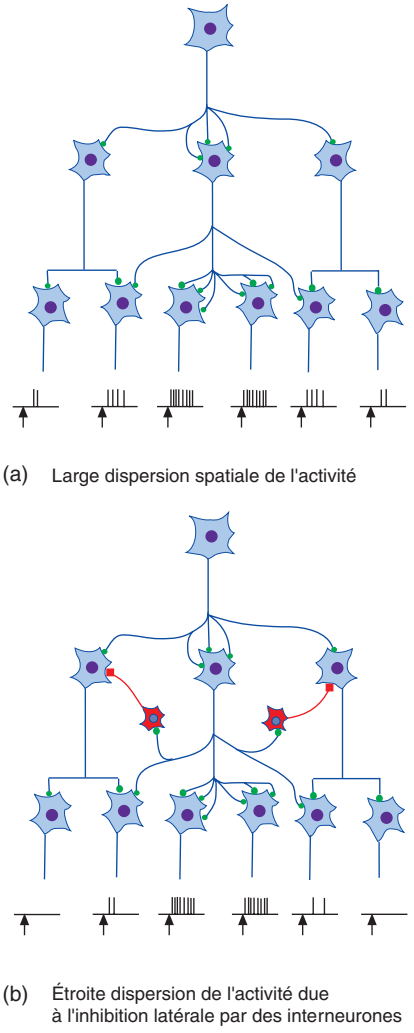


Figure 12.9 Inhibition latérale limitant la propagation de l'excitation au sein des réseaux de neurones. (a) Propagation de l'excitation dans une population à la suite de connexions neuronales divergentes. (b) Cette propagation peut être limitée par l'activité des interneurones (en rouge). Les flèches noires indiquent le moment du stimulus.

De cette façon, une cellule fortement excitée exercera un puissant effet inhibiteur sur les cellules voisines qui ont été moins intensément excitées. Il s'agit de l'**inhibition latérale**, qui occupe une place prépondérante dans le traitement de l'information sensorielle à tous les niveaux du SNC. Au plus haut niveau, dans le cortex cérébral par exemple, ce type d'interaction neurale permet au cerveau d'extraire des informations sur les caractéristiques spécifiques d'un stimulus. Par exemple, le cortex visuel est capable de discriminer la position d'un objet dans l'espace, son illumination et sa relation avec d'autres objets à proximité. Tout ce traitement complexe est réalisé par l'interaction des connexions synaptiques excitatrices et inhibitrices du type illustré à la figure 12.9.

Le besoin de transformation de l'intensité du stimulus indique clairement que le système nerveux central n'a pas une impression directe de l'environnement. De même, il n'y a pas de correspondance entre une surface sensorielle telle que la peau et sa représentation dans le cerveau. Les doigts ont plus du cortex cérébral consacré au traitement de l'information que l'ensemble de l'avant-bras (figure 13.14). De même, la représentation du champ visuel central dans le cortex visuel est beaucoup plus grande que celle des régions périphériques. Les aires de représentation corticale reflètent leur importance dans la résolution des détails. On sait que certaines cellules nerveuses dans le cerveau répondent aux détails spécifiques d'une image (par exemple un bord se déplaçant), et il est prouvé qu'une extraction similaire des caractéristiques se produit pour les sons dans le cortex auditif. Malgré cela, on ne sait pas comment ces diverses transformations donnent naissance à nos perceptions conscientes. Cependant, il ressort clairement de diverses illusions que les perceptions d'un individu sont des interprétations personnelles faites en fonction des expériences antérieures.

Résumé

Un récepteur sensoriel répond à une zone de l'espace sensoriel appelée son champ récepteur. Comme chaque fibre afférente innerve souvent plus d'un récepteur, les champs récepteurs des fibres sensorielles sont habituellement plus grands que ceux des récepteurs individuels qu'elles innervent. En outre, les champs récepteurs des fibres voisines se chevauchent généralement. Le degré de chevauchement détermine la résolution du système.

À mesure que l'information sensorielle remonte dans le système nerveux, elle influence un nombre progressivement plus grand de neurones par le biais du processus de divergence. Le processus d'inhibition latérale limite la propagation de cette divergence. L'information sensorielle est relayée par des voies nerveuses ascendantes vers le cortex cérébral, où elle forme une représentation interne du monde.

Liste des termes et concepts clés

Caractéristiques communes des récepteurs

- L'environnement externe et interne est surveillé en permanence par les récepteurs sensoriels.
- L'activation d'un récepteur sensoriel particulier donne lieu à une sensation qui peut varier en intensité mais a la même qualité globale.
- Un groupe de sensations similaires s'appelle une modalité sensorielle.
- Les récepteurs sensoriels répondent à quatre stimuli principaux : mécanique, chimique, thermique et lumineux.
- Chaque type de récepteur est excité le plus efficacement par un type spécifique de stimulus connu comme son stimulus adéquat.

Transduction sensorielle et adaptation

- Différents types de récepteurs sont activés de différentes façons, mais le premier stade de la transduction sensorielle est la génération d'un potentiel récepteur (ou potentiel générateur).
- Les potentiels récepteurs augmentent progressivement en intensité à mesure que la force du stimulus initiateur augmente. Cela est ensuite codé par la fréquence des potentiels d'action dans la fibre nerveuse afférente associée.
- Le processus par lequel l'intensité d'un stimulus environnemental est codée en une séquence d'impulsions nerveuses dans une fibre nerveuse afférente s'appelle transduction sensorielle.
- Différents types de récepteurs présentent différents degrés d'adaptation. Les récepteurs qui s'adaptent rapidement signalent l'apparition et l'arrêt d'un stimulus, tandis que les récepteurs à adaptation lente signalent continuellement l'intensité du stimulus.

Champs récepteurs et résolution sensorielle

- Les récepteurs envoient leurs informations au SNC via des fibres nerveuses afférentes.
- Toute fibre nerveuse afférente donnée répond à un stimulus sur une certaine zone appelée son champ récepteur.
- Pour éviter la diffusion excessive de l'excitation en réponse à un seul stimulus, les cellules nerveuses du SNC reçoivent des connexions inhibitrices des cellules voisines dans un processus appelé inhibition latérale, dans lequel les cellules fortement excitées exercent un puissant effet inhibiteur sur celles qui sont moins excitées.
- La représentation d'une région du monde extérieur dans le cerveau reflète son importance dans la résolution des détails.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Lectures recommandées

Barlow, H.B., 1982. General principles : The senses considered as physical instruments. In : The senses. Cambridge University Press, Cambridge. Chapter 1.

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2016. Neurosciences : à la découverte du cerveau, 4e éd. Pradel, Paris.

Felten, D., 2011. Atlas de neurosciences humaines de Netter. Neuroanatomie-neurophysiologie, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Kahle, W., Frotscher, M., 2015. Atlas de poche d'anatomie. Tome 3 : Système nerveux et organes des sens. Flammarion, Médecine-Sciences, Paris.

Vibert, J.F., Sebille, A., Lavallard-Rousseau, M.C., Mazières, L., Boureau, F., 2011. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Articles de revues

Katta, S., Krieg, M., Goodman, M.B., 2015. Feeling force : Physical and physiological principles enabling sensory mechanotransduction. Annual Review of Cell and Developmental Biology **31**, 347. 337.

Proske, U., Gandevia, S.C., 2012. The proprioceptive senses : Their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiological Review **92**, 1651–1697.

Wicher, D., 2010. Design principles of sensory receptors. Frontiers in Cellular Neuroscience **4**, 25.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 13

Le système somatosensoriel (somesthésie)

Sommaire

13.1 Introduction 209
13.2 Mécanorécepteurs cutanés 211
13.3 Thermorécepteurs cutanés 214
13.4 Voies somatosensorielles 216
13.5 Le sens de la douleur 219
13.6 Prurit 223

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Le fondement physiologique des sensations cutanées
  - les mécanorécepteurs et leur rôle dans la sensation tactile
  - exploration active des objets (toucher haptique)
  - kinesthésie – sens de la position
  - thermorécepteurs et sensation de température
- Le rôle des récepteurs viscéraux dans la sensation du corps
- Les voies nerveuses qui sous-tendent les sensations somatiques
- Le rôle du cortex cérébral dans la sensation
- La physiopathologie de la douleur
  - la classification des sensations douloureuses
  - les propriétés des récepteurs de la douleur (nocicepteurs)
  - la triple réponse aux blessures
  - les voies centrales activées par les sensations douloureuses
  - les causes de la douleur viscérale et des aberrations de sensations de douleur
- La physiopathologie du prurit

13.1 Introduction

La peau est l'interface entre le corps et le monde extérieur. La peau n'est pas uniformément sensible sur sa surface. Au lieu de cela, la répartition des différentes sensations est ponctuelle : des points spécifiques de la peau sont sensibles au toucher, d'autres sont sensibles au refroidissement, au réchauffement ou aux stimuli nocifs. Il y a peu de chevauchement entre les différentes modalités de la sensation cutanée. En outre, les muscles et les articulations possèdent également des récepteurs sensoriels qui fournissent des informations concernant la position et le mouvement des membres. Toutes ces informations sont transmises à la moelle épinière et au cerveau par les nerfs afférents du système somatosensoriel.

Certains des récepteurs présents dans la peau glabre ou velue sont illustrés dans la figure 13.1. À la fois les terminaisons nerveuses libres et les récepteurs encapsulés sont présentés. Cela pose trois questions clés : pourquoi existe-t-il tant de différents types de récepteurs ? Quelles sont leurs fonctions ? Comment les différents récepteurs convertissent-ils les différents types de stimuli en impulsions nerveuses ?

Pour répondre à ces questions, il faut examiner les réponses de certains récepteurs à des stimuli spécifiques. Idéalement, il devrait également être possible de corréler l'activité nerveuse avec l'expérience subjective suscitée par ces stimuli. Cette dernière exigence est clairement impossible dans les expériences animales, mais en 1968, Hagbarth et Valbö ont introduit la technique de la microneurographie. Il s'agissait d'enregistrer l'activité des fibres afférentes chez des volontaires humains (souvent les expérimentateurs eux-mêmes) en insérant des électrodes métalliques fines dans les nerfs périphériques innervant une zone particulière (figure 13.2). L'activité d'une fibre nerveuse sensorielle spécifique pouvait ensuite être enregistrée, son champ récepteur cartographié et sa sensibilité aux stimuli particuliers établie. En stimulant la fibre

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

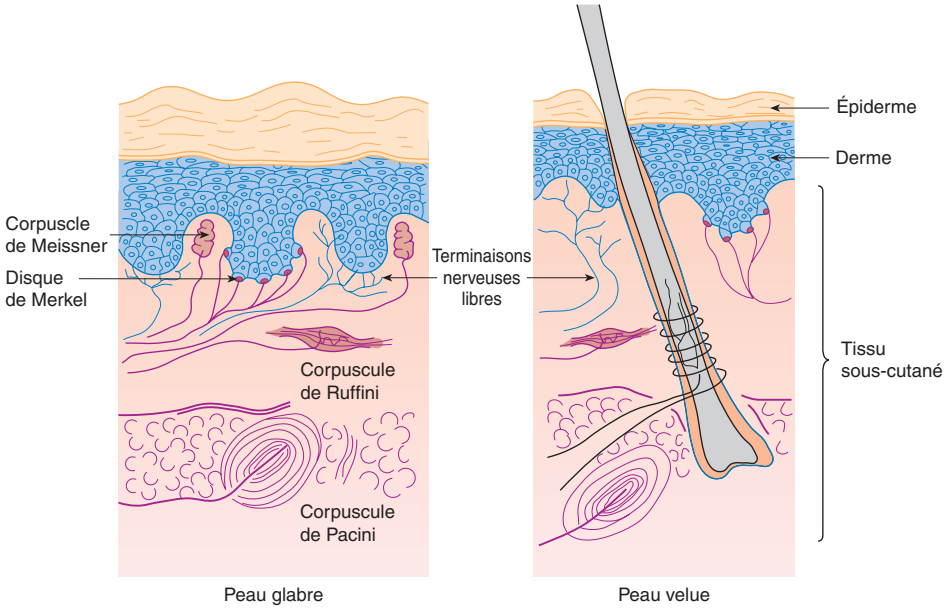


Figure 13.1 Disposition des différents types de récepteurs sensoriels dans la peau glabre (à gauche) et la peau velue (à droite). Noter l'épaisseur de l'épiderme dans la peau glabre et l'emplacement des corpuscules de Meissner entre les crêtes dermiques. (D'après la fig. 6.1 de P. Brodal (2004) *The central nervous system : Structure and function.* 3rd ed. Oxford University Press, New York.)

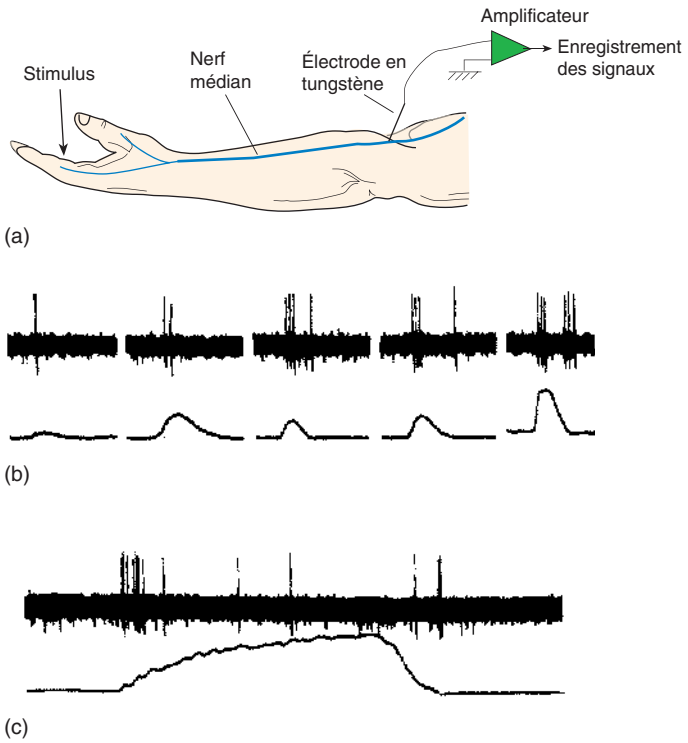


Figure 13.2 Principe de la microneurographie. (a) Une micro-électrode de tungstène est introduite à travers la peau dans un nerf périphérique (ici le nerf médian de l'avant-bras) pour enregistrer les potentiels d'action d'une fibre nerveuse individuelle. La main et le bras sont ensuite explorés avec divers stimuli jusqu'à ce que le récepteur servi par la fibre nerveuse ait été identifié. Les caractéristiques du récepteur et l'étendue de son champ récepteur peuvent alors être étudiées. (b) Réponse d'un récepteur qui s'adapte rapidement à une série de stimuli tactiles brefs. Noter comment la fibre réagit avec une brève rafale de potentiels d'action au début de chaque stimulus. Un stimulus puissant provoque également une réponse lorsque le stimulus se termine. (c) Réponse du même récepteur à un stimulus maintenu. Encore une fois, noter la décharge des potentiels d'action au début et à la fin du stimulus. (Panneaux (b) et (c) adaptés de la fig. 4. d'A.B. Vallbo, K.E. Hagbarth (1968) *Experimental Neurology* 21, 271–89.)

Tableau 13.1 Types de récepteurs et modalités du système somatosensoriel

Modalité	Type de récepteurs	Type de fibres nerveuses afférentes et vitesse de conduction
Toucher	Mécanorécepteurs à adaptation rapide : récepteurs des follicules pileux, terminaisons nerveuses libres, corpuscules de Meissner, corpuscules de Pacini	Aβ, Diamètre 6–12 µm 33–75 m.s^{-1}
Toucher et pression	Mécanorécepteurs à adaptation lente, cellules de Merkel, organes de Ruffini	Aβ, Diamètre 6–12 µm 33–75 m.s^{-1}
	Terminaisons nerveuses libres	Aδ, Diamètre 1–5 µm 5–30 m.s^{-1}
Vibration	Corpuscules de Meissner Corpuscules de Pacini	Aβ, Diamètre 6–12 µm 33–75 m.s^{-1}
Température	Récepteurs au froid (terminaisons nerveuses libres)	Aδ, Diamètre 1–5 µm 5–30 m.s^{-1}
	Récepteurs au chaud (terminaisons nerveuses libres)	Fibres C, Diamètre 0,2–1,5 µm 0,5–2,0 m.s^{-1}
Douleur	Terminaisons nerveuses libres (douleur rapide à type de piqûre)	Aδ, Diamètre 1–5 µm 5–30 m.s^{-1}
	Terminaisons nerveuses libres (douleur lente à type de brûlure)	Fibres C, Diamètre 0,2–1,5 µm 0,5–2,0 m.s^{-1}
Prurit	Terminaisons nerveuses libres	Fibres C, Diamètre, 0,2-1,5 µm 0,5-2,0 m.s^{-1}

afférente et en demandant au sujet d'identifier le champ récepteur et la nature de la sensation qu'il éprouve, il est possible de déterminer quels récepteurs répondent à des types particuliers de stimuli. Par exemple, en identifiant un point sensible au toucher, puis en le découpant et en le soumettant à un examen histologique, il a été possible d'associer des types particuliers de récepteurs aux modalités spécifiques de la sensation et de leurs propriétés physiologiques (c'est-à-dire le seuil de l'intensité du stimulus nécessaire pour exciter un récepteur particulier et s'il répond à des stimuli constants ou changeants [dynamiques]).

Ces études ont montré que chaque type de récepteur sensoriel concerne une sous-modalité spécifique de la sensation cutanée. En outre, la structure de ces récepteurs permet au système nerveux de discriminer les caractéristiques spécifiques d'un stimulus. Chaque type de récepteur est innervé par un type particulier de fibre nerveuse. Par exemple, les corpuscules de Pacini sont innervés par des fibres nerveuses myélinisées Aβ relativement grosses, tandis que les terminaisons nerveuses libres qui concernent la température et les sensations de douleur proviennent soit de petites fibres myélinisées Aδ, soit de fibres C amyéliniques à faible vitesse de conduction (tableau 13.1). (Pour la classification des fibres nerveuses, voir le chapitre 7.)

13.2 Mécanorécepteurs cutanés

Les récepteurs sensibles au toucher répondent à la déformation physique de la peau ou à un changement de position des poils. Ils sont appelés **mécanorécepteurs**. Ils sont de deux types principaux : les mécanorécepteurs à faible seuil (qui concernent le sens du toucher) et les mécanorécepteurs à seuil élevé (qui concernent les sensations douloureuses). Les récepteurs à faible seuil peuvent être de plus classés comme des récepteurs à adaptation rapide ou des récepteurs à adaptation lente. Les récepteurs à adaptation rapide sont ceux associés aux follicules pileux, aux corpuscules de Krause, de Meissner et de Pacini. Les corpuscules de Krause ont été, à tort, considérés comme des récepteurs au froid, mais des études modernes ont prouvé qu'ils sont, en fait, des mécanorécepteurs. Les récepteurs à adaptation lente incluent les terminaisons de Ruffini, les terminaisons nerveuses associées aux cellules de Merkel et les terminaisons nerveuses libres mécanosensibles (mécanorécepteurs C).

Sensibilité au toucher

La sensibilité de la peau au toucher peut être évaluée en mesurant la plus petite indentation qui peut être détectée, soit subjectivement, soit en enregistrant les potentiels d'action dans une seule fibre afférente. Pour l'extrémité des doigts, une indentation d'un peu moins de 6 à 7 µm (ce qui correspond au diamètre d'un seul globule rouge) peut être détectée. Ailleurs, la peau est moins sensible à la déformation, de sorte que, par exemple, une indentation d'environ 20 µm est nécessaire pour évoquer un potentiel d'action dans une fibre afférente impliquée dans le sens du toucher de la paume. La peau du dos ou celle de la plante des pieds est encore moins sensible au toucher.

Récepteurs encapsulés

La peau possède une variété de récepteurs sensoriels élaborés, comprenant les corpuscules de Krause, de Meissner, de Pacini et de Ruffini. Dans chaque cas, la terminaison nerveuse sensorielle est encapsulée dans une structure organisée composée de fibroblastes ou d'autres cellules non neuronales.

Quel est le rôle de ces structures associées ? Cette question importante a d'abord été abordée en examinant le rôle des couches de fibroblastes qui entourent un corpuscule Pacini (figure 13.3a). Un corpuscule de Pacini intact répond à une déformation soutenue de la peau avec une dépolarisation brève lorsque le stimulus est appliqué et lorsqu'il est ensuite arrêté (réponses « *on* » et « *off* »). Si la capsule est traitée avec des enzymes pour éliminer les fibroblastes associés, la terminaison nerveuse mise à nue reste intacte et répond à un stimulus mécanique par une dépolarisation qui est maintenue aussi longtemps que le stimulus mécanique est

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

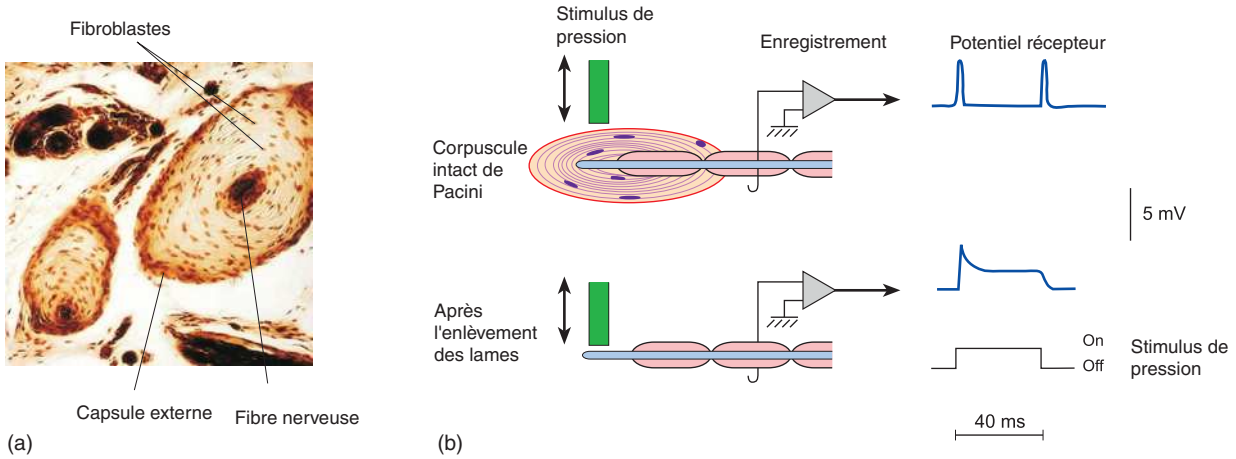


Figure 13.3 Rôle des lamelles de fibroblastes dans la formation de la réponse du corpuscule de Pacini lors d'un stimulus de pression. (a) Coupe transversale de deux corpuscules de Pacini montrant la capsule externe et les couches de fibroblastes aplatis entourant les fibres nerveuses afférentes. (b) Réponse d'un corpuscule de Pacini avant et après l'enlèvement des couches de fibroblastes. L'arrangement expérimental est montré à gauche et les potentiels du récepteur sont indiqués à droite. Noter que le corpuscule intact signale seulement le début et la fin du stimulus, tandis que le corpuscule débarrassé des fibroblastes reste dépolarisé pendant la durée du stimulus. (Le panneau (b) est fondé sur les données de W.R. Lowenstein, M. Mendelson (1965) *Journal of Physiology* 177, 377–97.)

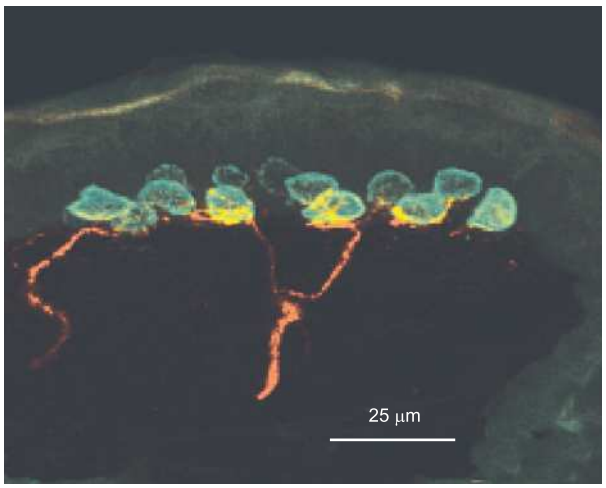


Figure 13.4 Cellules de Merkel (vertes) et leurs afférences nerveuses associées (orange) dans un dôme tactile de la peau de souris. L'épiderme sus-jacent est visible comme une zone vert pâle au-dessus des cellules de Merkel. (Source : fig. 1B de S. Maksimovic, Y. Baba, E.A. Lumpkin (2013) *Annals of the New York Academy of Sciences* 1279, 13–21. Reproduit avec l'autorisation de John Wiley and Sons.)

appliqué (figure 13.3b). Ainsi, les couches de fibroblastes sont une caractéristique structurelle qui permet au corpuscule intact de réagir au mouvement rapide des tissus (comme les vibrations) plutôt qu'au maintien de la pression.

Les corpuscules de Meissner sont des récepteurs tactiles à adaptation rapide localisés dans les crêtes dermiques de la peau humaine glabre (figure 13.1). La capsule est formée de couches de cellules non neuronales entourant la terminaison nerveuse qui forme une couche hélicoïdale perpendiculaire au long axe du corpuscule. Des fibres de collagène relient la partie la plus superficielle du corpuscule aux cellules épidermiques entourant la crête dermique, formant un dispositif mécanique qui transmet efficacement les mouvements rapides de l'épiderme aux terminaisons nerveuses sensorielles. Des spécialisations structurelles similaires sont observées dans d'autres récepteurs encapsulés.

Rôle des cellules accessoires

Dans la peau, certaines extrémités nerveuses sensibles au toucher sont étroitement associées à des cellules épithéliales spécialisées connues sous le nom de cellules de Merkel (figure 13.4) qui sont attachées aux cellules épidermiques voisines de telle sorte que tout mouvement de la peau les soumet à un certain degré de contrainte mécanique. Fonctionnellement, les cellules de Merkel sont des cellules accessoires associées aux fibres afférentes qui agissent comme récepteurs à adaptation lente et répondent à un toucher doux. Lorsque la peau est étirée, les cellules de Merkel se dépolarisent et déclenchent des potentiels d'action dans les branches nerveuses fines auxquelles elles sont associées. Il semble que la nature du contact entre la terminaison nerveuse et une cellule de Merkel soit similaire à celle d'un contact synaptique, la cellule de Merkel agissant comme élément présynaptique. Lorsqu'ils sont soumis à un stress mécanique, les canaux ioniques mécanosensibles appelés canaux $PIEZO_2$ s'ouvrent, ce qui provoque une dépolarisation des cellules de Merkel. (Les canaux $PIEZO_2$ sont des canaux cationiques non sélectifs.) La dépolarisation de la cellule de Merkel conduit à la libération d'un neurotransmetteur sur sa terminaison nerveuse associée, qui déclenche une série de potentiels d'action. Il est probable que les terminaisons nerveuses elles-mêmes contiennent également des canaux ioniques mécanosensibles.

Champs récepteurs et discrimination de deux points

En général, les champs récepteurs tactiles se chevauchent considérablement, comme l'illustre la figure 13.5. Plus la discrimination est requise, plus la densité des récepteurs est élevée, plus leurs champs récepteurs sont petits et plus le degré de chevauchement

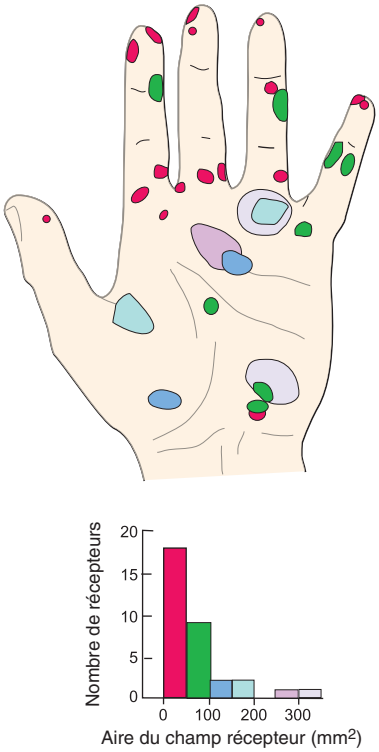


Figure 13.5 Tailles des champs récepteurs et répartition des récepteurs tactiles à adaptation lente dans la main gauche. Noter que les petits champs récepteurs se trouvent principalement sur les doigts et le pouce. De plus grands champs récepteurs sont situés sur la paume avec un chevauchement important entre différents champs récepteurs. (Adapté de la fig. 1B de M. Knibestol, A.B. Vallbo (1970) *Acta Physiologica Scandinavica* 80, 178–95.)

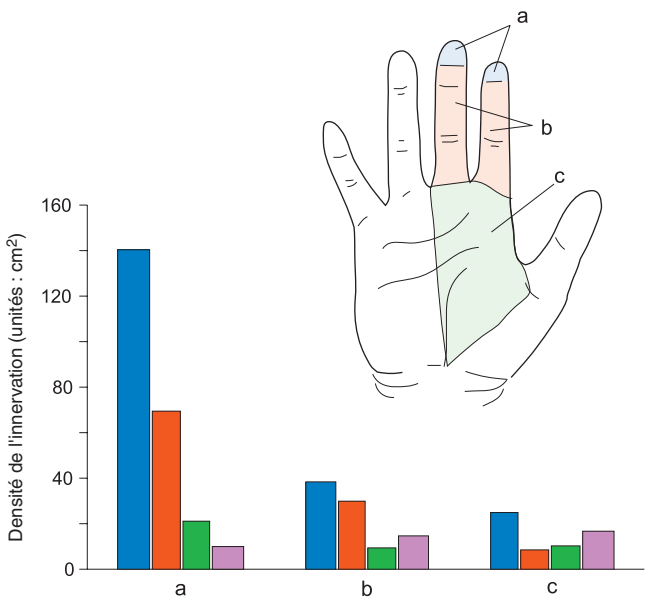


Figure 13.6 Densité d'innervation des récepteurs tactiles dans la main humaine. La plus grande densité se trouve dans le bout des doigts (a), tandis que la plus basse est dans la paume (c). Cela est corrélé étroitement avec la discrimination en deux points. (Fondé sur des données de R.S. Johansson et A.B. Vallbo (1983) *Trends in Neuroscience* 6, 27–32.)

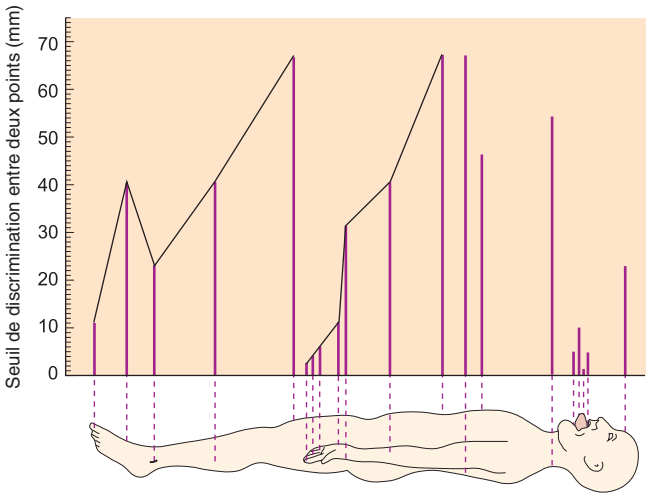


Figure 13.7 Variation de la discrimination de deux points sur la surface du corps. Chaque ligne verticale représente la distance minimale entre deux points considérés comme étant séparés lorsqu'ils sont simultanément stimulés. Noter la discrimination fine au bout des doigts, les lèvres et la langue, et comparer celle-ci à la mauvaise discrimination sur la cuisse, la poitrine et le cou.

est élevé. Les champs récepteurs pour le toucher sont particulièrement petits aux extrémités des doigts et de la langue (environ 1 mm²), où une discrimination tactile fine est requise (figure 13.6). Dans d'autres domaines tels que le bas du dos, les fesses et le mollet, les champs récepteurs sont beaucoup plus vastes.

La plus courte distance entre deux points cutanés qui peut être détectée en tant que stimulus séparé est étroitement liée à la densité des récepteurs tactiles et à la taille de leurs champs récepteurs. C'est ce qu'on appelle le seuil de discrimination de deux points. Il n'est pas surprenant que les extrémités des doigts, la pointe de la langue et les lèvres puissent discriminer entre des points très proches les uns des autres. La discrimination de deux points évaluée sur la peau de l'abdomen, du cou et de la poitrine est beaucoup moins précise (figure 13.7). Une perte de précision dans la discrimination de deux points peut être utilisée pour localiser des lésions neurologiques spécifiques.

Toucher haptique

Les gens se déplacent dans leur environnement, soulèvent des objets, les réorganisent et ressentent leur texture. La stimulation constante de différents récepteurs les empêche de s'adapter. En conséquence, le cerveau reçoit plus d'informations sur un objet que ce qui serait possible avec un seul contact. L'exploration active d'un objet pour déterminer sa forme et sa texture est connue sous le nom de **toucher haptique**, qui est utilisé très fréquemment en particulier par les aveugles.

Kinesthésie

Nous connaissons la position de nos membres même lorsque nous sommes aveugles. Ce sens s'appelle la **kinesthésie**. Deux sources d'information fournissent au cerveau des informations sur la

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

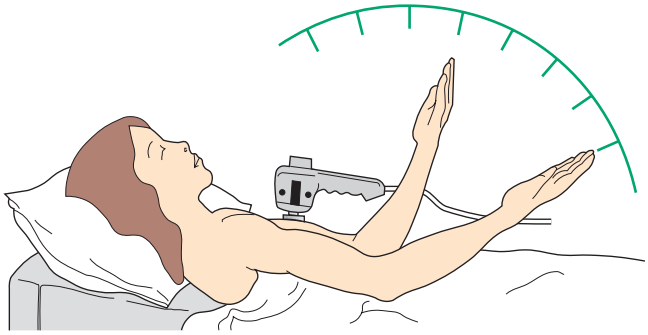


Figure 13.8 Illustration de la désadaptation de la position des membres induite par une stimulation vibratoire. Le sujet aux yeux bandés a été invité à aligner ses avant-bras pendant que son biceps gauche vibrait. La discordance illustre l'illusion de la position du membre induite par la vibration.

position des membres. Il s'agit de la décharge corollaire des programmes moteurs au cortex sensoriel (voir chapitre 10), qui fournit des informations sur le mouvement prévu et les feedback sensoriels qui informent directement le cortex sensoriel sur la progression réelle du mouvement. Comme la charge s'opposant aux muscles qui déplacent les membres ne peut pas être connue à l'avance par le cerveau, ces deux sources d'information sont nécessaires (voir chapitre 10).

L'importance des fuseaux musculaires dans la kinesthésie est révélée par l'illusion de vibrations. Un sujet normal peut répliquer avec précision la position d'un bras en déplaçant l'autre au même angle. L'application de vibrations à un muscle tel que le biceps peut donner l'illusion que le bras a été déplacé. Si les deux bras sont initialement placés à 90° par rapport à l'horizontale et que le biceps gauche vibre alors, un sujet aux yeux bandés aura l'illusion que le bras s'est déplacé et modifiera la position du bras droit pour l'adapter à la position perçue (mais incorrecte) du bras gauche (figure 13.8). Cela se produit car la vibration stimule les récepteurs étirables. Le SNC interprète l'augmentation de la décharge afférente comme une indication que le muscle est plus long qu'il ne l'est réellement.

Récepteurs viscéraux

Les organes internes sont beaucoup moins bien innervés que la peau. Néanmoins, tous les organes internes ont une innervation afférente, bien que l'activité de ces afférences n'atteigne généralement la conscience que comme un vague sentiment de « plénitude » ou de douleur (voir paragraphe 13.5). Les fibres afférentes atteignent la moelle épinière par les nerfs viscéraux qui contiennent également les fibres motrices sympathiques et parasympathiques qui innervent les viscères (voir chapitre 11).

Les récepteurs viscéraux comprennent à la fois des mécanorécepteurs et des chémorécepteurs à adaptation rapide ou lente. Beaucoup de ces afférences sont une composante essentielle des réflexes viscéraux qui contrôlent les fonctions vitales du corps. Par exemple, les barorécepteurs de l'arc aortique et du sinus carotidien surveillent la pression artérielle et les chémorécepteurs des corpuscules carotidiens mesurent la PO_2, la PCO_2 et le pH du sang artériel.

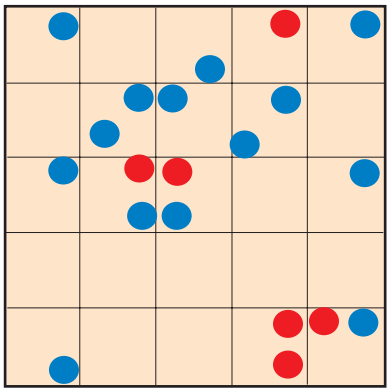


Figure 13.9 Répartition des points thermosensibles dans un centimètre carré de peau humaine. Noter la distribution différente de ces points sensibles au refroidissement (en bleu) et ceux sensibles au réchauffement (en rouge). Il n'y a pas de chevauchement. (Fondé sur des données de K.M. Dallenbach (1927) *American Journal of Psychology* 39, 402–17.)

13.3 Thermorécepteurs cutanés

L'exploration de la surface de la peau avec de petites sondes métalliques maintenues à différentes températures révèle que la peau n'est pas uniformément sensible à la température. Les zones sensibles à la température sont dispersées sur la surface cutanée dans une distribution apparemment aléatoire (figure 13.9). De telles expériences montrent également que la peau a au moins deux types de thermorécepteurs : un type répond spécifiquement au refroidissement de la peau, un autre répond au réchauffement. Les champs récepteurs de ces points sensibles à la température sont petits (moins de 1 mm²) et ne semblent pas se chevaucher. L'examen histologique d'un point sensible au froid ou au chaud ne montre pas de récepteurs encapsulés, mais seulement des terminaisons nerveuses libres, qui sont donc considérées comme les thermorécepteurs cutanés.

Les thermorécepteurs cutanés sont généralement insensibles aux stimuli mécaniques et chimiques doux, et ils maintiennent un taux de décharge constant pour une température particulière de la peau. Les récepteurs au froid sont innervés par des fibres myélinisés Aδ tandis que les récepteurs au chaud sont innervés par des fibres C. On sait maintenant que les canaux ioniques spécifiques de la famille TRP sont très sensibles aux faibles variations de température (encadré 13.1).

Résumé

Le système somatosensoriel fournit au SNC des informations concernant le toucher, la température périphérique, la position des membres (kinesthésie) et les dommages des tissus (nociception). Les récepteurs individuels de la peau répondent aux stimuli appliqués à des zones spécifiques de la surface du corps, connues sous le nom de champ récepteur. La taille des champs récepteurs et leur degré de chevauchement permettent la localisation d'un stimulus.

Encadré 13.1 Canaux TRP et sensibilité thermique

Il est connu depuis longtemps que les gens peuvent percevoir la température à deux niveaux : la simple perception du chaud ou du froid ou une sensation douloureuse. La plupart des gens ont la capacité de détecter des petits changements de température proches de la température corporelle – comme un refroidissement aussi faible que celui de 1 °C. Il est maintenant connu que la majeure partie de cette sensibilité thermique exquise est due aux canaux ioniques de la famille des récepteurs TRP (*transient receptor potential*). Les canaux TRP sont une superfamille de canaux ioniques perméables au calcium. Les responsables de la sensation thermique appartiennent aux familles TRPV, TRPM et TRPA (figure 13.1.1). Le canal $TRPV_1$ qui détectait la chaleur nocive (de l'ordre de 42 à 48 °C) a été le premier canal thermosensible à être identifié. Nous ressentons les aliments épicés comme «chauds» parce que le canal $TRPV_1$ réagit aussi à la capsaïcine, la molécule spécifique des piments. Les différents membres de la famille TRPV détectent différentes plages de chaleur. Le $TRPV_2$ détecte des températures cutanées très élevées et douloureuses (jusqu'à 52 °C), tandis que le $TRPV_3$ et le TRP_4 détectent les températures proches de la température normale de la peau, 27 à 42 °C. La détection des températures froides repose sur d'autres canaux TRP : le $TRPM_8$ est activé par un refroidissement modéré (>25 °C, voir figure 13.1.1a) et le $TRPA_1$ est activé par un froid douloureux (<15 °C). Le canal $TRPA_1$ (également appelé ANKTM) est sensible à l'isothiocyanate d'allyle, composant de la moutarde et du raifort. Le $TRPM_8$ est sensible au menthol, expliquant la sensation de refroidissement causée par une application de menthol sur la peau.

Tous ces canaux agissent en contrôlant l'entrée des ions calcium dans la cellule, ce qui semble contradictoire jusqu'à ce que vous compreniez que leur expression est étroitement contrôlée. Des terminaisons nerveuses sensorielles spécifiques sont responsables des sensations thermiques particulières : différentes terminaisons nerveuses détectent différentes plages de température. Les activations de ces différents neurones sont ensuite intégrées par le système nerveux pour fournir notre sensation globale, allant de froid à chaud.

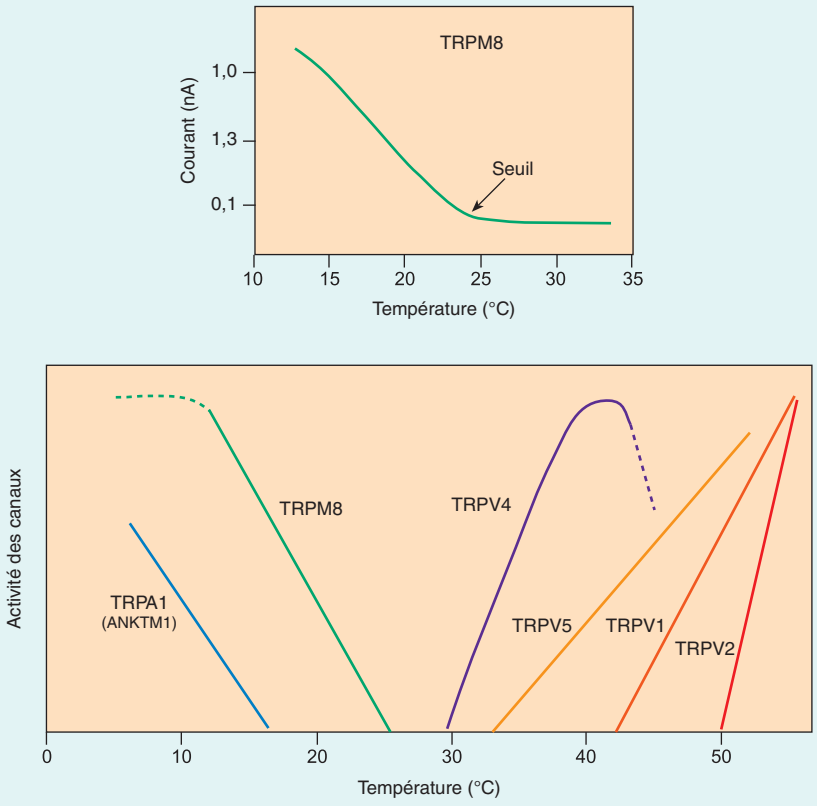


Figure 13.1.1 Le panneau supérieur montre la réponse d'une cellule ovarienne d'un hamster chinois qui a été transfectée avec l'ADN du gène *TRPM*$_8$. Le refroidissement de la cellule en dessous de 25 °C active progressivement les canaux $TRPM_8$, comme le montre le courant membranaire qui augmente régulièrement. Le panneau inférieur montre comment les changements de température activent différents canaux TRP. Une chaleur douloureuse active les canaux $TRPV_1$ et $TRPV_2$ sur des plages de température quelque peu différentes. Le $TRPV_4$ est activé par les températures chaudes et semble être inhibé par une chaleur excessive (>40 °C), tandis que $TRPM_8$ et $ANKTM_1$ sont activés par un refroidissement. Des canaux supplémentaires peuvent également être impliqués dans la sensibilité thermique. (D'après la figure 3b d'A. Patapoutian et al. (2003) *Nature Reviews Neuroscience* 4, 529–39.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

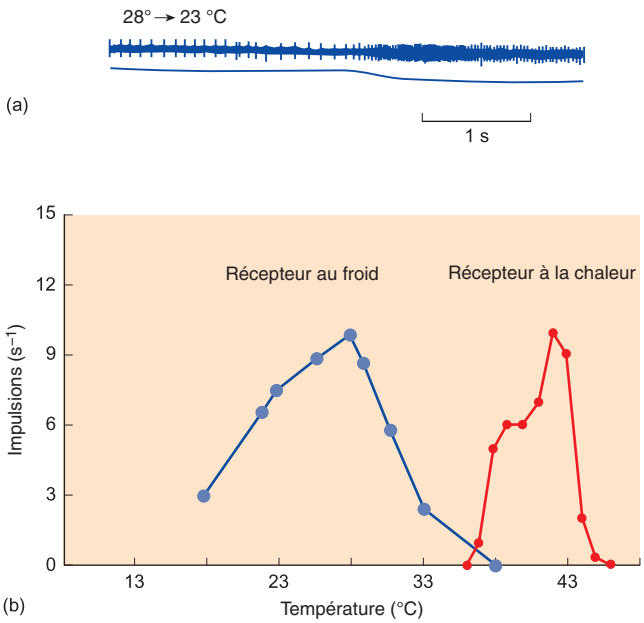


Figure 13.10 Patrons de réponses typiques de thermorécepteurs cutanés chaud et froid. (a) Le potentiel d'action d'un récepteur au froid augmente lorsque la peau est refroidie de 28 à 23 °C. (b) Fréquences de potentiels d'action en fonction de la température pour un seul thermorécepteur au froid et un seul thermorécepteur à la chaleur. (D'après les données de la fig.17.6 d'A. Iggo (1982) *The senses* (eds H.B. Barlow, J.D. Mollon), Cambridge University Press, Cambridge, chap. 17.)

Les récepteurs au froid peuvent répondre à une variation de température soit par une augmentation, soit par une diminution de la fréquence de décharge, et ont une fréquence maximale de décharge pour une température de 25 à 30 °C. Les récepteurs au chaud ont une fréquence maximale correspondant à environ 40 °C (figure 13.10). Ainsi, une fréquence donnée de décharge d'un récepteur au froid peut refléter une température qui est supérieure ou inférieure à celle correspondant à la fréquence maximale de ce récepteur. Cette ambiguïté contribue à expliquer l'impression paradoxale de refroidissement lorsque des mains froides sont rapidement réchauffées par immersion dans l'eau chaude.

Résumé

La peau a des récepteurs qui répondent aux variations de température. Deux types de thermorécepteurs ont été identifiés : ceux qui répondent au refroidissement de la peau et sont des terminaisons nerveuses de petites fibres nerveuses myélinisées (Aδ), et ceux qui réagissent au réchauffement de la peau et sont des terminaisons nerveuses de fibres C amyéliniques.

13.4 Voies somatosensorielles

La voie du cordon postérieur

Les fibres afférentes cutanées et viscérales entrent dans la moelle épinière par les racines dorsales (postérieures). Les afférences de

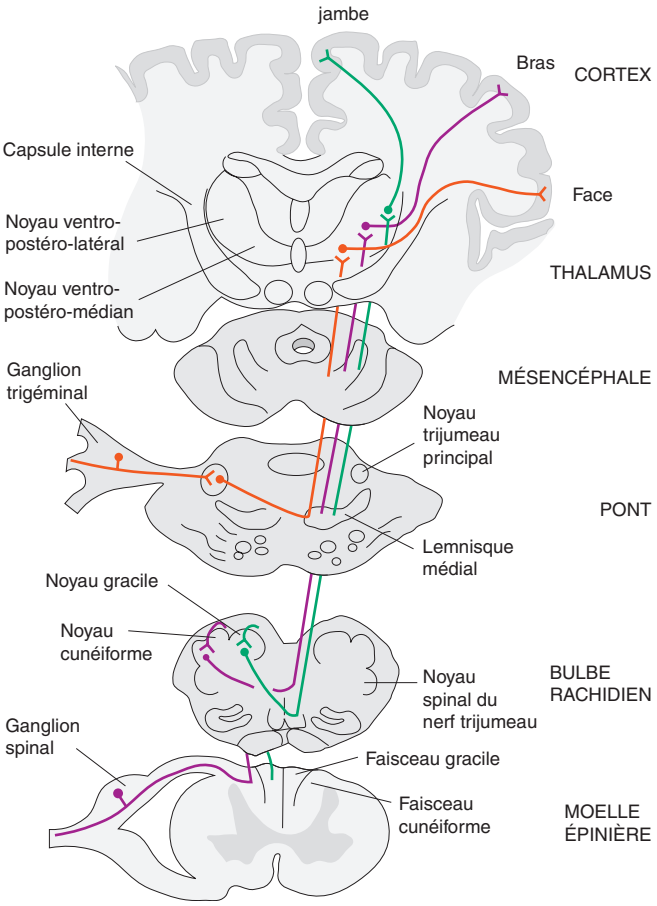


Figure 13.11 Voie de la sensation cutanée dans les colonnes dorsales. Les fibres afférentes ne croisent pas au niveau segmentaire mais se projettent sur le bulbe rachidien par les faisceaux cunéiformes et graciles des colonnes dorsales. Cette voie croise vers le côté controlatéral après avoir fait des synapses dans les noyaux cunéiformes et graciles bulbaires. La voie illustrée en rouge indique la voie que les fibres sensorielles du système trijumeau empruntent pour atteindre le cortex cérébral. Les voies mauves et vertes montrent respectivement les voies empruntées par les fibres sensorielles des membres supérieurs et inférieurs. (D'après la fig. 6.17 de P. Brodal (2004) *The central nervous system : Structure and function*, 3rd ed., Oxford University Press, New York.)

grand diamètre après leur entrée dans la moelle épinière se déplacent dans les colonnes dorsales pour faire synapse dans les noyaux du cordon postérieur (noyaux cunéiforme et gracile) du bulbe rachidien. Les fibres de deuxième ordre quittent les noyaux du cordon postérieur dans un faisceau de fibres appelé lemnisque médial. Ces fibres se dirigent d'abord vers l'avant, puis traversent la ligne médiane avant d'atteindre le thalamus ventral. Ensuite, les fibres issues du thalamus se projettent sur les régions somesthésiques du cortex cérébral (figure 13.11).

Les cordons postérieurs de la moelle épinière contiennent des fibres afférentes myélinisées de grand diamètre qui concernent principalement le toucher et la proprioception. Ils transmettent les informations qui concernent le toucher fin discriminatoire, les vibrations et le sens de la position (information kinesthésique).

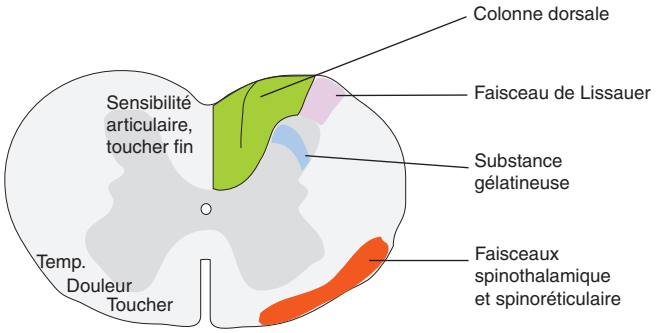


Figure 13.12 Représentation schématique de la moelle épinière montrant la position des principales voies sensorielles et la substance gélatineuse de la corne dorsale.

La voie spinothalamique

Les petites fibres afférentes rejoignent un faisceau de fibres du bord dorsolatéral de la moelle épinière connu sous le nom de tractus de Lissauer (figure 13.12). Ces fines fibres afférentes se propagent vers quelques segments de la moelle, tout au plus, avant d'entrer dans la matière grise de la moelle épinière, où elles font des synapses avec les interneurones médullaires de la substance gélatineuse. Ces interneurones font ensuite des synapses sur des neurones dont les axones traversent la ligne médiane et se projettent vers le thalamus par le faisceau spinothalamique, qui emprunte la partie antérieure du cordon latérale de la moelle épinière. Ensuite, les fibres issues du thalamus atteignent les régions somesthésiques du cortex cérébral, comme le montre la figure 13.13.

Enfin, il faut mentionner le faisceau spinoréticulaire, qui reçoit aussi des afférences des nerfs sensoriels périphériques. Il se compose d'une chaîne de fibres courtes qui font des synapses à plusieurs reprises en montant dans la partie antérieure du cordon latéral, et se terminent dans divers noyaux de la formation réticulée du tronc cérébral. Les faisceaux spinothalamiques et spinoréticulaires reçoivent des informations provenant des fibres afférentes de petit diamètre et transmettent au cerveau les informations concernant le toucher grossier, la température et la douleur (voir tableau 12.1).

Les voies afférentes ont une organisation somatotopique

Toutes les afférences d'un type particulier qui entrent dans une racine dorsale ont tendance à parcourir ensemble les régions inférieures de la moelle épinière. Initialement, cette organisation segmentaire est préservée, mais, à mesure qu'elles montent, les fibres des différents segments se réarrangent de sorte que celles de la jambe montent ensemble comme celles du tronc, de la main, etc. Ainsi, par exemple, les afférences de la main se projettent vers une certaine partie du cordon postérieur et des noyaux thalamiques, tandis que celles de l'avant-bras se projettent vers un groupe adjacent de neurones. Cet arrangement ordonné fournit des cartes topographiques du corps dans les parties du cerveau responsables de l'intégration des informations venant de différents récepteurs sensoriels.

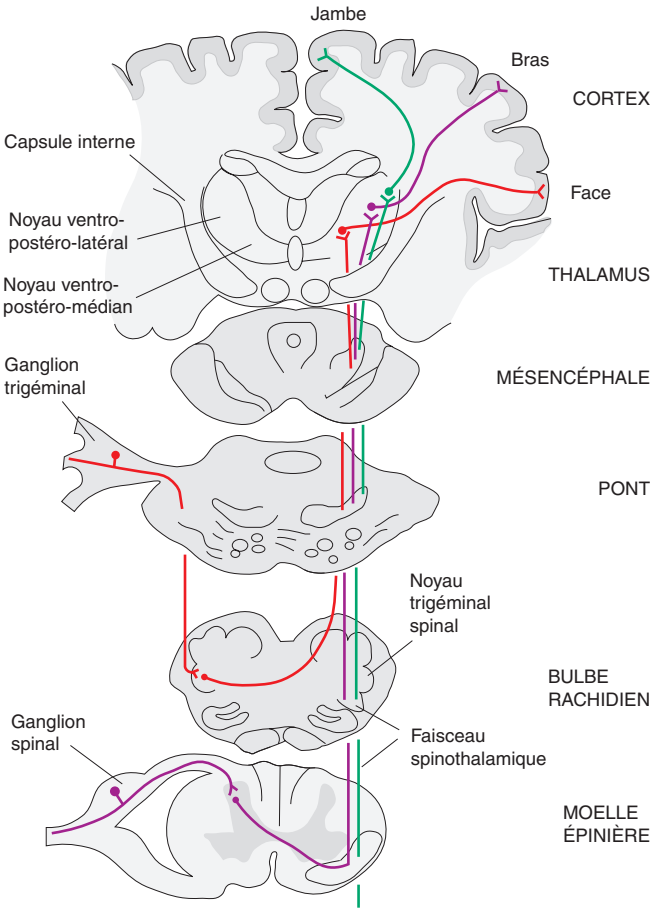


Figure 13.13 Faisceau spinothalamique et sa projection sur le cortex cérébral. Les afférences de cette voie font des synapses au niveau segmentaire et traversent vers le côté controlatéral avant de se projeter vers le thalamus. Le faisceau spinothalamique transmet au cerveau les informations concernant le toucher grossier, la douleur et la température. Le codage couleur des voies sensorielles est celui de la figure 13.11. (D'après la fig. 6.18 de P. Brodal (2004) *The central nervous system : Structure and function*, 3rd ed., Oxford University Press, New York.)

Tandis que les neurones des noyaux du cordon postérieur se projettent principalement sur les noyaux sensoriels spécifiques de la région ventrobasale du thalamus, ceux du faisceau spinothalamique ont une distribution plus large et se projettent vers les noyaux intralaminaux et le thalamus postérieur. Les neurones sensoriels du thalamus se projettent dans deux régions spécifiques du cortex cérébral, le cortex sensoriel primaire et secondaire et le système limbique.

L'information somatosensorielle est représentée sur le gyrus postcentral du cortex cérébral

L'exploration du cortex somatosensoriel humain par Wilder Penfield et ses collègues dans les années 1930 est l'une des recherches les plus remarquables en neurologie. En traitant des patients pour épilepsie, Penfield a tenté de localiser le site des lésions responsables de la maladie en stimulant électriquement le cortex cérébral de ses

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

patients. Au cours de cette procédure, après leur section, les arêtes du cuir chevelu, du crâne et de la dure-mère ont été anesthésiées localement, mais les patients sont restés conscients. Comme le cerveau n'a pas de fibres nociceptives, cette procédure n'a pas provoqué de douleur. Cependant, les stimulations ont provoqué des sensations spécifiques que les patients ont pu signaler. L'exploration systématique du **gyrus postcentral** a révélé qu'il avait une organisation somatotopique, avec les différentes régions du côté opposé du corps représentées comme le montre la figure 13.14. Les organes génitaux et les pieds sont localisés sur une zone adjacente à la fissure centrale, tandis que le visage, la langue et les lèvres sont cartographiés sur la partie latérale du gyrus postcentral. D'autres zones du corps sont cartographiées entre les deux.

L'étendue de chaque domaine représentatif reflète le degré d'importance de cette zone dans la sensation plutôt que l'importance de la surface du corps d'où la sensation provient. Ainsi, les mains, les lèvres et la langue ont toutes une superficie de cortex qui leur est consacrée relativement grande par rapport aux zones corticales consacrées aux jambes, à la partie supérieure du bras et au dos. Le corps est également cartographié sur la paroi supérieure du gyrus sylvien. Cette zone s'appelle région SII. Contrairement au gyrus postcentral (région SI), la région SII présente une représentation de la surface des deux côtés du corps.

Le système trigéminé

Les entrées sensorielles provenant du visage sont transmises au cerveau par le cinquième nerf crânien, le nerf trijumeau. Le nerf trijumeau est mixte, ayant à la fois des fibres afférentes et efférentes somatiques, bien que l'innervation afférente domine. Il émerge de la région pontine du tronc cérébral (voir figure 9.8) et peu après sa sortie du tronc cérébral, il se développe pour former le ganglion semi-lunaire (ganglion de Gasser). Celui-ci contient les neurones sensoriels primaires, analogues aux neurones ganglionnaires de la racine dorsale de la moelle épinière. Trois grands nerfs quittent ce ganglion pour innerver le visage. Ce sont les nerfs ophtalmique, maxillaire et mandibulaire qui informent le cerveau sur le toucher, la température et la douleur du visage (figure 13.15). Ils relèvent également les informations des muqueuses et des dents. Les grandes fibres afférentes transmettent les informations des mécanorécepteurs au thalamus via le lemnisque médial (voir figure 13.11), tandis que les afférences des fibres Aδ et C (qui concernent principalement la température et la nociception) rejoignent le faisceau spinothalamique, comme le montre la figure 13.13. Du thalamus, les informations provenant des afférences trigéminées sont transmises à la région correspondante du cortex sensoriel primaire.

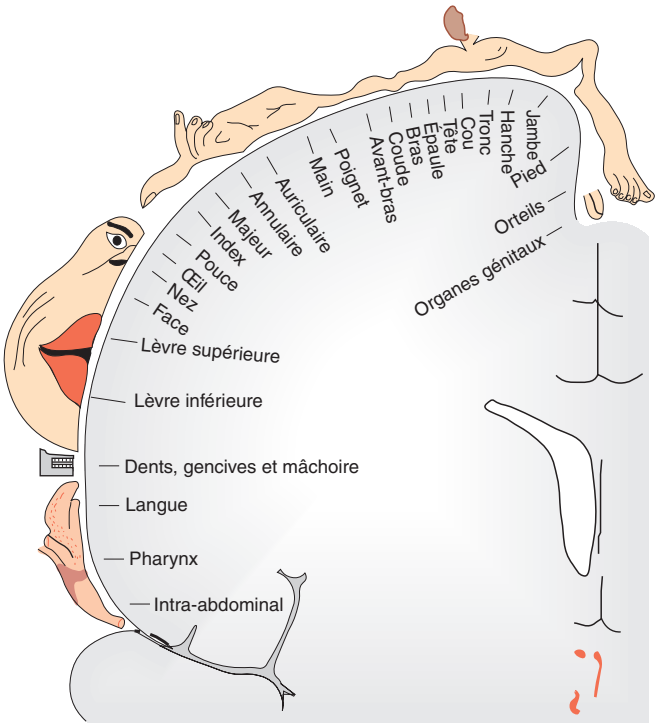


Figure 13.14 Représentation de la surface corporelle sur le gyrus postcentral révélée par la stimulation électrique du cortex cérébral de sujets conscients. (D'après la fig. 6.24 de P. Brodal (2004) *The central nervous system : Structure and function*, 3rd ed., Oxford University Press, New York.)

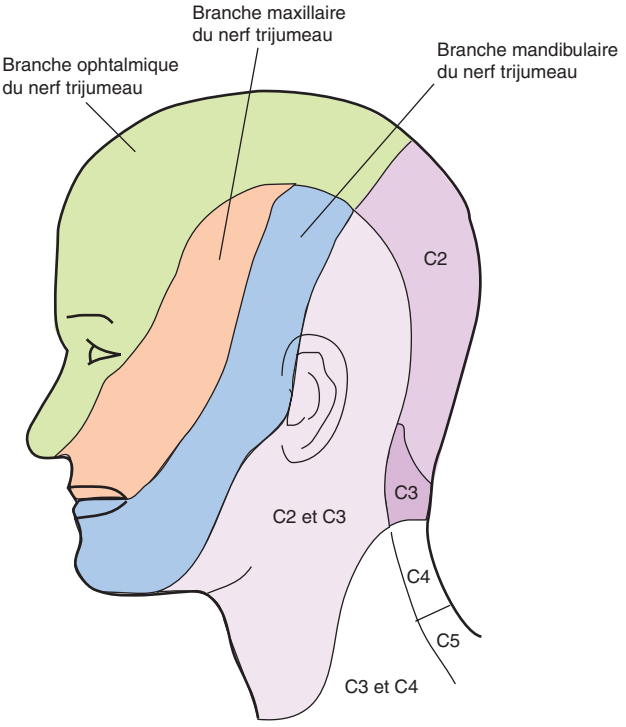


Figure 13.15 Innervation cutanée de la tête et du cou. Les trois principales divisions du nerf trijumeau innervent le visage, tandis que les nerfs spinaux cervicaux supérieurs innervent l'arrière de la tête et le cou.

Résumé

L'information provenant des récepteurs somatosensoriels atteint le cortex cérébral par le cordon postérieur et le faisceau spinothalamique. La voie du cordon postérieur concerne principalement le toucher fin discriminatoire et le sens de la position, tandis que les voies spinothalamique et spinoréticulaire concernent le toucher grossier, la température et la douleur. Le gyrus postcentral du cortex cérébral possède une carte topographique de la surface controlatérale du corps.

13.5 Le sens de la douleur

La douleur est une expérience désagréable associée à une atteinte tissulaire aiguë. C'est la principale sensation de la plupart des personnes qui ont subi une blessure. Elle accompagne également certaines maladies organiques telles qu'un cancer avancé. La douleur n'est pas simplement le résultat d'une stimulation massive des fibres afférentes mais est transmise par des ensembles spécifiques de fibres nerveuses afférentes. Néanmoins, des douleurs peuvent survenir spontanément sans cause organique évidente ou en réponse à une blessure antérieure, cicatrisée depuis longtemps. Ce type de douleur (appelée douleur neuropathique) a souvent son origine dans le SNC lui-même. Bien qu'elle ne soit pas évidemment associée à une lésion tissulaire, cette douleur d'origine centrale n'en est pas moins réelle pour le malade. Contrairement à la plupart des autres modalités sensorielles, la douleur est presque toujours accompagnée d'une réaction émotionnelle telle que la peur ou l'anxiété (voir chapitre 18). Si elle est intense, la douleur provoque des réponses autonomes telles qu'une transpiration, une pâleur et une augmentation de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque.

La douleur de courte durée et directement liée à une blessure qui l'a provoquée est appelée **douleur aiguë**. La douleur qui persiste pendant de nombreux jours ou même des mois est appelée **douleur chronique**.

La douleur peut être classée en fonction de sa physiologie sous-jacente (nociceptive, neuropathique ou inflammatoire), son intensité, sa durée (courte ou prolongée) ou son origine (superficielle, somatique ou viscérale). De toute évidence, il existe un chevauchement important entre ces classifications. Ici, la discussion sera fondée sur la classification de la douleur selon ses caractéristiques spécifiques, qui donne un aperçu des processus sous-jacents.

- La douleur d'une piqûre est parfois appelée « douleur rapide » et est transmise au SNC par de petites fibres Aδ myélinisées. Elle est rapidement appréciée et localisée avec précision, mais provoque peu de réponses autonomes. Ce type de douleur est généralement transitoire. Elle a une fonction protectrice importante car l'activation de ces fibres déclenche un réflexe de retrait de la région corporelle affectée loin de la source potentielle de blessure.
- La douleur brûlante est à début plus lent et a une plus grande persistance que la douleur rapide. Elle atteint le SNC via des fibres C non myélinisées et est parfois appelé une douleur « lente ». Elle est plus intense et moins facile à supporter que la douleur d'une piqûre. Ce type de douleur est diffus, difficile à localiser et provoque souvent des réponses autonomes comme une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, une dilatation des pupilles et de la transpiration (voir chapitre 11). Une douleur brûlante sévère peut s'accompagner de respirations peu profondes ou même interrompues avec des périodes d'apnée. La différence entre la douleur rapide d'une piqûre et la douleur lente d'une brûlure sera connue de toute personne qui par inadvertance est entrée dans un bain excessivement chaud : la réponse initiale est le retrait rapide du pied affecté, mais une douleur brûlante intense se développe lentement et persiste.
- La douleur profonde est produite lorsque des structures profondes telles que des muscles ou des organes viscéraux sont malades ou blessés. La douleur profonde est désagréable, avec, parfois, le sentiment supplémentaire de brûlure. Comme la douleur brûlante, elle provoque des réponses autonomes, en particulier une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, une dilatation des pupilles et une transpiration. Comme pour les douleurs brûlantes, les douleurs profondes sévères modifient le mode de respiration, qui devient irrégulier avec des respirations peu profondes et des périodes d'apnée. La douleur profonde est généralement difficile à localiser et, lorsqu'elle provient d'organes viscéraux, elle peut être ressentie sur une zone autre que celle dont elle provient. Il s'agit de la **douleur référée**.

Les nocicepteurs sont activés par des substances libérées par les tissus lésés

Comme pour le toucher et la perception de la température, la distribution des récepteurs cutanés de la douleur est ponctuelle. L'examen histologique d'un point douloureux révèle une innervation dense avec des terminaisons nerveuses libres, qui sont probablement les nocicepteurs. Le stimulus adéquat des nocicepteurs n'est pas connu avec certitude, mais l'application de stimuli douloureux tels que la chaleur rayonnante provoque une rougeur cutanée et d'autres changements inflammatoires. Il est probable qu'un certain nombre de substances chimiques produites par la douleur (**algogènes**) soient libérées à la suite d'une blessure cutanée et provoquent une décharge des terminaisons douloureuses. Il s'agit notamment de l'ATP, de la bradykinine, de l'histamine, de la sérotonine (5-HT), des ions hydrogène et d'un certain nombre de médiateurs inflammatoires comme les prostaglandines.

Triade de Lewis

Si une petite zone cutanée est lésée, par exemple par une brûlure, il y a une réponse inflammatoire avec une vasodilatation locale provoquant une rougeur de la peau qui est suivie d'un gonflement (papule œdémateuse) localisé à l'endroit de la lésion et dans son environnement proche. Le site initial de la blessure est ensuite entouré d'un érythème étendu correspondant à une vasodilatation moins intense. La rougeur, l'œdème et l'extension de l'érythème constituent la **triade de Lewis** (triple réponse). La papule est un œdème local causé par l'accumulation de liquide dans la zone endommagée. La réaction rouge est due à une dilatation artériolaire en réponse à des substances vasodilatatrices libérées par la peau endommagée, telles

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

que l'histamine, tandis que l'extension de l'érythème est due à une dilatation des artérioles dans la zone entourant le site de blessure.

Dans la zone blessée et le milieu environnant, la sensibilité à des stimuli légèrement douloureux comme une pincée est beaucoup plus grande qu'avant la blessure. C'est ce qu'on appelle l'**hyperalgésie primaire**, qui peut persister pendant plusieurs jours. À l'extérieur de la zone de lésions tissulaires, il existe également une sensibilité accrue à la douleur, pouvant durer quelques heures, appelée l'**hyperalgésie secondaire**.

Contrairement à la rougeur locale, l'extension de la vasodilatation est abolie par une anesthésie locale cutanée. Cependant, elle n'est pas bloquée si l'innervation de la région affectée est anesthésiée. En outre, si le tronc nerveux est coupé (par exemple au point X de la figure 13.16) et laissé dégénérer avant de provoquer la triple réponse, seules la rougeur locale et la papule se produisent mais l'extension de la vasodilatation est absente. La triple réponse peut être provoquée chez des animaux dont l'innervation sympathique a été complètement éliminée. En outre, la section de la racine dorsale du segment approprié (point Y de la figure 13.16) ne bloque pas l'extension de la vasodilatation. Ces expériences montrent que l'extension de la vasodilatation est un **réflexe d'axone** local plutôt qu'une vasodilatation réflexe impliquant la moelle épinière ou le tronc cérébral.

Voies de perception de la douleur dans le SNC

Les fibres nociceptives sont un groupe spécifique d'afférences de petit diamètre qui concernent la sensation douloureuse dans une région particulière. Ces fibres pénètrent dans le tractus de Lissauer et font des synapses dans la substance gélatineuse proche de leur site d'entrée dans la moelle épinière (voir figure 13.12). Les fibres de deuxième ordre traversent ensuite la ligne médiane et remontent vers la formation réticulaire du tronc cérébral et le thalamus par les voies spinoréticulaires et spinothalamiques. Les fibres du faisceau spinoréticulaire peuvent être impliquées dans

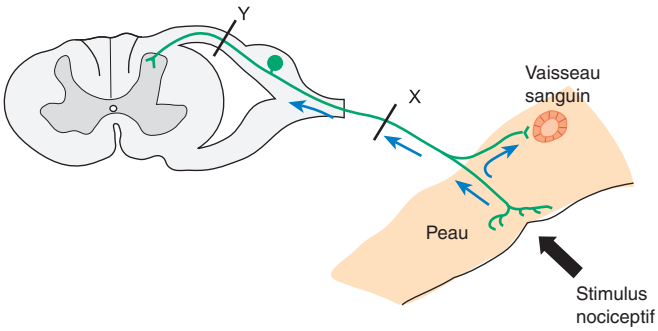


Figure 13.16 Schéma du réflexe d'axone qui donne lieu à la rougeur cutanée de la triple réponse. Les fibres nociceptives de la branche cutanée envoient des fibres collatérales aux vaisseaux sanguins proches. Si la peau est lésée, les potentiels d'action arrivent à la moelle épinière par la racine dorsale et aux collatérales axonales, où ils provoquent une vasodilatation qui entraîne la rougeur. Si le tronc nerveux est coupé au point « X » et que le nerf a suffisamment de temps pour dégénérer, la rougeur disparaît. Si la coupe est faite au-delà du ganglion de la racine dorsale au point « Y », les réflexes spinaux segmentaires sont abolis, mais le réflexe d'axone et la rougeur ne le sont pas.

les mécanismes d'excitation corticale et dans le déclanchement de la réaction de défense (voir chapitres 11 et 30).

Bien que les neurones du thalamus ventrobasal se projettent sur le cortex sensoriel primaire, il n'y a aucune preuve convaincante que des stimuli nociceptifs évoquent des réponses neuronales dans cette région. Cependant, la stimulation électrique des noyaux thalamiques postérieurs chez des sujets humains conscients provoque une douleur. En outre, les lésions dégénératives des noyaux thalamiques postérieurs peuvent donner lieu à une douleur sévère et intraitable d'origine centrale appelée **douleur thalamique**. Les neurones du thalamus postérieur se projettent vers le cortex sensoriel secondaire (SII). La stimulation électrique de la matière blanche située juste sous le cortex somatosensoriel secondaire provoque également une sensation de douleur. Cela suggère que les sensations de douleur sont transmises à la région SII. D'autres régions qui semblent être impliquées dans la réponse émotionnelle à l'expérience de la douleur comprennent la formation réticulaire, le cortex frontal et les structures du système limbique telles que l'amygdale (voir chapitre 18).

La perception de la douleur peut être largement modifiée selon les circonstances. Il est bien connu que la douleur due à une ecchymose peut être soulagée par un frottement vigoureux de la peau dans la zone touchée. La douleur peut également être soulagée par la stimulation électrique des nerfs périphériques. Dans les deux cas, les fibres afférentes à grand diamètre sont activées. Cette activation semble inhiber la transmission des signaux de la douleur par les afférences nociceptives petites et amyéliniques. Cette inhibition se produit dans les réseaux locaux de la moelle épinière au niveau segmentaire et empêche la transmission des signaux de la douleur vers le cerveau. La stimulation nerveuse électrique transcutanée (*transcutaneous electrical nerve stimulation* [TENS]) est maintenant fréquemment utilisée pour contrôler la douleur pendant l'accouchement et dans d'autres conditions où l'utilisation prolongée de puissants médicaments antidouleurs n'est pas souhaitable.

Les situations stressantes peuvent améliorer la composante émotionnelle de la douleur (voir chapitre 18), et peuvent également provoquer une perte de perception de la douleur (analgésie). On sait depuis de nombreuses années que les soldats ayant des blessures très sévères sur le champ de bataille peuvent ne pas ressentir de douleur. Cela suggère que le cerveau est capable de contrôler le niveau de douleur de différentes manières. C'est confirmé par des expériences dans lesquelles des régions cérébrales spécifiques ont été stimulées électriquement chez des animaux conscients. Lorsque la substance grise périaqueducale a été stimulée, les animaux étaient presque immunisés contre la douleur. Les fibres de cette région se projettent sur la moelle épinière par l'intermédiaire d'un groupe de petits noyaux du tronc cérébral appelés noyaux du raphé. Les axones du plus grand ce ces noyaux, le noyau raphé magnus, se terminent sur des neurones dans la corne dorsale de la moelle épinière (figure 13.17) et inhibent la transmission de la douleur vers le cerveau. L'effet **analgésique** (« suppression de la douleur ») de la stimulation de ces régions du cerveau a ensuite été démontré chez les humains.

Le cerveau et la moelle épinière synthétisent un certain nombre de peptides qui ont un effet analgésique puissant : les **enképhalines**, les **dynorphines** et les **endorphines**. Dans les études sur les

animaux, l'injection de ces peptides dans certaines zones du cerveau, comme la matière grise périaqueducale ou la moelle épinière, a un effet analgésique puissant. La β-endorphine est également sécrétée par l'hypothalamus antérieur et par la glande médullosurrénale (avec l'adrénaline et la noradrénaline) dans le cadre de la réponse globale du corps au stress. La morphine et d'autres médicaments opioïdes tels que le fentanyl, la péthidine et le tramadol agissent sur les récepteurs opioïdes endogènes et peuvent soulager significativement la douleur pendant l'accouchement et après une intervention chirurgicale.

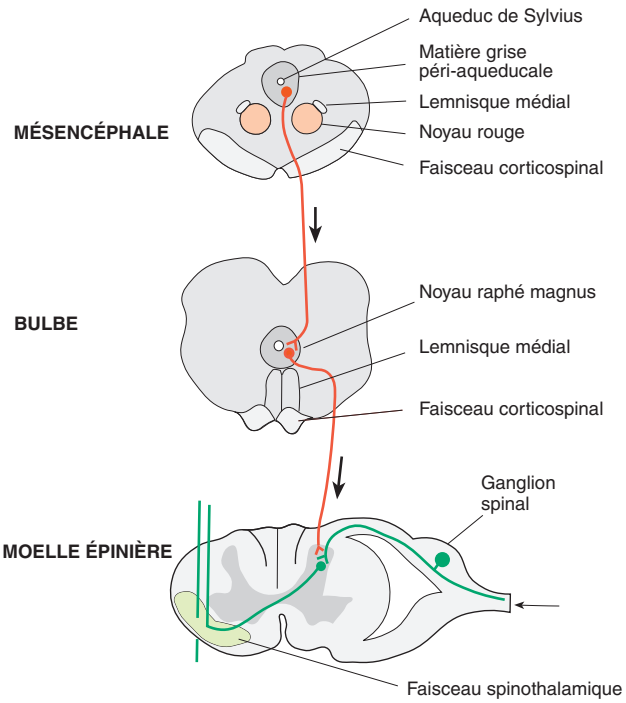


Figure 13.17 Schéma des voies descendantes qui inhibent l'activité des neurones nociceptifs dans la corne dorsale. Les différentes sections ne sont pas dessinées à la même échelle. Les fibres descendantes sont représentées en rouge, les fibres ascendantes en vert.

Douleur viscérale

Bien que les viscères ne soient pas aussi densément innervés par des afférences nociceptives que la peau, ils sont néanmoins capables de transmettre des signaux douloureux. La majorité des fibres afférentes viscérales qui signalent la douleur ont leurs corps cellulaires dans les ganglions spinaux des racines dorsales thoraciques et lombaires supérieures. En règle générale, les fibres qui transfèrent l'information des nocicepteurs viscéraux suivent le trajet des nerfs sympathiques et pénètrent dans la moelle épinière par les racines dorsales. Ils font des synapses dans la substance gélatineuse de la corne dorsale et les axones des neurones du second ordre se projettent vers le cerveau, principalement par l'intermédiaire du faisceau spinothalamique. Les afférences nociceptives du col de la vessie, de la prostate, du col de l'utérus et du rectum sont une exception à cette règle générale. Elles atteignent la moelle épinière par les nerfs parasympathiques pelviens avant de monter vers cerveau par le faisceau spinothalamique.

Les terminaisons nerveuses nociceptives sont excitées par des stimuli variés. Lorsque les parois de structures creuses telles que les canaux biliaires, l'intestin et l'urètre sont étirées, les afférences nociceptives sont activées. Ainsi, lorsqu'un calcul passe le long du canal biliaire de la vésicule biliaire, il provoque une obstruction que le muscle lisse de la voie biliaire tente de surmonter par une contraction forcée. Les terminaisons nerveuses sont étirées et les afférences nociceptives sont activées. Chaque fois que le muscle

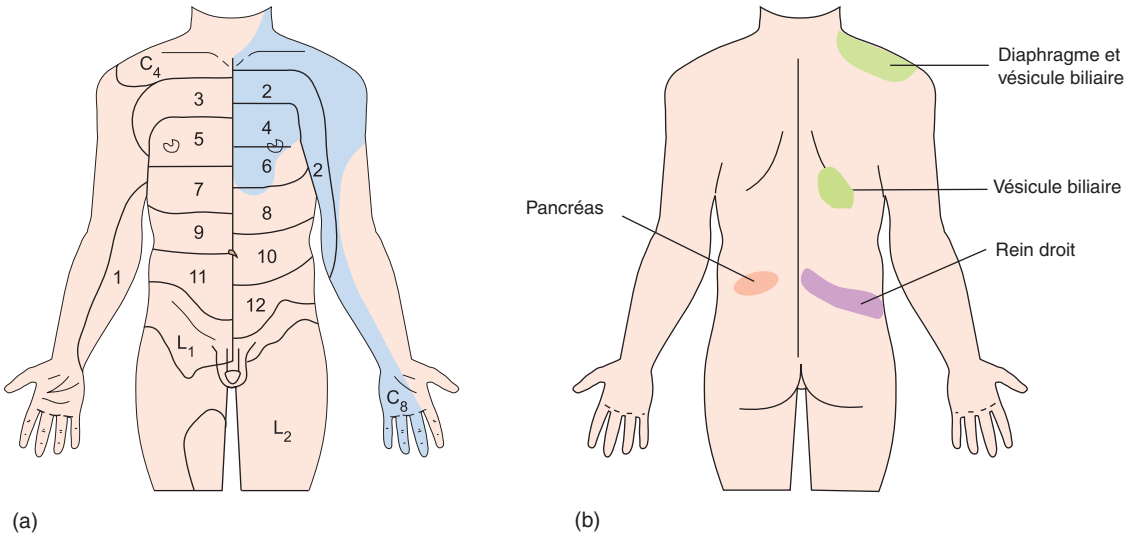


Figure 13.18 (a) Chevauchement entre l'innervation segmentaire du tronc et la distribution de la douleur référée cardiaque. Le côté gauche de la figure montre les régions innervées par les nerfs de C4, T1 (bras interne), T3, T5, T7, T9, T11 et L1, tandis que le côté droit de la figure illustre l'innervation pour C8, T2, T4, T6, T8, T10 et T12. L2 innerve la cuisse. La zone en bleu montre la distribution de la douleur référée cardiaque. (b) Sites des douleurs référées provenant de la vésicule biliaire, du pancréas et du rein droit.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

lisse se contracte, le malade souffre d'une douleur sévère connue sous le nom de **colique**, jusqu'à ce que la pierre passe dans l'intestin. Des épisodes similaires de douleur spasmodique accompagnent le passage d'une lithiase rénale le long d'un uretère. L'ischémie provoque également une douleur intense. L'exemple classique est la douleur intense ressentie suite à un rétrécissement ou une occlusion de l'une des artères coronaires. Les irritants chimiques sont également une source de fortes douleurs provenant des viscères. L'acide gastrique entrant en contact direct avec la muqueuse gastrique ou œsophagienne donne souvent lieu à une sensation désagréable appelée brûlures d'estomac.

Douleur référée

La douleur provenant des viscères est souvent à peine ressentie au lieu d'origine mais peut être ressentie comme une douleur diffuse à la surface du corps dans la région innervée par les mêmes segments médullaires. Cette douleur est appelée **douleur référée**. La localisation de la douleur ressentie, ainsi que ses caractéristiques (aiguë, sourde, palpitante, etc.) fournissent des informations précieuses pour le diagnostic de la maladie organique. Par exemple, la douleur résultant d'une ischémie cardiaque aiguë est fréquemment référée au quadrant supérieur gauche de la poitrine et à la base du cou, et elle peut rayonner dans la partie intérieure du bras gauche (figure 13.18a). On peut la ressentir directement sous le sternum. Le passage des calculs biliaires le long de la voie biliaire provoque une douleur intermittente mais intense qui semble se déplacer le long de la base de l'épaule droite (figure 13.18b). Les douleurs provenant de l'intestin grêle sont localisées dans la zone autour de l'ombilic. La douleur de l'appendicite est également initialement localisée dans la région autour de l'ombilic mais, au fur et à mesure que l'inflammation de l'appendice devient plus sévère, la douleur devient localisée dans le quadrant inférieur droit de l'abdomen. La douleur qui a son origine dans d'autres organes internes est habituellement référée aux segments somatiques innervés par les racines de la colonne vertébrale qui fournissent leur innervation sympathique. Celles du côlon inférieur, du rectum et du col de la vessie sont relayées par les nerfs parasympathiques (tableau 13.2).

Le mécanisme de la douleur référée reste incertain. Une hypothèse plausible propose que les afférences nociceptives viscérales convergent sur les mêmes groupes de neurones médullaires que les afférences somatiques issues du même segment. L'activité de ces neurones est normalement associée à une sensation somatique (c'est-à-dire cutanée) et, comme le cerveau ne reçoit généralement pas beaucoup d'informations des afférences nociceptives viscérales, il interprète la décharge afférente des nocicepteurs viscéraux comme provenant de la surface corporelle innervée par le même segment médullaire.

Tableau 13.2 Innervation sensorielle des viscères et sites des douleurs référées

Organe	Localisation de la douleur référée	Site d'entrée des afférences viscérales	Nerfs afférents
Cœur	Thorax supérieur gauche et partie interne du bras gauche	T1-T5	Nerfs cardiaques cervicaux et thoraciques
Poumons	Pas de douleur référée	T2-T7	Nerfs inférieurs cervicaux et thoraciques
Foie et vésicule biliaire	Quadrant supérieur droit de l'abdomen et omoplate droite	T5-T9	Nerf splanchnique
Estomac	Épigastre	T6-T8	Nerf splanchnique
Intestin grêle	Ombilic	T9-T10	Nerf splanchnique
Appendice	Ombilic, quadrant inférieur droit de l'abdomen	T9-T10	Nerf splanchnique
Côlon transverse et ascendant	Abdomen antérieur	T11-L1	Chaîne sympathique lombaire
Angle splénique du côlon	Quadrant supérieur gauche de l'abdomen	T11-L1	Chaîne sympathique lombaire
Côlon sigmoïde et rectum	Pelvis profond et anus	S2-S4 (parasympathique)	Nerfs pelviens
Reins	Milieu du dos et aine	T1-L1	Plexus rénal
Urètre	Bas du milieu du dos et aine	T1-L2	Plexus rénal
Vessie	Au-dessus du pubis	T11-T12	Plexus hypogastrique
Sphincter vésical	Périnée et pénis	S2-S4 (parasympathique)	Nerfs pelviens
Utérus et col utérin	En dessous du pubis, bas du dos	T10-T11	Plexus hypogastrique
Testicules, prostate, et structures associées	Pelvis et périnée	T10-L1	Plexus hypogastrique

Note : Comme les sensations provenant des viscères sont vagues, les sites de référence de la douleur sont souvent diffus et difficiles à localiser. Par conséquent, trop se fier aux sites classiques de référence de la douleur pourrait être trompeur. Une douleur intense et persistante nécessite une investigation approfondie pour éviter les erreurs de diagnostic.

Quand un tronc nerveux est stimulé quelque part sur sa longueur plutôt que sur ses terminaisons, il existe une sensation désagréable et confuse, appelée **paresthésie**. Chaque fibre afférente est reliée à un groupe particulier de récepteurs sensoriels. L'activation anormale est alors projetée dans la zone du corps desservie par le nerf en question. Parfois, la sensation est une souffrance explicite et est projetée sur la surface du corps (**douleur projetée**). Un exemple bien connu est la douleur ressentie lorsque le nerf ulnaire est frappé, ce qui provoque une sensation de picotements aux troisième et quatrième doigts de la main.

Causalgie, névralgie, tic douloureux et membre fantôme douloureux

Des blessures par balle et d'autres blessures traumatiques qui endommagent (mais ne sectionnent pas) des nerfs périphériques importants tels que le nerf sciatique peuvent par la suite donner lieu à une forte douleur brûlante dans la zone innervée appelée **causalgie**. Heureusement, ce type de douleur se produit chez moins de 5 % des patients ayant subi une telle blessure. Le membre affecté est initialement chaud et sec, mais plus tard, il devient froid et la zone touchée sue abondamment. La douleur est si importante que le patient ne peut supporter le plus léger des stimuli dans la zone atteinte. Même un souffle d'air provoque une douleur insupportable. Le traitement est souvent inefficace, mais un soulagement peut survenir lors de l'injection d'un anesthésique local dans les ganglions sympathiques qui innervent la région affectée ou lors d'une activation des afférences myélinisées de gros diamètre par une stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS). La causalgie est également appelée syndrome douloureux régional complexe (SDRC).

D'autres types de lésions des nerfs périphériques peuvent également causer des douleurs sévères, incessantes et résistantes au traitement. Ce type de douleur est appelé **névralgie**. Les causes de ces douleurs comprennent des infections virales, une dégénérescence nerveuse et des lésions nerveuses causées par des poisons. La **névralgie du trijumeau**, parfois appelée **tic douloureux** de Trousseau, se manifeste par une douleur déchirante, unilatérale, ressentie dans la zone faciale innervée par le nerf trijumeau. Entre les crises douloureuses, le patient ne ressent pas de douleur et aucune anomalie fonctionnelle ne peut être détectée. Ces crises ne sont pas provoquées par des stimuli thermiques ou nociceptifs mais peuvent être déclenchées par une stimulation mécanique légère du visage ou de la lèvre. Une crise peut également être déclenchée lors de l'alimentation par un contact avec une zone gâchette sur les muqueuses de la bouche ou de la gorge. Dans ce cas, la douleur peut être soulagée par une section de la branche appropriée du nerf trijumeau qui supprimera aussi toute sensibilité normale dans la zone affectée.

Après l'amputation d'un membre, les fibres nerveuses du moignon commencent à bourgeonner et finissent par former un enchevêtrement de fibres, de fibroblastes et de cellules de Schwann appelé **neurinome**. Les fibres nerveuses d'un neurinome deviennent souvent très sensibles aux stimulations mécaniques qui peuvent donner lieu à des douleurs vives, qui peuvent être bloquées par l'injection d'un anesthésique local dans le neurinome. Les personnes qui ont survécu à la perte d'un membre développent souvent l'illusion de la présence du membre amputé, fréquemment accompagnée d'une douleur appelée **douleur du membre fantôme**. Le membre fantôme peut sembler être maintenu dans une position très inconfortable ou douloureuse. Par exemple, un patient a décrit sa main fantôme comme un poing maintenu serré. Curieusement, certains amputés avec une douleur de membre fantôme interprètent l'image de leur membre sain dans un miroir comme leur membre fantôme. Pour certains, la capacité de déplacer ce membre sain alors interprété comme membre fantôme s'accompagne d'une réduction significative de la douleur du membre fantôme. Cette thérapie visuelle peut, chez certains individus, être plus efficace que la pharmacothérapie standard, ce qui confirme l'extraordinaire complexité des processus qui sous-tendent l'interprétation des stimuli douloureux. Bien que la douleur provoquée par des stimuli nociceptifs ait une évidente fonction protectrice avertissant qu'une action spécifique peut entraîner des dommages tissulaires, beaucoup de douleurs sont d'origine pathologique. L'aspect terrifiant de ces douleurs chroniques a très bien été décrit en 1872 par S.W. Mitchell : *« Peu de personnes qui ne sont pas médecins peuvent se rendre compte de l'influence que la douleur prolongée et insupportable peut avoir sur l'esprit et le corps. Sous de tels tourments, le tempérament change : le plus aimable devient irritable, le soldat devient lâche et l'homme le plus fort est à peine moins nerveux que la fille la plus hystérique. »*

Résumé

La douleur est une expérience désagréable qui est généralement associée à des dommages matériels réels ou imminents. Les récepteurs de la douleur (nocicepteurs) transmettent leur information au SNC via des fibres myélinisées Aδ ou amyéliniques C qui font des synapses sur de nombreux neurones du même segment de la moelle épinière. Les fibres de second ordre se projettent vers le SNC par les voies spinothalamiques et spinoréticulaires.

La douleur peut être classée comme une douleur de type piqûre, localisable de façon précise mais provoquant peu de réponses autonomes ou émotionnelles ; comme une douleur de type brûlure, difficile à supporter et suscitant à la fois des réactions autonomes et émotionnelles ; ou comme une douleur profonde provoquant des réactions autonomes et émotionnelles, mais difficile à localiser avec précision. La douleur profonde est souvent localisée loin de sa zone d'origine (douleur référée). La douleur peut également refléter l'hyperexcitabilité des voies nociceptives, en particulier après une blessure grave (par exemple une douleur de membre fantôme). D'autres douleurs peuvent être provoquées par la stimulation de points gâchettes spécifiques (par exemple une névralgie du trijumeau)

13.6 Prurit

La démangeaison ou le **prurit** est une sensation bien connue qui est associée au désir de se gratter. Il existe de nombreuses causes de démangeaisons, comprenant des parasites cutanés tels que la gale et la teigne, les piqûres d'insectes, les irritants chimiques dérivés de plantes, le contact avec un tissu rugueux ou avec des matériaux inorganiques comme la fibre de verre. Une sensation de démangeaison

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

peut aussi être provoquée par des maladies cutanées courantes (par exemple eczéma), un ictère (jaunisse) avec obstruction biliaire et une **insuffisance rénale**. L'intensité de la sensation est très variable ; elle peut être si douce qu'elle est à peine perceptible, ou si sévère qu'elle est aussi insoutenable qu'une douleur chronique.

Quelle est la base physiologique de cette sensation ? L'exploration de la peau avec des stimuli provoquant des démangeaisons a montré qu'il existe des points de démangeaison spécifiques ayant une distribution ponctuelle. Si l'un de ces points est biopsié et examiné histologiquement, aucune structure sensorielle spécifique n'est trouvée. Comme pour les points douloureux, il existe une densité accrue de terminaisons libres qui sont probablement les récepteurs qui provoquent la sensation de démangeaison.

Plusieurs éléments de preuve suggèrent que la démangeaison est transmise au SNC via un sous-ensemble de fibres C. Le premier est le fait que la sensation disparaît, tout comme la douleur de type brûlure, à la suite du blocage des fibres C cutanées par des anesthésiques locaux. Deuxièmement, la sensation persiste quand un tronc nerveux est bloqué par une compression à un moment où seules les fibres C restent actives. Enfin, le temps de réaction aux stimuli prurigineux est caractéristiquement lent, soit environ 1 à 3 secondes après le stimulus. Il existe ainsi des similitudes avec la douleur cutanée. La démangeaison, cependant, diffère de la douleur superficielle par un certain nombre de caractéristiques importantes. Elle ne peut être provoquée qu'au niveau des couches les plus superficielles de la peau, des muqueuses et de la cornée. Une augmentation de la fréquence de stimulation électrique d'un point cutané augmente l'intensité de la démangeaison sans provoquer de sensation douloureuse. Enfin, les réflexes suscités par les stimuli prurigineux et les stimuli nociceptifs sont différents. Les stimuli prurigineux suscitent le réflexe de grattage bien connu, tandis que les stimuli nociceptifs provoquent des réflexes de retrait. Il est donc raisonnable de conclure que la démangeaison est une modalité distincte de sensation cutanée.

La façon dont les fibres afférentes qui sous-tendent la sensation de démangeaisons sont excitées reste inconnue. Cependant, une démangeaison peut être provoquée par un certain nombre de substances naturelles, comprenant certaines enzymes protéolytiques et l'histamine. L'histamine est intéressante car elle est libérée par les mastocytes lorsqu'ils sont activés par des antigènes. En outre, lorsque l'histamine est appliquée à la surface de la peau, elle produit une sensation de démangeaison qui augmente avec sa concentration locale. Dans une étude récente sur des volontaires humains, un petit sous-ensemble de fibres amyéliniques répondait par une décharge continue à des injections localisées d'histamine dans des régions superficielles de la peau et la durée de leur décharge correspondait à la durée des sensations de démangeaisons. Néanmoins, comme les médicaments antihistaminiques ne sont pas toujours efficaces pour contrôler les démangeaisons, d'autres médiateurs chimiques sont probablement aussi impliqués.

Les afférences prurigineuses arrivent dans la moelle épinière par les racines dorsales avec les autres fibres sensorielles. Comme les afférences douloureuses, elles font des synapses près de leur point d'entrée dans la moelle épinière. Les fibres de second ordre traversent la ligne médiane et remontent vers la formation réticulaire du tronc cérébral et le thalamus via le faisceau spinothalamique. En plus, les afférences prurigineuses provoquent le réflexe de grattage, qui est un réflexe médullaire polysynaptique clairement orienté vers l'élimination du stimulus des démangeaisons. Ce réflexe, qui a été étudié de façon approfondie chez les chiens, existe également chez les humains. Dans la première étape du réflexe, un membre (chez l'homme, généralement la main) est positionné au-dessus de la zone irritée. Cette première étape est suivie de l'alternance rythmique de l'extension et de la flexion du membre de sorte que l'extrémité du membre passe de manière répétée sur la zone affectée afin de déloger la cause du prurit.

Résumé

La démangeaison (prurit) est une sensation cutanée spécifique qui se manifeste principalement dans les régions superficielles de la peau. Des terminaisons libres spécifiques semblent répondre aux stimuli (par exemple l'histamine) qui causent des démangeaisons. La démangeaison est transmise par des afférences spécifiques au SNC, où celles-ci peuvent provoquer un réflexe de grattage. Les fibres transmettant les informations sur les stimuli prurigineux se dirigent vers le cerveau via le faisceau spinothalamique.

Liste des termes et concepts clés

Système somatosensoriel

- Le système somatosensoriel concerne les stimuli issus de la peau, des articulations, des muscles et des viscères.
- Il fournit au SNC des informations concernant le toucher, la température périphérique, la position des membres (kinesthésie) et les dommages tissulaires (nociception).
- Les récepteurs de la peau répondent à des stimuli particuliers, leur stimulus adéquat :
  - les mécanorécepteurs répondent aux déformations de la peau et des organes internes. Ils jouent un rôle majeur dans le sens du toucher ;
  - les thermorécepteurs répondent au refroidissement ou au réchauffement de la peau ;
  - les nocicepteurs sont stimulés par les dommages tissulaires locaux et provoquent la sensation de douleur.
- La zone dans laquelle un stimulus excite une fibre afférente spécifique est appelée champ récepteur. Les champs récepteurs des fibres adjacentes se chevauchent souvent.
- La taille des champs récepteurs et le degré de chevauchement entre les champs récepteurs adjacents jouent tous deux un rôle important dans la discrimination spatiale d'un stimulus.

- Les récepteurs viscéraux comprennent à la fois des mécanorécepteurs et des chémorécepteurs à adaptation rapide ou lente, qui constituent une composante essentielle des réflexes viscéraux qui contrôlent les fonctions vitales du corps.

Voies sensorielles

- Les informations provenant des récepteurs somatosensoriels atteignent le cortex cérébral par le cordon postérieur et le lemnisque médial et par le faisceau spinothalamique.
- La voie du cordon postérieur concerne principalement le toucher discriminatoire et le sens de la position, tandis que le faisceau spinothalamique concerne le toucher grossier, la température et la nociception.
- Le gyrus postcentral du cortex cérébral possède une carte topographique de la surface controlatérale du corps.

Douleur

- La douleur est une expérience désagréable qui est généralement ressentie à la suite d'une lésion tissulaire. Elle accompagne également des maladies sévères comme le cancer.
- Les récepteurs de la douleur (nocicepteurs), qui sont probablement les terminaisons nerveuses libres d'un groupe spécifique d'afférences de fibres Aδ et C, sont activés par de forts stimuli thermiques, mécaniques ou chimiques.
- Les fibres de la douleur font de nombreuses synapses dans la moelle épinière et projettent vers le SNC par les voies spinothalamiques et spinoréticulaires.
- La douleur corporelle peut être classée comme suit :
  - une douleur de type piqûre, localisée avec précision, mais qui suscite peu de réponses autonomes ou émotionnelles ;
  - une douleur de type brûlure, qui survient à la suite de l'activation des nocicepteurs des fibres C – ce type de douleur est difficile à supporter et suscite facilement des réactions à la fois autonomes et émotionnelles ;
  - une douleur profonde qui, comme une brûlure, déclenche des réactions à la fois autonomes et émotionnelles – il est difficile de la localiser avec précision et elle est souvent renvoyée à un site éloigné de son site d'origine (douleur référée).
- De nombreuses douleurs sont d'origine centrale (douleurs neuropathiques) et reflètent une hyperexcitabilité des voies nociceptives, pouvant résulter d'une blessure grave. C'est le cas de la douleur d'un membre fantôme. D'autres douleurs peuvent être provoquées par la stimulation de points de déclenchement spécifiques, comme dans la névralgie du trijumeau.

Prurit (ou démangeaison)

- Le prurit est une sensation cutanée spécifique qui apparaît principalement dans les régions superficielles de la peau.
- Les organes terminaux responsables de la sensation de démangeaisons semblent être des terminaisons nerveuses nues excitées par l'histamine et d'autres médiateurs chimiques.
- La démangeaison transmise au SNC par des afférences spécifiques peut provoquer un réflexe de grattage.
- Les fibres transmettant des informations sur les stimuli prurigineux se dirigent vers le cerveau via le tractus spinothalamique.

Lectures recommandées

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2016. Neurosciences : à la découverte du cerveau, 4e éd. Pradel, Paris.

Carpenter, R., Reddi, B., 2012. Neurophysiology : A conceptual approach, 5th edn. Hodder Arnold, London. Chapters 4 and 5.

Felten, D., 2011. Atlas de neurosciences humaines de Netter. Neuroanatomie-neurophysiologie, 2e ed. Elsevier Masson, Paris.

Kahle, W., Frotscher, M., 2015. Atlas de poche d'anatomie. Tome 3 : Système nerveux et organes des sens. Flammarion, Médecine-Sciences, Paris.

Vibert, J.F., Sebille, A., Lavallard-Rousseau, M.C., Mazières, L., Boureau, F., 2011. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Articles de revues

Abraira, V.E., Ginty, D.D., 2013. The sensory neurons of touch. Neuron **79**, 618–639.

Clapham, D.E., 2003. TRP channels as cellular sensors. Nature **426**, 517–524.

Costigan, M., Scholz, J., Woolf, C.J., 2009. Neuropathic pain : A maladaptive response of the nervous system to damage. Annual Review of Neuroscience **32**, 1–32.

Gu, Y., Gu, C., 2014. Physiological and pathological functions of mechanosensitive ion channels. Molecular Neurobiology **50** (2), 339–347.

Patapoutian, A., Peier, A.M., Story, G.M., Viswanath, V., 2003. ThermoTRP channels and beyond : Mechanisms of temperature sensation. Nature Reviews Neuroscience **4**, 529–539.

Pethö, G., Reeh, P.W., 2012. Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. Physiological Review **92**, 1699–1775.

Proske, U., Gandevia, S.C., 2012. The proprioceptive senses : their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiological Reviw **92**, 1651–1697.

Roudaut, Y., Lonigro, A., Coste, B., Hao, J., Delmas, P., Crest, M., 2012. Touch sense. Channels **6**, 234–245.

Vallbo, Å.B., Hagbarth, K.-E., Wallin, B.G., 2004. Microneurography : How the technique developed and its role in the investigation of the sympathetic nervous system. Journal of Applied Physiology **96**, 1262–1269.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 14
L'œil et les voies optiques

Sommaire

14.1 Introduction 226
14.2 Anatomie de l'œil 226
14.3 Physiologie générale de l'œil 229
14.4 Optique de l'œil – formation des images 232
14.5 Neurophysiologie de la vision 238
14.6 Vision des couleurs 242
14.7 Mouvements oculaires 244

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- L'anatomie de l'œil et l'organisation de la rétine
- La physiologie générale de l'œil :
  - formation de larmes
  - pression intraoculaire
  - les réflexes de la voie optique
  - le processus de formation de l'image et les erreurs communes de réfraction
  - l'étendue du champ visuel et la valeur diagnostique de divers défauts
  - l'adaptation à la lumière et à l'obscurité : vision photopique et scotopique
- L'organisation des voies optiques
- Le processus de phototransduction
- Le traitement de l'information visuelle dans le cortex visuel
- Les caractéristiques de base de la vision des couleurs et les causes de la confusion des couleurs
- Les mouvements oculaires et leur rôle dans la vision

14.1 Introduction

L'homme est avant tout un animal visuel. Ceux qui ont une **vision** normale réagissent largement au monde comme ils le voient, plutôt qu'à ses sensations, ses sons ou ses odeurs. La lumière elle-même est une composante du spectre électromagnétique, et l'œil humain réagit aux rayonnements dont les longueurs d'onde sont comprises entre environ 380 nm (violet foncé) et 750 nm (rouge foncé). C'est une partie relativement étroite du spectre total, et d'autres animaux ont une gamme de sensibilités légèrement différente. Les particules du rayonnement que nous appelons lumière sont les photons ; ils n'ont pas de masse ou de charge électrique, mais transportent une très petite quantité d'énergie (un quantum) qui dépend de la longueur d'onde de la lumière. Les unités d'intensité lumineuse sont expliquées dans l'encadré 14.1.

Bien que l'œil soit capable de répondre à des intensités lumineuses supérieures à 15 ordres de grandeur, la gamme d'intensités lumineuses normalement rencontrées dans la vie quotidienne est légèrement plus petite (figure 14.1). Néanmoins, cette gamme s'étend de la lumière du jour à l'obscurité presque totale. Les niveaux de lumière correspondant à des lumières brillantes, des lumières de faible niveau et l'obscurité sont classés respectivement **photopique**, **mésopique** et **scotopique**. Pendant la journée, la vision photopique est dominante, mais la nuit, surtout en l'absence de lumière artificielle, la capacité de voir dépend entièrement de la vision scotopique. Au crépuscule et pendant la nuit dans les villes, nous nous appuyons largement sur une zone de transition appelée vision mésopique.

14.2 Anatomie de l'œil

Les yeux sont protégés par leur emplacement dans les cavités osseuses des orbites. Cependant, environ un tiers du globe oculaire n'est pas protégé par des os. Le globe oculaire lui-même est

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Encadré 14.1 Unités de mesure de la lumière

L'expression de la quantité de lumière est compliquée par le fait qu'elle peut être émise par une source ou réfléchie par une surface. La lumière émise est mesurée en candelas, tandis que la lumière réfléchie est mesurée en lux. L'intensité lumineuse d'une surface, sa luminance, est une mesure de l'intensité de la lumière émise ou réfléchie dans toutes les directions par unité de surface.

Une **candela** est l'unité de base du système international (SI) de la lumière et est définie comme l'intensité d'une source de lumière émettant de la lumière à une longueur d'onde de 555 nm avec une puissance de 18,3988 milliwatts sur une sphère complète centrée sur la source lumineuse.

Un **lumen** est l'unité SI pour mesurer le flux de lumière produite par une source lumineuse ou reçue par une surface. Un lumen représente le flux total de lumière émise et est égal à l'intensité en candelas multipliée par l'angle solide dans lequel la lumière est émise. Ainsi, le flux total d'une lumière de 1 candela émettant uniformément dans toutes les directions est de 4π lumens (= 12,56 lumens). L'unité SI pour mesurer l'illumination d'une surface est appelée **lux**, qui est définie comme l'illumination d'une lumière par mètre carré.

Un **lambert** est la luminance d'une surface qui émet ou réfléchit un lumen par centimètre carré mais, comme il s'agit d'une grande unité, la luminance est généralement exprimée en millilambert (3,183 candelas.m^{-2}).

La fraction de lumière incidente qui est réfléchie par une surface est appelée **albédo** ou coefficient de réflexion. Les objets avec un albédo élevé reflètent une grande partie de la lumière incidente ; par exemple, la neige fraîche a un albédo d'environ 0,9, alors que le charbon de bois a un albédo très bas d'environ 0,04.

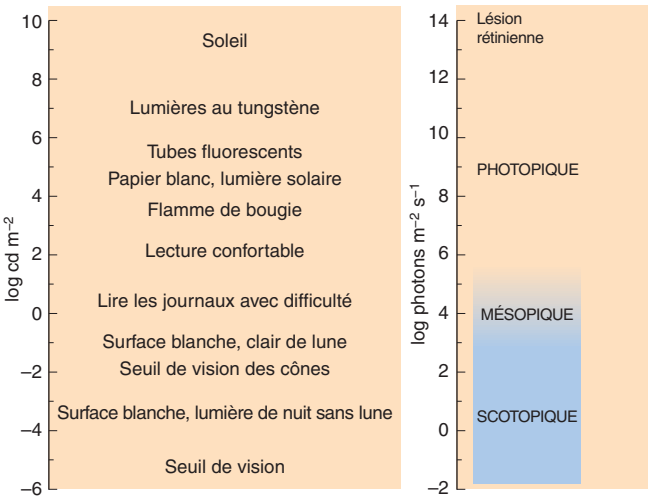


Figure 14.1 Illustration de la gamme de luminance (à gauche) et de l'éclairage rétinien (à droite) trouvée dans l'environnement. Noter que les échelles logarithmiques représentent une gamme de 15 ordres de grandeur. Photopique, mésopique et scotopique renvoient à la vision dans des conditions lumineuses, des conditions à faible luminosité et dans l'obscurité. (D'après la fig. 7.3 de R.H.S. Carpenter (1996) *Neurophysiology*, 3rd ed. Edward Arnold, London.)

grossièrement sphérique et sa paroi est constituée de trois couches (figure 14.2) : une couche extérieure dure, la **sclère** (sclérotique), qui est blanche ; une couche pigmentée appelée **choroïde**, qui est très vasculaire ; et la **rétine**, qui contient les photorécepteurs (bâtonnets et cônes) en connexion avec un vaste réseau de cellules nerveuses. Les cellules ganglionnaires rétiniennes sont les cellules de la rétine qui envoient leurs axones vers le cerveau via les nerfs optiques.

À l'avant de l'œil, la sclérotique cède sa place à la **cornée**, constituée d'une couche transparente de tissu conjonctif dépourvu de vaisseaux sanguins. La santé et la transparence de la cornée sont maintenues par le liquide lacrymal sécrété par les glandes lacrymales et par l'**humeur aqueuse** sécrétée par le corps ciliaire à l'intérieur même de l'œil. L'**iris** pigmenté couvre une grande partie de l'ouverture transparente de l'œil. Au centre de l'iris se trouve une ouverture appelée pupille, qui permet le passage de la lumière jusqu'aux photorécepteurs de la rétine. L'aspect de la rétine vue à travers la cornée avec un ophtalmoscope est illustré dans la figure 14.3.

Le diamètre pupillaire est contrôlé par deux muscles de l'iris, un muscle circulaire, le **sphincter pupillaire** et un muscle radial, le **dilatateur pupillaire**. Les deux sont innervés par le système nerveux autonome : le sphincter pupillaire reçoit l'innervation parasympathique par le ganglion ciliaire, tandis que le dilatateur pupillaire reçoit une innervation sympathique par le ganglion cervical supérieur.

Derrière l'iris se trouve le **corps ciliaire**, qui contient des fibres musculaires lisses. La lentille de l'œil, appelée **cristallin**, est attachée au corps ciliaire par un réseau circulaire de fibres appelé la **zonule de Zinn** ou **ligament suspenseur**. Le cristallin est formé d'une série de couches cellulaires provenant des cellules épithéliales cuboïdes qui couvrent sa surface antérieure. Les cellules du cristallin synthétisent des protéines appelées cristallines qui sont importantes pour maintenir sa transparence. Comme la cornée, le cristallin n'a pas de vaisseaux sanguins et sa nutrition dépend de la diffusion des nutriments de l'humeur aqueuse. Le cristallin lui-même est élastique et peut changer de forme en fonction de la tension exercée par les fibres zonulaires. Cette capacité du cristallin de changer de forme est une partie essentielle du mécanisme par lequel l'œil peut focaliser les images sur la rétine. Ce processus contrôlé par les muscles ciliaires s'appelle **accommodation**.

Organisation de la rétine

La rétine est la région sensorielle de l'œil. Elle se compose de huit couches. À partir de la couche choroïdienne vasculaire, le premier composant le plus extérieur de la rétine est l'**épithélium**

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

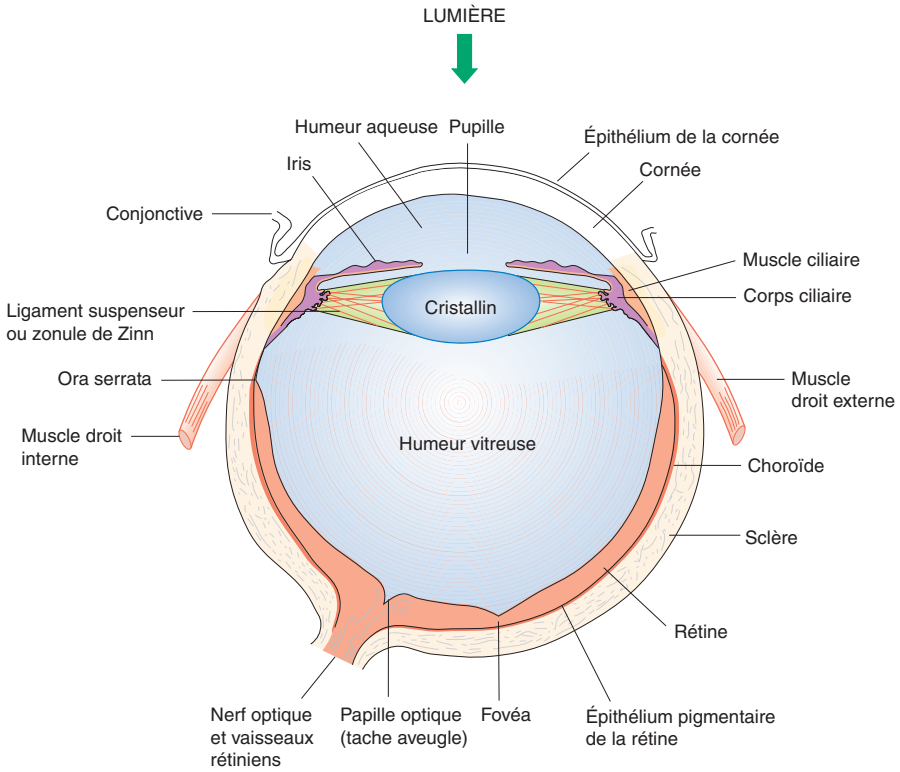


Figure 14.2 Vue en coupe transversale de l'œil pour montrer ses principales structures. (D'après la fig. 2.1 de H.B. Barlow et J.D. Mollon (eds) (1982) *The Senses*. Cambridge University Press, Cambridge.)

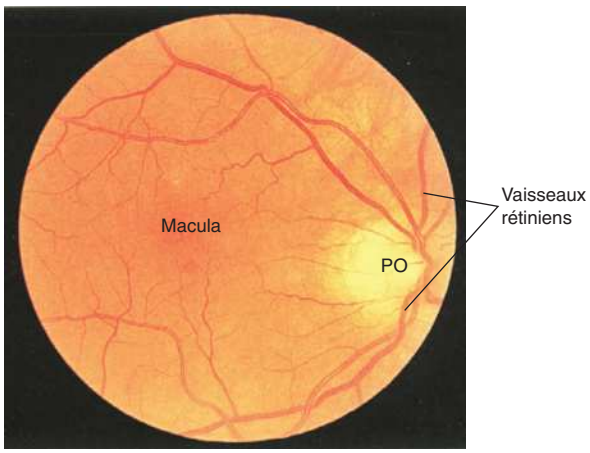


Figure 14.3 Aspect d'une rétine normale vue à travers un ophtalmoscope. Noter l'origine des principaux vaisseaux sanguins de la papille optique (PO) et leur contour clair. La région de la rétine qui a la plus grande résolution est la macula, qui est dépourvue de gros vaisseaux sanguins. (Source : planche 1 de J.G.G. Ledingham, D.A. Warrell (2000) *Concise Oxford textbook of medicine*, Oxford University Press, Oxford.)

pigmentaire. Les trois couches suivantes contiennent les photorécepteurs (**bâtonnets** et **cônes**) et les régions terminales des photorécepteurs qui établissent un contact synaptique avec d'autres cellules rétiniennes. Au-dessus, deux couches sont constituées des corps cellulaires des cellules bipolaires, des cellules horizontales et des cellules amacrines ainsi que de leurs prolongements. Les deux dernières couches contiennent les cellules de sortie de la rétine, les **cellules ganglionnaires** et leurs axones. Les photorécepteurs individuels se composent d'un segment externe, contenant le pigment photosensible, un segment interne contenant le noyau de la cellule, et une terminaison établissant un contact synaptique avec les cellules bipolaires et horizontales de la rétine.

Un diagramme très schématique de l'organisation de la rétine est montré dans la figure 14.4. La lumière traverse les différentes couches cellulaires pour atteindre les photorécepteurs, qui sont situés à côté de l'épithélium pigmentaire. Les bâtonnets et les cônes sont répartis dans toute la rétine, mais dans la région centrale appelée **fovéa centrale**, la rétine est très mince et se compose d'une couche dense en cônes, les autres cellules rétiniennes étant déplacées autour de la fovéa elle-même. Dans la région environnante, la région parafovéale, les bâtonnets et les cônes sont présents en abondance avec les cellules bipolaires, amacrines et horizontales, qui sont connectés aux cônes de la fovéa. Dans la figure 14.4, un cône est représenté connecté à une cellule bipolaire et à une cellule ganglionnaire. C'est seulement le cas pour la région centrale de la rétine. Ailleurs, les signaux d'un certain nombre de photorécepteurs convergent sur une seule cellule bipolaire, comme dans les exemples de la figure 14.5. Dans la périphérie extrême, de nombreux bâtonnets sont connectés à une seule cellule ganglionnaire. La région où les axones des cellules ganglionnaires sortent de l'œil pour former le nerf optique avec les vaisseaux sanguins rétiniens est appelée **papille optique** – voir figure 14.3. Cette région est dépourvue de photorécepteurs et, pour cette raison, elle est appelée **tache aveugle**.

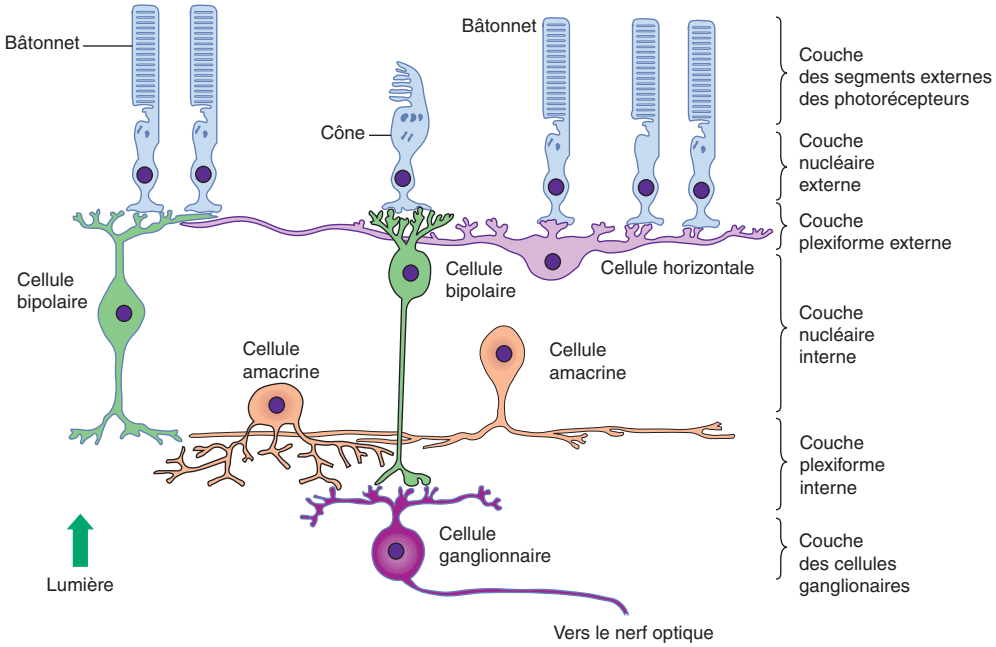


Figure 14.4 Schéma démontrant l'organisation cellulaire de la rétine. Noter que la lumière doit traverser les couches les plus internes de la rétine pour atteindre les photorécepteurs. Noter également que les bâtonnets sont significativement plus grands et ont une sensibilité à la lumière beaucoup plus élevée que les cônes, qui sont adaptés à la vision des couleurs dans une lumière relativement forte. (D'après la fig. 20.6 d'E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell (eds) (1991) *Principles of neuroscience*, 3rd ed. Elsevier Science, New York.)

Résumé

Les yeux sont protégés par leur emplacement dans les cavités osseuses des orbites. Le globe oculaire lui-même est grossièrement sphérique et sa paroi est constituée de trois couches : la sclère, la choroïde et la rétine. La lumière passe à l'intérieur de l'œil par la pupille. Derrière la cornée se trouve l'iris pigmenté qui possède des muscles qui contrôlent la taille de la pupille et ainsi la quantité de lumière atteignant la couche photosensible, la rétine. La rétine contient les photorécepteurs (les bâtonnets et les cônes) et les cellules nerveuses qui participent à l'analyse de l'image rétinienne. La région où le nerf optique quitte l'œil manque de photorécepteurs et est appelée tache aveugle.

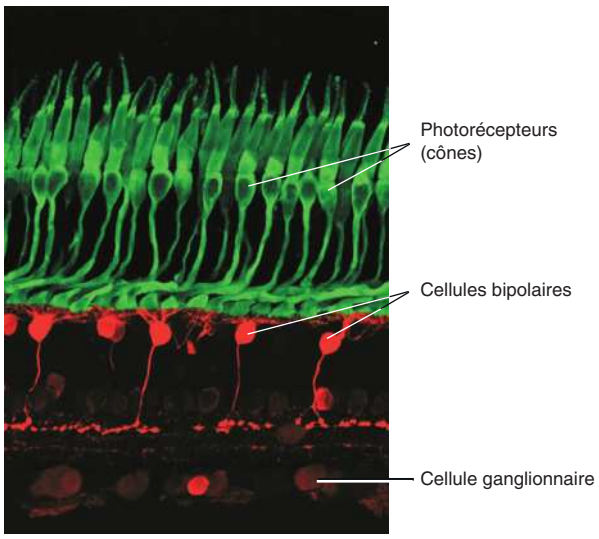


Figure 14.5 Coupe de la rétine de singe colorée pour montrer les photorécepteurs (verts) et les cellules bipolaires (rouges). Les contours pâles des cellules amacrines et des cellules ganglionnaires rétiniennes peuvent également être distingués. (Remerciements au Dr N. Cuenca, Université d'Alicante.)

14.3 Physiologie générale de l'œil

Les glandes lacrymales et les larmes

Chaque orbite est dotée de glandes lacrymales, qui fournissent une sécrétion constante de liquide lacrymal qui sert à lubrifier le mouvement des paupières et à maintenir humide la surface externe de la cornée, fournissant ainsi une bonne surface optique. Les glandes lacrymales sont innervées par des fibres parasympathiques du nerf facial. Le liquide lacrymal a un pH similaire à celui du plasma (pH 7,4) et est isotonique avec le sang. Il possède une enzyme mucolytique appelée **lysozyme** qui a une action bactéricide. Dans les circonstances normales, environ 1 ml de liquide lacrymal est produit chaque jour, dont la plus grande partie est perdue par évaporation ; le reste est drainé dans la cavité nasale via le canal lacrymal. L'irritation de la surface de la cornée (la conjonctive) augmente la production de liquide lacrymal, ce qui facilite l'élimination des agents nocifs.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

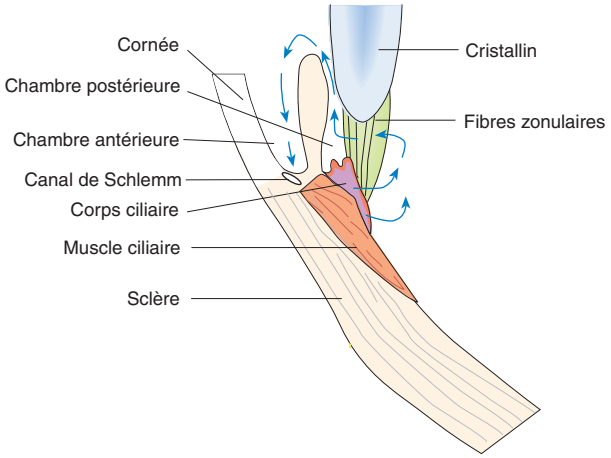


Figure 14.6 Représentation schématique de la circulation de l'humeur aqueuse dans la chambre antérieure de l'œil.

La pression intraoculaire est maintenue par l'équilibre entre les taux de production et d'absorption de l'humeur aqueuse

L'espace derrière la cornée et entourant la lentille est rempli d'un liquide clair appelé l'humeur aqueuse, qui fournit des nutriments au cristallin et à la cornée. L'humeur aqueuse est sécrétée par des prolongements du corps ciliaire qui se trouvent juste derrière l'iris. Elle coule dans la chambre antérieure, d'où elle s'écoule par une maille fibreuse (le trabéculum situé à la jonction entre la cornée et la sclère) dans le **canal de Schlemm** (voir figure 14.6). Du canal de Schlemm, le liquide est renvoyé dans le sang veineux.

L'humeur aqueuse n'est pas un simple ultrafiltrat de plasma, mais sa production dépend du transport actif des ions Na^+, Cl^- et bicarbonate à travers l'épithélium du corps ciliaire, accompagné du mouvement passif de l'eau à travers les aquaporines (canaux aqueux). Elle a une tonicité similaire à celle du plasma, mais elle contient beaucoup moins de protéines.

La production constante d'humeur aqueuse génère une pression dans l'œil appelée **pression intraoculaire**. Chez les individus normaux, la pression intraoculaire est d'environ 2 kPa (15 mmHg) et sert à maintenir la rigidité de l'œil, ce qui est essentiel pour la formation d'une image claire. L'équilibre entre production et drainage de l'humeur aqueuse permet le maintien de cette pression. Si le drainage est obstrué, la pression intraoculaire augmente et une affection appelée **glaucome** en résulte. Si le glaucome n'est pas traité rapidement, il peut entraîner une perte de vision progressive et permanente. Dans certains cas de glaucome (défini par une perte de vision progressive), la pression intraoculaire est normale. C'est ce qu'on appelle le glaucome à basse pression ou à basse tension dont la cause reste inconnue.

Les obstructions du drainage de l'humeur aqueuse peuvent survenir de diverses manières :

- en cas de **glaucome à angle ouvert**, l'obstruction se situe dans le canal de Schlemm ou dans le réseau trabéculaire lui-même ;
- dans le **glaucome à angle fermé**, il existe un déplacement antérieur de l'iris vers la cornée, de sorte que l'angle entre l'iris et la cornée (angle iridocornéen) est rétréci et le trabéculum est recouvert par la racine de l'iris. Par conséquent, l'écoulement de liquide de la chambre antérieure est entravé. Cette forme d'obstruction est parfois observée à la suite d'une blessure contondante à l'œil. Cela peut se développer lentement et progressivement sur de nombreuses années, ou peut se manifester soudainement, avec une fermeture aiguë de l'angle iridocornéen. Dans de tels cas, il y a une augmentation brusque de la pression intraoculaire, de la douleur et des troubles visuels qui, s'ils ne sont pas traités, peuvent conduire à la cécité dans les jours ou même les heures qui suivent ;
- parfois, l'épaississement caractéristique du cristallin observé à un âge avancé est suffisant pour exercer une pression sur le canal de Schlemm et empêcher le drainage de l'humeur aqueuse de la chambre antérieure ;
- le glaucome peut être le résultat de formations anormales de vaisseaux sanguins dans l'œil (souvent d'origine génétique) ou peut résulter de changements dégénératifs dans la zone de drainage ou d'un gonflement de l'iris (uvéite).

Dans tous les cas de glaucome, la vision périphérique est normalement perdue en premier, puis est suivie d'une atteinte de la vision centrale. Une perte totale de la vision peut survenir si l'affection reste non diagnostiquée et non traitée. La perte d'acuité visuelle est le résultat de la pression exercée sur le nerf optique. Au fil du temps, cette pression entraîne une diminution de l'apport sanguin, ce qui perturbe l'apport de nutriments aux neurones rétiniens et aux fibres du nerf optique, là où elles quittent l'arrière de l'œil. Finalement, il y a une dégénérescence rétinienne et une mort cellulaire généralisée. Les traitements disponibles pour le glaucome visent à réduire le taux de production d'humeur aqueuse ou à augmenter le taux de drainage. Des traitements médicamenteux, des interventions chirurgicales ou une combinaison des deux sont utilisés. Alors que ces traitements peuvent ralentir, voire stopper, la dégénérescence de la vision, ils ne peuvent pas restaurer la vision qui a déjà été perdue.

Les médicaments qui bloquent les récepteurs β-adrénergiques (β-antagonistes) réduisent le taux de production de liquide par le corps ciliaire, mais ils ne conviennent pas aux personnes souffrant de problèmes cardiaques, car ils peuvent altérer la fonction cardiaque et pulmonaire. D'autres médicaments ayant des actions similaires sont les analogues de la prostaglandine et les agonistes α_2. Parfois, des inhibiteurs d'anhydrase carbonique (par exemple l'acétazolamide) sont utilisés pour réduire la production d'humeur aqueuse. Les agonistes de l'acétylcholine tels que la pilocarpine sont également utilisés pour traiter les patients atteints de glaucome, car ces médicaments provoquent une constriction pupillaire par contraction du muscle sphincter de l'iris. Cela augmente la capacité de l'humeur aqueuse de s'écouler de la chambre antérieure, abaissant ainsi la pression intraoculaire.

Les options de traitement chirurgical pour le glaucome comprennent la trabéculoplastie et la trabéculectomie. Dans la première procédure, un faisceau laser hautement focalisé est utilisé

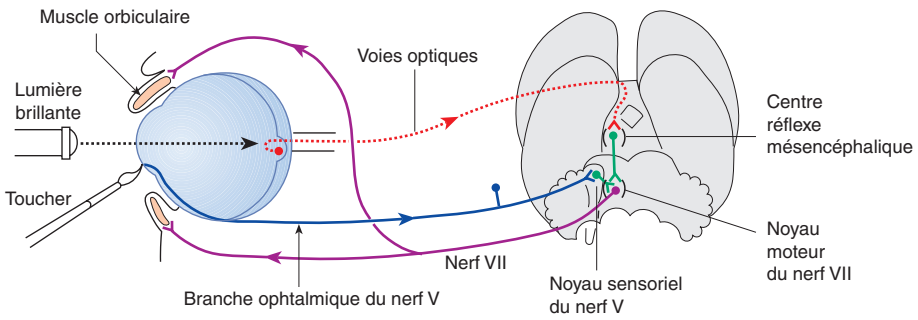


Figure 14.7 Voies nerveuses qui sous-tendent les réflexes de clignement et d'éblouissement. Une lumière brillante dans l'œil est détectée par la rétine et transmise au mésencéphale via le nerf optique. Là, il excite le réflexe d'éblouissement, dans lequel les motoneurones du noyau moteur du nerf facial provoquent la contraction des muscles orbiculaires de l'œil. Cela protège la rétine de la lumière excessive. Le réflexe de clignement est une réponse à l'irritation de la surface cornéenne qui conduit également à la fermeture de la paupière par la même voie efférente. (D'après la fig. 7.4 du vol. 3 de P.C.B McKinnon, J.F. Morris, *Oxford textbook of functional anatomy*, Oxford University Press, Oxford.)

pour créer une série de petits trous (généralement entre 40 et 50) dans le trabéculum pour améliorer le drainage. Une trabéculectomie peut être réalisée en cas de glaucome avancé. Dans cette procédure, une ouverture artificielle est faite dans la sclère (sclérectomie) à travers laquelle l'excès de liquide peut s'échapper. Un petit morceau de l'iris peut également être retiré de sorte que le liquide puisse refluer dans l'œil.

Si le glaucome ne répond pas à d'autres formes de traitement, un dispositif artificiel peut être implanté dans l'œil pour faciliter le drainage de l'humeur aqueuse de la chambre antérieure. Un mince tube de silicone est inséré dans la chambre antérieure et le liquide s'écoule sur une minuscule plaque cousue sur le côté de l'œil. Le liquide est finalement absorbé par les tissus de l'œil. Dans le cas d'un glaucome aigu à angle fermé qui menace de détruire la vision en quelques heures, un traitement d'urgence est nécessaire et, dans ce cas, l'ablation chirurgicale de l'iris (**iridectomie**) peut être effectuée. Très rarement, une procédure connue sous le nom de **cyclophotocoagulation** peut être utilisée pour réduire la vitesse à laquelle le liquide est sécrété par le corps ciliaire. Essentiellement, le corps ciliaire est détruit à l'aide d'un faisceau laser. Cette procédure est normalement réservée au glaucome en phase terminale ou aux patients dont la maladie n'a pas répondu de manière satisfaisante aux traitements décrits ci-dessus.

Réflexe de clignement et réflexe d'éblouissement

Les paupières sont fermées par le relâchement des muscles releveurs des paupières innervés par le nerf oculomoteur (III) couplé à la contraction des muscles orbiculaires de l'œil innervés par le nerf facial (VII). La fermeture réflexe des paupières peut résulter d'une irritation de la cornée due aux poussières et autres débris. Il s'agit du **réflexe de clignement** ou **réflexe cornéen**. Dans ce cas, les fibres nerveuses afférentes empruntent le nerf trijumeau (V). Une lumière très brillante directement dans les yeux provoque également la fermeture des paupières. La fermeture des paupières supprime plus de 99 % de la lumière incidente. Dans ce cas, les afférences du réflexe prennent naissance dans la rétine et les fibres collatérales vont vers les noyaux oculomoteurs. C'est ce qu'on appelle le **réflexe d'éblouissement**. Une réaction similaire peut être provoquée par un objet qui se rapproche rapidement de l'œil – le réflexe de « menace ». Les voies neurales impliquées dans ces réflexes sont montrées à la figure 14.7.

Réflexes pupillaires

Les pupilles sont les régions noires et centrales des yeux. Elles définissent la zone par laquelle la lumière peut passer pour atteindre la rétine. Si un rayon lumineux est appliqué directement dans un œil, sa pupille se rétrécit. Cette réponse est appelée la **réponse pupillaire directe**. La pupille de l'autre œil se contracte également et c'est ce qu'on appelle la **réponse pupillaire consensuelle**. Ces réflexes ont un temps de réaction d'environ 0,2 seconde. Comme le montre la figure 14.8, les afférences du réflexe sont une projection collatérale du nerf optique au noyau oculomoteur du tronc cérébral. Les fibres parasympathiques préganglionnaires provenant de la partie Edinger-Westphal du noyau oculomoteur passent ensuite au ganglion ciliaire. Les fibres postganglionnaires courtes vont ensuite du ganglion ciliaire vers le muscle sphincter de l'iris qui resserre la pupille. Les pupilles se contractent également lorsque l'œil est concentré sur un objet proche. C'est le **réflexe d'accommodation**, qui a pour effet d'améliorer la profondeur du foyer.

La dilatation des pupilles se produit lorsque l'activité dans les nerfs sympathiques augmente. Cette activité accrue provoque la contraction des muscles dilatateurs radiaux. Ainsi, l'iris a une double innervation antagoniste par les deux divisions du système nerveux autonome (voir chapitre 11). Néanmoins, les muscles de l'iris ne peuvent exercer qu'un léger contrôle sur la quantité de lumière admise dans l'œil. À l'état d'équilibre, la pupille mesure environ 4 à 5 mm de diamètre. Dans une lumière extrêmement forte, elle peut se contracter à 2 mm et, dans un éclairage très faible, elle peut prendre un diamètre d'environ 8 mm. Ainsi, la variation maximale de la transmission de la

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

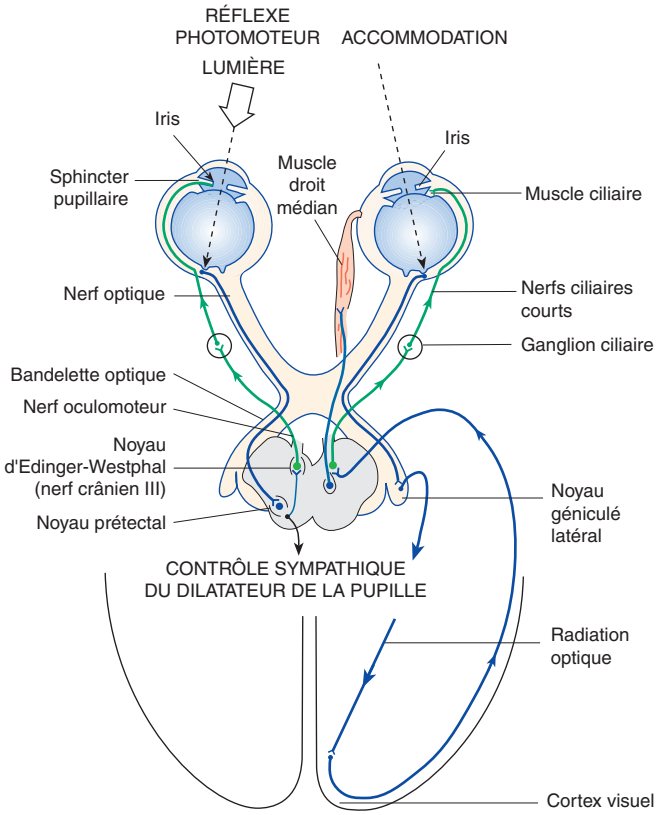


Figure 14.8 Les voies nerveuses des réflexes pupillaires. Une lumière brillante dirigée dans l'œil est détectée par la rétine. Les fibres collatérales du nerf optique portent cette information dans la région d'Edinger-Westphal du noyau oculomoteur où les fibres afférentes font synapse et activent un réflexe parasympathique : le muscle sphincter de l'iris se contracte et la pupille se resserre (réponse pupillaire directe). La pupille controlatérale se resserre également (réponse consensuelle). La pupille se resserre aussi lorsqu'un objet proche est focalisé sur la rétine (côté droit de l'illustration). Ici, la voie afférente implique le cortex visuel (pour permettre la reconnaissance des formes) avant l'activation du réflexe parasympathique. (D'après la fig. 7.2 du vol. 3 de P.C.B. McKinnon, J.F. Morris, *Oxford textbook of functional anatomy*, Oxford University Press, Oxford.)

lumière qui peut être contrôlée par la surface de la pupille n'est que d'environ 16 fois – beaucoup moins que la gamme totale de sensibilité de l'œil. Cela indique que la large gamme d'intensité lumineuse à laquelle l'œil peut répondre est due à l'adaptation des photorécepteurs eux-mêmes. Les changements du diamètre de la pupille aident toutefois l'œil à s'adapter aux changements brusques d'éclairage.

L'intérêt des réflexes cornéen et pupillaire dans la protection de l'œil contre les dommages est évident. Ces réflexes sont également utiles dans l'évaluation de l'état physiologique des noyaux du tronc cérébral et dans le diagnostic de mort cérébrale suite à une lésion crânienne traumatique. Dans un état appelé **pupilles d'Argyll-Robertson**, les pupilles se contractent pendant l'accommodation, mais les réponses pupillaires directes et consensuelles à la lumière sont absentes. C'est un signe clinique important indiquant une maladie du SNC telle que la syphilis tertiaire.

Résumé

La cornée est maintenue humide et dépourvue de poussière et d'infection grâce à la sécrétion de liquide lacrymal par les glandes lacrymales. La forme de l'œil est maintenue par la pression hydrostatique résultant de la sécrétion de liquide aqueux par le corps ciliaire. Une sécrétion excessive ou un drainage restreint du liquide aqueux entraîne une augmentation de la pression intraoculaire (glaucome).

La lumière pénètre dans l'œil par la cornée et la pupille et est focalisée sur la rétine par le cristallin. La cornée est protégée par le réflexe de clignement provoqué par des irritants sur la surface cornéenne. Les paupières se ferment également en réponse à une lumière trop vive (réflexe d'éblouissement). La quantité de lumière arrivant sur la rétine est contrôlée par la pupille. Si la lumière est trop brillante dans un œil, la pupille se contracte (réponse pupillaire directe). La pupille de l'autre œil se rétrécit également (réponse pupillaire consensuelle). Le diamètre des pupilles est contrôlé par le système nerveux autonome. La stimulation sympathique provoque la dilatation des pupilles, tandis que la stimulation parasympathique provoque une constriction pupillaire.

14.4 Optique de l'œil – formation des images

L'œil se comporte comme une caméra. L'image est inversée et la lumière arrivant sur la rétine la plus proche du nez (**rétine nasale**) provient de la partie latérale du champ visuel (**champ temporal**), tandis que la partie latérale de la rétine (**rétine temporale**) reçoit la lumière de la région centrale du champ visuel (**champ nasal**).

Étant donné que les objets peuvent se trouver à des distances différentes de l'œil, les éléments optiques de l'œil doivent pouvoir faire varier leur foyer afin de maintenir une image nette sur la rétine. Les yeux d'un jeune adulte avec une vision normale sont capables de focaliser des objets aussi éloignés que les étoiles et aussi près que 25 cm (point le plus proche). La puissance optique de l'œil est minimale lorsque les objets éloignés sont mis au point et maximale lorsqu'il est focalisé sur un point proche. Cette variation de puissance optique est obtenue par le cristallin. La puissance optique est également appelée puissance de réfraction ou puissance de mise au point.

Comme pour tout système de lentilles, la puissance optique de l'œil est mesurée en **dioptries** (voir encadré 14.2 pour plus de détails). Pour un œil décontracté normal, la puissance optique totale est d'environ 60 dioptries, dont la majeure partie est fournie

123 Encadré 14.2 Calcul de la puissance des lentilles

La puissance réfractive d'une lentille est mesurée en dioptries. La **puissance dioptrique** (D) d'une lentille est égale à l'inverse de la distance focale mesurée en mètres.

$$\text{Puissance dioptrique} = \frac{1}{\text{distance focale}}$$

Une lentille convergente avec une distance focale de 1 mètre a une puissance de 1 D. Une focale de 10 cm aura une puissance de 10 D. Une lentille avec une distance focale de 17 mm (la distance focale approximative du système lenticulaire de l'œil humain) a un pouvoir dioptrique de :

$$\frac{1}{17\times10^{-3}} = 58{,}8 \text{ D}$$

L'expression de la puissance des lentilles de cette façon a l'avantage que la distance focale de lentilles associées est donnée en ajoutant la puissance dioptrique de chaque lentille. Pour les lentilles divergentes, la puissance dioptrique est négative, de sorte qu'une lentille divergente ayant une distance focale de 10 cm a une puissance dioptrique de –10 D.

Par exemple, une personne a un œil avec une distance focale de 59 D mais la rétine n'est qu'à 16 mm derrière le cristallin au lieu des 17 mm habituels. (L'individu est affecté par l'hypermétropie.) Quelle puissance de lentille de lunettes est nécessaire pour la correction ? Une distance focale de 16 mm correspond à une puissance d'environ 62,5 D. Ainsi, dans ce cas, une lentille convergente de 62,5–58,8 = 3,7 D est nécessaire.

Pour une autre personne, dont la rétine est à 18 mm derrière le cristallin, la puissance du cristallin devrait être de 55,5 D pour que des rayons parallèles soient focalisés sur la rétine. Ainsi, une lentille de 55,5–58,8 = –3,3 D serait nécessaire pour la correction (c'est-à-dire une lentille divergente de 3,3 D).

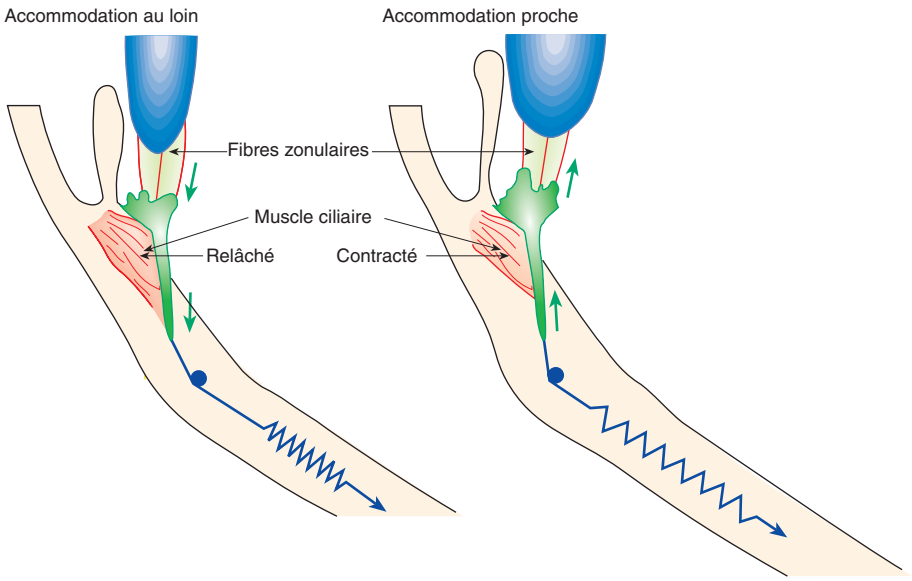


Figure 14.9 Diagramme illustrant le mécanisme d'accommodation. Lorsque les muscles ciliaires sont relâchés, la tension dans la paroi de l'œil est transmise au cristallin par les fibres zonulaires. Le cristallin est étiré et adapté pour une accommodation distante (à gauche). Lorsque les muscles ciliaires se contractent, ils relâchent la tension sur les fibres zonulaires et le cristallin prend une forme plus arrondie adaptée à une accommodation proche (à droite). (D'après la fig. 5-5 de R.F. Schmidt (ed.) (1986) *Fundamentals of sensory physiology*, 3rd ed. Springer-Verlag, Berlin.)

par la cornée (environ 43 dioptries), tandis que le cristallin contribue à 17 dioptries ou plus lorsque l'œil est focalisé sur un objet éloigné, et environ 30 dioptries quand il est concentré sur le point le plus proche. Lorsque le cristallin perd son élasticité, ce qui se produit généralement avec l'âge, la puissance de l'accommodation diminue et le point de focalisation le plus proche diminue. Cette affection est appelée **presbytie** (hypermétropie liée à l'âge).

Les muscles ciliaires contrôlent la mise au point oculaire

Le cristallin est suspendu au muscle ciliaire par les fibres zonulaires (ligament suspenseur), comme le montre la figure 14.9. Lorsque les muscles ciliaires sont relâchés, il y a une tension constante sur les fibres zonulaires exercée par l'effet de la pression

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

intraoculaire sur la sclère. Cette tension étire le cristallin et minimise sa courbure. Lorsque l'œil passe d'un objet éloigné à un objet proche, le muscle ciliaire se contracte et s'oppose à la tension dans la sclérotique. En conséquence, la tension sur les fibres zonulaires diminue et le cristallin est capable de prendre une forme plus sphéroïdale en raison de son élasticité inhérente : plus le cristallin est arrondi, plus sa puissance optique est grande. Le muscle ciliaire est innervé par des fibres parasympathiques du ganglion ciliaire.

Troubles réfractifs : myopie, hypermétropie et astigmatisme

Lorsque le muscle ciliaire d'un œil normal est relâché, l'œil lui-même se concentre sur l'infini, de sorte que les rayons parallèles de la lumière provenant d'un objet éloigné sont focalisés sur la rétine. L'état d'un œil ne présentant aucun trouble de la réfraction est appelé **emmétropie**.

Si le globe oculaire est trop long, les rayons parallèles de la lumière provenant d'un objet distant seront focalisés devant la rétine et la vision sera floue. Cette situation peut également survenir si le cristallin est trop puissant. Dans les deux cas, l'œil focalise les objets beaucoup plus que la normale. Cette affection est connue sous le nom de **myopie**, laquelle peut être corrigée avec une lentille divergente (concave) de puissance appropriée, comme le montre la figure 14.10.

Si l'œil est trop court, la lumière parallèle d'un objet distant est mise au point derrière la rétine. Cela peut également survenir si le cristallin est insuffisamment puissant. Les personnes atteintes de ce trouble optique ont des difficultés à mettre au point des objets proches et souffrent d'**hypermétropie**. Cela peut être corrigé avec une lentille convergente (convexe), comme le montre la figure 14.10.

Dans certains cas, la courbure de la cornée ou du cristallin n'est pas uniforme dans toutes les directions. En conséquence, la puissance du système optique de l'œil est différente dans différents plans. Cela est appelé **astigmatisme** et peut être corrigé par une lentille cylindrique placée de telle sorte que la réfraction de la lumière soit la même dans tous les plans.

Champ visuel

Le champ visuel d'un œil est la zone de l'espace qui peut être vue à tout instant. Il est mesuré par une procédure clinique de routine appelée **périmétrie**. L'œil à tester est maintenu focalisé (« fixé ») sur un point central, et un point lumineux apparaît à différentes parties du champ visuel dans une séquence aléatoire générée par ordinateur ; le sujet est invité à signaler quand il le voit. Chez les sujets sains normaux, le champ de vision de chaque œil est limité par le nez et le toit de l'orbite, de sorte que le champ visuel est maximal latéralement et inférieurement. Les champs visuels des deux yeux se chevauchent largement dans la région nasale. C'est le fondement de la vision binoculaire, qui confère la capacité d'estimer les distances avec précision. Des défauts dans le champ visuel peuvent être utilisés pour diagnostiquer les atteintes des différentes parties des voies optiques, comme décrit dans l'encadré 14.3.

Vision photopique et scotopique

Les cônes sont les photorécepteurs principaux utilisés pendant la journée lorsque les niveaux de lumière ambiante sont élevés. C'est ce qu'on appelle la **vision photopique**. Dans des conditions photopiques, l'acuité visuelle (voir paragraphe suivant) est élevée et la vision des couleurs est complète. La nuit, lorsque les niveaux de lumière sont faibles, les bâtonnets sont les principaux photorécepteurs. Cela est appelé **vision scotopique** et se caractérise par une sensibilité élevée mais une mauvaise acuité et un manque de vision des couleurs. À la tombée de la nuit, les couleurs deviennent progressivement moins distinctes et, pendant le crépuscule, les bâtonnets et les cônes sont tous les deux utilisés. Il s'agit de la **vision mésopique**.

L'acuité visuelle varie dans la rétine

C'est une observation banale que les objets fixés au centre du champ visuel sont vus dans les moindres détails tandis que

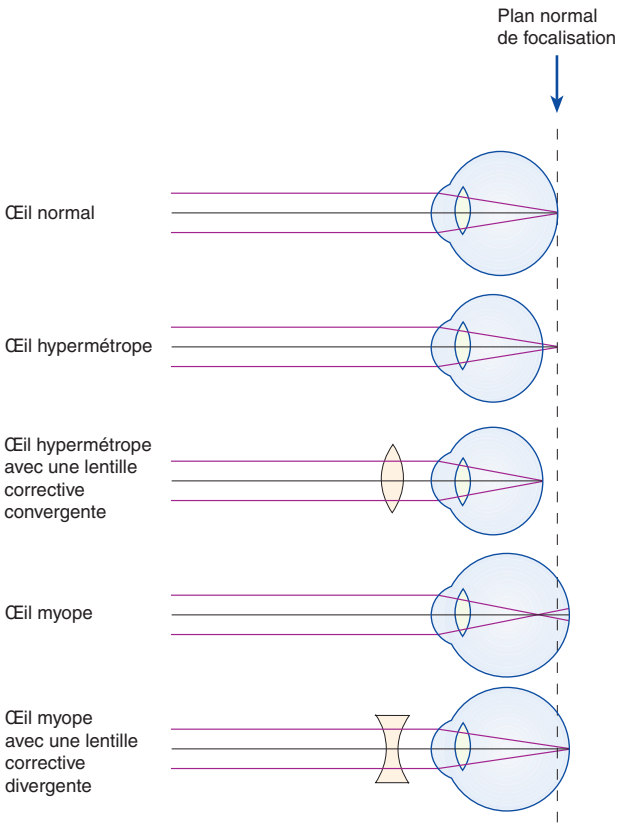


Figure 14.10 Schéma illustrant les principales erreurs de réfraction de l'œil et leur correction par des lentilles externes.

ceux dans les régions périphériques du champ sont vus de façon moins distincte. La capacité de l'œil de résoudre les détails d'un objet correspond à son **acuité visuelle**, mesurée en fonction de l'angle entre deux points qui peuvent être distingués comme étant des entités distinctes. L'acuité visuelle est meilleure en lumière vive (conditions photopiques). Si l'acuité visuelle est décrite en fonction de la distance par rapport à l'axe optique principal de l'œil, elle est la plus grande dans la région centrale et diminue progressivement vers la périphérie. Lorsque la lumière est faible (conditions scotopiques),

Encadré 14.3 Effets sur le champ visuel des lésions de différentes parties des voies visuelles

Le champ visuel d'un œil couvre la partie du monde extérieur qui peut être vue sans changer le point de fixation. Il est mesuré par **périmétrie**, une méthode clinique utile pour déterminer la santé des voies oculaires et visuelles. Le champ visuel de chaque œil est mesuré à tour de rôle en déplaçant un petit point de lumière le long d'un méridien jusqu'à ce que le sujet signale qu'il l'a vu. Le point est marqué et un autre méridien testé jusqu'à ce que les 360° aient été testés. Des méthodes plus récentes utilisent une séquence aléatoire de lumières générées par ordinateur qui sont projetées à différents points du champ visuel (voir le texte principal).

Si l'œil n'était pas protégé dans l'orbite, le champ visuel serait un cercle parfait. En réalité, les caractéristiques du visage – le nez, les sourcils et les pommettes – limitent l'étendue périphérique du champ visuel, comme le montre la figure 14.3.1. Les champs visuels des deux yeux se chevauchent largement dans la région centrale.

Puisque le système visuel est organisé de manière très caractéristique, des défauts dans des parties spécifiques des voies optiques donnent lieu à des cécités dans des régions caractéristiques du champ visuel (figure 14.3.2). Si un nerf optique est coupé ou comprimé comme dans le panneau (a), l'œil dépendant de ce nerf est aveugle. En revanche, si les fibres du nerf optique sont endommagées après le chiasma optique, alors le patient sera aveugle dans le champ visuel du côté opposé à la lésion (**hémianopsie homonyme** – panneau b). Si le chiasma optique est endommagé, il y aura une perte des fibres qui se croisent, entraînant une **hémianopsie bitemporale** ou une **vision en tunnel**, comme le montre le panneau (c).

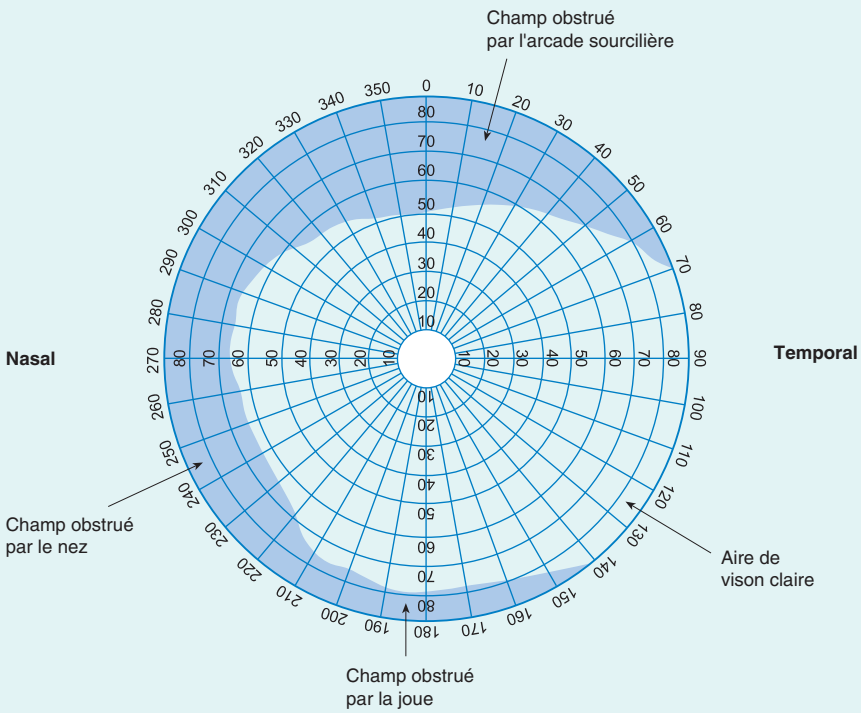


Figure 14.3.1 Diagramme de périmètre montrant le champ de vision de l'œil droit. Le champ nasal (à gauche) est obstrué par le nez, tandis que le champ temporal s'étend sur 90°. Noter l'obstruction produite par la crête des sourcils.

(*Suite*)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Encadré 14.3 Suite

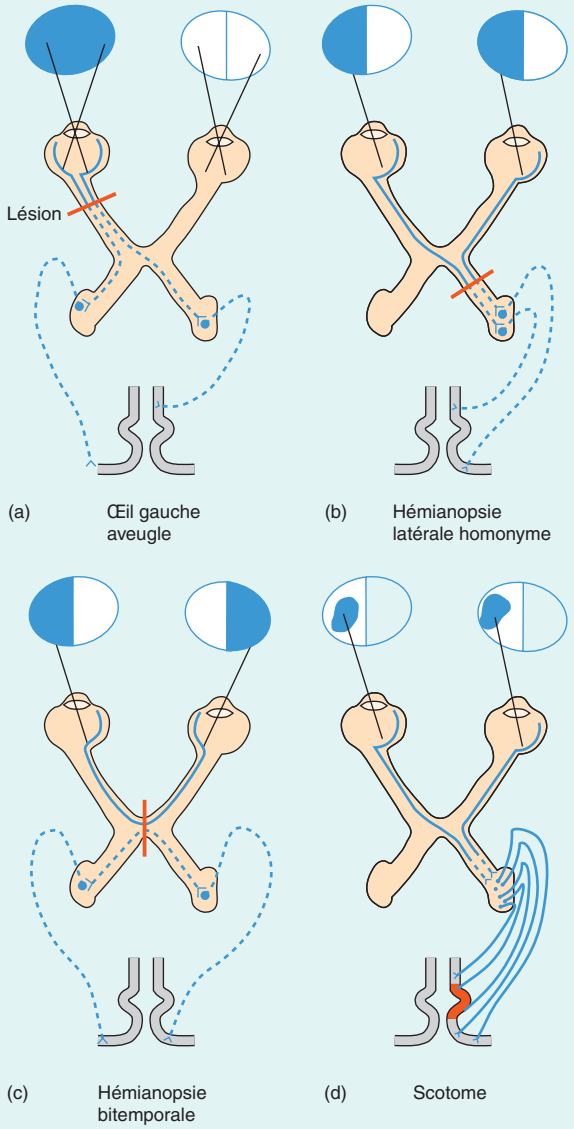


Figure 14.3.2 Effet sur le champ visuel des lésions dans le nerf optique gauche (a) ; la bandelette optique droite (b) ; le chiasma optique (c) ; le cortex visuel (d).

Cela se produit généralement à la suite de la croissance d'une tumeur hypophysaire qui comprime la partie médiane du chiasma optique. L'endommagement des radiations optiques produit une zone de cécité (un **scotome**) dans la région correspondante du champ visuel controlatéral, comme le montre le panneau (d).

Il est important de noter que les patients souffrant d'une perte partielle de vision n'éprouvent pas une « obscurité » ; ils ont une perte de vision dans la partie affectée du champ visuel. Souvent, les premiers signes d'un déficit visuel sont une maladresse apparente de la part du patient. Il ne remarque pas les choses dans une région particulière du champ visuel. Des tests appropriés du champ visuel doivent donc être effectués sur les personnes qui ont subi une blessure traumatique à la tête ou s'il y a des signes de fonction hypophysaire anormale.

les cônes ne sont pas stimulés et l'acuité visuelle est nulle au centre du champ visuel et à son maximum (modeste) dans la région fovéale-parafovéale (figure 14.11).

La lumière provenant des objets localisés au centre du champ visuel se projette sur la fovéa centrale, qui a la densité de cônes la plus élevée et le plus petit degré de convergence entre les photorécepteurs adjacents. En dehors de la fovéa, le degré de convergence augmente et l'acuité visuelle diminue. Les bâtonnets sont spécialisés dans la détection de faibles niveaux de lumière et présentent un haut degré de convergence. Ils procurent ainsi à l'œil une sensibilité élevée au détriment de l'acuité visuelle. La figure 14.11b montre que l'acuité visuelle diminue lorsque l'intensité lumineuse diminue.

La lumière qui se projette sur la zone de la papille optique (point où le nerf optique quitte l'œil) ne sera pas détectée, car il n'y a pas de bâtonnets ou de cônes dans cette région. Il s'agit de la tache aveugle, qui peut être facilement démontrée, comme cela est décrit dans la légende de la figure 14.12.

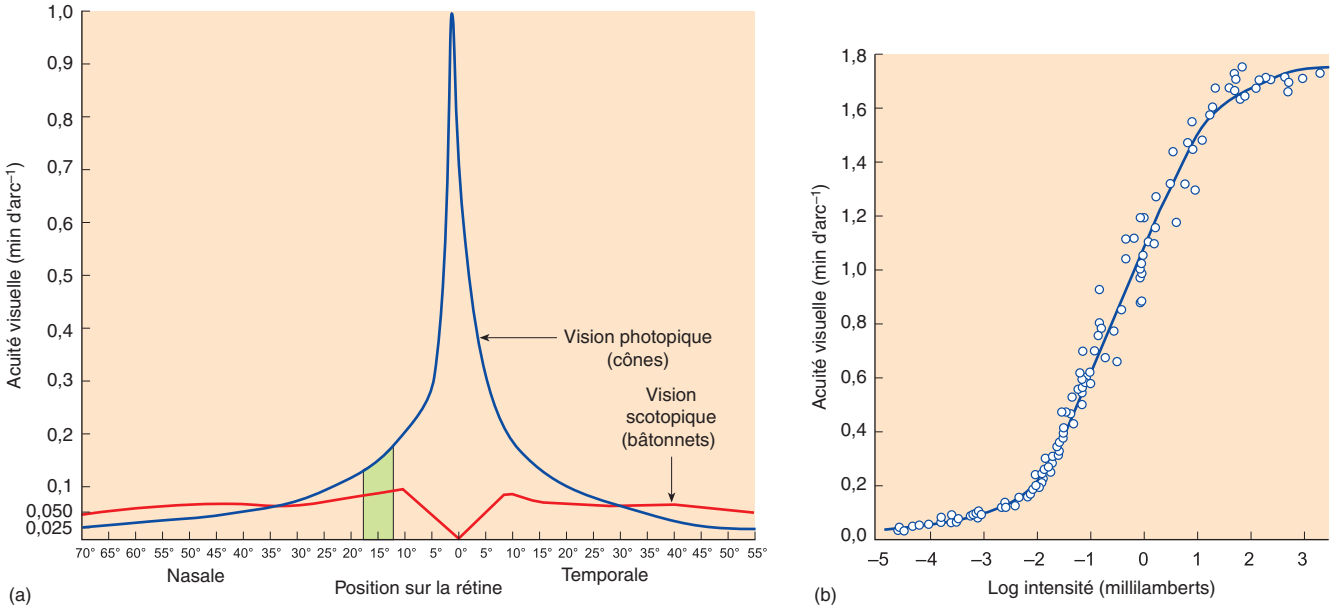


Figure 14.11 Variation de l'acuité visuelle (a) à travers la rétine et (b) avec l'intensité de la lumière arrivant sur la fovéa. Dans le panneau (a), noter que si l'acuité visuelle est la plus élevée pour une image arrivant sur la fovéa pendant la vision photopique, elle est la plus faible dans la fovéa et la plus élevée dans la région parafovéale (région entourant la macule) pendant la vision scotopique.

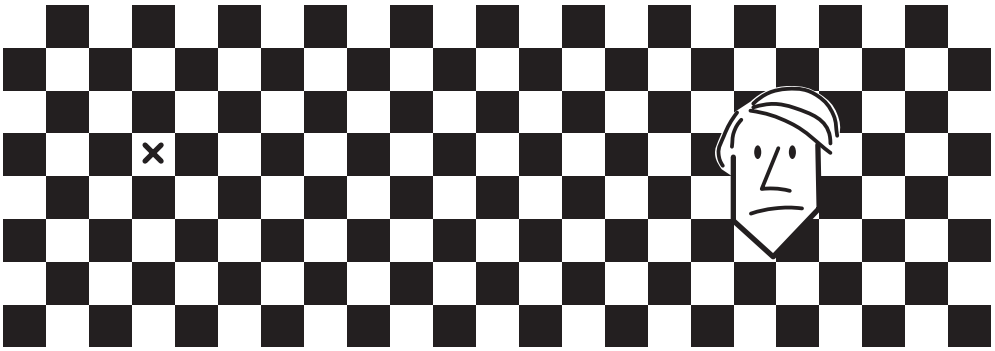


Figure 14.12 Démonstration de la tache aveugle. Fermez l'œil gauche et concentrez-vous sur la croix avec l'œil droit. Déplacez la page de sorte qu'elle soit à environ 25 cm de vous et que le visage disparaisse. À ce stade, l'image est tombée sur la papille optique, qui n'a pas de photorécepteurs. Plutôt que de laisser un espace vide dans l'image, le cerveau remplit l'arrière-plan. (Source : fig. 7.3 de R.H.S. Carpenter (1996) *Neurophysiology*, 3rd ed. Edward Arnold, London.)

Adaptation à l'obscurité

Quand on passe d'une pièce bien éclairée à un jardin éclairé seulement par les étoiles, il est difficile de voir quoi que ce soit. Après un court moment, les arbustes et les arbres environnants deviennent de plus en plus visibles. Le processus qui se produit pendant cette modification de la sensibilité de l'œil est appelé **adaptation à l'obscurité** et son évolution temporelle peut être suivie en mesurant l'intensité seuil de la lumière qui peut être détectée à différents moments après le passage des conditions photopiques aux conditions scotopiques. La courbe d'adaptation à l'obscurité obtenue de cette manière montre que la plus grande sensibilité est atteinte après environ 20 à 30 minutes dans l'obscurité (figure 14.13). La courbe d'adaptation présente deux phases distinctes. La première montre un changement de seuil relativement rapide, qui semble atteindre sa limite après environ 5 à 10 minutes. Cela est attribué à l'adaptation des cônes. La deuxième phase est beaucoup plus lente, prenant encore 10 à 20 minutes pour atteindre sa limite. Cette phase est attribuée à l'adaptation des bâtonnets. Le passage de la vision scotopique à la vision photopique est appelé **adaptation à la lumière**. Ce processus est plus rapide que l'adaptation à l'obscurité et est facilement apprécié lors du passage d'une zone sombre à une lumière vive. La sensation initiale d'être aveuglé par la lumière s'estompe rapidement.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

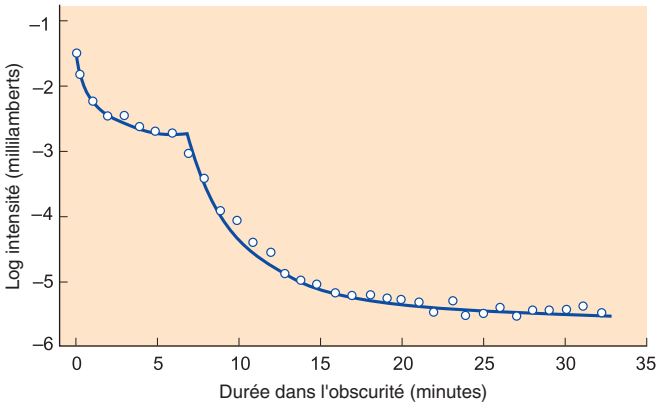


Figure 14.13 Courbe d'adaptation à l'obscurité obtenue en traçant le seuil visuel en fonction du temps passé dans l'obscurité après une période passée en pleine lumière. Le premier segment de la courbe est dû à l'adaptation des cônes, qui est achevée en un peu plus de 5 minutes. L'adaptation des bâtonnets prend encore 15 à 20 minutes avant que la sensibilité maximale ne soit atteinte.

Résumé

L'optique de l'œil est semblable à celle d'une caméra. L'image du monde est mise au point sur la rétine par l'action du cristallin. La puissance optique totale de l'œil lorsqu'il est fixé sur un objet distant est d'environ 60 dioptries (D). Le pouvoir de réfraction de la cornée représente environ 43 D et celui du cristallin représente environ 17 D. Le cristallin est capable d'augmenter sa puissance de réfraction de 14 ou 15 D et ainsi de s'adapter aux objets proches.

La focalisation du cristallin est contrôlée par le muscle ciliaire, qui module la tension dans le ligament suspenseur. L'accommodation proche est le résultat de la contraction du muscle ciliaire, qui relâche la tension du ligament suspenseur et permet au cristallin de devenir plus arrondi et d'augmenter ainsi sa puissance optique. Les défauts les plus communs de la formation de l'image sont la myopie, l'hypermétropie et l'astigmatisme. Chacun peut être corrigé avec une lentille externe de puissance appropriée.

L'acuité visuelle est la capacité de l'œil de détailler un objet. En bonne lumière, l'acuité visuelle est meilleure dans la région centrale du champ visuel, mais en lumière faible, l'acuité visuelle est la meilleure dans la région entourant la région centrale. Cette différence reflète la distribution des cônes et des bâtonnets dans la rétine et leurs rôles différents dans la vision photopique et scotopique.

14.5 Neurophysiologie de la vision

Organisation des voies visuelles

Les axones des cellules ganglionnaires de la rétine sortent de l'œil par le nerf optique. Au niveau du chiasma optique, le faisceau médian des fibres qui transporte l'information du côté nasal de la rétine passe de l'autre côté du cerveau. Cette décussation partielle

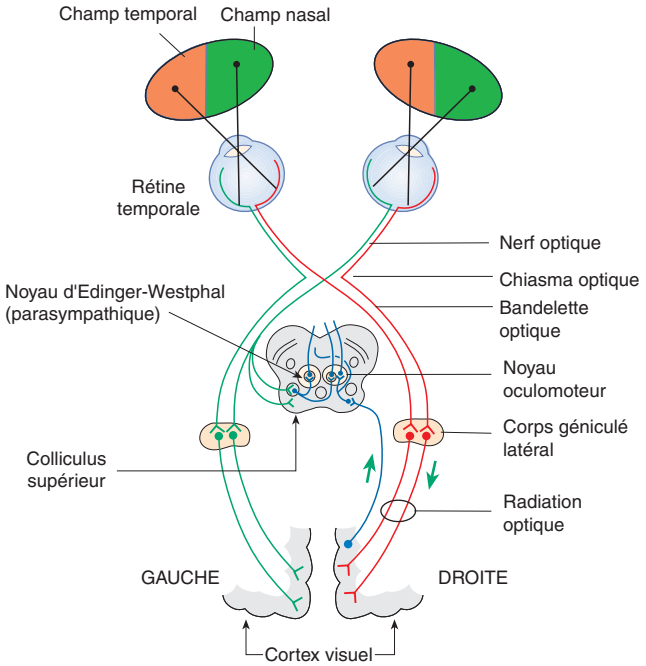


Figure 14.14 Schéma des voies optiques. Noter que le champ nasal se projette vers la rétine temporale et que les fibres de cette région ne croisent pas. Ainsi, chaque moitié du champ visuel projette vers l'hémisphère opposé. Les connexions entre les deux hémisphères ne sont pas montrées. Les projections vers le tronc cérébral interviennent dans les réflexes cornéen (clignements) et pupillaire.

du nerf optique permet à toutes les informations arrivant dans un champ de vision de se projeter du côté opposé du cerveau. Ainsi, le champ visuel gauche se projette vers le cortex visuel droit et le champ visuel droit se projette vers le cortex visuel gauche (figure 14.14). À partir du chiasma optique, les fibres se projettent vers les corps géniculés latéraux et émettent des fibres collatérales qui se projettent vers les colliculi supérieurs (tubercules quadrijumeaux supérieurs) et les noyaux oculomoteurs du tronc cérébral. À partir des corps géniculés latéraux, les radiations optiques principales se dirigent vers le cortex visuel primaire situé dans le lobe occipital. Les fibres nerveuses reliant les deux hémisphères traversent le corps calleux.

Mécanisme de la phototransduction

Les récepteurs de la rétine sont les bâtonnets et les cônes qui contiennent des pigments photosensibles. Dans les bâtonnets, le pigment, connu sous le nom de **rhodopsine**, est constitué de l'aldéhyde de la vitamine A (11-*cis*-rétinal) et d'une protéine appelée **opsine**. Les pigments photosensibles des cônes contiennent également du 11-*cis*-rétinal mais qui est conjugué à l'une de trois opsines différentes. La combinaison de 11-*cis*-rétinal avec une opsine particulière détermine la sensibilité à la couleur des cônes individuels. La vision des couleurs dépend des cônes sensibles à différentes longueurs d'onde.

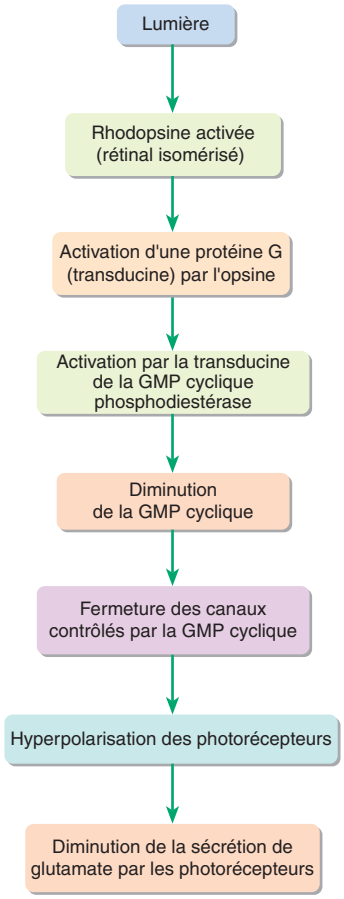
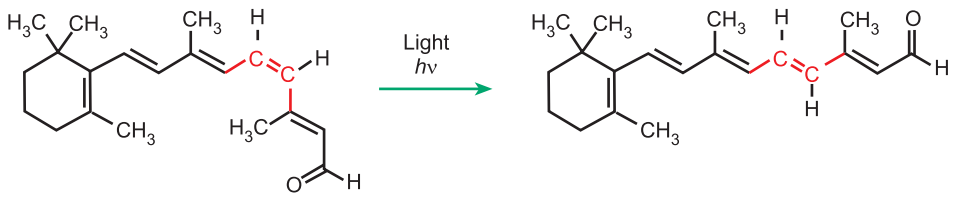


Figure 14.15 Organigramme des principales étapes de la phototransduction.

Les bâtonnets et les cônes sont tous les deux des neurones spécialisés qui peuvent être divisés en deux parties, appelées segments internes et externes (voir figure 14.4). Le segment interne est constitué du corps cellulaire et contient le noyau et d'autres organites, y compris la terminaison photoréceptrice. Le segment externe des bâtonnets et des cônes est spécialisé pour la capture de la lumière. Dans les bâtonnets, le pigment visuel est situé dans les disques membraneux densément empilés du segment externe, qui contiennent toutes les substances biochimiques nécessaires à la phototransduction. Ces disques sont capables de capturer les photons de la lumière la plus faible. Dans les cônes, bien que le processus de transduction soit essentiellement le même que dans les bâtonnets, le segment externe est beaucoup plus petit que celui des bâtonnets ; les disques sont moins nombreux et sont formés par des replis de la membrane plasmique. Les cônes sont donc moins capables de capturer des photons à de faibles niveaux de lumière.

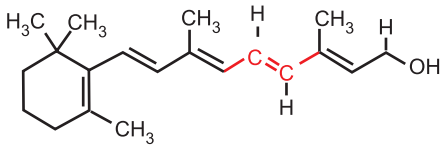
Quand un photon est capturé par l'une des molécules de pigment visuel, le rétinal change de forme (s'isomérise) de 11-*cis*-rétinal à tout-*trans*-rétinal (voir figure 14.16) et cela provoque un changement dans la forme tridimensionnelle de la protéine photoréceptrice (opsine) à laquelle elle est liée. Cela permet à l'opsine d'activer une protéine G appelée **transducine** qui, à son tour, active une phosphodiestérase qui décompose la GMP cyclique en 5′GMP.

La séquence d'événements qui suit immédiatement l'absorption de la lumière est représentée schématiquement dans la figure 14.15. Dans l'obscurité, les concentrations de GMP cyclique dans les photorécepteurs sont élevées. La GMP cyclique se lie à la surface interne des canaux cationiques non sélectifs



11-*cis*-rétinal

Tout-*trans*-rétinal



Vitamine A (rétinol)

Figure 14.16 Structure du rétinal et de son isomérisation du 11-*cis*-rétinal en 11-*trans*-rétinien, étape initiale de la phototransduction suite à l'absorption d'un photon. Lorsque le rétinal est lié à une opsine, ce changement de structure provoque un changement de la conformation de l'opsine associée, qui active alors la protéine G transducine.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

(c'est-à-dire des canaux perméables à la fois à Na^+ et à K^+) et provoque leur ouverture. En conséquence, le potentiel de membrane des photorécepteurs adaptés à l'obscurité est faible (environ –40 mV). Lorsque la rhodopsine est activée par la lumière, les niveaux de GMP cyclique diminuent et donc moins de canaux ioniques non sélectifs sont ouverts. La chute résultante de la perméabilité Na^+ provoque une hyperpolarisation du photorécepteur et une diminution de la sécrétion du neurotransmetteur (glutamate) par les terminaisons photoréceptrices. Les cellules bipolaires auxquelles les photorécepteurs sont connectés réagissent par un changement de leur potentiel membranaire.

Rôle de la rétine dans le traitement visuel

Dans la rétine, il y de très nombreux traitements neuronaux. Il existe deux types de cellules bipolaires. Un type se dépolarise en réponse à la lumière et l'autre type s'hyperpolarise. Les cellules horizontales et les cellules amacrines (voir figure 14.4) permettent la propagation de l'excitation et de l'inhibition à travers la rétine. En conséquence, les réponses d'une cellule ganglionnaire rétinienne individuelle à la lumière dépendront des propriétés des cellules auxquelles elle est connectée. En général, les cellules ganglionnaires de la rétine ont des champs réceptifs avec une organisation « centre/pourtour » du type décrit dans la figure 14.17. Deux types sont généralement reconnus : le *« on-center off-surround »* et le *« off-center on-surround »*. Dans le premier type, la décharge des cellules ganglionnaires augmente quand il y a un point lumineux au centre de son champ récepteur et diminue lorsqu'il y a une lumière dans le pourtour. Le deuxième type a la disposition inverse : la fréquence des potentiels d'action décroît quand il y a de la lumière dans la région centrale du champ, mais augmente quand il y a de la lumière sur le pourtour. Les champs récepteurs des neurones du corps genouillé latéral sur lesquels les cellules ganglionnaires se projettent ont une organisation similaire.

Les neurones du cortex visuel primaire répondent à des caractéristiques spécifiques d'une image

Contrairement aux champs récepteurs des neurones de la première partie des voies visuelles, les neurones dans le cortex visuel répondent souvent à des caractéristiques particulières des objets dans le champ visuel. Certains répondent de manière optimale à une barre lumineuse ou sombre passant à travers la rétine à un angle spécifique (figure 14.18). D'autres répondent à une bordure claire-obscure, et ainsi de suite. Dans de nombreux cas, la direction du mouvement est également essentielle. De cette façon, le cerveau est capable d'identifier les caractéristiques spécifiques d'un objet, caractéristiques qu'il utilise ensuite pour former la représentation interne de cet objet dans le champ visuel. De telles représentations sont cruciales pour notre capacité d'interpréter les aspects visuels du monde qui nous entoure.

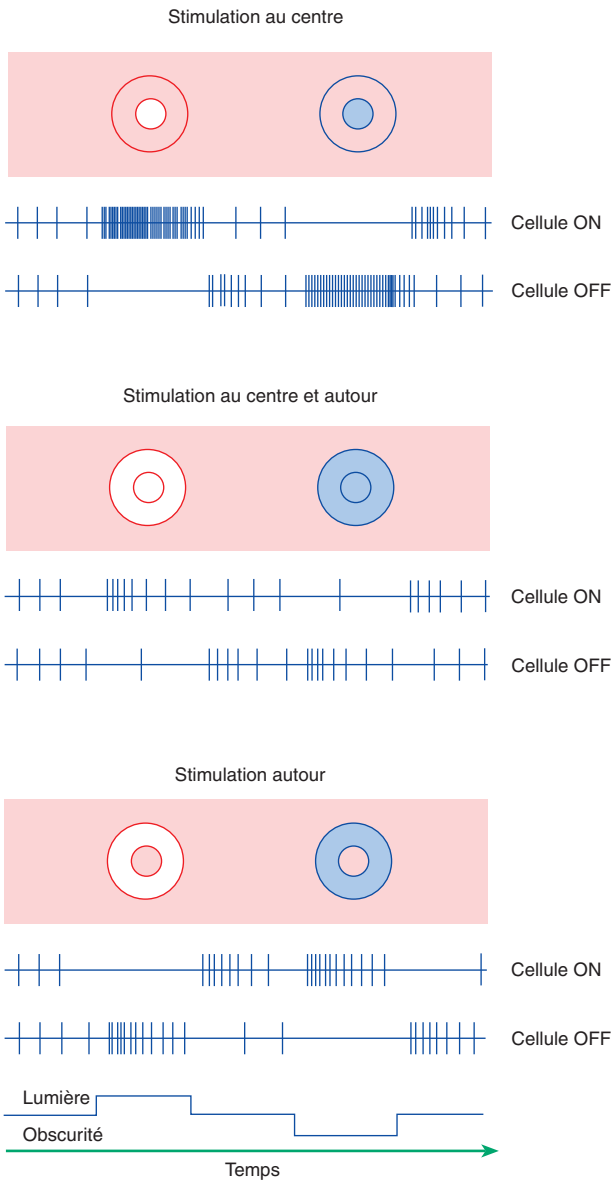


Figure 14.17 Organisation fonctionnelle des champs récepteurs de deux types de cellules ganglionnaires rétiniennes. Pour les cellules « on-centre », un point de lumière au centre du champ récepteur excite la cellule ganglionnaire. Un point de lumière similaire dans la région environnante inhibe la décharge des cellules ganglionnaires. Pour les cellules ganglionnaires « off-centre », la réponse est inversée. Pour les deux types, l'illumination diffuse de l'ensemble du champ réceptif conduit à une faible excitation. (D'après P.H. Schiller (1992) *Trends in Neurosciences* 15, 87 ; avec l'autorisation d'Elsevier Science.)

Beaucoup de neurones dans le cortex visuel répondent aux stimuli des deux yeux. Comme les cortex visuels des deux hémisphères sont interconnectés via le corps calleux, certains neurones corticaux reçoivent des informations provenant des deux moitiés du champ visuel et peuvent détecter de petites

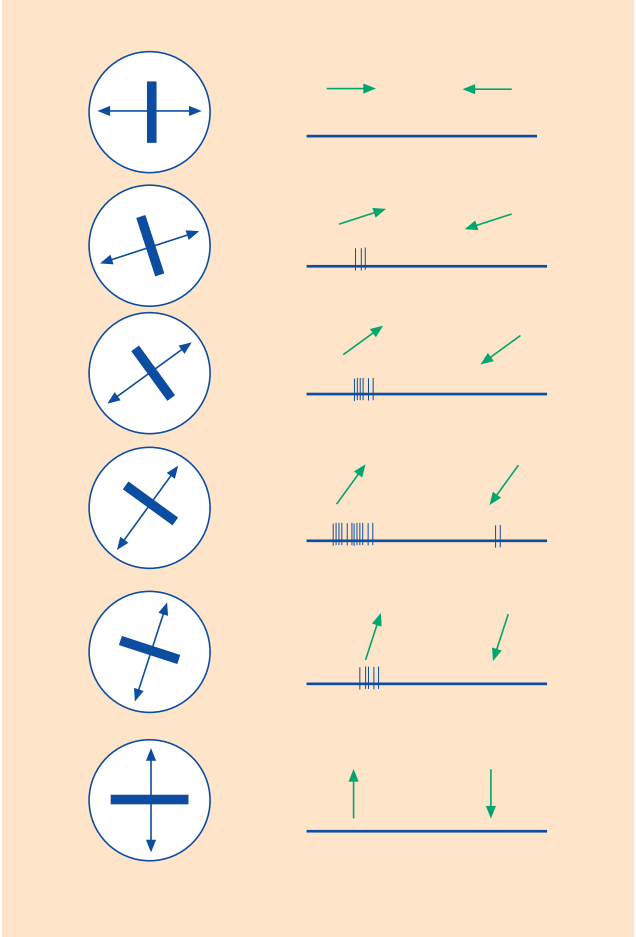


Figure 14.18 Réponse d'une cellule du cortex visuel d'un macaque à une barre noire passant à travers une région illuminée du champ visuel (montrée par les cercles blancs). La réponse du neurone est représentée à droite par une série d'enregistrements de potentiels d'action. Le neurone cortical ne montre aucune réponse à une barre orientée verticalement ou horizontalement, mais donne une forte réponse à une barre placée à 36 degrés par rapport à l'horizontale. Dans cet exemple, la cellule montre une préférence directionnelle distincte, déchargeant fortement lors d'un mouvement vers la droite, mais faiblement ou pas du tout lors d'un mouvement vers la gauche. (Redessiné d'après la fig. 2 de D.H. Hubel, T.N. Wiesel (1968), *Journal of Physiology* 195, 215–43.)

différences entre les images dans chaque rétine. Cela fournit des indices sur la distance des objets et est la base de la vision stéréoscopique.

La vision est un processus actif. Nous apprenons à interpréter les images que nous voyons. Nous associons des propriétés particulières à des objets visuels spécifiques et possédons une remarquable capacité d'identifier des images, en particulier celles d'autres personnes, à partir de repères visuels assez subtils. Nous sommes capables de reconnaître à distance une personne que nous connaissons. Pourtant, nous n'estimons pas qu'elle grandit à mesure qu'elle s'approche de nous car nous savons qu'elle a une certaine taille et utilisons ce fait comme un moyen de juger à quelle distance elle est. Ce phénomène est connu sous le nom de **constance de la taille**.

L'importance de la façon dont le cerveau utilise des indices visuels pour former sa représentation interne d'un objet est illustrée par de nombreuses **illusions visuelles**. La plus connue est peut-être l'illusion Müller-Lyer illustrée à la figure 14.19a. Ici, la ligne centrale dans chaque moitié de la figure a la même longueur, mais la ligne avec les têtes de flèches semble plus courte. La connaissance de ce fait ne diminue pas l'illusion subjective. Le fait que le cerveau juge la taille d'un objet par son contexte est révélé par l'illusion montrée à la figure 14.19b. Dans cette illusion, bien que le cercle central ait la même taille dans les deux parties de la figure, il apparaît plus grand lorsqu'il est entouré de petits cercles. Une autre illusion qui illustre comment le cerveau interprète ce que l'œil voit est la **perception de forme**. Dans le cas de l'exemple donné à la figure 14.19c, un carré blanc est « vu » alors qu'en réalité aucune image de ce type n'est présente. Il semble que le cerveau utilise l'information des segments manquants des cercles noirs environnants pour compléter le carré. Dans la figure 14.19d, le déplacement de la deuxième rangée de carreaux donne lieu à une distorsion grossière qui donne l'impression d'une série de longs coins. En fait, les carreaux noirs et blancs ont tous exactement la même forme et la même taille. Cependant, les illusions ne sont pas seulement liées à la forme d'un objet : la clarté ou l'obscurité apparentes d'un objet sont également estimées d'après leur contexte, comme le montre la figure 14.20.

Le cerveau traite la couleur, le mouvement et la forme par des voies parallèles

Comme l'ont montré les illusions mentionnées ci-dessus, le cerveau traite l'information visuelle d'une manière très différente du système d'une caméra. Des études neurophysiologiques détaillées ont montré que différents aspects d'une image visuelle sont traités par différentes parties du cerveau. La forme d'un objet est traitée par une voie tandis qu'une autre traite sa couleur. Le mouvement est traité par une autre voie. Cette notion est confirmée par des déficits de la fonction visuelle qui résultent de lésions des différentes parties du cerveau, dont certaines sont abordées au chapitre 19. On ne sait pas exactement comment les divers aspects visuels d'un objet sont ensuite synthétisés en une image unifiée.

L'impossibilité de nommer et de reconnaître un objet commun est connue sous le nom d'**agnosie visuelle associative** (agnosie signifie ne pas savoir). Cela se produit quand il y a des lésions de certaines zones d'association visuelle dans l'hémisphère gauche. Des lésions des zones voisines peuvent conduire à des difficultés à distinguer les couleurs (**achromatopsie cérébrale**). Le défaut de discerner le mouvement d'un objet est associé à des lésions bilatérales à la frontière des lobes occipital et temporal. L'incapacité de reconnaître les visages (**prosopagnosie**) résulte de l'endommagement du gyrus fusiforme à la base du cerveau (voir chapitre 19).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

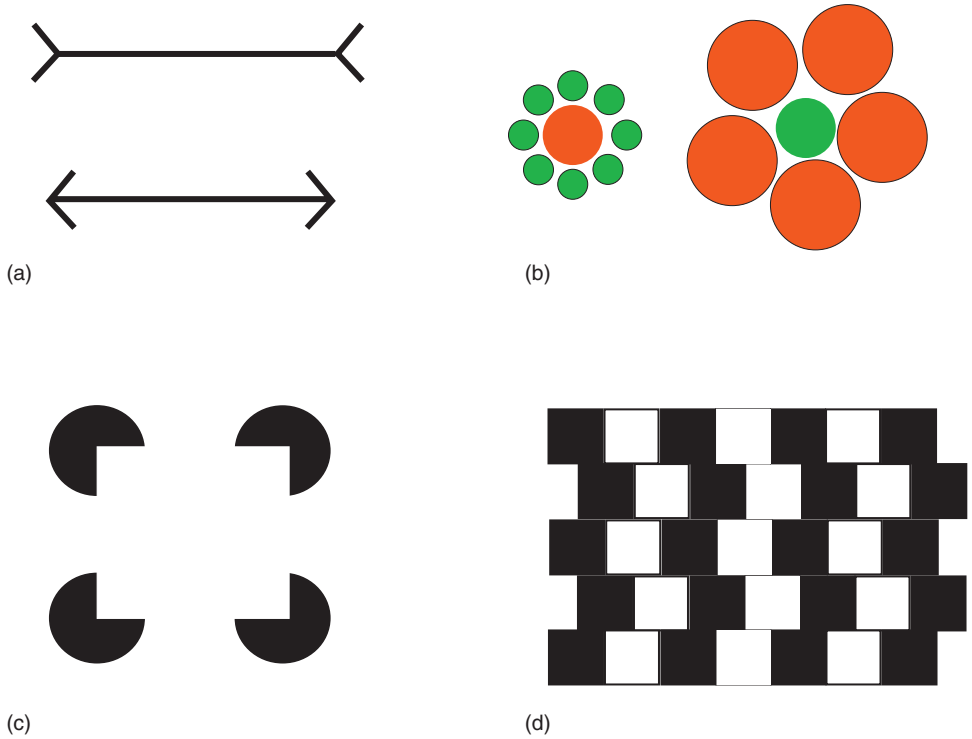


Figure 14.19 Quelques illusions visuelles. (a) Illusion de Müller-Leyer. Ici, la ligne centrale apparaît plus longue dans la figure avec des ailettes dirigées vers l'extérieur, bien qu'elle ait la même longueur que celle avec des ailettes dirigées vers l'intérieur. La longueur des lignes peut être confirmée par une mesure avec une règle, mais l'illusion ne disparaît pas. (b) Erreurs de perception de la taille – illusion de Tichener. Ici, le cercle central a le même diamètre dans les deux parties de la figure, bien qu'il semble beaucoup plus grand lorsqu'il est entouré de petits cercles. (c) Perception de forme dans une figure de Kanizsa. Ici, le cerveau complète le contour d'un carré, bien qu'aucun ne soit présent. (d) Illusion du mur du café. Le déplacement de la deuxième rangée de carreaux crée une fausse impression de cale et d'inclinaison. En fait, les carreaux noirs et blancs ont tous exactement la même taille.

Résumé

Les photorécepteurs contiennent des pigments photosensibles et une protéine photoréceptrice appelée opsine. Lorsque la lumière est absorbée, le pigment photosensible modifie la **conformation** de l'opsine, qui active alors une cascade de réactions qui aboutit à la génération de potentiels d'action par les cellules ganglionnaires de la rétine.

Les voies visuelles sont disposées de sorte que chaque moitié du champ visuel est représentée dans le cortex visuel de l'hémisphère controlatéral. Pour ce faire, les fibres issues de la rétine nasale se croisent de l'autre côté, contrairement à celles de la rétine temporale. Le champ visuel droit est donc représenté dans l'hémisphère gauche et vice versa. Les cellules ganglionnaires de la rétine se projettent sur les corps géniculés latéraux par l'intermédiaire des voies optiques. Les axones des neurones des corps géniculés latéraux se projettent dans le cortex visuel, où les caractéristiques spécifiques des objets dans le champ visuel sont résolues.



Figure 14.20 Contraste simultané. La moitié du cercle gris dans le rectangle noir apparaît plus claire que celle sur le fond blanc. L'effet est encore plus marqué si un fil noir est placé à travers le cercle à la frontière avec la zone noire.

14.6 Vision des couleurs

En plein jour, les cônes sont les principaux photorécepteurs. La plupart des gens ressentent la vision des couleurs – les objets ont leur propre couleur intrinsèque. Une tomate non mûre nous

apparaît verte, tandis qu'une tomate mûre apparaît rouge. Des changements de couleur similaires se produisent lorsque d'autres fruits mûrissent ; il y a donc un avantage évident à distinguer la couleur des différents objets dans l'environnement. Comment cet exploit remarquable est-il réalisé ? Les personnes ayant une vision des couleurs normale peuvent reproduire la couleur d'un objet en mélangeant des quantités variables de seulement trois lumières colorées : bleu, vert et rouge. Cela suggère qu'il devrait y avoir trois pigments de cônes différents, un sensible à la lumière bleue, un à la lumière verte et un à la lumière rouge. Cette supposition a maintenant été validée par des mesures directes de l'absorption par les différents pigments des cônes humains. Chaque photorécepteur utilise le même pigment (11-*cis*-rétinal) qui a un maximum d'absorption d'environ 370 nm. Quand il est lié à une opsine pour former un photopigment, le maximum d'absorption de la rétine est décalé vers des longueurs d'onde plus longues (figure 14.21) :

- les cônes sensibles au bleu montrent un maximum d'absorption à 420 nm ;
- les cônes sensibles au vert ont une absorption maximale à environ 534 nm ;
- les cônes sensibles au rouge ont un maximum d'absorption à 564 nm ;
- la rhodopsine des bâtonnets a un maximum d'absorption à 498 nm.

Les différents maxima d'absorption sont l'expression des différentes séquences protéiques des quatre opsines.

Les spectres d'absorption mesurent la probabilité qu'un pigment absorbe un photon d'une lumière d'une longueur d'onde donnée. Ainsi, au moins deux pigments différents sont nécessaires pour toute vision des couleurs, car le cerveau doit être capable de comparer l'intensité des signaux émanant de différents ensembles de cônes. Pour une vision des couleurs humaine normale, on voit une lumière verte lorsque les cônes sensibles au vert sont plus fortement stimulés que les cônes sensibles aux rouges et aux bleus, et ainsi de suite. La lumière blanche reflète une intensité égale de stimulation des trois types de cônes. C'est le fondement de la théorie trichromatique de la vision des couleurs proposée par Thomas Young au début du XIX^{e} siècle et confirmée par James Clerk Maxwell quelque 50 ans plus tard.

Aussi utile que soit cette théorie, elle ne parvient pas à expliquer certaines observations bien connues. D'abord, certaines combinaisons de couleurs, comme un vert rougeâtre ou un jaune bleuâtre, ne se produisent pas. Pourtant, il est possible de voir un jaune rougeâtre (orange) ou un vert bleuâtre (cyan). Deuxièmement, si l'on regarde un point bleu pendant une courte période et ensuite une page blanche, on voit une image rémanente jaune. De même, une image rémanente verte sera observée après avoir observé un point rouge (figure 14.22). Pour répondre à ces difficultés, Ewald Hering a proposé l'existence de processus neuronaux dans lesquels le bleu et le jaune étaient considérés comme des couleurs opposées, tout comme le vert et le rouge. Cette théorie des couleurs opposées (avec quelques modifications ultérieures) ainsi que le principe trichromatique énoncé par Young et Maxwell fournissent la base pour comprendre la vision des couleurs. De plus, des preuves expérimentales en faveur de la théorie des couleurs opposées sont trouvées dans la rétine. Par exemple, certaines cellules ganglionnaires de la rétine sont excitées par une lumière rouge au centre de leur champ réceptif, mais inhibées par une lumière verte dans l'entourage.

L'un des aspects les plus remarquables de la vision des couleurs est le phénomène de la **constance des couleurs**. Une tomate non mûre apparaît verte, et une tomate mûre rouge, quelle que soit l'heure de la journée. Cette distinction est observée même lorsqu'elles sont toutes deux éclairées par une lumière artificielle. Comme le mélange des longueurs d'onde constituant la lumière (son contenu spectral) varie considérablement dans ces différentes circonstances, il s'ensuit que la quantité de lumière verte, bleue et rouge réfléchie par les tomates mûres et non mûres doit être différente dans ces différentes circonstances. Comment le cerveau compense-t-il le changement d'éclairage ? Si elles sont éclairées avec par exemple une lumière rouge, la tomate verte reflétera moins de lumière que la rouge, de sorte qu'elle apparaîtra plus sombre. Si l'éclairage est vert, la situation sera inversée : la tomate verte apparaîtra brillante et la tomate

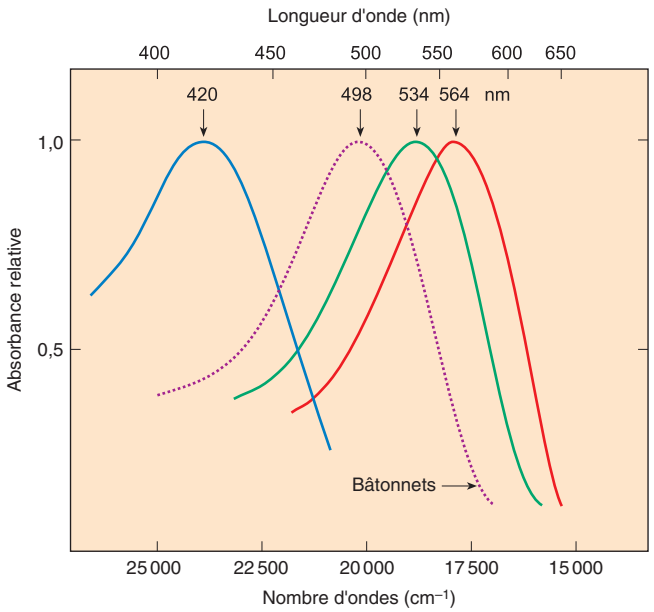


Figure 14.21 Spectres d'absorbance des photopigments dans les trois types de cônes humains et spectre d'absorbance de la rhodopsine (qui se trouve dans les bâtonnets). Les spectres d'absorption mesurent la probabilité qu'un pigment absorbe un photon à une longueur d'onde donnée. Ainsi, la lumière d'une longueur d'onde de 500 nm est absorbée beaucoup plus efficacement par les cônes les plus sensibles à la lumière verte que par les cônes plus sensibles à la lumière bleue ou rouge. De même, la lumière d'une longueur d'onde de 450 nm est absorbée plus efficacement par les cônes les plus sensibles à la lumière bleue que par les cônes sensibles à la lumière verte ou rouge.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

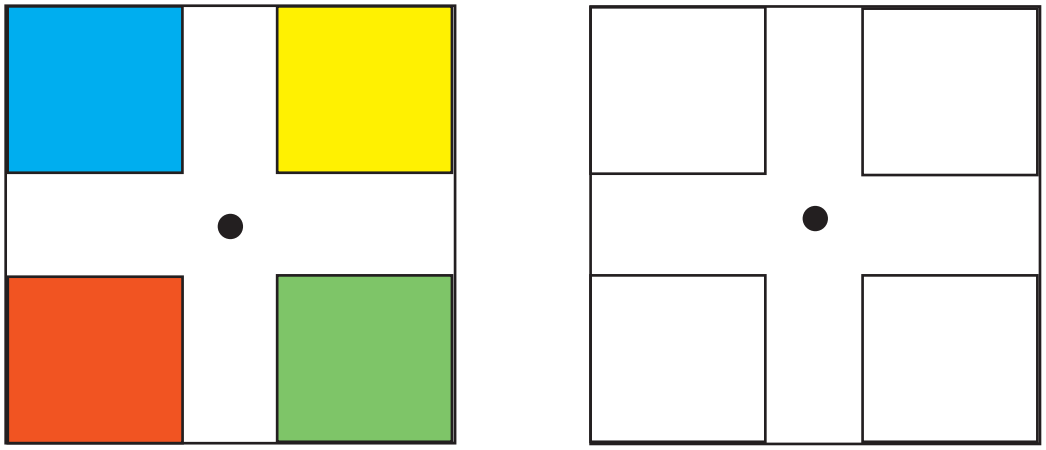


Figure 14.22 Les images rémanentes montrent des couleurs complémentaires. Fermez un œil et concentrez-vous sur la tache noire au centre du panneau de couleur sur la gauche pendant environ une minute. Ensuite, passez votre œil à la tache noire de la figure de droite. Une image rémanente jaune sera visible dans le carré en haut à gauche, une image rémanente en bleu en haut à droite, une image rémanente verte en bas à gauche et une image rémanente rouge en bas à droite.

rouge, foncée. Ainsi, l'intensité comparative de la lumière détectée par les cônes rouge et vert fournit des informations sur la couleur des deux fruits quel que soit le contenu spectral de l'illumination. Le cerveau est donc capable de compenser l'effet des changements de l'éclairage.

Daltonisme (confusion des couleurs)

Plus de 90 % des humains peuvent reproduire une couleur donnée en mélangeant les proportions appropriées de lumière rouge, verte et bleue. Ces personnes sont des **trichromates**. Cependant, certaines personnes (principalement des hommes) peuvent faire correspondre n'importe quelle couleur avec seulement deux couleurs. Ces personnes sont des **dichromates**. Bien qu'ils soient généralement considérés comme « daltoniens », ils distinguent des couleurs différentes. C'est juste que leur correspondance des couleurs est anormale : ils sont confus en ce qui concerne les couleurs. Environ 6 % des trichromates font correspondre les couleurs avec des proportions anormales de l'une ou l'autre des couleurs primaires. Ces personnes sont appelées **trichromates anormaux**.

Les dichromates sont classés comme **protanopes** (insensibilité relative au rouge), **deutéranopes** (relativement insensibles au vert) et **tritanopes** (insensibilité relative au bleu). Les protanopes et les deutéranopes représentent chacun environ 1 % de la population masculine. Les tritanopes sont extrêmement rares, tout comme ceux qui n'ont pas de cônes (bâtonnets monochromatiques). Excepté ceux qui ne possèdent que des bâtonnets monochromatiques, ceux qui souffrent de daltonisme ne sont pas handicapés mais, dans certains secteurs où les codes de couleur sont importants, il est nécessaire d'être conscient des éventuelles confusions de couleurs. Ce diagnostic est généralement effectué avec le test d'Ishihara, dont un exemple est illustré à la figure 14.23.

Résumé

Il existe trois types de cônes dont chacun possède un photopigment sensible à des lumières de longueurs d'onde particulières. Cela confère la capacité de discriminer entre différentes couleurs. Certaines personnes ont des photopigments défectueux et sont daltoniens. Les plus communs sont les trichromates anormaux, qui assortissent des couleurs avec des proportions inhabituelles de rouge et de vert. Les vrais daltoniens manquent de l'un ou l'autre des photopigments. Les plus communs sont ceux qui manquent du pigment rouge (protanopes) ou du pigment vert (deutéranopes).

14.7 Mouvements oculaires

Nos yeux scrutent constamment le monde qui nous entoure. Une image apparaissant dans le champ de vision périphérique est rapidement centrée sur la fovéa par un mouvement saccadé des yeux. Ces mouvements oculaires rapides sont appelés **saccades**. Lors d'une saccade, les yeux se déplacent à des vitesses angulaires comprises entre 200 et 600°. s^{-1}. En revanche, en regardant une course ou en jouant à un jeu de balle, l'œil suit l'objet d'intérêt, gardant sa position sur la rétine assez constante. Ce suivi en douceur d'un objet est appelé **mouvement de poursuite oculaire**, qui peut avoir une vitesse angulaire maximale d'environ 50°. s^{-1}. Ces deux types de mouvements oculaires peuvent être combinés, par exemple en regardant à l'extérieur d'un véhicule en mouvement. Un objet est d'abord fixé et suivi jusqu'à ce que les yeux atteignent la limite de leur voyage. Les yeux clignotent ensuite pour se fixer et suivre un

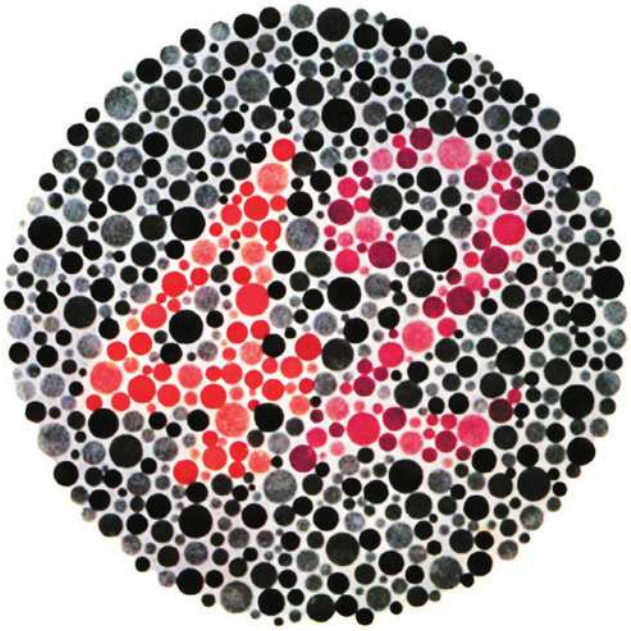


Figure 14.23 Une carte d'Ishihara. Les personnes ayant une vision normale des couleurs voient « 42 », les personnes daltoniennes protanopes ne verront que le 2, tandis que les deutéranopes ne verront que le 4. Un test complet utilise beaucoup de cartes avec différentes combinaisons de couleurs.

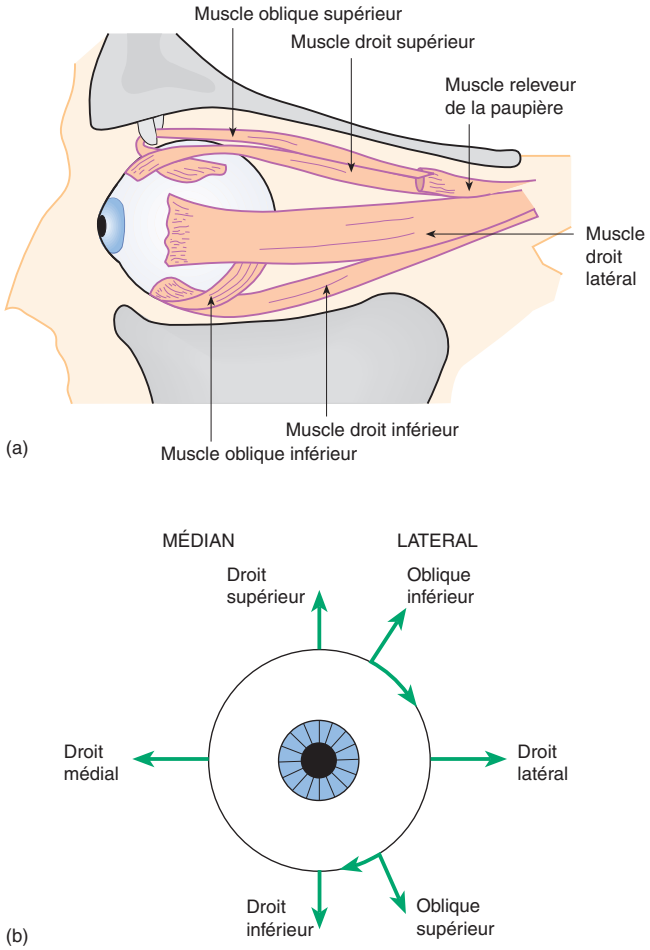


Figure 14.24 Muscles extraoculaires de l'œil humain (a) et directions du mouvement des yeux contrôlées par chacun (b).

autre objet et ainsi de suite. La commutation continue du point de fixation est vue comme un mouvement de poursuite suivi d'une saccade puis d'un autre mouvement de poursuite. Ce modèle est connu sous le nom de **nystagmus optocinétique**. Un **nystagmus** est un mouvement involontaire rapide des yeux.

Si un objet tel qu'un crayon est fixé puis déplacé autour du champ visuel, les deux yeux suivent l'objet. Ceux-ci sont appelés **mouvements oculaires conjugués**. Si le crayon est déplacé d'abord loin du visage et ensuite vers lui, les deux yeux se déplacent pour garder l'image sur chaque rétine. Lorsque l'objet s'approche des yeux, les axes visuels convergent et, lorsque que l'objet s'éloigne, ils divergent progressivement jusqu'à ce qu'ils soient parallèles. Ces mouvements oculaires sont appelés **mouvements de vergence**. Si les mouvements des deux yeux ne sont pas correctement coordonnés, il en résulte une double vision (**diplopie**).

La position de chaque œil dans l'orbite est contrôlée par six **muscles extraoculaires**, qui sont montrés à la figure 14.24a. Ceux-ci sont innervés par les troisième, quatrième et sixième nerfs crâniens (nerfs oculomoteur, trochléaire et abducens). Les muscles droits latéraux et médians contrôlent les mouvements latéraux, les muscles obliques supérieur et inférieur contrôlent les mouvements diagonaux, et les muscles droits supérieurs et inférieurs contrôlent les mouvements de haut en bas, comme le montre la figure 14.24b. Le nerf trochléaire contrôle le muscle oblique supérieur, le nerf abducens contrôle le muscle droit latéral, tandis que tous les autres muscles extraoculaires sont contrôlés par le nerf oculomoteur.

Les mouvements oculaires nécessitent une coordination complète de tous les muscles extraoculaires avec l'activation de muscles synergistes et un degré approprié d'inhibition des antagonistes. Si nous regardons du côté droit, par exemple, le droit latéral droit et le droit interne gauche sont tous deux activés alors que le droit interne droit et le droit latéral gauche sont inhibés, comme le montre la figure 14.25. Les mouvements diagonaux impliquent plus de muscles. Ils nécessitent par conséquent une complexité de contrôle encore plus grande. Il n'est donc pas surprenant qu'environ 10 % des motoneurones soient employés pour servir les muscles extraoculaires. Ces muscles ont les plus petites unités motrices dans le corps, chaque motoneurone contrôlant 5 à 10 fibres musculaires. Cela permet un degré élevé de précision dans le contrôle de la position des yeux.

Bien que les mouvements oculaires permettent à l'œil de centrer l'image sur la fovéa, ils ont également la fonction importante de maintenir une image visuelle stable pendant la locomotion. Les mouvements oculaires nécessaires sont des réflexes principalement dirigés par les canaux semi-circulaires, le saccule et l'utricule du système vestibulaire. De plus amples détails sur les réflexes vestibulo-oculaires sont donnés au chapitre 16.

Un contrôle défectueux des mouvements oculaires est souvent révélé par un strabisme, dans lequel les yeux ne regardent

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

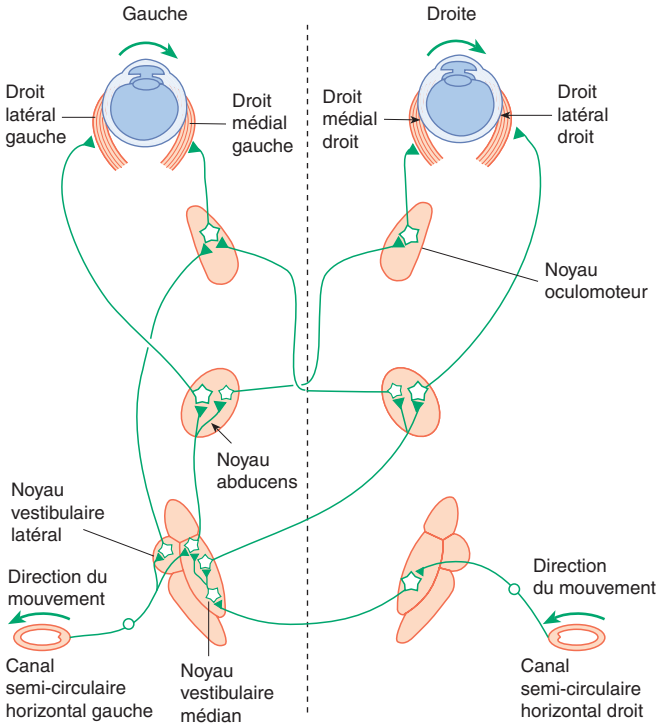


Figure 14.25 Fondement neurologique des réflexes vestibulo-oculaires. Les canaux semi-circulaires envoient des afférences aux noyaux oculomoteurs pour maintenir le champ visuel stable pendant le mouvement en régulant l'activité des muscles extraoculaires. Dans ce schéma, seules les voies nerveuses contrôlant les muscles droit médial et droit latéral des yeux sont représentées.

pas dans la même direction et le patient a une double vision. Comme la majorité des muscles extraoculaires sont innervés par le nerf oculomoteur (III), la lésion de ce nerf est la source la plus commune de ces problèmes. Il y a un certain nombre de causes, comprenant la méningite et la compression du nerf par une tumeur. Moins commune est la perte de l'abduction oculaire, dans laquelle l'œil affecté ne peut pas se déplacer dans le sens temporal. Cela résulte d'une lésion du nerf abducens (VI). Plus rarement, une blessure à la tête peut entraîner des lésions du nerf trochléaire (IV), et la paralysie qui en résulte affecte le mouvement vers le bas et vers l'intérieur de l'œil affecté.

Résumé

Les mouvements des yeux sont contrôlés par six paires de muscles extraoculaires qui sont innervés par les troisième, quatrième et sixième paires de nerfs crâniens. Les mouvements oculaires sont guidés par les informations visuelles et par le système vestibulaire. Leur rôle est de garder les objets d'intérêt au centre du champ visuel.

Les mouvements oculaires sont classés comme des saccades, des mouvements de poursuite et des mouvements de vergence. Dans les saccades et les mouvements de poursuite, les yeux bougent ensemble. Ceux-ci sont appelés mouvements oculaires conjugués. Un nystagmus se produit lorsque les mouvements saccadés sont suivis à plusieurs reprises d'un mouvement plus lent de poursuite. Dans les mouvements de vergence, les deux yeux se déplacent en miroir pour que leurs axes optiques convergent.

Liste des termes et concepts clés

Physiologie de l'œil et des voies visuelles

- L'œil est constitué d'une couche externe de tissu conjonctif, la sclère ; d'une couche très vasculaire, la choroïde ; et d'une couche photoréceptrice, la rétine.
- La lumière pénètre dans l'œil via la cornée transparente et se concentre sur la rétine.
- La cornée est protégée par le réflexe de clignement contre les dommages provoqués par des irritants sur la surface de la cornée.
- Les paupières se ferment également en réponse à une lumière trop vive. C'est le réflexe d'éblouissement.
- La quantité de lumière arrivant sur la rétine est contrôlée par la pupille.
- Si une lumière vive pénètre dans un œil, la pupille se resserre (réponse pupillaire directe). La pupille de l'autre œil se rétrécit également (réponse pupillaire consensuelle).
- Le diamètre des pupilles est contrôlé par le système nerveux autonome. La stimulation sympathique conduit à la dilatation des pupilles par la contraction du muscle lisse radial de l'iris. La stimulation parasympathique déclenche la constriction pupillaire par la contraction du muscle lisse circulaire de l'iris.

Optique de l'œil

- L'optique de l'œil est semblable à celle d'un appareil photo. L'image du monde est mise au point sur la rétine par l'action du cristallin.
- La puissance optique totale de l'œil lorsqu'il est fixé sur un objet éloigné est d'environ 58 dioptries (D). La puissance réfractaire de la cornée est d'environ 43 D et celle du cristallin est d'environ 15 D.
- L'objectif est capable de modifier sa puissance de réfraction de 14 ou 15 D pour rapprocher les objets proches.
- L'adaptation du cristallin est contrôlée par le muscle ciliaire, qui module la tension des fibres zonulaires (ligament suspenseur du cristallin).
- L'accommodation se produit par la contraction du muscle ciliaire, qui détend la tension dans les fibres zonulaires. La réduction de la tension permet au cristallin de devenir plus arrondi, augmentant ainsi sa puissance optique.
- Les problèmes majeurs dans la formation de l'image sont dus à une malformation du globe oculaire. Les défauts les plus fréquents sont la myopie, l'hypermétropie et l'astigmatisme. Ils peuvent être corrigés avec une lentille externe de puissance appropriée.

- La capacité de l'œil de résoudre le détail d'un objet est son acuité visuelle.
- En cas de luminosité suffisante, l'acuité visuelle est meilleure dans la région centrale du champ visuel, mais en cas de faible luminosité, l'acuité visuelle est meilleure dans la région entourant la région centrale.
- Cette différence reflète la distribution des cônes et des bâtonnets dans la rétine et leurs rôles différents dans la vision photopique et scotopique.

Neurophysiologie de la vision

- Les photorécepteurs contiennent des pigments photosensibles contenant de l'aldéhyde de la vitamine A (11-*cis*-rétinal) liée à une protéine photoréceptrice (opsine).
- Lorsque la lumière est absorbée par un bâtonnet ou un cône, le 11-*cis*-rétinal s'isomérise en tout-*trans*-rétinal.
- Cela active une cascade de réactions qui conduit à l'hyperpolarisation du photorécepteur, qui est la première étape d'une séquence d'événements qui conduit à la génération de potentiels d'action par les cellules ganglionnaires de la rétine.
- Les voies visuelles sont disposées de sorte que chaque moitié du champ visuel soit représentée dans le cortex visuel de l'hémisphère controlatéral. Pour ce faire, les fibres issues des cellules ganglionnaires de la rétine nasale croisent vers l'autre côté, contrairement à celles de la rétine temporale.
- Le champ visuel droit est donc représenté dans l'hémisphère gauche et vice versa.
- Les axones des cellules ganglionnaires atteignent les corps géniculés latéraux par les voies optiques. Les axones des neurones géniculés latéraux se projettent à leur tour sur le cortex visuel, où les caractéristiques spécifiques des objets du champ visuel sont résolues.

Vision des couleurs

- Il existe trois types de cônes dont chacun est sensible à des lumières de différentes longueurs d'onde. Cela confère la capacité de discriminer entre différentes couleurs.
- Certaines personnes (dont la plupart sont des hommes) ont des pigments de cônes défectueux et sont daltoniens.
  - Les trichromates anormaux font correspondre les couleurs avec des proportions inhabituelles de rouge et de vert.
  - Les daltoniens manquent de l'un ou l'autre des pigments de cône.
  - Ceux qui n'ont pas le pigment rouge sont des protanopes, tandis que ceux qui n'ont pas le pigment vert sont des deutéranopes. Les personnes sans pigment bleu sont des tritanopes, ce qui est rare.

Mouvements oculaires

- Les mouvements oculaires sont contrôlés par six muscles extraoculaires innervés par les troisième, quatrième et sixième paires de nerfs crâniens.
- Les mouvements des yeux sont guidés à la fois par des informations visuelles et par des informations provenant du système vestibulaire. Leur rôle est de garder les objets d'intérêt centrés sur la région centrale de la rétine.
- Les mouvements oculaires sont classés en saccades (dans lesquelles les yeux bougent à des vitesses angulaires très élevées), mouvements de poursuite et mouvements de vergence.
- Dans les saccades et les mouvements de poursuite, les yeux bougent ensemble ; ceux-ci sont des mouvements oculaires conjugués.
- Dans les mouvements de vergence, les deux yeux se déplacent en miroir, de sorte que leurs axes optiques convergent ou divergent.
- Le nystagmus se produit lorsque les mouvements saccadés sont suivis de façon répétée d'un mouvement lent de poursuite.

Lectures recommandées

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2016. Neurosciences : à la découverte du cerveau, 4e éd. Pradel, Paris.

Beaubert, E., Pariguet, F., Taboulot, S., 2012. Manuel de l'opticien. Anatomie, physiologie, pathologie. Maloine, Paris.

Felten, D., 2011. Atlas de neurosciences humaines de Netter. Neuroanatomie-neurophysiologie, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Kahle, W., Frotscher, M., 2015. Atlas de poche d'anatomie. Tome 3 : Système nerveux et organes des sens. Flammarion Médecine-Sciences, Paris.

Vibert, J.F., Sebille, A., Lavallard-Rousseau, M.C., Mazières, L., Boureau, F., 2011. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Articles de revue

Burns, M.E., Pugh, E.N., 2010. Lessons from photoreceptors : Turning off G-protein signaling in living cells. Physiology (Bethesda) **25**, 72–84.

Gegenfurtner, K.R., Kiper, D.C., 2003. Color vision. Annual Review of Neuroscience **26**, 181–206.

Hamer, R.D., Nicholas, S.C., Tranchina, D., Lamb, T.D., Jarvinen, J.L.P., 2005. To a unified model of vertebrate rod phototransduction. Visual Neuroscience **22**, 417–436.

Kourtzi, Z., Connor, C.E., 2011. Neural representations for object perception : Structure, category, and adaptive coding. Annual Review of Neuroscience **34**, 45–67.

Palczewski, K., 2014. Chemistry and biology of the initial steps in vision : The Friedenwald Lecture. Investigative Ophthalmology and Visual Science **55**, 6651–6672.

Solomon, S.G., Lennie, P., 2007. The machinery of colour vision. Nature Reviews Neuroscience **8**, 276–286.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 15
L'oreille et les voies auditives

Sommaire

15.1 Introduction 248
15.2 La nature physique du son 248
15.3 Structure du système auditif 250
15.4 Mécanisme de la transduction du son 253
15.5 Traitement auditif central 257
15.6 Les déficits de l'audition et leur évaluation clinique 259

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les propriétés physiques du son
- La structure de l'oreille et du système auditif
- Le mécanisme de transduction sonore
- Les voies auditives et le traitement du son par le cerveau
- Les indices utilisés par le cerveau pour localiser un son
- Les déficits auditifs et leur évaluation clinique

15.1 Introduction

La plupart des animaux supérieurs, y compris les primates, utilisent le **son** pour détecter le danger, déclencher l'alarme, revendiquer un territoire, attirer un partenaire, etc. Les êtres humains ont développé la capacité de communiquer via les sons à un haut niveau en utilisant la parole et le langage. Interpréter ces sons est donc vital pour notre existence. Il n'est alors pas surprenant de constater que de grandes zones du cerveau sont consacrées à décoder ce que nous entendons. Ce chapitre s'intéresse aux processus impliqués dans la détection des sons et aux voies nerveuses qui sous-tendent le processus d'audition. Il se termine par une brève discussion sur les causes de la surdité.

15.2 La nature physique du son

Les sons proviennent de petites fluctuations de la pression de l'air (ou de l'eau dans le cas des sons que nous entendons quand nous sommes submergés). Ces variations de pression proviennent d'un point dans l'espace et rayonnent vers l'extérieur par une série d'ondes. La sensibilité de l'oreille humaine aux petits changements de pression des sons est vraiment étonnante : au seuil de l'ouïe, l'oreille peut détecter des changements de pression aussi faibles que 20 µPa, alors que les sons qui provoquent un sentiment d'inconfort sévère correspondent à des changements de pression de l'ordre de 5 Pa (rappelons que la pression atmosphérique est d'environ 101 kPa). Des intensités sonores encore plus grandes provoquent des douleurs et des dommages à l'oreille elle-même. Cette gamme d'intensité énorme est normalement exprimée sur l'échelle des décibels (dB), qui est expliquée dans l'encadré 15.1. Les sons les plus forts auxquels l'oreille peut être exposée sans dommages irréversibles sont d'environ 10 Pa (environ 110–115 dB au-dessus du seuil).

Un **ton pur** est un son constitué d'une seule fréquence. Créer une série de tons purs d'intensité variable à un sujet en utilisant un instrument appelé un **audiomètre** permet de déterminer le seuil d'audition pour différentes fréquences. Les résultats peuvent être tracés en intensité en dB SPL (*sound pressure level* ou niveau de pression acoustique) par rapport au logarithme de la fréquence pour produire une représentation graphique du seuil auditif connu sous le nom d'**audiogramme** (figure 15.1). Pour les jeunes en bonne santé, la fréquence des vibrations aériennes qui peuvent être entendues varie d'environ 20 Hz à 20 kHz, mais le seuil d'audition varie considérablement avec la fréquence.

L'oreille est très sensible aux sons compris entre 200 Hz et 5 kHz. Ces fréquences correspondent à celles rencontrées pendant un discours normal. L'oreille est moins sensible aux sons de fréquences plus basses et plus hautes. Dans la gamme la plus sensible, entre 1 et 3 kHz, le seuil d'audition est proche de 0 dB SPL (équivalent à un changement de pression de 20 µPa). À 100 Hz et 15 kHz, l'oreille est environ 30 dB moins sensible qu'à 3 kHz. À mesure que les personnes vieillissent, elles ont tendance à devenir de moins en moins sensibles aux fréquences plus élevées (affection appelée **presbyacousie** – voir paragraphe 15.6).

La capacité d'interpréter un son dépend évidemment de ses caractéristiques. Un son peut être brusque et bref (impulsif ou percutant) quand il commence brusquement et disparaît rapidement. Les changements de pression des sons de percussion sont irréguliers. Le claquement d'une brindille et le cliquetis des doigts sont

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Encadré 15.1 Ondes sonores et échelle d'intensité en décibels

Lorsque les vibrations d'un solide, d'un liquide ou d'un gaz peuvent être détectées par l'oreille humaine, elles sont considérées comme des ondes sonores. Essentiellement, les ondes sonores sont le résultat d'une force mécanique qui déplace les molécules de leur position de repos normale. Les molécules entrent en collision avec leurs voisines, transmettant ainsi l'énergie à travers le milieu sans se déplacer de manière significative depuis leur position de départ. Les ondes sonores sont donc une série de compressions et de décompressions du milieu conducteur. Dans le cas de l'ouïe humaine, le milieu est généralement de l'air. Lorsqu'un son se propage, la pression de l'air augmente et diminue alternativement autour de la pression atmosphérique moyenne. Il n'y a pas de flux d'air net lorsqu'une onde sonore est transmise. La figure 15.1.1 montre la variation de pression à un point donné pendant la propagation d'un son qui a une périodicité T. La fréquence d'un son (*f*) est déterminée par la périodicité de la vibration (c'est-à-dire le nombre de cycles survenant en une seconde). La longueur d'onde d'une onde sonore est la distance entre deux maxima de pression successifs ou deux minima de pression. Dans un milieu donné, la fréquence et la longueur d'onde sont liées par la formule :

$$\lambda = c \times T = \frac{c}{f}$$

où λ est la longueur d'onde en mètres (m), c est la vitesse du son en mètres par seconde (m/s), T est l'intervalle en secondes (s) et f est la fréquence ($f = 1/T$) mesurée en cycles par seconde ou Hertz (Hz).

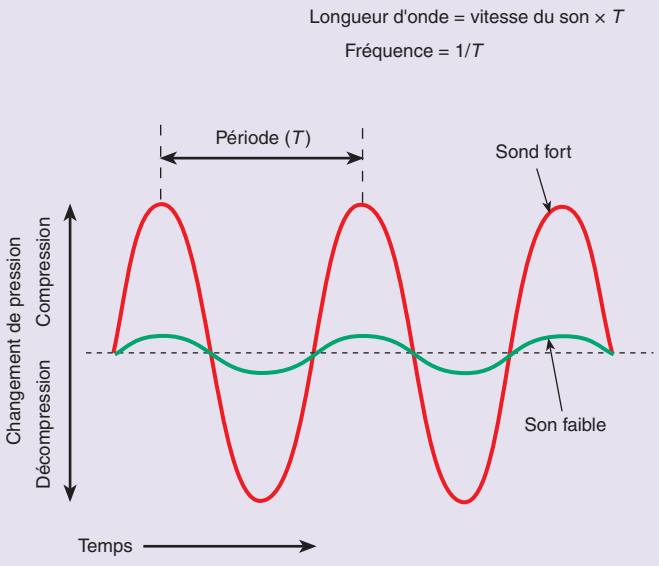


Figure 15.1.1 Diagramme des changements de pression se produisant pendant une onde sonore. La pression oscille autour de la pression atmosphérique de manière répétitive avec une période de T secondes. Les déflexions vers le haut correspondent à de légères augmentations de la pression (compression) et des flèches vers le bas à de légères diminutions de pression (décompression). Les sons forts provoquent des changements de pression plus importants que les sons faibles, mais n'affectent pas la période du cycle.

Pour un son pur avec une fréquence de 1000 Hz et une vitesse de propagation dans l'air de 343 $m.s^{-1}$, la longueur d'onde est égale à 0,343 mètre (34 cm). Noter que la longueur d'onde d'un son est inversement proportionnelle à sa fréquence : plus la fréquence est élevée, plus la longueur d'onde est courte. Plus la variation de pression est grande, plus l'énergie de l'onde est élevée et plus le son semble être fort.

Bien qu'il soit parfaitement possible d'exprimer le volume d'un son en termes de changement de pression de crête, il est beaucoup plus pratique d'exprimer l'intensité des sons par rapport à un standard arbitraire en utilisant l'**échelle de décibels** (dB) :

$$dB = 10 \cdot \log_{10} \frac{(\text{intensité du son})}{(\text{intensité de référence})} \qquad [1]$$

Par conséquent, l'unité de décibels représente le rapport entre la puissance de deux sons, et non l'intensité sonore absolue. L'échelle des décibels présente l'avantage que l'évaluation subjective de l'intensité sonore est à peu près proportionnelle au logarithme de la puissance du stimulus (voir paragraphe 12.2). Puisque l'énergie d'une onde sonore dépend du carré du changement de pression, l'échelle des décibels est plus souvent écrite :

$$dB = 20 \cdot \log_{10} \frac{(\text{pression du son})}{(\text{pression de référence})} \qquad [2]$$

La pression de référence utilisée en physiologie auditive est de 20 µPa, ce qui est proche du seuil moyen de l'audition humaine à 1 kHz. Parce que l'échelle de dB est exprimée par rapport à une norme arbitraire, elle est parfois exprimée en dB SPL (*sonic pressure level*, niveau de pression acoustique). Un doublement de la pression sonore équivaut à une augmentation de 6 dB. Si une pression sonore est dix fois supérieure à la pression de référence, cela correspondra à 20 dB SPL. Une pression sonore 1000 fois supérieure à la pression de référence sera de 60 dB SPL, et ainsi de suite.

Quand un son est initié, il commence à un point spécifique de l'espace et ensuite l'énergie est rayonnée uniformément dans toutes les directions. Lorsque le front d'onde s'étend, il couvre une zone de plus en plus grande, ce qui fait que l'intensité du son (c'est-à-dire son énergie) diminue avec la distance par rapport à la source. Cette diminution d'intensité est régie par la loi du carré inverse :

$$I \propto \frac{1}{r^2}$$

Si la distance d'une source sonore est doublée, l'intensité sonore est réduite à un quart :

$$\frac{I_r}{I_s} = \frac{1}{2^2} = \frac{1}{4}$$

À partir de l'équation [1], la perte d'intensité calculée en dB SPL est :

$$\text{Perte d'intensité} = 10 \log_{10} \frac{1}{4} = 10 \times (-0{,}60) = -6dB$$

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

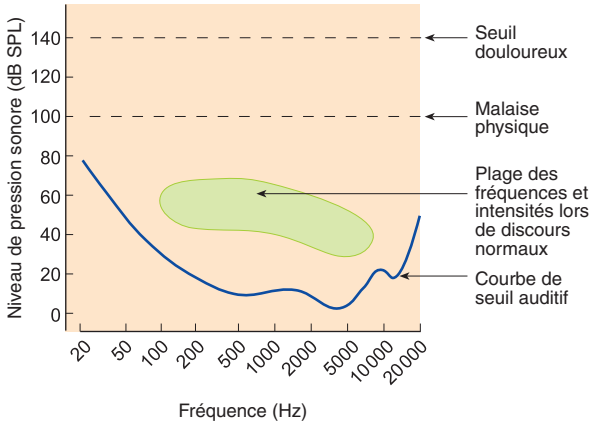


Figure 15.1 Courbe du seuil auditif de l'ouïe humaine. Noter que la plus grande sensibilité correspond à la région de 2 à 3 kHz. La gamme de fréquences et d'intensités des sons de la parole est indiquée par la zone en vert.

de bons exemples. D'autres sons impulsifs peuvent apparaître de manière aléatoire comme un « bruit » acoustique du type souvent rencontré dans les enregistrements sonores plus anciens en tant que bruit de fond. Enfin, il y a des sons qui sont relativement continus et qui ont une forme d'onde régulière, tels que les sons de la parole et de la musique (sons périodiques).

Les tons purs donnent lieu à des sensations de hauteur de fréquence distinctes. La **hauteur** est une caractéristique de tous les sons continus et est particulièrement claire dans la musique et la parole, en dépit du fait que ces sons contiennent un mélange de fréquences. Un son pur de haute fréquence sera subjectivement entendu comme aigu, tandis qu'un son de basse fréquence sera entendu comme ayant une sonorité basse. La hauteur apparente d'un son continu tel qu'une note de musique est liée à sa fréquence fondamentale – le nombre le plus bas de vibrations ou d'ondes de pression qui se produisent chaque seconde. Si la fréquence augmente, la hauteur du son sera plus élevée et vice versa. Dans la partie la plus sensible du spectre auditif, l'oreille est capable de distinguer les fréquences qui ne diffèrent que de 3 cycles à 1 kHz. Elle est également capable de distinguer entre les sons d'une même fréquence qui diffèrent en intensité de seulement 1 à 2 dB.

Si une note particulière est chantée par des personnes différentes, ou si la même note est jouée par deux instruments de musique différents, une flûte et un violon par exemple, il est facile de les distinguer parce qu'elles ont un son différent. La qualité spécifique d'un son, appelée le **timbre**, provient du mélange des fréquences présentes et de leurs intensités relatives. De plus, leur enveloppe sonore joue un rôle important. Ce terme englobe la façon dont un son commence et se termine. Par exemple, il peut commencer et se terminer relativement lentement (comme dans une note sur un orgue d'église) ou commencer brusquement mais se terminer relativement lentement (comme dans le cas de la même note jouée au piano). Ces caractéristiques ainsi que le mélange de fréquences déterminent la qualité distinctive d'un son. Le volume ou l'**intensité** d'un son dépend de l'amplitude des vibrations affectant l'oreille. Plus leur amplitude est grande, plus le son est fort.

Résumé

Les sons consistent en des variations de pression dans l'air. L'intensité d'un son est exprimée en décibels (dB) par rapport à une intensité standard. Les sons sont caractérisés par leur durée, leur hauteur, leur timbre (leurs qualités spécifiques) et leur intensité. La hauteur d'un son est corrélée avec la fréquence, et un son pur est un son composé d'une seule fréquence. L'oreille humaine est plus sensible aux fréquences comprises entre 1 et 3 kHz, bien qu'elle puisse détecter des sons allant de 20 Hz à 20 kHz. La plupart des sons sont constitués d'un mélange de fréquences, et leur timbre est corrélé avec les amplitudes relatives des différentes fréquences qui composent le son. L'amplitude d'une onde sonore est en corrélation avec son intensité sonore.

15.3 Structure du système auditif

Le système auditif peut être arbitrairement divisé en **système auditif périphérique** (oreilles, nerfs auditifs et neurones des deux ganglions spiraux) et **système auditif central** (voies neuronales des noyaux cochléaires au cortex auditif concernées par l'analyse du son). L'oreille elle-même est classiquement divisée en oreille externe (pavillon et méat auditif externe), oreille moyenne (tympan, osselets et leurs muscles associés) et oreille interne (cochlée et nerf auditif). Ces structures sont illustrées dans la figure 15.2.

La partie visible de l'**oreille externe** est le **pavillon auriculaire**, qui est une structure hautement convolutée formée de cartilage et recouverte d'une couche de peau étroitement ajustée. La partie inférieure de la surface externe du pavillon conduit au **conduit auditif externe** ou **canal auditif**, qui, chez l'adulte, mesure environ 25 mm de longueur avec un diamètre d'environ 7 mm et est recouvert d'une couche d'épithélium pavimenteux stratifié. Comme la peau, cet épithélium contient des follicules pileux et des glandes sébacées. Il contient également des glandes sudoripares modifiées appelées **glandes cérumineuses** produisant du **cérumen** qui piège les débris, possède des propriétés antibactériennes et aide à maintenir la souplesse du tympan.

La forme de la tête, les circonvolutions du pavillon et le canal auditif agissent ensemble pour former un résonateur acoustique qui augmente l'intensité des ondes sonores avec des fréquences comprises entre 2 et 5 kHz de 10 à 20 dB. De cette façon, ils augmentent efficacement la pression sonore au niveau de la membrane tympanique pour les fréquences qui sont importantes dans la parole. De plus, les circonvolutions du pavillon jouent un rôle important pour aider à déterminer la direction d'un son (voir paragraphe 15.5).

L'**oreille moyenne** ou **cavité tympanique** est un espace rempli d'air délimité latéralement par la **membrane tympanique**, ou **tympan**, et médialement par la **fenêtre ovale** de la cochlée. Ces deux membranes sont couplées via trois petits os, les **osselets**. L'oreille moyenne est connectée au pharynx par la **trompe d'Eustache** (figure 15.2). Tant que la trompe d'Eustache n'est pas bloquée, l'oreille moyenne sera maintenue à la pression atmosphérique et les pressions de chaque côté de la membrane

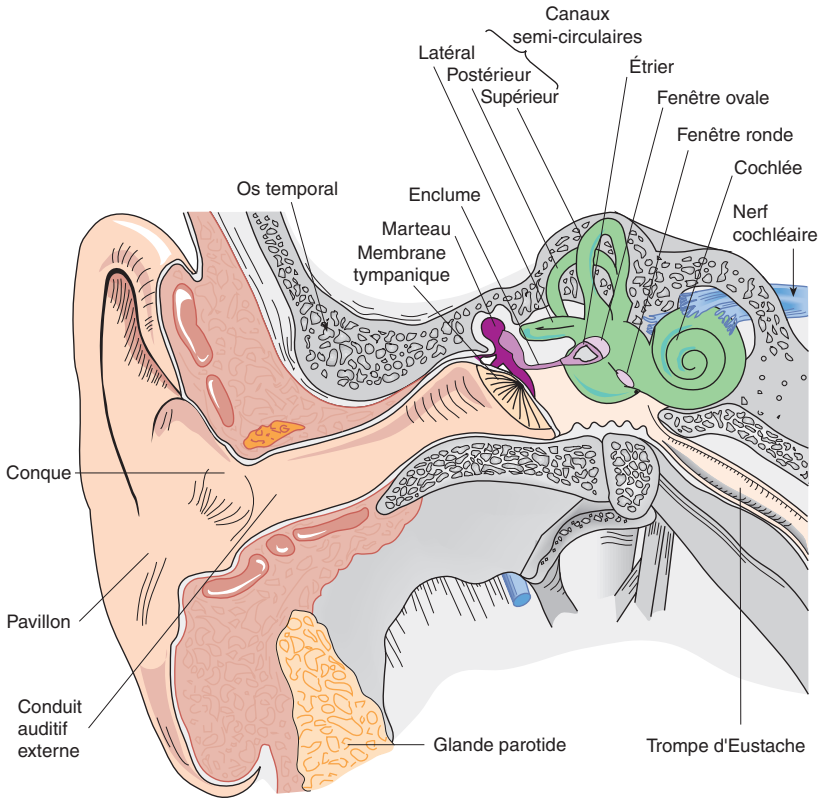


Figure 15.2 Principales structures de l'oreille humaine. Les muscles du marteau et de l'étrier sont omis pour plus de clarté.

tympanique seront égalisées – un processus aidé par la déglutition. Si les pressions ne sont pas égalisées, un certain degré de perte auditive et d'inconfort se produira. C'est une expérience courante lors de la montée ou de la descente en avion.

La membrane tympanique (également appelée tympan) est de forme légèrement ovoïde, de 9 à 10 mm pour le plus long diamètre et de 8 à 9 mm pour le plus court. Elle forme la frontière entre l'oreille externe et l'oreille moyenne. La région principale de la membrane tympanique (pars tensa) est translucide et se compose de trois couches : un épithélium pavimenteux stratifié qui est continu avec la peau du conduit auditif ; une couche fibreuse constituée de fibres rayonnant du centre de la membrane tympanique et d'un réseau moins étendu de fibres circulaires ; une couche interne muqueuse qui est une extension de la muqueuse de l'oreille moyenne. La pars tensa est délimitée par un épais anneau fibrocartilagineux, l'anneau tympanique. La couche fibreuse est richement pourvue en vaisseaux sanguins et en fibres nerveuses sensorielles.

Lorsqu'elle est observée pendant un examen otoscopique normal, la membrane tympanique saine est translucide et d'un aspect rose grisâtre (figure 15.3). Elle est attachée à une extension allongée (manubrium) du premier des osselets, le **marteau** (malléus), qui peut également être vu sur cette figure. La membrane tympanique prend la forme d'un cône peu profond, l'apex dépassant vers

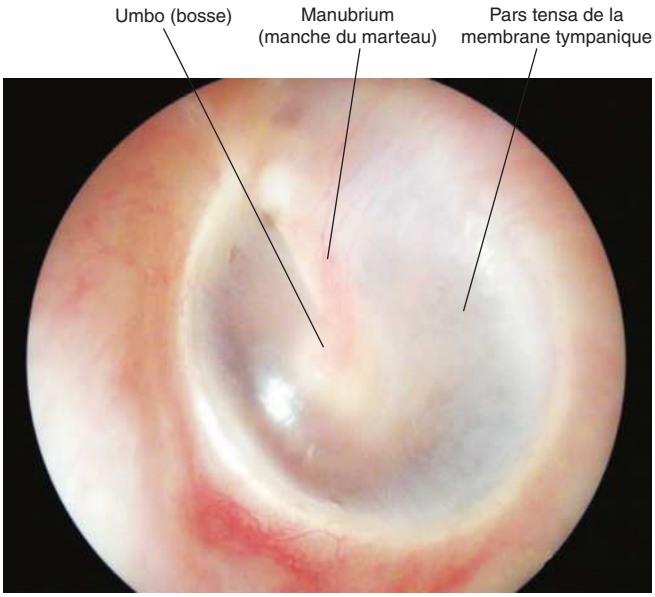


Figure 15.3 Aspect du canal auditif d'un individu sain vu à travers un otoscope. Le manubrium du marteau peut être facilement vu à travers la membrane tympanique translucide. (Remerciements à health-advisors.org.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

l'oreille moyenne. Le point d'attachement à la fin du manubrium s'appelle l'**umbo**. La tête du marteau est reliée au second osselet, l'**enclume** (incus), lui-même relié à l'**étrier** (stapes), le plus petit os de tout le corps. La semelle de l'étrier est reliée à la marge de la fenêtre ovale par un anneau de fibres, le ligament annulaire.

L'**oreille moyenne** a deux petits muscles : le **muscle tenseur du tympan** et le **muscle stapédien** (de l'étrier). Le muscle tenseur du tympan émerge d'un canal osseux au-dessus de l'ouverture de la trompe d'Eustache. Son tendon est attaché à la partie supérieure (la racine) du marteau, de sorte que, lorsqu'il se contracte, il tire le marteau vers l'intérieur et augmente la tension de la membrane tympanique. Le muscle stapédien est plus court et plus large que le muscle du marteau et provient de l'arrière de la cavité de l'oreille moyenne, s'étendant vers l'avant jusqu'au col de l'étrier, où il est attaché. La contraction du muscle stapédien rétracte la semelle des étriers de la fenêtre ovale. Ces deux muscles qui agissent ensemble réduisent l'efficacité avec laquelle les sons sont transmis par l'oreille moyenne (voir paragraphe 15.4). Le muscle tenseur du tympan est innervé par une branche de la division mandibulaire du nerf trijumeau (V), tandis que le muscle stapédien est innervé par une branche du nerf facial (VII). L'un des symptômes de la paralysie du nerf facial (**paralysie de Bell**) est une sensibilité accrue au son.

L'**oreille interne** est située dans le rocher de l'os temporal du crâne et se compose d'une série de passages appelés le **labyrinthe osseux** contenant une série de sacs et de tubes remplis de liquide, le **labyrinthe membraneux**. Le liquide du labyrinthe osseux est le **périlymphe** et sa composition est similaire à celle du plasma : il présente une concentration élevée en sodium, une faible concentration en potassium et peu de protéines. Le liquide à l'intérieur du labyrinthe membranaire est appelé **endolymphe** et a une composition similaire à celle du liquide intracellulaire, avec une concentration élevée en potassium et une faible concentration en sodium.

Comme le montre la figure 15.2, la cochlée est une structure enroulée qui, chez l'homme, a environ 1 cm de diamètre à la base et 5 mm de hauteur. En coupe transversale (figure 15.4), on voit qu'elle se compose de trois tubes qui tournent ensemble en spirale sur environ 2¾ tours. Ce sont la **rampe vestibulaire** (remplie de périlymphe), le **canal cochléaire** (remplie d'endolymphe) et la **rampe tympanique** (également remplie de périlymphe). La rampe vestibulaire et la rampe tympanique communiquent au sommet de la spirale cochléaire par l'intermédiaire de l'**hélicotrème**. L'endolymphe est sécrétée par une région hautement vasculaire dans la paroi du canal cochléaire connue sous le nom de **strie vasculaire**. La sécrétion d'endolymphe dépend du transport actif d'ions qui génère un grand potentiel positif (+ 80 mV) – le **potentiel endocochléaire**. Le canal cochléaire est séparé de la rampe vestibulaire par la **membrane de Reissner** (appelée aussi **membrane vestibulaire**) et de la rampe tympanique par la **membrane basilaire**, sur laquelle repose l'**organe de Corti**, le site de transduction du son.

Le mouvement de la semelle de l'étrier est transmis au liquide de la rampe vestibulaire par la **fenêtre ovale**. La membrane flexible de la **fenêtre ronde** sépare le liquide de la rampe tympanique de la cavité de l'oreille moyenne. L'axe central autour duquel la cochlée est enroulée est connu sous le nom de columelle (ou modiolus) et contient le nerf auditif et le ganglion spiral.

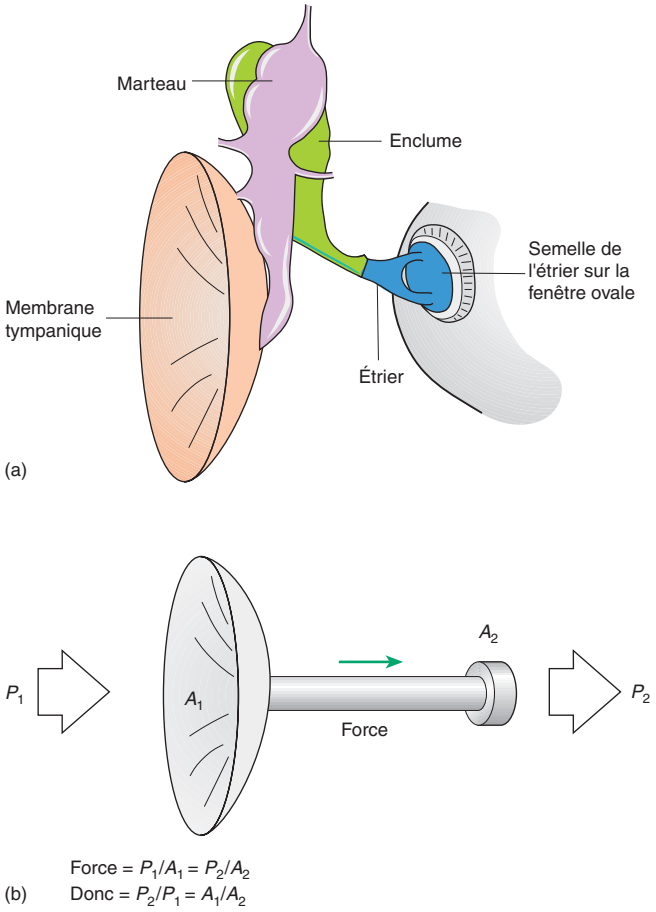


Figure 15.4 Transmission de l'énergie sonore de la membrane tympanique à la fenêtre ovale de l'oreille interne. Comme le montre le panneau (a), les ondes de pression sont recueillies sur toute la surface du tympan et se concentrent sur la zone beaucoup plus petite de la semelle de l'étrier. Cela génère une pression plus élevée sur la fenêtre ovale que ce qui serait autrement le cas, comme cela est indiqué dans le panneau (b). (D'après la fig. 2.5 de J.O. Pickles (1982) *An introduction to the physiology of hearing*, Academic Press, London).

Résumé

Le système auditif comprend l'oreille et les voies auditives. L'oreille est divisée en oreille externe, oreille moyenne et oreille interne. L'oreille interne est constituée d'une série de passages appelés le labyrinthe osseux qui contient les sacs remplis de liquide et les tubes du labyrinthe membraneux. Le liquide du labyrinthe osseux est la périlymphe, qui est similaire en composition ionique au plasma ($Na^+ > K^+$), tandis que celui du labyrinthe membraneux est l'endolymphe, qui ressemble au liquide intracellulaire en composition ionique ($K^+ > Na^+$). La partie du labyrinthe connue sous le nom de cochlée est le véritable organe de l'audition. L'oreille externe et l'oreille moyenne assurent le transfert efficace de l'énergie sonore vers la cochlée.

15.4 Mécanisme de la transduction du son

Impédance et oreille moyenne

L'impédance acoustique peut être considérée comme une résistance à la vibration d'un milieu tel que l'air ou l'eau. Plus l'impédance est élevée, plus l'énergie requise pour créer une onde sonore est grande. L'impédance acoustique d'un milieu donné dépend de sa densité, de sorte qu'un milieu dense tel que l'eau a une impédance beaucoup plus élevée que l'air. En effet, l'impédance de l'eau est d'environ 3 600 fois celle de l'air. En conséquence, les bruits aériens frappant la surface de l'eau sont presque totalement réfléchis. Seulement environ 0,1 % de l'énergie est transmise sous forme de son d'origine hydrique. Des considérations similaires s'appliquent au processus auditif, car les cellules ciliées responsables de la transduction du son sont baignées dans les liquides aqueux de l'oreille interne.

Le rôle de l'oreille moyenne est d'agir comme un **transformateur d'impédance** pour maximiser le transfert de l'énergie sonore de l'air vers les liquides de l'oreille interne. Le principal facteur de cette **adaptation d'impédance** est la différence de surface entre la membrane tympanique et la plaque de base des étriers. Comme la force est égale à la pression multipliée par la surface, la pression recueillie sur la membrane tympanique est appliquée à la zone beaucoup plus petite de la plaque de base de l'étrier et un gain de pression net de 21 fois est obtenu (figure 15.5). Cela est en outre aidé par l'action de levier des osselets, qui fournit un avantage mécanique de 1:1,3, et par la large résonance acoustique du conduit auditif mentionné plus haut. Ces facteurs entraînent une augmentation théorique de 27 fois (environ 29 dB) de la pression dans la fenêtre ovale, ce qui compense largement la perte d'énergie acoustique à l'interface air/liquide. Dans l'ensemble, le bon fonctionnement de l'oreille moyenne permet de transmettre la majeure partie de l'énergie d'un son aérien à la cochlée.

Si la fonction de l'oreille moyenne est altérée, par exemple par l'accumulation de liquide ou à la suite de la fixation de la semelle de l'étrier à l'os entourant la fenêtre ovale, le seuil d'audition sera élevé. Ce type de surdité est appelé **perte auditive conductrice** (ou **surdité de transmission**) et sera abordé plus en détail au paragraphe 15.6. L'efficacité du fonctionnement de l'oreille moyenne est cliniquement évaluée au moyen de la **tympanométrie**, dans laquelle une sonde (un tympanomètre) est placée dans le conduit auditif. Le tympanomètre génère un son pur à différentes intensités et mesure les réponses du tympan aux différentes pressions pour indiquer la compliance du conduit auditif (inverse de l'impédance). Une valeur de compliance supérieure à la normale indique une mobilité anormale du tympan, qui est probablement due à une perturbation de la chaîne ossiculaire. Une diminution de la compliance indique une augmentation de la rigidité de la chaîne ossiculaire, qui peut être provoquée par une otosclérose (ou otospongiose) ou par une accumulation de liquide dans l'oreille moyenne.

Comme cela est mentionné ci-dessus, la transmission de l'énergie à travers l'oreille moyenne peut être affectée par les muscles tenseur du tympan et stapédien de l'oreille moyenne. La contraction de ces muscles réduit l'efficacité avec laquelle les osselets transmettent l'énergie à la cochlée et atténue le son perçu. Les muscles de l'oreille moyenne se contractent en réponse à des sons forts (réflexe acoustique de l'oreille moyenne ou réflexe stapédien), à la mastication et à la parole. Alors que la latence du réflexe de l'oreille moyenne est trop importante (environ 150 ms) pour la protection contre les bruits soudains tels que les coups de feu, ce réflexe est capable de protéger l'oreille contre les bruits continus des environnements bruyants tels que les usines et concerts de rock. Le seuil normal pour déclencher le réflexe acoustique de

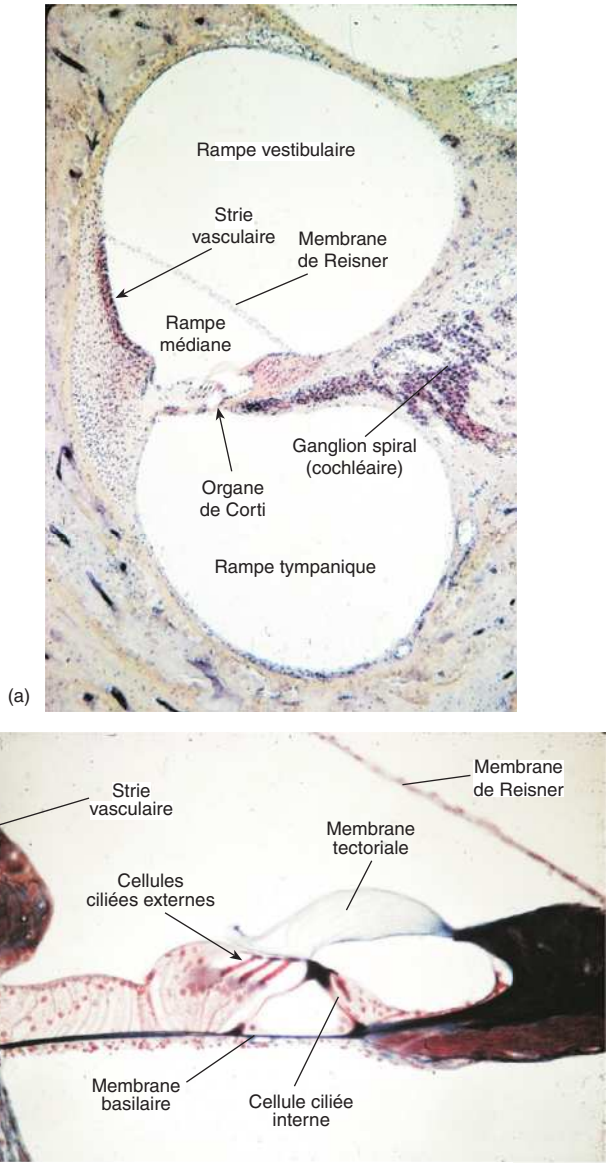


Figure 15.5 Structure de la cochlée. Le panneau (a) montre les trois tubes et la position de l'organe de Corti sur la membrane basilaire, qui sépare la rampe tympanique du canal cochléaire. Une partie du ganglion spiral est visible sur la droite. Le panneau (b) montre plus en détail la structure de l'organe de Corti. La seule cellule ciliée interne et trois cellules ciliées externes sont clairement visibles dans cette coupe. Les images des panneaux (a) et (b) proviennent de différents spécimens.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

l'oreille moyenne est d'environ 80 dB SPL. Le réflexe affecte les deux oreilles ; donc un son fort dans une oreille réduira également la transmission du son dans l'autre.

Onde progressive de la membrane basilaire

Le mouvement des étriers en réponse au son entraîne des changements de pression dans la cochlée. Si la membrane basilaire était rigide, les ondes de pression seraient transmises de la fenêtre ovale le long de la rampe vestibulaire à l'hélicotrème et vers le bas de la rampe tympanique pour être dissipées à la fenêtre ronde (figure 15.6a). Cependant, la membrane basilaire n'est pas rigide mais flexible, de sorte que les ondes de pression arrivant à la fenêtre ovale forment une série d'ondes progressives dans la membrane basilaire elle-même. Chez l'homme, la membrane basilaire mesure environ 34 mm de long et varie en largeur d'environ 100 µm à la base à 500 µm à l'hélicotrème. La rigidité de la membrane basilaire varie également selon sa longueur. Elle est plus rigide près de la base (fenêtre ovale) et devient progressivement moins raide dans son parcours en spirale vers l'hélicotrème. Ces propriétés mécaniques sont importantes dans la propagation de l'onde progressive qui commence par la fenêtre ovale à l'extrémité basale. Au fur et à mesure qu'elle se déplace le long de la membrane basilaire, l'amplitude de l'onde augmente jusqu'à atteindre un pic, après quoi elle est rapidement atténuée (figure 15.6b). La position de l'amplitude maximale de l'onde dépend de la fréquence du son agissant sur l'oreille. Les hautes fréquences atteignent leur amplitude maximale près de la base de la cochlée, tandis que les sons de basse fréquence provoquent leur pic près de l'hélicotrème (figure 15.6c). La fréquence d'une onde sonore est ainsi cartographiée sur la membrane basilaire par le point de déplacement maximal. Ainsi, les fréquences constituantes des sons complexes sont séparées car elles sont cartographiées sur différentes régions de la membrane basilaire. Le pic de déplacement de la membrane basilaire lors de la propagation de l'onde progressive est très faible, inférieur à un dixième de micron (< 0,1 µm), même à des pressions acoustiques élevées (environ 100 dB SPL) et proportionnellement moins à des pressions acoustiques plus faibles. Cependant, ce déplacement est environ 30 fois supérieur au mouvement des étriers.

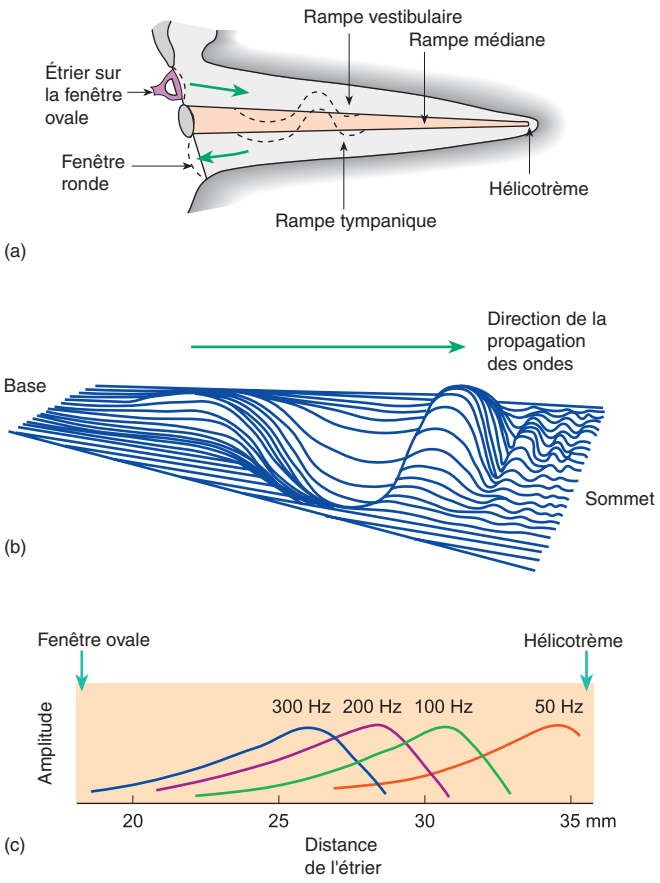


Figure 15.6 Le panneau (a) est une représentation schématique de la manière dont l'énergie sonore déclenche l'onde progressive dans la membrane basilaire. Le mouvement de l'étrier produit des ondes de pression dans la rampe vestibulaire, qui sont transmises au canal cochléaire et à la rampe tympanique, mettant en mouvement la membrane basilaire. Le panneau (b) montre comment l'onde atteint progressivement un maximum lorsqu'elle passe le long de la membrane basilaire avant de disparaître brusquement. L'amplitude maximale de l'onde progressive est atteinte à différents endroits le long de la membrane basilaire pour différentes fréquences de son, comme indiqué dans le panneau (c).

Cellules ciliées et initiation des influx nerveux

Comment le déplacement de la membrane basilaire par l'onde progressive est-il converti en influx nerveux ? Les cellules responsables de ce processus sont les **cellules ciliées** de l'organe de Corti. Si ceux-ci sont absents (comme dans certains défauts génétiques) ou détruits par des antibiotiques ototoxiques tels que la kanamycine, l'individu atteint sera sourd (sa fonction vestibulaire sera également perturbée – voir chapitre 16).

Les cellules ciliées cochléaires sont disposées en deux groupes : les cellules ciliées externes, qui sont disposées en trois rangées, et les cellules ciliées internes, qui sont disposées en une seule rangée (figure 15.7). Un faisceau de **stéréocils** se trouve à la surface supérieure de chaque cellule ciliée. Les stéréocils des cellules ciliées internes sont disposés de manière à peu près linéaire, tandis que ceux des cellules ciliées externes sont disposés selon une formation caractéristique en V ou en W. Dans les cellules ciliées cochléaires immatures, un **kinocil** est présent à l'avant de chaque faisceau de stéréocils. Les stéréocils sont des microvillosités modifiées avec un noyau de fibrilles, tandis que le kinocil a une structure similaire à celle des cils mobiles avec l'arrangement habituel 9 + 2 des microtubules trouvés ailleurs dans le corps (voir chapitre 4). Le kinocil n'a pas de fonction motrice connue dans la cochlée et est perdu au cours du développement.

Dans chaque faisceau, les stéréocils sont disposés en rangées de taille décroissante, les plus petits étant reliés à ceux de la rangée en avant par de fins fils de protéines connus sous le nom de liens terminaux (figure 15.8). On pense maintenant que ces liaisons contrôlent l'ouverture de canaux mécanosensibles spécifiques des extrémités des stéréocils.

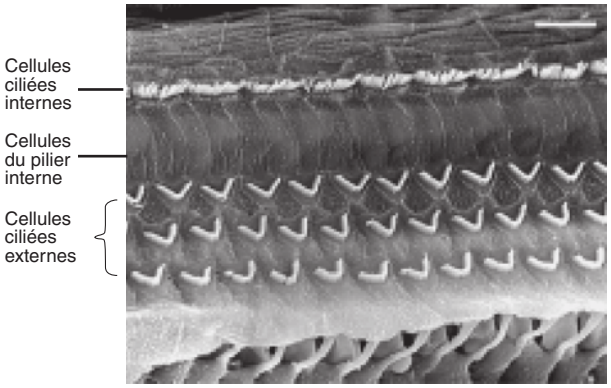


Figure 15.7 Micrographie électronique à balayage montrant l'arrangement des trois rangées des cellules ciliées externes et de la rangée unique de cellules ciliées internes de l'organe de Corti. Noter les différentes formes constituées par les stéréocils des cellules ciliées externes et internes. Les cellules piliers de soutien forment le toit du tunnel de Corti. (Remerciements à R. Pujol et al., http://www.cochlea.eu/.)

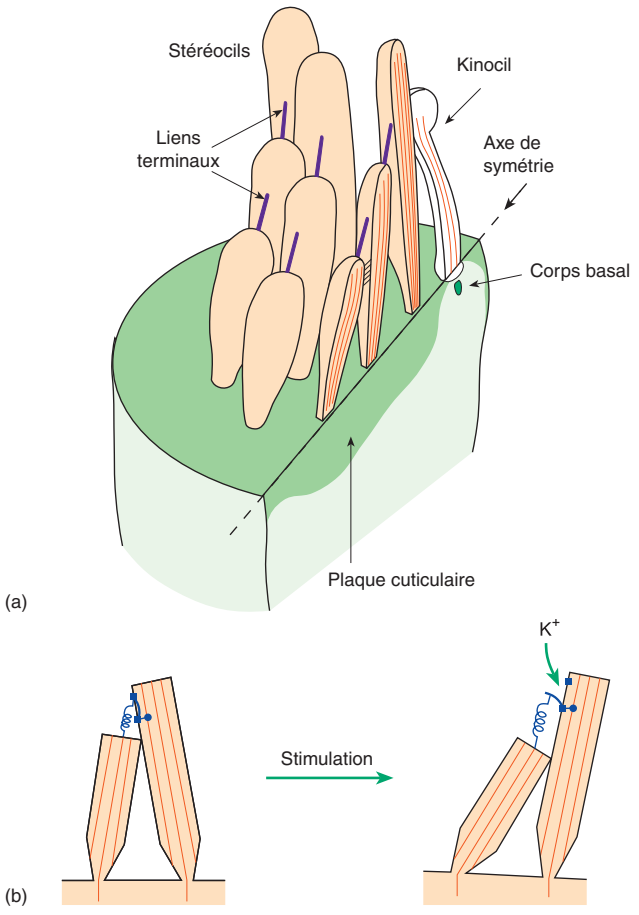


Figure 15.8 (a) Organisation des stéréocils sur les cellules ciliées. (b) Mécanisme probable par lequel les liens fins des extrémités activent les canaux ioniques pour dépolariser les cellules ciliées en réponse aux ondes sonores. Bien que le kinocil (représenté ici en blanc) soit présent dans la membrane apicale des cellules ciliées vestibulaires, il n'est pas présent dans les rangées de stéréocils des cellules ciliées cochléaires matures. (D'après J.O. Pickles et D.P. (1992) Corey *Trends in Neurosciences* 15, 255.)

En l'absence de stimulation, les cellules ciliées internes ont un **potentiel de membrane** d'environ –60 mV. Le déplacement des stéréocils provoque un potentiel de récepteur dans les cellules ciliées. Cela se produit par le processus suivant : l'inclinaison des stéréocils vers le bord le plus haut de leur faisceau génère de la tension dans les liens terminaux, et cela augmente la probabilité d'ouverture d'un canal de transduction.

Inversement, lorsque les stéréocils s'écartent du bord le plus haut de leur faisceau, la tension des liens terminaux diminue et plus de canaux de transduction se ferment. Ainsi, le déplacement des stéréocils contrôle la perméabilité des cellules ciliées aux ions potassium.

Les canaux de transduction sont des canaux cationiques non sélectifs, de sorte que leur ouverture dépolarise les cellules ciliées (voir l'action de l'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire – voir paragraphe 7.5). À mesure que les stéréocils sont courbés vers le bord le plus haut de leur faisceau, de plus en plus de canaux s'ouvrent, entraînant une plus grande dépolarisation de la cellule ciliaire ; c'est-à-dire un potentiel récepteur plus important. Pour toute cellule ciliaire, la fréquence spécifique qui suscite le plus facilement un potentiel de récepteur (sa **fréquence caractéristique**) dépend de sa position sur la membrane basilaire (figure 15.9). Des sons plus intenses, de fréquences supérieures et inférieures à la fréquence caractéristique engendreront également un potentiel récepteur. La gamme de fréquences et d'intensités qui excitent une cellule ciliaire particulière constitue son champ récepteur.

Pourquoi les cellules ciliées se dépolarisent-elles lorsque les canaux de transduction sont ouverts ? La surface apicale et les stéréocils sont baignés dans l'endolymphe, tandis que la surface basolatérale des cellules ciliées est exposée à la périlymphe, qui a une faible concentration en ions potassium, tout comme le liquide extracellulaire ailleurs dans le corps. Par conséquent, il existe un gradient de potassium important à travers la région basolatérale des cellules ciliées. Au repos, les stéréocils et la surface apicale des

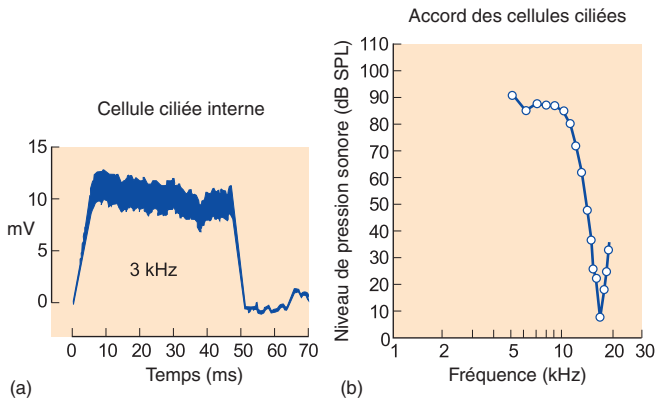


Figure 15.9 (a) Potentiel de récepteur observé dans une cellule ciliée interne de cobaye pour une tonalité de 3 kHz et 80 dB SPL. (b) Variation de l'intensité sonore nécessaire pour obtenir un potentiel de récepteur d'amplitude fixe pour différentes fréquences. Dans ce cas, la cellule était la plus sensible pour une tonalité pure à 18 kHz. (D'après la fig. 5 d'I.J. Russell, P.M. Sellick (1978) *Journal of Physiology* 284, p. 261–90.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

cellules ciliées ont une très faible perméabilité aux cations, de sorte que le potentiel membranaire au repos des cellules ciliées (environ –60 mV) est déterminé principalement par le gradient de potassium à travers la surface basolatérale. Lorsque les cellules ciliées sont activées, les canaux de transduction s'ouvrent et la perméabilité des stéréocils aux cations augmente sensiblement. Il en résulte une dépolarisation des cellules ciliées car les stéréocils sont baignés dans de l'endolymphe, riche en potassium. La dépolarisation de la région apicale se propage au reste de la cellule capillaire et provoque l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants de la membrane basolatérale. L'augmentation subséquente de Ca^{2+} intracellulaire déclenche alors la sécrétion d'un neurotransmetteur (glutamate) ; celui-ci diffuse à travers la fente synaptique et se fixe sur les terminaisons nerveuses afférentes du nerf cochléaire, qui se dépolarisent. Les potentiels d'action qui en résultent sont ensuite transmis au SNC. Ces événements sont résumés dans la figure 15.10.

Les corps cellulaires des fibres nerveuses afférentes sont situés dans le ganglion spiral, et un ensemble spécifique de fibres innerve une région particulière de la membrane basilaire. Puisque la membrane basilaire est accordée de sorte qu'un son d'une fréquence donnée provoque un mouvement maximal dans une région particulière, des sons spécifiques vont exciter un ensemble spécifique de fibres afférentes. Pour une fibre nerveuse cochléaire donnée, il existe une fréquence spécifique à laquelle elle est la plus sensible. Il s'agit de la fréquence caractéristique de cette fibre (voir ci-dessus la fréquence caractéristique d'une cellule ciliaire), comme le montre la figure 15.11. Puisque les fibres afférentes provenant de différentes parties de la membrane basilaire sont reliées à différentes parties du ganglion spiral, les fréquences des ondes sonores incidentes sont cartographiées le long du ganglion, puis vers les centres supérieurs du cerveau concernés par l'audition. Il s'agit de la **cartographie cochléotopique** ou **tonotopique**.

Les fibres nerveuses du nerf cochléaire présentent une activité spontanée (c'est-à-dire des potentiels d'action en l'absence de stimulation spécifique). Lorsqu'elles sont stimulées par un son spécifique, la fréquence du potentiel d'action est augmentée et l'augmentation de la fréquence de décharge est liée à l'intensité du son. Lorsqu'un son se termine, la fréquence des potentiels d'action tombe en dessous de son taux spontané naturel pendant une courte période. Cela peut être important pour signaler la synchronisation de sons spécifiques.

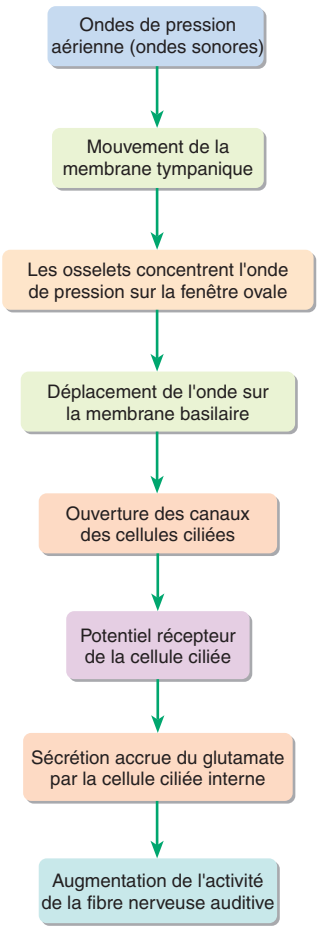


Figure 15.10 Organigramme illustrant les principales étapes de la transduction auditive.

Rôle des cellules ciliées externes

La cochlée humaine a environ 3 fois plus de cellules ciliées externes que de cellules ciliées internes. Cependant, elles ne reçoivent que 5 % environ des fibres nerveuses cochléaires et leurs afférences

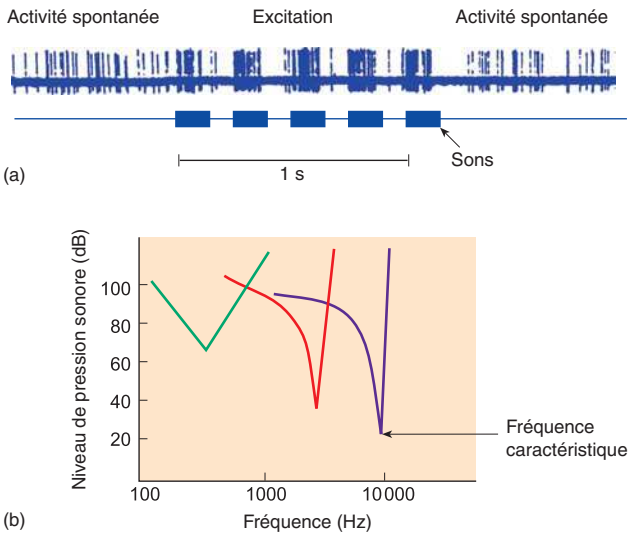


Figure 15.11 (a) Schéma caractéristique d'une décharge de potentiels d'action dans le nerf auditif lorsque l'oreille est exposée à de brèves périodes de son, constituées d'une tonalité pure (salve tonale). Noter l'activation spontanée de la fibre nerveuse auditive et l'augmentation de la décharge de potentiels d'action lors de chaque salve tonale. (b) Courbes de sélectivité neuronale pour diverses fibres nerveuses auditives. Les lignes représentent l'intensité seuil requise pour provoquer une augmentation de la décharge de potentiels d'action. Noter le chevauchement entre les champs récepteurs des différentes fibres à des intensités sonores plus élevées. (Reproduit avec l'aimable autorisation d'E.F. Evans.)

n'envoient pas d'informations auditives au cerveau. Au lieu de cela, les cellules ciliées externes agissent comme des filtres actifs qui améliorent la sélectivité de fréquence et la sensibilité de la cochlée. Les cellules ciliées externes sont excitées par l'entrée K^+ dans les extrémités des stéréocils de la même manière que les cellules ciliées internes, mais une fois activées, elles subissent une contraction rapide qui repose sur un changement conformationnel très rapide d'une protéine membranaire abondante appelée prestine. De cette façon, elles provoquent une amplification localisée du mouvement de la membrane basilaire, ce qui à la fois aiguise l'accord de la membrane basilaire et augmente la sensibilité des cellules ciliées internes d'environ 60 dB. Cette action des cellules ciliées externes est appelée **amplificateur cochléaire**. La motilité des cellules ciliées externes est perdue chez les souris dont le gène de la prestine a été supprimé, et le seuil auditif est considérablement augmenté.

Déterminants nerveux du volume sonore

L'évaluation du volume d'un son dépend d'au moins deux indices de base : le nombre de potentiels d'action dans des fibres nerveuses spécifiques et le recrutement d'afférences voisines avec des fréquences caractéristiques similaires, mais non identiques. Ce second indice reflète le fait que le champ récepteur auditif d'une seule fibre afférente devient plus large à mesure qu'un son devient plus fort (figure 15.11b). La durée d'un son semble également jouer un rôle : pour maintenir un volume sonore subjectif donné, l'intensité d'un son bref doit être augmentée d'environ 3 dB pour chaque moitié de sa durée.

Résumé

L'oreille moyenne agit comme un transformateur d'impédance pour maximiser le transfert de l'énergie sonore de l'air vers les liquides de l'oreille interne. Les mouvements des osselets de l'oreille moyenne facilitent la formation d'ondes de pression dans les liquides de la cochlée, ce qui provoque une onde progressive dans la membrane basilaire. Le mouvement de la membrane basilaire active les cellules ciliées internes, responsables de la transduction du son. Les cellules ciliées externes sont mobiles et affinent l'accord de la membrane basilaire. Cela améliore la sensibilité des cellules ciliées internes.

La membrane basilaire est accordée pour que les fréquences constitutives d'un son soient cartographiées le long de celle-ci. Les hautes fréquences sont représentées près de la fenêtre ovale, tandis que les basses fréquences sont représentées près du sommet de la cochlée. Puisque les fibres auditives individuelles se terminent dans des régions spécifiques de la membrane basilaire, l'activation d'un ensemble spécifique de fibres code les composantes de fréquence d'une onde sonore. Le nombre de potentiels d'action dans une population spécifique de fibres code l'intensité du son.

15.5 Traitement auditif central

L'organisation de la voie auditive est représentée dans la figure 15.12. Les premières étapes du traitement de l'information auditive se déroulent dans le tronc cérébral. Le nerf cochléaire se divise lorsqu'il pénètre dans le noyau cochléaire et envoie des branches aux trois subdivisions principales : la division antéroventrale, la division postéroventrale et la division dorsale. Puisque l'arrangement des fibres nerveuses cochléaires reflète leur origine dans la cochlée, cette organisation est conservée dans le noyau cochléaire : les neurones de chaque subdivision sont disposés de telle sorte qu'ils répondent à différentes fréquences dans un ordre tonotopique. En substance, ils fournissent une carte auditive des fréquences des sons qui atteignent l'oreille. Les fibres du noyau cochléaire ventral de chaque côté projettent vers les noyaux olivaires supérieurs, dont les neurones sont les premiers neurones à recevoir une contribution des deux oreilles.

Les fibres de chaque noyau olivaire se projettent vers les colliculi inférieurs (tubercules quadrijumeaux inférieurs) via le lemnisque latéral et, de là, vers les corps géniculés (ou genouillés) médiaux du thalamus. Les fibres auditives partant du corps géniculé médial se projettent vers le cortex auditif primaire de chaque côté. Celui-ci est situé sur la face temporale de la fissure latérale (ou sylvienne) (figure 15.13). Chez la plupart des gens, la zone du cortex

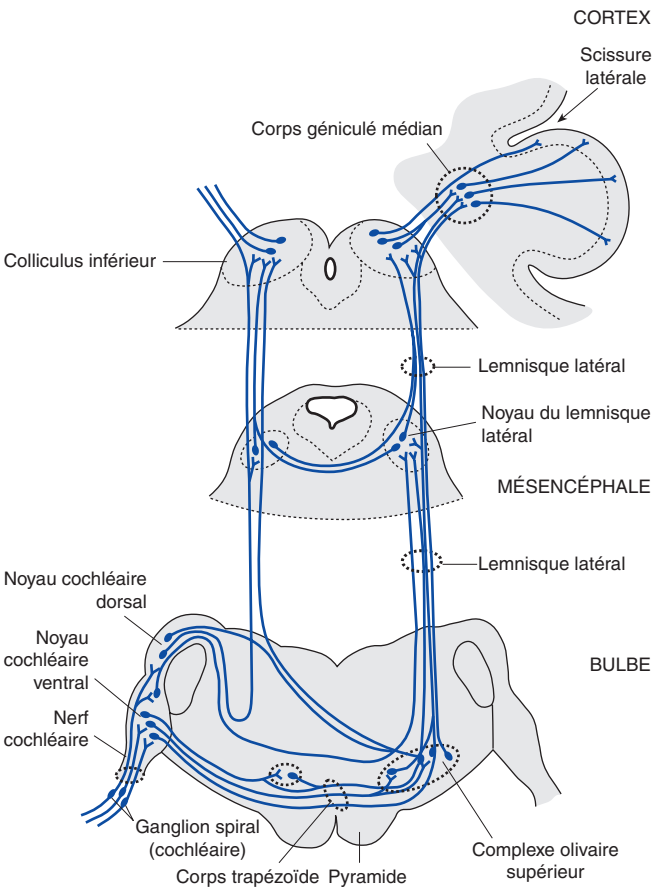


Figure 15.12 Organisation des voies ascendantes du système auditif. Noter le croisement des voies dans le tronc cérébral et le mésencéphale.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

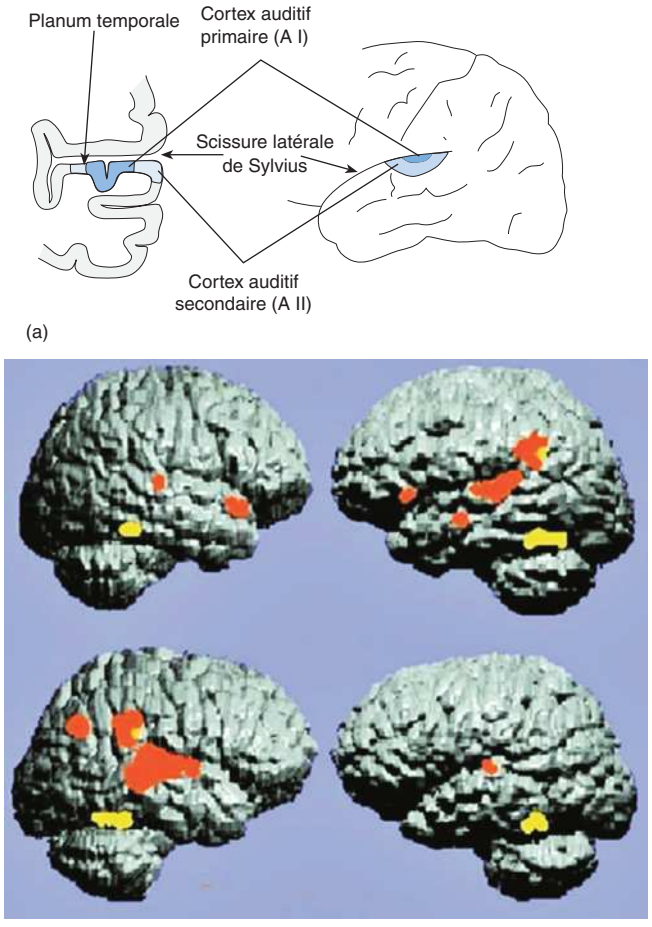


Figure 15.13 (a) Localisation du cortex auditif. Le cortex auditif primaire est situé principalement sur le *planum temporale* du sillon latéral (scissure de Sylvius), où il est représenté par la zone bleue plus sombre. Il est entouré par la zone auditive secondaire (bleu clair). (b) Activation des zones auditives du cerveau, révélées par la magnéto-électroencéphalographie. La paire supérieure d'images montre la réponse d'un cerveau normal à la parole. Les images inférieures montrent les images équivalentes pour un sujet dyslexique. (Le côté droit du cerveau est représenté sur le côté gauche de la figure.) La réponse auditive dans l'hémisphère gauche est plus étendue que dans l'hémisphère droit. Chez le sujet dyslexique, la plupart des activités auditives semblent être dans l'hémisphère droit. La zone représentée en jaune indique les réponses à courtes latences du tronc cérébral. Les zones en rouge sont des réponses de latence plus longue, qui sont toutes d'origine corticale. (Remerciements à R. Pujol et al., http://www.cochlea.eu/)

consacrée à l'audition dans l'hémisphère gauche est plus grande que celle de la droite et est étroitement associée à l'**aire de Wernicke**, une région du cerveau spécifiquement concernée par la compréhension de la parole (voir chapitre 19).

À chaque étape, les informations auditives sont traitées lors de leur acheminement vers le cortex auditif, souvent en combinant les données des deux oreilles. Par exemple, les neurones de l'olive supérieure sont influencés par les sons émis par les deux oreilles. Les sons arrivant à l'oreille du même côté (l'oreille ipsilatérale) excitent les neurones olivaires, alors que ceux de l'oreille opposée (l'oreille controlatérale) les inhibent. Les neurones situés dans d'autres parties du complexe olivaire présentent des schémas de déclenchement liés à la différence des temps auxquels un son parvient aux deux oreilles. Il est fort probable que le cerveau utilise ce type d'informations pour faciliter la localisation des sons (voir plus loin).

Le cortex auditif primaire (A I) reçoit son innervation des noyaux auditifs du corps géniculé médial et la cartographie tonotopique est préservée. Néanmoins, des études chez l'animal suggèrent que les réponses des neurones du cortex auditif sont plus complexes que celles des stades antérieurs du système auditif. En effet, elles montrent une grande variété de modèles de réponse. Dans certains cas, une tonalité est simplement excitatrice, dans d'autres, elle est inhibitrice. Un autre groupe signale le début ou la fin d'une rafale de tonalité, ou à la fois son début et sa fin. Pourtant, d'autres groupes de neurones auditifs sont influencés par la modulation de fréquences spécifiques. À cet égard, le cortex auditif primaire semble identifier les caractéristiques clés d'un son – les neurones du cortex visuel primaire répondent à des caractéristiques particulières d'une image visuelle, telles qu'un bord ou un mouvement dans une direction spécifique (voir paragraphe 14.5). Le cortex auditif secondaire (A II) fait partie de la « ceinture » auditive qui entoure le cortex auditif primaire. Son organisation tonotopique est moins claire, reflétant les apports des noyaux thalamiques non auditifs en plus de ceux du noyau géniculé médial. Il semble que ce domaine (A II) soit impliqué dans le traitement d'informations sensorielles issues de plusieurs modalités, mais la façon dont le cerveau interprète les informations auditives qu'il reçoit reste un mystère.

Localisation d'un son

Une fonction importante du système auditif est de localiser la source d'un son. Il a été démontré que les humains, comme nombre d'autres animaux, sont capables de le faire avec une précision considérable. La tête crée une ombre sonore fondée sur une différence d'intensité pour les sons arrivant aux deux oreilles, au moins pour les sons dont la longueur d'onde est similaire ou inférieure aux dimensions de la tête. De plus, l'ombre sonore provenant des pavillons permet de distinguer les sons provenant de l'avant de ceux provenant de l'arrière de la tête. Enfin, les circonvolutions des pavillons des oreilles fournissent des informations concernant la localisation des sons dans le plan vertical, bien que les sons émanant de sources directement au-dessus ou au-dessous de la tête soient les plus difficiles à localiser.

Le fait que les deux oreilles se trouvent à différents points de l'espace est d'une importance considérable pour localiser un son. Comme le son se propage dans l'air à une vitesse finie (environ 340 $m.s^{-1}$), il atteint une oreille avant l'autre, sauf si la source se trouve directement devant ou derrière la tête. Le cerveau est donc capable d'utiliser ce retard comme repère pour localiser un son, comme mentionné précédemment. Un son provenant du côté gauche doit parcourir 15 cm de plus pour atteindre l'oreille droite. Ainsi, le son atteindra l'oreille droite environ 0,4 ms après avoir atteint la gauche. En fait, le cerveau peut détecter des retards de synchronisation beaucoup plus courts et, dans des conditions optimales, détecter des retards de 30 µs pour les sons arrivant aux deux oreilles.

Résumé

Les premières étapes du traitement de l'information auditive se déroulent dans le tronc cérébral. Les neurones du complexe olivaire reçoivent des informations des deux oreilles et peuvent répondre aux différences d'intensité et de synchronisation des sons arrivant dans les deux oreilles. Néanmoins, un ordre tonotopique sous-jacent est préservé. Il est probable que de nombreux réflexes auditifs dépendent du traitement dans le tronc cérébral et le thalamus.

Le cortex auditif est situé sur la surface temporale de la fissure latérale. Le cortex auditif primaire (A I) reçoit son entrée du corps géniculé médial. Il est entouré par la région de la « ceinture » auditive, qui comprend le cortex auditif secondaire (A II). Celui-ci reçoit des informations provenant d'autres noyaux thalamiques en plus de ceux provenant du corps géniculé médial. Les neurones dans le cortex auditif ont une variété de réponses aux sons et semblent identifier les caractéristiques spécifiques des sons.

15.6 Les déficits de l'audition et leur évaluation clinique

L'audition est un processus physiologique complexe qui peut être perturbé de différentes façons. Globalement, les déficits auditifs sont classés en surdité de transmission, surdité neurosensorielle et surdité centrale en fonction du site de la lésion primaire.

Perte auditive

Lorsqu'une personne est partiellement sourde, son seuil d'audition est élevé, de sorte qu'un changement de pression plus important est nécessaire pour que l'oreille puisse détecter le son. Cette perte de sensibilité par rapport aux sujets normaux est appelée perte auditive. Elle est exprimée comme la différence en dB SPL entre le seuil d'audition de la personne concernée et celui de la sensibilité moyenne des sujets sains jeunes et normaux. Si le seuil d'une tonalité particulière est supérieur de 40 dB à celui des sujets normaux, cela correspond à une perte auditive de 40 dB.

La perte d'audition peut affecter une oreille ou les deux. Sa gravité est classée comme suit :

- minime : 16–20 dB ;
- légère : 20–40 dB ;
- modérée : 40–70 dB ;
- sévère : 70–90 dB ;
- profonde : > 90 dB.

Ceux qui ont une perte auditive légère à modérée bénéficient généralement d'une aide auditive, tandis que ceux qui ont une perte auditive sévère ou totale (**anacousie**) ont souvent recours à la lecture labiale ou au langage gestuel. Certaines personnes atteintes de surdité profonde peuvent être traitées avec un implant cochléaire.

Surdité de transmission

Ce type de perte auditive résulte d'un défaut dans l'oreille moyenne ou externe. Sa cause est une défaillance de l'oreille externe et moyenne à transmettre le son efficacement à l'oreille interne. La surdité de conduction est facilement distinguée de la surdité neurosensorielle et centrale par le **test de Rinne**, qui compare la capacité d'un patient d'entendre les sons aériens avec sa capacité de détecter ceux qui atteignent la cochlée via les vibrations du crâne (« conduction osseuse »). Dans ce test, un diapason vibrant est rapproché de l'oreille et, lorsque son ton n'est plus entendu, la base de la fourche est appliquée à l'apophyse mastoïde derrière l'oreille. Si le patient peut encore entendre le ton, l'oreille moyenne est affectée ; sinon, la surdité est probablement due à une perte auditive neurosensorielle. Un diagnostic plus précis peut être obtenu par une **audiométrie tonale**. L'audiométrie tonale est utilisée pour déterminer le seuil auditif d'un sujet en lui demandant de répondre à une série de tons d'intensité progressivement plus faible. Deux tests sont effectués sur chaque oreille : un pour la conduction aérienne et un pour la conduction osseuse. La courbe du seuil auditif est tracée et comparée au seuil moyen pour les sujets sains. Un audiogramme typique de perte auditive conductrice est illustré à la figure 15.14a.

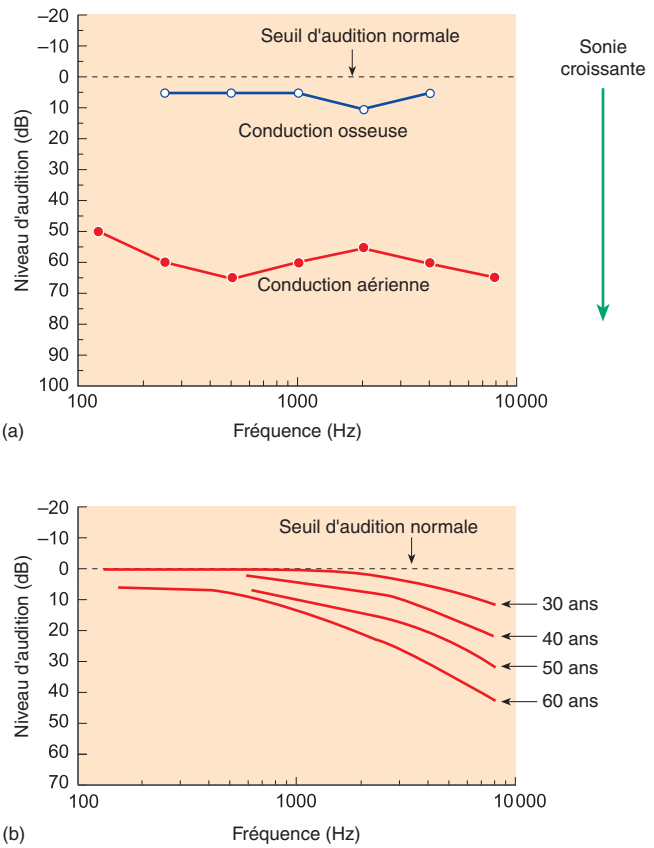


Figure 15.14 (a) Audiogramme d'un patient avec une surdité de transmission dans une oreille. Noter que bien que le seuil auditif soit élevé pour les sons à transmission aérienne, la conduction osseuse est presque normale. (b) Audiogramme montrant la perte progressive de l'audition à haute fréquence avec l'âge.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

La surdité de transmission peut résulter de diverses causes, y compris des infections répétées de l'oreille moyenne (qui, chez les enfants, peuvent entraîner une otite moyenne avec épanchement) et une otosclérose (ou otospongiose), qui entrave le mouvement de la semelle de l'étrier par la croissance de l'os autour de la fenêtre ovale.

Perte auditive neurosensorielle

Une perte auditive neurosensorielle se produit lorsqu'une partie de la cochlée ou du nerf auditif est endommagée. La perte de cellules ciliées a de nombreuses causes différentes. Elle peut être acquise par exposition chronique à certains produits chimiques, y compris les solvants industriels tels que le toluène. Cela peut également être le résultat de traitements par des médicaments ototoxiques tels que les antibiotiques aminosides (par exemple la streptomycine et la néomycine) et certains diurétiques (par exemple le furosémide). Enfin, elle peut être causée par des infections, en particulier la méningite. En effet, la perte d'audition est l'un des effets secondaires les plus fréquents de la méningite. Le développement fœtal normal des cellules ciliées peut être affecté si une femme enceinte est infectée par la rubéole au cours de la première moitié de la grossesse. Heureusement, l'adoption généralisée du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR) dans de nombreux pays a considérablement réduit l'incidence de la surdité causée par la rubéole.

La surdité neurosensorielle est très souvent le résultat de lésions traumatiques de la cochlée par des sons de forte intensité provoqués par des processus industriels tels que le rivetage de plaques d'acier (« maladie des chaudronniers ») ou par des sons résultant d'une musique suramplifiée. La surdité liée à l'âge (appelée **presbyacousie**) est un type de surdité neurosensorielle qui affecte spécifiquement les hautes fréquences (voir figure 15.13b). La croissance excessive des cellules de Schwann dans le nerf cochléaire (neurinome de l'acoustique) peut entraîner une compression du nerf, provoquant une surdité.

Une autre affection très pénible mais fréquente, associée à une perte auditive neurosensorielle, est l'**acouphène** – la sensation incessante du son généré dans le système auditif lui-même. Les caractéristiques de l'acouphène varient d'un sujet à l'autre et comprennent des notes continues aiguës ainsi que des sons bourdonnants ou pulsés. Les causes de l'acouphène sont incertaines et peuvent différer d'une personne à l'autre. Il est possible que les propriétés électromécaniques des cellules ciliées externes génèrent des oscillations dans la cochlée qui sont alors perçues comme des sons mais, comme la section du nerf auditif ne parvient pas toujours à soulager les acouphènes graves, cela peut simplement refléter une activité spontanée anormale dans la voie auditive. À l'heure actuelle, les traitements disponibles pour les acouphènes offrent peu de soulagement. Cependant, l'ajout de sons reposants à des environnements calmes pour distraire la personne peut offrir un certain soulagement. Il s'agit de la thérapie par le son ou de l'enrichissement sonore. Néanmoins, la plupart des patients doivent simplement s'adapter à sa présence continuelle.

Surdité centrale

Parce que les voies auditives sont largement croisées à tous les niveaux au-dessus des noyaux cochléaires, les déficits auditifs résultant des lésions des voies qui sous-tendent le sens de l'audition sont généralement très subtils. D'une manière générale, les lésions unilatérales du cortex auditif n'entraînent pas de déficit auditif évident, bien que la personne affectée puisse avoir des difficultés à localiser les sons. Des lésions étendues du cortex auditif de l'hémisphère dominant (généralement l'hémisphère gauche) conduiront à des difficultés de reconnaissance de la parole, tandis que d'importants dommages du cortex auditif de l'hémisphère mineur (généralement droit) affecteront la reconnaissance du timbre et l'interprétation des séquences temporelles du son, qui sont toutes deux importantes dans la musique et la parole. Ces aspects du traitement sensoriel par les centres nerveux supérieurs sont examinés plus en détail au chapitre 18.

Résumé

Les déficits auditifs sont classés en surdité de transmission, surdité neurosensorielle et surdité centrale. La surdité de transmission et la surdité neurosensorielle peuvent être distinguées les unes des autres par audiométrie tonale pure : dans la surdité de transmission, le seuil auditif pour la conduction osseuse est normal, tandis que celui pour la conduction aérienne est élevé. Dans la perte d'audition neurosensorielle, les seuils de la conduction aérienne et osseuse sont élevés.

Liste des termes et concepts clés

Propriétés des sons

- Les sons consistent en des variations de pression de l'air.
- L'intensité d'un son est mesurée en décibels (dB).
- L'oreille humaine est plus sensible aux fréquences comprises entre 1 et 3 kHz, bien qu'elle puisse détecter des sons allant de 20 Hz à 20 kHz.
- Subjectivement, les sons sont caractérisés par leur hauteur, leur timbre (qualités spécifiques) et leur intensité (volume).

Système auditif

- Le système auditif comprend l'oreille et les voies auditives.
- L'oreille est divisée en oreille externe, oreille moyenne et oreille interne.
- L'oreille interne est constituée de la cochlée, qui est l'organe de l'ouïe, et du système vestibulaire, qui concerne l'équilibre.

- L'oreille interne est connectée au cerveau par la branche auditive du huitième nerf crânien, qui envoie des informations aux noyaux cochléaires dorsaux et ventraux.
- Les fibres des noyaux cochléaires croisent vers le côté controlatéral et remontent par le lemnisque latéral vers les colliculi inférieurs et le corps géniculé médial avant d'atteindre le cortex auditif. Une plus petite population de fibres monte dans le tronc cérébral du côté homolatéral.

Mécanisme de transduction du son

- L'oreille externe et moyenne sert à recueillir l'énergie sonore et à la focaliser sur la fenêtre ovale. Cela assure le transfert efficace de l'énergie sonore vers la cochlée.
- Les ondes sonores incidentes provoquent la formation d'ondes de pression dans les liquides de la cochlée, ce qui provoque une onde progressive dans la membrane basilaire.
- La membrane basilaire est accordée de telle sorte que les fréquences constitutives d'un son sont réparties sur une « carte », avec les fréquences élevées cartographiées près de la fenêtre ovale et les fréquences basses vers le sommet de la cochlée.
- L'onde progressive active les cellules ciliées de l'organe de Corti, responsables de la transduction du son.
- Les cellules ciliées internes excitent directement les terminaisons nerveuses des fibres auditives.
- Les cellules ciliées externes agissent comme un filtre actif pour améliorer la sélectivité de la membrane basilaire pour des fréquences particulières.

Codage des sons

- Comme les fibres auditives individuelles se terminent dans des régions spécifiques de la membrane basilaire, l'activation d'un ensemble spécifique de fibres code les composantes fréquentielles d'une onde sonore.
- Le volume du son est codé par le nombre de potentiels d'action dans des fibres nerveuses afférentes spécifiques et par le nombre d'afférences auditives recrutées.
- Les premières étapes du traitement de l'information auditive se déroulent dans les noyaux cochléaire et olivaire du tronc cérébral.
- Le cortex auditif primaire reçoit ses données du corps géniculé médial.
- Les neurones du cortex auditif ont une variété de réponses aux sons et semblent identifier les caractéristiques spécifiques des sons.
- Le système auditif est capable de localiser la source d'un son avec une précision considérable. Les indices importants sont les différences d'intensité et de synchronisation des sons arrivant à chaque oreille.

Déficits auditifs

- Les déficits auditifs sont classés comme surdité de transmission, surdité neurosensorielle et surdité centrale.
- Les surdités de transmission et neurosensorielle peuvent être distinguées par une audiométrie tonale pure.
  - Dans la surdité de transmission, le seuil auditif de la conduction osseuse est normal alors que celui de la conduction aérienne est élevé.
  - Dans la surdité neurosensorielle, les seuils de conduction aérienne et osseuse sont élevés.
- Les personnes souffrant de surdité centrale peuvent avoir des difficultés à localiser les sons ou des difficultés à comprendre la parole.

Lectures recommandées

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2016. Neurosciences : à la découverte du cerveau, 4e éd. Pradel, Paris.

Felten, D., 2011. Atlas de neurosciences humaines de Netter. Neuroanatomie-neurophysiologie, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Kahle, W., Frotscher, M., 2015. Atlas de poche d'anatomie. Tome 3 : Système nerveux et organes des sens. Flammarion Médecine-Sciences, Paris.

McFarland, D.H., 2016. L'anatomie en orthophonie. Parole, déglutition et audition, 3e éd. Elsevier Masson, Paris.

Pickles, J.O., 2013. An introduction to the physiology of hearing, 4th edn. Brill Publishing, Leiden.

Vibert, J.F., Sebille, A., Lavallard-Rousseau, M.C., Mazières, L., Boureau, F., 2011. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Articles de revues

Grothe, B., Pecka, M., McAlpine, D., 2010. Mechanisms of sound localization in mammals. Physiological Review **90**, 983–1012.

Hudspeth, A.J., 2014. Integrating the active process of hair cells with cochlear function. Nature Reviews Neuroscience **15**, 600–614.

Moerel, M., DeMartino, F., Formisano, E., 2014. An anatomical and functional topography of human auditory cortical areas. Frontiers in Neuroscience **8**, 225. eCollection 2014.

Raphael, Y., Altschuler, R.A., 2003. Structure and innervation of the cochlea. Brain Research Bulletin **60**, 397–422.

Saenz, M., Langers, D.R.M., 2014. Tonotopic mapping of human auditory cortex. Hearing Research **307**, 42–52.

Zatorre, R.J., Belin, P., Penhune, V.B., 2002. Structure and function of auditory cortex : Music and speech. Trends in Cognitive Sciences **6**, 37–46.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 16

Le système vestibulaire et le sens de l'équilibre

Sommaire

16.1 Introduction 262
16.2 Structure du système vestibulaire 262
16.3 Canaux semi-circulaires 263
16.4 Les organes otolithiques : utricule et saccule 265
16.5 Les voies nerveuses du système vestibulaire 265
16.6 Troubles du système vestibulaire 266

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- La structure du système vestibulaire
- Comment le système vestibulaire réagit à l'accélération angulaire et linéaire
- Le rôle du système vestibulaire dans l'équilibre
- Le contrôle vestibulaire des mouvements oculaires
- Les troubles du système vestibulaire

16.1 Introduction

Le sens de l'équilibre joue un rôle important dans le maintien de la posture normale et dans la stabilisation de l'image rétinienne, en particulier pendant la course et la marche. En effet, les personnes ayant une fonction vestibulaire altérée ont souvent des difficultés à marcher sur des surfaces irrégulières ou conformes, en particulier lorsqu'elles sont privées de repères visuels par un bandeau. De telles personnes ont également des difficultés avec leur vision pendant la marche, car le monde visuel semble monter et descendre (affection appelée **oscillopsie**) plutôt que de rester stable comme pour les individus normaux. Ce chapitre explore la structure et la fonction principale du système vestibulaire et aborde brièvement quelques troubles vestibulaires communs.

16.2 Structure du système vestibulaire

L'organe de l'équilibre est la partie vestibulaire de l'oreille interne. Il se compose de deux chambres, l'**utricule** et le **saccule**, et de trois **canaux semi-circulaires** (figure 16.1). L'utricule et le saccule sont respectivement disposés horizontalement et verticalement, tandis que les trois canaux semi-circulaires sont disposés à angle droit l'un par rapport à l'autre, le canal latéral étant incliné d'environ 30° par rapport à l'horizontale. Les deux autres canaux se trouvent dans des plans verticaux (figure 16.2). Le liquide dans les canaux

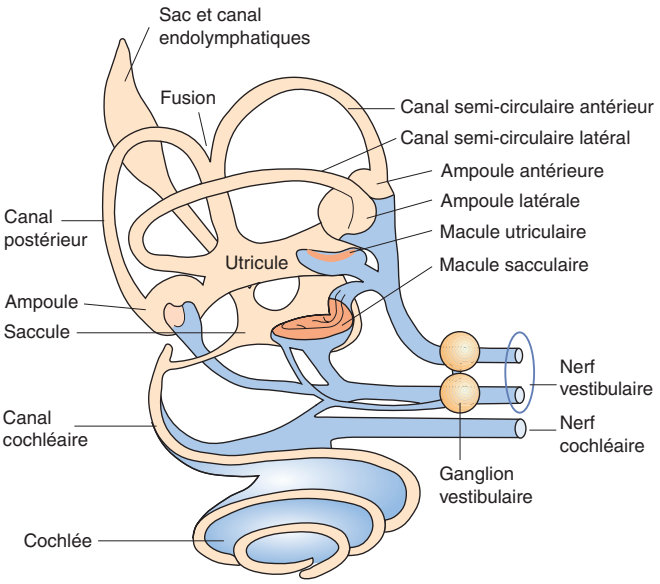


Figure 16.1 Schéma montrant les principales structures du labyrinthe membraneux (représenté en orange clair) et leurs connexions neuronales (en bleu). Chacun des canaux semi-circulaires se termine par un gonflement, l'ampoule, qui abrite leur épithélium sensoriel. (D'après la fig. 16.1 d'A.J. Benson, dans H.B. Barlow, J.D. Mollon (eds) (1982) *The Senses*. Cambridge University Press, Cambridge. Reproduit avec autorisation.)

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

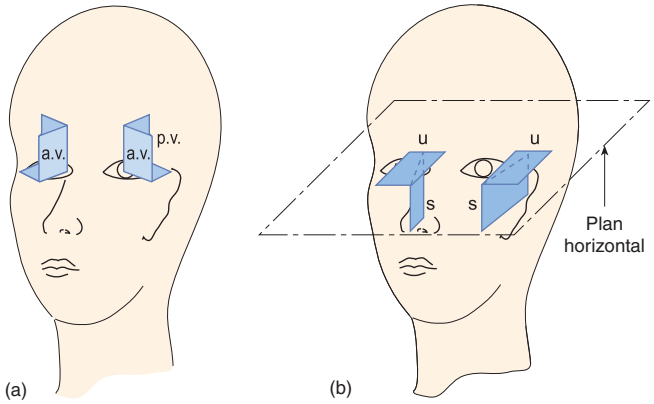


Figure 16.2 (a) Plans principaux des trois canaux semi-circulaires, qui sont disposés de manière à pouvoir détecter tous les mouvements angulaires de la tête. (b) Épithélium sensoriel de l'utricule (u) et du saccule (s), qui sont disposés dans les plans horizontal et vertical pour détecter les accélérations linéaires telles que la gravité. (D'après la fig. 16.3 d'A.J. Benson, dans H.B. Barlow, J.D. Mollon (eds) (1982) *The Senses*. Cambridge University Press, Cambridge. Reproduit avec autorisation.)

semi-circulaires, l'utricule et le saccule est l'endolymphe, et toute la structure, appelée **labyrinthe membraneux**, flotte dans la périlymphe contenue dans le labyrinthe osseux de l'oreille interne. (Les différentes propriétés de l'endolymphe et de la périlymphe sont décrites au chapitre 15.) La partie sensorielle des canaux semi-circulaires est située près de l'utricule dans un gonflement connu sous le nom d'**ampoule**, tandis que ceux de l'utricule et du saccule se trouvent dans une région de leur surface interne appelée **macule**. L'innervation se fait par la branche vestibulaire du huitième nerf crânien (VIII) et son ganglion associé (**ganglion de Scarpa**).

Les cellules sensorielles du système vestibulaire sont des cellules ciliées, semblables à celles de la cochlée. Cependant, elles diffèrent par le fait que leurs cils sont constitués d'un gros cil appelé **kinocil** et de **stéréocils** plus petits qui sont disposés en rangées de hauteur décroissante, comme dans la cochlée. (Les cellules ciliées matures de la cochlée n'ont pas de kinocil.) L'orientation des cellules ciliées est spécifique dans les différentes parties de l'appareil vestibulaire. Dans la crête ampullaire des canaux semi-circulaires, les cellules ciliées sont orientées de telle sorte qu'elles ont toutes leur kinocil orienté dans la même direction. Dans l'utricule et le saccule, l'orientation des cellules ciliées est plus complexe et sera décrite plus loin dans le chapitre. Cette polarisation morphologique couplée à l'orientation spécifique des canaux semi-circulaires, de l'utricule et du saccule permet au système vestibulaire d'interpréter tout mouvement de la tête, ainsi que sa position dans l'espace.

Résumé

Le système vestibulaire de chaque oreille est constitué de trois canaux semi-circulaires disposés à angle droit l'un par rapport à l'autre et de deux chambres disposées horizontalement et verticalement : l'utricule et le saccule. Les récepteurs vestibulaires sont des cellules ciliées. L'innervation correspond à la branche vestibulaire du huitième nerf crânien.

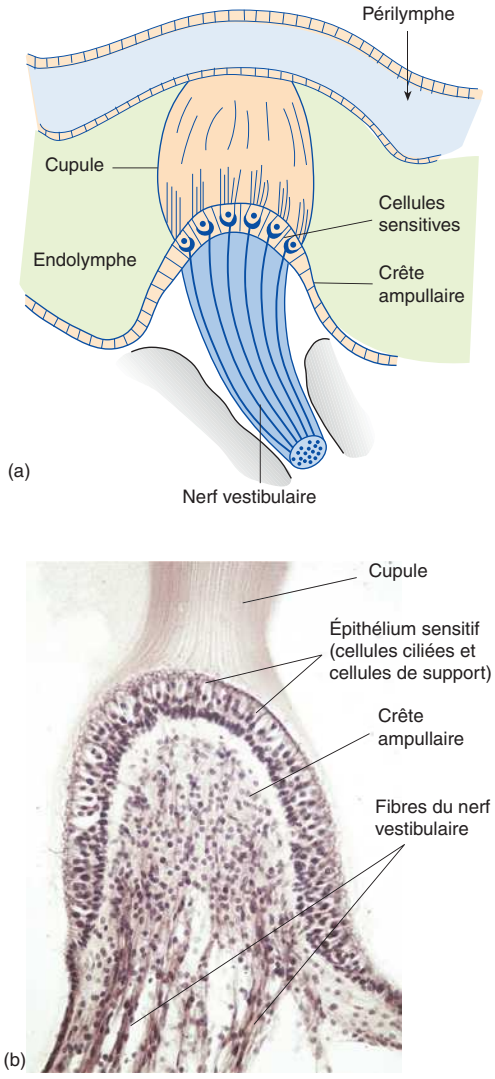


Figure 16.3 (a) Schéma de la structure des ampoules des canaux semi-circulaires. (b) Coupe transversale de l'ampoule montrant l'épithélium sensoriel plus en détail. Noter que les cils sensoriels de la crête ampullaire se projettent dans la masse gélatineuse de la cupule formant une barrière souple qui empêche la circulation de l'endolymphe. (Panneau (a) adapté de la fig. 13.24 de P. Brodal (1992) *The central nervous system. Structure and function*. Oxford University Press, New York.)

16.3 Canaux semi-circulaires

Une coupe transversale de l'ampoule révèle que la paroi du canal se projette vers l'intérieur pour former une crête de tissu appelée **crête ampullaire** (figure 16.3). Les cellules ciliées sont situées sur la couche épithéliale qui recouvre la crête, et les cils qui dépassent de leur surface supérieure sont enveloppés dans une masse gélatineuse, la **cupule**, qui est en contact libre avec la paroi de l'ampoule à son extrémité libre. En conséquence, la cupule forme un joint souple qui ferme la lumière du canal et empêche la libre circulation de l'endolymphe.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Le mécanisme d'excitation des cellules ciliées dans le système vestibulaire est essentiellement le même que celui observé dans la cochlée (voir chapitre 15). La flexion des cils vers le kinocil ouvre les canaux de transduction, et parce que la surface supérieure des cellules ciliées est baignée dans un milieu à forte teneur en potassium (endolymphe), il en résulte une dépolarisation des cellules ciliées et une excitation des fibres afférentes vestibulaires. La flexion des cils à l'opposé du kinocil conduit à la fermeture des canaux de transduction et à l'hyperpolarisation des cellules ciliées, entraînant une réduction de la décharge des fibres afférentes vestibulaires.

Action de la crête ampullaire

Bien que la cupule de la crête ampullaire scelle efficacement le canal semi-circulaire à l'ampoule, elle tourne autour de l'axe de la crête. Quand la tête tourne, les parois du labyrinthe bougent, mais l'endolymphe dans les canaux semi-circulaires a tendance à être en retard en raison de son inertie. Cela a pour effet de déplacer les stéréocils de la cupule dans le sens inverse de la direction du mouvement de la tête, comme le montre la figure 16.4. Pour un simple mouvement de rotation vers la droite dans un plan horizontal, les cellules ciliées du canal horizontal droit excitent leurs fibres afférentes tandis que celles du canal gauche les inhibent.

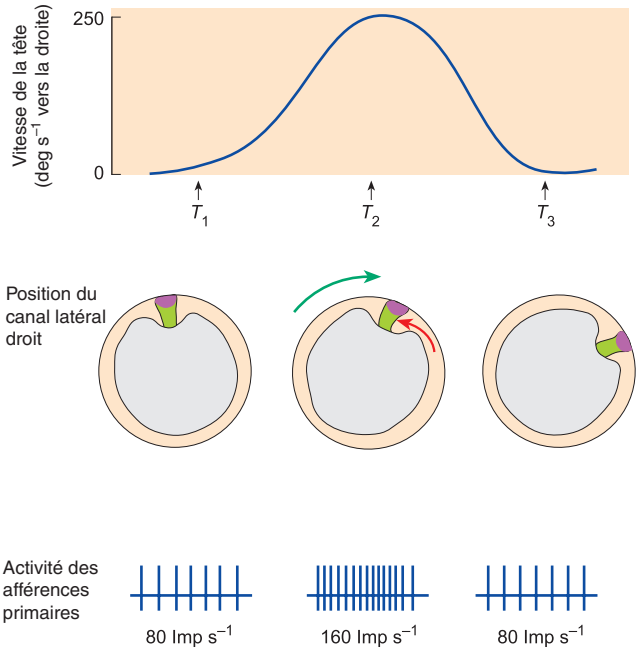


Figure 16.4 Réponse des fibres afférentes vestibulaires quand la tête est tournée vers la droite. Immédiatement après le mouvement, les stéréocils des cellules ciliées de la cupule sont déplacés vers la gauche en vertu de l'inertie de l'endolymphe, et les fibres afférentes réagissent par une augmentation de la fréquence de potentiels d'action. Une fois que le mouvement cesse, la cupule et les stéréocils reprennent leur position normale par rapport à la paroi de l'ampoule et la décharge du potentiel d'action revient à son niveau de repos. (D'après la fig. 16.6 d'A.J. Benson, dans H.B. Barlow, J.D. Mollon (eds) (1982) *The Senses*. Cambridge University Press, Cambridge. Reproduit avec autorisation.)

En conséquence, les deux crêtes ampullaires signalent de façon inverse le mouvement angulaire de la tête. Des réactions couplées similaires se produisent dans les autres paires de canaux en réponse aux mouvements dans d'autres plans. La disposition des canaux semi-circulaires dans l'espace est telle que, quel que soit le mouvement angulaire, au moins une paire de canaux semi-circulaires sera stimulée.

Les signaux des canaux semi-circulaires contrôlent les mouvements oculaires

Les informations provenant des canaux semi-circulaires sont utilisées dans le contrôle des mouvements oculaires (voir aussi chapitre 14). La stimulation directe des nerfs ampullaires provoque des mouvements spécifiques des yeux. La stimulation des canaux horizontaux en tournant la tête vers la gauche fait que les yeux tournent vers la droite, comme le montre la figure 16.5. Cela fait partie d'un groupe de **réflexes vestibulo-oculaires**. Les mouvements oculaires provoqués par l'activation des récepteurs ampullaires sont spécifiquement adaptés pour permettre au regard de rester stable pendant le mouvement de la tête. De tels mouvements compensatoires peuvent également être observés chez des sujets humains assis dans une chaise tournante. Le mouvement de la chaise vers la gauche amène les yeux à se déplacer vers la droite pour conserver la direction du regard (figure 16.6). Les yeux se déplacent dans la direction opposée à la rotation induite jusqu'à ce qu'ils atteignent leur limite de course. Les yeux reviennent alors à leur position centrale et le déplacement dans la direction opposé recommence. Cela est appelé **nystagmus vestibulaire**. Si le fauteuil tourne à une vitesse constante, le nystagmus diminue et finit par disparaître après environ 20 secondes, la position de la cupule revenant lentement à sa position au repos. L'arrêt brusque de la chaise conduit alors à un nystagmus dans le sens opposé à celui de la rotation imposée (**nystagmus postrotatoire**), l'inertie du liquide faisant alors dévier la cupule dans le sens opposé. De telles procédures sont parfois utilisées cliniquement pour évaluer la fonction du système vestibulaire.

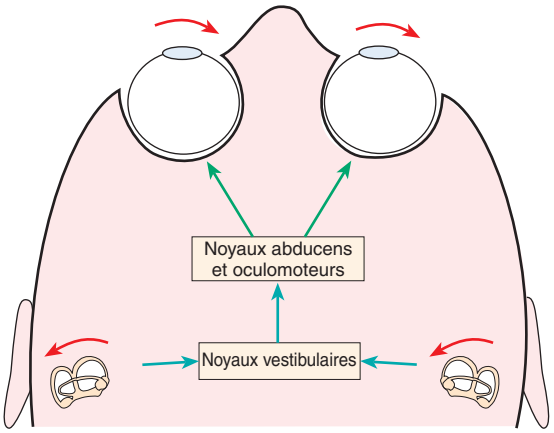


Figure 16.5 Action du réflexe vestibulo-oculaire provoquée par la rotation de la tête vers la gauche. Les yeux restent fixés sur un objet dans le champ visuel et tournent vers la droite. Une réponse similaire est provoquée par des mouvements verticaux de la tête, tels que ceux qui se produisent pendant la marche et la course.

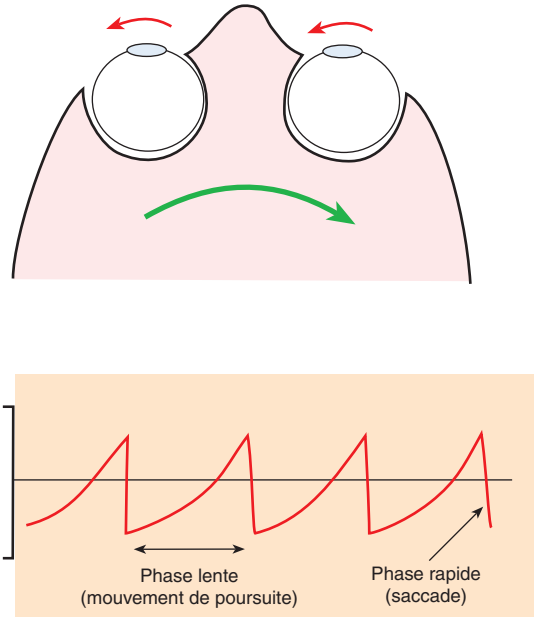


Figure 16.6 Nystagmus vestibulaire provoqué par une rotation lente et régulière d'un sujet vers la droite. Pendant la phase lente du nystagmus, l'œil tourne vers la gauche car il reste fixé sur un objet dans le champ visuel jusqu'à ce que l'œil atteigne la limite de son déplacement. L'œil se déplace alors rapidement vers un autre objet et suit celui-ci. La phase lente est appelée mouvement de poursuite et la phase rapide est une saccade (voir chapitre 14).

Résumé

Les canaux semi-circulaires signalent les mouvements angulaires de la tête. La rotation s'accompagne d'un retard de l'endolymphe des canaux semi-circulaires en raison de son inertie. Cela a pour effet de déformer la cupule dans la direction opposée au mouvement, ce qui excite les cellules ciliées du côté où la tête a tourné et inhibe l'activité de celles du côté opposé. L'information issue des canaux semi-circulaires est utilisée pour contrôler les mouvements oculaires via les réflexes vestibulo-oculaires, dont le rôle est de stabiliser le champ visuel sur la rétine.

16.4 Les organes otolithiques : utricule et saccule

L'épithélium sensoriel de l'utricule est dans le plan horizontal, tandis que celui du saccule se trouve dans le plan vertical, comme le montre la figure 16.2. L'épithélium sensoriel de l'utricule et du saccule consiste en une couche de cellules ciliées recouvertes d'une membrane gélatineuse (membrane otolithique) sur laquelle se trouvent de petits cristaux de carbonate de calcium appelés **otoconies** ou **otolithes** (figure 16.7a–c) aussi appelés statoconies ou statolithes. La présence de l'otoconie augmente la densité de la membrane otolithique d'environ trois fois, ce qui la rend plus sensible à la position de la tête. Les stéréocils des cellules ciliées sont enveloppés dans la membrane de l'otolithe. Lorsque l'orientation de la tête est modifiée, les stéréocils des cellules ciliées sont déviés de leur position normale de repos, ce qui entraîne une excitation ou une inhibition des afférences vestibulaires. Ce principe est illustré à la figure 16.8.

Les récepteurs de l'utricule et du saccule signalent des accélérations linéaires comme celle de la gravité

Dans l'utricule, les cellules ciliées de la zone externe sont disposées de telle façon qu'elles sont excitées lorsque leurs stéréocils sont déviés vers le centre de la macule. Celles de la région centrale sont disposées dans le sens opposé (figure 16.7d). Dans le saccule, les cellules ciliées sont disposées de manière à être stimulées lorsque les stéréocils sont déviés vers les bords de la macule. Puisque les macules de l'utricule et du saccule sont disposées perpendiculairement les unes par rapport aux autres, elles se combinent pour signaler une accélération linéaire dans n'importe quelle direction. Contrairement aux canaux semi-circulaires qui signalent une accélération angulaire, l'utricule et le saccule transmettent en continu au cerveau des informations sur la position de la tête par rapport à la gravité. C'est important dans le contrôle de la posture et peut être illustré avec une plate-forme basculante. Un sujet aux yeux bandés est positionné sur le pivot. Lorsque la plate-forme est inclinée, les bras s'étendent et fléchissent afin de maintenir le niveau de la tête et de stabiliser le centre de gravité.

Résumé

L'utricule et le saccule signalent des accélérations linéaires telles que la gravité. Les deux organes sont disposés de manière à pouvoir signaler n'importe quelle position de la tête. Les informations provenant de l'utricule et du saccule jouent un rôle important dans le maintien de la position de la tête et une posture verticale.

16.5 Les voies nerveuses du système vestibulaire

Les connexions nerveuses des organes vestibulaires permettant les ajustements posturaux et oculomoteurs sont complexes et une esquisse de ces connexions est seulement présentée dans la figure 16.9. Les afférences des cellules ciliées envoient leurs axones au complexe nucléaire vestibulaire dans le tronc cérébral. Ces afférences envoient des collatérales aux noyaux cérébelleux et jouent un rôle crucial dans le maintien de l'équilibre. Les noyaux vestibulaires envoient des fibres vers la moelle épinière par l'intermédiaire des voies vestibulospinales latérales. Les informations provenant des propriocepteurs atteignent le complexe nucléaire vestibulaire par l'intermédiaire du tractus spino-vestibulaire. Les mouvements oculaires sont contrôlés par une projection antérieure vers la protubérance, qui relaie finalement les informations aux noyaux oculomoteurs qui agissent ensuite pour stabiliser l'image sur la rétine via les réflexes oculomoteurs décrits au chapitre 14.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

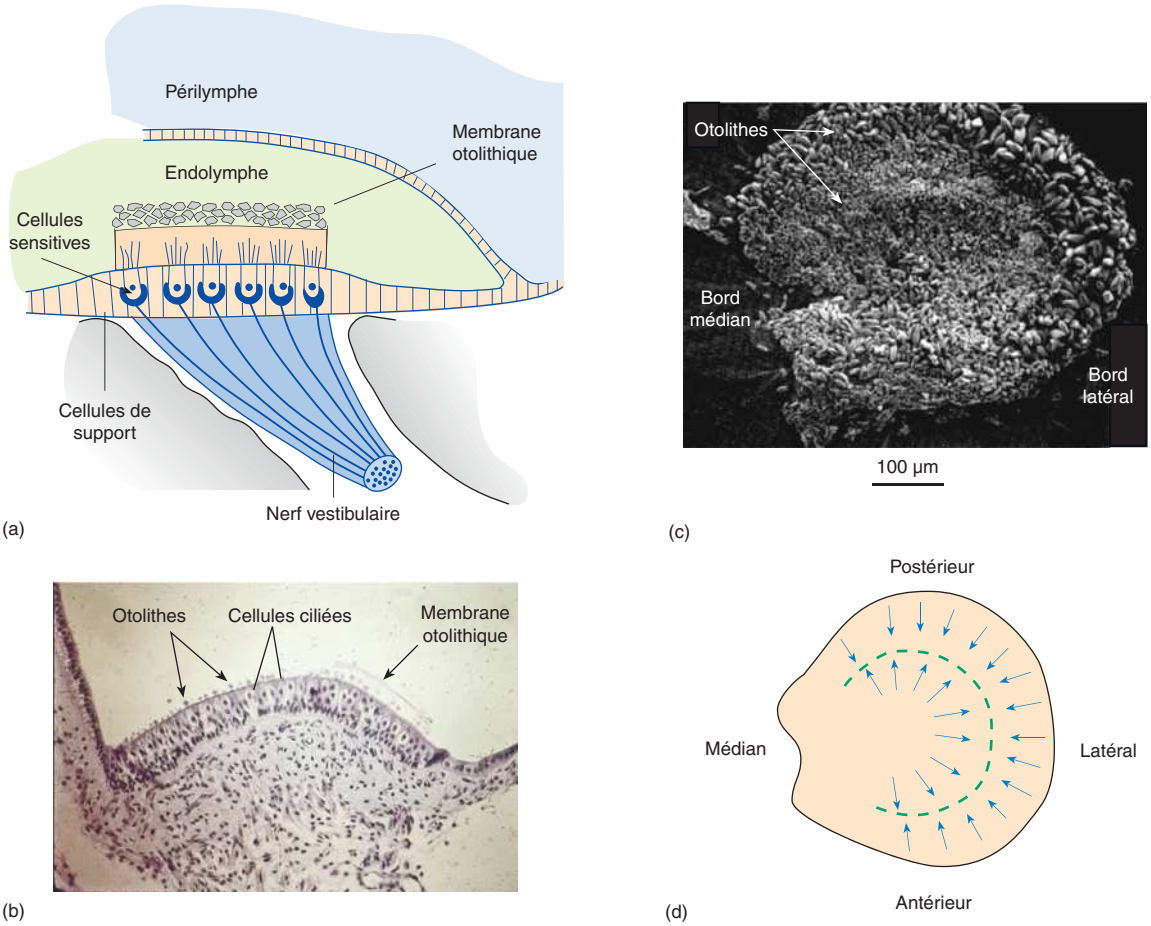


Figure 16.7 (a) Schéma de la structure de l'épithélium sensoriel du saccule et de l'utricule. (b) Coupe à travers l'épithélium sensoriel de l'utricule. Une grande partie de la membrane otolithique gélatineuse a été perdue lors de la préparation de l'échantillon, mais de petits cristaux de carbonate de calcium (otolithes ou otoconies) peuvent être vus noyés dans sa surface. (c) Micrographie électronique à balayage de la macule de l'utricule d'une souris. Noter que les plus gros cristaux sont situés sur les zones externes de l'épithélium sensoriel. (d) Schéma montrant la sensibilité directionnelle des cellules ciliées de la macule (c'est-à-dire leur polarisation morphologique). (Adapté de plusieurs sources. Partie (c) d'après H.N.P.M. Sondag et al. (1995) *Acta Otolaryngologica* (Stockholm) 115, 227–30. © The Institute of Materials, Minerals and Mining ; reproduit avec l'autorisation de Taylor & Francis Ltd., www.tandfonline.com, au nom de l'Institute of Materials, Minerals and Mining.)

16.6 Troubles du système vestibulaire

Le système vestibulaire est concerné dans le maintien de notre posture et la stabilisation du champ visuel sur la rétine. Les personnes ayant des dommages unilatéraux du système vestibulaire ont l'impression de tourner et des **vertiges** ; elles peuvent également avoir des mouvements oculaires anormaux. Le vertige est une illusion désorientante dans laquelle le patient sent que lui ou son environnement bougent même s'ils sont, en fait, tous les deux stationnaires. Par exemple, le patient peut avoir l'impression d'être tiré d'un côté par une force invisible, ou le sol peut sembler s'incliner ou couler. Au début, ces patients ont de la difficulté à maintenir leur équilibre mais finissent par apprendre à compenser ce trouble. En revanche, si le système vestibulaire est endommagé des deux côtés (par exemple en raison des effets ototoxiques de certains antibiotiques), les sujets atteints ignorent qu'ils ont un déficit sensoriel. Ils sont capables de se tenir debout, marcher et courir d'une manière apparemment normale. Cependant, s'ils ont les yeux bandés, ils deviennent incertains sur leur posture et tomberont si on leur demande de marcher sur une surface souple, comme un matelas. Un sujet normal n'aurait pas une telle difficulté.

Le nerf vestibulaire a un niveau basal d'activité qui signale que les cellules ciliées des canaux semi-circulaires sont dans leur position de repos. La rotation de la tête déclenche des signaux qui dépendent de l'angle et de la direction du mouvement, et les yeux se déplacent pour stabiliser la direction du regard (voir figure 16.5). Si, cependant, il y a une anomalie des canaux

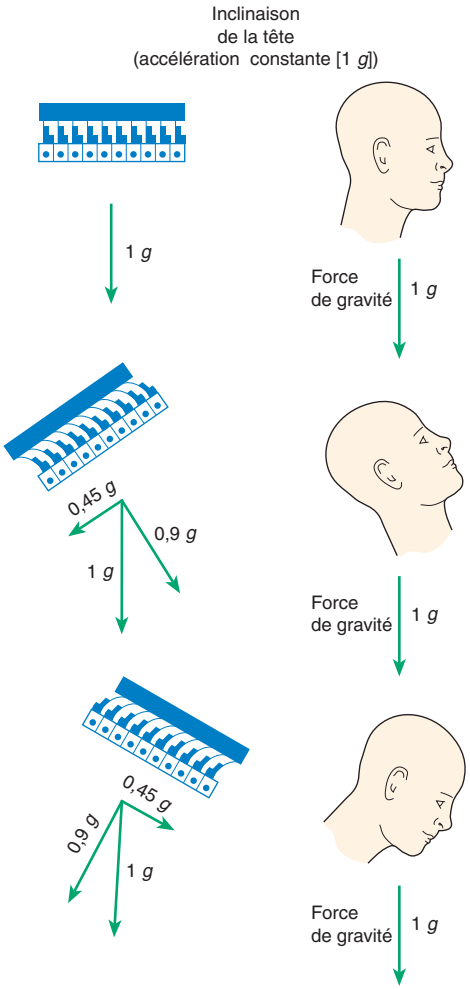


Figure 16.8 Schéma du déplacement de la membrane otolithique de l'utricule pour montrer comment les stéréocils de la cellule ciliaire sont déplacés lors des mouvements d'inclinaison de la tête. (D'après la fig. 16.10 d'A.J. Benson, dans H.B. Barlow, J.D. Mollon (eds) (1982) *The Senses*. Cambridge University Press, Cambridge. Reproduit avec autorisation.)

semi-circulaires, les signaux des divers récepteurs seront déséquilibrés et cela entraînera des mouvements oculaires anormaux. En effet, les lésions vestibulaires sont caractérisées par un nystagmus persistant (voir chapitre 14) qui est évident même lorsque la tête est immobile.

L'étude des réflexes vestibulo-oculaires est utile dans le diagnostic d'un trouble vestibulaire. La stimulation calorique du canal horizontal est généralement utilisée. La tête est inclinée de 60° vers l'arrière de sorte que le canal horizontal est dans le plan vertical. Ensuite, le canal auditif est rincé à l'eau chaude. La chaleur du canal auditif est dirigée vers le canal semi-circulaire horizontal, ce qui provoque des courants convectifs qui provoquent une déflexion de la cupule entraînant un nystagmus. Le test peut facilement être répété de l'autre côté pour déterminer si un canal est

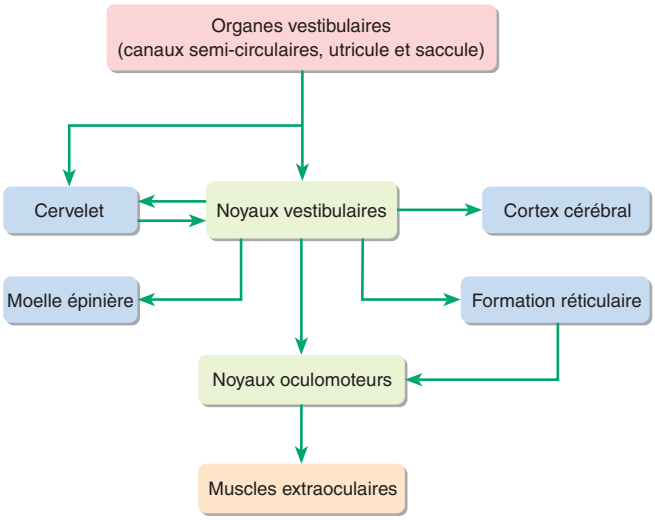


Figure 16.9 Schéma illustrant les principales connexions neuronales du système vestibulaire.

défectueux. Ce test est également l'un des nombreux qui sont utilisés pour établir une mort cérébrale chez un patient comateux.

La surproduction d'endolymphe peut entraîner une affection appelée **maladie de Ménière** qui affecte à la fois l'audition et l'équilibre. Il y a une perte de sensibilité aux sons de basse fréquence, accompagnée d'épisodes de vertige ou de vertiges qui peuvent être si graves que la victime est incapable de se tenir debout. Ces vertiges sont souvent accompagnés de nausées et de vomissements. Puisque le labyrinthe est affecté, il y a aussi un nystagmus vestibulaire pathologique.

La **labyrinthite** (également appelée otite interne ou névrite vestibulaire) est une inflammation de l'oreille interne qui affecte les organes vestibulaires. Elle est associée à des vertiges, des nausées et des vomissements. Il peut également y avoir une perte auditive, des acouphènes (voir chapitre 15) et un nystagmus. La cause est souvent inconnue, mais on pense que près de la moitié des cas sont causés par une infection virale du nez, de la bouche ou des voies respiratoires.

Le **mal des transports** n'est pas dû à des dommages du système vestibulaire mais est plutôt causé par un conflit entre les informations provenant du système vestibulaire et celles provenant d'autres systèmes sensoriels tels que la vision et la proprioception. En effet, les sujets présentant des lésions bilatérales du système vestibulaire ne semblent pas souffrir du mal des transports.

Résumé

Une lésion du système vestibulaire entraîne une sensation de rotation et de vertige. Les patients ont du mal à maintenir leur équilibre et trouvent difficile de marcher sur des surfaces accidentées. Les causes communes sont la maladie de Ménière et la labyrinthite.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Liste des termes et concepts clés

Système vestibulaire et contrôle de l'équilibre

- Le système vestibulaire de chaque côté de la tête comprend trois canaux semi-circulaires et deux chambres, l'utricule et le saccule.
- Les trois canaux semi-circulaires sont disposés à angle droit l'un par rapport à l'autre, tandis que l'utricule et le saccule sont disposés horizontalement et verticalement respectivement.
- Les récepteurs vestibulaires sont des cellules ciliées qui ont des orientations spécifiques dans chacun des organes vestibulaires. L'innervation se fait par la branche vestibulaire du nerf crânien vestibulocochléaire (VIII).
- Les canaux semi-circulaires sont disposés de façon à pouvoir détecter le mouvement angulaire de la tête.
- L'information issue des canaux semi-circulaires est utilisée pour contrôler les mouvements oculaires via les réflexes vestibulo-oculaires, dont le rôle est de stabiliser le champ visuel sur la rétine.
- L'utricule et le saccule signalent des accélérations linéaires telles que la gravité.
- Les informations provenant de l'utricule et du saccule jouent un rôle important dans le maintien de la posture.

Lectures recommandées

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2016. Neurosciences : à la découverte du cerveau, 4e éd. Pradel, Paris.

Berthoz, A., 1997. Le sens du mouvement. Odile Jacob, Paris.

Bouisset, S., 2002. Biomécanique et physiologie du mouvement. Masson, Paris.

Felten, D., 2011. Atlas de neurosciences humaines de Netter. Neuroanatomie-neurophysiologie, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Kahle, W., Frotscher, M., 2015. Atlas de poche d'anatomie. Tome 3 : Système nerveux et organes des sens. Flammarion Médecine-Sciences, Paris.

Massion, J., 1997. Cerveau et motricité : Fonctions sensori-motrices. PUF, Paris.

Vibert, J.F., Sebille, A., Lavallard-Rousseau, M.C., Mazières, L., Boureau, F., 2011. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Articles de revues

Angelaki, D.E., Cullen, K.E., 2008. Vestibular system : The many facets of a multimodal sense. Annual Review of Neuroscience **31**, 125–150.

Proske, U., Gandevia, S.C., 2012. The proprioceptive senses : Their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiological Review **92**, 1651–1697.

CHAPITRE 17

Les sens chimiques – olfaction et gustation

Sommaire

17.1 Introduction 269

17.2 Le sens de l'odorat (olfaction) 269

17.3 Le sens du goût (gustation) 272

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- L'anatomie du système olfactif
- Le fondement cellulaire de la transduction olfactive
- Les principales voies nerveuses olfactives
- La distribution des récepteurs du goût dans la cavité buccale et l'œsophage supérieur
- La structure des papilles gustatives
- Les cinq modalités du goût et leurs mécanismes de transduction
- Les voies afférentes du goût

17.1 Introduction

Les sens chimiques que sont l'odorat (ou **olfaction**) et le goût (ou **gustation**), sont parmi les réponses les plus fondamentales des animaux supérieurs à leur environnement. Chacun joue un rôle distinct dans la survie : l'odorat permet d'évaluer les aliments – que le fruit soit mûr et propre à la consommation, ou qu'un aliment soit pourri et impropre à la consommation – alors que le sens du goût joue un rôle vital quand la nourriture est dans la bouche. Cela est particulièrement important à la fois dans la sélection des aliments nutritifs et dans l'évitement des poisons. Les mêmes considérations s'appliquent aux humains, où le sens de l'odorat et celui du goût jouent un rôle significatif dans la jouissance de la nourriture. En effet, le goût de la nourriture est profondément perturbé lorsque l'odorat est temporairement altéré lors d'un rhume sévère.

Ce chapitre traite d'abord de la classification des différentes odeurs avant de décrire la base cellulaire du sens de l'odorat. Ensuite, seront abordées la physiologie des récepteurs du goût et les voies centrales impliquées dans les sensations gustatives.

17.2 Le sens de l'odorat (olfaction)

L'odorat joue un rôle crucial dans le comportement de nombreux mammifères, notamment en attirant un partenaire, en revendiquant et en défendant son territoire. Bien que la plupart des comportements des primates, y compris celui des humains, soient davantage influencés par les informations visuelles et auditives que par l'odorat, le sens de l'odorat des primates n'est pas un sens résiduel mais est bien développé. La différence de sensibilité olfactive entre les primates et les animaux tels que les chiens reflète le plus petit nombre de récepteurs olfactifs et la plus petite proportion du cerveau consacrée à l'olfaction. Néanmoins, une grande partie du cerveau des primates est consacrée au sens de l'odorat, et les êtres humains sont capables de distinguer entre les odeurs de plusieurs milliers de substances différentes. Comme les odeurs sont détectées par les récepteurs situés seulement en haut de la cavité nasale, on pense que seules quelques molécules sont nécessaires pour exciter un récepteur olfactif individuel.

Les odeurs des produits alimentaires et des matériaux de tous les jours, comme le cuir, sont un mélange complexe de nombreuses odeurs distinctes ; la capacité de les distinguer est le fruit d'une expérience quotidienne. La réaction d'un individu à une odeur est inévitablement subjective. Celle-ci provoque souvent une réponse émotionnelle, reflétant le plaisir ou le dégoût qui peut dépendre du contexte. Par exemple, l'odeur de la végétation en décomposition est inacceptable dans un réfrigérateur ou une cuisine ; elle peut être parfaitement acceptable (mais pas nécessairement agréable) près d'un tas de compost ou d'un marais.

Classification des odeurs

Bien qu'il n'y ait pas de classification généralement acceptée, certaines autorités regroupent les odeurs en sept catégories ou plus,

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

telles que florales, fruitées, terreuses (par exemple compost de champignons), médicinales (par exemple désinfectantes), moites, pourries et piquantes. Certaines régularités peuvent être notées. Les substances contenant des groupes thiol (–SH ; connus sous le nom de thiols ou de mercaptans) ont toutes des odeurs désagréables et peuvent être détectées à de très faibles concentrations. Par exemple, le sulfure d'hydrogène et le méthylmercaptan peuvent être détectés à des concentrations étonnamment faibles, autour de 0,001 partie par million. La plupart des autres substances odorifférantes ne peuvent être détectées qu'à des concentrations plus élevées. Il n'y a cependant pas de relation simple entre structure chimique et odeur ; ainsi, l'acide acétique (CH_3COOH – constituant principal du vinaigre) est piquant, l'acide propionique (CH_3CH_2COOH) dégage une odeur désagréable plutôt piquante, tandis que l'odeur de l'acide butyrique ($CH_3CH_2CH_2COOH$) n'est pas piquante mais ressemble à l'odeur corporelle.

C'est une expérience commune que certaines odeurs deviennent de moins en moins détectables lorsque leur présence est continue. Cela reflète une adaptation du système olfactif. Une absence totale de l'odorat est appelée **anosmie**. Certaines personnes peuvent être anosmiques pour une odeur particulière – **anosmie spécifique**. Par exemple, certains individus sont insensibles à l'odeur sudorale et désagréable de l'acide isobutyrique. D'autres (environ un sur mille) ne peuvent pas sentir le butylmercaptan – une composante de l'odeur piquante émise par une mouffette. Beaucoup d'autres exemples d'anosmie spécifique existent et reflètent la composition génétique différente de chaque individu.

Le seuil de concentration pour la détection d'une odeur donnée varie considérablement d'une personne à l'autre. De plus, la concentration à laquelle une odeur peut être identifiée est toujours plus élevée (parfois plusieurs fois plus élevée) que le seuil auquel elle peut être détectée (tableau 17.1). La reconnaissance des odeurs est compliquée par le fait que les caractéristiques de certaines odeurs sont influencées par la présence des autres. De plus, les caractéristiques de certaines odeurs telles que les parfums changent avec leur concentration dans l'air.

Système olfactif périphérique

L'organe sensoriel de l'odorat est l'**épithélium olfactif**, qui se trouve dans la cavité nasale au-dessus des cornets nasaux. Il a une surface de 2 à 3 cm^2 de chaque côté et est recouvert d'une couche de mucus sécrétée par les glandes de Bowman, qui se trouvent sous la couche épithéliale (figure 17.1). L'épithélium olfactif est pseudostratifié (voir chapitre 4) et se compose de cellules réceptrices sensorielles entourées de cellules de soutien. Les humains ont environ 10 millions de cellules sensorielles olfactives, qui sont réputées être constamment renouvelées. Les cellules sensorielles sont des neurones bipolaires. Elles ont une dendrite qui a une expansion au-dessus de la surface épithéliale qui est densément couverte de cils sensoriels. Leurs axones sont amyélinisés et s'agrègent en faisceaux pour former le

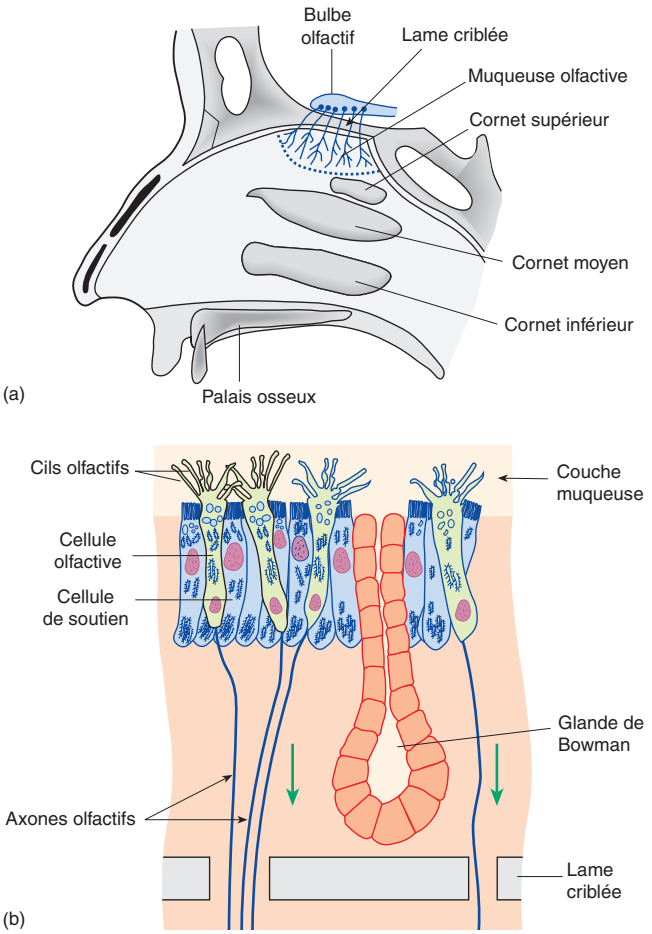


Figure 17.1 Vue en coupe du nez pour montrer l'emplacement (a) et l'arrangement détaillé de l'épithélium olfactif (b).

Tableau 17.1 Seuils de concentration pour la détection et la reconnaissance de quelques odeurs

Composé	Seuil de détection des odeurs (ppm v/v)	Seuil de reconnaissance (ppm v/v)	Caractéristiques des odeurs
Acétaldéhyde	0,067	0,21	Fruité, âcre
Ammoniac	17	37	Âcre, irritant
Chlorine	0,080	0,31	Âcre
Di-isopropyl amine	0,13	0,38	Poisson
Mercaptan éthylique	0,0003	0,001	Chou pourri
Sulfure d'hydrogène	0,0005	0,0047	Œuf pourri
Methylmercaptan	<0,0005	0,0010	Chou pourri
Scatole	0,001	0,050	Fécal et nauséeux
Dioxyde de soufre	2,7	4,4	Âcre, irritant

premier nerf crânien, le nerf olfactif (I), avant de passer à travers la lame criblée de l'os ethmoïde et de se diriger vers les bulbes olfactifs. Les odeurs peuvent atteindre les cellules sensorielles olfactives par l'intermédiaire de l'air inhalé (voie directe ou orthonasale) ou de l'arrière de la cavité buccale (voie rétronasale). Cette dernière est la voie principale par laquelle le processus complexe d'appréciation de la nourriture se produit une fois qu'elle est dans la bouche.

La transduction olfactive dépend de l'activation de protéines G spécifiques liées à des récepteurs

La transduction olfactive dépend de l'activation de récepteurs spécifiques liés à une protéine G. Pour exciter un neurone sensoriel olfactif, une substance doit être à la fois volatile et capable de se dissoudre dans la couche de mucus qui recouvre l'épithélium olfactif. Les substances odorantes solubles dans l'eau peuvent facilement diffuser vers les récepteurs sensoriels, tandis que les molécules hydrophobes sont liées à des protéines spécialisées dans la liaison aux substances odorantes qui facilitent leur diffusion dans la couche de mucus. Les odeurs qui se sont dissoutes dans le mucus peuvent alors activer leurs récepteurs olfactifs appropriés sur les cils des cellules sensorielles. Il est très probable que chaque cellule sensorielle n'exprime qu'un seul type de récepteur olfactif, bien que des expériences électrophysiologiques aient montré que les neurones sensoriels individuels répondent à plus d'un odorant. Néanmoins, un neurone sensoriel est généralement excité au mieux par une odeur spécifique.

Il est maintenant évident que les mammifères ont plus d'un millier de gènes pour les protéines réceptrices olfactives et qu'environ 300 à 400 d'entre eux sont exprimés sur les cils olfactifs des neurones sensoriels olfactifs humains. Chaque protéine du récepteur olfactif est couplée à une protéine G qui active l'adénylate cyclase. Ainsi, lorsqu'une molécule odorante est liée à une molécule réceptrice appropriée, la concentration intracellulaire d'AMP cyclique augmente dans la cellule réceptrice. Cette augmentation de l'AMP cyclique ouvre un canal dépendant d'un nucléotide cyclique, canal qui est sélectif vis-à-vis des cations et permet aux ions sodium et calcium d'entrer dans la cellule (figure 17.2). Lorsque les ions calcium entrent dans la cellule, le calcium intracellulaire s'élève et active un canal chlore dépendant du calcium. Les neurones sensoriels olfactifs ont un taux exceptionnellement élevé en chlorure intracellulaire et leur potentiel d'équilibre est de +12 mV. Donc une augmentation de la conductance du chlore augmentera la dépolarisation d'un neurone sensoriel olfactif, contrairement à la plupart des neurones où ce processus inhibe la dépolarisation (voir chapitre 7). Si la dépolarisation atteint le seuil de génération des potentiels d'action, un potentiel d'action se propagera au bulbe olfactif.

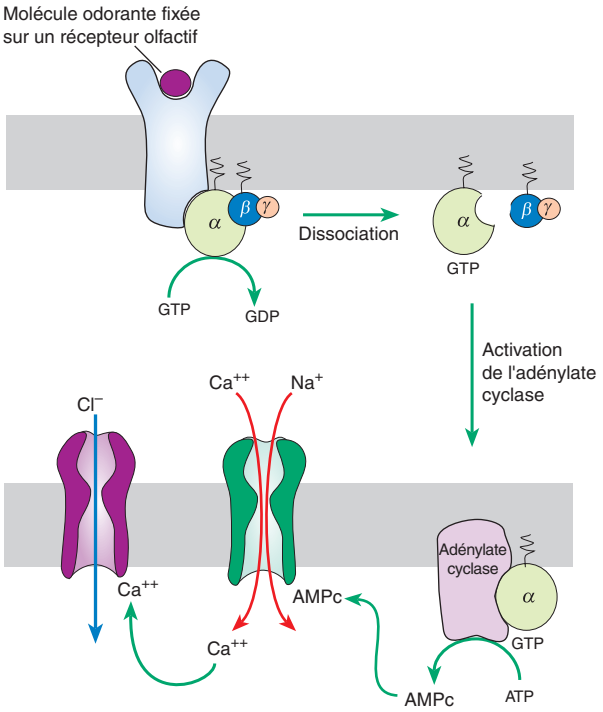


Figure 17.2 Processus de transduction dans un cil olfactif. Quand une molécule d'une substance odorante se lie à un récepteur approprié, elle active une protéine G qui se dissocie ensuite, libérant sa sous-unité α. À son tour, la sous-unité α active l'adénylate cyclase liée à la membrane, qui catalyse ensuite la formation d'AMP cyclique. L'AMP cyclique ouvre un canal ionique sélectif pour les cations, ce qui conduit à la dépolarisation du neurone sensoriel. Lorsque les ions calcium pénètrent dans la cellule via le canal ionique, le calcium intracellulaire augmente et cela active un canal chlore dépendant du calcium qui augmente encore la dépolarisation et la génération de potentiels d'action par le neurone sensoriel olfactif.

Voies olfactives centrales

Chez la plupart des vertébrés, les bulbes olfactifs sont une excroissance proéminente du prosencéphale. Chez les humains, les bulbes olfactifs et les régions associées du cerveau sont moins saillants et sont situés à l'avant du cerveau sous le lobe frontal, de chaque côté de la ligne médiane (figure 17.3).

Les axones olfactifs se terminent dans les régions superficielles du bulbe olfactif dans des structures sphériques de 100 à 200 µm de diamètre appelées **glomérules olfactifs**. Dans le cerveau humain,

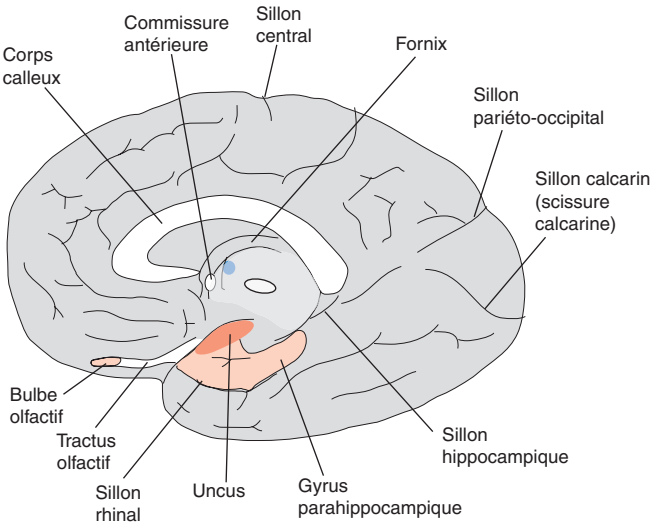


Figure 17.3 Coupe sagittale médiane du cerveau avec le tronc cérébral enlevé pour montrer la région olfactive de l'hémisphère droit sur la face médiane du lobe temporal. Le cortex olfactif primaire est situé dans l'uncus, ici représenté en rouge. La zone environnante, en rouge clair, est la zone entorhinale qui reçoit également des informations olfactives.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

chaque bulbe olfactif contient environ 600 de ces glomérules qui sont formés par les terminaisons ramifiées des fibres nerveuses olfactives et les terminaisons apicales des cellules mitrales avec lesquelles ils établissent un contact synaptique. Les cellules mitrales envoient alors leurs axones vers d'autres parties du cerveau. L'information olfactive parvient donc directement au cerveau sans passer par un ganglion périphérique.

En plus des cellules mitrales, qui sont les neurones de second ordre du système olfactif, les bulbes olfactifs ont divers interneurones impliqués dans le traitement de l'information olfactive. Ceux-ci comprennent des cellules plexiformes, des cellules périglomérulaires et des cellules granulaires. Les cellules mitrales sont la principale sortie du bulbe olfactif et envoient les axones vers d'autres parties du cerveau via le tractus olfactif ipsilatéral et vers le cortex olfactif controlatéral par la commissure antérieure (figure 17.4). Les expériences électrophysiologiques et d'imagerie montrent, toutes les deux, que les récepteurs olfactifs sensibles aux odeurs similaires envoient leurs axones à un sous-ensemble distinct de glomérules, où ils font des contacts synaptiques avec les interneurones du bulbe olfactif. Cela suggère que les glomérules olfactifs individuels peuvent répondre sélectivement à des types particuliers d'odeur.

La plupart des fibres du tractus olfactif se terminent dans le cortex du côté médial du lobe temporal dans une zone appelée **uncus** et dans une structure sous-corticale appelée **amygdale**, qui fait partie du **système limbique**. Ici, les signaux olfactifs jouent un rôle dans l'établissement des émotions, des motivations et de la mémoire (voir chapitre 18). Les atteintes de l'uncus peuvent entraîner des crises épileptiques qui sont souvent précédées d'hallucinations olfactives désagréables.

Ces zones du cortex qui reçoivent des fibres du tractus olfactif sont appelées cortex olfactif primaire. Il est probable que cette région et ses environs soient celles où la conscience des stimuli olfactifs se manifeste. De plus, les informations olfactives atteignent les lobes frontaux via le thalamus. En plus de se projeter vers l'amygdale et d'autres structures du système limbique, les fibres nerveuses transportant des informations olfactives atteignent aussi l'hypothalamus, où elles peuvent jouer un rôle important dans la régulation de l'apport alimentaire.

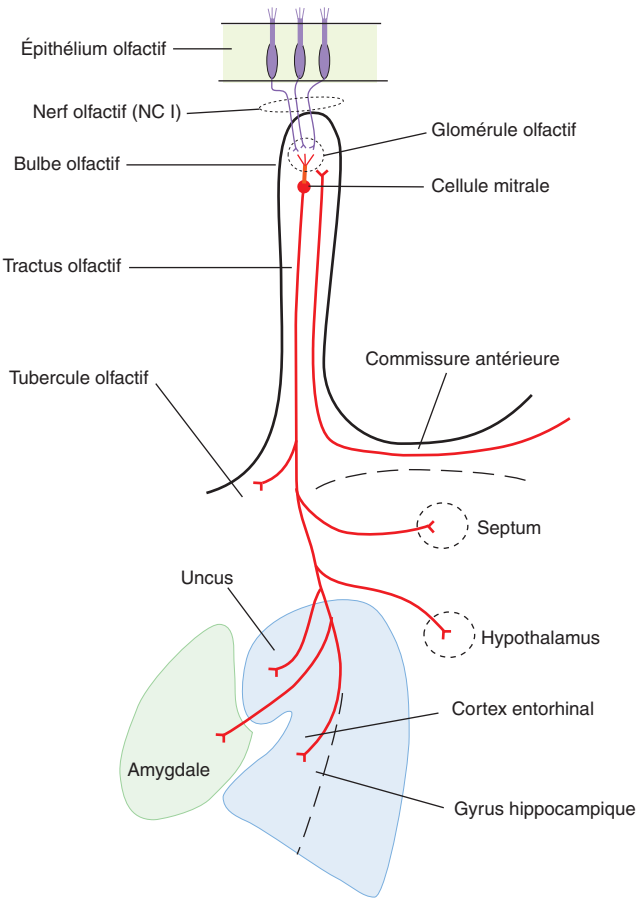


Figure 17.4 Représentation schématique des principales voies olfactives. Noter la large distribution des afférences olfactives.

Résumé

Les récepteurs de l'odorat sont situés dans l'épithélium sensoriel au-dessus du troisième cornet nasal. Les récepteurs olfactifs sont des neurones bipolaires dont la dendrite apicale se termine par des cils sensoriels où se trouvent les récepteurs olfactifs. La transduction olfactive implique la liaison d'une molécule odorante à une protéine réceptrice. Une fois que l'odorant est lié, le récepteur active une cascade de protéines G qui entraîne une augmentation de l'AMP cyclique et la dépolarisation des neurones sensoriels primaires.

Les neurones sensoriels envoient leurs axones aux bulbes olfactifs en faisceaux qui forment le nerf olfactif (I) et établissent des contacts synaptiques avec les neurones olfactifs du second ordre, les cellules mitrales, dans les glomérules du bulbe olfactif. Les cellules mitrales se projettent dans l'uncus du lobe temporal et dans l'amygdale, qui fait partie du système limbique.

17.3 Le sens du goût (gustation)

Le goût joue un rôle important dans la survie. Il joue un rôle crucial dans la régulation de notre appétit et aide à éviter les poisons. Contrairement au sens de l'odorat, le sens du goût exige que la nourriture soit d'abord ingérée avant de pouvoir être goûtée ; alors seulement, ses qualités peuvent être déterminées. Les récepteurs sensoriels du goût, les papilles gustatives, se trouvent principalement sur la langue et dispersés autour de la cavité buccale. Un plus petit nombre d'entre eux sont également présents dans l'épithélium du voile du palais (palais mou), de l'épiglotte et du pharynx. Bien que la langue soit l'organe principal du goût, elle a d'autres fonctions importantes comme aider à former les sons de la parole, aider la mastication en positionnant la nourriture dans la bouche et la formation de bolus avant d'avaler. Sur toute la surface de la langue, il y a de petites saillies appelées **papilles** qui lui donnent sa rugosité. Quatre types différents de papilles peuvent être identifiés : filiformes, foliées, fongiformes et circumvallées (caliciformes). Les papilles filiformes (les plus nombreuses) n'ont pas de bourgeons gustatifs et ne jouent aucun rôle dans la sensation de goût. On pense qu'elles sont importantes pour positionner la nourriture sur la

langue pendant la mastication et la déglutition. Les **bourgeons gustatifs** se trouvent sur les papilles foliées, fongiformes et circumvallées (figure 17.5).

Il y a cinq modalités de base du goût

Il y a cinq modalités distinctes du goût : salé, aigre, doux, amer et umami (goût d'acides L-aminés tels que le glutamate). D'autres qualités de goût ont été décrites, telles que les goûts gras et métalliques, mais il n'y a pas de preuve claire qu'elles proviennent de récepteurs spécifiques. Ces différentes modalités remplissent des fonctions quelque peu différentes. Les sensations sucrées et umami permettent la sélection d'aliments nutritifs. Le sel est essentiel pour le fonctionnement normal du corps et le désir de sel fait partie de la régulation de l'équilibre sodique. Les sensations amères et aigres sont souvent aversives – la plupart des substances au goût amer sont des poisons, tandis que les aliments contaminés ont souvent un goût aigre. La complexité du goût des aliments provient en partie des sensations mixtes provenant de la stimulation des différentes modalités du goût, mais surtout de la stimulation supplémentaire des récepteurs olfactifs.

Chez les humains (mais pas chez certains autres mammifères), toutes les régions de la langue sont sensibles aux cinq modalités du goût, bien qu'il existe de petites différences régionales dans la sensibilité seuil entre elles. Seule la surface supérieure (dorsale) de la langue est insensible aux sensations gustatives spécifiques (voir figure 17.5).

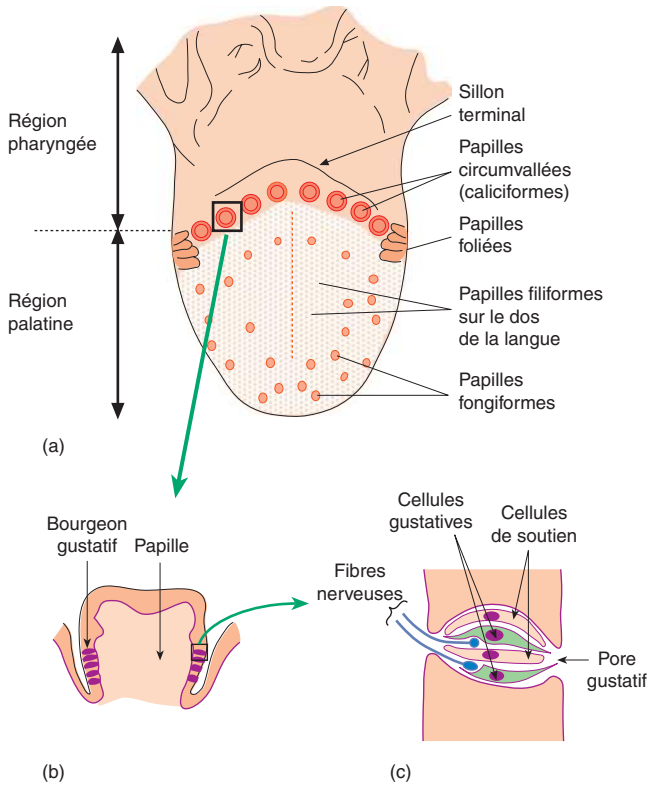


Figure 17.5 (a) Régions de la langue et répartition des différentes sortes de papilles. (b) Vue en coupe d'une papille circumvallée, montrant l'emplacement des bourgeons gustatifs. (c) Structure d'un seul bourgeon gustatif ; les cellules gustatives sont colorées en vert.

Structure des bourgeons gustatifs

Chaque bourgeon gustatif est situé juste en dessous de l'épithélium de surface et consiste en un groupe de cellules gustatives et de cellules de soutien (figure 17.6). Les cellules gustatives ont des microvillosités sur leur surface apicale, visibles au microscope optique comme des « poils du goût », qui communiquent avec la surface de la muqueuse par une petite ouverture appelée **pore gustatif**. Les régions basales des cellules gustatives de la langue

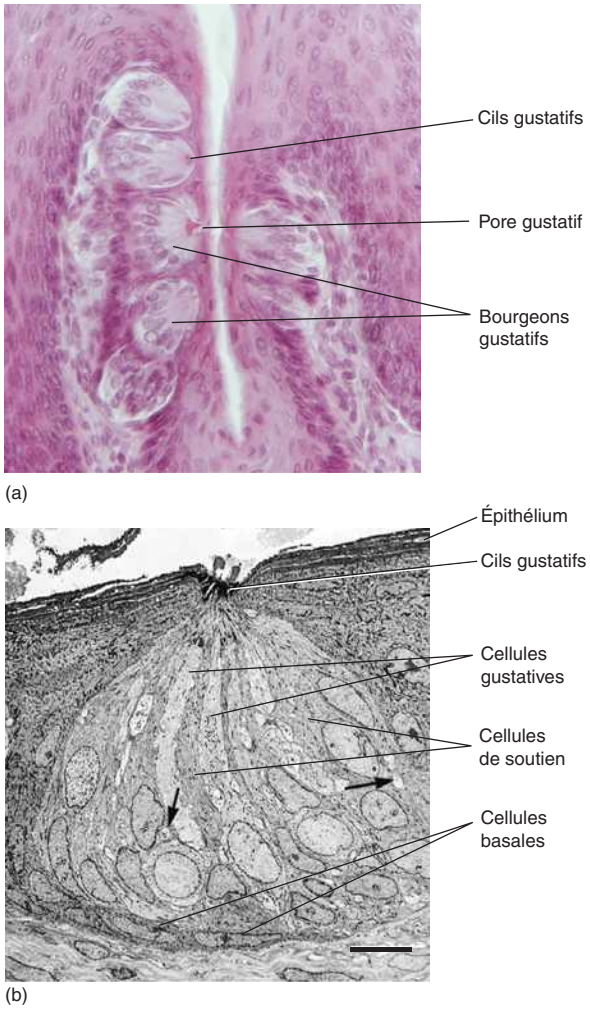


Figure 17.6 (a) Coupe des papilles foliées montrant l'emplacement des bourgeons gustatifs. Les microvillosités sont fortement colorées et se projettent à travers une petite ouverture dans l'épithélium de surface (un pore gustatif) dans la gouttière entre les papilles adjacentes. Les fibres nerveuses gustatives ne sont pas visibles dans cette préparation. (b) Micrographie électronique d'un bourgeon gustatif dans une papille foliée. Les cellules gustatives sont légèrement colorées et entourées de cellules de support plus sombres. Les cellules basales qui prolifèrent pour renouveler les cellules gustatives peuvent être vues à la base du bourgeon gustatif. Les flèches indiquent les fibres nerveuses afférentes (fibres intragemmales). Barre d'échelle 10 µm. (Panneau (b) d'après la fig. 2a de N. Chaudhari, S.D. Roper (2010) The cell biology of taste. *The Journal of Cell Biology* 190, 285–96, Rockefeller University Press. Reproduit avec l'autorisation de Rockefeller University Press.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

sont innervées par des fibres afférentes des nerfs facial (VII) et glossopharyngien (IX). Celles du voile du palais, du pharynx et du haut de l'épiglotte sont innervées par le nerf vague (X). Les données actuelles suggèrent qu'il n'y a pas de correspondance une à une entre les cellules gustatives et les terminaisons nerveuses afférentes. De plus, une cellule gustative peut être desservie par plus d'une fibre afférente. Contrairement aux cellules réceptrices olfactives (qui sont des neurones bipolaires), les cellules gustatives sont des cellules épithéliales qui excitent les terminaisons nerveuses afférentes via des contacts synaptiques. Les cellules gustatives ont une demi-vie d'environ 10 jours et sont constamment renouvelées à partir des cellules basales à la base de chaque bourgeon gustatif.

Mécanismes de transduction

Les mécanismes de transduction pour chaque modalité de goût sont résumés à la figure 17.7. Les solutions qui sont salées activent les cellules du goût en ouvrant un canal ionique épithélial spécifique (ENaC) qui a une haute perméabilité aux ions sodium. Ce canal est activé par une augmentation de la concentration de sodium extracellulaire et peut être inhibé par la molécule diurétique épargnant le potassium, l'amiloride, chez la plupart des mammifères mais pas, semble-t-il, chez l'homme. L'ouverture de ce canal ionique dépolarise la cellule gustative, ce qui conduit à l'exocytose du neurotransmetteur par les cellules gustatives sur les fibres nerveuses afférentes du goût, ce qui les excite.

Les solutions acides sont toujours de faible pH. Les ions hydrogène entrent dans la cellule gustative soit directement, via un canal à protons, soit par dissociation à partir d'un acide organique faible. Cela conduit à l'acidification de l'intérieur de la cellule gustative, à la fermeture des canaux potassiques et à la dépolarisation de la membrane cellulaire. La dépolarisation ouvre des canaux Ca^{2+} voltage-dépendants qui déclenchent l'exocytose du neurotransmetteur par les cellules gustatives, provoquant l'excitation des fibres gustatives afférentes associées. Les neurotransmetteurs sécrétés par les cellules qui détectent le sel et les substances acides ne sont pas connus. Un

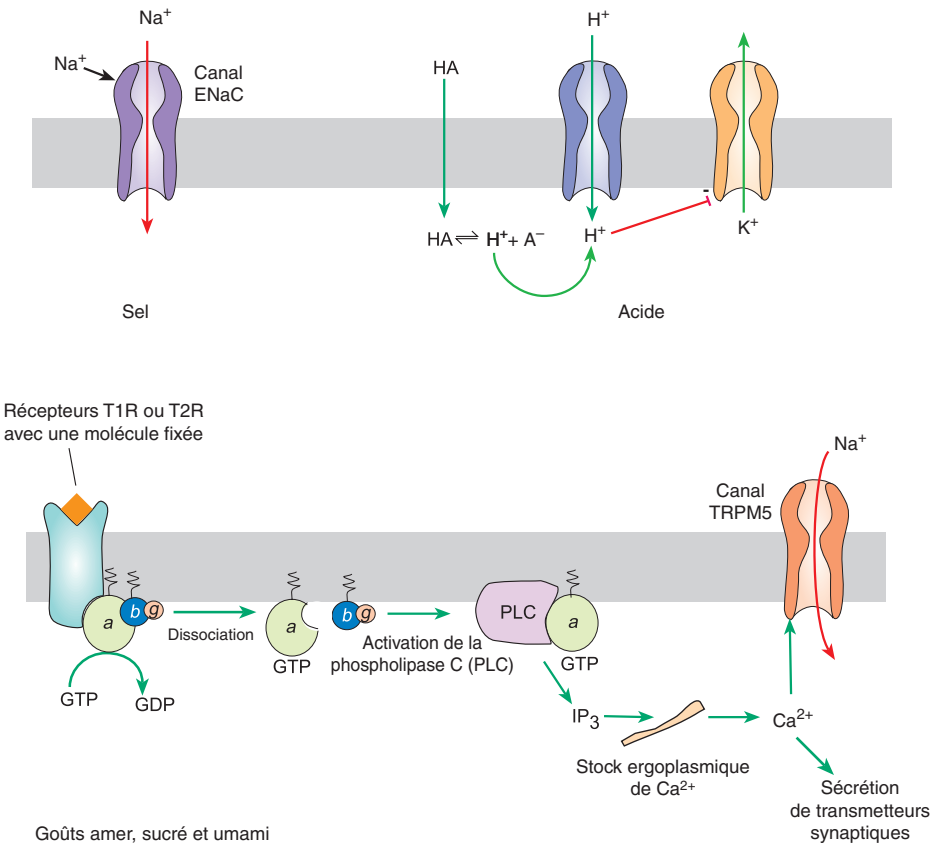


Figure 17.7 Résumé des mécanismes cellulaires permettant la détection de sensations gustatives spécifiques. Les cellules de goût sensibles au sel s'ouvrent en réponse à une augmentation de la concentration de chlorure de sodium sur leur surface apicale. Cela va directement dépolariser la cellule et déclencher la sécrétion de neurotransmetteur sur les terminaisons nerveuses afférentes. Les sensations d'acidité sont activées par une baisse du pH (acidité accrue). Les ions hydrogène des acides forts pénètrent dans la cellule gustative via un canal protonique dans la membrane apicale, tandis que les acides faibles traversent la membrane cellulaire à l'état neutre et se dissocient pour libérer les ions hydrogène une fois à l'intérieur de la cellule. Ceux-ci inhibent ensuite un canal potassique qui agit sur le potentiel de la membrane au repos, dépolarisant la membrane et ouvrant un canal calcique (non représenté) pour déclencher la sécrétion du transmetteur synaptique. Les cellules sensibles à l'amer, au sucré et à l'umami ont différents récepteurs couplés aux protéines G, mais utilisent la même voie de signalisation inositol-triphosphate pour libérer les ions calcium des réserves intracellulaires. Le calcium peut soit ouvrir un canal TRPM5 pour dépolariser la cellule, soit participer directement à l'initiation de la sécrétion du transmetteur.

certain nombre de transmetteurs différents sont associés à des bourgeons gustatifs, comprenant l'acétylcholine, l'ATP, la sérotonine (5-HT) et plusieurs peptides dont le rôle précis n'est pas encore clair.

Les goûts amers, sucrés et umami sont détectés par des récepteurs couplés aux protéines G spécifiques appartenant à deux familles appelées T1R et T2R. Les membres de la famille T1R agissent comme récepteurs pour les goûts sucrés et umami, tandis que ceux de la famille T2R servent de récepteurs pour les goûts amers. Ils activent tous la phospholipase C, et l'augmentation du calcium intracellulaire qui en résulte ouvre un canal ionique (TRPM5) qui dépolarise la cellule gustative pour provoquer la libération d'un transmetteur excitateur (probablement l'ATP) sur les afférences gustatives et provoquer l'excitation.

Alors que chaque cellule gustative répond à une modalité du goût, les enregistrements du nerf de la corde tympanique montrent que les fibres afférentes répondent à plus d'une modalité. Néanmoins, la réponse de ces fibres montre généralement une préférence pour une modalité de goût particulière. Ainsi, pour déterminer le goût d'une substance présente dans la bouche, le cerveau interprète vraisemblablement le modèle d'activité provenant de la population des cellules gustatives.

Voies afférentes du goût

Les deux tiers antérieurs de la langue envoient des fibres afférentes vers le SNC par la branche de la corde du tympan du nerf facial (VII), tandis que le tiers postérieur de la langue est desservi par le nerf glossopharyngien (IX). Les papilles gustatives des parois de la bouche et du voile du palais sont innervées par le nerf vague (X). Toutes les fibres du goût convergent vers la partie rostrale du noyau homolatéral du tractus solitaire (figure 17.8). L'information sur le goût est transmise à la région frontale du cortex par l'intermédiaire du thalamus, d'où elle se projette jusqu'au cortex insulaire, qui est situé en profondeur de la fissure latérale adjacente à la région somatosensorielle de la langue. Il n'y a pas de cartographie topographique des différentes sensations gustatives.

En plus des projections corticales principales, les sensations gustatives sont également transmises au pont, à l'hypothalamus latéral et à l'amygdale. Ces projections sous-corticales sont supposées jouer un rôle dans la régulation de l'appétit pour le sel et pour les aliments au goût sucré. Elles jouent aussi probablement un rôle dans l'aversion pour les substances au goût amer, dont beaucoup sont toxiques.

Le sens du goût joue un rôle important dans la régulation de l'activité motrice liée à l'ingestion de nourriture, y compris les mouvements de la bouche et de la langue, la salivation et la déglutition (voir chapitre 43). En cas de réactions aversives à la substance ingérée, les sensations gustatives provoquent d'autres réactions motrices, comprenant une salivation abondante, vraisemblablement pour diluer les poisons ingérés, ainsi que la toux et le blocage de la respiration (apnée). Toutes ces réponses sont coordonnées par des neurones dans le tronc cérébral, en particulier le noyau ambigu et le noyau du tractus solitaire. Les sensations gustatives jouent également un rôle dans la régulation de la sécrétion gastrique et de la sécrétion d'enzymes et d'insuline par le pancréas.

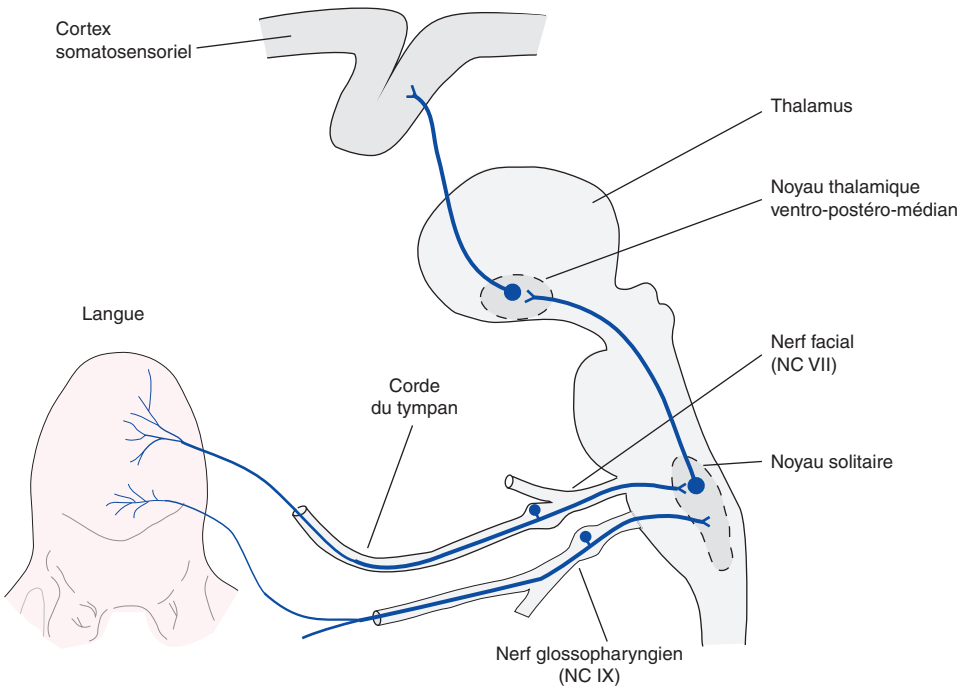


Figure 17.8 Représentation schématique des voies nerveuses véhiculant des informations sur le goût à partir de la langue. Les bourgeons gustatifs sur les deux tiers antérieurs de la langue sont innervés par le nerf lingual (une branche du nerf facial, nerf crânien VII) et atteignent le tronc cérébral par l'intermédiaire de la corde du tympan et du ganglion géniculé. Les papilles gustatives du tiers postérieur de la langue sont innervées par des fibres du nerf glossopharyngien (IX), dont les corps cellulaires se trouvent dans le ganglion inférieur du nerf glossopharyngien (ganglion pétreux). Les bourgeons gustatifs sur le voile du palais et sur la surface supérieure de l'épiglotte sont innervés par le nerf vague (X, non représenté) et atteignent le tronc cérébral par le ganglion inférieur du nerf vague.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Résumé

Il existe cinq principales modalités de goût : salé, aigre, doux, amer et umami. Les récepteurs du goût se trouvent principalement sur l'épithélium de la langue mais d'autres sont dispersés autour de la cavité buccale, du pharynx et de l'épiglotte. Leurs fibres nerveuses afférentes atteignent le tronc cérébral via les nerfs facial, glossopharyngien et vague.

Chaque cellule gustative répond préférentiellement à une modalité de goût, mais les fibres nerveuses afférentes par lesquelles elles sont innervées ont tendance à répondre à plus d'une modalité gustative. Il apparaît donc que, comme dans le système olfactif, une sensation gustative particulière est codée par le schéma d'information atteignant le cerveau. Le sens du goût est important dans la discrimination entre les différentes denrées alimentaires et dans la régulation de certaines sécrétions gastro-intestinales.

Liste des termes et concepts clés

Le sens de l'odorat

- Les sens chimiques sont l'olfaction (sens de l'odorat) et la gustation (sens du goût).
- Les récepteurs olfactifs sont situés dans l'épithélium au-dessus du troisième cornet nasal.
- Les protéines des récepteurs olfactifs sont situées sur les cils des neurones olfactifs.
- Les cellules réceptrices olfactives individuelles répondent à plus d'une odeur, de sorte que les odeurs spécifiques sont codées dans le modèle d'information qui atteint le cerveau.
- Chez de nombreux animaux, les stimuli olfactifs jouent un rôle important dans le comportement sexuel, bien que cela ne soit pas particulièrement évident chez les humains.

Le sens du goût

- Il existe cinq modalités de goût : salé, aigre, doux, amer et umami.
- Les récepteurs du goût se trouvent sur la langue et sont dispersés autour de la cavité buccale.
- Chaque cellule gustative répond préférentiellement à une modalité de goût, bien que d'autres modalités les excitent pour que, comme pour le système olfactif, le sens spécifique du goût soit codé dans le motif d'information atteignant le cerveau.
- Les récepteurs du goût sont innervés par des branches des nerfs facial, glossopharyngien et vague (nerfs crâniens VII, IX et X).
- Le sens du goût est important pour différencier les différentes denrées alimentaires et réguler certaines sécrétions gastro-intestinales.

Lectures recommandées

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2016. Neurosciences : à la découverte du cerveau, 4e éd. Pradel, Paris.

Felten, D., 2011. Atlas de neurosciences humaines de Netter. Neuroanatomie-neurophysiologie, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Kahle, W., Frotscher, M., 2015. Atlas de poche d'anatomie. Tome 3 : Système nerveux et organes des sens. Flammarion Médecine-Sciences, Paris.

Salesse, R., Gervais, R., 2012. Odorat et goût : De la neurobiologie des sens chimiques aux applications. Quae, Paris.

Vibert, J.F., Sebille, A., Lavallard-Rousseau, M.C., Mazières, L., Boureau, F., 2011. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Articles de revues

Dalton, R.P., Lomvardas, S., 2015. Chemosensory receptor specificity and regulation. Annual Review of Neurosciernce **38**, 331–349.

Liman, E.R., Zhang, Y.V., Montell, C., 2014. Peripheral coding of taste. Neuron **81**, 984–1000.

Spors, H., Albeanu, D.F., Murthy, V.N., Rinberg, D., Uchida, N., Wachowiak, M., Friedrich, R.W., 2012. Illuminating vertebrate olfactory processing. Journal of Neuroscience **32**, 14102–14108.

Zou, D.-J., Chesler, A., Firestein, S., 2009. How the olfactory bulb got its glomeruli : A just so story? Nature reviews neuroscience **10**, 611–618.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 18
Émotion, apprentissage et mémoire

Sommaire

18.1 Introduction 277
18.2 Fondement physiologique de l'émotion 277
18.3 Système limbique 278
18.4 Apprentissage et mémoire 282

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les états émotionnels et leur rôle dans le comportement
- Les structures du système limbique
- Le rôle de l'amygdale dans l'émotion
- Le rôle de l'hypothalamus dans l'émotion
- Les trois classes d'apprentissage :
  - simple apprentissage
  - apprentissage associatif
  - apprentissage complexe
- Les réflexes conditionnés : conditionnement passif et opérant
- Les mécanismes cellulaires de l'apprentissage
- Le rôle du lobe temporal dans la mémoire
- Les différents types de mémoire : mémoire déclarative et mémoire procédurale

18.1 Introduction

Le cerveau évalue les aspects du monde qui nous entoure afin que nous puissions ajuster notre comportement pour aider à notre survie. De plus, les êtres humains sont des créatures sociales qui apprécient la compagnie de leurs semblables, avec qui ils communiquent en utilisant les processus compliqués de la parole. Pour atteindre tout cela, il faut un certain niveau de connaissance de soi que nous appelons conscience. La façon dont une personne répond à une situation dépendra de nombreux facteurs, y compris ses expériences antérieures. Cela implique qu'il existe une mémoire des événements passés qui ne peut être acquise que par l'expérience, c'est-à-dire l'apprentissage. La prise en compte des processus physiologiques sous-jacents soulève de nombreuses questions : qu'est-ce que la conscience ? Comment formons-nous une représentation du monde extérieur ? Comment les souvenirs sont-ils formés et récupérés ? Comment déclenchent-ils des émotions ? Des régions spécifiques du cerveau sont-elles dédiées à des fonctions spécifiques, ou ces activités complexes sont-elles réparties dans l'ensemble de l'organe ? Ce chapitre et le suivant traitent des aspects neurophysiologiques de ces problèmes très complexes. Ce chapitre traite des processus neuronaux qui sous-tendent les phénomènes d'émotion, d'apprentissage et de mémoire. Le chapitre suivant traitera des fonctions spécifiques des hémisphères cérébraux, base de la parole et du langage. Il se termine par un bref exposé de la base physiologique des rythmes biologiques.

18.2 Fondement physiologique de l'émotion

Les expériences sont assimilées dans des souvenirs, qui peuvent être utilisés pour déterminer un plan d'action futur. En effet, des événements spécifiques déclenchent des émotions particulières qui déterminent souvent un comportement particulier.

Tous les mammifères montrent des signes d'émotions telles que l'agressivité, la peur et le plaisir. Ces émotions de base conduisent à des comportements qui servent à préserver la vie de l'individu ou à propager l'espèce. Alors que la simple observation ne peut donner aucune idée des qualités des émotions vécues par les autres espèces, nous savons par nos propres

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

expériences subjectives que la vie est colorée par de nombreux sentiments subtils qui affectent nos jugements et tendent à conduire notre comportement. Un moment de réflexion permettra d'identifier les émotions majeures telles que la colère, le mépris, la peur, la joie, le chagrin, la faim, la panique, le plaisir, la surprise, la soif et même le dégoût. De cela, il semble que les émotions ne puissent pas être rangées dans des catégories clairement définies. Au contraire, elles englobent une grande variété de phénomènes physiologiques importants et, chez les êtres humains au moins, psychologiques. Certaines émotions sont des réponses très particulières à une situation donnée : l'amour (ou le mépris) pour une personne en particulier, ou le dégoût suscité en voyant (et sans doute en sentant) un objet particulier tel qu'un cadavre en décomposition. D'autres émotions, telles que le bonheur ou la tristesse, sont des humeurs très générales qui colorent beaucoup les activités de la vie. Certaines émotions peuvent persister pendant de longues périodes, telles que l'amour pour un conjoint et d'autres membres de la famille, tandis que d'autres sont transitoires, comme un moment d'embarras ou une explosion de colère.

Dans le langage courant, une « émotion » est un sentiment fort suscité par une circonstance particulière. Plus formellement, une émotion est un état physiologique complexe avec trois composantes distinctes : une expérience subjective (souvent une sensation spécifique ou un groupe de sensations) ; une réponse physiologique, telle qu'une augmentation de la fréquence cardiaque ; et une réponse comportementale – par exemple un changement d'expression faciale : un sourire de plaisir à voir un ami ou un être cher, un froncement de sourcils en réponse à un commentaire défavorable, le plissement du nez face à une odeur désagréable. Essentiellement, les émotions sont dirigées par deux tendances opposées : les émotions positives sont motivées par une sorte de récompense, alors que les émotions négatives sont une réponse à des stimuli désagréables tels qu'une punition explicite. Les stimuli qui suscitent des émotions agréables sont appelés des stimuli positifs, tandis que ceux qui sont désagréables ou aversifs sont des stimuli négatifs.

L'état mental suscité par un stimulus émotionnel est connu en psychologie et en médecine psychiatrique comme un **état affectif**. Il a trois composantes principales : le sentiment positif ou négatif de l'individu ; l'intensité du sentiment ressenti (c'est-à-dire le degré d'excitation) ; et l'effet que le sentiment a sur la motivation – la volonté de faire quelque chose en réponse à la situation, comme le désir d'échapper à une menace. De nombreuses émotions sont évidentes à partir des réponses autonomes qu'elles provoquent : une augmentation de la fréquence cardiaque dans la colère, ou le dessèchement de la bouche, la peau pâle et la transpiration qui accompagnent la peur ou la terreur. D'autres provoquent des actes moteurs manifestes, comme échapper à une menace majeure. Cependant, toutes les émotions ont leurs origines dans l'activité du cerveau. Les différentes sources de données abordées dans ce chapitre indiquent que le siège de l'activité émotionnelle réside dans un groupe de structures qui forment ce qu'on appelle le **système limbique**, qui est le sujet du paragraphe suivant.

Résumé

Une émotion est un fort sentiment involontaire qui se produit en réponse à une situation particulière ou à un stimulus. Elle a trois composantes distinctes : une expérience subjective, une réponse physiologique et une réponse comportementale. En termes simples, les émotions sont motivées par deux facteurs opposés : la récompense et la punition. Les émotions suscitent des réponses autonomes appropriées à une situation donnée.

18.3 Système limbique

Les composantes du système limbique

Le terme « limbique » vient du latin *limbus*, signifiant « frontière » ou « bord », qui dans ce cas fait référence aux structures corticales de la frontière entre les hémisphères cérébraux et le tronc cérébral. Fonctionnellement, le système limbique dans son ensemble est impliqué dans l'émotion, la motivation, l'apprentissage et la mémoire.

Bien qu'il existe un certain désaccord sur les structures qui constituent le système limbique, ou même que celles-ci agissent comme un système unique, le terme « limbique » comprend généralement les structures suivantes : **bulbes olfactifs**, **amygdale**, **hypothalamus**, **noyaux thalamiques antérieurs**, **hippocampe**, **gyrus parahippocampique**, **fornix** et **gyrus cingulaire** (figure 18.1). D'autres structures qui sont souvent considérées comme faisant partie du système limbique sont les **corps mamillaires**, les **noyaux septaux** et certaines zones du cortex cérébral, y compris le **cortex insulaire** ou **insula** (qui se trouve dans la profondeur de la fissure latérale) et le **cortex préfrontal** (spécifiquement le cortex frontal orbitaire qui est la partie des lobes frontaux située au-dessus des orbites).

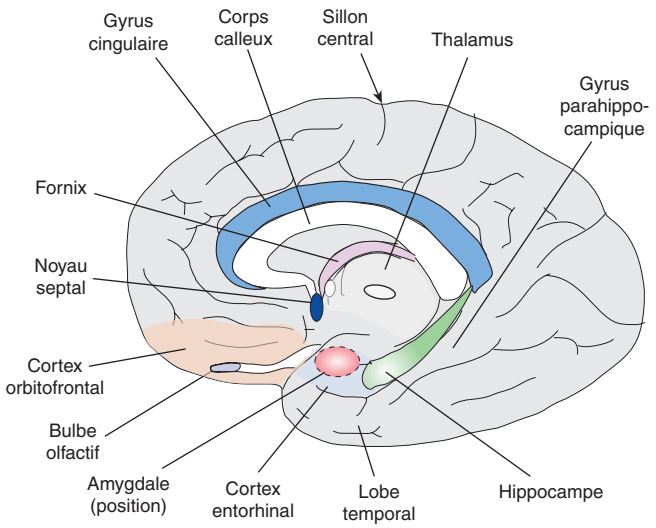


Figure 18.1 Diagramme de l'hémisphère droit vu de sa face médiane, montrant les positions approximatives des principales structures du système limbique dans le cerveau humain. Noter que l'amygdale et l'hippocampe se trouvent sous le cortex temporal.

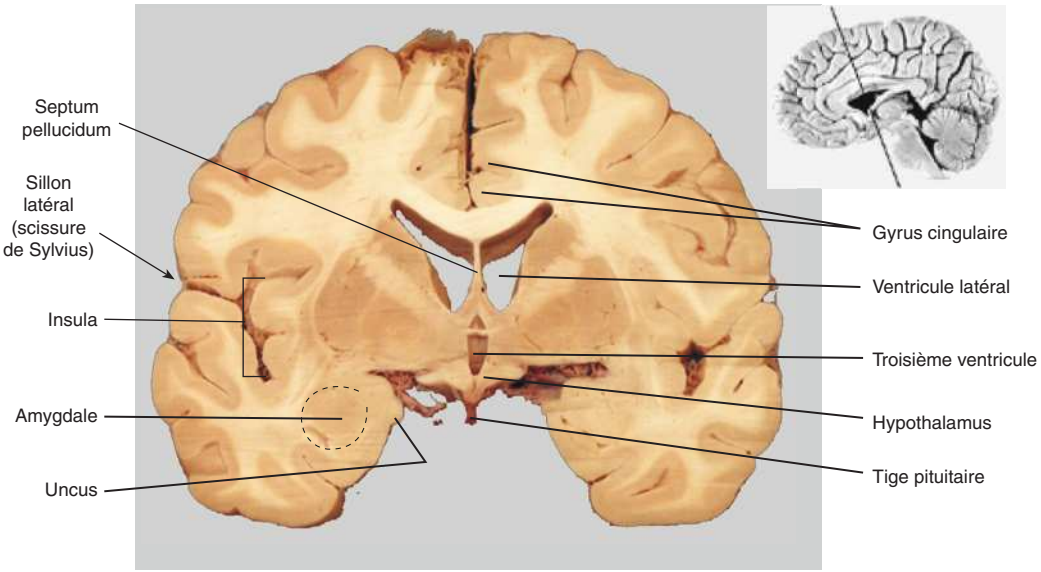


Figure 18.2 Coupe coronale du cerveau humain montrant les positions des structures clés du système limbique, comprenant l'amygdale, l'hypothalamus, le gyrus cingulaire et le cortex insulaire (insula). La petite figure insérée montre le niveau de la coupe. (Remerciements à Claudia Krebs, Université de la Colombie-Britannique.)

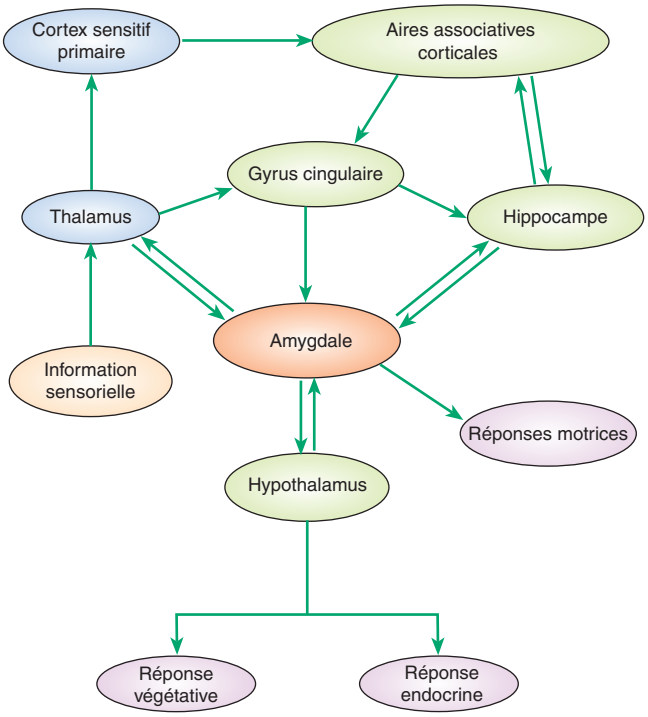


Figure 18.3 Représentation schématique des connexions clés de l'amygdale. La projection efférente directe de l'amygdale vers le cortex préfrontal est omise pour plus de clarté.

Amygdale

L'amygdale de chaque hémisphère est une masse de matière grise grossièrement en forme d'amande qui se trouve dans la partie frontale du lobe temporal sous l'uncus (figure 18.2). (Le nom vient du mot grec *amygdale*, qui signifie amande.) Chaque amygdale a des connexions avec de nombreuses régions différentes du cerveau (figure 18.3), comprenant le gyrus cingulaire, le cortex préfrontal, le thalamus et l'hypothalamus.

L'amygdale est subdivisée en un certain nombre de noyaux qui peuvent généralement être considérés comme un groupe corticomédial et un groupe basolatéral. Ces deux groupes ont des fonctions quelque peu différentes. Le groupe corticomédial reçoit des informations du système olfactif et de l'hypothalamus. Il envoie des fibres à l'hypothalamus et de là au tronc cérébral et au système nerveux autonome. Sa principale fonction semble être de relayer les réponses autonomes qui accompagnent les diverses émotions. Le groupe basolatéral est relié au cortex préfrontal et au thalamus, où il participe aux perceptions conscientes des lobes temporaux. En substance, l'amygdale peut être considérée comme un lien important entre les sensations et les réponses émotionnelles qu'elles suscitent. En tant que telle, elle joue un rôle important dans la détermination du comportement social. Dans les études animales, la destruction bilatérale de l'amygdale entraîne une hypersexualité, ce qui reflète peut-être la forte densité de récepteurs d'hormones sexuelles dans cette zone.

L'amygdale stocke des souvenirs fortement liés aux émotions. Les animaux dont les amygdales sont endommagées ne réagissent pas au conditionnement de la peur (par exemple un processus dans lequel un stimulus neutre tel qu'un bref bruit ou un éclair de lumière est associé à une punition comme un choc électrique). En outre, les dommages de l'amygdale entraînent une perte d'agressivité, qui se manifeste également après la destruction des noyaux septaux. Chez les singes, cette perte d'agressivité s'accompagne d'une réduction plus générale de l'expression des émotions et des interactions sociales normales. Cette faible réactivité s'observe chez les patients qui ont subi des dommages bilatéraux des amygdales – souvent à la suite d'infections virales. Ces personnes ont de la difficulté à reconnaître les expressions faciales, elles souffrent de

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

pertes de mémoire et elles ne semblent pas ressentir de la peur dans des situations qui pourraient déclencher un tel sentiment chez un individu en bonne santé. La stimulation de l'amygdale chez les sujets conscients provoque une anxiété aiguë et peut provoquer des hallucinations, le sujet rapportant qu'il était étant dans un état « rêveur ».

Si les noyaux corticomédiaux sont stimulés électriquement, les animaux montrent un comportement approprié à l'alimentation, comme la salivation, le léchage des lèvres et les mouvements de mastication. La stimulation électrique peut également initier la défécation et les fonctions de miction relayées par le système nerveux autonome. Si les noyaux basolatéraux sont stimulés, les animaux montrent une attention et une excitation accrues. Une forte stimulation électrique peut déclencher un comportement de rage et de colère.

L'importance de l'amygdale dans le traitement inconscient de l'information a été révélée par des études d'imagerie fonctionnelle qui montrent que l'amygdale est fortement activée lors de la présentation à un sujet d'une image d'un visage exprimant une émotion forte.

Des modifications structurelles et fonctionnelles de l'amygdale ont été signalées chez des patients souffrant de diverses affections psychiatriques, notamment des troubles anxieux, la dépression, la schizophrénie et l'autisme. Les chercheurs ont souligné que, bien que cela signifie que les personnes atteintes de ces troubles ont des altérations de l'amygdale, cela ne signifie pas que ces changements causent les troubles ; ils peuvent simplement refléter un déficit dans le rôle de l'amygdale dans le traitement normal de l'émotion.

Rôle de l'hypothalamus dans l'émotion

Malgré sa petite taille, l'hypothalamus joue un rôle majeur dans la régulation de l'environnement interne. Son rôle dans le contrôle des émotions basiques de la soif et de la faim est abordé aux chapitres 40 et 46 respectivement tandis que son rôle dans la fonction autonome est abordé au chapitre 11. L'hypothalamus joue un rôle crucial dans la réponse endocrinienne au stress, en particulier la sécrétion de cortisol. Les processus sous-jacents sont brièvement décrits dans les chapitres 20 à 22. Ici, la discussion porte sur le rôle de l'hypothalamus dans la médiation d'autres aspects du comportement relatifs aux émotions.

La stimulation électrique de l'hypothalamus entraîne une agressivité, en particulier vis-à-vis d'autres membres de la même espèce, tandis que des lésions dans ces zones réduisent l'agressivité. Une interprétation suggère que l'hypothalamus initie un comportement agressif ou défensif qui est ensuite exécuté par les voies motrices du tronc cérébral et de la moelle épinière. Dans des circonstances normales, ce type de comportement est soumis au contrôle des centres supérieurs, tels que les parties du système limbique qui agissent pour évaluer toute menace potentielle.

Une paire de petits corps ronds sur la surface inférieure du cerveau marque la limite postérieure de l'hypothalamus. Ce sont les **corps mamillaires** qui sont situés à l'extrémité antérieure des arcades de **fornix** (figure 18.4). Ils font partie du système limbique et reçoivent des apports synaptiques de l'amygdale et des hippocampes. Leur sortie va au thalamus via le tractus mamillothalamique. Ces connexions semblent être importantes pour le rappel des souvenirs : la

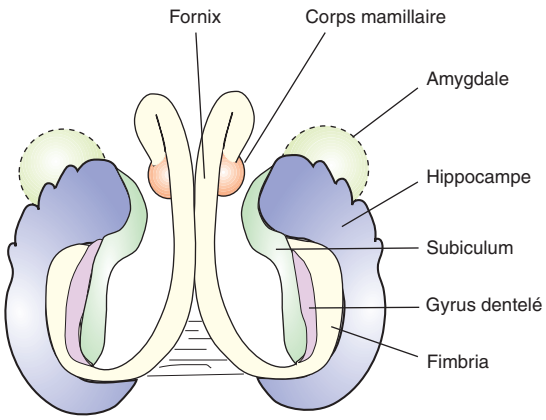


Figure 18.4 Illustration des positions relatives de la formation de l'hippocampe, du fornix, de l'amygdale et des corps mamillaires, vues de dessus. (Adapté de la fig. 20.2 de P. Brodal (2004) *The central nervous system : Structure and function*, 3rd ed. Oxford University Press, New York.)

dégénérescence des corps mamillaires observée dans la **psychose de Korsakoff** est associée à une mémoire sévèrement altérée. Ce syndrome est dû à une carence en thiamine (c'est-à-dire à un manque de vitamine B_1), souvent due à l'alcoolisme. L'atrophie des corps mamillaires est également observée dans un certain nombre d'autres affections, y compris la **maladie d'Alzheimer** (encadré 18.1).

Rôle du cortex cérébral dans l'émotion

Diverses structures du cortex ont également été impliquées dans des aspects du comportement liés aux émotions, en particulier le cortex cingulaire, le cortex frontal orbitaire et le cortex insulaire. La stimulation de ces régions suscite des réponses autonomes, comportementales et émotionnelles.

Le gyrus cingulaire fait des connexions afférentes et efférentes avec le cortex préfrontal, le septum, le subiculum (une partie du cortex entre l'hippocampe et le cortex entorhinal) et le thalamus. Il envoie également des fibres au striatum et au cervelet (qui sont tous deux concernés par le contrôle moteur) et à l'amygdale. Des études suggèrent que les régions antérieure et postérieure du gyrus cingulaire ont des rôles quelque peu différents dans la génération d'états émotionnels. La région antérieure a été impliquée dans la formation de la conscience d'une émotion et dans le succès du comportement orienté vers un but. Les preuves provenant des études IRMf indiquent que le gyrus cingulaire antérieur est également impliqué dans l'évaluation de la qualité émotionnelle de la douleur. La région postérieure du gyrus cingulaire est concernée par l'apprentissage et la mémoire ; elle concerne en particulier la mémoire autobiographique (aussi appelée mémoire épisodique ; voir paragraphe 18.4). Lorsque cette région est stimulée chez un sujet conscient, les émotions positives et négatives sont suscitées, bien que les émotions négatives telles que la peur et l'anxiété prédominent. C'est également le cas lorsque l'amygdale est électriquement stimulée. L'enlèvement du gyrus cingulaire chez les singes a des effets similaires à celui de l'amygdale, avec une perte d'agressivité et un retrait de l'interaction sociale normale.

Encadré 18.1 Maladie d'Alzheimer

La dégénérescence spontanée et progressive des neurones dans des zones spécifiques du cerveau ou de la moelle épinière est responsable d'un certain nombre de troubles du système nerveux central. Ceux-ci comprennent la maladie de Parkinson, la chorée de Huntington, la maladie de Creutzfeldt-Jakob et la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence chez les personnes âgées. Plus de 30 % des personnes de plus de 85 ans présentent des signes de cette maladie, mais cela peut également toucher les personnes dans la trentaine. Fait intéressant, des changements dégénératifs caractéristiques de la maladie d'Alzheimer sont également observés chez presque tous les patients atteints de la trisomie 21 (voir chapitre 4) âgés de plus de 40 ans. La maladie d'Alzheimer se caractérise par une désorientation progressive et inexorable (généralement sur une période de 5 à 15 ans) ainsi que par d'autres défauts tels que des troubles du langage et des fonctions visuospatiale et locomotrice.

Les causes précises de la maladie d'Alzheimer ne sont pas encore établies, mais l'examen post-mortem du cerveau des patients a révélé des changements histologiques et anatomiques caractéristiques. L'inspection macroscopique d'un cerveau affecté montre une atrophie significative avec une perte généralisée de tissu nerveux, un rétrécissement des gyrus cérébraux corticaux et un élargissement des sillons. Il existe également une dilatation des ventricules cérébraux. Ces changements sont plus évidents dans les lobes frontal, temporal et pariétal du cerveau. Le néocortex, le prosencéphale basal (qui contient les principales projections cholinergiques pour le cerveau) et les zones hippocampiques sont particulièrement touchés. Cette dernière zone est connue pour être associée à la formation de souvenirs (voir le texte principal).

L'examen microscopique du cerveau post-mortem révèle la présence d'agrégats protéiques anormaux, de plaques séniles (ou amyloïdes) dans l'espace extracellulaire et d'enchevêtrements neurofibrillaires au sein même des neurones. Les plaques sont en grande partie constituées de fragments d'une protéine précurseur amyloïde, appelée protéine β-amyloïde (Aβ). Les enchevêtrements neurofibrillaires sont des agrégats filamenteux grossiers d'une forme hyperphosphorylée de la **protéine Tau**. La protéine Tau est une protéine soluble associée aux microtubules, nécessaire pour la fonction et la stabilité des microtubules. Les plaques et les enchevêtrements sont observés dans le cerveau des personnes âgées normales, mais leur prévalence accrue et leur localisation spécifique dans des zones telles que l'hippocampe sont un diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Des dépôts amyloïdes similaires sont souvent observés dans les vaisseaux sanguins du cerveau (angiopathie amyloïde) des patients ayant eu la maladie d'Alzheimer.

Bien que les changements histologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer soient bien documentés, les causes sous-jacentes ne sont pas établies. Cependant, un certain nombre de facteurs ont été identifiés qui pourraient jouer un rôle dans le développement de la maladie. Environ 10 % des cas de la maladie d'Alzheimer sont d'origine familiale. En outre, comme mentionné précédemment, il existe une association claire entre la trisomie 21 et la dégénérescence neuronale similaire à celle observée dans la maladie d'Alzheimer. Il est donc probable qu'il existe une composante génétique de cette maladie. En effet, il a été montré que des mutations de quatre loci chromosomiques sont associées à la maladie d'Alzheimer. Sans surprise, l'un d'entre eux est situé sur le chromosome 21. Le gène affecté code la protéine précurseur amyloïde dont la dégradation anormale génère les plaques β-amyloïdes.

D'autres mutations génétiques se produisent également au niveau des loci sur les chromosomes 14 et 1, appelés gènes de la préséniline, apparemment associés à une augmentation de la production d'amyloïde dans le SNC et à un taux accru d'apoptose (mort cellulaire programmée). Une quatrième mutation sur le chromosome 19 se produit au niveau du locus qui code l'apolipoprotéine E (apo E). La forme mutante de l'apo E, exprimée dans la maladie d'Alzheimer, semble être impliquée dans le transport et le traitement de la protéine précurseur amyloïde. Il semble également que l'Aβ se lie plus efficacement que la forme normale et peut donc augmenter la vitesse à laquelle se forment les fibrilles amyloïdes.

Il n'existe actuellement aucun traitement efficace contre la maladie d'Alzheimer, bien que le traitement par des inhibiteurs de la cholinestérase (par exemple la galantamine) semble ralentir son évolution. Des efforts de recherche considérables sont dirigés vers le développement de médicaments qui pourraient inhiber l'activité des enzymes impliquées dans la formation de β-amyloïde.

Boire des quantités excessives d'alcool sur une longue période augmente le risque de développer une forme de démence, y compris la maladie d'Alzheimer. Les lésions cérébrales qui en résultent sont également associées à d'autres types de troubles neurologiques, comprenant la psychose de Korsakoff, caractérisée par la dégénérescence des corps mamillaires résultant d'une carence en thiamine (vitamine B_1 ; son importance est abordée plus en détail au chapitre 46).

Hippocampe

L'hippocampe et ses structures associées du lobe temporal (gyrus dentelé ou denté, cortex entorhinal et subiculum) forment une structure allongée appelée **formation de l'hippocampe**. Les deux hippocampes ont des connexions réciproques étendues avec les zones associatives corticales et des fibres de liaison les relient à d'autres structures du système limbique. De plus, les deux hippocampes sont reliés par des fibres commissurales. Bien que de nombreux aspects de leur fonction restent flous, ils jouent un rôle majeur dans la conscience spatiale – savoir sa place dans l'environnement – ainsi que dans l'apprentissage et la mémoire (voir paragraphe 18.4).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Le système limbique est relié à une autre structure du cerveau antérieur, le **noyau accumbens**, qui fait partie des ganglions de la base. Des études expérimentales sur des rats ayant des électrodes stimulantes implantées dans le noyau accumbens montrent qu'ils pressent à plusieurs reprises un levier pour stimuler cette région et persistent dans ce comportement plutôt que de manger ou de boire, jusqu'au point où ils peuvent mourir d'épuisement. Pour cette raison, le noyau accumbens a été considéré comme faisant partie du système de récompense et a été lié plus généralement à un comportement addictif.

Résumé

Le système limbique consiste en un certain nombre de structures du prosencéphale, comprenant l'amygdale, l'hypothalamus et le gyrus cingulaire. L'amygdale est une masse de matière grise située dans la partie frontale du lobe temporal. Elle intervient dans les réponses autonomes qui accompagnent les différentes émotions et constitue un lien important entre les sensations et les réponses émotionnelles qu'elles suscitent.

Les patients atteints de lésions bilatérales de l'amygdale ont de la difficulté à reconnaître les expressions faciales, souffrent de pertes de mémoire et ne ressentent apparemment pas la peur dans des situations menaçantes. La stimulation électrique de l'amygdale chez les sujets conscients provoque une anxiété aiguë et déclenche des hallucinations.

La stimulation de certaines parties de l'hypothalamus initie un comportement agressif, qui est normalement soumis à une régulation par les centres supérieurs comprenant le cortex cingulaire, le cortex frontal orbitaire et le cortex insulaire. La stimulation de ces régions suscite des réponses autonomes, comportementales et émotionnelles. Le système limbique est connecté avec le noyau accumbens, qui fait partie du système de récompense et a été lié plus généralement à un comportement addictif.

18.4 Apprentissage et mémoire

Pour survivre dans le monde, tous les animaux complexes, y compris l'homme, doivent apprendre à connaître leur environnement afin de pouvoir trouver de la nourriture et de l'eau et d'éviter le danger. Le processus d'apprentissage vise à établir un stock d'informations pouvant être utilisé pour guider le comportement futur. Le stock d'informations acquises par l'apprentissage est appelé mémoire. L'importance de la mémoire pour l'activité humaine normale est évidente chez les patients souffrant de diverses maladies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer (voir encadré 18.1).

Bien que l'apprentissage puisse se produire, et se produise souvent sans changement immédiat évident du comportement, nous pouvons seulement être sûrs qu'une tâche a été apprise (c'est-à-dire qu'elle est stockée dans la mémoire et peut être récupérée) s'il y a une modification de comportement. Pour cette raison, le travail sur l'apprentissage et la mémoire nécessite un expérimentateur pour concevoir une mesure externe de la performance. L'étude du processus d'apprentissage est donc liée à l'étude de la mémoire en tant que nécessité pratique.

Les différents types d'apprentissage peuvent être divisés en trois groupes : apprentissage simple, apprentissage associatif et apprentissage complexe. L'**apprentissage simple** concerne la modification d'une réponse comportementale à un stimulus répété. La réponse peut devenir plus faible car le stimulus est perçu comme n'ayant pas d'importance particulière. Ce processus est appelé **accoutumance**. Si un stimulus désagréable ou fort est imposé, la réponse réflexe initiale est améliorée. C'est ce qu'on appelle la **sensibilisation**. Dans l'**apprentissage associatif**, un animal établit un lien entre un stimulus neutre et un second stimulus qui est soit gratifiant, soit nocif d'une manière ou d'une autre. L'**apprentissage complexe** est de nature diverse. Il comprend l'**empreinte**, comme lorsque les jeunes oiseaux apprennent à reconnaître leurs parents par une caractéristique spécifique, et l'**apprentissage latent**, dans lequel l'expérience d'un environnement particulier peut accélérer l'apprentissage d'une tâche spécifique, comme trouver de la nourriture dans un labyrinthe ; et l'**apprentissage par observation** ou apprentissage vicariant (copiage).

Dans tous les types d'apprentissage, il doit y avoir un changement dans la force des connexions neuronales spécifiques. De cette manière, une réponse comportementale à un stimulus donné peut être modifiée par l'expérience pour s'adapter à des circonstances changeantes. Toutes les expériences ne sont pas mémorisées. Beaucoup sont oubliées ou seulement partiellement rappelées, donc les questions importantes comprennent :

1. Quelles sont les conditions qui mènent à l'apprentissage ?
2. Où se trouve la mémoire ? Les mémoires spécifiques sont-elles situées dans des structures particulières ou sont-elles stockées dans des chemins parallèles avec un chevauchement et une redondance significative ?
3. Comment la mémoire est-elle établie ? Quels mécanismes sont responsables des changements dans la connectivité neuronale ?
4. Comment l'information est-elle rappelée ?

Apprentissage associatif

C'est une question d'expérience quotidienne : nous associons une chose à une autre. Le carillon d'une horloge peut être un rappel du déjeuner ou qu'il est temps de rentrer à la maison. Dans ce type d'association, un stimulus neutre est associé à un sujet plus important. Ce genre de comportement ne se limite pas aux êtres humains. Il peut être trouvé chez de nombreux animaux et a d'abord été systématiquement étudié par I.P. Pavlov quand il travaillait sur la sécrétion salivaire chez les chiens.

Dans ses expériences, Pavlov a associé un stimulus puissant, tel que la nourriture, à un stimulus neutre, classiquement le son d'une cloche. Il a découvert qu'après un certain nombre d'essais dans lesquels un chien a été nourri immédiatement après avoir entendu le son d'une cloche, l'animal commençait à saliver en entendant la cloche en prévision d'être nourri. C'est un **réflexe conditionné**. La salivation normale en réponse à la nourriture est appelée la **réponse inconditionnée**. Après la formation de la réponse conditionnée, la sonnerie de la cloche (le stimulus conditionnel) est suffisante pour que la réponse salivaire se produise. Le processus d'établissement d'un réflexe conditionné est appelé **conditionnement passif**.

Dans le **conditionnement opérant**, un animal apprend à effectuer une tâche spécifique pour obtenir une récompense ou éviter la punition. Dans ce cas, le protocole est différent de l'établissement d'une réponse conditionnée classique où un animal répond passivement à des paires de stimuli fournis par l'expérimentateur. Pendant le conditionnement opérant, un animal peut apprendre à appuyer sur un levier pour obtenir en récompense une boisson sucrée ou pour éviter un choc électrique. Initialement, un animal naïf est placé dans la chambre expérimentale qui est souvent un dispositif appelé boîte de Skinner (d'après le comportementaliste B.F. Skinner, qui a étudié le conditionnement opérant en détail). L'animal explore son nouvel environnement et, par chance, il peut arriver que le fait d'appuyer sur un levier entraîne la distribution d'une boulette de nourriture ou d'une goutte d'un liquide sucré. Après une courte période, l'animal associe le pressage du levier à la livraison de nourriture ou un autre stimulus puissant. De cette façon, les animaux peuvent apprendre à effectuer des tâches assez complexes.

Dans le conditionnement passif et le conditionnement opérant, l'animal apprend à associer un stimulus à un autre. C'est également vrai dans l'**apprentissage aversif**, où un animal apprend à éviter des expériences néfastes telles que la consommation d'aliments toxiques en les associant à une couleur particulière, à une odeur ou à une réaction indésirable (par exemple des vomissements).

Mécanismes cellulaires de l'apprentissage

Tout comportement animal est déterminé par l'activité synaptique du système nerveux central (SNC), en particulier celle du cerveau. Il est donc logique de chercher des changements dans la connectivité synaptique à la suite de certaines tâches apprises. Cette approche est réalisable chez certains animaux inférieurs qui ont des systèmes nerveux simples et des schémas comportementaux stéréotypés. Des modifications de la force de certaines connexions synaptiques ont été démontrées, par exemple lors de l'accoutumance et de la sensibilisation du réflexe de retrait des branchies de l'Aplysie, une limace de mer.

Chez les mammifères, le SNC est si complexe que cette association directe est moins facile à réaliser. Néanmoins, dans certaines régions du cerveau, des changements durables dans la force de certaines connexions synaptiques ont été trouvés de manière fiable à la suite de modèles spécifiques de stimulation. Dans certaines circonstances, les connexions synaptiques sont renforcées, alors que dans d'autres, elles sont affaiblies. Ce sont précisément ces types de modulation synaptique qui sont attendus pour le remodelage d'une voie nerveuse au cours de l'apprentissage.

Une région qui a fait l'objet d'une étude intensive est l'**hippocampe**, impliqué dans la mémoire humaine. L'efficacité des connexions synaptiques entre les neurones de l'hippocampe est facilement modifiée par l'activité synaptique précédente. C'est précisément ce qui est requis dans les connexions synaptiques impliquées dans l'apprentissage. Le circuit neuronal de base de l'hippocampe est constitué d'une voie trisynaptique, comme le montre la figure 18.5a. Une brève stimulation spatiotemporelle conduit à une augmentation très durable de l'efficacité de la transmission synaptique dans plusieurs de ces voies qui dure plusieurs minutes ou même plusieurs heures (figure 18.5b). Ce phénomène est connu sous le nom de **potentialisation à long terme** (*long-term potentiation* [LTP]).

Depuis sa découverte par T. Bliss et T. Lømo en 1971, le LTP est devenu le sujet d'un grand nombre de travaux expérimentaux visant à déterminer exactement comment les changements de l'efficacité synaptique sont réalisés. Un facteur important est l'augmentation du calcium intracellulaire dans le neurone postsynaptique qui suit une activation synaptique répétée. D'autres discussions sur les mécanismes impliqués dépassent le cadre de ce livre. Néanmoins, la LTP de l'hippocampe fournit un exemple de transmission synaptique se comportant comme prévu pour la formation de la mémoire associative.

Mémoire

La mémoire humaine n'agit pas comme un magnétophone ou un disque dur d'ordinateur dans lequel les expériences sont enregistrées dans une séquence ordonnée qui est alors disponible pour un rappel total. Seuls certains faits d'une expérience sont souvenus pendant de longues périodes, d'autres faits pendant une courte période, puis on les oublie. Des faits banals sont très tôt au-delà du rappel – l'emplacement précis de votre stylo ou vos lunettes de lecture par exemple. Même nos souvenirs à long terme ne sont pas exacts – deux personnes ne donneront pas les mêmes versions d'un événement dont elles ont toutes les deux été témoins. Plus généralement, les points saillants sont rappelés. Cela démontre que la mémoire n'est qu'une représentation de notre expérience passée mais pas un enregistrement de celle-ci.

La mémoire doit d'abord commencer par nos impressions sensorielles – et à ce stade précoce, elle consistera en l'information qui passe à travers les voies sensorielles. Cela comprendra la partie de l'expérience sensorielle qui atteint le cortex associatif où l'information provenant des différents sens est intégrée pour former une image du monde. Ce type de mémoire, parfois appelé **mémoire immédiate** (mémoire de travail), est de très courte durée car celle-ci est constamment actualisée. Pour cette raison, on suppose qu'elle est codée dans l'activité électrique des réseaux de neurones.

Le stockage plus durable d'informations est classé comme **mémoire à court terme** et **mémoire à long terme**. Les informations stockées dans la mémoire à court terme peuvent soit être incorporées dans une mémoire permanente à long terme, soit mises au rebut. La mémoire à long terme peut être perturbée sans perte de capacités de mémoire à court terme, mais la nécessité d'un stockage de mémoire à long terme devient évidente lorsque notre capacité de stocker des informations dans la mémoire à court terme est dépassée ou lorsque nous sommes distraits.

Les exemples de mémoire à court terme comprennent la mémorisation d'un rendez-vous, la répétition d'un numéro de téléphone avant la numérotation ou le besoin d'acheter nos produits d'épicerie. Une fois la tâche exécutée, l'incident est rapidement oublié. Nos souvenirs à long terme comprennent notre nom, les noms et les apparences de notre famille et de nos amis, les événements importants dans nos vies, et ainsi de suite.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

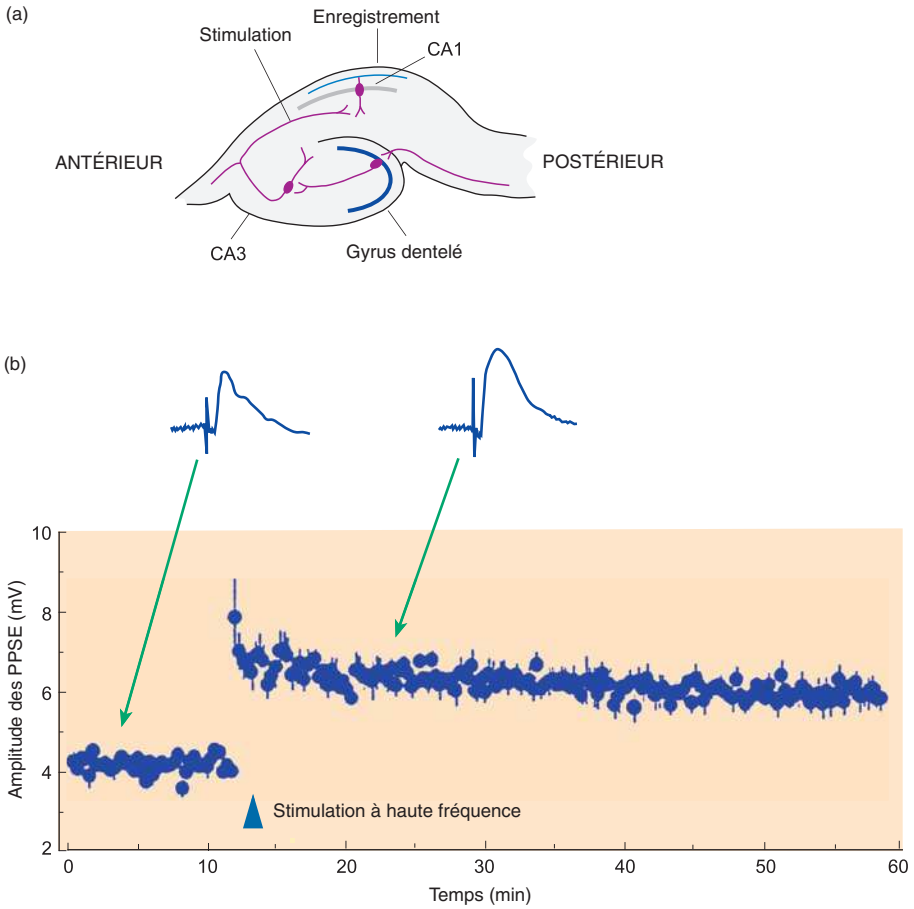


Figure 18.5 Potentialisation à long terme de la transmission synaptique dans l'hippocampe. Le diagramme en haut de la figure montre l'organisation de l'hippocampe et la position des électrodes pour les enregistrements dessous. Avant la brève période de stimulation à haute fréquence, les potentiels postsynaptiques excitateurs (PPSE) provoqués par la stimulation étaient d'environ 4 mV en amplitude. Après la stimulation à haute fréquence, ils étaient d'environ 6 mV (voir les exemples en encadré). L'augmentation d'amplitude a duré pendant toute la durée de l'expérience. (À partir des données originales de D.A. Richards.)

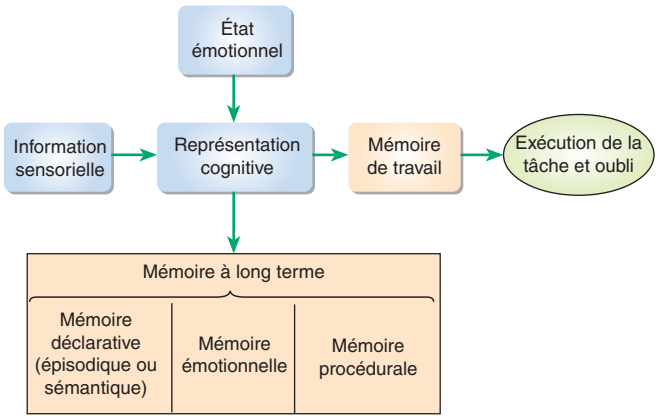


Figure 18.6 Schéma de l'organisation de la mémoire.

En l'absence de lésion cérébrale ou de maladie, elle dure toute la vie. Cette étape de la mémoire nécessite le remodelage de connexions neuronales spécifiques. Cela est démontré par l'incapacité des animaux expérimentaux d'apprendre des tâches spécifiques si des inhibiteurs de la synthèse des protéines sont injectés dans leurs ventricules cérébraux avant l'entraînement. Les différentes étapes de l'établissement d'une mémoire sont résumées dans la figure 18.6. La mémoire à long terme est commodément divisée en mémoire procédurale, en mémoire déclarative et en mémoire émotionnelle.

La **mémoire procédurale** est automatique. Elle est acquise au fil du temps par la répétition de certaines tâches et se manifeste par une amélioration de l'exécution de ces tâches. C'est savoir faire quelque chose ; par exemple la parole, dans laquelle le vocabulaire et la grammaire d'une langue sont acquis par l'expérience ; l'exécution d'un jeu ou la maîtrise d'un instrument de musique. Une fois apprise, l'exécution de ces tâches ne nécessite pas un effort conscient de rappel.

La **mémoire déclarative** est subdivisée en **mémoire sémantique** (connaissance factuelle) et en mémoire des événements ou **mémoire épisodique** (autobiographie personnelle). Les mémoires procédurales sont très résistantes à la perturbation, alors que les souvenirs épisodiques se rapportant à des événements spécifiques sont relativement facilement oubliés.

Fondement nerveux de la mémoire

Il est clair que la mémoire est un phénomène très complexe mais les études effectuées au cours du dernier demi-siècle ont commencé à révéler quelques-uns de ses mystères. Les protocoles d'étude de l'apprentissage associatif et de soigneuses investigations cliniques sur divers déficits de mémoire ont fourni quelques outils pour aborder le problème de la localisation de la mémoire dans le cerveau humain.

Les premières études animales dans lesquelles le cortex cérébral a été partiellement ou totalement enlevé n'ont montré aucune preuve qu'une mémoire spécifique était localisée dans un site spécifique. Dans ces expériences, les animaux avaient appris à trouver leur chemin autour d'un labyrinthe ; leur performance après élimination d'une partie de leur cortex a ensuite été comparée à leur performance avant l'opération. Les résultats ont indiqué que la perte de mémoire était liée à la surface totale du cortex enlevé plutôt qu'à l'enlèvement d'une zone spécifique. Cela suggère qu'elle est stockée dans de nombreuses voies parallèles plutôt que sur un seul site spécifique. Cela n'est pas surprenant car de nombreuses parties du cerveau sont impliquées dans toute tâche nécessitant une coordination sensorimotrice étendue.

Rôle du lobe temporal

Quand le neurochirurgien canadien Wilder Penfield a stimulé les lobes temporaux des patients avec une électrode avant l'enlèvement du tissu cérébral pour le traitement d'une épilepsie, il a découvert que la stimulation de points dans le cortex temporal, l'hippocampe et l'amygdale provoquait apparemment des souvenirs spécifiques d'une nature vivante. Ces études ont été interprétées comme indiquant que des souvenirs épisodiques spécifiques sont situés dans les lobes temporaux. Cependant, une réévaluation minutieuse de cette étude suggère que ce n'est pas le cas. Les expériences rapportées ont tendance à avoir une qualité de rêve et peuvent avoir représenté des confabulations (fabulations délirantes). De plus, la stimulation d'un même site n'entraînait pas toujours la même mémoire et l'exérèse de la zone sous l'électrode n'entraînait pas la perte de l'élément de mémoire qui avait été provoquée par la stimulation.

Comment la mémoire est-elle retrouvée ?

Actuellement, cette question ne peut pas être résolue car nous ne savons pas où les souvenirs spécifiques sont stockés dans le cerveau. Pour la mémoire procédurale, il semble plausible que le rappel commence par le déclenchement de séquences spécifiques de l'activité nerveuse par certains indices. Plus un acte spécifique a été répété et affiné, plus la performance est précise. C'est évidemment vrai pour les actes moteurs tels que la marche et la course, mais également pour l'utilisation du langage, la lecture de musique et d'autres tâches similaires. L'exécution du modèle appris est donc l'acte de rappel de ce cas.

Le rappel de la mémoire déclarative a été étudié en observant comment les sujets racontent les histoires qui leur ont été racontées. Plutôt que de simplement réécrire l'original avec tous ses détails, ils tendent à raccourcir l'histoire à l'essentiel – en substance, ils reconstruisent l'histoire. Cela suggère que le rappel de telles mémoires est un processus de décodage spécifique.

Un déficit de rappel est appelé **amnésie** et est souvent observé chez les patients qui ont subi une blessure à la tête. Si l'amnésie concerne des événements avant la blessure, elle est appelée **amnésie rétrograde**. S'il s'agit d'oublis d'événements après la blessure, c'est une **amnésie antérograde**. L'amnésie totale est rare et généralement de très courte durée, de sorte que l'amnésie qui suit une blessure à la tête passe progressivement et la période d'amnésie est localisée à la période entourant l'incident.

L'importance de l'hippocampe et de l'amygdale dans la mémoire a été spectaculairement révélée par le cas d'un patient connu jusqu'à sa mort comme H.M. (Henry Molaison), qui a subi une intervention chirurgicale pour une épilepsie du lobe temporal nécessitant une ablation bilatérale de l'hippocampe et de l'amygdale. Après l'opération, il souffrait d'une profonde amnésie antérograde (incapacité de se souvenir des événements survenus après l'opération). Il était seulement capable de se souvenir des éléments par répétition. Si sa répétition était interrompue, il ne pouvait plus se souvenir d'aucun objet. Il ne savait pas où il vivait ni ce qu'il avait mangé pour la dernière fois. Bref, il n'avait pas de mémoire à court terme et vivait effectivement toujours dans le présent. Dans ses propres mots : « En ce moment tout me semble clair, mais ce qui est arrivé juste avant ? C'est ce qui m'inquiète. C'est comme se réveiller d'un rêve. Je ne me souviens tout simplement pas ». Les patients souffrant de dégénérescence d'autres structures apparentées telles que les corps mamillaires (qui font partie du système limbique, avec l'hippocampe et l'amygdale) développent également une profonde amnésie antérograde.

Une caractéristique remarquable de l'affection de H.M. est qu'il pouvait apprendre de nouvelles tâches, telles que la façon de lire l'écriture en miroir (écriture spéculaire). Comme pour les sujets normaux, sa performance s'améliorait à chaque séance d'entraînement, même s'il ne se rappelait jamais avoir été entraîné à cette tâche. La capacité d'autres patients amnésiques d'acquérir de nouvelles compétences a été démontrée à plusieurs reprises. Cela met en évidence la différence essentielle entre la mémoire épisodique et la mémoire procédurale.

Résumé

L'apprentissage est la formation d'un stock de connaissances pouvant servir de guide pour les activités futures. La mémoire est le nom donné à ce stockage. L'apprentissage est un processus complexe qui peut être classé comme associatif et non associatif. Tout apprentissage est un processus nécessitant des changements dans les connexions entre les neurones impliqués dans des tâches spécifiques.

La mémoire n'est pas localisée sur des sites très spécifiques mais est distribuée à travers un certain nombre de réseaux de neurones, dont chacun est impliqué dans la tâche à accomplir. La perte de mémoire s'appelle l'amnésie. L'incapacité de se rappeler des événements survenus avant un incident est une amnésie rétrograde, alors que l'incapacité de se rappeler des événements survenus après un incident est une amnésie antérograde.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Liste des termes et concepts clés

Physiologie de l'émotion

- Une émotion est un sentiment fort, involontaire, suscité par une situation particulière.
- Les émotions ont une valeur de survie et servent à préserver la vie d'un individu ou à améliorer ses perspectives de reproduction réussie.
- Les émotions suscitent des réponses autonomes appropriées à une situation donnée et sont motivées par deux facteurs opposés : la récompense et la punition.
- L'état mental suscité par un stimulus émotionnel est connu en psychologie et en médecine psychiatrique en tant qu'état affectif.
- Le système limbique joue un rôle important dans l'établissement d'une émotion.

Système limbique

- Les zones du système limbique impliquées dans les émotions sont l'amygdale, l'hypothalamus et le gyrus cingulaire.
- L'amygdale fournit un lien entre les sensations et les réponses émotionnelles.
- Elle agit également comme un stock de souvenirs liés aux émotions.
- La stimulation électrique de l'amygdale chez les sujets humains provoque une anxiété aiguë.
- Des patients présentant diverses affections psychiatriques ont des signes de modifications structurelles et fonctionnelles de l'amygdale.
- L'implication de l'hypothalamus dans les émotions se reflète dans son rôle central dans le système nerveux autonome et dans son rôle de médiateur du stress, qui s'accompagne d'une augmentation de la sécrétion de cortisol.
- La stimulation du cortex cingulaire, du cortex frontal orbital et du cortex insulaire provoque des réponses émotionnelles complexes.
- Le gyrus cingulaire est impliqué dans l'évaluation de la qualité émotionnelle de la douleur et dans le souvenir de cette douleur.
- L'hippocampe joue un rôle majeur dans la conscience spatiale et dans l'apprentissage et la mémoire.
- Le système limbique est connecté avec les systèmes de récompense du noyau accumbens.

Apprentissage et mémoire

- L'apprentissage est l'établissement d'un stock de connaissances pouvant servir de guide pour les activités futures. La mémoire est le nom donné à ce stockage.
- L'apprentissage peut être classé comme associatif ou non associatif.
- Tout apprentissage doit impliquer des changements dans les connexions entre les neurones impliqués dans des tâches spécifiques.
- La mémoire n'est généralement pas localisée sur des sites très spécifiques, mais elle est généralement distribuée via un certain nombre de réseaux neuronaux, dont chacun est impliqué dans la tâche.
- La mémoire peut être divisée en mémoire à court terme et en mémoire à long terme, les deux nécessitant des changements dans la force de certaines connexions synaptiques.
- La mémoire à long terme implique des modifications structurelles des voies nerveuses spécifiques.
- La perte de mémoire s'appelle amnésie. L'incapacité de se rappeler des événements survenus avant un incident est une amnésie rétrograde, alors que l'incapacité de se rappeler des événements survenus après un incident est une amnésie antérograde.

Lectures recommandées

Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T.V.P., O'Keefe, J. (Eds.), 2006. The hippocampus book. Oxford University Press, Oxford.

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2016. Neurosciences : à la découverte du cerveau, 4e éd. Pradel, Paris.

Dehaene, S., 2018. Apprendre ! Les talents du cerveau, le défi des machines. Odile Jacob, Paris.

Felten, D., 2011. Atlas de neurosciences humaines de Netter. Neuroanatomie-neurophysiologie, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Kahle, W., Frotscher, M., 2015. Atlas de poche d'anatomie. Tome 3 : Système nerveux et organes des sens. Flammarion Médecine-Sciences, Paris.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., Siegelbaum, S.A., Hudspeth, A.J., 2012. Principles of neural science, 5th edn McGraw-Hill, New York. Chapters 48, 62–65, 67.

Vibert, J.F., Sebille, A., Lavallard-Rousseau, M.C., Mazières, L., Boureau, F., 2011. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Articles de revues

Dalgleish, T., 2004. The emotional brain. Nature Reviews Neuroscience **5**, 582–589.

Goto, Y., Grace, A.A., 2008. Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. Trends in Neuroscience **31**, 552–558.

Lynch, M.A., 2004. Long-term potentiation and memory. Physiological Review **84**, 87–136.

Phelps, E.A., Lempert, K.M., Sokol-Hessner, P., 2014. Emotion and decision making : Multiple modulatory neural circuits. Annual Review of Neuroscience **37**, 263–287.

Rolls, E.T., 2013. A biased activation theory of the cognitive and attentional modulation of emotion. Frontiers in Human Neuroscience **7**, 74. eCollection 2013.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 19

Cortex cérébral, sommeil et rythmes circadiens

Sommaire

19.1 Introduction 288

19.2 Les fonctions spécifiques des hémisphères gauche et droit 288

19.3 La parole 292

19.4 Comment un EEG peut être utilisé pour surveiller l'activité du cerveau 295

19.5 Le sommeil 297

19.6 Rythmes circadiens 299

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les fonctions du cortex associatif dans les hémisphères cérébraux
- Les rôles séparés des deux hémisphères cérébraux
- L'organisation des voies qui contrôlent la parole
- Comment l'EEG peut être utilisé pour surveiller la fonction cérébrale
- La physiologie du sommeil
- Le fondement des rythmes circadiens

19.1 Introduction

Les hémisphères cérébraux sont les structures les plus grandes et les plus évidentes du cerveau humain. Ils reçoivent des informations des sens primaires (sensations somatiques, goût, odorat, ouïe et vision) et contrôlent l'activité motrice coordonnée. Il est important de se rappeler que les principales voies somatosensorielles et motrices sont croisées, de sorte que l'hémisphère gauche reçoit des informations et contrôle l'activité motrice du côté droit du corps tandis que l'hémisphère droit est concerné par le côté gauche. Cependant, les deux hémisphères ne sont pas symétriques morphologiquement ou dans leurs fonctions. Il est communément admis que les gens préfèrent utiliser une main plutôt qu'une autre. En effet, la plupart des gens (environ 90 % de la population) préfèrent utiliser leur main droite pour écrire, tenir un couteau ou une raquette de tennis, et ainsi de suite. La plupart des gens préfèrent également utiliser leur pied droit (par exemple lorsqu'ils frappent une balle) et accordent généralement plus d'attention à l'information provenant d'un œil et d'une oreille. Par conséquent, les deux moitiés du cerveau ne sont pas égales par rapport à l'information à laquelle elles font attention ou par rapport aux activités qu'elles contrôlent.

19.2 Les fonctions spécifiques des hémisphères gauche et droit

Au XIX^{e} siècle, Marc Dax puis Paul Broca ont décrit une association entre la perte de la parole et la paralysie du côté droit du corps chez les patients ayant subi un accident vasculaire cérébral. Cela a montré que l'hémisphère gauche jouait un rôle important dans la production de la parole ainsi que dans le contrôle de l'activité motrice du côté droit du corps. Des études ultérieures ont montré que des déficits spécifiques dans la compréhension du langage, de la lecture et de l'écriture étaient également associés à des dommages des hémisphères cérébraux. Ainsi, à mesure que les preuves cliniques s'accumulaient, il devint évident que les deux hémisphères devaient avoir des capacités différentes et l'idée qu'un hémisphère, le gauche chez les droitiers, était l'**hémisphère dominant**, tandis que l'autre était subordonné et n'avait pas de rôle spécifique dans les fonctions nerveuses supérieures. Cette idée a dû être considérablement modifiée à la lumière des preuves actuelles, et il est maintenant clair que les deux hémisphères ont des fonctions très spécifiques en plus du rôle qu'ils jouent dans la sensation et l'activité motrice.

Aires associatives du cortex cérébral

Une exploration précoce du cortex cérébral de l'homme a montré que, bien que la stimulation de certaines zones ait provoqué des

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

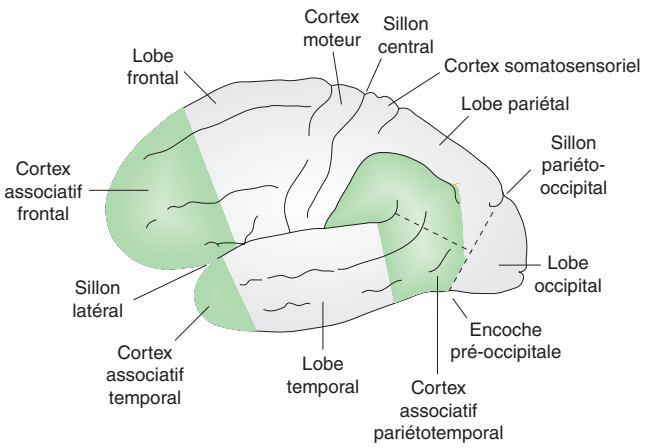


Figure 19.1 Vue du côté gauche du cerveau humain montrant les zones associatives des lobes frontaux, pariétaux et temporaux.

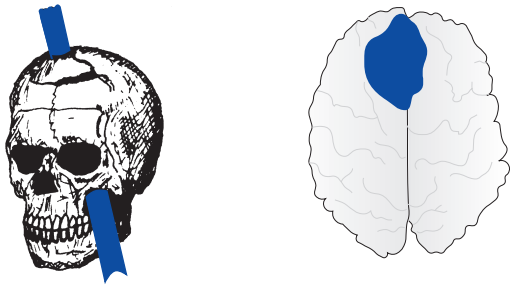


Figure 19.2 Parcours de la barre de fer (à gauche) qui a pénétré dans le crâne de Phineas Gage et étendue probable des lésions de son cortex frontal (à droite). (D'après la fig. 13.4 de R.H.S. Carpenter (1996) *Neurophysiology*. 3rd ed., Edward Arnold, London.)

sensations spécifiques ou des réponses motrices, la stimulation des autres n'avait aucun effet détectable. Ces zones ont été appelées zones « silencieuses » et ont été vaguement considérées comme des **cortex associatifs** (figure 19.1). Les zones associatives sont maintenant considérées comme les zones qui ne reçoivent pas de fibres sensorielles primaires ou qui se connectent directement aux noyaux moteurs sous-corticaux. Au contraire, leurs connexions reflètent leur rôle dans l'intégration de l'information provenant des zones sensorielles et limbiques du cortex pour guider le comportement approprié.

Cortex frontal

Comparés aux cerveaux d'autres animaux, y compris ceux des grands singes, les lobes frontaux du cerveau humain sont très grands par rapport à la taille du cerveau dans son ensemble. En effet, comme le montre la figure 19.1, les lobes frontaux correspondent à la plus grande division du cortex cérébral humain. Quel est leur rôle ? Un aspect de leur fonction devint clair au milieu du XIXe siècle quand un ingénieur minier américain appelé Phineas Gage eut une blessure dévastatrice de ses lobes frontaux (figure 19.2). Il était en train de tasser une charge explosive quand la détonation projeta le fer à tasser à travers sa mâchoire supérieure, son crâne et ses lobes frontaux. Remarquablement, il a survécu à l'accident. Bien qu'il ait ensuite pu vivre une vie apparemment normale, sa personnalité avait irrévocablement changé. Il est devenu irascible, imprévisible et beaucoup moins inhibé dans son comportement social. Son comportement a tellement changé que ses amis ont remarqué qu'il n'était plus « Gage ».

Des travaux ultérieurs sur des singes ont montré que les lésions des lobes frontaux semblaient réduire l'anxiété. Cette découverte a ensuite été exploitée cliniquement dans le but d'aider les patients souffrant de dépression sévère et débilitante. En coupant les fibres reliant les lobes frontaux au thalamus et à d'autres zones du cortex (**leucotomie frontale**), on espérait que cette procédure réduirait le sentiment d'anxiété désespérée et permettrait ainsi aux patients de reprendre une vie normale. Les premiers résultats étaient encourageants en ce sens que les patients affectés semblaient moins anxieux qu'auparavant, mais il est apparu plus tard que la procédure pouvait entraîner de graves changements de personnalité qui auraient pu été prédits à partir du cas de Phineas Gage. L'épilepsie (activité électrique anormale du cerveau – voir paragraphe 19.4) était une autre complication indésirable qui se développait souvent. Ces dernières années, cette procédure a été remplacée par des traitements médicamenteux moins drastiques et plus réversibles.

Les tests psychologiques détaillés des patients ayant eu une leucotomie frontale ont montré que, bien que leur intelligence générale soit peu affectée, ils étaient moins bons pour la résolution de problèmes que les personnes ayant des lobes frontaux intacts. Ils avaient tendance à persévérer avec des stratégies inefficaces. Ils ont également semblé être moins spontanés dans leur comportement. Ainsi, il apparaît que les zones d'association des lobes frontaux sont impliquées dans la détermination de la personnalité d'un individu dans tous ses aspects.

Lobes pariétaux

Les lobes pariétaux s'étendent de la fissure centrale à la fissure pariéto-occipitale et d'une ligne imaginaire tirée du gyrus angulaire à la fissure pariéto-occipitale (voir figure 19.1). Comme pour les lobes frontaux, une grande partie de notre connaissance des fonctions des zones d'association des lobes pariétaux chez l'homme est dérivée d'observations cliniques. Les lésions des lobes pariétaux entraînent une perte de performances motrices et sensorielles de haut niveau associée à des déficits spécifiques connus sous le nom d'agnosies et d'apraxies.

L'**agnosie** est une incapacité de reconnaître un objet même s'il n'y a pas de déficit sensoriel spécifique. Cela reflète une incapacité du cerveau d'intégrer l'information de façon normale. Pour cette raison, les agnosies sont considérées comme un échec des performances sensorielles de « niveau supérieur ». Un exemple frappant d'agnosie est l'**astéréognosie** dans laquelle il n'y a pas de reconnaissance d'un objet par le toucher. Ce trouble est associé à des lésions des régions du lobe pariétal adjacentes aux zones de réception corticale primaire du gyrus postcentral. Un autre exemple est l'**agnosie d'objet visuel**, dans laquelle les voies visuelles semblent être essentiellement normales mais la reconnaissance des objets ne se produit pas. Si une personne affectée est autorisée à explorer

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

l'objet avec un autre sens, au toucher par exemple, elle peut souvent le nommer. Néanmoins, elle peut ne pas être en mesure d'apprécier ses qualités en tant qu'objet physique. Ainsi, elle peut voir une chaise mais ne pas l'éviter lorsqu'elle traverse une pièce.

L'**apraxie** est la perte de la capacité d'effectuer des mouvements spécifiques, bien qu'il n'y ait pas de paralysie ou de perte de sensation. Une personne affectée peut être incapable d'exécuter une tâche motrice complexe sur commande, par exemple un geste d'au revoir, mais être parfaitement capable d'effectuer le même acte spontanément. D'autres apraxies peuvent entraîner l'échec de l'utilisation appropriée d'un objet de la vie quotidienne, ou le malade peut être incapable de construire ou de dessiner un objet simple (**apraxie constructive**). Un déficit dans le contrôle des mouvements fins d'une main peut être causé par l'endommagement de la zone prémotrice du lobe frontal du côté opposé. Cela est appelé **apraxie cinétique**. (La zone prémotrice se trouve en avant de la zone du cortex moteur primaire qui contrôle les muscles de la tête et du visage – voir figure 10.13.)

L'effet le plus bizarre des lésions sur les lobes pariétaux est observé lorsque la lésion affecte la partie postérieure de l'hémisphère droit autour de la frontière des lobes pariétaux et occipitaux. Ces lésions entraînent une négligence du côté gauche du corps (héminégligence). Les individus affectés ignorent le côté gauche de leur propre corps, les laissant non lavés et sans défense. Ils ignorent la nourriture sur le côté gauche de leurs assiettes et ne copient que le côté droit d'un dessin simple (figure 19.3). Beaucoup sont aveugles dans le champ visuel gauche, bien qu'ils soient eux-mêmes inconscients du fait.

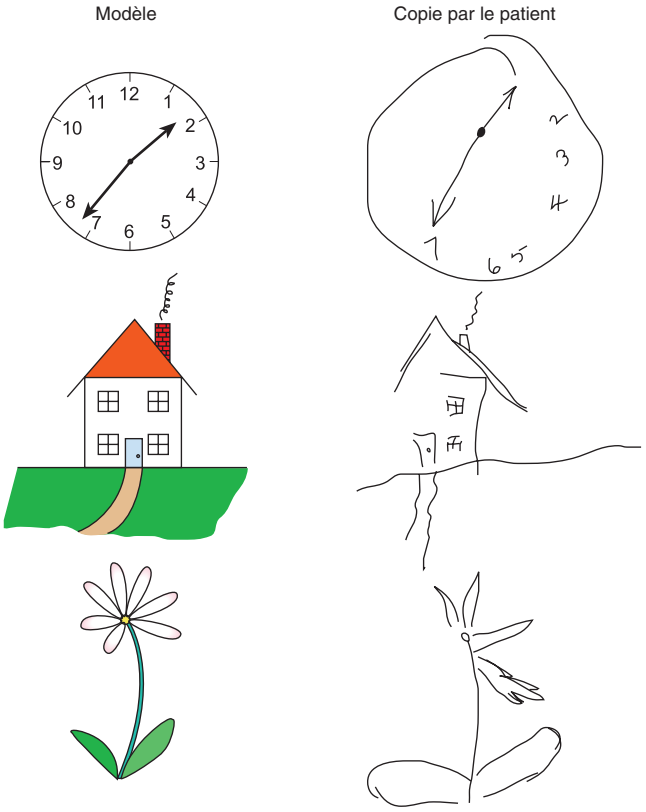


Figure 19.3 Dessin d'un patient souffrant du syndrome d'héminégligence provoqué par un accident vasculaire cérébral dans la région postérieure de l'hémisphère droit. Le modèle est sur la gauche de la figure et la copie du patient est montrée sur la droite. Noter l'échec de la copie des parties de gauche des originaux. (Modification de la fig. 6.3 de S.P. Springer, G. Deutsch (1989) *Left brain, right brain.* 3rd ed., W.H. Freeman & Co, New York.)

Lobes temporaux

Le cortex auditif primaire est situé sur le gyrus temporal supérieur et les zones associatives environnantes sont concernées par l'interprétation des sons et de la parole (voir chapitre 15). Le cortex temporal inférieur est une zone d'association visuelle et reçoit ses informations des zones visuelles adjacentes au cortex visuel primaire (le cortex strié – voir chapitre 14). Les zones associatives des lobes temporaux sont également reliées aux structures du système limbique, comprenant l'amygdale et l'hippocampe. La stimulation électrique des lobes temporaux déclenche des souvenirs d'événements passés, tandis que les lésions bilatérales des lobes temporaux provoquent une profonde amnésie (voir paragraphe 18.3).

Les expériences chez les singes montrent que le cortex temporal inférieur est impliqué dans l'interprétation des images complexes. Certains neurones répondent spécifiquement à une main, tandis que d'autres montrent une réponse à un visage. Chez l'homme, une perte sélective de la reconnaissance faciale peut survenir après une lésion dans l'un des lobes temporaux. C'est la **prosopagnosie** (du grec *prosopon* « face » + *agnosia* « ignorance ») et reflète une incapacité d'intégrer l'information visuelle avec les souvenirs appropriés. Les personnes atteintes de prosopagnosie ne reconnaîtront pas les visages des amis proches et même ceux de leur famille, mais reconnaîtront instantanément les mêmes personnes par leurs voix. D'après l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), la reconnaissance du visage implique des réseaux de neurones dans une région appelée **gyrus fusiforme**, qui est située sur la face inférieure du lobe temporal.

Lobes occipitaux

Les propriétés des zones d'associatives visuelles ont été décrites au chapitre 14. En bref, le cortex visuel traite différents aspects de l'image visuelle en parallèle avec différentes zones du cortex traitant le mouvement visuel, la couleur et la forme. Les lésions du cortex visuel primaire (V1) sont associées à une cécité totale. Les lésions d'une zone du cortex visuel appelée V4 entraînent un daltonisme cortical (**achromatopsie**), alors que des lésions de la zone adjacente (V5) entraînent une affection appelée akinétopsie cérébrale (perte de la perception du mouvement). Les zones associatives visuelles s'étendent dans le lobe temporal inférieur, où elles sont impliquées dans l'interprétation d'images complexes (voir plus haut).

Le corps calleux joue un rôle essentiel dans l'intégration de l'activité des deux hémisphères cérébraux

L'information sensorielle de la moitié droite du corps est représentée dans le cortex somatosensoriel de l'hémisphère gauche, et le cortex moteur gauche contrôle l'activité motrice du côté droit du corps. De même, les fonctions motrices et sensorielles de la moitié

gauche du corps sont représentées dans l'hémisphère droit. Malgré cette ségrégation apparente, le cerveau agit dans son ensemble, intégrant tous les aspects de la fonction neurale. Cela est possible parce que, bien que les voies motrices et sensitives primaires soient croisées, il y a beaucoup de liaisons croisées entre les deux moitiés du cerveau. Ces connexions sont appelées **commissures**. En conséquence, chaque côté du cerveau est constamment informé des activités de l'autre. La plus grande de ces commissures est la grande bande de matière blanche reliant les deux hémisphères cérébraux, appelée **corps calleux** (voir figures 9.4 et 9.5). Les dommages causés au corps calleux ont été observés pour la première fois lors de blessures causées par des éclats d'obus durant la Première Guerre mondiale. Étonnamment, les soldats atteints de ces blessures ont montré remarquablement peu de déficits neurologiques malgré la rupture d'une voie nerveuse aussi grande. Cependant, des travaux ultérieurs ont montré que les déficits sont subtils.

Des travaux expérimentaux ont montré que la plupart des fibres nerveuses qui traversent le corps calleux se projettent vers des zones fonctionnelles homologues controlatérales. Les décharges épileptiques peuvent se propager d'un hémisphère à l'autre via le corps calleux, provoquant une attaque épileptique majeure touchant les deux côtés du cerveau. Dans la recherche d'un remède pour l'épilepsie bilatérale sévère subie par certains patients, leur corps calleux a été coupé – l'opération ***split-brain***, appelée **callosotomie**. La procédure a eu le résultat final espéré – une réduction de la fréquence et de la gravité des crises d'épilepsie. Cependant, cela a également offert une opportunité extraordinaire pour une étude minutieuse et détaillée des fonctions des deux hémisphères du cerveau humain (voir plus loin).

Plus récemment, seule la partie antérieure du corps calleux est sectionnée car les sources les plus fréquentes d'épilepsie se situent dans les lobes frontal et temporal. Cette procédure moins drastique a des effets beaucoup plus modérés.

La callosotomie chez l'homme montre que chaque hémisphère est spécialisé dans la réalisation d'un ensemble spécifique de hautes fonctions nerveuses

Le but des premières expériences sur les patients à cerveau divisé était d'exploiter le fait que la voie visuelle ne croise que partiellement au niveau du chiasma optique et que l'aire de la parole se situe dans l'hémisphère gauche. Les fibres provenant de la rétine temporale ne sont pas croisées, tandis que celles de la région nasale de la rétine se projettent vers le cortex visuel controlatéral, comme le montre la figure 19.4. L'effet de cette disposition est que le champ visuel droit est représenté dans le cortex visuel gauche tandis que le champ visuel gauche est représenté dans le cortex visuel droit. Des mots et des images ont donc été projetés sur un écran de manière à ce qu'ils apparaissent dans le champ visuel droit ou gauche, et on a ensuite demandé au sujet ce qu'il avait vu. En utilisant cette approche, R.W. Sperry et ses collègues ont pu étudier les capacités spécifiques de chaque hémisphère.

Si, par exemple, le mot « BANDE » était brièvement projeté sur le champ visuel droit, le patient pouvait le signaler à l'investigateur

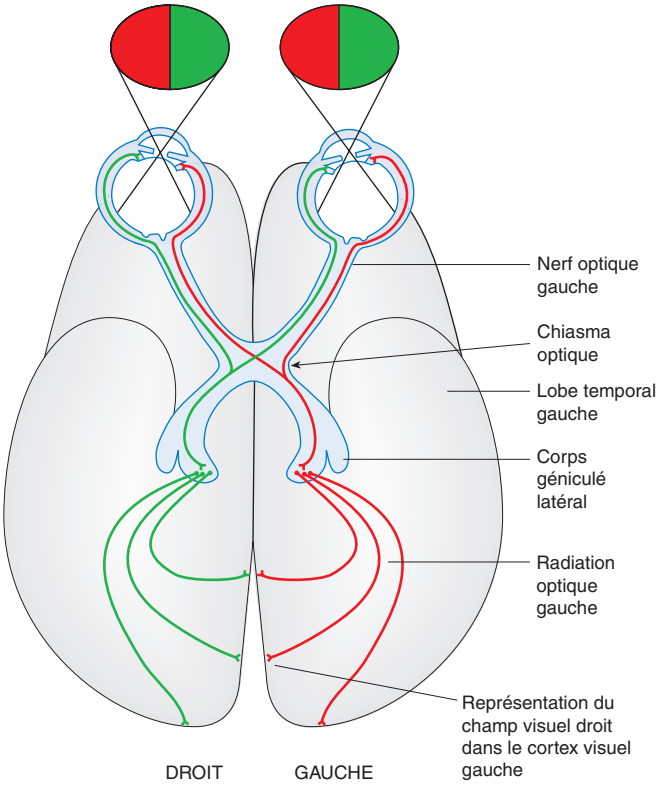


Figure 19.4 Vue ventrale du cerveau humain montrant l'organisation des voies visuelles. Noter que le cortex gauche « voit » le champ visuel droit et vice versa.

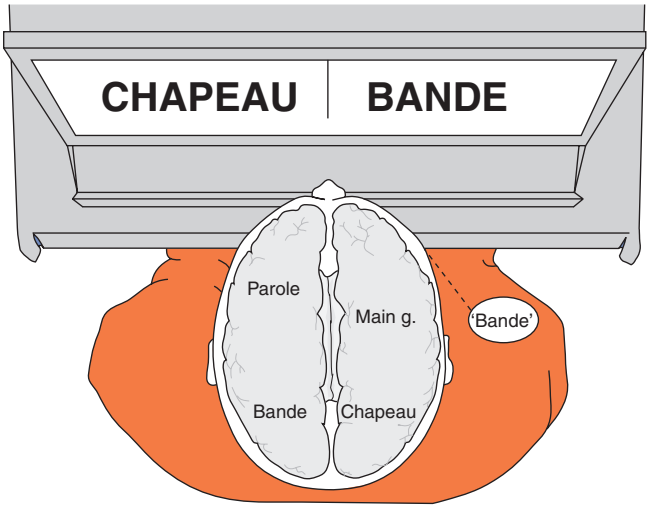


Figure 19.5 Réponse d'un patient « split-brain » à des mots projetés sur les champs visuels gauche et droit. L'image de droite (« chapeau ») est ignorée dans la réponse orale. (D'après R.W. Sperry.)

(figure 19.5), car ce mot était représenté dans le cortex visuel de l'hémisphère gauche, qui contrôle le discours. Si un mot qualificatif tel que « CHAPEAU » était projeté sur le champ visuel gauche, le sujet ne le reconnaissait pas. Si un mot tel que « LIVRE » était projeté dans le champ visuel gauche, il ne pouvait que deviner la

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

réponse. Si, toutefois, le patient était autorisé à choisir une image qui correspondait au mot projeté sur le champ visuel gauche, il faisait alors un choix approprié avec sa main gauche (c'est-à-dire la main contrôlée depuis l'hémisphère droit). Cette série d'expériences a montré que si le contrôle de la parole était totalement latéralisé à l'hémisphère gauche, l'hémisphère droit, conscient de l'environnement, était capable de choix logique et possédait une compréhension simple du langage.

Chez une patiente, il y eut une forte réaction émotionnelle (la patiente rougit et gloussa) lorsqu'une photographie d'une femme nue fut projetée sur le champ visuel gauche. Lorsqu'on lui a demandé ce qu'elle avait vu, elle a répondu : « Rien, juste un éclair de lumière ». Lorsqu'on lui a demandé pourquoi elle riait, elle ne put pas l'expliquer mais répondit : « Oh docteur, vous avez une machine ! » De cette observation, il semblerait que les réactions émotionnelles commencent à un niveau inférieur d'intégration neurale et impliquent les deux hémisphères.

D'autres études ont montré que l'hémisphère droit pouvait identifier par leur forme et leur texture (**stéréognosie**) les objets tenus dans la main gauche aussi efficacement que ceux tenus dans la main droite. En effet, la main gauche (et donc l'hémisphère droit) s'est montrée beaucoup plus efficace pour résoudre des problèmes spatiaux complexes. Globalement, Sperry a conclu que, loin d'être subordonné à l'hémisphère gauche, l'hémisphère droit était conscient et mieux à même de résoudre les problèmes spatiaux et le raisonnement non verbal. Ses conclusions sont résumées dans la figure 19.6.

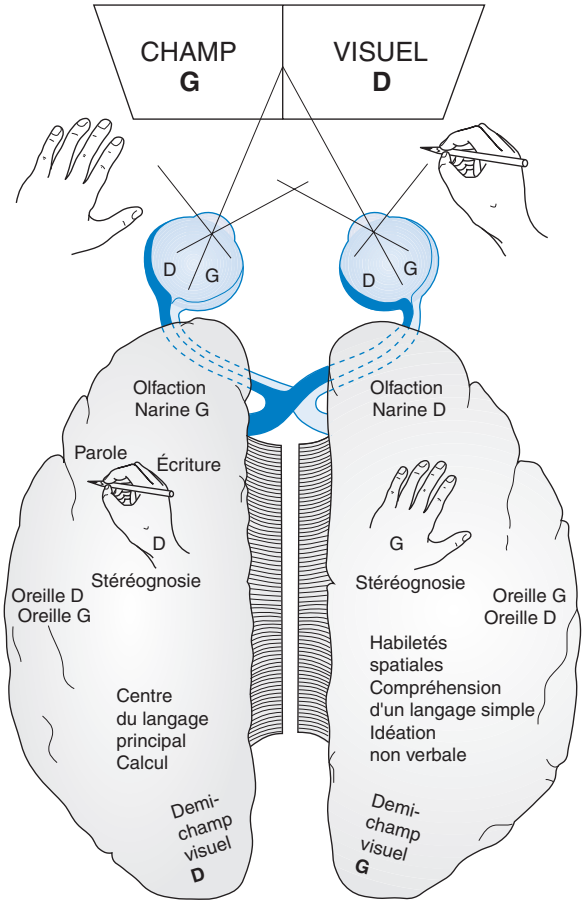


Figure 19.6 Spécialisation fonctionnelle des deux hémisphères cérébraux révélée par des études de patients après la section de leur corps calleux. (Noter que les zones du cortex associées aux sens primaires et celles impliquées dans le contrôle moteur ne sont pas représentées dans ce diagramme). (D'après R.W. Sperry.)

Résumé

Les lobes frontaux jouent un rôle important dans la planification des mouvements, y compris ceux de la parole. Les lésions dans le lobe pariétal se traduisent par des défauts d'intégration sensorielle connus sous le nom d'agnosies et par l'incapacité d'accomplir certains actes intentionnels (apraxie). La rupture du corps calleux, qui relie les deux hémisphères, a montré que les deux hémisphères ont des capacités très spécifiques en plus de leurs rôles dans la sensation et l'activité motrice. Les capacités de parole, de langage et de raisonnement logique sont principalement localisées dans l'hémisphère gauche. L'hémisphère droit est meilleur pour résoudre les problèmes spatiaux et les tâches non verbales.

19.3 La parole

Beaucoup d'animaux ont des moyens de communiquer avec leurs semblables. La production de sons sans signification spécifique s'appelle **vocalisation**. Ce qui distingue la communication vocale humaine de celle des autres animaux est sa gamme et sa subtilité d'expression. Les humains utilisent le **langage**. Une langue est constituée d'un vocabulaire spécifique et d'un ensemble de règles d'expression (syntaxe). Alors que la plupart des communications se font au moyen de la parole, l'expression dans une langue donnée est indépendante du mode de communication. Ce texte est écrit en français et obéit à ses règles grammaticales, mais le mot écrit est seulement le même que le mot parlé dans sa signification. La représentation d'un mot sur la page est arbitraire et sa signification peut varier selon le contexte.

La parole est une compétence très complexe. Elle implique la connaissance du vocabulaire et des règles grammaticales d'au moins une langue. Elle nécessite également des actes moteurs très précis pour permettre la production de sons spécifiques dans le bon ordre, ainsi qu'une régulation précise du flux d'air à travers le larynx et la bouche. Pour ces raisons, il n'est peut-être pas surprenant de constater que de vastes régions du cerveau sont consacrées à la fois à la production de la parole et à sa compréhension. Parce que c'est une caractéristique humaine, notre connaissance des systèmes qui régissent la production et la compréhension de la parole provient en grande partie d'observations neurologiques et de diverses techniques d'imagerie cérébrale, incluant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et la tomographie par émission de positrons.

Les principales régions du cerveau contrôlant la parole sont localisées dans les lobes frontaux et temporaux

Au début ce chapitre, les travaux de Dax et Broca ont été cités comme preuve de la latéralisation de la parole dans l'hémisphère gauche. Cela était fondé sur l'étude de patients qui avaient des difficultés à produire une parole suite à un accident vasculaire cérébral qui avait endommagé l'hémisphère gauche. De tels handicaps sont appelés **aphasies**. Broca a étudié un certain nombre de patients et a noté qu'ils avaient des difficultés à produire des paroles, mais qu'ils semblaient tout à fait capables de comprendre le langage parlé ou écrit. De manière caractéristique, les patients atteints de cette maladie ont un langage lent, hésitant et de qualité télégraphique. Ils sont capables de nommer des objets et de décrire leurs attributs mais ont de la difficulté avec les petites parties du discours qui jouent un rôle si important dans la grammaire (par exemple « si », « est », « le », etc.). Ils ont aussi des difficultés à écrire. Puisque ces patients ont apparemment une bonne compréhension du langage, ce type d'aphasie est appelé **aphasie expressive** ou **aphasie de Broca**.

Broca a pu examiner le cerveau de plusieurs de ses patients aphasiques à l'autopsie. Il a découvert qu'il y avait des dommages importants au lobe frontal de l'hémisphère gauche, en particulier dans la région située juste en avant de la zone motrice responsable du contrôle des lèvres et de la langue (figure 19.7). Cela est maintenant connu comme la région de Broca. Les patients atteints d'aphasie de Broca n'ont pas de paralysie des lèvres et de la langue, car ils peuvent chanter sans paroles. Ce qu'ils ont perdu, c'est la capacité d'utiliser le système de la parole formant des mots et des phrases.

Un autre type d'aphasie, qui a été découvert par Carl Wernicke, est caractérisé par un discours liquide qui a peu ou pas de contenu informatif (techniquement connu sous le nom de **jargon**). Les patients souffrant de ce type d'aphasie ont tendance à composer des mots (**néologismes**), et ont souvent du mal à choisir les mots appropriés pour décrire ce qu'ils signifient. Ils ont aussi de la difficulté à comprendre le langage et la langue écrite. Ce type d'aphasie est appelé **aphasie réceptive** ou **aphasie de Wernicke**. L'aphasie de Wernicke est associée à des lésions de la région postérieure du lobe temporal, adjacentes au cortex auditif primaire et au gyrus angulaire (voir figure 19.7).

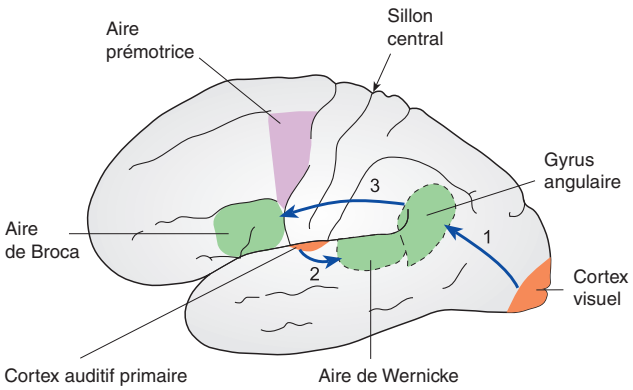


Figure 19.7 Diagramme de l'hémisphère gauche montrant l'emplacement des principales régions impliquées dans le contrôle de la parole.

Les deux principales régions cérébrales responsables de la parole sont interconnectées par un ensemble de fibres nerveuses appelé **faisceau arqué**. Si ces fibres sont endommagées, un autre type d'aphasie se produit appelé **aphasie de conduction**. Celle-ci possède les caractéristiques de la parole de l'aphasie de Wernicke, mais la compréhension de la langue écrite et parlée reste largement intacte.

La stimulation électrique des zones de la parole du cortex cérébral des sujets humains conscients ne provoque pas une vocalisation. Cependant, si un sujet parle déjà lorsque l'une des zones du cortex concerné par la langue est stimulée, son discours peut être interrompu ou il peut y avoir un choix inapproprié de mots. La stimulation de la zone motrice supplémentaire sur la surface médiane de l'hémisphère gauche peut conduire à un discours limité à quelques mots ou syllabes qui peuvent être répétés encore et encore, par exemple « Ba-ba-ba- ». Contrairement aux lésions de la région de Broca et de la région de Wernicke, les lésions de la zone motrice supplémentaire n'entraînent pas d'aphasie permanente.

Bien que les principales régions qui contrôlent la production de la parole soient situées dans l'hémisphère gauche, l'hémisphère droit possède une capacité linguistique très basique. Plus significativement, la partie postérieure de l'hémisphère cérébral droit semble jouer un rôle important dans l'interprétation de la parole qui, contrairement à l'écrit, a un contenu émotionnel qui se révèle par son intonation. Par conséquent, de nombreux patients qui ont des lésions au lobe temporal gauche sont toujours capables de comprendre l'intention de quelque chose qui leur est dit, même si leur compréhension des mots et des expressions individuels est mauvaise. Inversement, les patients présentant des lésions de leur hémisphère droit parleront souvent avec un timbre monotone.

Ces observations suggèrent une organisation des voies contrôlant la parole similaire à celle illustrée dans la figure 19.7. Selon ce modèle, la parole est initiée dans la région de Wernicke et est transmise à la région de Broca via le faisceau arqué pour son exécution. La voie nerveuse impliquée dans la désignation d'un objet qui a été vu est également illustrée dans la figure 19.7. La déconnexion des zones associatives visuelles du gyrus angulaire conduira à la **cécité verbale** ou **alexie**. La surdité verbale (**agnosie auditive**) survient lorsque les lésions déconnectent la zone de Wernicke du cortex auditif. La compréhension de la langue parlée, mais non écrite, est altérée.

Des études récentes avec des techniques d'imagerie ont révélé que d'autres zones du cerveau sont également impliquées dans la production et la compréhension du langage (figure 19.8). Comme décrit ci-dessus, un discours normal implique la zone de Wernicke, la zone de Broca et la zone prémotrice. La lecture à voix haute implique également le cortex visuel et une région proche de l'extrémité de la fissure latérale connue sous le nom de gyrus angulaire. Le gyrus angulaire interprète des informations visuelles qui sont ensuite converties en motifs de parole par la zone de Wernicke avant d'être transmises à la zone de Broca. La lecture silencieuse implique le cortex visuel, la zone prémotrice et la zone de Broca, mais pas le cortex auditif ou la zone de Wernicke, tandis que le

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

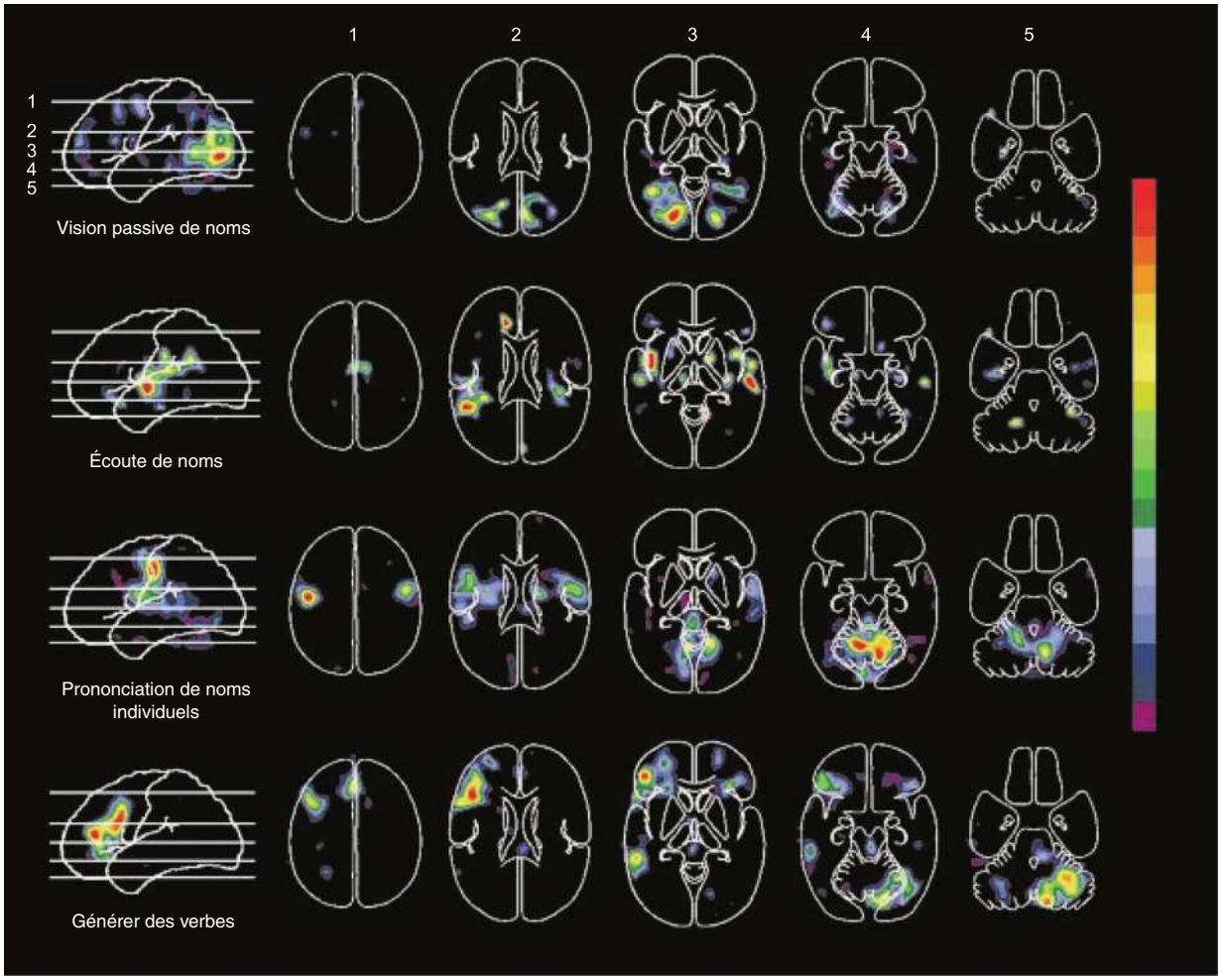


Figure 19.8 Tomographie par émission de positons montrant les variations du flux sanguin local chez un sujet humain conscient engagé dans diverses tâches liées au langage. Les images des colonnes 1 à 5 montrent l'augmentation du flux sanguin dans les coupes horizontales du cerveau indiquée dans l'image du haut de la colonne la plus à gauche. Cette étude et des études similaires montrent que de vastes zones du cortex cérébral sont impliquées dans la production et la compréhension du langage en plus des domaines de la parole classique. Le code couleur indique l'augmentation du flux sanguin, le rouge étant le plus profond et le bleu le moins intense. (Adapté d'après M. Raichle (1994) *Scientific American* 270, 60. Avec l'autorisation du Dr. Marcus E. Raichle.)

comptage silencieux implique le lobe frontal. Sans surprise, comme le montre la figure 19.8, d'autres structures dans les voies motrices sont également activées pendant la production de la parole, y compris le thalamus et les ganglions de la base, le noyau rouge et le cervelet.

Un examen anatomique minutieux a montré que la partie supérieure du lobe temporal gauche (planum temporale) est plus grande que celle du droit chez environ 70 % des personnes. Cependant, dans plus de 90 % de la population, les fonctions langagières dépendent largement de l'hémisphère gauche, de sorte que le lien entre l'asymétrie anatomique et les fonctions du langage n'est pas absolu. Malgré ces idées, il est important de se rappeler que la connaissance des parties du cerveau impliquées dans la production de la parole et la compréhension du langage n'est pas la même chose que la connaissance du codage et de l'exécution par le cerveau des modèles d'activité neuronale responsables de la production de la parole.

Chez la majorité des personnes, la parole est contrôlée par l'hémisphère gauche

Il est important qu'un neurochirurgien sache quel hémisphère contrôle la parole avant de commencer une opération. Cela peut être établi par le **test de Wada**, qui anesthésie temporairement un hémisphère. Le patient est couché sur le dos alors qu'une canule est insérée dans l'artère carotide d'un côté. On demande ensuite au patient de compter à rebours à partir de 100 et de garder les deux bras levés. Une petite quantité d'anesthésique à courte action est ensuite injectée. Lorsque l'anesthésique atteint le cerveau, le bras du côté opposé à celui de l'injection tombe et le patient peut arrêter de compter pendant quelques secondes ou pendant plusieurs minutes, selon que la parole est localisée ou pas du côté recevant l'injection.

Ces tests révèlent quel hémisphère contrôle le discours chez une personne qui n'a pas d'aphasie. Chez 95 % des droitiers, la parole est

contrôlée depuis l'hémisphère gauche. Cela est également vrai pour environ 70 % des gauchers. La parole est localisée dans l'hémisphère droit chez environ 15 % des gauchers, et les autres montrent que la parole est contrôlée par les deux hémisphères (tableau 19.1). Cette répartition des zones de la parole a été récemment confirmée en utilisant une technique non invasive appelée échographie-Doppler.

Résumé

La parole est localisée dans l'hémisphère gauche dans la majorité de la population. Les structures nerveuses de la parole proviennent de la région de Wernicke du lobe temporal. Les codes nerveux de la parole passent par le faisceau arqué à la zone de Broca pour l'exécution de la séquence appropriée d'actes moteurs. Les lésions de la région de Broca dans le lobe frontal gauche entraînent une aphasie expressive. Bien que les patients souffrant de dommages de la région de Wernicke puissent parler couramment, ils ont une mauvaise compréhension de la parole et leur discours manque de sens clair. Cela est appelé aphasie réceptive. La lésion du faisceau arqué qui relie la région de Wernicke à la région de Broca entraîne une aphasie avec un discours fluide mais largement insignifiant, caractéristique de l'aphasie de Wernicke, mais la compréhension du langage est largement intacte. Cela est appelé aphasie de conduction.

19.4 Comment un EEG peut être utilisé pour surveiller l'activité du cerveau

Le cerveau est constamment impliqué dans le contrôle d'une vaste gamme d'activités à la fois pendant l'éveil et le sommeil. Son activité peut être surveillée indirectement en plaçant des électrodes sur le cuir chevelu. Si cela est fait de manière à minimiser les interférences électriques provenant des muscles de la tête et du cou, on observe de petites oscillations qui reflètent l'activité globale du cerveau (figure 19.9). Ces oscillations électriques sont appelées **électroencéphalogramme** (**EEG**). Chez les sujets normaux, l'amplitude des ondes EEG varie de 10 à 150 µV.

Tableau 19.1 Distribution de la préférence manuelle et localisation de la parole dans les hémisphères cérébraux

Localisation de la parole	Sujets droitiers	Sujets gauchers	Total
Hémisphère gauche	85,5 %	7 %	92,5 %
Hémisphère droit	4,5 %	1,5 %	6,0 %
Deux hémisphères	0 %	1,5 %	1,5 %
Total	90 %	10 %	100 %

Note : Le tableau montre la localisation de la parole en pourcentage de la population adulte totale. Ainsi, 85,5 % de la population sont droitiers et ont la parole localisée dans leur hémisphère gauche, et ainsi de suite.

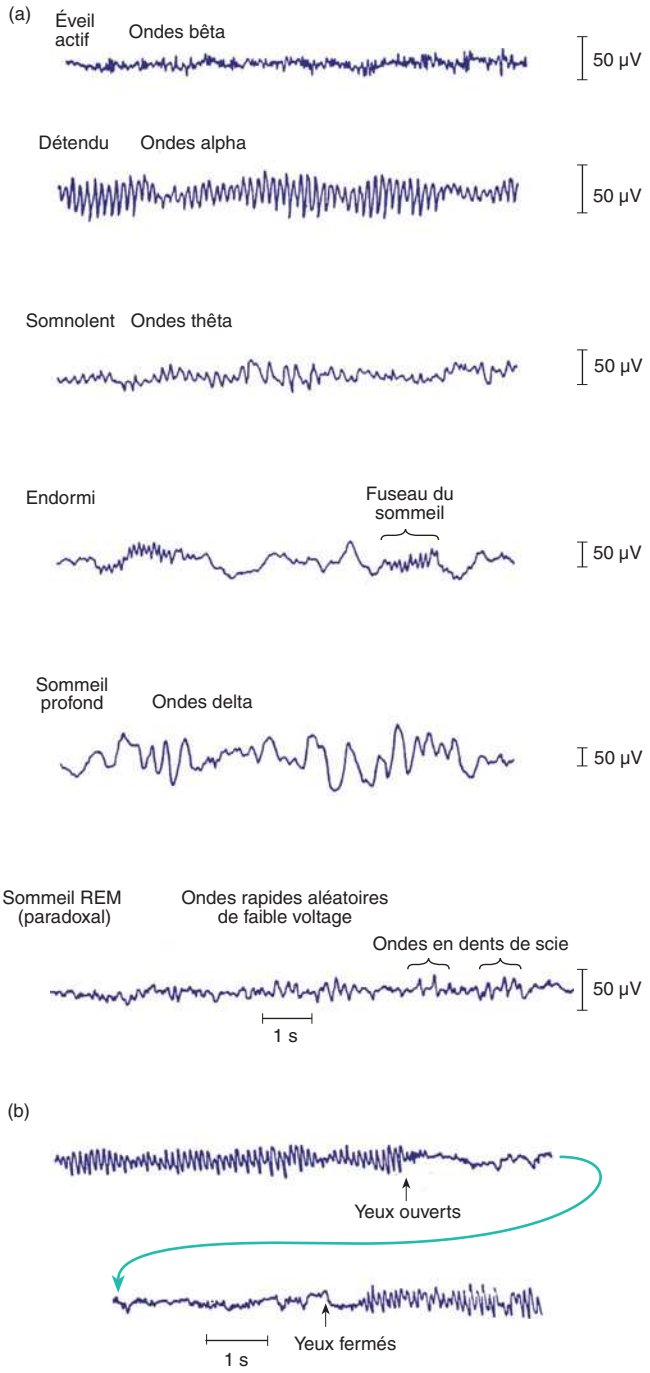


Figure 19.9 Enregistrements typiques de l'EEG à différents niveaux d'éveil. Le panneau (a) montre les changements de l'EEG lorsqu'un sujet s'endort. Noter que, pendant le sommeil profond, l'EEG se transforme en un type similaire à celui observé dans l'état d'éveil normal mais qui a des ondes caractéristiques en dents de scie. C'est la phase REM du sommeil. Le panneau (b) montre le blocage des ondes alpha après l'ouverture des yeux. Noter la perte soudaine des ondes alpha lorsque les yeux s'ouvrent et leur reprise lorsque les yeux se referment. Les deux lignes du panneau (b) correspondent à un segment d'enregistrement continu de la région occipitale de l'hémisphère gauche.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

L'activité de l'EEG est continue tout au long de la vie mais n'est pas liée à un stimulus sensoriel ou à une tâche motrice spécifique. Elle reflète l'activité électrique spontanée du cerveau lui-même. L'aspect de l'EEG varie en fonction de la position des électrodes, de l'état comportemental du sujet (c'est-à-dire s'il est éveillé ou endormi), de l'âge du sujet et de l'existence éventuelle d'une maladie organique.

L'état spécifique de l'EEG est classé par la fréquence des ondes électriques présentes. Lorsqu'un sujet est éveillé et vif, l'EEG est constitué d'ondes à haute fréquence (20–50 Hz), qui ont une faible amplitude (environ 10–20 µV). Il s'agit des **ondes bêta** qui semblent provenir du cortex cérébral. Lorsqu'un sujet ferme les yeux, ce motif de basse amplitude et de haute fréquence cède la place à un motif de fréquence plus basse et d'amplitude plus élevée, appelé rythme alpha. Les **ondes alpha** ont une amplitude de 20 à 40 µV et contiennent une fréquence prédominante dans la plage de 8 à 12 Hz. Lorsque le sujet devient plus somnolent et s'endort, le rythme alpha disparaît et est remplacé par des ondes plus lentes d'amplitude plus grande, appelées **ondes thêta** (40–80 µV et 4–7 Hz). Celles-ci sont entrecoupées de brèves périodes d'activité à haute fréquence connues sous le nom de « fuseaux de sommeil ». Dans un sommeil très profond, les ondes EEG sont plus lentes (**ondes delta**, dont la fréquence est inférieure à 4 Hz) et elles ont une amplitude relativement élevée (100–120 µV). Les caractéristiques des principales ondes EEG sont résumées dans le tableau 19.2.

Tableau 19.2 Caractéristiques des principales ondes de l'EEG

Type d'ondes	Fréquence (Hz)	Amplitude (µV)	Notes
Alpha (α)	8–12	20–40	Les mieux observées sur le pôle occipital lorsque les yeux sont fermés
Bêta (β)	20–50	10–20	Motif éveillé normal
Thêta (θ)	4–7	40–80	Normal chez les enfants et en début de sommeil. Suspicion de pathologie lorsque cela est vu chez les adultes éveillés
Delta (δ)	< 4	100–150	Vues pendant le sommeil profond. Signe pathologique lorsqu'elles sont vues chez des adultes éveillés

Noter que plus la fréquence est élevée, plus l'amplitude est faible car les fréquences les plus hautes sont moins synchronisées que les fréquences basses.

Les ondes alpha sont observées particulièrement dans la région occipitale et elles ont un aspect caractéristique, croissant lentement en amplitude jusqu'à un maximum, puis déclinant lentement. Le rythme alpha disparaît lorsque le sujet concentre son attention sur un problème ou lorsqu'il ouvre les yeux (voir figure 19.9). Les ondes alpha semblent être entraînées par la rétroaction entre le cortex cérébral et le thalamus. On pense que les ondes thêta proviennent de l'hippocampe, alors que les ondes delta proviennent probablement de l'activité du tronc cérébral.

Épilepsie

Bien que l'interprétation détaillée de l'EEG soit difficile, elle s'est avérée très utile dans le diagnostic et la localisation des maladies cérébrales organiques. Les modifications de l'EEG sont caractéristiques de processus pathologiques particuliers. Pour enregistrer l'EEG, des paires d'électrodes sont placées sur le cuir chevelu selon un arrangement standard (tel que le système international 10–20, qui emploie 21 électrodes). L'activité électrique est enregistrée par des paires d'électrodes spécifiques et est examinée pour détecter la présence de modèles d'activité anormaux. La plus fréquente utilisation de l'EEG est celle du diagnostic de l'épilepsie, qui peut être définie comme un trouble de l'activité électrique du cerveau. Non seulement l'EEG est utile pour diagnostiquer l'épilepsie, mais il peut également être utilisé pour localiser un site qui déclenche une crise d'épilepsie (foyer épileptique). Contrairement à de nombreux autres troubles, l'épilepsie est intermittente et, le plus souvent, les crises surviennent peu fréquemment, bien qu'elles puissent être déclenchées par des stimuli spécifiques.

Les crises d'épilepsie peuvent être divisées en deux grandes catégories : les crises focales (appelées aussi locales ou partielles) et les crises généralisées. Les crises focales correspondent à une activité électrique anormale localisée dans une partie spécifique du cerveau, tandis que les crises généralisées sont causées par une activité électrique anormale qui se propage dans tout le cerveau.

Les crises focales commencent quand un groupe de neurones est activé et l'activité paroxystique se propage à d'autres neurones dans la même région d'un hémisphère. Souvent, ces épisodes ne causent aucune perte de conscience. Les symptômes dépendent de l'emplacement du site d'initiation et peuvent être moteurs (comme dans l'épilepsie jacksonienne – voir paragraphe 10.9), sensorielle, aphasique (c'est-à-dire affectant la parole – voir paragraphe 19.3), ou psychologique. Les crises focales les plus fréquentes résultent d'une activité anormale dans l'un ou l'autre des lobes temporaux et s'accompagnent souvent d'un comportement stéréotypé impliquant la partie inférieure du visage, comprenant des grimaces et des succions.

Les crises généralisées affectent les deux côtés du corps sans signe de début focal. Cliniquement, elles peuvent se manifester de différentes manières. Les crises les plus impressionnantes sont les crises tonicocloniques, également appelées **grand mal** ou **convulsions généralisées**, dans lesquelles le corps se raidit et ne peut pas maintenir sa posture, ce qui fait tomber la personne. Après une brève période, la phase rigide est suivie de spasmes musculaires cloniques (convulsions). La crise se termine par une stupeur qui disparaît progressivement. Les crises d'absence sont beaucoup moins spectaculaires : il y a une brève perte de conscience dont la personne n'est pas consciente. Au cours des crises myocloniques,

les deux côtés du corps montrent de brefs mouvements saccadés, tandis que les crises cloniques présentent des mouvements rythmiques et saccadés affectant les deux côtés du corps. Les crises toniques sont caractérisées par un raidissement des muscles, tandis que, lors des crises atoniques, il y a une perte soudaine et générale du tonus musculaire, en particulier dans les bras et les jambes.

Les **absences** (**petit mal**) sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes et peuvent survenir plusieurs fois par jour, ce qui a de graves répercussions sur leur éducation. Pendant une attaque, l'enfant arrête tout ce qu'il faisait et peut regarder fixement comme s'il rêvait. Ces crises sont brèves et ne durent généralement pas plus de 1 à 20 secondes. Elles commencent et se terminent brusquement, de sorte que les patients ne sont généralement pas conscients qu'ils ont eu une crise. Heureusement, le petit mal qui commence dans l'enfance persiste rarement dans la vie adulte.

On sait que l'épilepsie peut être causée par une lésion traumatique, une infection, une ischémie du cerveau à la naissance, une maladie vasculaire ou, plus rarement, une tumeur. Cependant, dans la plupart des cas (environ 60 %), il n'y a pas de cause évidente et l'affection est alors appelée épilepsie idiopathique. Certains cas d'épilepsie semblent être d'origine familiale. Quelques exemples d'EEG au cours d'une crise d'épilepsie sont présentés dans la figure 19.10. La plupart des épilepsies peuvent être traitées efficacement avec des médicaments anti-épileptiques tels que la carbamazépine, le valproate de sodium et la phénytoïne.

Résumé

L'EEG peut être utilisé pour surveiller l'activité électrique spontanée du cerveau. La fréquence et l'amplitude des ondes EEG dépendent de l'état d'éveil d'une personne. L'EEG est utile dans le diagnostic et la localisation des anomalies de l'activité électrique du cerveau, telles que l'épilepsie.

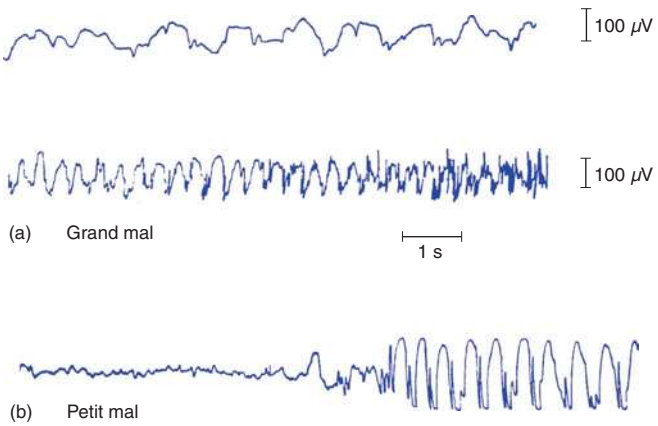


Figure 19.10 Changement de l'EEG observé lors d'une crise d'épilepsie. Le panneau (a) montre une attaque d'épilepsie (grand mal) dans laquelle l'EEG a une prépondérance d'ondes delta, qui est remplacée par de grandes pointes pendant une crise convulsive. Le panneau (b) montre le changement de l'EEG d'un autre patient pendant une crise de type absence (petit mal). Noter les complexes pointes-ondes caractéristiques.

19.5 Le sommeil

Dans des circonstances normales, les gens sont actifs pendant la journée et dorment la nuit. Chez certains autres animaux, la tendance est inversée et les principales périodes d'activité se produisent pendant la nuit. Cette variation cyclique de l'activité est appelée cycle sommeil-éveil. Pourquoi dormons-nous ? Qu'est-ce qui contrôle le cycle sommeil-éveil ? À l'heure actuelle, les réponses à ces questions ne peuvent pas être entièrement données, mais les études qu'elles ont engendrées ont donné des informations importantes sur les processus qui se produisent pendant le sommeil.

L'aspect de l'EEG peut être utilisé pour suivre les principales étapes du sommeil. Comme indiqué précédemment, les ondes EEG deviennent plus lentes et plus synchronisées lorsqu'un sujet passe de l'état éveillé au sommeil profond (voir figure 19.9). Lorsque le sommeil s'installe, l'EEG est dominé par les ondes thêta, mais il peut y avoir des périodes d'activité EEG plus rapide avec de courtes périodes d'ondes rythmiques rapides appelées fuseaux du sommeil. À mesure que le sommeil devient plus profond, les fuseaux du sommeil sont associés à de grandes ondes appelées complexes K. En sommeil profond, l'EEG consiste essentiellement en des ondes delta de grande amplitude et de basse fréquence.

La profondeur du sommeil, jugée par la facilité avec laquelle il est possible d'éveiller quelqu'un avec un stimulus standard (par exemple un son), correspond bien à l'état de l'EEG. La phase profonde du sommeil associée à l'activité des ondes delta est appelée **sommeil lent**. Elle est associée à un ralentissement de la fréquence cardiaque, à une baisse de la tension artérielle, à un ralentissement de la respiration, à un faible tonus musculaire, à une baisse de la température corporelle et à une absence de mouvements oculaires rapides. Cependant, après 1 ou 2 heures de sommeil à ondes lentes, l'EEG prend un aspect similaire à celui de l'état éveillé, avec une activité d'onde bêta rapide (voir figure 19.9). Cette modification du profil EEG est associée à des mouvements saccadés des yeux et à une augmentation de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire. Chez les hommes, l'érection du pénis peut se produire. Il peut également y avoir des mouvements cloniques des membres, bien que la plupart des muscles soient complètement détendus dans cette phase de sommeil. Pendant ces changements, le sujet est aussi difficile à éveiller que pendant le sommeil lent. Puisque l'EEG a des similitudes avec l'EEG d'un sujet éveillé, cette phase a été appelée **sommeil paradoxal**. Actuellement, cette phase est souvent appelée **sommeil REM** (*rapid eye movement*). Au cours d'une seule nuit, le sommeil lent est interrompu par quatre à six épisodes de sommeil paradoxal, dont chacun dure environ 20 minutes.

La durée du sommeil varie avec l'âge, tout comme la proportion de sommeil passé en sommeil paradoxal. Comme le montre la figure 19.11, les très jeunes enfants passent une bonne partie de la journée à dormir et le sommeil paradoxal représente près de la moitié de leur sommeil. À l'âge de 20 ans, généralement, la durée du sommeil est seulement de 8 heures, dont moins du quart est consacré au sommeil paradoxal. Les besoins en sommeil diminuent avec l'âge et de nombreuses personnes n'ont besoin que de 6 heures à l'âge de 60 ans.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

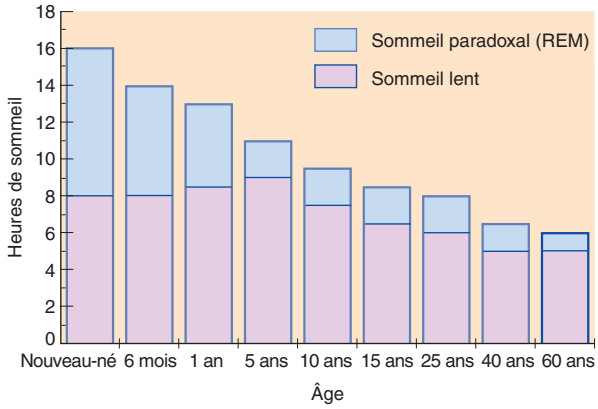


Figure 19.11 Changements dans la structure du sommeil avec l'âge. Noter la baisse du nombre total d'heures de sommeil et de la proportion de sommeil paradoxal avec l'âge. (D'après les données de H.P. Roffwarg, J.N. Muzio et W.C. Dement (1966) *Science* 152, 604–19.)

Si un sujet est réveillé pendant un épisode de sommeil paradoxal, il déclare avoir des rêves beaucoup plus probablement que s'il est réveillé pendant les périodes de sommeil lent. Ainsi, le sommeil paradoxal est associé au rêve. Le contenu des rêves a reçu beaucoup d'attention au cours des millénaires, depuis la prévision du futur jusqu'à la révélation des détails intimes d'une personnalité. Cependant, on ne peut pas affirmer le rôle des rêves avec certitude. La plupart des rêves sont oubliés peu de temps après leur apparition.

Effets de la privation de sommeil

Pourquoi dormons-nous ? La réponse à cette question nous échappe toujours. La notion que le sommeil est nécessaire pour restaurer le corps est ancienne, mais ce qui doit être restauré n'est pas clair. On sait que le cycle de sécrétion de nombreuses hormones varie avec le cycle sommeil-éveil (voir chapitre 20) et que le sommeil reflète un changement dans la structure de l'activité cérébrale.

La privation chronique de sommeil entraîne de graves changements mentaux qui peuvent être à la limite de la psychose, notamment des délires et des hallucinations. Cependant, la privation totale de sommeil est rare. Il est plus courant de constater que les durées des périodes de sommeil sont limitées par des circonstances particulières – par exemple le conflit entre la nécessité de satisfaire aux obligations normales de la vie familiale et celles du travail. Si le sommeil est restreint, au fil du temps, les individus affectés deviennent irritables, leur performance intellectuelle diminue et leur temps de réaction augmente. Ils souffrent également de pertes de mémoire et se sentent mentalement et physiquement fatigués. Les périodes de privation de sommeil ou de restriction qui durent quelques jours sont suivies de longues périodes de sommeil pour compenser le temps de sommeil perdu.

Si des sujets sont spécifiquement privés de sommeil paradoxal par le simple fait de les réveiller chaque fois qu'un épisode de REM commence, ils deviennent anxieux et irritables. Après une telle période, leur sommeil a tendance à avoir une fréquence plus élevée d'épisodes REM que la normale.

Des périodes prolongées de restriction du sommeil ont des conséquences importantes sur la santé, notamment une fonction immunitaire affaiblie, des anomalies cardiovasculaires telles que l'hypertension artérielle et un rythme cardiaque irrégulier, un risque accru de diabète de type 2 (voir chapitre 24) et l'obésité. Ces effets sont moins facilement inversés que ceux associés à de courtes périodes de perte de sommeil.

Ceux qui souffrent de perte de sommeil compensent en ayant de brefs épisodes de sommeil appelés « micro-sommeils » qui durent 1 à 20 secondes. Ces épisodes sont associés à la présence d'ondes thêta dans l'EEG ; les paupières se ferment lentement puis il y a un relâchement des muscles du cou et l'inclinaison de la tête – ce qui met fin souvent à l'épisode. Bien que les micro-sommeils soient inoffensifs, ils deviennent dangereux s'ils surviennent en conduisant ou en entreprenant une autre tâche qui exige une vigilance constante.

Le cycle sommeil-éveil est activement contrôlé par le thalamus, l'hypothalamus et le tronc cérébral

Dans les années 1930, R. Hess a constaté que la stimulation électrique du thalamus initie le comportement de sommeil chez les chats. Pendant la stimulation, les animaux baillent et étirent leurs membres avant de se recroqueviller et de s'endormir. Par la suite, G. Morruzi et H. Magoun ont montré que les animaux endormis peuvent être excités par la stimulation électrique d'une région du tronc cérébral connue sous le nom de formation réticulaire ascendante. Cette observation suggère que le sommeil est contrôlé, au moins en partie, par l'activité du tronc cérébral.

Des travaux ultérieurs ont suggéré que certains groupes spécifiques de cellules nerveuses contenant de la sérotonine et d'autres qui contiennent de la noradrénaline jouent un rôle dans la régulation du sommeil. Les neurones sérotoninergiques se trouvent dans une série de noyaux appelés noyaux du raphé qui sont répartis le long de la région ventrale du tronc cérébral. Si ces neurones sont appauvris en sérotonine, les animaux affectés sont totalement incapables de dormir du tout. Cependant, le sommeil peut être rétabli si le 5-hydroxytryptophane (un précurseur de la sérotonine) est administré. Les neurones noradrénergiques sont localisés dans le locus cœruleus, qui se trouve sous le cervelet. Si ces neurones sont appauvris en noradrénaline par l'administration d'un inhibiteur métabolique, les animaux affectés peuvent entrer dans le sommeil lent, mais n'ont pas d'épisodes de sommeil paradoxal normaux.

Une explication de ces résultats, légèrement simplifiée mais attrayante, est que l'activité dans les neurones sérotoninergiques initie le sommeil en diminuant l'activité de la formation réticulaire du tronc cérébral. Cela conduit à une diminution de l'activité corticale et entraîne le sommeil. L'activité subséquente dans les neurones noradrénergiques donne lieu aux épisodes REM. Cependant, l'administration continue d'inhibiteurs de la synthèse de sérotonine ne provoque pas une insomnie permanente même si les taux de sérotonine restent faibles. Cela suggère que le système contrôlant le cycle sommeil-éveil est beaucoup plus complexe que ne le laisse supposer ce simple modèle. Des travaux récents ont suggéré

que de nombreux autres neurotransmetteurs sont impliqués dans la régulation du cycle du sommeil : acétylcholine, adénosine, acide γ-aminobutyrique (GABA) et une classe de peptides appelée hypocrétines ou **orexines**.

Un peptide favorisant le sommeil se trouve dans le LCR des animaux privés de sommeil

Avant de connaître les rôles du diencéphale et du tronc cérébral dans le contrôle du cycle sommeil-éveil, il avait été suggéré que le corps pouvait libérer, pendant l'éveil, une substance accumulée pendant l'activité et amorcer le sommeil lorsque sa concentration avait atteint un certain seuil. Au cours des dernières années, un peptide constitué de neuf acides aminé (nonapeptide) appelé peptide inducteur du sommeil-delta (*delta sleep-inducing peptide* [DSIP]) a été isolé dans le LCR des animaux privés de sommeil. Lorsque le DSIP est injecté dans les ventricules cérébraux d'animaux normaux, il induit le sommeil. De plus, le DSIP module également la température du corps et influence la réponse immunitaire. Il a ainsi été suggéré qu'une partie de la fonction du sommeil pourrait être d'aider à lutter contre les infections. Les orexines semblent avoir l'effet inverse et favoriser l'éveil. Les chiens présentant des récepteurs à l'orexine défectueux présentent une tendance marquée au sommeil (narcolepsie), tout comme les souris chez lesquelles le gène a été supprimé.

Troubles du sommeil

Il existe un très grand nombre de troubles du sommeil qui peuvent être classés en dyssomnies, parasomnies, troubles du rythme circadien et troubles provoqués par des affections médicales spécifiques. De loin, le trouble du sommeil le plus commun est l'**insomnie**, dans laquelle le patient a des difficultés persistantes à s'endormir ou à rester endormi. Cela conduit inévitablement à un certain degré de privation de sommeil avec les effets indiqués précédemment.

Les autres troubles du sommeil habituels comprennent :

- l'apnée du sommeil, pendant laquelle la respiration s'arrête temporairement pendant le sommeil profond (voir chapitre 36) ;
- le somnambulisme ;
- la narcolepsie, dans laquelle la personne souffre d'une somnolence excessive pendant la journée et peut s'endormir à un moment inapproprié, par exemple pendant un repas ;
- le syndrome des membres sans repos (myoclonies nocturnes), dans lequel il y a des mouvements saccadés involontaires des bras ou des jambes pendant le sommeil ;
- les terreurs nocturnes et cauchemars. Ceux-ci peuvent survenir après qu'un individu a subi un traumatisme quelconque. Ils sont souvent subis par les enfants de 6 à 8 ans. Heureusement, la plupart des enfants grandissent sans ces troubles ;
- les troubles du rythme circadien, dans lesquels les individus affectés ne peuvent pas s'endormir et se réveiller aux heures conventionnelles. Cela est souvent associé à des perturbations au travail.

Résumé

Le sommeil est un phénomène biologique habituel associé à des périodes de repos. Son rôle exact reste incertain, mais la perte de sommeil est associée à une capacité réduite d'effectuer des tâches normales. De longues périodes de restriction de sommeil sont associées à un certain nombre de problèmes de santé importants.

Les étapes du sommeil peuvent être suivies en surveillant l'EEG. Pendant le sommeil profond (aussi appelé sommeil lent), l'EEG est dominé par l'activité des ondes lentes. Plusieurs fois par nuit, des mouvements oculaires rapides (REM) se produisent pendant lesquels l'EEG est désynchronisé. Pendant le sommeil lent, il y a un ralentissement de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire, une chute de la pression artérielle et une relaxation importante des muscles somatiques. Pendant le sommeil paradoxal, il y a des mouvements oculaires rapides, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire augmentent, et il peut y avoir des mouvements saccadés des membres. Les épisodes de sommeil REM sont associés au rêve.

19.6 Rythmes circadiens

De nombreux aspects de la physiologie normale sont liés au temps. En effet, plus de 200 paramètres physiologiques mesurables ont montré une rythmicité. Les cycles de périodicité inférieure à 24 heures sont appelés rythmes **ultradiens** (par exemple le rythme cardiaque, le rythme respiratoire), tandis que ceux de plus de 24 heures sont appelés rythmes **infradiens** (par exemple cycle menstruel, gestation). La plupart des variables biologiques, cependant, montrent une périodicité qui se rapproche grossièrement de la période de rotation de la terre – un jour de 24 heures. Il s'agit des **rythmes circadiens** (du latin *circa*, signifiant « autour », et *dies*, signifiant « un jour »). L'exemple le plus familier est le cycle sommeil-éveil, mais d'autres rythmes circadiens sont observés pour la température centrale, le pouls, la pression artérielle systémique, l'activité rénale (mesurée par l'excrétion de potassium) et la sécrétion d'un certain nombre d'hormones (par exemple la sécrétion de cortisol par le cortex surrénalien – voir figure 20.2).

À l'origine, on pensait que le cycle régulier de la lumière et l'obscurité fournissait le stimulus fondamental de la synchronisation, mais les tests effectués sur des animaux et des humains gardés dans des environnements entièrement artificiels ont montré que la situation était plutôt complexe. Si un sujet normal est isolé du monde extérieur sans aucune indication concernant l'heure de la journée, son cycle sommeil-éveil tend à adopter une périodicité légèrement plus longue que le jour de 24 heures. Pour la plupart des sujets, le cycle naturel semble être plus proche de 25 heures, de sorte qu'une personne isolée pendant 4 semaines perdrait effectivement toute une journée active par rapport à une personne vivant dans un environnement normal. Curieusement, les variations quotidiennes de la température corporelle et de la sécrétion de cortisol qui suivent normalement étroitement le cycle sommeil-éveil s'écartent beaucoup moins du cycle de 24 heures, indiquant que les mécanismes contrôlant ces processus physiologiques ne sont pas les mêmes que

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

ceux du cycle sommeil-éveil. Il est maintenant clair qu'il existe plus d'une « horloge biologique ». En effet, de telles horloges existent dans d'autres tissus que le cerveau et régulent de nombreux processus physiologiques avec une périodicité d'environ 24 heures. En fait, des travaux récents suggèrent que presque toutes les cellules du corps possèdent des générateurs de rythme intrinsèques qui sont entraînés à un cycle de 24 heures par des signaux environnementaux externes qui peuvent être des facteurs physiques ou sociaux. Ces indices externes sont parfois appelés ***zeitgebers*** (« donneurs de temps » en allemand).

Les cellules isolées de divers tissus, comprenant le foie, les globules blancs, les glandes salivaires et certains organes endocriniens, présentent une périodicité circadienne d'activités telles que la mitose, la respiration et la sécrétion. Il est maintenant clair que ces « horloges biologiques » ont une base génétique et que la mutation ou la perte de ces gènes peut entraîner une perturbation des rythmes circadiens. Le mécanisme moléculaire responsable du rythme circadien des mammifères dépend du fonctionnement des boucles de rétroaction qui régulent l'expression de protéines spécifiques appelées facteurs de transcription. Un de ces gènes est appelé *CLOCK* (pour *circadian locomotor output cycles kaput*) qui se lie à un autre gène, *BMAL1*, pour former un complexe qui code un facteur de transcription – une protéine appelée aussi CLOCK. Cela améliore la production d'autres protéines telles que le cryptochrome 1, qui forment des complexes qui inhibent ensuite la production du facteur de transcodage CLOCK (boucle de rétroaction négative). Cette boucle de rétroaction est en outre régulée par d'autres cascades de signalisation cellulaire pour établir le rythme biologique approprié.

Ces « horloges » périphériques sont synchronisées par des neurones dans une région de l'hypothalamus appelée **noyau suprachiasmatique** (NSC), parfois appelée « horloge maîtresse ». Des tranches de cerveau ou des neurones cultivés du NSC conservent des modes de décharge synchronisés et rythmiques, même s'ils sont isolés du reste du cerveau. De plus, la destruction du NSC chez des rats de laboratoire entraîne une perte de la fonction circadienne qui peut être restaurée par l'implantation dans le NSC de cellules provenant du cerveau d'un rat fœtal. Le rythme intrinsèque des neurones NSC est lié au cycle jour-nuit par des cellules ganglionnaires rétiniennes photosensibles spécifiques qui envoient des informations directement au NSC via la voie rétino-hypothalamique. Le NSC envoie des axones à divers noyaux de l'hypothalamus, notamment au noyau paraventriculaire et à la zone immédiatement inférieure, la zone sous-paraventriculaire. Les fibres efférentes de ces noyaux jouent un rôle important dans la régulation de la fonction hypophysaire, y compris la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Les axones du NSC se projettent également sur plusieurs autres noyaux dans le thalamus et l'amygdale (figure 19.12). Puisque la synchronisation du rythme circadien peut être réalisée par la transplantation de tissu NSC fœtal, on pense que les neurones NSC sécrètent aussi un facteur paracrine ou endocrine. Cependant, la nature de ce facteur (ou de plusieurs facteurs) n'est pas encore connue.

La glande pinéale est également impliquée dans la régulation de la rythmicité circadienne. Cette glande, qui est attachée à la partie dorsale du diencéphale par la tige pinéale (figure 19.13), sécrète une hormone appelée **mélatonine** qui est synthétisée à partir de la sérotonine. La synthèse et la sécrétion de mélatonine sont

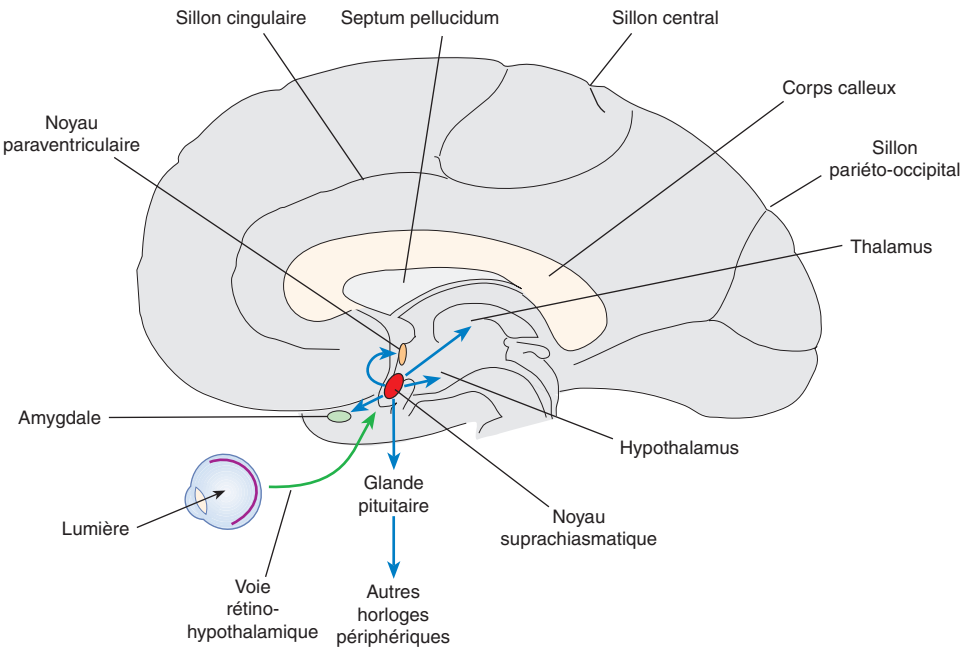


Figure 19.12 Schéma simplifié des structures médianes du cerveau, montrant les principales connexions du noyau suprachiasmatique (NSC) et leur rôle dans la synchronisation des différentes horloges biologiques via l'hypophyse. Les connexions neurales ne sont pas montrées en détail.

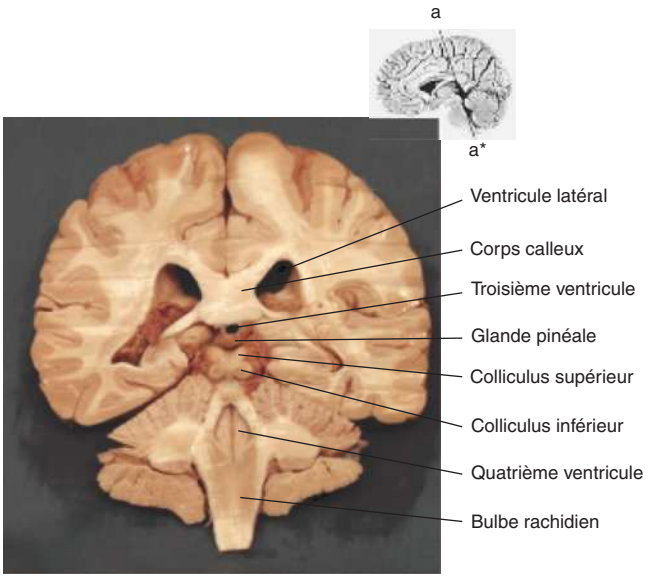


Figure 19.13 Coupe coronale du cerveau humain montrant la position de la glande pinéale et d'autres structures clés. La figure en encart montre la ligne de la coupe (a-a*). (Source : site internet de l'University of British Columbia Neuroanatomy : http://www.neuroanatomy.ca)

augmentées pendant l'obscurité et inhibées par la lumière du jour. Ce modèle est contrôlé par l'activité nerveuse sympathique qui est elle-même régulée par les signaux du NSC par une voie polysynaptique. La mélatonine semble induire une somnolence et une perte de vigilance. Bien que la preuve reste encore équivoque, la mélatonine est utilisée par certaines personnes pour traiter le décalage horaire. Elle est également utilisée pour aider à rétablir les habitudes de sommeil de ceux qui travaillent la nuit. Des altérations de la sécrétion de mélatonine ou d'autres neuromodulateurs associés peuvent être responsables de l'état connu sous le nom de **trouble affectif saisonnier**, dans lequel le patient se sent déprimé et léthargique pendant les mois sombres de l'hiver et pour lequel la luminothérapie est un traitement souvent efficace.

Il ne fait aucun doute que les rythmes biologiques sont d'une importance considérable à la fois pour l'activité quotidienne normale et pour la médecine clinique. Le travail posté (en particulier lorsqu'il implique la rotation du travail de jour et de nuit) et les déplacements dans les fuseaux horaires, avec le décalage horaire qui en résulte, perturbent tous les deux les rythmes circadiens normaux. Cela rend difficile pour un individu de maintenir un état actif lorsque ses rythmes biologiques naturels préparent le corps à l'inactivité, au repos ou au sommeil. Plus d'erreurs de jugement sont alors faites au travail dans les premières heures de la matinée qu'à tout autre moment. Inversement, lorsqu'un travailleur rentre chez lui pour se reposer ou dormir après un décalage horaire, les rythmes naturels stimulent un certain nombre de processus physiologiques en préparation des activités de la journée. Les niveaux de cortisol augmentent, ainsi que la température centrale, la fréquence cardiaque et la pression artérielle. Ces changements interfèrent avec les processus de sommeil normaux.

La plupart des paramètres physiologiques qui sont surveillés régulièrement par les cliniciens varient avec l'heure de la journée. La fréquence cardiaque, la pression artérielle et la température sont des exemples évidents, mais il y en a beaucoup d'autres, notamment le nombre de cellules sanguines, les valeurs respiratoires, les activités enzymatiques et les taux de gaz sanguin. De plus, il est maintenant clairement établi que l'efficacité de nombreux médicaments diffère selon le moment de l'administration en raison des différences dans la vidange gastrique, la motilité intestinale, les taux de clairance rénale et l'activité métabolique des cellules. Ainsi, la chronopharmacologie devient un thème de plus en plus important dans de nombreuses pharmacothérapies. La chronopharmacologie s'intéresse à la relation entre l'efficacité d'un médicament aux divers moments d'un cycle biologique et aux effets des médicaments sur ces cycles.

Résumé

Les horloges biologiques internes existent dans le cerveau et d'autres tissus et régulent l'activité de nombreux processus physiologiques, comprenant la fréquence cardiaque, la pression sanguine, la température interne du corps et les taux sanguins de nombreuses hormones. Ces horloges biologiques sont entraînées dans un cycle strict de 24 heures, en particulier par des signaux lumineux provenant de la rétine. Le cycle sommeil-éveil est un exemple de rythme circadien de 24 heures.

Liste des termes et concepts clés

Fonctions des hémisphères cérébraux

- En plus de leur rôle dans le contrôle moteur, les lobes frontaux semblent jouer un rôle important dans la formation de la personnalité d'un individu.
- Les lésions dans le lobe pariétal entraînent des défauts d'intégration sensorielle connus sous le nom d'agnosies et une incapacité d'accomplir certains actes intentionnels (apraxie).
- La rupture du corps calleux, qui relie les deux hémisphères, a montré que les deux hémisphères ont des capacités très spécifiques en plus de leurs rôles dans la sensation et l'activité motrice.
- Les capacités de parole et de langage se situent principalement dans l'hémisphère gauche, accompagnées d'un raisonnement logique.
- L'hémisphère droit est plus performant pour résoudre les problèmes spatiaux et les tâches non verbales.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Neurophysiologie de la parole

- La parole est localisée dans l'hémisphère gauche chez la plupart des personnes, qu'elles soient droitières ou gauchères.
- Les structures nerveuses de la parole proviennent de la région de Wernicke du lobe temporal, adjacente au cortex auditif.
- Les codes nerveux de la parole passent par le faisceau arqué vers l'aire de Broca pour l'exécution de la séquence appropriée d'actes moteurs.
- Les dommages des zones de la parole entraînent une aphasie.
- Les lésions de l'aire de Broca dans le lobe frontal gauche entraînent une aphasie expressive, dans laquelle la production de la parole est difficile.
- Bien que les patients ayant des lésions de l'aire de Wernicke puissent parler couramment, ils ont une mauvaise compréhension de la parole et leur langage manque de sens. Cela est appelé aphasie réceptive.
- Les lésions du lobe pariétal affectent la compréhension des nuances appliquées au langage parlé.

Électroencéphalogramme (EEG)

- L'EEG peut être utilisé pour surveiller l'activité électrique spontanée du cerveau.
- Les ondes de l'EEG sont de faible amplitude (10-150 µV), et leurs fréquence et amplitude dépendent de l'état d'éveil d'une personne.
- Les ondes lentes ont généralement une amplitude relativement grande, tandis que les ondes rapides ont une amplitude faible.
- Plus l'onde est lente, plus la synchronie de l'activité des neurones corticaux est grande.
- L'EEG est utile dans le diagnostic et la localisation des anomalies de l'activité électrique du cerveau, telles que l'épilepsie.

Le sommeil

- Les étapes du sommeil peuvent être suivies en surveillant l'EEG.
- Pendant le sommeil profond, l'EEG est constitué principalement d'ondes lentes (sommeil à ondes lentes), mais ce modèle est interrompu plusieurs fois par nuit par des ondes de haute fréquence associées à des mouvements oculaires rapides.
- La phase de sommeil avec mouvement rapide des yeux est appelée sommeil REM ou sommeil paradoxal.
- Pendant le sommeil lent, il y a un ralentissement de la fréquence cardiaque et de la fréquence respiratoire, une diminution de la pression artérielle et une relaxation étendue des muscles somatiques.
- Pendant le sommeil paradoxal, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire augmentent et l'érection du pénis peut survenir. Il y a des mouvements oculaires rapides et il peut y avoir des mouvements cloniques des membres, bien que la plupart des muscles soient complètement détendus dans cette phase de sommeil.
- Les épisodes REM sont associés au rêve.
- Le cycle sommeil-éveil est lié à l'activité des neurones dans le tronc cérébral.

Rythmes circadiens

- Le cycle sommeil-éveil est un exemple de rythme circadien (24 heures).
- Des horloges biologiques internes existent dans le cerveau et d'autres tissus.
- De nombreux processus physiologiques comprenant la fréquence cardiaque, la pression artérielle, la température interne du corps et les concentrations sanguines de nombreuses hormones ont un rythme circadien.
- Le rythme intrinsèque des différentes horloges biologiques est synchronisé par l'activité neurale du noyau suprachiasmatique (NSC).
- Le rythme circadien des neurones NSC est lié au cycle jour-nuit par l'action des cellules ganglionnaires photoréceptrices spécifiques (rétine). Celles-ci relaient des informations sur l'intensité lumineuse via le tractus rétino-hypothalamique.
- La glande pinéale a été impliquée dans la régulation des rythmes circadiens.
- Cette glande sécrète une hormone appelée mélatonine qui est synthétisée à partir de la sérotonine.
- La synthèse et la sécrétion de mélatonine sont augmentées pendant l'obscurité et inhibées par la lumière du jour. Ce modèle est contrôlé par l'activité nerveuse sympathique, qui est régulée par les signaux lumineux de la rétine.

Lectures recommandées

Bear, M.F., Connors, B.W., Paradiso, M.A., 2016. Neurosciences : à la découverte du cerveau, 4e éd. Pradel, Paris.

Crespel, A., Gélisse, P., 2006. *Atlas d'électroencéphalographie* I : *EEG de veille et de sommeil. Sensibilisation et artefacts.* John Libbey, Montrouge.

Crespel, A., Gélisse, P., Bureau, M., Genton, P., 2006. *Atlas d'électroencéphalographie* 2 : *Les épilepsies, de l'EEG aux syndromes.* John Libbey, Montrouge.

Dehaene, S., 2007. Les Neurones de la lecture. Odile Jacob, Paris.

Felten, D., 2011. Atlas de neurosciences humaines de Netter. Neuroanatomie-neurophysiologie, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Kahle, W., Frotscher, M., 2015. Atlas de poche d'anatomie. Tome 3 : Système nerveux et organes des sens. Flammarion Médecine-Sciences, Paris.

Kandel, E.R., Schwartz, J.H., Jessell, T.M., 2000. Principles of neural science, 4th edn. McGraw-Hill, New York. Chapters 46–48, 59.

McFarland, D.H., 2016. L'anatomie en orthophonie. Parole, déglutition et audition, 3e éd. Elsevier Masson, Paris.
Vibert, J.F., Sebille, A., Lavallard-Rousseau, M.C., Mazières, L., Boureau, F., 2011. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.

Articles de revues

Brown, R.E., Basheer, R., McKenna, J.T., Strecker, R.E., McCarley, R.W., 2012. Control of sleep and wakefulness. Physiological Review **92**, 1087–1187.
Demonet, J.F., Thierry, G., Cardebat, D., 2005. Renewal of the neurophysiology of language : Functional neuroimaging. Physiological Review **85**, 49–95.
Dibner, C., Schibler, U., Albrecht, U., 2010. The mammalian circadian timing system : Organization and coordination of central and peripheral clocks. Annual Review of Physiology **72**, 517–549.
Friederici, A.D., 2011. The brain basis of language processing : From structure to function. Physiological Review **91**, 1357–1392.
Mohawk, J.A., Green, C.B., Takahashi, J.S., 2012. Central and peripheral circadian clocks in mammals. *Annual Review of Neuroscience* **35**, 445–462.
Richter, C., Woods, I.G., Schier, A.F., 2014. Neuropeptidergic control of sleep and wakefulness. Annual Review Neuroscience **37**, 503–531.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 20

Introduction au système endocrinien

Sommaire

20.1 Introduction 307
20.2 La nature chimique des hormones et leur transport dans le sang 308
20.3 Mécanisme d'action des hormones 309
20.4 Mesure de la concentration des hormones dans les liquides corporels 309
20.5 Organisation temporelle de la sécrétion hormonale – rythmes circadiens et contrôle par rétroaction 310

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Le concept des glandes, des hormones et des tissus cibles
- La nature chimique des hormones et leurs mécanismes d'action
- Le transport des hormones dans le sang
- L'organisation temporelle de la sécrétion hormonale – les rythmes circadiens et le contrôle par rétroaction
- La mesure des hormones dans les liquides corporels

20.1 Introduction

Les organismes multicellulaires complexes nécessitent des systèmes de coordination capables de réguler et d'intégrer les fonctions de différents types cellulaires. Deux systèmes de coordination se sont développés : le système nerveux et le système endocrinien. Le premier utilise des signaux électriques pour transmettre des informations très rapidement à des cellules cibles spécifiques (voir chapitre 9), tandis que le système endocrinien utilise la signalisation chimique pour réguler l'activité de certaines populations cellulaires. Des agents chimiques, les **hormones**, sont produits par les cellules dans les tissus endocriniens et voyagent dans la circulation sanguine vers d'autres cellules (leurs cibles) sur lesquelles ils exercent un effet régulateur. Par conséquent, une hormone est habituellement définie comme un messager chimique transporté par le sang, et l'endocrinologie est définie comme l'étude des glandes endocrines, de leurs hormones et de leurs tissus cibles. L'emplacement anatomique des principales glandes endocrines est illustré à la figure 20.1, qui indique également les principales hormones sécrétées par chaque glande.

Les hormones jouent un rôle crucial dans l'activité de tous les principaux systèmes physiologiques de l'organisme humain et sont d'une importance particulière dans la régulation des processus nécessitant des actions intégrées de plusieurs systèmes. Ces processus comprennent la croissance, le développement, le métabolisme, le maintien d'un environnement interne stable (homéostasie) et les processus de reproduction des hommes et des femmes. Les différents rôles joués par les principales hormones dans la régulation de la fonction somatique sont abordés dans les quatre chapitres suivants, tandis que la régulation endocrinienne de la reproduction est abordée dans les chapitres 48 et 49.

À l'origine, les hormones étaient simplement considérées comme des signaux chimiques sécrétés dans la circulation sanguine par des glandes endocrines spécifiques, puis transportés vers leurs cellules cibles. Bien que de nombreuses hormones et glandes répondent à cette définition classique, il est maintenant clair qu'une telle description doit être élargie pour inclure une variété de tissus qui, tout en ayant d'autres rôles cruciaux dans le corps, synthétisent et sécrètent des substances qui exercent des effets sur d'autres cellules. Il en est ainsi des organes comme le cœur, qui sécrète le peptide natriurétique auriculaire (ANP), le foie, qui sécrète l'hepcidine et un certain nombre de facteurs de croissance, et le cerveau, qui sécrète des hormones à partir de l'hypothalamus et de la mélatonine par la glande pinéale. Récemment, il a été démontré que le tissu adipeux sécrète une hormone (**leptine**) qui, en atteignant le cerveau, joue un rôle dans la régulation de la prise alimentaire (voir chapitre 47). Certaines tumeurs sont également connues pour être capables de sécréter des hormones polypeptidiques, ce qui peut entraîner des processus pathologiques spécifiques. Un exemple est le carcinome pulmonaire à petites cellules, qui peut sécréter une variété d'hormones telles

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

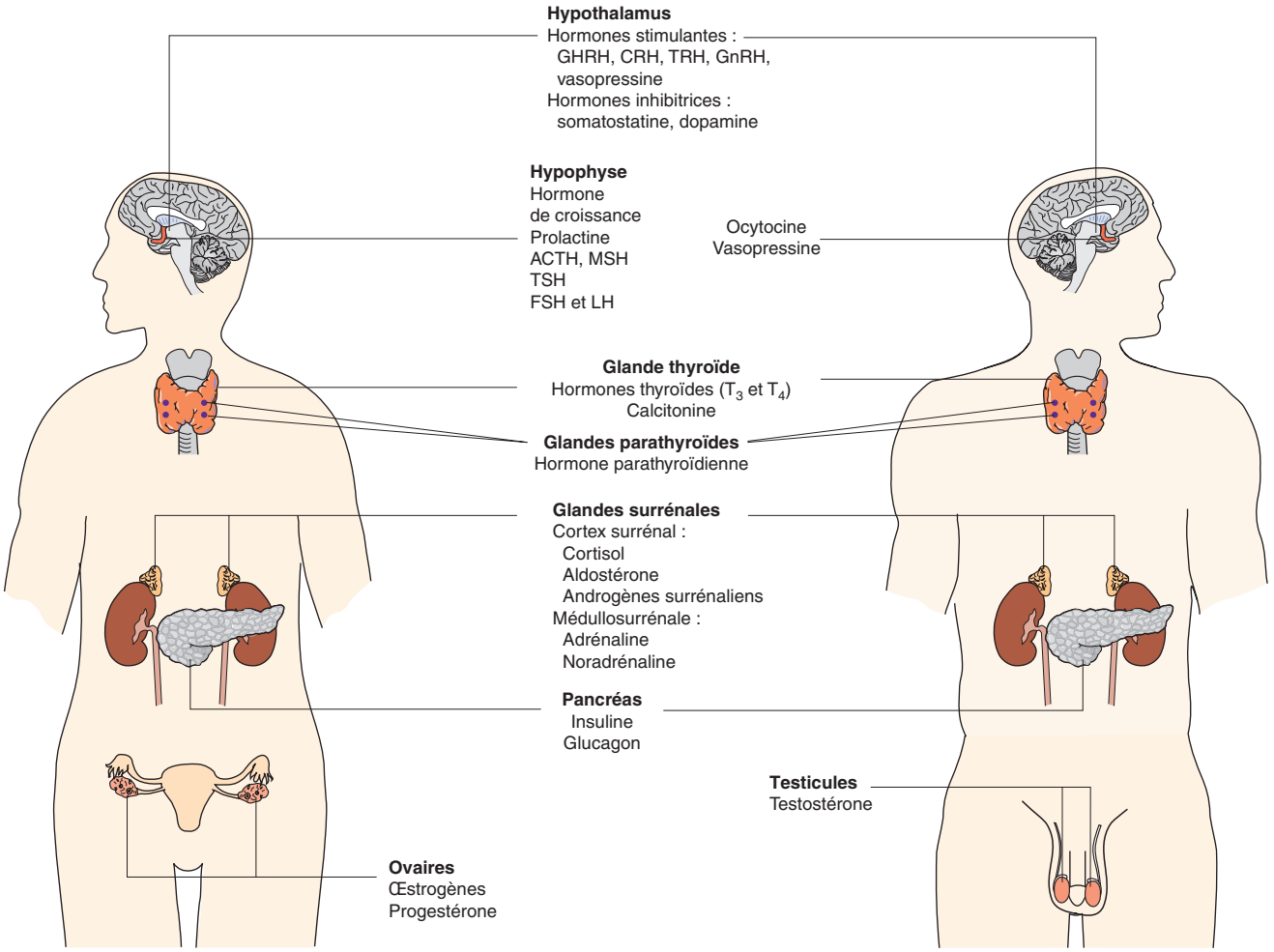


Figure 20.1 Localisation anatomique des principales glandes endocrines et des principales hormones qu'elles sécrètent.

que l'ACTH (hormone adrénocorticotrophique), la vasopressine (hormone antidiurétique ou ADH) et un agent analogue à l'hormone parathyroïdienne. Une liste des principaux organes endocriniens « non classiques » est présentée au tableau 20.1. Dans ce livre, les hormones sécrétées par ces organes sont abordées avec la physiologie des systèmes d'organes correspondants.

Bien qu'ils diffèrent nettement à plusieurs égards, les systèmes nerveux et endocrinien sont étroitement liés et de nombreux neurones sont capables de sécréter des hormones. C'est ce qu'on appelle la **neurosécrétion**. Elle se produit, par exemple, dans l'hypothalamus, où les hormones libératrices et inhibitrices sont sécrétées dans des vaisseaux sanguins porte spécialisés qui les transportent vers l'hypophyse antérieure, où elles modifient le taux de sécrétion d'autres hormones. Les hormones de l'hypophyse postérieure sont synthétisées et sécrétées par les neurones des noyaux paraventriculaires et supraoptiques. En outre, il a été démontré que certaines substances qui, à l'origine, n'agissaient que comme hormones véhiculées par le sang agissaient également comme neurotransmetteurs dans le système nerveux central, par exemple les hormones gastro-intestinales gastrine et cholécystokinine.

Toutes les hormones ne pénètrent pas dans la circulation générale à des concentrations appréciables. Par exemple, les hormones sécrétées par l'hypothalamus mentionnées ci-dessus n'atteignent pas la circulation systémique en quantités significatives. D'autres hormones exercent leurs effets à un niveau encore plus local, agissant dans certains cas uniquement sur des cellules contiguës (une action dite paracrine) ou même effectuant une fonction autocrine en modifiant l'action sécrétoire des cellules qui les produisent. Un tel exemple est l'œstradiol 17β qui, en plus de son rôle endocrinien normal, modifie également l'activité des cellules de la granulosa folliculaire qui le sécrètent (voir chapitre 48).

20.2 La nature chimique des hormones et leur transport dans le sang

Les hormones se répartissent en trois grandes catégories selon leurs propriétés chimiques.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 20.1 La sécrétion d'hormones par des tissus endocriniens « non classiques »

Organe	Hormones sécrétées
Cerveau (en particulier l'hypothalamus)	Corticolibérine (CRF) Hormone thyréotrope ou thyrolibérine (TRH) Hormone de libération de la lutéinostimuline ou gonadolibérine (LHRH) Hormone de libération de l'hormone de croissance ou somatolibérine (GHRH) Somatostatine Facteur de croissance des fibroblastes (FGF)
Cœur	Peptide atrial natriurétique (ANP)
Rein	Érythropoïétine (EPO) 1,25 dihydroxycholécalciférol
Foie	Facteurs de croissance ressemblant à l'insuline ou somatomédine (*insuln-like growth factors* [IGF-1, IGF-2]) Hepcidine
Tractus gastro-intestinal	Cholécystokinine (CCK) Gastrine Sécrétine Polypeptide pancréatique Peptide inhibiteur gastrique Motiline Entéroglucagon
Plaquettes	Facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) Facteur de croissance transformant β (*transforming growth factor* β [TGF-β])
Lymphocytes	Interleukines
Tissu adipeux	Leptine
Divers sites	Facteur de croissance épidermique (EGF) Facteur de croissance transformant-α (TGF-α)

1. Les **stéroïdes** sont des dérivés du cholestérol. Ils comprennent les hormones des ovaires et des testicules, les hormones du cortex surrénalien et les métabolites actifs de la vitamine D.
2. Les **peptides** forment le plus grand groupe d'hormones dans le corps. Leur taille varie considérablement, allant de l'hormone thyréotrope hypothalamique (ou thyréolibérine), qui ne contient que trois résidus d'acides aminés, à l'hormone de croissance (GH) et à l'hormone folliculostimulante (FSH), qui en comptent presque 200.
3. Les dérivés d'**acides aminés** spécifiques comprennent les catécholamines (telles que l'adrénaline), qui sont dérivées de la tyrosine, et les hormones thyroïdiennes, qui sont formées par la combinaison de deux résidus de tyrosine iodés.

La nature chimique des hormones influence la manière dont elles sont transportées dans la circulation sanguine. Alors que les catécholamines et les hormones peptidiques voyagent généralement en solution libre dans le plasma, les stéroïdes et les hormones thyroïdiennes sont très hydrophobes et sont transportés dans le sang liés à diverses protéines plasmatiques, y compris l'albumine. De nombreuses protéines de transport ont une forte affinité pour des hormones spécifiques. Des exemples de celles-ci comprennent la globuline liant les hormones sexuelles, la globuline liant le cortisol et la globuline liant les hormones thyroïdiennes.

Les hormones qui sont liées aux protéines de transport dans le plasma sont éliminées de la circulation beaucoup plus lentement que celles qui voyagent en solution libre. Par conséquent, leurs demi-vies dans le sang sont souvent longues, ce qui leur assure un apport relativement constant aux tissus et une réponse endocrinienne plus soutenue.

20.3 Mécanisme d'action des hormones

Toutes les hormones agissent en se fixant à des récepteurs spécifiques situés sur la membrane plasmique elle-même, ou dans le cytoplasme ou le noyau de leurs cellules cibles. Les détails des mécanismes cellulaires de l'action hormonale sont donnés dans le chapitre 6.

Les hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes exercent leurs effets principaux en diffusant dans les cellules et en se liant aux récepteurs intracellulaires dans le cytoplasme et le noyau. Le complexe récepteur-hormone modifie ensuite l'expression des gènes. Dans certains cas, cependant, les hormones stéroïdiennes peuvent se lier aux récepteurs sur les membranes plasmiques de leurs cellules cibles sans avoir besoin d'entrer dans la cellule. Des exemples de cette action non génomique sont la maturation des spermatozoïdes en réponse à la testostérone, l'activation de l'échange Na^+/H^+ dans les cellules rénales par l'aldostérone et les effets de la corticostérone sur l'excitabilité neurale.

Les hormones protéiques hydrosolubles et les catécholamines se lient aux récepteurs de la membrane plasmique. Elles exercent ensuite leurs effets par l'intermédiaire de seconds messagers tels que le calcium, l'AMP cyclique et l'inositol triphosphate (IP_3) ou en activant des kinases liées à la membrane qui agissent en modifiant le comportement cellulaire. Bien que les caractéristiques d'une réponse hormonale dépendent de la nature précise de l'interaction entre l'hormone et le récepteur, les actions de nombreuses hormones stéroïdiennes ont une latence relativement longue par rapport aux hormones protéiques, dont les actions sont généralement plus rapides.

20.4 Mesure de la concentration des hormones dans les liquides corporels

En pratique clinique, il est souvent utile de mesurer la concentration des hormones dans le sang ou d'autres liquides corporels afin d'évaluer la fonction endocrinienne ou d'établir un diagnostic. Les premiers tests hormonaux étaient principalement fondés sur la réponse biologique d'un tissu ou d'un animal entier à une hormone – un **bio-essai**. Un exemple de bio-essai était l'estimation des concentrations de glucocorticoïdes par la mesure des niveaux de glycogène

dans le foie de rat et de souris. Cependant, de nombreuses hormones sont présentes dans le plasma et d'autres liquides corporels à de très faibles concentrations et la plupart des essais biologiques manquaient de précision, de spécificité et de sensibilité. Bien que l'analyse chimique des liquides corporels ait été utilisée pour mesurer les concentrations plasmatiques des catécholamines, elle n'a eu qu'un intérêt limité dans la mesure des concentrations plasmatiques d'autres hormones. L'ensemble du domaine de l'endocrinologie a été révolutionné par le développement de **tests de liaison compétitive** et de dosages **radio-immunologiques**. Bien que ces tests mesurent l'activité immunologique plutôt que biologique, ils sont relativement rapides, sensibles et spécifiques. Il est maintenant possible de détecter et de quantifier des concentrations extrêmement faibles d'hormones et ainsi d'obtenir des informations sur leurs taux de sécrétion, leurs demi-vies et leurs **taux d'élimination** (ou clairance) du sang. Des dosages radio-immunologiques sont maintenant disponibles pour toutes les hormones polypeptidiques, thyroïdiennes et stéroïdiennes tandis que, plus récemment, des tests de **chimiluminescence** (ou chimioluminescence) sensibles ont été développés pour mesurer des peptides. La chromatographie gazeuse associée à la spectrométrie de masse est une technique extrêmement sensible pour mesurer les hormones stéroïdiennes et est largement utilisée pour surveiller le dopage dans les sports. Certains tests hormonaux ont été développés pour un usage domestique, dont le test de grossesse à domicile, qui détecte la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) dans l'urine, et les prédicteurs de fertilité et de ménopause, qui mesurent les fluctuations des hormones hypophysaires et ovariennes.

20.5 Organisation temporelle de la sécrétion hormonale – rythmes circadiens et contrôle par rétroaction

De nombreux paramètres physiologiques présentent des variations périodiques ou rythmiques contrôlées par le cerveau. Certains de ces profils de variation suivent des signaux environnementaux tels que le cycle lumière-obscurité ou le cycle sommeil-éveil, alors que d'autres semblent être entraînés par une horloge biologique interne indépendante de l'environnement. Ces rythmes de 24 heures sont appelés **rythmes circadiens** ou **diurnes** (voir chapitre 19). La sécrétion d'un certain nombre d'hormones suit un profil circadien, comme l'ACTH hypophysaire (qui régule la sécrétion de cortisol), l'hormone de croissance et la prolactine. En outre, de nombreuses hormones présentent des altérations significatives de leur taux de sécrétion en réponse à des stress de toutes sortes. Pour ces raisons, il est important de prendre en compte ces sources de variation lors de l'interprétation des mesures hormonales en pratique clinique. La figure 20.2 illustre le profil temporel de sécrétion du cortisol sur 24 heures (circadien), dont les concentrations plasmatiques sont les plus basses vers 3 heures du matin, mais augmentent brusquement au début de l'éveil pour atteindre un pic entre 7 heures et 9 heures.

De nombreux systèmes biologiques, y compris les sécrétions hormonales, sont régulés par une rétroaction (*feedback*) négative (voir chapitre 1). Dans le cas des systèmes endocriniens, une telle régulation par rétroaction peut être observée lorsque le tissu cible lui-même sécrète une hormone. De nombreuses hormones de l'hypophyse antérieure présentent un contrôle par rétroaction négative de ce type. Par exemple, la thyréostimuline (TSH), sécrétée par l'antéhypophyse, stimule la sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde. Une fois libérées dans la circulation sanguine, les hormones thyroïdiennes (T_3 et T_4) exercent une rétroaction négative sur l'hypophyse antérieure afin d'inhiber la libération de TSH. De cette manière, la sécrétion de TSH est maintenue dans des limites étroites.

Bien que la rétroaction négative soit la forme la plus répandue de régulation endocrinienne, des rétroactions positives sont également observées dans certaines conditions. Au cours du cycle ovarien, par exemple, le pic de gonadotrophine préovulatoire est provoqué par la rétroaction positive des œstrogènes sur l'hypophyse antérieure (voir chapitre 48). Une rétroaction positive est également observée pendant la parturition, lorsque l'ocytocine est sécrétée en réponse à l'étirement des parois de l'utérus et du vagin (voir chapitre 49).

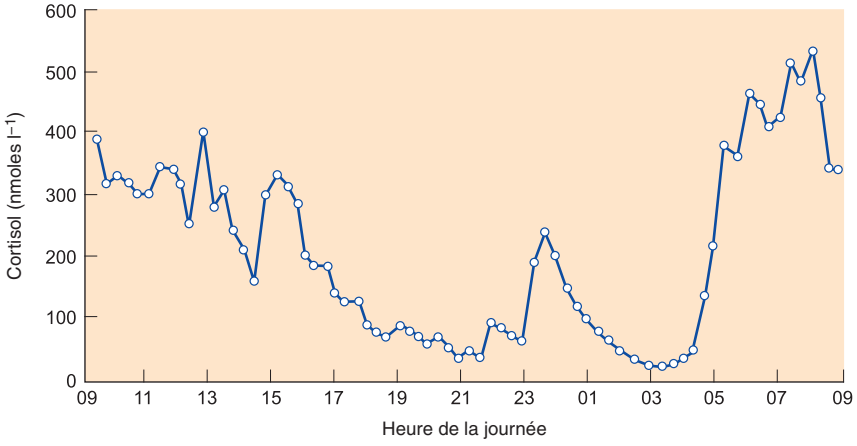


Figure 20.2 Variation circadienne (24 heures) du cortisol plasmatique. Les niveaux plasmatiques augmentent au début de la journée et sont à leur plus bas vers 3 heures du matin. Cela reflète le décours temporel de la sécrétion d'ACTH (hormone adrénocorticotrophique) de l'hypophyse antérieure. (Adapté de la fig. 4.12 de C. Brook et N. Marshall (1996) *Essential endocrinology*, Blackwell Science, Oxford.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Résumé

Les systèmes endocrinien et nerveux coordonnent les fonctions complexes du corps. La plupart des hormones sont libérées par des glandes et sont transportées dans le sang pour agir sur des tissus cibles à distance. Cependant, certaines hormones exercent des actions plus localisées (paracrine ou autocrine). Certaines hormones sont sécrétées par des organes endocriniens « non classiques » et par des cellules tumorales. Les hormones se répartissent en trois grandes catégories :

- les stéroïdes (dérivés du cholestérol) ;
- les peptides (le plus grand groupe) ;
- celles dérivées d'acides aminés uniques (les hormones thyroïdiennes et les catécholamines).

Les peptides et les catécholamines voyagent en solution libre dans le plasma, tandis que les stéroïdes et les hormones thyroïdiennes sont en grande partie liés aux protéines plasmatiques. Les hormones agissent en se liant à des protéines réceptrices spécifiques dans leurs cellules cibles. Les peptides et les catécholamines se lient aux récepteurs de la membrane plasmique, tandis que les stéroïdes et les hormones thyroïdiennes exercent la plupart de leurs effets en se liant aux récepteurs intracellulaires. La sécrétion de la plupart des hormones est régulée par un mécanisme de rétroaction négative, mais la sécrétion de certaines hormones est soumise à une régulation par rétroaction positive dans certaines conditions physiologiques.

Liste des termes et concepts clés

Glandes endocrines, hormones et tissus cibles

- L'endocrinologie est l'étude des glandes, des hormones et de leurs cellules cibles.
- Les hormones sont des messagers chimiques produits par des cellules dans les tissus endocriniens. La plupart voyagent dans la circulation sanguine vers d'autres cellules (leurs cibles) dont elles régulent le comportement.
- Certaines hormones agissent plus localement, exerçant une activité paracrine ou autocrine.
- De nombreuses hormones sont concernées par le contrôle des processus physiologiques qui impliquent l'activité intégrée de plusieurs systèmes physiologiques (par exemple la croissance et la fonction de reproduction).
- Certains groupes de neurones sont capables de sécréter des hormones.

La nature chimique des hormones et leurs mécanismes d'action

- Il existe trois catégories chimiques d'hormones :
  - les stéroïdes, tels que la testostérone ;
  - les peptides, tels que l'insuline ;
  - les dérivés d'acides aminés spécifiques, y compris les hormones thyroïdiennes et les catécholamines.
- Les catécholamines et les hormones peptidiques voyagent généralement dans le sang en solution libre, tandis que les hormones thyroïdiennes et stéroïdiennes, plus hydrophobes, sont transportées dans le sang liées aux protéines plasmatiques.
- Les hormones peptidiques et les catécholamines se fixent sur les récepteurs des membranes plasmiques de leurs cellules cibles, tandis que les hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes exercent leurs effets principaux via les récepteurs intracellulaires.

Mesure des hormones

- Les premiers dosages hormonaux étaient des bio-essais et étaient relativement inexacts.
- Les techniques modernes de mesure des hormones telles que les dosages radio-immunologiques permettent de mesurer avec précision de très faibles concentrations d'hormones.
- Elles fournissent également des informations sur les taux de sécrétion, les demi-vies et les taux d'élimination du sang (clairance).

Régulation des secrétions hormonales

- De nombreuses hormones présentent des profils de sécrétion de 24 heures (circadiens), comme le cortisol et l'hormone de croissance.
- De nombreuses hormones présentent des altérations de leurs profils sécrétoires en réponse au stress. De telles variations sont importantes à considérer lors de l'interprétation des niveaux d'hormones dans la pratique clinique.
- La sécrétion de nombreuses hormones est régulée par une rétroaction négative.
- Plus rarement, la régulation de la sécrétion hormonale se fait par rétroaction positive.

Lectures recommandées

Ganong, W.F., 2012. Physiologie médicale, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.
Hall, R., Evered, D.C., 2009. A colour atlas of endocrinology, 2nd edn. Wolfe Medical, London.
Kovacs, W.J., Ojeda, S.R. (Eds.), 2011. Textbook of endocrine physiology. 6th edn. Oxford University Press, Oxford. Chapters 1 and 3.
Lavin, N., 2018. Manual of endocrinology and metabolism, 5th ed. Lippincott Company.
Martini, F.H., 2018. Biologie humaine : une approche visuelle. Pearson Éducation, Paris.
Voet, D., 2016. Biochimie, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.
Widmaier, E.P., 2013. *Physiologie humaine*. Vander, 6e éd. Maloine, Paris.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 21

L'hypophyse et l'hypothalamus

Sommaire

21.1 Introduction 313

21.2 Axe hypothalamo-hypophysaire 313

21.3 Les hormones de l'hypophyse antérieure 315

21.4 Hormone de croissance (GH) 320

21.5 Prolactine 323

21.6 Hormone adrénocorticotrope et hormone stimulant les mélanocytes 323

21.7 Hormones glycoprotéiques pituitaires : thyréostimuline (TSH), hormone folliculostimulante (FSH) et hormone lutéinisante (LH) 325

21.8 Le rôle de l'hypophyse postérieure (neurohypophyse) 325

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- L'anatomie de l'hypophyse et de l'hypothalamus
- Le rôle du SNC dans la régulation du système endocrinien via l'axe hypothalamo-hypophysaire
- Les actions des hormones de l'hypophyse antérieure et la régulation de leur sécrétion
- Les actions des hormones de l'hypophyse postérieure, ocytocine et vasopressine (hormone antidiurétique), et la régulation de leur sécrétion

21.1 Introduction

Les systèmes nerveux et endocrinien sont tous deux impliqués dans la communication au sein de l'organisme. Les nerfs communiquent par des signaux électriques rapides et spécifiques (potentiels d'action – voir chapitre 7), tandis que le système endocrinien utilise des hormones comme signaux chimiques pour réguler les processus physiologiques. Néanmoins, les systèmes nerveux et endocrinien sont étroitement liés par le contrôle que l'hypothalamus exerce sur l'hypophyse. Deux modes de contrôle différents sont employés :

- connexion neuronale directe entre l'hypothalamus et l'hypophyse postérieure via le tractus hypothalamo-hypophysaire ;
- contrôle hormonal via un système vasculaire porte dédié reliant l'hypothalamus à l'hypophyse antérieure – le système porte hypothalamo-hypophysaire.

Ce chapitre explore le système hypothalamo-hypophysaire et fournit une brève description des principales hormones des lobes antérieur et postérieur de l'hypophyse. Les actions de chaque hormone sont discutées plus en détail dans les chapitres traitant de leurs glandes cibles : le contrôle hormonal de la thyroïde et des glandes parathyroïdes est discuté au chapitre 22, celui des glandes surrénales au chapitre 23, le contrôle hormonal du système reproducteur est abordé dans les chapitres 48 et 49, et le contrôle de la croissance au chapitre 51.

21.2 Axe hypothalamo-hypophysaire

La figure 21.1 illustre la relation anatomique entre l'hypophyse (appelée également glande pituitaire) et l'hypothalamus, la partie du cerveau à laquelle elle est rattachée par la tige hypophysaire. L'hypophyse est située dans une dépression en forme de selle de l'os sphénoïde à la base du crâne appelée selle turcique. Elle se compose de deux régions anatomiquement et fonctionnellement distinctes, le **lobe antérieur** (antéhypophyse) ou **adénohypophyse** et le **lobe postérieur** (posthypophyse) ou **neurohypophyse**. Entre ces lobes se trouve un petit ruban de tissu appelé le **lobe intermédiaire** ou *pars intermedia*. Cette région est peu développée chez l'homme mais semble sécréter de petites quantités d'hormone stimulant les mélanocytes (*melanocyte stimulating hormone* [MSH]) et de β-endorphine. La MSH peut jouer un rôle dans la stimulation de la croissance et de l'activité des mélanocytes fœtaux.

La figure 21.2 illustre la façon dont l'hypophyse est formée au cours du premier trimestre de gestation. Les diverses parties de l'hypophyse ont des origines embryonnaires différentes : les lobes antérieur et intermédiaire sont dérivés de l'ectoderme embryonnaire comme une excroissance du pharynx, tandis que le lobe postérieur est d'origine neurale. Dans l'embryon précoce, le toit de la cavité buccale est adjacent au troisième ventricule du cerveau et les deux feuilles de tissu se renforcent l'une vers l'autre : la cavité buccale se gonfle pour former une structure

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

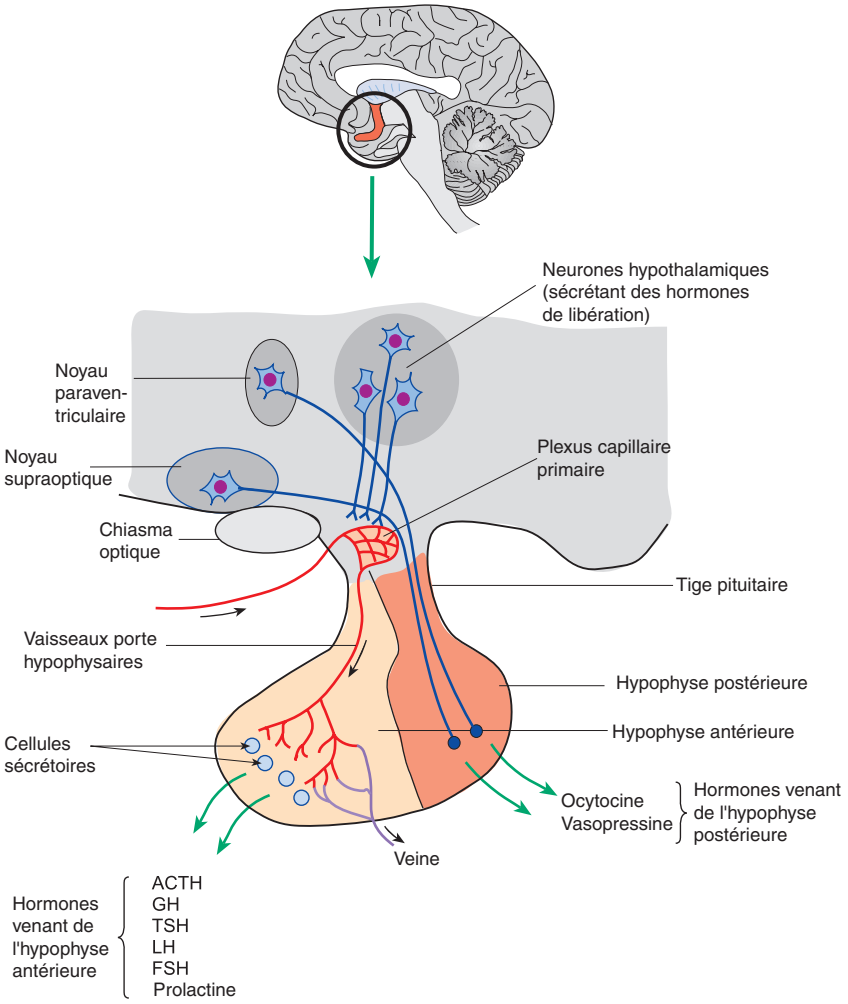


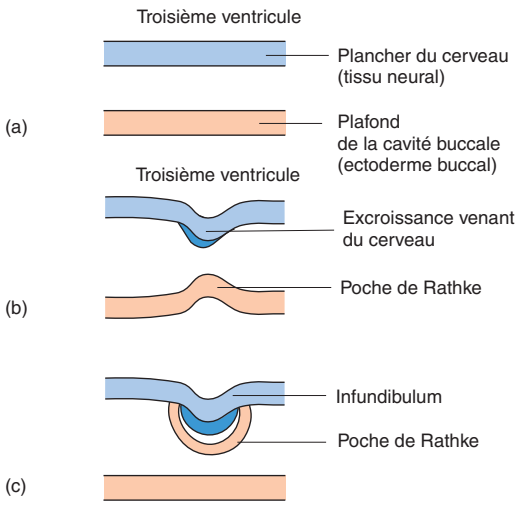
Figure 21.1 Relation entre l'hypothalamus et l'hypophyse. Noter le système porte prépondérant qui relie l'hypothalamus à l'hypophyse antérieure. L'hypophyse antérieure n'a pas de connexion neurale directe avec l'hypothalamus. En revanche, les fibres nerveuses des noyaux paraventriculaires et supraoptiques passent directement vers l'hypophyse postérieure, où elles sécrètent les hormones qu'elles contiennent dans la circulation sanguine.

appelée poche de Rathke et l'ectoderme neural se renverse pour former l'infundibulum de l'hypothalamus. Sur une période de plusieurs semaines, la base de la poche de Rathke se rétrécit progressivement jusqu'à ce qu'elle se sépare finalement du reste de l'ectoderme pharyngien et se replie autour de l'infundibulum pour former la tige pituitaire. L'embryogenèse est complète vers 11 ou 12 semaines de gestation. Le tissu neural, qui fait partie du cerveau, forme le lobe postérieur de l'hypophyse et le tissu non neural forme le lobe antérieur.

L'**adénohypophyse** se compose de deux parties, l'hypophyse antérieure elle-même (aussi appelée pars distalis) et la pars tuberalis, beaucoup plus petite, qui est enroulée autour de la tige infundibulaire pour former la tige pituitaire. La **neurohypophyse** se compose strictement de trois parties : l'éminence médiane, qui est le tissu neural de l'hypothalamus à partir duquel l'hypophyse fait saillie ; l'hypophyse postérieure elle-même ; et la tige infundibulaire, qui relie les deux. L'hypophyse adulte complètement développée pèse environ 0,5 g.

L'hypophyse antérieure joue un rôle central dans la régulation du système endocrinien. Elle représente environ 80 % de l'hypophyse en poids et sécrète au moins sept hormones différentes, dont la plupart régulent les sécrétions des autres organes endocriniens. Bien que l'hypophyse antérieure ne reçoive aucune afférence neurale directe de l'éminence médiane, on sait maintenant que l'hypothalamus joue un rôle clé dans la régulation de la fonction hypophysaire. Entre l'hypothalamus et l'antéhypophyse, il existe un système de vaisseaux sanguins connu sous le nom de **système porte hypothalamo-hypophysaire** qui prend sa source dans le plexus capillaire primaire – une série de boucles capillaires dans l'éminence médiane (la partie de l'hypothalamus située le long de

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com



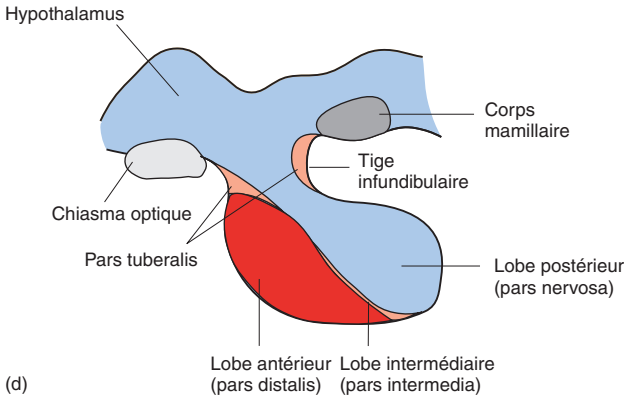


Figure 21.2 Développement embryonnaire de la glande pituitaire. Les panneaux (a) à (c) montrent des excroissances de tissu neural et ectodermique, avec séparation de la poche de Rathke. Le panneau (d) montre la structure d'une glande adulte dans laquelle la coloration correspond à celle montrée dans les panneaux (a) à (c).

la ligne médiane de sa surface inférieure). La plupart des artères qui alimentent l'hypophyse antérieure ne forment pas un réseau capillaire parmi les cellules épithéliales, mais elles se dirigent plutôt vers le haut dans la tige pituitaire, où elles se vident dans un réseau de sinusoïdes capillaires. Le sang qui sort de ce plexus capillaire primaire circule alors dans des veines parallèles, les longs vaisseaux portes, le long de la tige pituitaire jusqu'au lobe antérieur. Ici, les vaisseaux portes se décomposent en capillaires sinusoïdes, qui assurent le principal approvisionnement en sang de l'hypophyse antérieure. Cette disposition est illustrée à la figure 21.1. Le rôle du système porte hypophysaire est de transporter des hormones spécifiques sécrétées par les neurones de l'éminence médiane vers l'hypophyse antérieure. Ces hormones hypothalamiques régulent la production des hormones de l'hypophyse antérieure (voir paragraphe 21.3). L'hypothalamus ainsi que l'hypophyse et les produits de ses tissus cibles forment donc une unité fonctionnelle complexe.

Résumé

L'hypophyse se compose de deux lobes principaux, le lobe antérieur (ou adénohypophyse) et le lobe postérieur (ou neurohypophyse). Le lobe intermédiaire est pris en sandwich entre les deux parties principales. L'hypothalamus joue un rôle crucial dans la régulation de la sécrétion des hormones hypophysaires. Pour l'hypophyse postérieure, la régulation est réalisée par une connexion neurale directe via le tractus hypothalamo-hypophysaire. La régulation de l'hypophyse antérieure est effectuée par la sécrétion d'hormones libératrices spécifiques dans le système porte hypothalamique-hypophysaire.

21.3 Les hormones de l'hypophyse antérieure

Les cellules qui tapissent les sinusoïdes sanguins du lobe antérieur de l'hypophyse antérieure sécrètent une variété d'hormones. Les sept plus importantes sont :

- hormone de croissance (*growth hormone* [GH] ou somatotrophine) ;
- prolactine ;
- hormone adrénocorticotrope (*adrenocorticotrophic hormone* [ACTH] ou corticostimuline) ;
- hormone stimulant les mélanocytes (MSH) ;
- hormone stimulant la thyroïde (*thyroid stimulating hormone* [TSH] ou thyréostimuline) ;
- hormone folliculostimulante (*follicle stimulating hormone* [FSH]) ;
- hormone lutéinisante (*luteinizing hormone* [LH])

L'hormone folliculostimulante et l'hormone lutéinisante sont appelées gonadotrophines, ce qui reflète leur rôle essentiel dans la reproduction.

Sur la base de l'examen microscopique de la taille et du nombre des granules et des réactions de coloration immunologique, les cellules sécrétant certaines hormones hypophysaires peuvent être identifiées comme le montre la figure 21.3. Au moins cinq types différents de cellules endocrines peuvent être distingués :

- somatotropes ;
- lactotropes ;
- gonadotropes ;
- corticotropes ;
- thyréotropes.

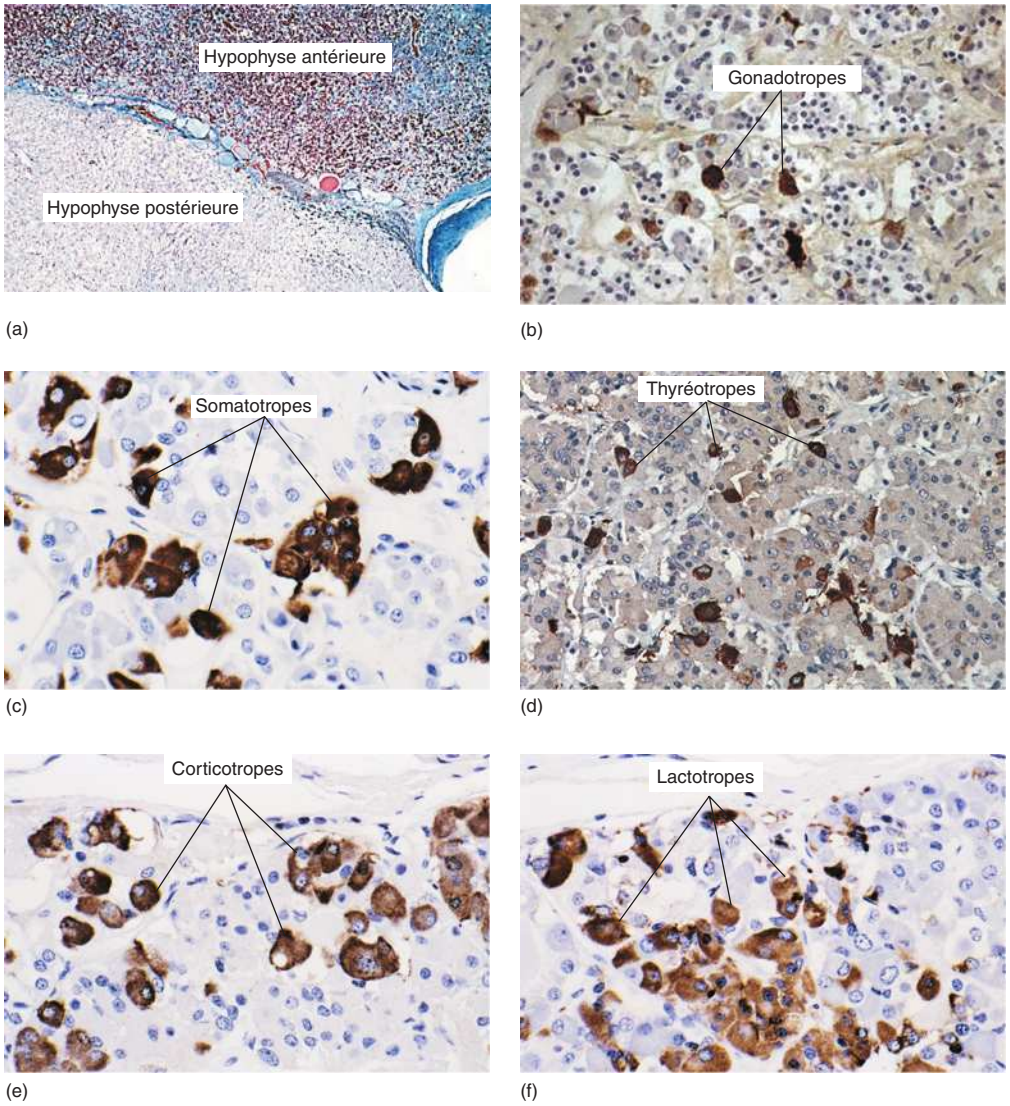


Figure 21.3 Le panneau (a) montre une coupe de l'hypophyse antérieure colorée avec la triple coloration de Masson. Les autres panneaux montrent des coupes de l'hypophyse traitées avec des anticorps pour marquer les populations cellulaires spécifiques : (b) les gonadotropes (qui sécrètent la FSH et la LH), (c) les somatotropes (qui sécrètent l'hormone de croissance), (d) les thyrotropes (qui sécrètent la thyréostimuline [TSH]), (e) les corticotropes (qui sécrètent l'ACTH), et (f) lactotropes (qui sécrètent la prolactine). Noter la prédominance des somatotropes dans le panneau (c) et la rareté relative des gonadotropes dans le panneau (b) et les thyrotropes dans le panneau (d). (Source : (b) Endotext.org ; (c), (e), (f) Laura P. Hale, MD PhD, Centre médical de l'Université de Duke ; (d) reproduit avec l'autorisation de Biocare Medical.)

Les **somatotropes** sécrètent l'**hormone de croissance** et représentent environ 50 % des cellules glandulaires. Les **lactotropes** sécrètent de la **prolactine** et représentent 15 à 20 % des cellules glandulaires. Les somatotropes et les lactotropes sont principalement situées dans les parties latérales de l'hypophyse antérieure. Les **gonadotropes** représentent environ 10 % de la population de cellules glandulaires. Elles sécrètent de la **FSH** (**hormone folliculostimulante**) et de la **LH** (**hormone lutéinisante**) et sont disséminées dans l'hypophyse antérieure, en particulier dans la pars tuberalis. Les **corticotropes** représentent 15 à 20 % des cellules glandulaires et sont principalement situées dans la partie centrale de l'hypophyse antérieure. Elles sécrètent **l'ACTH** (**hormone adrénocorticotrope**) ainsi que certains peptides apparentés. Enfin, les **thyréotropes** sécrètent de la **TSH** (**thyréostimuline**) et contribuent à environ 5 % de la population de cellules glandulaires. Elles se trouvent principalement dans la zone antérieure de la partie centrale de l'hypophyse antérieure.

Bien que de nombreuses cellules sécrètent un seul type d'hormone (par exemple les lactotropes sécrètent la prolactine et les somatotropes sécrètent l'hormone de croissance), on sait maintenant que certaines cellules hypophysaires sont capables de produire plus d'une hormone. Le meilleur exemple est fourni par les gonadotropes, dont beaucoup sécrètent à la fois de la FSH et de la LH. De plus, la LH et la prolactine sont également présentes chez les thyréotropes, tandis que les corticotropes sécrètent la **β-lipotropine** et les **α- et β-MSH** (hormones stimulant les mélanocytes) en plus de l'ACTH. Le tableau 21.1 énumère les principales hormones de l'hypophyse antérieure ainsi que leurs principaux tissus cibles et les cellules qui les synthétisent et les sécrètent. Toutes les hormones antéhypophysaires sont des protéines ou des polypeptides.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 21.1 Les hormones de l'hypophyse antérieure

Classes d'hormone	Hormones spécifiques	Synthétisée et sécrétée par	Tissus cibles	Nombre de résidus d'acides aminés
Hormones somatotropes				
Ces hormones ont une seule chaîne peptidique	Hormone de croissance (GH) également appelée somatotropine	Somatotropes	La plupart des tissus excepté le système nerveux central	191
	Prolactine (PRL)	Lactotropes	Glandes mammaires	198
Hormones peptidiques apparentées à la corticotropine				
Elles sont toutes dérivées d'un précurseur commun unique	Corticotropine (ACTH)	Corticotropes	Cortex surrénal	39
	β-lipotropine (β-LPH)	Corticotropes	Tissu adipeux ?	91
	β-endorphine (β-LPH 61-91)	Corticotropes	Médullosurrénale, intestin	31
	α-hormone stimulant les mélanocytes (α-MSH)	Corticotropes	Mélanocytes	13
Hormones glycoprotéiques				
Elles sont composées d'une chaîne α-peptidique commune associée à une chaîne β-peptidique variable	Thyrotropine (TSH)	Thyréotropes	Glande thyroïde	α-chaîne 89 β-chaîne 112
	Hormone stimulant le follicule (FSH)	Gonadotropes	Ovaires (cellules de la granulosa)	α-chaîne 89
			Testicules (cellules de Sertoli)	β-chaîne 115
	Hormone lutéinisante (LH)	Gonadotropes	Ovaires (cellules thécales et de la granulosa)	α-chaîne 89 β-chaîne 115
			Testicules (cellules de Leydig)	

La sécrétion des hormones antéhypophysaires est contrôlée par les hormones libérées par l'hypothalamus dans la circulation porte hypophysaire

L'hypothalamus contrôle l'activité sécrétoire de l'hypophyse antérieure. Les sécrétions de la thyréostimuline (TSH), de l'hormone folliculostimulante (FSH), de l'hormone lutéinisante (LH), de l'hormone stimulant les mélanocytes (α-MSH) et de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) sont toutes stimulées par les hormones hypothalamiques (appelées **libérines**), tandis que la sécrétion de prolactine est principalement régulée par l'effet inhibiteur de la dopamine (également connue sous le nom d'hormone inhibitrice de la prolactine), qui est aussi sécrétée par les neurones de l'hypothalamus. La sécrétion de prolactine peut également être stimulée par l'**hormone thyréotrope** (TRH). La libération de l'hormone de croissance (GH) est sous un double contrôle par l'hypothalamus : sa sécrétion est stimulée par l'**hormone de libération de l'hormone de croissance** ou **somatolibérine** (GHRH), mais inhibée par un autre peptide, la **somatostatine** (GHIH).

Les hormones hypothalamiques stimulatrices et inhibitrices sont synthétisées dans les corps cellulaires des neurones situés dans des zones spécifiques (noyaux) de l'hypothalamus. Elles sont ensuite transportées le long des axones fins qui constituent le tractus tubéro-infundibulaire jusqu'à leurs extrémités dans la partie supérieure de la tige pituitaire (l'éminence médiane), où leurs terminaisons se situent à proximité des capillaires du plexus primaire. En réponse à l'activité neuronale, les hormones hypothalamiques sont libérées à partir des terminaisons nerveuses dans la circulation porte hypophysaire et sont ensuite transportées le long de la tige pituitaire par les longues veines porte vers le lobe antérieur. Là, elles agissent sur des cellules hypophysaires spécifiques pour modifier le taux de sécrétion d'une, ou parfois de plusieurs hormones antéhypophysaires. Les principales hormones libératrices et inhibitrices de l'hypothalamus, ainsi que leurs hormones cibles et leurs divers noms figurent au tableau 21.2.

Des noyaux hypothalamiques spécifiques synthétisent et sécrètent les hormones libératrices

Les neurones qui synthétisent et stockent les diverses hormones libératrices (libérines) de l'hypothalamus ont été identifiés par immunocytochimie (une technique de coloration spécifique qui identifie les substances par leur réactivité immunologique). La plupart des hormones libératrices semblent être produites par des groupes relativement limités de neurones hypothalamiques. Ces groupes de neurones sont appelés **noyaux hypothalamiques**. Un schéma simple montre leurs positions respectives (figure 21.4).

Tableau 21.2 Les hormones hypothalamiques libératrices et inhibitrices avec leurs différentes dénominations

Hormone hypothalamique	Dénominations	Source	Stimule la sécrétion de...	Inhibe la sécrétion de...	Structure
Vasopressine	Hormone antidiurétique (ADH)	Noyaux paraventriculaires et supraoptiques	ACTH	–	Peptide de 9 acides aminés
Hormone libérant la corticotropine	CRH	Noyau paraventriculaire	ACTH	–	Peptide de 41 acides aminés
Hormone libérant la gonadotropine (GnRH)	Hormone libérant l'hormone lutéinisante (LHRH) Facteur libérant la FSH	Zone préoptique médiale et noyau arqué	LH, FSH	–	Peptide de 10 acides aminés
Hormone libérant la thyrotropine	TRH	Noyau préoptique et paraventriculaire	TSH, prolactine	–	Peptide de 3 acides aminés
Hormone libérant l'hormone de croissance	GHRH	Noyau arqué	GH	–	Peptide de 44 acides aminés
Facteur inhibant l'hormone de croissance	Somatostatine GHIH	Noyau périventriculaire	–	GH, prolactine, TSH	Peptide de 14 acides aminés
Dopamine	Facteur inhibant la prolactine (PIF)	Noyau arqué	–	Prolactine	Catécholamine

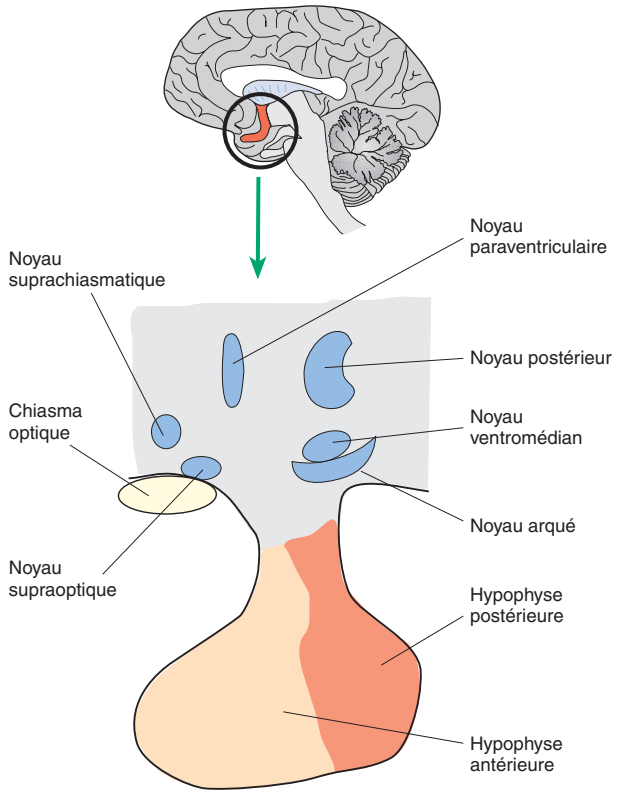


Figure 21.4 Schéma de l'emplacement des noyaux principaux de l'hypothalamus qui sont associés à la production et à la sécrétion de plusieurs des hormones libératrices.

Les neurones du noyau arqué sécrètent la GHRH, tandis que la somatostatine est sécrétée par les cellules du noyau périventriculaire, ce qui n'est pas illustré à la figure 21.4. (Le noyau *péri*ventriculaire est une fine couche de cellules nerveuses adjacentes au troisième ventricule et ne doit pas être confondu avec le noyau *para*ventriculaire.) L'**hormone libérant la corticotropine** ou **corticoréline** (CRH) est synthétisée principalement dans les neurones du noyau paraventriculaire. L'hormone libérant l'hormone lutéinisante (LHRH) se trouve principalement dans les neurones de la région préoptique médiale et dans le noyau arqué, bien que des gonadotropes soient également trouvées dans la pars tuberalis. La LHRH est connue sous le nom d'hormone libérant la gonadotropine (GnRH) car elle stimule la sécrétion à la fois de FSH et de LH. La dopamine, qui inhibe la sécrétion de prolactine, se trouve dans les neurones de la région arquée, tandis que la thyréostimuline (TRH) se trouve dans les noyaux préoptiques et paraventriculaires (voir tableau 21.2). Comme mentionné précédemment, les axones des neurones neurosécrétoires se terminent dans l'éminence médiane au sommet de la tige pituitaire, d'où ils sécrètent leurs hormones dans le flux sanguin. La figure 21.5 montre l'accumulation de GHRH dans l'éminence médiane. D'autres hormones hypothalamiques montrent des accumulations similaires.

Un autre point à noter est que certaines hormones hypothalamiques sont également présentes dans des parties du corps autres que l'hypothalamus, où elles agissent de différentes manières. La somatostatine, par exemple, agit dans d'autres parties du cerveau comme neurotransmetteur, dans l'intestin comme hormone, et dans le pancréas, où elle inhibe la libération d'insuline et de glucagon.

Les mécanismes de rétroaction agissent le long des axes hypothalamus-hypophyse-tissus cibles pour assurer un contrôle précis de la fonction endocrinienne

Une discussion générale des mécanismes de rétroaction se trouve dans le chapitre 1. Le chapitre 20 inclut une brève

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

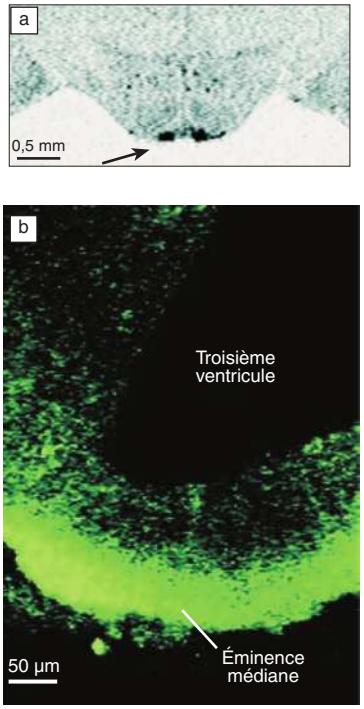


Figure 21.5 Coupe d'un cerveau de souris dans laquelle les cellules nerveuses et les terminaisons nerveuses contenant la GHRH ont été marquées. Le panneau (a) est une vue à faible grossissement de l'hypothalamus dans lequel l'ARNm de la GHRH a été marqué pour montrer où l'hormone est synthétisée. Le noyau arqué (flèche) montre un signal fort. Le panneau (b) montre la GHRH marquée avec une protéine fluorescente verte. La région de couleur verte intense dans l'éminence médiane révèle où les axones contenant la GHRH se terminent à proximité du plexus capillaire primaire. Barres d'échelle : 0,5 mm (a), 50 µm (b). (D'après la fig. 4 de N. Balthasar et al. (2003) *Endocrinology* 144, 2728–40.)

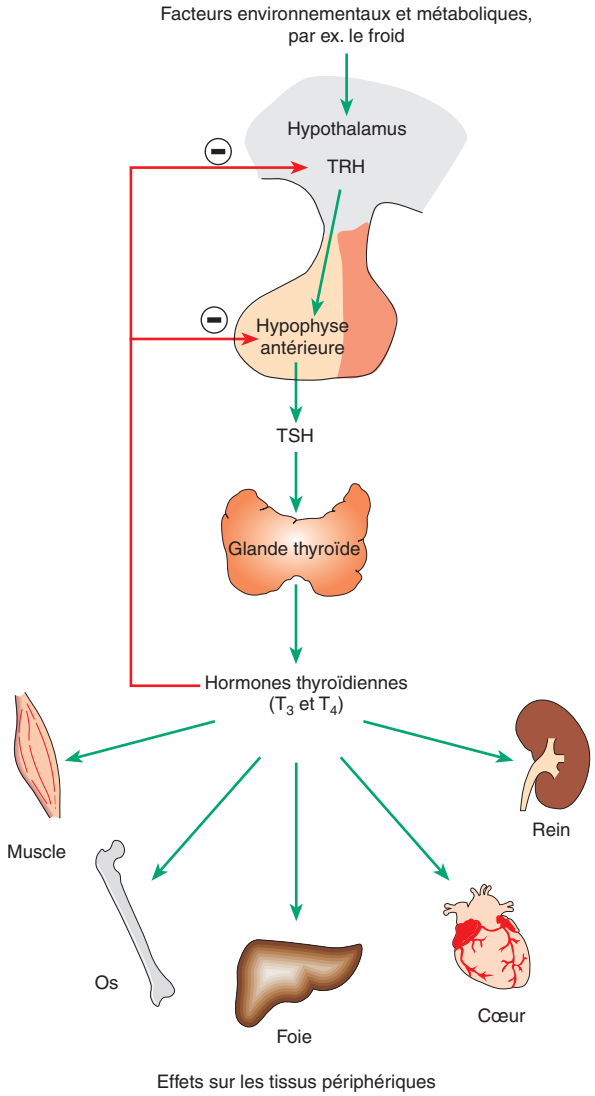


Figure 21.6 Résumé des mécanismes de contrôle par rétroaction négative opérant dans l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien. Les rétroactions négatives sont indiquées par les flèches rouges et les signes –.

discussion sur le rôle régulateur joué par les rétroactions négatives et positives dans le système endocrinien. Ces processus jouent un rôle important dans la régulation de la sécrétion des hormones hypothalamiques libératrices et contribuent au contrôle global de la sécrétion des hormones antéhypophysaires et de ses glandes cibles.

Dans de nombreux cas, la production d'une hormone hypophysaire est augmentée après ablation de sa glande cible. Par exemple, l'ablation de la glande thyroïde et la perte subséquente des hormones thyroïdiennes stimulent l'augmentation de la production de l'hormone thyréotrope (TSH) par l'antéhypophyse. En effet, les patients atteints d'hypothyroïdie causée par une activité réduite de la glande thyroïde présentent de façon caractéristique des niveaux élevés de TSH en parallèle avec des concentrations d'hormones thyroïdiennes basses. Inversement, l'administration de thyroxine exogène diminue la production de TSH en réduisant la sensibilité hypophysaire à la TRH. Il peut également y avoir un effet direct des hormones thyroïdiennes sur la production de TRH. Ces interactions hormonales sont résumées à la figure 21.6.

D'autres boucles de rétroaction modulent la fonction hypophysaire d'une manière similaire. La sécrétion d'ACTH, par exemple, est diminuée par une augmentation des concentrations circulantes de stéroïdes surrénaliens. Cela résulte à la fois d'une inhibition directe de la libération de CRH et d'une réduction de la réponse des cellules sécrétrices d'ACTH de l'hypophyse antérieure. Comme les autres hormones discutées ci-dessus, la sécrétion de prolactine est soumise à un contrôle de rétroaction négative. Dans ce cas, cependant, la prolactine inhibe sa propre libération en se liant aux neurones dopaminergiques et en stimulant ainsi la production de dopamine. Sa sécrétion est stimulée par la TSH, de sorte que la sécrétion de prolactine est soumise à une double régulation.

Résumé

L'hypophyse antérieure sécrète sept hormones majeures, toutes des polypeptides : l'hormone de croissance (GH), la prolactine, la thyréostimuline (TSH), l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'hormone mélanocytaire (MSH), l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH).

La sécrétion des hormones du lobe antérieur est régulée par des hormones libératrices et inhibitrices spécifiques qui sont synthétisées et sécrétées par les neurones hypothalamiques. Les hormones libératrices et inhibitrices sont sécrétées dans le réseau capillaire primaire du système porte hypothalamo-hypophysaire avant d'être transportées vers le lobe antérieur, où elles contrôlent la sécrétion des hormones du lobe antérieur. La sécrétion des hormones du lobe antérieur est soumise à une régulation par rétroaction, qui agit à la fois sur l'hypothalamus et directement sur les cellules sécrétoires de l'hypophyse antérieure.

21.4 Hormone de croissance (GH)

La GH est synthétisée et stockée dans les cellules somatotropes, qui sont les cellules hypophysaires les plus abondantes (voir figure 21.3c). La forme humaine de l'hormone de croissance (hGH) est un grand peptide monocaténaire constitué de 191 résidus d'acides aminés. L'antéhypophyse contient environ 10 mg d'hormone de croissance qui, chez l'adulte, est sécrétée à un taux d'environ 1,4 mg $jour^{-1}$, ce qui est supérieur à celui de toutes les autres hormones hypophysaires. Il est important de noter, cependant, que sur une période de 24 heures, le taux de sécrétion de GH fluctue considérablement. Cette fluctuation est abordée plus loin dans cette section. Dans le plasma, environ 70 % de la GH est liée à diverses protéines, y compris une protéine de liaison spécifique à la GH (GHBP), qui provient du clivage de la région extracellulaire du récepteur à la GH présent sur les cellules cibles. Des quantités accrues de protéine liant la GH (et donc une réduction de la GH libre et biologiquement active) ont été associées à une maladie appelée nanisme de Laron (voir chapitre 51).

Actions de l'hormone de croissance

L'hormone de croissance exerce une large gamme d'actions métaboliques impliquant pratiquement tous les types de cellules, à l'exception des neurones. Ses principales cibles sont les os et les muscles squelettiques. Bien qu'elle soit le principal régulateur de la croissance chez les enfants et les adolescents, elle continue d'avoir des effets métaboliques importants tout au long de la vie adulte.

Pour les besoins de cette discussion, il est commode de diviser les actions de l'hormone de croissance en deux catégories. Ce sont ses effets directs sur le métabolisme des graisses, des protéines et des hydrates de carbone, et ses actions indirectes qui entraînent une croissance squelettique. Les principales actions de GH sont illustrées dans la figure 21.7.

Effets métaboliques directs de l'hormone de croissance

L'hormone de croissance ou GH est essentiellement anabolique, c'est-à-dire qu'elle favorise la synthèse des protéines. C'est également un agent épargnant le glucose, ayant une action diabétogène (c'est-à-dire provoquant une augmentation de la glycémie) analogue à l'insuline.

La GH stimule l'absorption des acides aminés par les cellules (en particulier celles du foie, des muscles et du tissu adipeux) et l'incorporation d'acides aminés dans les protéines de nombreux organes. Les effets nets de la GH sur le métabolisme protéique sont une augmentation du taux de synthèse protéique, une diminution de la teneur en acides aminés plasmatiques et un bilan azoté positif (défini comme la différence entre l'apport azoté quotidien dans les aliments et l'excrétion urinaire et fécale des déchets azotés). En outre, la GH augmente les taux de synthèse de l'ARN et de l'ADN et finalement la division cellulaire. Cet effet est particulièrement important pendant les années de croissance, lorsque la GH contribue à l'augmentation de la longueur de l'os et de la masse des tissus mous. La GH stimule également une augmentation du taux de différenciation chondrocytaire des fibroblastes dans le cartilage (voir chapitre 51).

Les actions de la GH sur le métabolisme des lipides et des glucides sont essentiellement diabétogènes, c'est-à-dire qu'elles provoquent une augmentation de la glycémie. La GH augmente les niveaux de glucose dans le plasma de deux façons. Elle diminue le taux d'absorption du glucose par les cellules (principalement celles des muscles et du tissu adipeux) et augmente le taux de glycogénolyse par le foie. La GH favorise la dégradation des graisses stockées dans le tissu adipeux et la libération d'acides gras libres dans le plasma. Cette action est importante pour fournir une source de substrat métabolique non glucidique pour la production d'ATP par des tissus tels que les muscles, conservant ainsi le glucose pour une utilisation par le SNC. Cette action est augmentée pendant le jeûne. En raison de l'oxydation accrue des graisses, il y a une réduction du **quotient respiratoire** (voir chapitre 47).

Actions indirectes de la GH sur la croissance du squelette

Les principales actions physiologiques indirectes de la GH sont l'entretien des tissus et la promotion de la croissance linéaire pendant l'enfance et l'adolescence. Ces actions, en particulier cette dernière, sont examinées plus en détail au chapitre 51. Il est important de se rappeler que la croissance est un processus extrêmement complexe qui est contrôlé par de nombreux agents, y compris divers facteurs de croissance et hormones, en plus de la GH elle-même.

Les effets stimulants de la GH sur la croissance sont en partie relayés par ses actions sur le transport des acides aminés et en partie par sa stimulation de la synthèse des protéines. La croissance squelettique résulte de la stimulation de la mitose dans les disques épiphysaires du cartilage (également appelés plaques de croissance) présents dans les os longs des enfants en croissance. La GH exerce des actions directes sur le cartilage et l'os pour stimuler la croissance et la différenciation, aidées par des polypeptides appelés ***insulin-like growth factors*** (IGF, **facteurs de croissance analogues à l'insuline**), synthétisés principalement par le foie mais aussi par les os et les tissus eux-mêmes. Ces agents favorisent la division des cellules cartilagineuses et la sécrétion de plus de matrice cartilagineuse. Comme le cartilage en croissance

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

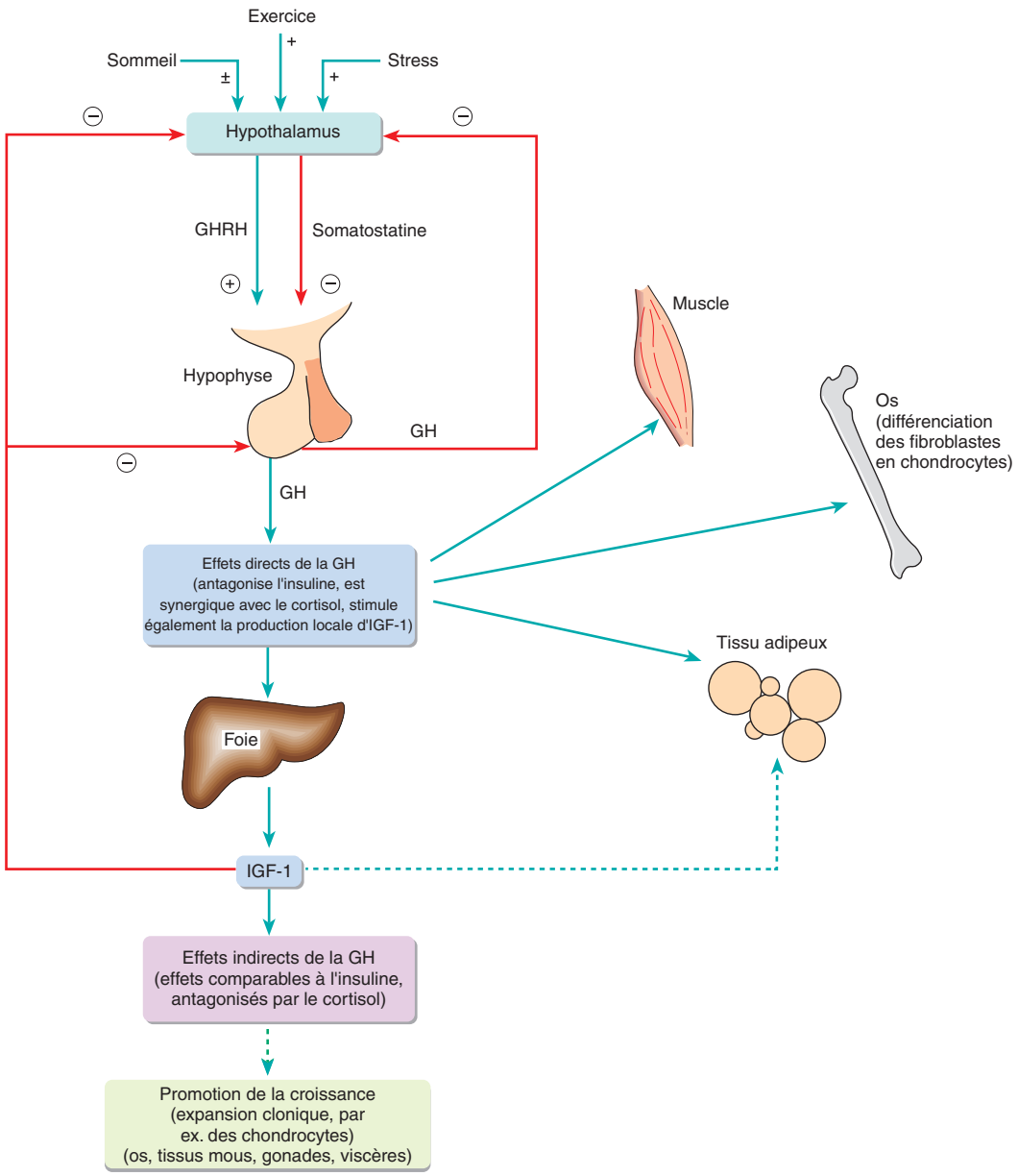


Figure 21.7 Schéma montrant les principales actions de l'hormone de croissance et les facteurs qui régulent sa sécrétion. Un effet stimulant est indiqué par un signe +, tandis que le signe – représente une inhibition.

est finalement converti en os, la croissance du cartilage permet à l'os d'augmenter en longueur. La croissance des os longs en réponse à la GH cesse une fois que les disques épiphysaires eux-mêmes sont convertis en os à la fin de l'adolescence (un processus appelé fusion des épiphyses). Aucune autre augmentation de la taille ne peut alors se produire malgré la sécrétion continue de GH, même si elle diminue, tout au long de l'âge adulte.

Que sont les IGF et comment favorisent-ils la croissance ?

Les IGF présentent une homologie significative de séquences d'acides aminés avec l'hormone pancréatique insuline et ils partagent certains de ses effets. Deux de ces facteurs ont été identifiés, IGF-1 et IGF-2, le premier ayant l'effet stimulant le plus puissant sur la croissance et le second la plus forte action semblable à l'insuline. Une action importante de GH est d'améliorer la production d'IGF-1 par le foie. IGF-1, à son tour, stimule une variété de processus cellulaires qui sont responsables de la croissance des tissus. Dans de nombreuses cellules (par exemple les fibroblastes, les muscles et le foie), l'IGF-1 stimule la production d'ADN et augmente le taux de division cellulaire. Il encourage également l'incorporation de sulfate dans la chondroïtine des **chondrocytes** (les cellules qui produisent et maintiennent la matrice extracellulaire du cartilage) et la synthèse du glycosaminoglycane pour la formation du cartilage et du collagène.

(La chondroïtine est un polysaccharide à longue chaîne avec une unité disaccharidique répétée constituée de N-acétylgalactosamine et d'acide glucuronique.)

Les effets stimulants de la GH sur la croissance sont cruciaux pour la croissance durant l'enfance, en particulier entre l'âge d'environ 3 ans et la fin de l'adolescence. Les niveaux d'IGF-1 reflètent le taux de croissance pendant cette période et s'élèvent de façon marquée à la **puberté**. La GH et l'IGF-1 semblent être moins importants pour la croissance durant les périodes fœtale et néonatale. Pendant la petite enfance, les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans la croissance et le développement (à la fois squelettique et neurologique – voir chapitre 51), alors que l'on estime que l'IGF-2 est important pour la croissance fœtale normale. En effet, il a été démontré que l'IGF-2 favorise la croissance et la prolifération des cellules dans de nombreux tissus fœtaux différents. De plus, alors que le gène de l'IGF-2 est très actif durant le développement fœtal, il est beaucoup moins actif après la naissance.

La sécrétion de l'hormone de croissance est contrôlée par la sécrétion hypothalamique de GHRH et de somatostatine

Comme décrit précédemment, l'hormone de croissance est sous un double contrôle par les hormones libérées par les neurones hypothalamiques. Sa sécrétion est stimulée par la GHRH et inhibée par la somatostatine. La vitesse à laquelle la GH est libérée par les somatotropes de l'hypophyse antérieure est donc déterminée par l'équilibre entre ces deux hormones. Puisque la sécrétion de GH décline lorsque toutes les influences hypothalamiques sont éliminées (expérimentalement ou en pathologie), on peut supposer que les effets positifs de la GHRH sur la libération de GH sont normalement dominants.

La GH, comme toutes les hormones hypophysaires antérieures, est libérée de façon pulsatile, ces bouffées de sécrétion étant les plus fréquentes à l'adolescence. Le mécanisme détaillé de la libération pulsatile n'est pas clair, mais les pics de sécrétion de GH semblent coïncider avec les pics de production de GHRH, tandis que les creux coïncident avec des taux accrus de libération de somatostatine. La sécrétion de GH montre également un rythme circadien, avec des augmentations marquées de la production associées à des périodes de sommeil profond, au cours desquelles des sécrétions se produisent toutes les 1 à 2 heures (figure 21.8). Les mécanismes de contrôle détaillés qui régissent cette périodicité ne sont pas entièrement compris, mais une discussion plus approfondie des horloges biologiques et de leur régulation génétique peut être trouvée au chapitre 19. Il est important d'être conscient de ce profil de sécrétion lors de la mesure des concentrations plasmatiques de GH dans la pratique clinique. Une seule mesure sera insuffisante à des fins de diagnostic et il sera nécessaire d'effectuer des dosages en série fréquents.

Un certain nombre de stress physiques et psychologiques favorisent la sécrétion de GH : l'anxiété, la douleur, la chirurgie, le froid, l'hémorragie, la fièvre et l'exercice intense. On pense que les voies adrénergiques et cholinergiques dans le cerveau interviennent dans ces effets. L'importance de l'augmentation de la production de GH n'est pas entièrement comprise, mais il est probable que l'effet de l'hormone favorisant l'épargne du glucose serait utile dans des circonstances de ce genre.

Facteurs métaboliques influençant la sécrétion de GH

Le stimulus métabolique le plus puissant pour la libération de GH est l'hypoglycémie. Cela constitue une réponse homéostasique appropriée, puisque la GH agit comme une hormone épargnant le glucose, favorisant la dégradation des graisses pour rendre les acides gras disponibles pour l'oxydation. Dans le même temps, la GH inhibe l'absorption du glucose par les tissus périphériques et conserve le glucose pour une utilisation par le cerveau. Contrairement à l'effet de l'hypoglycémie, une charge de glucose par voie orale supprime rapidement la libération de GH.

L'hormone de croissance est sécrétée pendant un jeûne prolongé. Encore une fois, ses effets d'épargne du glucose et ses effets sur le métabolisme lipidique assurent que les tissus (le SNC et

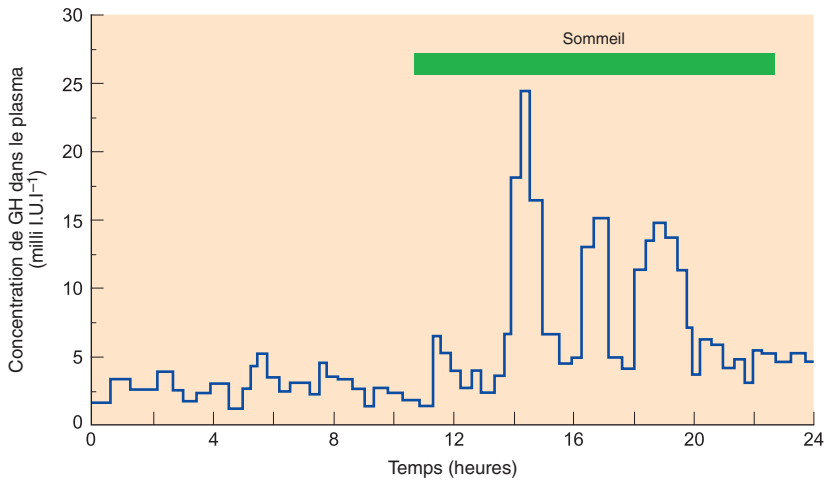


Figure 21.8 Variation diurne de la sécrétion de l'hormone de croissance enregistrée chez un enfant normal de 9 ans. Noter la libération pulsatile prononcée de GH pendant le sommeil. (Adapté de la fig. 3.5 de C. Brook, N. Marshall (1996) *Essential Endocrinology*. 3rd ed. Blackwell Science, Oxford.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

l'épithélium germinal des ovaires et des testicules) qui dépendent entièrement du glucose comme substrat métabolique soient adéquatement alimentés. D'autres facteurs métaboliques sont connus pour augmenter le taux de sécrétion de GH, comme une augmentation des concentrations plasmatiques d'acides aminés et une réduction de la concentration des acides gras libres. Toutes ces actions métaboliques sont relayées par des modifications de la production de GHRH et de somatostatine.

Actions de rétroaction de la GH et des IGF

La sécrétion de l'hormone de croissance ou GH semble être influencée par la concentration plasmatique de GH elle-même. Des niveaux élevés de GH dans le plasma inhibent la libération de GH. C'est un exemple d'une courte boucle de rétroaction négative dans laquelle la GH réduit sa propre libération, soit en modifiant les taux de sécrétion de GHRH et de somatostatine par l'hypothalamus, soit en modifiant la sensibilité de l'hypophyse antérieure à ces facteurs hypothalamiques. En plus des effets de rétroaction directe de la GH elle-même, IGF-1 peut également inhiber la libération de la GH par une rétroaction négative sur la synthèse de GH par l'hypophyse. Ces interactions sont illustrées à la figure 21.7.

L'hypersécrétion et l'hyposécrétion de GH peuvent entraîner des troubles de la croissance. L'hypersécrétion chez les enfants, qui est habituellement causée par une tumeur hypophysaire, entraîne un **gigantisme**, dans lequel la croissance est exceptionnellement rapide, alors que la déficience en GH chez les enfants entraîne un **nanisme hypophysaire**, dans lequel la croissance des os longs est ralentie. Ces affections sont abordées plus en détail au chapitre 51.

La sécrétion de GH tout au long de la vie

La synthèse et la sécrétion de GH diminuent avec l'âge d'environ 14 % par décennie après l'âge de 40 ans et cette diminution est exacerbée chez les personnes obèses. De nombreux changements liés à l'âge peuvent être liés à cette diminution de la sécrétion de GH, notamment une réduction de la masse musculaire et de l'activité physique, une augmentation de la masse grasse, une diminution de la densité minérale osseuse et une augmentation du risque de maladie vasculaire. Le traitement des personnes âgées en bonne santé avec de la GH entraîne une augmentation de la masse corporelle maigre et une diminution de la masse grasse, mais il semble avoir peu d'effet sur les performances physiques.

Résumé

L'hormone de croissance (GH) est une hormone peptidique sécrétée par les somatotropes de l'hypophyse antérieure. Sa sécrétion est stimulée par la GHRH et inhibée par la somatostatine. La GH exerce un large éventail d'actions métaboliques. La sécrétion de GH est stimulée par l'hypoglycémie, une augmentation des concentrations plasmatiques d'acides aminés et une réduction des concentrations plasmatiques d'acides gras libres. La GH inhibe l'absorption du glucose par la plupart des tissus. Cette action anti-insuline préserve le glucose pour une utilisation par le cerveau. La GH favorise la lipolyse, fournissant ainsi une source de substrat non glucidique pour la production d'ATP pour d'autres tissus. La GH favorise la synthèse des protéines et est cruciale pour la croissance squelettique normale entre l'âge d'environ 3 ans et la puberté. La croissance squelettique se produit en réponse aux IGF, dont la synthèse et la sécrétion sont stimulées par GH. Les IGF favorisent la division des cellules cartilagineuses et améliorent le dépôt de cartilage au niveau des épiphyses (plaques de croissance). La sécrétion de GH diminue chez les personnes âgées.

21.5 Prolactine

La prolactine a des similarités structurelles considérables avec l'hormone de croissance. C'est un grand peptide monocaténaire constitué de 198 résidus d'acides aminés et synthétisé par les lactotropes de l'hypophyse antérieure et stockés dans ceux-ci. Elle a une action faiblement somatotrope (reflétant sa proximité structurelle avec la GH), mais son rôle prédominant est de favoriser la croissance et la maturation de la glande mammaire pendant la grossesse pour la préparer à la sécrétion du lait pendant toute la lactation. La sécrétion de prolactine est normalement inhibée par la dopamine (précédemment connue sous le nom d'hormone inhibitrice de la prolactine) sécrétée par les neurones hypothalamiques. Chez les femmes qui allaitent, la stimulation du mamelon par le bébé pendant l'allaitement (le stimulus de succion) inhibe la sécrétion de dopamine. La sécrétion de prolactine peut ainsi augmenter, et la synthèse du lait par le tissu mammaire est stimulée (galactopoïèse). Cela est abordé plus en détail au chapitre 49.

Résumé

La prolactine favorise la croissance et la maturation de la glande mammaire pour la préparer à la lactation après l'accouchement. La sécrétion de prolactine est normalement inhibée par la dopamine, mais la succion pendant l'allaitement inhibe la sécrétion de dopamine, ce qui permet à la sécrétion de prolactine d'augmenter et de stimuler la galactopoïèse.

21.6 Hormone adrénocorticotrope et hormone stimulant les mélanocytes

L'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) et l'hormone stimulant les mélanocytes (MSH) sont synthétisées et sécrétées par les corticotropes de l'hypophyse antérieure. L'ACTH est une hormone polypeptidique constituée de 39 résidus d'acides aminés. Elle est dérivée à l'origine d'une molécule beaucoup plus grande, la pré-pro-opiomélanocortine, qui est également un précurseur pour plusieurs autres peptides physiologiquement actifs, dont la MSH. Les relations entre les peptides dérivés du précurseur commun sont illustrées à la figure 21.9. La pré-pro-opiomélanocortine

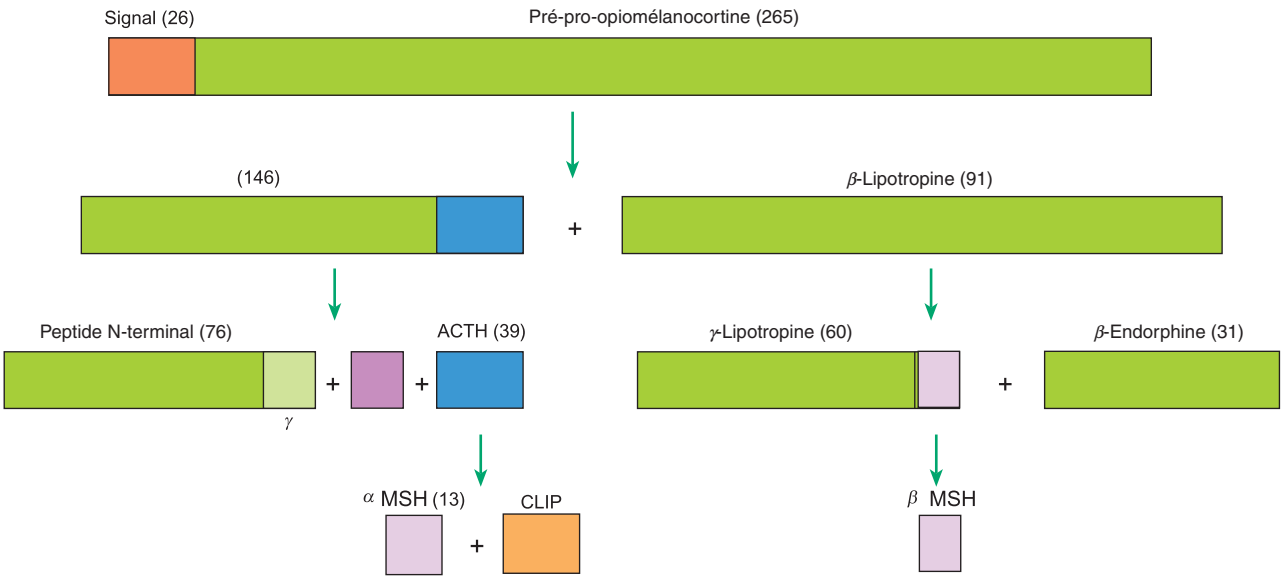


Figure 21.9 Relation entre les séquences d'acides aminés des diverses hormones dérivées de la pré-pro-opiomélanocortine. L'ACTH, la β-lipoprotéine, la β-endorphine et un peptide de 76 acides aminés sont les produits finaux qui sont sécrétés par le lobe antérieur de l'hypophyse. Les nombres entre parenthèses après le nom du peptide donnent le nombre de résidus d'acides aminés dans chaque peptide.

se sépare pour former la β-lipotropine et un peptide de 146 acides aminés. Ce dernier donne naissance à l'ACTH et au peptide N-terminal, tandis que la β-lipotropine forme la γ-lipotropine et la β-endorphine (un opioïde endogène dont une partie peut se diviser davantage pour former la met-enképhaline). Une variété d'autres peptides comprenant l'α-MSH, la β-MSH, le CLIP (*corticotrophin-like peptide*, ou peptide analogue à la corticotropine) et certains dont les propriétés physiologiques sont inconnues sont également dérivés de la pré-pro-opiomélanocortine.

L'ACTH régule la fonction du cortex surrénal, jouant un rôle crucial dans la stimulation de la sécrétion des glucocorticoïdes en réponse à de nombreux facteurs de stress. Elle a également une action trophique importante, maintenant l'intégrité du tissu surrénalien lui-même. En l'absence d'ACTH, les glandes surrénales commencent à s'atrophier. Le profil de sécrétion d'ACTH varie au cours de la journée, montrant un rythme circadien typique (voir figure 20.2). La sécrétion d'ACTH est sous le contrôle de la CRH hypothalamique et est soumise à une régulation par rétroaction négative : les glucocorticoïdes (hormones stéroïdiennes sécrétées par le cortex surrénalien – voir chapitre 23) inhibent la sécrétion d'ACTH par une action directe sur l'hypophyse antérieure et par inhibition de la sécrétion de CRH hypothalamique. C'est un exemple classique de régulation par rétroaction négative de la sécrétion d'hormones, comme discuté dans le chapitre 20.

L'**hormone stimulant les mélanocytes** (**α-MSH**) est dérivée par clivage de l'ACTH, mais bien que l'ACTH ait une certaine activité semblable à la MSH, la MSH ne semble pas partager l'une quelconque des actions de l'ACTH. Chez certaines espèces, la MSH joue un rôle dans la pigmentation de la peau par la stimulation des mélanocytes dans l'épiderme, ainsi que dans le contrôle de l'excrétion de sodium. Cependant, la signification physiologique de ces effets chez les humains n'est pas claire. On sait que l'α-MSH se lie à un récepteur (MC–1) sur la membrane mélanocytaire humaine et que cette liaison active la tyrosinase, enzyme nécessaire à la synthèse du pigment **mélanine**. De plus, les mélanocytes prélevés chez des individus qui bronzent mal (habituellement ceux qui ont les cheveux roux) semblent présenter des mutations du récepteur MC–1. Quatre sous-types de récepteurs à MSH supplémentaires ont été récemment identifiés. Alors que leurs fonctions restent floues, ils semblent être responsables de certains effets additionnels de la MSH, y compris la médiation des actions de l'ACTH sur la glande surrénale, les effets sur la prise alimentaire et la dépense énergétique, et le contrôle des sécrétions exocrines.

Résumé

L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) est sécrétée par les corticotropes de l'hypophyse antérieure. Elle est dérivée d'une molécule précurseur beaucoup plus grande appelée pré-pro-opiomélanocortine. L'ACTH maintient l'intégrité structurelle du cortex surrénal et régule la sécrétion des hormones stéroïdiennes glucocorticoïdes en réponse au stress. La sécrétion d'ACTH est sous le contrôle de l'hormone de libération de la corticotropine hypothalamique (CRH) et est soumise à une régulation par rétroaction négative. La MSH est dérivée de l'ACTH et sert à activer la tyrosinase, une enzyme nécessaire à la synthèse du pigment mélanine.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

21.7 Hormones glycoprotéiques pituitaires : thyréostimuline (TSH), hormone folliculostimulante (FSH) et hormone lutéinisante (LH)

Les hormones glycoprotéiques hypophysaires sont constituées de deux chaînes d'acides aminés interconnectées (sous-unités α et β) contenant des acides sialiques (une famille de monosaccharides à 8 et 9 atomes de carbone) et des hydrates de carbone hexose et hexosamine. Les sous-unités α des trois hormones sont identiques, tandis que les sous-unités β confèrent une spécificité biologique (un autre exemple d'une « famille » d'hormones apparentées). La sous-unité α est également identique à celle de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) (voir chapitre 49) et est considérée comme la région effectrice responsable de l'activation de l'adénylate cyclase et de la génération d'AMPc dans les cellules cibles. Les trois glycoprotéines hypophysaires sont des **hormones trophiques**, ce qui signifie que non seulement elles régulent les sécrétions de leurs glandes cibles, mais qu'elles sont également responsables du maintien et de l'intégrité du tissu cible lui-même.

La TSH est sécrétée par des thyréotropes hypophysaires (voir figure 21.3d), qui contiennent de nombreux petits granules sécrétoires. Elle contrôle la fonction de la glande thyroïde et la production des hormones thyroïdiennes thyroxine et tri-iodothyronine (voir chapitre 22). La sécrétion de TSH est stimulée par l'hormone de libération de thyrotrophine hypothalamique (TRH) et est l'objet d'un rétrocontrôle négatif puissant par la thyroxine et la tri-iodothyronine (voir figure 21.6).

Les gonadotrophines FSH et LH sont sécrétées par les gonadotropes de l'hypophyse antérieure, comme le montre la figure 21.3b. Bien que de nombreux gonadotropes sécrètent à la fois de la FSH et de la LH, certains sécrètent seulement de la FSH tandis que d'autres sécrètent seulement de la LH. Comme leur nom l'indique, les gonadotrophines contrôlent les fonctions des ovaires et des testicules (les gonades). La sécrétion des deux hormones est contrôlée par une seule hormone hypothalamique appelée hormone de libération des gonadotrophines (GnRH, également connue sous le nom de LHRH ou lulibérine), et des mécanismes de rétroaction négative et positive peuvent agir pour contrôler leur libération.

Chez la femme, la FSH stimule la croissance et le développement des follicules au cours de la première moitié de chaque cycle menstruel en préparation de l'ovulation. Elle est également nécessaire pour la sécrétion d'œstrogènes par le follicule en développement. La LH stimule l'ovulation elle-même et est nécessaire au développement et à l'activité sécrétoire du corps jaune. Chez l'homme, la FSH est requise pour la spermatogenèse normale et la LH est responsable de la stimulation de la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig des testicules. (Chez l'homme, la LH est parfois appelée hormone stimulant les cellules interstitielles ; *interstitial cell stimulating hormone* [ICSH].) Les actions physiologiques des gonadotrophines sont discutées plus en détail dans les chapitres 48 et 49.

Résumé

La thyréostimuline (TSH) maintient l'intégrité structurale de la glande thyroïde et régule la sécrétion de thyroxine et de tri-iodothyronine. Sa sécrétion est régulée par l'hormone de libération de la thyrotrophine hypothalamique (TRH).

La FSH et la LH régulent les fonctions des ovaires et des testicules. Leur sécrétion est sous le contrôle de l'hormone libérant la gonadotrophine hypothalamique (GnRH). Chez la femme, la FSH stimule la croissance et le développement des follicules en préparation de l'ovulation et de la sécrétion d'œstrogènes par le follicule en cours de maturation, tandis que la LH déclenche l'ovulation et stimule la sécrétion de progestérone par le corps jaune. Chez l'homme, la FSH est nécessaire pour la spermatogenèse, tandis que la LH stimule la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig.

21.8 Le rôle de l'hypophyse postérieure (neurohypophyse)

Le lobe postérieur de l'hypophyse se développe comme une croissance descendante de l'hypothalamus, comme décrit dans le paragraphe 21.2, de sorte que, contrairement à l'hypophyse antérieure, il est directement relié à l'hypothalamus par un nerf (tractus hypothalamo-hypophysaire). Pour cette raison, l'hypophyse postérieure est également connue sous le nom de neurohypophyse, pars nervosa, ou lobe neural.

L'hypophyse postérieure n'est pas glandulaire et ne synthétise pas les hormones elles-mêmes. Cependant, c'est le site de stockage de deux hormones, l'**ocytocine** et la **vasopressine** (ou hormone antidiurétique [ADH]), qui sont synthétisées dans les corps cellulaires de grands neurones (magnocellulaires) situés dans les noyaux supraoptiques et paraventriculaires de l'hypothalamus. La figure 21.10 est une photomicrographie de l'hypothalamus colorée pour révéler les cellules sécrétrices d'ocytocine et de vasopressine ainsi que les fibres du tractus hypothalamo-hypophysaire.

Les hormones hypophysaires postérieures sont transportées de l'hypothalamus à l'hypophyse postérieure en association avec des protéines spécifiques, les **neurophysines**. Cela se produit par transport axonal le long des axones des neurones magnocellulaires jusqu'à leurs terminaisons nerveuses dans le lobe postérieur. Avant la sécrétion, ces hormones sont stockées dans des granules de sécrétion soit dans les terminaux eux-mêmes, soit dans des varicosités (appelées corps de Herring) qui sont réparties le long des axones (figure 21.11). En réponse aux stimuli nerveux provenant des noyaux supra-optiques et paraventriculaires, les hormones sont sécrétées dans le sang des capillaires qui perfusent le lobe neural. L'ocytocine et la vasopressine sont sécrétées par exocytose, dépendante du calcium, similaire à la sécrétion de neurotransmetteurs dans d'autres terminaisons nerveuses (voir chapitre 7).

En plus des neurones, l'hypophyse postérieure contient également des cellules gliales spécialisées (pituicytes) qui peuvent participer à la modulation de la libération d'hormones.

Ocytocine et vasopressine (ADH) sont étroitement liées structurellement, mais ont des fonctions différentes

L'ocytocine et la vasopressine sont des nonapeptides et ne diffèrent que par deux de leurs résidus d'acides aminés, comme le montre la figure 21.12. Bien qu'elles soient sécrétées avec les molécules de neurophysine auxquelles elles sont liées dans les neurones, une fois libérées, elles circulent dans le sang en grande partie sous forme d'hormones libres. Les reins, le foie et le cerveau sont les principaux sites d'élimination des deux hormones, qui ont une demi-vie dans le sang d'environ une minute.

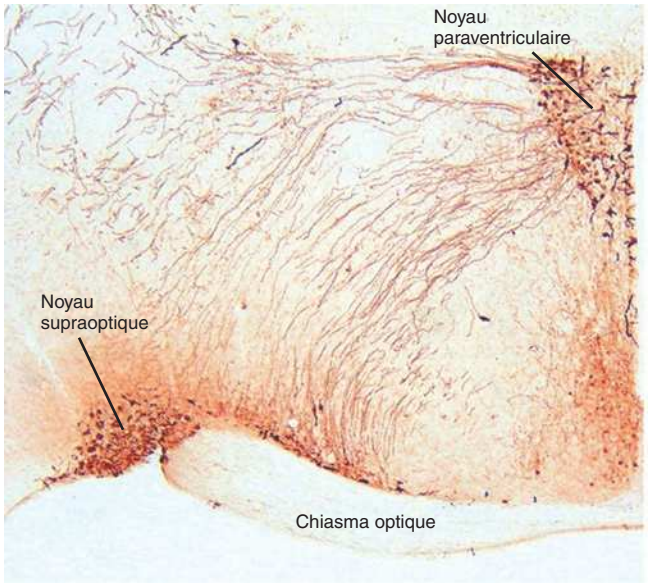


Figure 21.10 Coupe de l'hypothalamus traitée avec des anticorps à la neurophysine pour marquer les neurones et les axones qui synthétisent et sécrètent l'ocytocine et l'ADH. Le produit de la réaction est brun à noir. La coloration est principalement confinée aux neurones des noyaux paraventriculaires et supraoptiques et aux fibres du tractus hypothalamo-hypophysaire. (Source : fig. 8 de J. Preil et al. (2001) *Endocrinology* 142, 4946–55.)

L'ocytocine et la vasopressine agissent toutes deux sur leurs cellules cibles via des récepteurs de surface cellulaire liés à la protéine G (voir chapitre 6). L'interaction de l'ocytocine avec ses récepteurs stimule le renouvellement du phosphoinositide et augmente ainsi le niveau de calcium intracellulaire dans les cellules myoépithéliales de la glande mammaire. À son tour, l'augmentation du calcium intracellulaire active la machinerie contractile de ces cellules pour provoquer l'éjection du lait (voir chapitre 49). Cela agit également comme un **spasmogène** utérin (une substance qui induit une puissante contraction du muscle lisse) et joue un rôle dans la parturition (voir chapitre 49).

Les récepteurs de la vasopressine sont divisés en trois sous-types : V_{1A}, V_{1B} et V_2. L'activation des récepteurs V_{1A} et V_{1B} augmente le renouvellement des phosphoinositides et augmente le calcium intracellulaire. Les récepteurs V_{1A} transmettent les effets de la vasopressine sur le muscle lisse vasculaire. Les récepteurs V_{1B} sont présents dans tout le cerveau et sur les corticotropes de l'hypophyse antérieure, où la vasopressine joue un rôle dans le contrôle de la sécrétion d'ACTH. Les actions rénales de l'hormone sont relayées par les récepteurs V_2, l'AMP cyclique étant le second messager (voir chapitre 39).

Actions de la vasopressine (ADH)

La principale action physiologique de la vasopressine est antidiurétique. Pour cette raison, elle est également connue sous le nom d'hormone antidiurétique (ADH). Ce rôle est discuté plus en détail au chapitre 39. Brièvement, lorsque les récepteurs V_2 sont

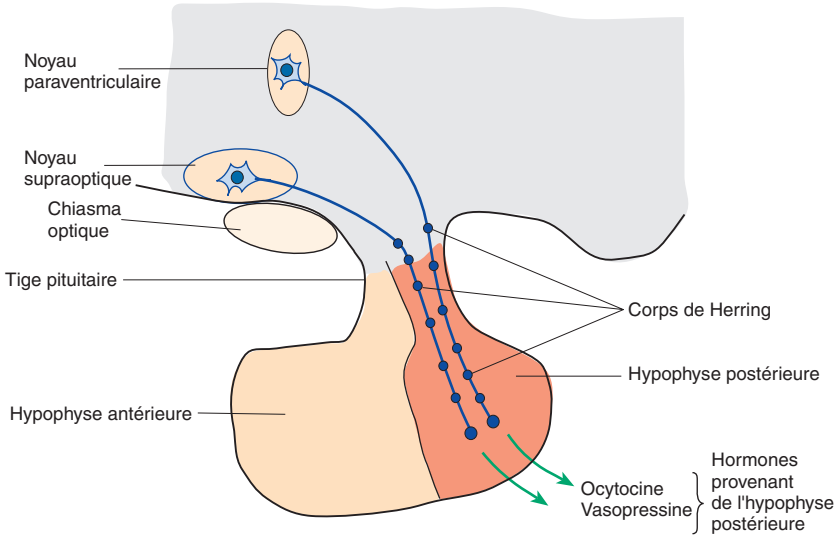


Figure 21.11 Schéma de la relation entre les noyaux supraoptiques et paraventriculaires et la glande pituitaire postérieure (la neurohypophyse). Les fibres neurosécrétoires proviennent de ces noyaux et se terminent dans la glande pituitaire postérieure elle-même. Les axones du tractus hypothalamo-hypophysaire présentent des gonflements locaux, appelés corps de Herring, qui contiennent de l'ocytocine ou de la vasopressine liée à la neurophysine.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

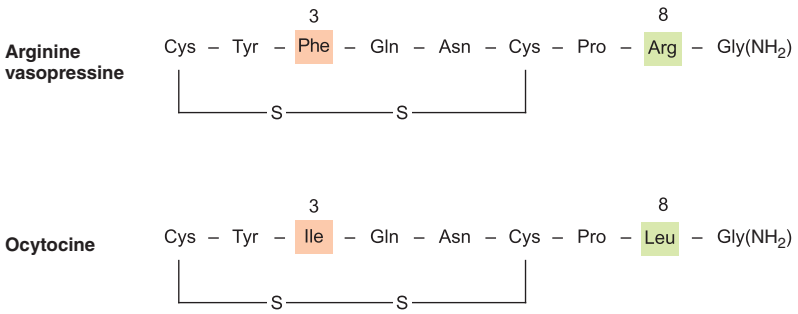


Figure 21.12 Séquences d'acides aminés de la vasopressine et de l'ocytocine. Les petites différences de structure donnent des molécules qui ont des effets physiologiques très différents.

activés, ils facilitent la réabsorption de l'eau du dernier tiers du tubule distal et des canaux collecteurs du rein en augmentant la perméabilité de ces cellules à l'eau. Le résultat net de ses actions est une augmentation de l'osmolalité urinaire et une diminution du débit urinaire. Les effets rénaux supplémentaires de la vasopressine comprennent la stimulation de la réabsorption du sodium et le transport de l'urée de la lumière vers le liquide interstitiel dans le canal collecteur médullaire. Par cette action, la vasopressine aide à maintenir le gradient osmotique du cortex à la papille, ce qui est crucial pour l'élaboration d'une urine concentrée.

La vasopressine, comme son nom l'indique, est également un puissant vasoconstricteur qui agit particulièrement sur le muscle lisse artériolaire de la peau et de la circulation splanchnique. Malgré cela, l'augmentation de la pression artérielle provoquée par la vasopressine est faible dans des circonstances normales, car l'hormone provoque également une bradycardie et une diminution du débit cardiaque, qui tendent toutes deux à compenser l'augmentation des résistances périphériques totales. Cependant, l'effet vasoconstricteur de la vasopressine est important lors d'hémorragies sévères ou de déshydratation (voir chapitre 40). La vasopressine exerce également une activité analogue à la CRH par laquelle elle stimule la libération d'ACTH par l'hypophyse antérieure. Elle peut également jouer un rôle dans le contrôle de la soif.

Les circonstances physiologiques dans lesquelles la vasopressine est sécrétée sont détaillées dans les chapitres 39 et 40. Seul un bref résumé sera donné ici. La figure 21.13 illustre les changements dans l'osmolalité et le volume plasmatique qui contrôlent la libération de vasopressine. Le stimulus physiologique principal pour sa libération est une augmentation de l'osmolalité du sang circulant. Les osmorécepteurs situés dans l'hypothalamus détectent cette augmentation et activent les neurones dans les noyaux supraoptiques et paraventriculaires. Suite à l'augmentation du nombre de potentiels d'actions dans ces neurones, la sécrétion de vasopressine dans la circulation est augmentée.

La vasopressine est également sécrétée en réponse à une chute du volume sanguin efficace (VSE) – par exemple, pendant l'hémorragie – et en réponse à d'autres facteurs, y compris la douleur, le stress et d'autres traumatismes. La quantité de vasopressine sécrétée en cas de chute du VSE augmente proportionnellement à la chute de la pression veineuse centrale et de la pression artérielle (voir figure 40.3). La pression veineuse centrale est détectée par les récepteurs basse pression (récepteurs volumiques) des oreillettes et des grandes veines, tandis que la pression sanguine artérielle est détectée par les barorécepteurs artériels situés dans les sinus carotidiens et l'arc aortique (voir chapitres 30 et 40).

Désordres de la sécrétion de vasopressine

Les conséquences de la sous-production ou de la surproduction de vasopressine peuvent facilement être prédites à partir des descriptions de ses actions données ci-dessus. Des concentrations circulantes anormalement élevées de vasopressine peuvent résulter de certains traitements médicamenteux, de traumatismes cérébraux ou de tumeurs sécrétant de la vasopressine. Ces patients auront une urine très concentrée, avec une rétention d'eau, une osmolalité plasmatique réduite et une déplétion en sodium.

Un manque de vasopressine conduit à une maladie appelée **diabète insipide**, dans laquelle l'individu est incapable de produire une urine concentrée ou de limiter la production d'urine, même lorsque l'osmolalité du plasma est élevée. Cette affection peut résulter d'anomalies du développement de l'hypophyse, consécutives à des traumatismes crâniens, ou à la suite de tumeurs qui endommagent l'hypophyse postérieure (diabète insipide central). Sans traitement approprié, une personne atteinte de cette maladie devrait boire un grand volume d'eau (20 à 25 litres par jour) pour contrer la perte d'eau par les reins. Heureusement, la déficience peut être traitée par l'administration d'un analogue synthétique de la vasopressine (desmopressine). Le diabète insipide peut également survenir à la suite d'une perte de récepteurs à la vasopressine dans le néphron distal (diabète insipide néphrogénique). Dans ce cas, l'administration de vasopressine exogène n'aura aucun effet bénéfique.

Actions de l'ocytocine

Les principales actions de l'ocytocine sont décrites en détail au chapitre 49. En bref, cette hormone stimule l'éjection du lait des glandes mammaires en réponse à la succion (l'éjection du lait). Elle provoque la contraction des cellules myoépithéliales entourant les canaux et les alvéoles de la glande, ce qui comprime le lait dans les sinus lactifères et l'envoie vers le mamelon. L'ocytocine est

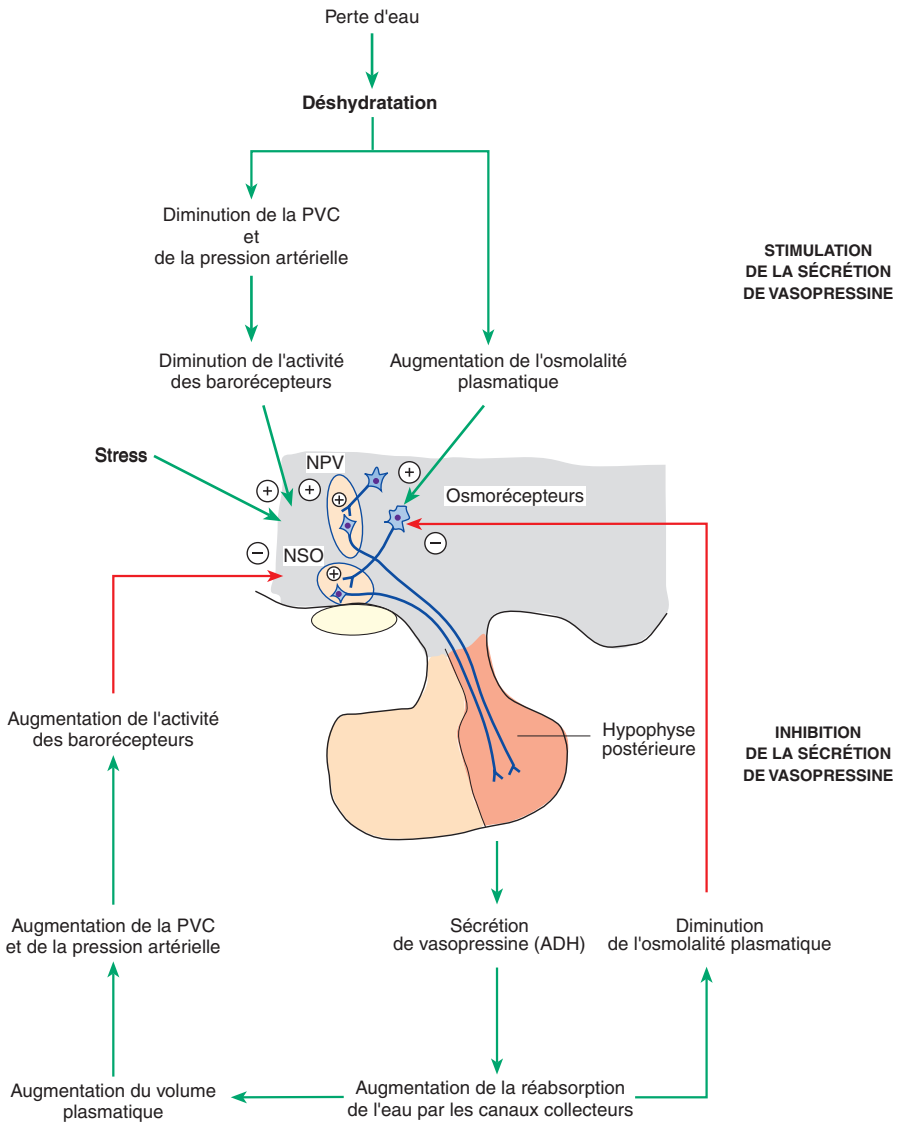


Figure 21.13 Schéma montrant les facteurs qui régulent la libération de vasopressine en réponse aux modifications de l'osmolalité plasmatique et du volume sanguin. Les flèches vertes dirigées vers l'hypothalamus indiquent une stimulation ; les flèches rouges indiquent une inhibition. NPV : noyau paraventriculaire ; NSO : noyau supraoptique ; PVC : pression veineuse centrale.

connue pour favoriser les contractions de l'utérus et pour augmenter la sensibilité du myomètre à d'autres agents spasmogènes. Elle joue un rôle dans l'expulsion du fœtus et du placenta pendant le travail. Des analogues synthétiques de l'ocytocine (par exemple syntocinon et pitocine) sont souvent administrés à des femmes chez qui le travail a commencé mais ne progresse pas en raison d'une contraction utérine inadéquate. Chez l'homme, l'ocytocine semble jouer un rôle dans l'érection, l'éjaculation et la progression du sperme. Elle peut également jouer un rôle dans la progression des spermatozoïdes dans l'appareil reproducteur féminin. Un certain nombre d'effets comportementaux ont aussi été suggérés pour l'ocytocine chez les deux sexes, y compris l'établissement d'un comportement maternel et certains aspects de la liaison paternelle.

Contrôle de la sécrétion d'ocytocine

Comme la vasopressine, l'ocytocine est libérée en réponse à l'activité afférente des neurones hypothalamiques qui synthétisent l'hormone. Bien que l'ocytocine soit libérée en réponse à la

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

stimulation vaginale (en particulier pendant le travail), le stimulus le plus puissant pour sa libération est la stimulation mécanique du mamelon par un bébé allaité. Les stimuli venant du sein vont vers l'hypothalamus via le faisceau spinothalamique et le tronc cérébral (voir figure 49.22). Cela explique les douleurs post-partum vécues par de nombreuses femmes lorsqu'elles allaitent leur bébé pour la première fois après l'accouchement. L'utérus, qui reste très sensible aux agents spasmogènes, commence à se contracter une fois de plus en réponse à l'ocytocine libérée lors de l'allaitement. Certains stimuli psychogènes peuvent également influencer la sécrétion d'ocytocine. Le réflexe d'excrétion du lait est inhibé par certaines formes de stress et stimulé par le cri du nourrisson affamé ou pendant le jeu avant l'alimentation de l'enfant.

Désordres de la sécrétion d'ocytocine

La sécrétion excessive d'ocytocine n'a jamais été décrite, mais une déficience en ocytocine entraîne l'échec de l'allaitement chez le nourrisson en raison d'une éjection inefficace du lait.

Résumé

L'hypophyse postérieure (la neurohypophyse) sécrète la vasopressine (également appelée hormone antidiurétique ou ADH) et l'ocytocine. Ces hormones sont synthétisées dans les neurones des noyaux paraventriculaires et supraoptiques et sont transportées vers l'hypophyse postérieure par écoulement axoplasmique.

L'ocytocine et la vasopressine sont structurellement similaires mais ont des actions très différentes. La vasopressine est libérée en réponse à une augmentation de la pression osmotique du plasma ou à une chute du volume sanguin et stimule la réabsorption de l'eau dans les canaux collecteurs rénaux. La vasopressine exerce également un effet presseur (constricteur) sur le muscle lisse vasculaire. L'ocytocine stimule l'éjection du lait par les seins lors de la lactation. Elle augmente également l'activité contractile du myomètre utérin et peut jouer un rôle dans l'expulsion du fœtus pendant la parturition. Chez l'homme, l'ocytocine semble jouer un rôle dans l'érection, l'éjaculation et la progression des spermatozoïdes.

Liste des termes et concepts clés

Axe hypothalamo-hypophysaire

- La glande pituitaire ou hypophyse est située dans une dépression à la base du crâne.
- Elle est reliée au cerveau par la tige pituitaire et se compose de deux lobes principaux : le lobe antérieur (ou adénohypophyse) et le lobe postérieur (ou neurohypophyse).
- Le lobe antérieur est dérivé de tissu embryonnaire non neural, tandis que le lobe postérieur est une excroissance descendante de l'hypothalamus.
- L'hypophyse antérieure sécrète l'hormone de croissance (GH), la thyréostimuline (TSH), l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), l'hormone folliculostimulante (FSH), l'hormone lutéinisante (LH), la prolactine et l'hormone mélanophore stimulante (MSH), ainsi que de nombreux peptides apparentés.
- Un système de vaisseaux sanguins (vaisseaux hypophysaires) transporte les hormones régulatrices de l'hypothalamus vers l'hypophyse antérieure. Ces hormones régulatrices contrôlent la libération des hormones antéhypophysaires.
- La sécrétion des hormones hypothalamiques, des hormones de l'hypophyse antérieure et de leurs organes cibles forme un système de rétroaction complexe, l'axe hypothalamo-hypophysaire.
- L'hypophyse postérieure sécrète la vasopressine (ADH) et l'ocytocine, dont la sécrétion est directement contrôlée par l'activité nerveuse dans le tractus hypothalamo-hypophysaire.

Hormone de croissance

- L'hormone de croissance est une hormone peptidique constituée de 191 résidus d'acides aminés.
- La sécrétion de GH est stimulée par la GHRH hypothalamique et inhibée par la somatostatine hypothalamique.
- La sécrétion de prolactine est normalement inhibée par la dopamine secrétée par l'hypothalamus.
- La sécrétion de GH présente un rythme circadien, les concentrations les plus élevées survenant pendant le sommeil profond.
- La sécrétion de GH est stimulée par l'hypoglycémie, l'augmentation des acides aminés et la réduction des acides gras libres dans le plasma.
- La GH exerce un large éventail d'actions métaboliques directes en plus des effets indirects qui sont relayés par des facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF) produits par le foie.
- La GH favorise la synthèse des protéines.
- La GH favorise la lipolyse, fournissant ainsi une source d'énergie non glucidique. Cette action, avec son action anti-insuline sur le muscle, permet d'épargner le glucose pour l'utilisation par le SNC et l'épithélium germinal.
- La GH est essentielle à la croissance squelettique normale entre l'âge d'environ 3 ans et la puberté. Les IGF stimulent la division des cellules cartilagineuses et favorisent le dépôt de cartilage au niveau des épiphyses (plaques de croissance) des os longs.

Prolactine

- La prolactine est structurellement apparentée à la GH et est un peptide constitué de 198 résidus d'acides aminés.
- La sécrétion de prolactine est normalement inhibée par la dopamine hypothalamique, mais elle est stimulée en réponse à la succion, ce qui inhibe la libération de dopamine.
- La prolactine stimule la synthèse du lait pendant la lactation (galactopoïèse).

ACTH et MSH

- L'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et l'hormone stimulant les mélanocytes (MSH) sont sécrétées par les corticotropes de l'hypophyse antérieure. Les deux sont dérivées d'une molécule précurseur beaucoup plus grande, la pré-pro-opiomélanocortine, par clivage protéolytique.
- L'ACTH maintient l'intégrité structurale du cortex surrénal et régule la sécrétion des hormones glucocorticoïdes en réponse au stress.
- La sécrétion d'ACTH est sous le contrôle de l'hormone de libération de la corticotrophine hypothalamique (CRH) et est soumise à une régulation par rétroaction négative.
- Le rôle de la MSH chez l'homme n'est pas clair, mais il peut s'agir de la pigmentation de la peau et de la régulation de l'apport alimentaire et de la dépense énergétique.

TSH, FSH et LH

- La thyréostimuline (TSH), l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) sont toutes des glycoprotéines sécrétées par l'antéhypophyse.
- La TSH est une hormone trophique qui maintient l'intégrité structurale de la glande thyroïde et régule la sécrétion de thyroxine et de triiodothyronine.
- La sécrétion de TSH est régulée par l'hormone de libération de thyrotrophine (TRH) sécrétée par des neurones des noyaux hypothalamiques préoptiques et paraventriculaires.
- La FSH et la LH (les gonadotrophines) régulent les fonctions des ovaires et des testicules et sont elles-mêmes sous le contrôle de l'hormone libérant l'hormone lutéinisante hypothalamique (LHRH, également appelée GnRH).
- Chez la femme, la FSH stimule la croissance et le développement des follicules en préparation de l'ovulation et la sécrétion d'œstrogènes par le follicule en cours de maturation.
- Chez l'homme, la FSH est requise pour la spermatogenèse.
- Chez la femme, la LH déclenche l'ovulation et stimule la sécrétion de progestérone par le corps jaune.
- Chez l'homme, la LH stimule la sécrétion de testostérone par les cellules de Leydig.

Hormones de l'hypophyse postérieure

- L'hypophyse postérieure (neurohypophyse) sécrète deux hormones peptidiques : la vasopressine (également appelée hormone antidiurétique [ADH]) et l'ocytocine. Elles sont synthétisées dans les corps cellulaires de neurones des noyaux paraventriculaires et supraoptiques et atteignent l'hypophyse postérieure par transport axonal.
- Elles sont sécrétées en réponse à l'activité nerveuse du tractus hypothalamo-hypophysaire.
- L'ocytocine et la vasopressine sont structurellement similaires mais ont des actions très différentes.
- La vasopressine est sécrétée en réponse à une augmentation de la pression osmotique du plasma ou à une chute du volume sanguin.
- L'action antidiurétique de la vasopressine se fait en stimulant la réabsorption de l'eau des canaux collecteurs des néphrons rénaux. En conséquence, le volume urinaire est réduit et l'osmolalité urinaire est augmentée.
- L'ocytocine stimule l'éjection du lait des seins lors de la lactation.
- Elle augmente également l'activité contractile du myomètre utérin et peut jouer un rôle dans l'expulsion du fœtus pendant la parturition.
- L'ocytocine pourrait jouer un rôle dans la progression des spermatozoïdes dans l'appareil reproducteur masculin (et peut-être aussi féminin).

Lectures recommandées

Calas, A., Perrin, J.-F., Plas, C., Vanneste, P., 2016. Précis de physiologie, 2e éd. Doin, Paris.

Drake, R.L., 2017. Gray's atlas d'anatomie humaine. Elsevier Masson, Paris.

Drake, R.L., 2018. Gray's anatomie : les fondamentaux. Elsevier Masson, Paris.

Kovacs, W.J., Ojeda, S.R., 2012. Textbook of endocrine physiology, 6th edn. Oxford University Press, Oxford. Chapters 5 and 6.

Lacour, B., Belon, J.-P., 2016. Physiologie humaine. Elsevier Masson, Paris.

Ledingham, J.G.G., Warrell, D.A., 2000. Concise Oxford textbook of medicine. Chapters 7.1 and 7.2Oxford University Press, Oxford.

Martin, C., Riou, B., Vallet, B., 2017. Physiologie humaine appliquée, 2e éd. Arnette, Paris.

Articles de revue

Bartke, A., Sun, L.Y., Longo, V., 2013. Somatotropic signaling : Trade-offs between growth, reproductive development, and longevity. Physiological Review **93**, 571–598.

Bisset, G.W., Chowdrey, H.S., 1988. Control of release of vasopressin by neuroendocrine reflexes. Quarterly Journal of Experimental Physiology **73**, 811–872.

Perez-Castro, C., Renner, U., Haedo, M.R., Stalla, G.K., Arzt, E., 2012. Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology. Physiological Review **92**, 1–38.

Tsutsumi, R., Webster, N.J.G., 2009. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. Endocrine Journal **56**, 729–737.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 22

Les glandes thyroïde et parathyroïdes

Sommaire

22.1 Introduction 331
22.2 La glande thyroïde 331
22.3 La régulation endocrinienne du calcium plasmatique : vitamine D, hormone parathyroïdienne et calcitonine 340

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- L'organisation anatomique de la glande thyroïde
- La synthèse et le stockage des hormones thyroïdiennes (T_3 et T_4)
- La sécrétion des hormones thyroïdiennes (T_3 et T_4)
- Les principales actions de T_3 et T_4
  - Production de chaleur (calorigenèse)
  - Effets sur le métabolisme
  - Effets sur le système cardiovasculaire
  - Effets sur le corps entier de T_3 et T_4
- Les principaux troubles de la sécrétion des hormones thyroïdiennes
- Le rôle du système endocrinien dans la régulation des concentrations plasmatiques de calcium et de phosphate
  - L'hypocalcémie et la tétanie
  - Les facteurs impliqués dans le maintien de l'équilibre du calcium et du phosphate
  - Le rôle de la vitamine D et de ses métabolites
- Les glandes parathyroïdes, l'hormone parathyroïdienne et l'homéostasie du calcium
  - Contrôle de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne
  - Troubles de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne
- La calcitonine et son rôle dans la régulation du calcium plasmatique

22.1 Introduction

Ce chapitre concerne les principales hormones sécrétées par la thyroïde et les glandes parathyroïdes. La glande thyroïde sécrète deux hormones contenant de l'iode, la **thyroxine** (T_4) et la **triiodothyronine** (T_3), qui exercent une grande variété d'actions dans tout l'organisme. Elles sont principalement impliquées dans la régulation du métabolisme et la promotion d'une croissance et d'un développement normaux. Une troisième hormone, la **calcitonine**, est sécrétée par des cellules disséminées dans la glande (**cellules parafolliculaires** ou cellules C). La calcitonine est une hormone peptidique qui joue un rôle dans la régulation du calcium plasmatique.

Plusieurs (généralement quatre) petites glandes appelées glandes parathyroïdes sont situées dans la glande thyroïde. Celles-ci sécrètent une hormone polypeptidique appelée **hormone parathyroïdienne** (**PTH**). Elle exerce ses effets principalement sur l'os et sur les reins, en contribuant à la régulation du calcium et du phosphate plasmatiques. En plus de la calcitonine et de la PTH, les métabolites de la vitamine D (cholécalciférol) jouent également un rôle dans la régulation instantanée des concentrations plasmatiques de minéraux.

22.2 La glande thyroïde

La glande thyroïde se trouve juste en dessous du larynx et adhère à la trachée. Elle se compose de deux lobes plats reliés par une région étroite appelée l'isthme (figure 22.1) et, chez les adultes, pèse entre 10 et 20 g. La thyroïde bénéficie d'un apport sanguin abondant (environ 5 ml par gramme de tissu par minute) qui est contrôlé par le système nerveux autonome via le nerf vague (parasympathique) et les troncs sympathiques cervicaux.

La glande thyroïde se développe à partir de l'endoderme embryonnaire associé à l'intestin pharyngien avant de migrer vers l'avant du cou. À la semaine 11 ou 12 de la gestation, elle est capable de synthétiser et de sécréter des hormones thyroïdiennes sous

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

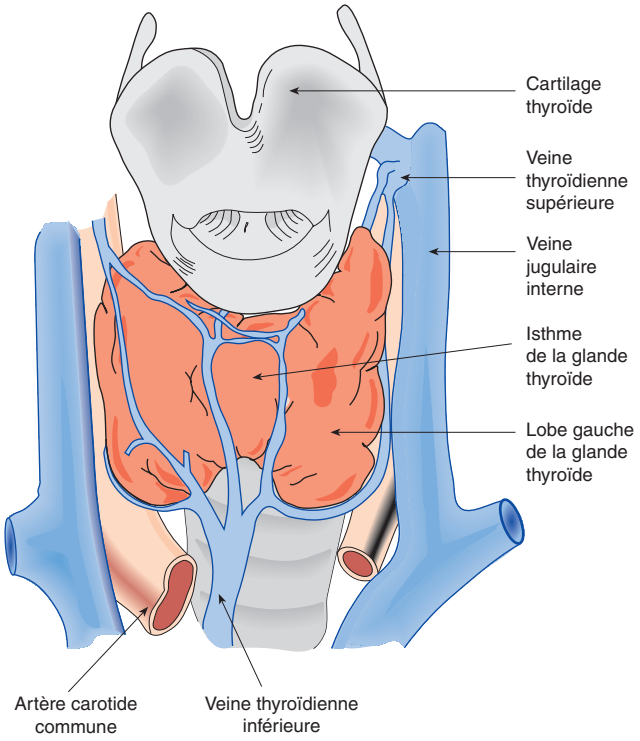


Figure 22.1 Vue ventrale montrant l'emplacement de la glande thyroïde et son drainage veineux.

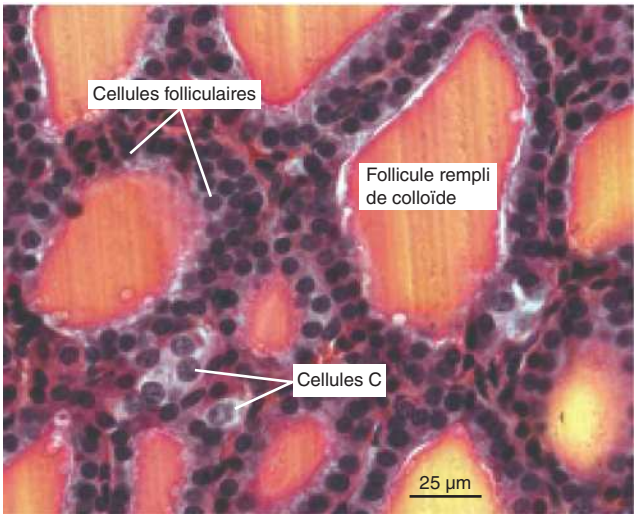


Figure 22.2 Organisation cellulaire de la glande thyroïde : coupe de la glande thyroïde humaine montrant des follicules thyroïdiens contenant des colloïdes. Chaque follicule est entouré d'une couche de cellules folliculaires qui synthétisent la thyroglobuline et sécrètent des hormones thyroïdiennes (c'est-à-dire T_3 et T_4). Les cellules C se distinguent des cellules folliculaires par leur coloration pâle et leurs noyaux relativement grands et pâles. Elles sont dispersées entre les follicules et sécrètent l'hormone calcitonine.

l'influence de l'hormone thyréotrope (TSH) fœtale. En effet, les hormones thyroïdiennes fœtales sont considérées comme cruciales pour la croissance et le développement ultérieurs du squelette du fœtus et du système nerveux central.

Histologie de la glande thyroïde

Les principales caractéristiques histologiques de la glande thyroïde sont illustrées à la figure 22.2. L'unité fonctionnelle est le follicule, dont plusieurs milliers sont présents dans la glande, chacun délimité par une membrane basale. Chaque follicule consiste en une couche épithéliale de cellules folliculaires entourant une cavité centrale remplie de colloïdes. Les follicules ont un diamètre de 20 à 900 µm et leur apparence varie en fonction du niveau d'activité de la glande thyroïde. Lorsque la thyroïde est très active, les follicules contiennent relativement peu de colloïde et les cellules épithéliales folliculaires ont un aspect cylindrique élevé. Pendant les périodes d'inactivité relative, cependant, les follicules se remplissent de colloïde et les cellules épithéliales prennent alors un aspect cubique aplati. Les cellules parafolliculaires (également appelées cellules C) sont dispersées entre les follicules. Ces cellules sécrètent de la calcitonine (voir paragraphe 22.3) et n'entrent pas en contact avec le colloïde folliculaire.

Synthèse des hormones thyroïdiennes

La tri-iodothyronine (T_3) et la thyroxine (T_4) sont les principales hormones sécrétées par la glande thyroïde. Ce sont des acides aminés iodés et leurs structures chimiques, ainsi que celles de leurs précurseurs iodés et de la forme biologiquement inactive de T_3, **T_3 inverse**, sont représentées dans la figure 22.3. Les hormones thyroïdiennes sont les seules substances du corps qui contiennent de l'iode, et un apport adéquat en iodure est essentiel à la synthèse normale des hormones thyroïdiennes. Les **besoins alimentaires** minimaux sont d'environ 75 µg par jour mais, dans la plupart des régions du monde, l'apport dépasse considérablement ce niveau. La synthèse des hormones thyroïdiennes implique l'absorption de l'iode contenu dans le sang et l'incorporation d'atomes d'iode dans les résidus tyrosine de la **thyroglobuline**, la glycoprotéine synthétisée par les cellules folliculaires et formant la masse du colloïde dans les follicules. Les principales étapes impliquées dans la synthèse et la sécrétion des hormones thyroïdiennes sont détaillées à la figure 22.4 et sont discutées ci-dessous.

Piégeage de l'iodure – la pompe à iodure

L'iode provenant des aliments et de l'eau de boisson est absorbé dans le sang par l'intestin grêle, sous forme d'iodure inorganique, avant d'être absorbé par la glande thyroïde. La membrane plasmique basale des cellules folliculaires contient un système de cotransport sodium/iodure (un symporteur connu sous le nom de NIS, qui est le membre SLC5A5 de la superfamille des transporteurs de solutés) qui transporte activement l'iodure du sang dans les cellules contre un fort gradient électrochimique. Deux ions sodium sont transportés pour chaque ion iodure – le gradient de sodium fournissant l'énergie pour le transport actif secondaire de l'iodure. De cette manière, l'iodure est concentré 20 à 100 fois par les cellules folliculaires. L'absorption d'iodure est stimulée par la TSH et peut être inhibée de manière compétitive

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

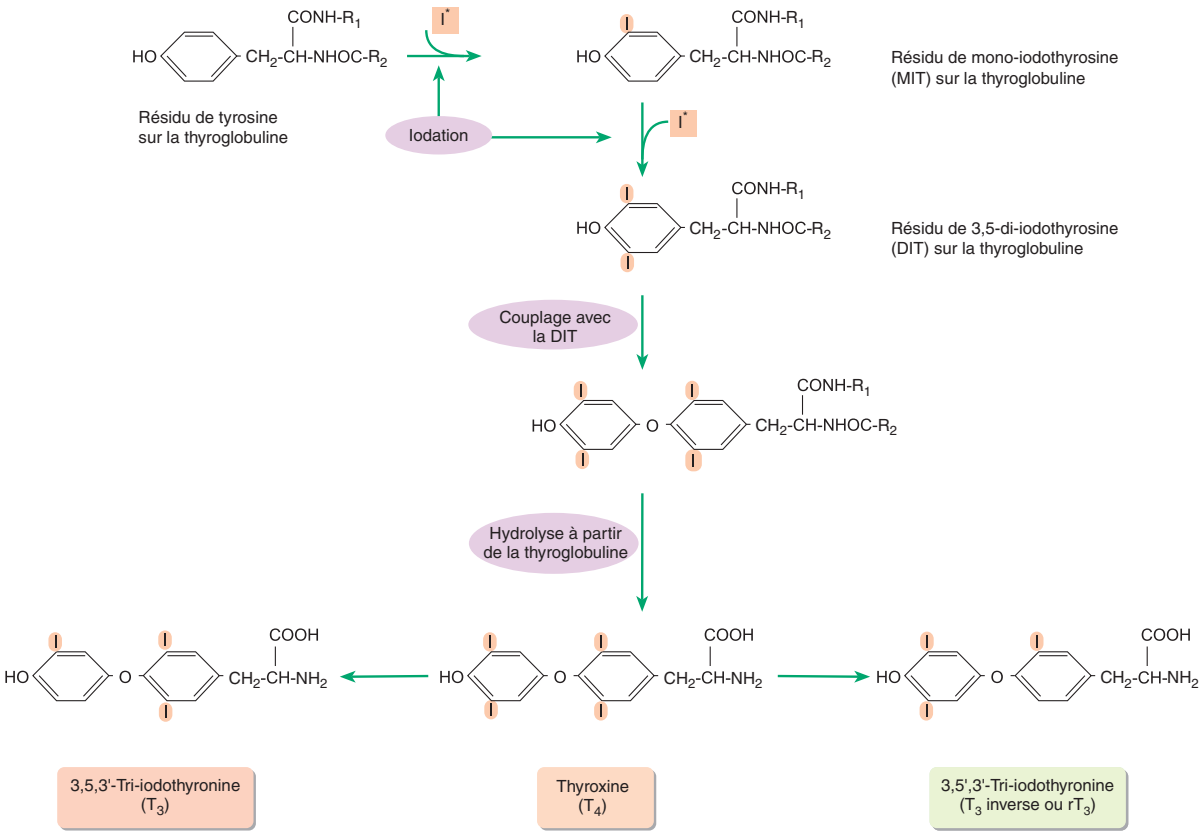


Figure 22.3 Schéma simplifié montrant les principales étapes de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les atomes d'iode sont surlignés en rouge. L'ion iodure est d'abord oxydé pour former un radical iodure (désigné par I* sur cette figure), qui réagit avec les résidus tyrosine sur la thyroglobuline pour former la mono- et la di-iodothyronine. Noter que la glande thyroïde sécrète environ 80 µg de thyroxine (T_4) par jour contre seulement environ 4 µg de T_3 et environ 2 µg de T_3 inverse (ou *reverse* T_3 – rT_3). La plupart des T_3 et rT_3 sont formées par la désiodation de T_4 dans les tissus.

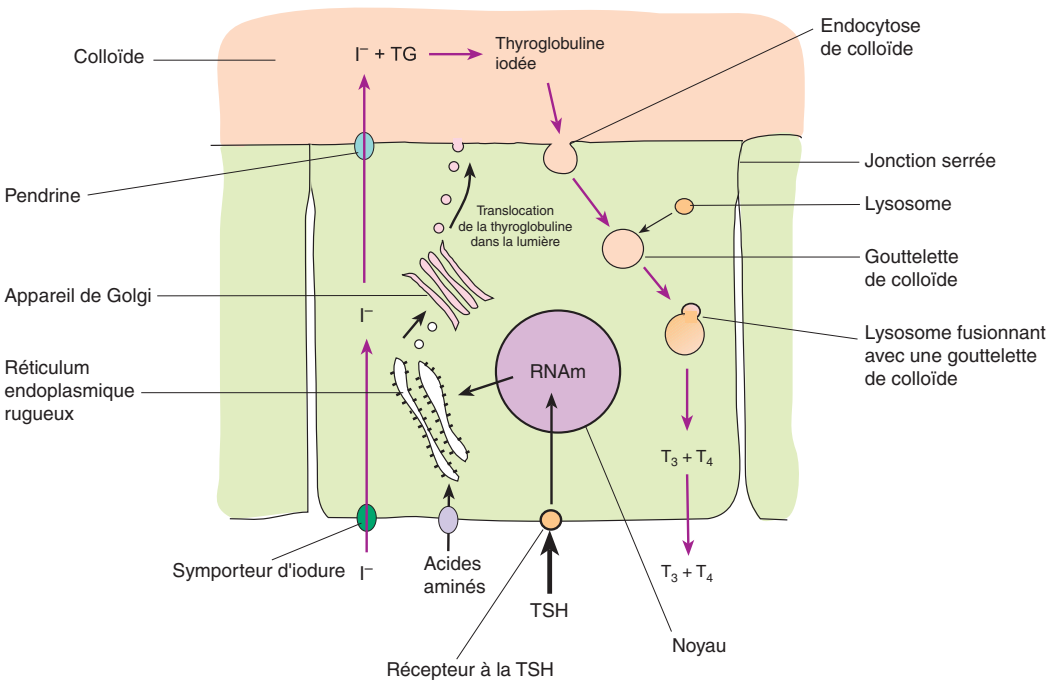


Figure 22.4 Processus cellulaires impliqués dans la synthèse et la libération ultérieure des hormones thyroïdiennes. En réponse à la TSH, les cellules folliculaires absorbent l'iodure via le transporteur sodium-iodure et le transfèrent dans la lumière du follicule via le canal anionique pendrine. Elles absorbent également des acides aminés pour synthétiser la thyroglobuline, qui est sécrétée dans la lumière où elle devient iodée. La TSH stimule également l'endocytose de la thyroglobuline iodée et la sécrétion consécutive de T_3 et T_4.

par des anions tels que le perchlorate, le thiocyanate, le bromure et le nitrite. Les ions d'iodure traversent la membrane apicale des cellules folliculaires via un canal anion appelé pendrine (voir figure 22.4).

Oxydation de l'iodure

Avant que l'iodure alimentaire puisse entrer dans une combinaison organique, il doit être oxydé en iode libre (réactif). Cette conversion en iode réactif est réalisée en présence de l'enzyme peroxydase, située principalement à proximité de la membrane apicale des cellules folliculaires. Le peroxyde d'hydrogène, généré par les peroxysomes, agit comme accepteur d'électrons pour la réaction d'oxydation. L'iode libre est libéré à l'interface entre la cellule folliculaire et le colloïde contenu dans la lumière des follicules. L'iodation subséquente de la thyroglobuline a lieu à l'intérieur de la lumière.

Synthèse de la thyroglobuline

La thyroglobuline est une glycoprotéine ayant un poids moléculaire de 670 kD. Elle est synthétisée sur le réticulum endoplasmique rugueux des cellules folliculaires sous forme d'unités peptidiques d'un poids moléculaire de 330 kD. Celles-ci se combinent et les hydrates de carbone sont ajoutés. La protéine complète est emballée dans de petites vésicules qui se déplacent vers la membrane plasmique apicale, où elles sont libérées dans la lumière folliculaire par exocytose (voir chapitre 4) pour être stockées sous forme de colloïdes.

Iodation de la thyroglobuline

Les résidus de tyrosine contenus dans les molécules de thyroglobuline par des liaisons peptidiques sont contenus dans le colloïde. L'iode libre s'attache à la position 3 d'un résidu de tyrosine pour former de la mono-iodotyrosine (MIT). Une seconde iodation en position 5 donne lieu à la di-iodotyrosine (DIT). Bien que chaque molécule de thyroglobuline contienne environ 125 résidus de tyrosine, seulement environ un tiers d'entre eux sont disponibles pour l'iodation car ils sont situés à la surface de la glycoprotéine ou à proximité de celle-ci. Après l'iodation, des réactions de couplage se produisent entre les mono- et di-iodotyrosines pour former les formes qui auront une activité hormonale, la tri-iodothyronine (T_3) et la thyroxine (T_4), comme indiqué à la figure 22.3.

La protéine iodée est stockée dans la lumière du follicule thyroïdien. Contrairement à la plupart des glandes endocrines, qui ne stockent pas des quantités appréciables de leurs hormones spécifiques, la glande thyroïde contient l'équivalent de plusieurs semaines d'hormones thyroïdiennes. Cela peut être important pour maintenir les concentrations circulantes normales d'hormones thyroïdiennes en cas de chute temporaire de l'apport alimentaire en iode.

Sécrétion des hormones thyroïdiennes

La thyroglobuline doit être hydrolysée avant que les hormones thyroïdiennes T_3 et T_4 puissent être libérées dans la circulation ; la thyroglobuline elle-même n'est normalement pas libérée dans la circulation à moins d'une inflammation ou d'une lésion de la glande. Les processus impliqués dans la sécrétion de l'hormone thyroïdienne sont présentés à la figure 22.4. Lorsque la thyroïde est stimulée par la thyréostimuline (TSH) de l'hypophyse antérieure, les gouttelettes de colloïde sont absorbées dans les cellules folliculaires par endocytose. Les vésicules endocytotiques contenant le colloïde fusionnent ensuite avec les lysosomes pour former des endosomes dans lesquels la thyroglobuline contenant des colloïdes est hydrolysée pour libérer les iodotyrosines, les acides aminés et les sucres. Les acides aminés et les sucres sont recyclés dans la glande, tandis que les MIT et DIT sont désiodés et leur iode recyclé. T_3 et T_4 sont libérées dans les capillaires fenêtrés qui entourent le follicule, probablement par diffusion.

Contrôle de la sécrétion de l'hormone thyroïdienne

L'activité de la glande thyroïde est contrôlée par la thyréostimuline (TSH) sécrétée par les thyrotropes de l'hypophyse antérieure. La sécrétion de TSH est, à son tour, contrôlée par l'hormone libérant de la thyrotrophine hypothalamique, la TRH. Les hormones thyroïdiennes circulantes influencent le taux de sécrétion de TSH par leurs effets de rétroaction négative à la fois sur l'hypothalamus et sur l'antéhypophyse (voir chapitre 21). D'autres hormones semblent également capables de modifier la production de TSH. Les œstrogènes, par exemple, augmentent la réactivité des cellules sécrétrices de TSH de l'hypophyse antérieure à la TRH, tandis que des concentrations élevées de glucocorticoïdes inhibent la libération de TSH.

En plus des mécanismes de contrôle hormonal, de nombreux influx nerveux vers l'hypothalamus jouent un rôle dans la régulation de la production de TRH et donc de TSH et des hormones thyroïdiennes. Le froid est un stress connu pour stimuler la sécrétion d'hormones thyroïdiennes. Dans les 24 heures qui suivent l'exposition à un environnement froid, les niveaux circulants de T_4 augmentent, atteignant leur maximum quelques jours plus tard.

La TSH régule la plupart des étapes de la synthèse et de la sécrétion des hormones thyroïdiennes. Elle agit en se liant à des récepteurs spécifiques liés à la protéine G sur les cellules folliculaires qui activent l'adénylate cyclase liée à la membrane et augmentent la concentration d'AMP cyclique dans les cellules folliculaires. La TSH active également la phospholipase C, ce qui augmente le calcium intracellulaire. L'AMP cyclique élevé active la protéine kinase A, ce qui entraîne une augmentation de la transcription génique et une augmentation de la synthèse de la thyroglobuline, de la thyroïde peroxydase et du symporteur d'iodure de sodium. L'activation de la phospholipase C régule l'efflux d'iodure, la production de radicaux libres d'iodure et l'iodation de la thyroglobuline. La TSH stimule également le couplage des molécules de mono- et di-iodotyrosine et tous les événements conduisant à la sécrétion de l'hormone thyroïdienne.

Le résultat net des différentes actions de TSH est une augmentation de la synthèse de l'hormone thyroïdienne pour son stockage dans les follicules et une sécrétion accrue d'hormones thyroïdiennes dans la circulation. La TSH est une hormone trophique, ce qui signifie qu'elle exerce un effet tonique d'entretien de la glande thyroïde et de son apport sanguin. En l'absence de TSH, la glande thyroïde s'atrophie rapidement.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Transport, apport tissulaire et métabolisme des hormones thyroïdiennes

T_3 et T_4 sont transportées dans le sang en grande partie liées aux protéines plasmatiques. Seulement environ 0,5 % de T_3 circulante est non lié (libre), et donc biologiquement actif, tandis que moins de 0,05 % de T_4 est sous forme non liée. Environ 75 % de la T_4 circulante est liée à la globuline liant la thyronine, 15 à 20 % sont liés à la préalbumine et le reste est lié à l'albumine. Pratiquement l'ensemble de T_3 est lié à la globuline liant la thyronine. Parce que T_4 se lie aux protéines plasmatiques avec une affinité dix fois supérieure à celle de T_3, son taux de clairance métabolique est plus lent. Par conséquent, la demi-vie de T_4 dans le plasma est significativement plus longue que celle de T_3 (7 jours pour T_4 et moins d'un jour pour T_3).

Bien que T_3 et T_4 soient des molécules hydrophobes, elles pénètrent dans leurs cellules cibles par plusieurs mécanismes transporteurs-dépendants, y compris des transporteurs d'ions organiques, des transporteurs d'acides aminés et le transporteur monocarboxylate MCT8, qui semble particulièrement important pour l'absorption de T_3 par les tissus neuraux. Dans le foie, des processus distincts sont impliqués dans l'absorption de T_3 et T_4. L'absorption de T_3 et T_4 semble dépendre de l'ATP et du sodium extracellulaire. Une fois à l'intérieur des cellules, une grande partie de la T_4 subit une désiodation en T_3, la plus grande partie de cette conversion se produisant dans le foie et les reins. Pour cette raison, T_4 est parfois considérée comme une pro-hormone pour T_3. Néanmoins, il faut se souvenir que bien que biologiquement moins active que T_3, la T_4 exerce des effets hormonaux à part entière et a probablement ses propres récepteurs cellulaires.

En plus d'être désiodée en la forme active de T_3, la T_4 peut également subir une conversion en T_3 inverse inactive (rT_3) dans les tissus. Dans ce cas, l'iodure est éliminé du résidu tyrosine interne de la molécule (voir figure 22.3). La production de rT_3 à partir de T_4 semble augmenter lorsque l'apport calorique est restreint. De la discussion suivante sur les effets des hormones thyroïdiennes, il apparaîtra clairement que cette transformation agit comme un mécanisme de conservation d'énergie.

Actions des hormones thyroïdiennes

Les informations sur les effets des hormones thyroïdiennes proviennent essentiellement d'études faites chez l'homme et des animaux présentant des glandes thyroïdiennes hyperactives ou hypo-actives (hyper- et hypothyroïdie) et des études sur les actions de T_3 et T_4 sur des tissus isolés. Les récepteurs thyroïdiens sont situés dans les noyaux cellulaires, où ils régulent l'expression des gènes. Trois isoformes du récepteur thyroïdien ont été identifiées :

- TR-α1, qui est largement présent dans tout le corps ;
- TR-β1, qui est particulièrement présent dans le foie mais se trouve également dans le cerveau et le rein ;
- TR-β2, qui est fortement exprimé dans l'hypothalamus et l'hypophyse.

Avec une telle distribution de récepteurs, il n'est pas surprenant que les hormones thyroïdiennes aient des effets sur pratiquement tous les tissus. En termes généraux, les hormones thyroïdiennes peuvent être considérées comme des facteurs de croissance tissulaire : même si les concentrations d'hormone de croissance sont normales, la croissance globale du corps et le développement du cerveau sont gravement compromis en l'absence d'hormones thyroïdiennes. Les hormones thyroïdiennes ont des effets spécifiques sur les tissus et favorisent l'augmentation du niveau basal de consommation d'oxygène et de production de chaleur par l'organisme dans son ensemble (voir chapitre 42). Les principaux effets des hormones thyroïdiennes sont résumés à la figure 22.5.

Production de chaleur (calorigenèse)

La plupart des tissus augmentent leur consommation d'oxygène et la production de chaleur (**calorigenèse**) en réponse à une stimulation par l'hormone thyroïdienne. Cette action calorigène est importante dans la régulation de la température centrale et en particulier dans l'adaptation aux environnements froids, bien que le métabolisme de base ne commence à augmenter qu'un jour ou

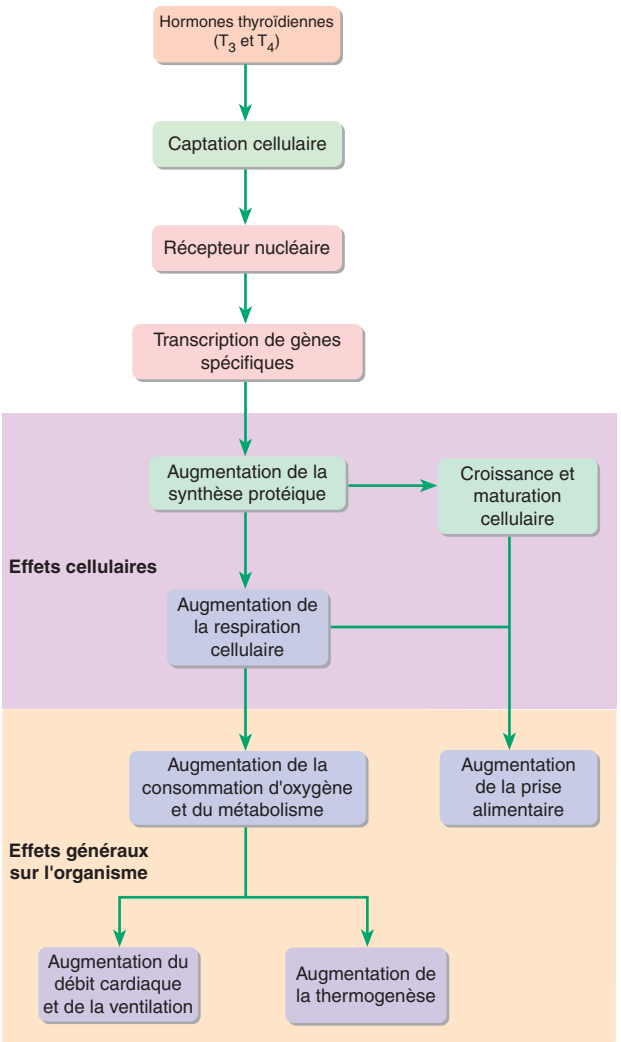


Figure 22.5 Organigramme résumant les principales actions des hormones thyroïdiennes. Noter le lien entre les effets cellulaires et leurs conséquences pour le corps dans son ensemble.

plus après l'augmentation de la sécrétion de l'hormone thyroïdienne. Le métabolisme de base est un indicateur utile de l'état de la thyroïde d'un individu. Un métabolisme élevé peut indiquer une glande thyroïde hyperactive, alors qu'une thyroïdectomie ou une hypothyroïdie entraîne la chute du métabolisme de base. La mesure de ce métabolisme et une discussion sur son contrôle hormonal peuvent être trouvées dans le chapitre 47.

Quelles sont les causes de l'augmentation de la consommation d'oxygène en réponse à l'hormone thyroïdienne ?

L'augmentation de la production de chaleur qui se produit lors d'une exposition au froid dépend de la synthèse de la protéine de découplage mitochondriale qui est induite par T_3 dans le tissu adipeux brun et le muscle squelettique. Le découplage de la phosphorylation oxydative stimule la consommation d'oxygène par les mitochondries et entraîne la dissipation de l'énergie métabolique sous forme de chaleur, ce qui se traduit par une augmentation du métabolisme de base. En outre, T_3 et T_4 stimulent l'activité de la Na^+,K^+-ATPase dans de nombreux tissus, augmentant la vitesse de transport de Na^+ et K^+ à travers la membrane cellulaire et augmentant ainsi davantage la production de chaleur. L'augmentation du métabolisme se traduit par une augmentation de la température corporelle, bien que compensée par une augmentation compensatoire de la perte de chaleur par l'augmentation du flux sanguin vers les vaisseaux de la surface cutanée, la transpiration et la respiration (également modulée par l'hormone thyroïdienne).

Les hormones thyroïdiennes modifient le métabolisme des graisses et des hydrates de carbone pour fournir des substrats à l'oxydation

Les hormones thyroïdiennes exercent un certain nombre d'effets sur le métabolisme des glucides. Elles agissent directement sur les systèmes enzymatiques impliqués. Elles agissent aussi indirectement en potentialisant les actions d'autres hormones telles que l'insuline et les catécholamines. Les hormones thyroïdiennes augmentent le taux d'absorption intestinale du glucose et augmentent le taux d'absorption du glucose par les cellules périphériques telles que le muscle et le tissu adipeux. Dans des expériences sur les animaux, de faibles doses d'hormones thyroïdiennes semblent potentialiser les effets de l'insuline, stimulant à la fois la synthèse du glycogène et l'utilisation du glucose. Cependant, des niveaux plus élevés d'hormones thyroïdiennes semblent augmenter les effets calorigènes de l'adrénaline, en augmentant les taux de glycogénolyse et de néoglucogenèse.

Les hormones thyroïdiennes affectent la plupart des aspects du métabolisme des lipides. Elles exercent une action lipolytique puissante sur les réserves de graisse, augmentant ainsi les concentrations plasmatiques d'acides gras libres. Une partie de cette action est probablement due à la potentialisation de l'activité des catécholamines qui augmentent la lipolyse via le système adénylate cyclase-AMP cyclique. Se produit également une oxydation accrue des acides gras libres libérés, ce qui contribue à l'effet calorigène discuté ci-dessus. L'effet global de ces changements dans le métabolisme des graisses est un épuisement des réserves de graisse du corps, une chute de poids et une chute des concentrations plasmatiques de cholestérol et d'autres lipides.

Les hormones thyroïdiennes stimulent à la fois la synthèse et la dégradation des protéines

Les actions des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme des protéines sont quelque peu complexes. À de faibles concentrations, T_3 et T_4 stimulent l'absorption des acides aminés dans les cellules et leur incorporation dans des protéines structurelles et fonctionnelles spécifiques, dont beaucoup sont impliquées dans la calorigenèse. La synthèse des protéines est inhibée chez les individus hypothyroïdiens. Inversement, des niveaux élevés d'hormones thyroïdiennes sont associés au catabolisme protéique. Cet effet est particulièrement marqué dans les muscles et peut entraîner une perte de poids importante et une faiblesse musculaire (**myopathie thyréotoxique**). La dégradation des protéines entraîne une augmentation des acides aminés dans le plasma et une augmentation de l'excrétion de la créatine.

Effets des hormones thyroïdiennes sur le système cardiovasculaire

Les hormones thyroïdiennes favorisent la vasodilatation, réduisant ainsi la résistance vasculaire systémique. En réponse à cette baisse, il y a une augmentation de la réabsorption du chlorure de sodium et de l'eau secondaire à l'activation de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone (voir chapitre 39). Ceci, associé à une augmentation du taux d'érythropoïèse (voir chapitre 25), entraîne une augmentation du volume sanguin. Les hormones thyroïdiennes augmentent le débit cardiaque à la fois en augmentant la fréquence cardiaque et par une action inotrope positive (augmentation de la contractilité myocardique). Les individus hypothyroïdiens ont une fonction cardiaque médiocre, avec un faible débit cardiaque associé à une résistance périphérique accrue. Ils souffrent souvent d'**anémie**. En revanche, les individus hyperthyroïdiens ont un débit cardiaque élevé. Les hormones thyroïdiennes améliorent la synthèse des protéines dans le cœur, y compris la chaîne lourde de myosine et la Ca^{2+}-ATPase du réticulum sarcoplasmique (qui détermine la vitesse à laquelle le cœur peut se relaxer, l'effet lusitropique – voir chapitre 28). Il semble probable que ces changements expliquent l'augmentation du débit cardiaque causée par les hormones thyroïdiennes. Cependant, si les niveaux d'hormones thyroïdiennes sont chroniquement élevés, il peut y avoir une perte de masse musculaire et une réduction de la force de contraction cardiaque. Le tissu cardiaque n'a pas la capacité de désiodation de T_4 en T_3, de sorte que ces effets sont attribuables à la T_3 circulant directement.

Actions générales des hormones thyroïdiennes sur l'organisme

Les hormones thyroïdiennes ont des effets majeurs sur la croissance et la maturation. Alors que la croissance linéaire elle-même semble être indépendante des concentrations d'hormones thyroïdiennes chez le fœtus, la T_3 et la T_4 sont essentielles pour

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

la différenciation et la maturation normales des tissus fœtaux, en particulier ceux du squelette et du système nerveux. Après la naissance, les hormones thyroïdiennes stimulent la croissance linéaire de l'os jusqu'à la puberté. Elles favorisent l'**ossification** des os et la maturation des régions de croissance épiphysaire. Plus de détails sur la croissance du squelette et les effets des hormones sur la croissance sont donnés au chapitre 51.

Des niveaux adéquats d'hormones thyroïdiennes pendant les périodes fœtale tardive et prénatale précoce sont essentiels au développement normal du système nerveux central. Des concentrations d'hormones inadéquates à ce moment entraînent un retard mental sévère (**crétinisme**), qui est irréversible s'il n'est pas reconnu et traité rapidement. Le rôle exact des hormones thyroïdiennes dans la maturation du système nerveux n'est pas clair, mais on sait qu'en leur absence il y a une réduction de la taille et du nombre des neurones corticaux cérébraux, une réduction du degré de ramification des dendrites, une myélinisation déficiente des fibres nerveuses, et une réduction de l'apport sanguin au cerveau.

Un certain nombre des effets des hormones thyroïdiennes, y compris l'augmentation du métabolisme de base, la calorigenèse, l'augmentation du rythme cardiaque et l'excitation du système nerveux central sont partagés par le système sympathique. En effet, la synergie entre les catécholamines et les hormones thyroïdiennes peut être essentielle pour une **thermogenèse**, une lipolyse, une glycogénolyse et une néoglucogenèse optimales. Ce lien physiologique est souligné par le fait que l'administration de médicaments qui bloquent les récepteurs β-adrénergiques a pour effet de diminuer de nombreuses manifestations cardiovasculaires et nerveuses centrales de l'hyperthyroïdie.

Mode d'action des hormones thyroïdiennes

Le mécanisme d'action des hormones thyroïdiennes n'est pas complètement compris. Bien qu'il y ait des preuves d'effets hormonaux directs sur certains tissus, les principaux effets des hormones thyroïdiennes s'exercent via leurs récepteurs nucléaires, comme décrit précédemment. Après que l'hormone thyroïdienne pénètre dans le noyau et se lie à son récepteur, le complexe hormone-récepteur qui en résulte module la transcription de gènes spécifiques, comme indiqué au chapitre 6. Les gènes peuvent être activés ou réprimés (comme dans le rétrocontrôle négatif de la production de TSH par les thyrotropes de l'hypophyse antérieure). Parce que les hormones thyroïdiennes agissent sur le noyau de leurs cellules cibles, leurs effets sont généralement plutôt lents et prennent normalement entre quelques heures et plusieurs jours pour apparaître suite à la stimulation de la sécrétion hormonale. Le premier changement intracellulaire à se produire est une augmentation de l'ARNm, suivie d'une augmentation de la synthèse des protéines qui, à son tour, conduit à des niveaux intracellulaires élevés de protéines spécifiques.

Principaux troubles de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

Les troubles de la thyroïde peuvent résulter d'un défaut congénital du développement thyroïdien ou ils peuvent se développer plus tard dans la vie, avec une apparition graduelle ou soudaine. La glande thyroïde peut être hyperactive, conduisant à une **hyperthyroïdie**, ou hypoactive, conduisant à une **hypothyroïdie**. Les anomalies de la fonction thyroïdienne sont parmi les troubles endocriniens les plus fréquents, affectant 1 à 2 % de la population adulte. Les principales manifestations de ces deux extrêmes peuvent être largement prédites à partir de la description précédente de la fonction thyroïdienne normale.

Puisque T_4 est plus fortement liée aux protéines sériques que T_3, la fraction de T_4 qui n'est pas liée (c'est-à-dire T_4 libre ou FT_4) est beaucoup plus faible (0,02 %) que la fraction de T_3 libre (0,2 %). Dans la fonction thyroïdienne normale, lorsque la concentration des protéines porteuses change, le niveau total de l'hormone thyroïdienne change également, de sorte que les concentrations d'hormones libres restent plus ou moins constantes. Dans une thyroïde anormalement fonctionnelle, ce n'est pas nécessairement le cas. Pour cette raison, pour confirmer un diagnostic d'hyper- ou d'hypothyroïdie, les niveaux plasmatiques de T_3 et T_4 libres (c'est-à-dire non liées ; FT_3 et FT_4) sont mesurés pour tenir compte de tout changement dans la concentration des protéines porteuses. Les concentrations de TSH et éventuellement de TRH seront également surveillées.

Manifestations cliniques de l'excès d'hormones thyroïdiennes

L'hyperthyroïdie ou **thyréotoxicose**, résulte d'un apport excessif d'hormone thyroïdienne dans les tissus périphériques. La cause la plus fréquente est la **maladie de Basedow**, considérée comme une maladie auto-immune, car le sérum du patient contient souvent des anticorps anormaux qui imitent la TSH (*thyroid-stimulating antibodies* [TSAb]). La plupart des manifestations cliniques de l'hyperthyroïdie sont liées à l'augmentation de la consommation d'oxygène et à l'utilisation accrue des carburants métaboliques associés à un métabolisme de base élevé, et à une augmentation parallèle de l'activité nerveuse sympathique. Les principaux symptômes de l'hyperthyroïdie sont les suivants :

- perte de poids ;
- transpiration excessive ;
- palpitations et rythme cardiaque irrégulier ;
- anxiété et nervosité ;
- protrusion des globes oculaires (**exophtalmie**) causée par une inflammation et un œdème des tissus extraoculaires associés à une rétraction de la paupière supérieure.

À l'examen clinique, on note une augmentation du métabolisme de base et de la consommation d'oxygène, une augmentation du rythme cardiaque, de l'hypertension et, parfois, une fibrillation auriculaire. Il peut également y avoir du goitre (gonflement de la glande thyroïde). L'aspect physique d'un homme hyperthyroïdien avec goitre et exophtalmie est illustré à la figure 22.6.

Les traitements de l'hyperthyroïdie comprennent l'ablation chirurgicale de tout ou partie de la glande thyroïde ou l'ingestion d'iode radioactif (^{131}I), qui détruit sélectivement les cellules thyroïdiennes les plus actives. La production d'hormones thyroïdiennes



Figure 22.6 Caractéristiques typiques d'un patient souffrant d'hyperthyroïdie. Noter l'extrusion importante des yeux (exophtalmie) et la rétraction des paupières. (Remerciements à la Wellcome Library.)



Figure 22.7 Une femme Tikar (du nord du Cameroun) avec un goitre proéminent (le gonflement dans le cou causé par une glande thyroïde hypertrophiée). Cette apparence est une caractéristique des personnes qui souffrent d'un goitre endémique dû à une carence en iode. (Remerciements à Dave Price.)

peut également être diminuée par un certain nombre de médicaments structurellement apparentés à la thiourée (les **thiouréylènes**), tels que le carbimazole et le propylthiouracile. Ceux-ci agissent en inhibant l'activité de la peroxydase (l'enzyme qui oxyde l'iodure alimentaire en iode réactif libre) et également en réduisant la désiodation périphérique de T_4 en T_3.

Le diagnostic de l'état thyroïdien nécessite la mesure des concentrations sériques de T_3 et de T_4, de la concentration de TSH et des anticorps antithyroïdiens.

Manifestations cliniques de l'hypothyroïdie

En l'absence d'iode alimentaire suffisant, la glande thyroïde ne peut pas produire des quantités suffisantes de T_3 et T_4. En conséquence, il y a une réduction du rétrocontrôle négatif de la sécrétion de TSH par l'hypophyse antérieure. La sécrétion de TSH est donc anormalement élevée, ce qui entraîne une croissance anormale de la glande thyroïde due à l'effet trophique de la TSH. C'est une **carence en iode** ou un **goitre endémique**, dont un exemple est montré dans la figure 22.7. Ce trouble est fréquent dans de nombreuses parties du monde, en particulier dans les régions de haute montagne (par exemple les Andes et l'Himalaya). Cependant, dans la plupart des pays développés, il a été largement éliminé par l'utilisation de sel de table iodé et de farine iodée.

L'hypothyroïdie peut également résulter d'un défaut primaire de la glande thyroïde ou d'une conséquence secondaire d'une sécrétion réduite de TSH ou de TRH. La cause la plus fréquente est une maladie auto-immune appelée **thyroïdite de Hashimoto**, qui provoque la destruction de la thyroïde par un processus auto-immun.

Chez l'adulte, le syndrome hypothyroïdien complet est appelé **myxœdème** (littéralement « gonflement des muqueuses »). Les symptômes comprennent :

- un gonflement du visage et un œdème autour des yeux ;
- une peau sèche et froide ;
- la perte de cheveux (appelée alopécie) ;
- une sensibilité au froid ;
- une prise de poids, malgré une perte d'appétit ;
- une constipation ;
- un dysfonctionnement de la mémoire ;
- un ralentissement intellectuel ;
- une léthargie.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

À l'examen, on note une réduction du métabolisme de base et de la consommation d'oxygène, une **hypothermie**, un pouls ralenti, un débit cardiaque réduit et un niveau élevé de cholestérol plasmatique. Le diagnostic est confirmé par de faibles concentrations plasmatiques de T_3 et T_4 libres (FT_3 et FT_4). À moins que le défaut primaire soit un manque de TSH ou de TRH, les niveaux plasmatiques de TSH seront élevés en raison de la suppression du rétrocontrôle négatif par l'hormone thyroïdienne. Selon la cause, l'hypothyroïdie peut être inversée par des suppléments d'iode ou par un traitement hormonal substitutif. La T_4 synthétique est le sel de sodium de la **lévothyroxine** (L-thyroxine). Elle est administrée par voie orale à des patients hypothyroïdiens et la dose correcte est déterminée en surveillant les niveaux de TSH, qui reviennent à la normale lorsque la concentration plasmatique correcte du médicament est atteinte. La **liothyronine**, un médicament à action plus rapide qui est un sel de sodium de T_3, peut être utilisée pour traiter des cas graves d'hypothyroïdie aiguë lorsqu'une réponse plus rapide est nécessaire. La figure 22.8 montre l'apparence physique typique d'une femme atteinte d'hypothyroïdie et les effets spectaculaires de l'hormonothérapie.

Les hormones thyroïdiennes sont essentielles au développement et à la croissance normaux du cerveau. L'hypothyroïdie sévère chez les nourrissons est appelée **crétinisme**. Une fille de 17 ans avec une hypothyroïdie non traitée peut être observée par rapport à un enfant normal de 6 ans à la figure 22.9a. En plus d'être retardés mentalement, les enfants atteints ont souvent un corps court et disproportionné, une langue et un cou épais et de l'obésité. L'hypothyroïdie congénitale est l'une des causes les plus courantes de retard mental évitable, affectant environ un enfant sur 4 000. Dans les pays occidentaux, tous les nouveau-nés sont examinés pour l'hypothyroïdie congénitale entre le premier et le cinquième jour de la vie. Cela est fait en utilisant un petit échantillon de sang de cordon ou de sang d'une piqûre au talon. Un exemple d'un nourrisson atteint qui a ensuite été traité avec succès par un traitement hormonal substitutif est montré à la figure 22.9b (noter la langue épaisse).

Résumé

Les cellules folliculaires de la glande thyroïde sécrètent de la triiodothyronine (T_3) et de la thyroxine (T_4). Une autre hormone, la calcitonine, est sécrétée par les cellules parafolliculaires. T_3 et T_4 jouent un rôle important dans le contrôle du métabolisme de base, la maturation du squelette et le développement du système nerveux central.

La TSH, sécrétée par l'hypophyse antérieure, contrôle tous les aspects de l'activité de la glande thyroïde. Son taux de sécrétion est inhibé par la rétroaction négative exercée par l'hormone thyroïdienne. La plupart des tissus augmentent leur consommation d'oxygène en réponse aux hormones thyroïdiennes. Cette augmentation du métabolisme est importante dans le maintien de la température corporelle.

La sécrétion excessive d'hormones thyroïdiennes (hyperthyroïdie) entraîne une augmentation du métabolisme de base, de la transpiration, une accélération du rythme cardiaque, de la nervosité et une perte de poids. Une sécrétion insuffisante d'hormone thyroïdienne (hypothyroïdie) entraîne une diminution du métabolisme, de la bradycardie, de la léthargie, de la sensibilité au froid et d'autres anomalies métaboliques.



(a) (b)

Figure 22.8 Le panneau (a) montre une patiente souffrant d'hypothyroïdie sévère (myxœdème) manifestant des gonflements faciaux typiques, des cheveux clairsemés et une apparence terne. Le panneau (b) montre la même patiente après traitement avec de l'hormone thyroïdienne, qui a diminué les symptômes physiques évidents dans le panneau (a). (Source : fig. 9.1 et 9.2 de J. Laycock et P. Wise (1996) *Essential endocrinology*, 3rd ed., Oxford Medical Publications, Oxford.)



(a) (b)

Figure 22.9 Exemples typiques d'enfants souffrant d'hypothyroïdie. Le panneau (a) montre une jeune fille de 17 ans avec une hypothyroïdie non traitée (crétinisme), à droite, debout à côté d'un enfant normal de 6 ans. Le panneau (b) montre l'apparence d'un bébé souffrant d'hypothyroïdie congénitale qui a ensuite été traité avec succès par une supplémentation hormonale. (Source : panneau (a) de F.M. Delange (1996) Endemic Cretinism, in L.E. Braverman, R.D. Utiger (Eds) Werner & Ingbar's. *The Thyroid*, 7th ed., Lippincott-Raven, Philadelphia. Paneau (b), planche 9.3 de J. Laycock, P Wise (1996) *Essential endocrinology*, 3rd ed., Oxford Medical Publications, Oxford.)

22.3 La régulation endocrinienne du calcium plasmatique : vitamine D, hormone parathyroïdienne et calcitonine

La régulation en continu des concentrations de minéraux dans le plasma, en particulier celle du calcium, est obtenue par les effets combinés de trois hormones différentes agissant sur l'os, le rein et l'intestin. Celles-ci sont :

- les métabolites du cholécalciférol (vitamine D) ;
- l'hormone parathyroïdienne ;
- la calcitonine.

Cette section commence par une vue d'ensemble de l'équilibre du calcium et du phosphate dans l'ensemble de l'organisme et est suivie d'une discussion détaillée de la régulation hormonale des concentrations plasmatiques des minéraux.

Répartition et équilibre du calcium dans l'organisme

Le corps humain adulte contient environ 1 kg de calcium, dont environ 99 % se trouvent dans les os sous forme de phosphate de calcium et sous forme de cristaux d'hydroxyapatite ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$) qui confèrent force et rigidité au squelette. Le calcium est également un composant majeur des dents et du tissu conjonctif. Environ 99 % du calcium squelettique forme de l'os dit stable, qui n'est pas facilement échangeable avec le calcium du liquide extracellulaire. Les 1 % restants (environ 10 g) sont sous forme de simples sels de phosphate de calcium qui forment un pool de calcium facilement libérable et peuvent agir comme un système tampon en réponse aux altérations du calcium plasmatique. Même au cours de la vie adulte, tous les os sont en équilibre dynamique : le dépôt (accrétion) et la résorption de l'os sont équilibrés tout en permettant le remodelage du squelette en réponse à l'évolution des besoins mécaniques.

Les cellules responsables de l'accrétion d'un nouvel os sont appelées **ostéoblastes**, tandis que celles responsables de la résorption osseuse sont de grandes cellules multinucléées appelées **ostéoclastes** (cellules « mangeuses d'os »). Les ostéoblastes sécrètent les constituants organiques de l'os (ostéoïde) qui se minéraliseront plus tard, à condition qu'il y ait suffisamment de calcium et de phosphate dans le liquide extracellulaire. La résorption osseuse entraîne la libération de calcium et de phosphate dans le plasma. La physiologie de l'os est abordée plus en détail au chapitre 51.

Bien que seule une quantité relativement faible de calcium (10 g environ) soit présente à l'extérieur des tissus structuraux, le calcium joue un rôle clé dans la régulation de nombreux processus cellulaires. Les ions calcium jouent également un rôle central dans la coagulation du sang. Ils jouent un rôle important dans de

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

nombreuses fonctions cellulaires telles que le couplage stimulus-sécrétion, la contraction musculaire, l'adhésion cellule-cellule et le contrôle de l'excitabilité neuronale. Ils agissent également comme un second messager intracellulaire pour contrôler l'activité de nombreuses enzymes. En raison de l'importance du calcium comme ion régulateur, il est essentiel que le niveau de calcium libre dans les liquides intra- et extracellulaires soit maintenu dans des limites étroites.

Le calcium intracellulaire total (c'est-à-dire le calcium lié et libre) est d'environ 1 à 2 mmol.kg^{-1} de tissu, tandis que la concentration de calcium libre intracellulaire est beaucoup plus faible (environ 0,1 µmol.l^{-1}). Ce niveau bas est maintenu par plusieurs mécanismes. Ceux-ci comprennent une pompe à calcium de la membrane plasmique, qui extrude le calcium du liquide intracellulaire, et la séquestration du calcium par des sites de stockage intracellulaire tels que les mitochondries et le réticulum endoplasmique (ou, dans le muscle, sarcoplasmique ; voir chapitre 5).

Le calcium plasmatique total est de 2,3 à 2,4 mmol.l^{-1}, dont environ la moitié est ionisée et la moitié est liée, soit à des protéines plasmatiques (albumine et globulines), soit à des complexes inorganiques avec des anions, en particulier des phosphates. La concentration d'ions calcium libres dans le liquide extracellulaire est d'environ 1,4 mmol.l^{-1}, plus de 10 000 fois supérieure à la concentration intracellulaire de calcium libre.

L'apport quotidien en calcium est très variable : entre 200 et 1 500 mg par jour. Dans les régimes occidentaux, les principales sources de calcium sont les produits laitiers et la farine auxquels on ajoute souvent des sels de calcium. D'un apport quotidien de 1 000 mg de calcium, environ 350 mg seront absorbés dans le liquide extracellulaire de l'intestin grêle. L'absorption nette est cependant réduite à environ 150 mg par jour car les sécrétions intestinales elles-mêmes contiennent du calcium et environ 850 mg de calcium sont perdus chaque jour dans les fèces. Bien que les quantités absolues de calcium excrétées dans l'urine varient en fonction de l'équilibre calcique prévalant dans le corps, près de 99 % du calcium filtré est normalement réabsorbé le long des tubules rénaux. Néanmoins, près de 150 mg de calcium sont excrétés par jour sous forme de sels inorganiques. Ainsi, l'intestin et les reins sont les organes les plus importants dans la régulation de l'entrée et de la sortie du calcium du plasma, bien que de petites quantités de calcium soient également perdues dans la salive et la sueur.

Lorsque l'équilibre calcique du corps entier est normal :

[Ca^{2+} alimentaire]+[Ca^{2+} résorbé des os]=[Ca^{2+} perdu dans les fèces, l'urine, la salive et la sueur]+[Ca^{2+} ajouté à l'os nouvellement formé]

Principaux effets de l'hypocalcémie

Une faible concentration plasmatique de calcium (**hypocalcémie**) se traduira par une faible concentration de calcium dans le liquide extracellulaire. Cela peut entraîner une **tétanie**, une excitabilité anormale des nerfs et des muscles squelettiques qui se manifeste par des spasmes musculaires, en particulier dans les pieds et les mains (ce qui est connu sous le nom de **spasme carpopédal**). L'augmentation de l'excitabilité neuronale peut même entraîner des convulsions. La tétanie se produit lorsque la concentration de calcium plasmatique chute de son niveau normal de 2,3 à 2,4 mmol.l^{-1} à environ 1,5 mmol.l^{-1}. L'hyperexcitabilité causée par une chute du calcium plasmatique peut être détectée avant l'apparition de la tétanie en tapotant le nerf facial en traversant l'angle de la mâchoire. Chez les personnes normales, cela n'a aucun effet, mais en cas d'hypocalcémie, les muscles de ce côté du visage se contracteront ou même entreront en spasme. C'est le signe de la **tétanie latente** de Chvostek.

La tétanie doit être soigneusement distinguée du tétanos, la contraction maintenue du muscle squelettique, et du tétanos, la maladie causée par l'infection par la toxine tétanique du bacille *Clostridium tetani*.

Principaux effets de l'hypercalcémie

Une calcémie élevée se traduit par des nausées, des vomissements et une déshydratation. Si la concentration de calcium plasmatique reste chroniquement élevée, le tissu mou dans les reins se calcifie et la fonction rénale peut être altérée.

Répartition et régulation du phosphate dans l'organisme

La concentration plasmatique de phosphate inorganique est d'environ 2,3 mmol.l^{-1}, bien qu'elle ne soit pas aussi étroitement régulée que celle du calcium. La teneur totale en phosphate corporel d'un homme de 70 kg est d'environ 770 g, dont 75 à 90 % sont contenus dans le squelette en combinaison avec le calcium, sous forme de cristaux d'hydroxyapatite et de phosphate de calcium, qui fait partie du pool facilement échangeable. La consommation quotidienne de phosphate est d'environ 1 200 mg, dont environ un tiers est excrété dans les fèces. La principale voie de perte de phosphate du plasma est l'urine, où elle est excrétée avec du calcium.

Comme le calcium, le phosphate est nécessaire pour une grande variété de fonctions cellulaires. Les métabolites phosphatés jouent un rôle central dans le métabolisme énergétique et l'activité de nombreuses enzymes est régulée par la phosphorylation. Le phosphate est un composant important des phospholipides des membranes cellulaires ainsi que de l'ADN et de l'ARN.

Une famille d'hormones appelées **phosphatonines** ont été identifiées comme des régulateurs clés du niveau de phosphate plasmatique. La plus connue d'entre elles est le facteur de croissance des fibroblastes 23 (*fibroblast growth factor 23* [FGF23]), qui est sécrété principalement par les **ostéocytes** et a une action phosphaturique, c'est-à-dire qu'il favorise la perte de phosphate par l'urine. Dans des études animales, il a été démontré que la production de FGF23 augmente lorsque les concentrations de phosphate plasmatique augmentent.

La vitamine D et ses métabolites

La vitamine D ou **cholécalciférol** agit comme le précurseur d'un groupe de composés stéroïdiens qui se comportent comme des hormones et jouent un rôle crucial dans la régulation du calcium plasmatique. L'apport quotidien en vitamine D est de 400 UI pour les enfants et de 100 UI pour les adultes. Bien qu'une grande partie de la vitamine D soit habituellement obtenue à partir de

l'alimentation, en particulier des poissons gras et des œufs, elle peut être synthétisée dans la peau à partir du 7-déhydrocholestérol en présence de la lumière du soleil. La figure 22.10 montre les étapes d'hydroxylation impliquées dans la synthèse de l'hormone.

La vitamine D n'est pas elle-même biologiquement active mais subit des réactions d'hydroxylation pour former des hormones actives. La première hydroxylation a lieu dans le foie, donnant naissance au 25-hydroxycholécalciférol, qui est la principale forme de vitamine D dans la circulation. Un autre groupe hydroxyle est ajouté dans les cellules tubulaires proximales du rein pour donner du 1,25-dihydroxycholécalciférol (appelé aussi **calcitriol**) ou du 24,25 dihydroxycholécalciférol, qui est inactif. La synthèse du dérivé actif 1,25 prédomine lorsque les concentrations de calcium plasmatique sont faibles.

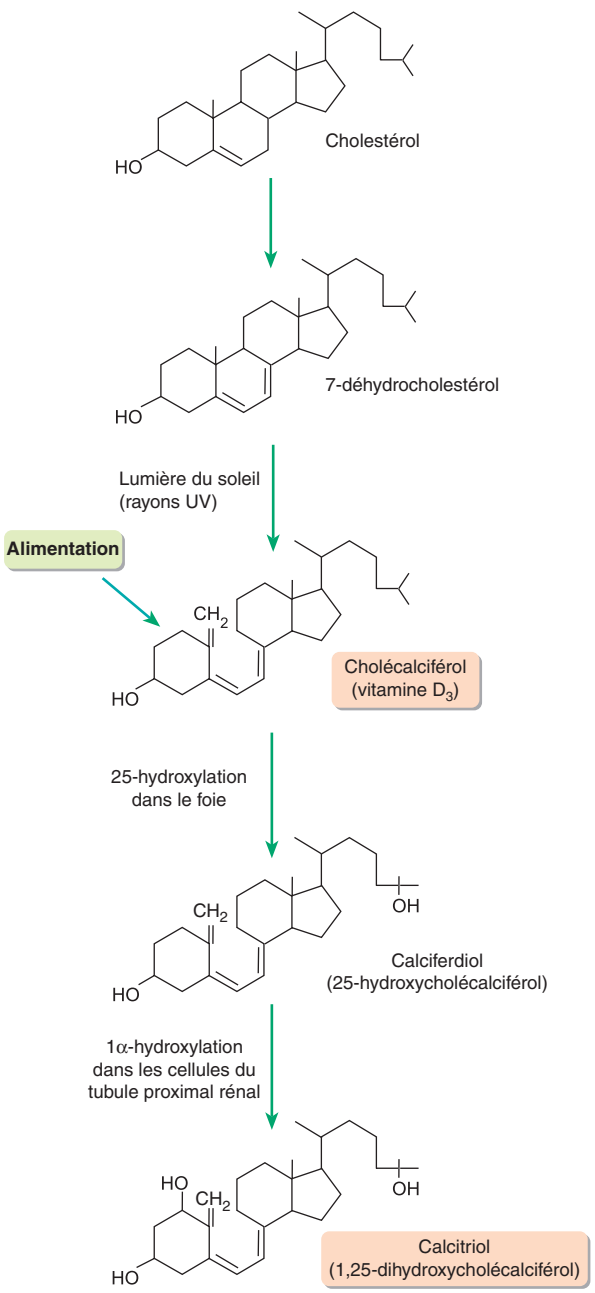


Figure. 22.10 Synthèse de 1,25-dihydroxycholécalciférol à partir de cholestérol et de vitamine D alimentaire.

Actions du 1,25-dihydroxycholécalciférol

L'action principale de cette hormone est de stimuler l'absorption du calcium ingéré. Cela se produit par un effet direct sur la muqueuse intestinale. L'hormone se lie à des récepteurs nucléaires spécifiques et cette interaction entraîne une augmentation de l'expression des canaux calciques luminaux, des calbindines (protéines de liaison du calcium qui transportent le calcium à travers la cellule) et des protéines d'extrusion du calcium de la membrane basolatérale Na^+/Ca^{2+} et Ca^{2+}-ATPase). L'absorption des phosphates est également favorisée par le 1,25-dihydroxycholécalciférol.

Les actions de la vitamine D sur les os sont plutôt mal comprises, et une grande partie de nos connaissances actuelles proviennent des observations des effets de la carence en vitamine D. Néanmoins, il est clair que le 1,25-dihydroxycholécalciférol stimule la calcification de la matrice osseuse. Bien qu'une partie de cet effet soit probablement le résultat indirect d'une augmentation des concentrations plasmatiques de calcium et de phosphate, le 1,25-dihydroxycholécalciférol semble également stimuler directement l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes. L'effet combiné de ces actions est de faciliter le remodelage osseux.

Effets de la déficience en vitamine D

On sait depuis de nombreuses années que la carence en vitamine D provoque des affections appelées **rachitisme** chez l'enfant et **ostéomalacie** chez l'adulte. Dans ces deux troubles, il y a une défaillance de la calcification de la matrice osseuse, et le remodelage osseux, qui résorbe le vieil os et entraîne la formation de nouveaux os, est altéré. Chez l'enfant, cela conduit à des déformations squelettiques, notamment des os porteurs, qui donnent lieu à la courbure caractéristique du tibia. La figure 51.20 montre un enfant atteint de rachitisme. Chez l'adulte, les principales caractéristiques de la carence en vitamine D comprennent une réduction de la densité osseuse avec de grandes quantités d'ostéoïde non minéralisé, une susceptibilité accrue aux fractures, des douleurs osseuses et une faiblesse des muscles proximaux.

Les patients ayant une carence en vitamine D peuvent présenter un calcium plasmatique bas en raison de la réduction de l'absorption intestinale du calcium. Cela peut conduire à une augmentation de l'excitabilité du tissu nerveux, provoquant des paresthésies (« fourmillements ») ou des attaques de tétanie. Cependant, l'hypocalcémie chez ces patients ne devrait pas devenir sévère, car il se produit une augmentation compensatoire de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne.

Effets d'un excès de vitamine D

De fortes doses de vitamine D (résultant généralement d'une ingestion excessive de suppléments en vitamine D) peuvent provoquer une intoxication à la vitamine D. Les symptômes sont liés à une hypercalcémie résultant d'une absorption intestinale accrue et comprennent des nausées, des vomissements et une déshydratation. Si le calcium plasmatique reste élevé de façon chronique,

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

les tissus mous des reins, du cœur, des poumons et des parois des vaisseaux sanguins se calcifient de sorte que la fonction rénale est altérée et que la pression artérielle augmente.

Glandes parathyroïdes

Les glandes parathyroïdes sont logées dans la surface postérieure des lobes latéraux de la glande thyroïde, comme le montrent les figures 22.11 et 22.12a. Bien que la plupart des gens possèdent deux paires de glandes parathyroïdes, les glandes surnuméraires ne sont pas rares. Chaque glande est recouverte d'une capsule fibreuse et mesure de 3 à 8 mm de longueur, de 2 à 5 mm de largeur et environ 1,5 mm d'épaisseur. Ensemble, les quatre glandes pèsent environ 1,6 g. Elles reçoivent un riche apport sanguin qui provient principalement des artères thyroïdiennes inférieures. La glande adulte contient deux types cellulaires principaux : les cellules principales, qui sécrètent l'hormone parathyroïdienne (PTH), et les cellules oxyphiliques un peu plus grandes, dont le cytoplasme se colore fortement avec l'éosine. La fonction des cellules oxyphiliques est incertaine, mais des études suggèrent qu'elles peuvent également sécréter la PTH ainsi que d'autres facteurs incluant le calcitriol et le PTHrP (peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne), une hormone locale avec des effets similaires à ceux de la PTH. Les nombres cellules oxyphiliques semblent augmenter avec l'âge. L'aspect histologique de la glande parathyroïde, illustrant ces deux types de cellules, est présenté dans la figure 22.12b.

L'hormone parathyroïdienne est une hormone polypeptidique constituée de 84 résidus d'acides aminés : M_r = 9 500 kD. Elle est dérivée initialement d'un précurseur de polypeptide de 115 acides aminés appelé pré-pro-PTH. Deux clivages de la chaîne peptidique donnent naissance à l'hormone parathyroïdienne active, qui est incluse dans des granules sécrétoires pour le stockage et la sécrétion éventuelle. La PTH exerce des effets sur l'os, l'intestin et les reins, ce qui entraîne une élévation du calcium plasmatique et une réduction du phosphate plasmatique. Avec la calcitonine provenant des cellules parafolliculaires de la glande thyroïde et les métabolites du cholécalciférol (vitamine D), la PTH apporte une contribution importante à la régulation des minéraux dans l'organisme. Ses actions sont résumées schématiquement dans la figure 22.13.

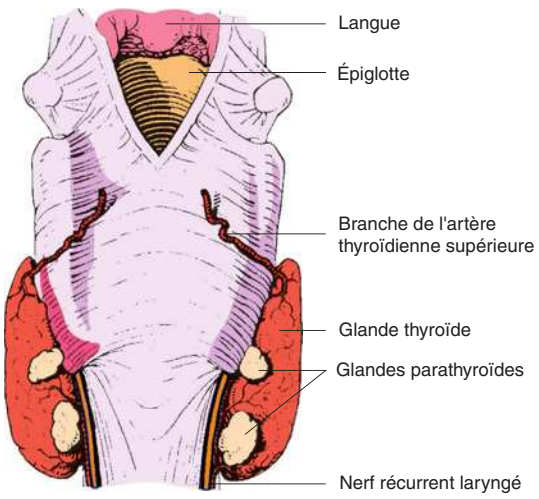
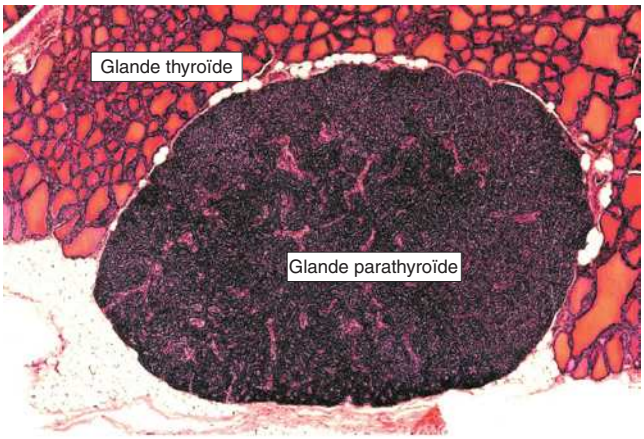


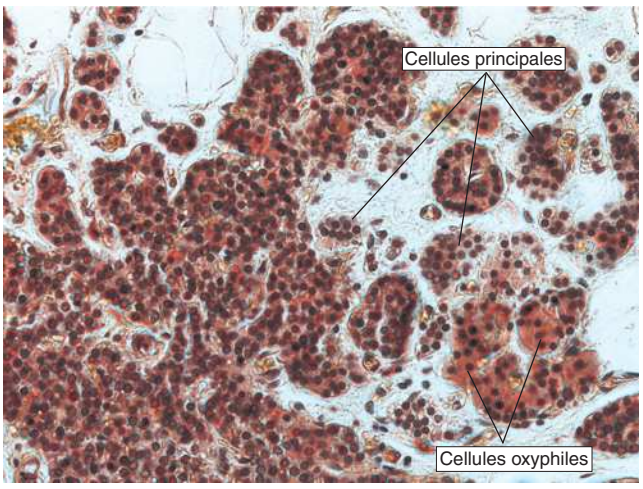
Figure 22.11 Localisation anatomique des glandes parathyroïdes et leur apport en sang artériel. Il s'agit d'une vue dorsale (postérieure) du pharynx.

L'hormone parathyroïdienne mobilise le calcium de l'os et augmente la réabsorption du calcium par les reins

L'hormone parathyroïdienne exerce des effets sur les os, l'intestin et les reins. Elle augmente les niveaux de calcium et réduit les niveaux de phosphate dans le plasma. Des niveaux normaux de PTH sont



(a)



(b)

Figure 22.12 Structure détaillée de la glande parathyroïde. Le panneau (a) montre une vue de faible puissance de la face postérieure de la glande thyroïde, avec la glande parathyroïde à forte coloration noyée dans celle-ci. Chaque glande a un aspect histologique distinctif. Le panneau (b) montre une coupe de la glande parathyroïde d'une puissance supérieure dans laquelle les cellules principales avec des noyaux à coloration dense peuvent être clairement distinguées des cellules oxyphiles, qui sont fortement éosinophiles avec le cytoplasme rouge. Les cellules principales sécrètent de la parathormone.

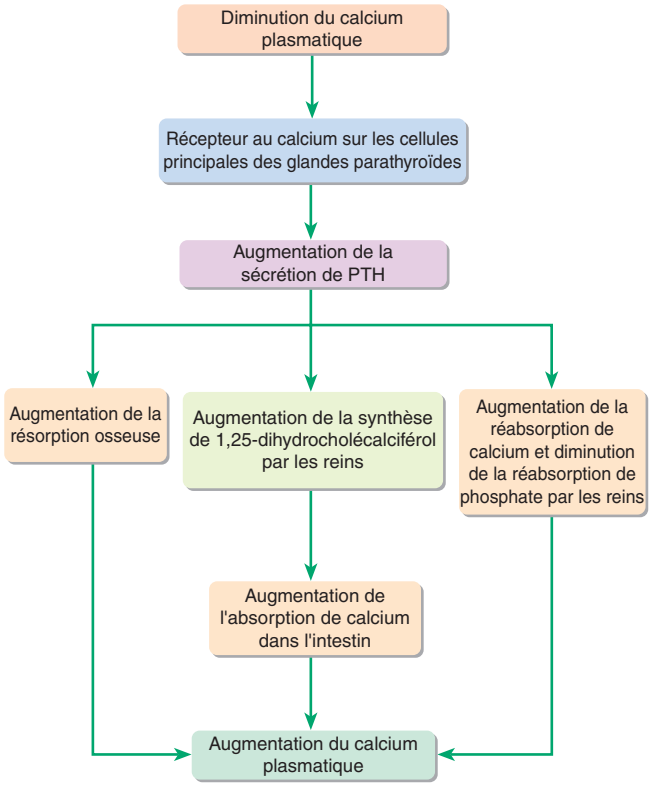


Figure 22.13 Organigramme résumant les principales actions de la parathormone.

nécessaires pour le maintien du squelette. La PTH favorise la production d'ostéoblastes (ostéoblastogenèse) et la survie des ostéoblastes, et améliore la calcification de la matrice osseuse. Cependant, lorsque le calcium plasmatique diminue, la sécrétion de PTH augmente. Des niveaux élevés de PTH ont une action biphasique sur le métabolisme osseux. Initialement, se produit une perte rapide de calcium par le pool de calcium facilement libérable sur la surface de l'os. Il existe des preuves que la PTH agit en combinaison avec la vitamine D pour provoquer cet effet. À plus long terme (de quelques heures à quelques jours), les concentrations élevées de PTH circulante stimulent la résorption de l'os stable par les ostéoclastes, ajoutant ainsi de grandes quantités de minéraux au liquide extracellulaire.

Dans le rein, la PTH stimule la réabsorption du calcium par la branche corticale ascendante large de l'anse de Henlé et le tubule distal et diminue la réabsorption du phosphate par le tubule proximal. L'effet net de ces actions est une augmentation du calcium et une baisse du phosphate plasmatique. Bien que ce dernier effet puisse sembler indésirable, la chute du phosphate plasmatique augmente encore plus le calcium plasmatique libre en réduisant la quantité d'ions phosphate disponibles pour se lier au calcium. C'est l'augmentation du calcium qui semble être d'une importance primordiale pour l'organisme.

La PTH ne semble pas exercer d'effet direct sur l'intestin. Elle stimule cependant la synthèse du 1,25-dihydroxycholécalciférol dans les tubules proximaux des néphrons rénaux. Ce métabolite de la vitamine D améliore l'absorption du calcium et du phosphate ingérés dans l'intestin grêle proximal et, dans une faible mesure, dans le côlon.

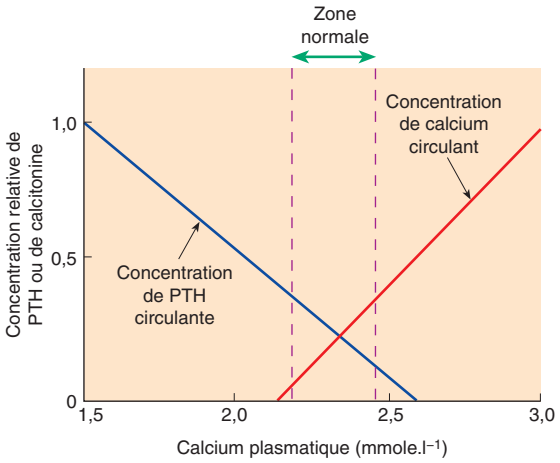


Figure 22.14 Relation entre la concentration de calcium plasmatique et la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne et de la calcitonine. Lorsque le calcium augmente, la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne diminue, tandis que celle de la calcitonine augmente.

Contrôle de la sécrétion de PTH

L'hormone parathyroïdienne est éliminée rapidement du plasma, avec une demi-vie d'environ 5 minutes. Afin de maintenir sa concentration basale dans la circulation, la PTH est sécrétée en continu à un faible taux. Il semble y avoir une boucle de rétroaction négative directe entre les ions calcium du plasma et la sécrétion de PTH, par l'intermédiaire d'un récepteur au calcium spécifique, le récepteur sensible au calcium ou CaSR (*sensing receptor*), situé sur la membrane plasmique des cellules principales sécrétrices de PTH. En conséquence, le stimulus le plus puissant pour augmenter la sécrétion de PTH est l'hypocalcémie (abaissement de la concentration de calcium dans le plasma), qui favorise également la biosynthèse de l'hormone et la prolifération des cellules parathyroïdiennes. Inversement, une hypercalcémie inhibe la libération de PTH. La relation inverse entre les concentrations plasmatiques de calcium et la sécrétion de PTH est illustrée à la figure 22.14. La sécrétion de PTH est également stimulée par les catécholamines et la dopamine, mais elle est inhibée par le 1,25-dihydroxycholécalciférol. La sécrétion de PTH dans l'hypocalcémie semble nécessiter la présence de concentrations normales de magnésium circulant. Les bébés prématurés, qui présentent souvent un faible magnésium plasmatique, peuvent aussi devenir hypocalcémiques en raison d'une faible production de PTH.

Troubles de la sécrétion d'hormone parathyroïdienne

Effets d'un excès de sécrétion de PTH (hyperparathyroïdie primaire)

L'hypersécrétion de PTH se produit lorsqu'une tumeur des glandes parathyroïdes se développe. Certaines tumeurs malignes provenant d'autres types cellulaires tels que les poumons sécrètent également de la PTH et peuvent provoquer les symptômes d'un excès de PTH.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

L'excès de sécrétion de PTH entraîne une hypercalcémie, qui est associée à une réduction de la concentration de phosphate plasmatique. Bien que la PTH augmente le taux de réabsorption du calcium dans les tubules rénaux, la charge de calcium filtrée est très élevée, ce qui entraîne une augmentation de la quantité de calcium excrétée dans l'urine. L'excrétion urinaire accrue du calcium prédispose le rein à former des calculs rénaux (lithiases), qui sont fréquents dans ce trouble. Lorsqu'ils ne sont pas traités, les calculs rénaux peuvent entraîner une érosion du tissu rénal, entraînant une altération sévère de la fonction rénale. C'est la cause la plus fréquente de décès dans l'hyperparathyroïdie non traitée.

Les effets sur le squelette de niveaux élevés de PTH varient considérablement entre les patients, mais on observe souvent une déminéralisation du squelette. Dans de tels cas, il y a des douleurs osseuses, des fractures des os longs et des fractures par compression de la colonne vertébrale. Des kystes composés d'ostéoclastes (« tumeurs brunes ») peuvent également être présents. L'hypercalcémie qui résulte de la surproduction de PTH a d'autres conséquences, notamment la fatigue, la faiblesse, les aberrations mentales, la dépression du SNC, la constipation et l'anorexie.

Effets de l'insuffisance de sécrétion de PTH (hypoparathyroïdie)

L'hypoparathyroïdie, due à la lésion, à l'insuffisance ou à l'ablation des glandes parathyroïdes (qui peuvent parfois survenir accidentellement au cours de la chirurgie thyroïdienne), entraîne une diminution progressive du calcium plasmatique qui, si elle n'est pas traitée, finira par être fatale. Les conséquences majeures de l'hypocalcémie sont décrites ci-dessus. Le traitement de la maladie comprend une perfusion initiale de calcium, pour rétablir les niveaux normaux, suivie de l'administration de métabolites de vitamine D, qui stimulent l'absorption intestinale du calcium ingéré.

Le rôle de la calcitonine dans la régulation du calcium plasmatique

La calcitonine (également appelée thyrocalcitonine) est une hormone peptidique sécrétée par les cellules parafolliculaires, ou cellules C, qui se trouvent entre les follicules de la glande thyroïde (voir figure 22.2). Bien que l'on sache que la calcitonine est capable d'abaisser le niveau de calcium libre dans le plasma, sa signification dans la régulation globale des niveaux minéraux chez l'homme n'est pas claire. En effet, le calcium plasmatique reste inchangé chez les patients atteints de tumeurs des cellules C chez lesquelles les concentrations de calcitonine sont élevées.

Actions de la calcitonine

La figure 22.15 résume les actions de la calcitonine et la régulation de sa sécrétion. L'action principale de cette hormone semble être l'inhibition de l'activité des ostéoclastes osseux. En conséquence, la résorption osseuse est réduite et le calcium et le phosphate ne sont pas libérés dans le plasma. La calcitonine (administrée sous forme de pulvérisation nasale) a été utilisée avec un certain succès pour réduire l'incidence des fractures par compression vertébrale

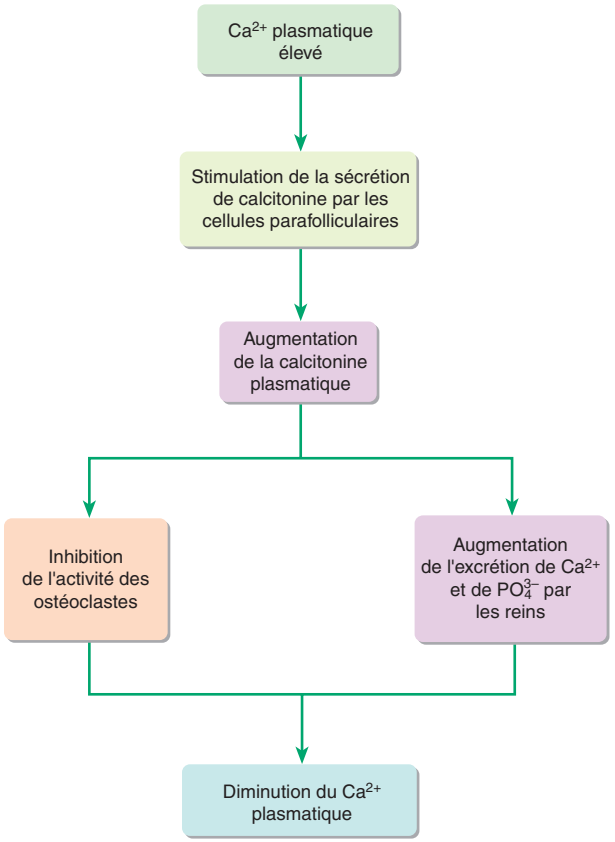


Figure 22.15 Schéma montrant les principales actions de la calcitonine et les facteurs censés en contrôler la sécrétion.

chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose (voir ci-après). Elle est également parfois administrée à des patients présentant une hypercalcémie associée à une malignité et dans la maladie de Paget, dans laquelle il y a un renouvellement excessif des os. Les récepteurs à la calcitonine sont aussi présents sur les cellules rénales, et la calcitonine peut produire une augmentation transitoire des taux d'excrétion du calcium, du phosphate, du sodium, du potassium et du magnésium.

Contrôle de la sécrétion de calcitonine

La sécrétion de calcitonine en réponse à une concentration élevée en calcium plasmatique se fait par l'intermédiaire du CaSR (récepteur sensible au calcium, décrit plus haut), éventuellement par l'activation d'un canal cationique non sélectif entraînant une dépolarisation qui ouvre les canaux calciques voltage-dépendants. L'augmentation ultérieure du calcium intracellulaire déclenche alors la sécrétion de la calcitonine par exocytose, un exemple de couplage excitation-sécrétion classique.

Autres hormones impliquées dans la régulation du calcium plasmatique

Bien que l'hormone parathyroïdienne, les métabolites de la vitamine D et éventuellement la calcitonine soient les principaux

régulateurs hormonaux des concentrations plasmatiques de calcium et de phosphate, un certain nombre d'autres hormones exercent des effets sur la façon dont ces minéraux sont régulés dans l'organisme. Celles-ci comprennent l'hormone de croissance, les glucocorticoïdes surrénaliens et les hormones thyroïdiennes, mais de façon plus importante, les androgènes et encore plus les œstrogènes.

Chez les femmes adultes, les œstrogènes semblent inhiber la résorption osseuse induite par la PTH et stimuler l'activité des ostéoblastes. Ils peuvent également réduire l'activité des ostéoclastes en régulant à la baisse les précurseurs des ostéoclastes et en augmentant l'apoptose des ostéoclastes. Après l'ablation des ovaires ou après la ménopause, la chute rapide des œstrogènes entraîne une augmentation du taux de résorption osseuse pouvant mener à une affection appelée **ostéoporose** (voir chapitre 51). Celle-ci est caractérisée par une fragilité osseuse accrue, une susceptibilité aux fractures par compression vertébrale et des fractures du poignet et de la hanche. La thérapie de supplémentation en œstrogènes permet de réduire la vitesse de progression de l'ostéoporose postménopausique.

Résumé

Le calcium joue un rôle essentiel dans de nombreux aspects de la fonction cellulaire. Il est aussi une composante structurelle majeure des os du squelette. Les concentrations plasmatiques de calcium et de phosphate sont régulées par l'hormone parathyroïdienne (PTH), le dihydroxycholécalciférol (calcitriol, un métabolite de la vitamine D) et la calcitonine. Ces hormones agissent sur l'os, l'intestin et les reins pour réguler l'entrée et la sortie du calcium dans le compartiment extracellulaire et hors de celui-ci.

La PTH est une hormone peptidique sécrétée par les glandes parathyroïdes. Elle contribue à maintenir des niveaux normaux de calcium dans le plasma (normocalcémie) et est libérée en réponse à une chute du calcium plasmatique. La PTH stimule également la réabsorption du calcium dans les tubules distaux du rein. Des niveaux normaux de PTH sont nécessaires pour le maintien du squelette. La PTH stimule également la réabsorption du calcium dans les tubules distaux du rein. Le calcitriol améliore l'absorption du calcium alimentaire par l'intestin et stimule le renouvellement des minéraux osseux. La calcitonine est sécrétée par les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde en réponse à une élévation du calcium plasmatique.

Liste des termes et concepts clés

Glande thyroïde, T_3 et T_4

- Les cellules folliculaires de la glande thyroïde sécrètent deux hormones contenant de l'iode, la tri-iodothyronine (T_3) et la thyroxine (T_4).
- L'iodure est concentré dans les cellules folliculaires, où il est oxydé en iode pour être incorporé dans la thyroglobuline.
- Les hormones thyroïdiennes sont libérées de la glande à la suite de l'hydrolyse enzymatique de la thyroglobuline iodée.
- T_3 et T_4 sont véhiculées dans le plasma, liées aux protéines porteuses, y compris une globuline spécifique de la thyronine (*thyronine-binding globulin* [TBG]).
- La thyréostimuline (TSH), sécrétée par l'antéhypophyse, contrôle tous les aspects de l'activité de la glande thyroïde. Son taux de sécrétion est inhibé par une rétroaction négative de l'hormone thyroïdienne.

Actions de T_3 et T_4

- T_3 et T_4 jouent un rôle important dans le contrôle du métabolisme, la maturation du squelette et le développement du système nerveux central.
- La plupart des tissus augmentent leur consommation d'oxygène en réponse aux hormones thyroïdiennes. Cette augmentation du métabolisme est importante dans le maintien de la température corporelle.
- Les hormones thyroïdiennes augmentent le débit cardiaque, la ventilation et la production de globules rouges.
- Les actions métaboliques des hormones thyroïdiennes dépendent de la dose. De faibles concentrations ont tendance à être hypoglycémiantes, tandis que des doses plus élevées stimulent la glycogénolyse et la néoglucogenèse, conduisant à une augmentation de la glycémie.
- Les hormones thyroïdiennes sont puissamment lipolytiques et stimulent l'oxydation des acides gras libres.
- De faibles niveaux d'hormones thyroïdiennes stimulent la synthèse des protéines, tandis que des concentrations plus élevées sont cataboliques.
- La sécrétion excessive d'hormones thyroïdiennes est appelée hyperthyroïdie. Il en résulte un métabolisme de base accru, une sudation, une augmentation de la fréquence cardiaque, de la nervosité et une perte de poids.
- Une sécrétion insuffisante d'hormone thyroïdienne (hypothyroïdie) entraîne une réduction du métabolisme de base, une bradycardie, une léthargie, une sensibilité au froid et toute une gamme d'autres anomalies métaboliques.

Régulation hormonale du calcium plasmatique

- Le calcium joue un rôle essentiel dans de nombreux aspects de la fonction cellulaire. C'est aussi un composant structurel majeur de l'os.
- Les concentrations plasmatiques de calcium et de phosphate sont régulées par l'action de trois hormones : la calcitonine, l'hormone parathyroïdienne (PTH) et les métabolites actifs de la vitamine D.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- Ces hormones agissent sur l'os, l'intestin et les reins pour réguler l'entrée et la sortie du calcium dans le compartiment extracellulaire et hors de celui-ci.
- La calcitonine est sécrétée par les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde. C'est un agent hypocalcémiant, sécrété en réponse à une élévation du calcium plasmatique.
- La PTH est une hormone peptidique sécrétée par les glandes parathyroïdes. Elle est libérée en réponse à une chute du calcium plasmatique.
- Des niveaux de PTH normaux sont nécessaires pour le maintien du squelette. La PTH stimule également la réabsorption du calcium dans les tubules distaux du rein.
- Le dihydroxycholécalciférol est un métabolite de la vitamine D, actif dans la régulation du calcium plasmatique. Son principal effet est d'améliorer l'absorption du calcium alimentaire par l'intestin. Il semble également stimuler le renouvellement de l'os.
- La carence en vitamine D provoque le rachitisme chez les enfants et l'ostéomalacie chez les adultes.
- La calcitonine des cellules parafolliculaires de la glande thyroïde diminue le calcium plasmatique par des actions sur les os et les reins. Son importance globale chez les humains n'est pas claire.
- Un certain nombre d'autres hormones, y compris les stéroïdes sexuels, l'hormone de croissance, les hormones thyroïdiennes et les glucocorticoïdes surrénaliens, contribuent à l'homéostasie calcique du corps entier.

Lectures recommandées

Berg, J.M., Tymoczko, J.L., Stryer, L., 2011. Biochemistry, 7th edn. Freeman, New York. Chapters 14, 27, and 32.

Calas, A., Perrin, J.-F., Plas, C., Vanneste, P., 2016. Précis de physiologie, 2e éd. Doin, Paris.

Jameson, J.L. (Ed.), 2006. Harrison's endocrinology. McGraw-Hill Medical, New York. Chapters 4, 5, 23–25.

Kovacs, W.J., Ojeda, S.R., 2012. Textbook of endocrine physiology, 6th edn. Oxford University Press, Oxford. Chapters 12, 14.

Lacour, B., Belon, J.-P., 2016. Physiologie humaine. Elsevier Masson, Paris.

Rang, H.P., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G., 2015. Pharmacology, 8th edn. Churchill-Livingstone, Edinburgh. Chapter 33.

Silbernagl, S., 2015. Atlas de poche de physiopathologie, 3e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.

Voet, D., 2016. Biochimie, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Wémeau, J.-L., 2010. Les maladies de la thyroïde. Elsevier Masson, Paris.

Wheater, P.R., 2015. Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Articles de revue

Brown, E.M., 2013. Role of the calcium sensing receptor in extracellular calcium homeostasis : Best practice and research. Clinical Endocrinology and Metabolism **27**, 333–343.

Friesema, E.C.H., Jansen, J., Visser, T.J., 2005. Membrane transporters for thyroid hormone. Current Opinion in Endocrinology and Diabetes **12**, 371–380.

Martin, A., David, V., Quarles, L.D., 2012. Regulation and function of the fgf23/klotho endocrine pathways. Physiological Reviews **92** (**1**), 131–155.

Mullur, R., Liu, Y.-Y., Brent, G.A., 2014. Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiological Reviews **94**, 355–382.

Riccardi, D., Finney, B.A., Wilkinson, W.J., Kemp, P.J., 2009. Novel regulatory aspects of the extracellular Ca2+-sensing receptor, CaR. Pflügers Archiv—European Journal of Physiology **458**, 1007–1022.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 23
Les glandes surrénales

Sommaire

23.1 Introduction 348
23.2 Les glandes surrénales – localisation et anatomie générale 348
23.3 La corticosurrénale 349
23.4 La médullosurrénale 355

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- L'anatomie des glandes surrénales
- L'histologie de la corticosurrénale et sa signification fonctionnelle
- Les principales voies de synthèse des hormones stéroïdiennes surrénaliennes
- Les principales actions des hormones stéroïdiennes surrénales
  - Les effets de l'aldostérone (principal minéralocorticoïde)
  - Les effets du cortisol (principal glucocorticoïde)
- Les effets des stéroïdes sexuels corticosurrénaliens
- Les principaux troubles de la sécrétion des hormones corticosurrénaliennes
- Le rôle des hormones médullosurrénaliennes dans le métabolisme et leurs effets sur le système cardiovasculaire
- La régulation de la sécrétion médullosurrénalienne
- Les troubles de la sécrétion de la médullosurrénale

23.1 Introduction

Les glandes surrénales ont deux fonctions endocrines distinctes. La **médullosurrénale** sécrète les catécholamines que sont l'**adrénaline** (épinéphrine) et la **noradrénaline** (norépinéphrine) en réponse à l'activation de l'innervation sympathique. Elle se comporte comme une partie du système nerveux sympathique et ses hormones sont impliquées dans les réponses très rapides du corps au stress aigu (souvent appelées « réponses de lutte, d'effroi ou de fuite »). La **corticosurrénale** sécrète trois classes d'hormones stéroïdiennes : hormones glucocorticoïdes, hormones minéralocorticoïdes et stéroïdes sexuels. Le **cortisol**, le principal glucocorticoïde, a un large éventail d'effets métaboliques, tandis que l'**aldostérone**, le principal minéralocorticoïde, est essentiel au maintien du volume et de la composition des liquides de l'organisme. Ce chapitre concerne les actions importantes des catécholamines et des corticoïdes surrénaliens. Le rôle du cortisol est abordé en détail ici, tandis que les actions de l'aldostérone sont traitées brièvement dans ce chapitre et plus en détail dans le chapitre 39. Certaines maladies importantes découlant de déséquilibres dans la sécrétion des hormones corticosurrénaliennes sont également décrites brièvement.

23.2 Les glandes surrénales – localisation et anatomie générale

Les deux glandes surrénales (droite et gauche) sont des organes en forme de pyramide se trouvant au-dessus de chacun des reins (figure 23.1). Chaque glande est enfermée dans une capsule fibreuse entourée de graisse (qui n'est pas représentée sur la figure) et chacune est structurellement et fonctionnellement équivalente à deux glandes endocrines distinctes. La partie interne, ou **médullosurrénale**, dérive des cellules ectodermiques de la crête neurale embryonnaire et sécrète l'adrénaline et la noradrénaline, des catécholamines, en réponse à l'activation de son innervation sympathique. La partie externe, ou **corticosurrénale**, qui encapsule la médullosurrénale et forme la plus grande masse (80 à 90 %) de la glande, est dérivée du mésoderme embryonnaire et sécrète un certain nombre d'hormones stéroïdiennes. Contrairement à celles de la médullosurrénale, les sécrétions de la corticosurrénale sont contrôlées par des hormones. De plus, l'arrêt de la sécrétion des hormones corticosurrénaliennes entraîne la mort en quelques jours.

Les glandes surrénales adultes pèsent chacune entre 5 et 10 g. Elles ont un apport sanguin extrêmement riche, recevant le sang artériel de branches de l'aorte, les artères rénales et les artères phréniques. Le sang artériel pénètre dans le cortex externe, circule à travers des capillaires fenêtrés entre les cordons des cellules

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

corticales et s'écoule vers l'intérieur dans les veinules de la médulla. Cette disposition est importante, car elle permet des interactions entre les différentes régions de la glande. La veine surrénale droite se déverse directement dans la veine cave inférieure, tandis que la gauche se déverse dans la veine rénale gauche. Les glandes surrénales présentent une riche innervation provenant du plexus cœliaque et des nerfs splanchniques thoraciques qui innervent principalement la médullosurrénale. Chez le fœtus, les glandes surrénales sont beaucoup plus grandes, par rapport à la taille du corps, que chez l'adulte. Leurs fonctions pendant la vie fœtale sont décrites au chapitre 50.

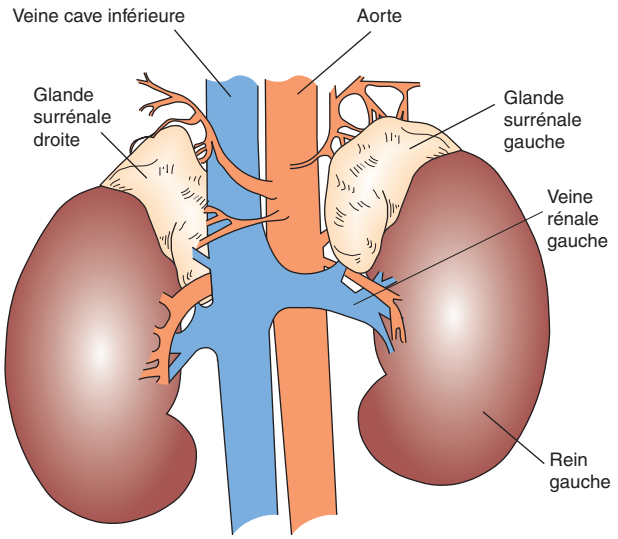


Figure 23.1 Emplacement anatomique des glandes surrénales et organisation de leur approvisionnement en sang. Noter que l'apport de sang artériel se fait via de nombreuses petites artères qui proviennent de l'aorte. Le drainage veineux se fait par une grande veine centrale. Dans la réalité, les glandes surrénales sont intégrées dans un gros coussin adipeux qui n'est pas montré dans ce diagramme.

23.3 La corticosurrénale

La corticosurrénale (ou cortex surrénalien) se compose de trois zones de cellules morphologiquement distinctes (figures 23.2 et 23.3). Ce sont la **zone glomérulée** externe (qui occupe environ 10 % du cortex surrénalien), la **zone fasciculée** (environ 75 %) et la **zone réticulée** (environ 15 %), qui est la plus proche de la médullosurrénale. La zone réticulée ne se différencie complètement qu'après l'âge de 6 à 8 ans. Dans la glande adulte, les cellules de la zone glomérulée migrent continuellement à travers la zone fasciculée vers la zone réticulée, changeant leur structure sécrétoire au fur et à mesure. La signification fonctionnelle de cette migration n'est pas claire.

Synthèse et sécrétion des hormones corticosurrénaliennes

Les cellules des trois zones sécrètent des hormones stéroïdiennes différentes : les cellules de la zone glomérulée sécrètent les **minéralocorticoïdes** ; celles de la zone fasciculée sécrètent des **glucocorticoïdes** ; et les cellules de la zone réticulée sécrètent des **stéroïdes sexuels**.

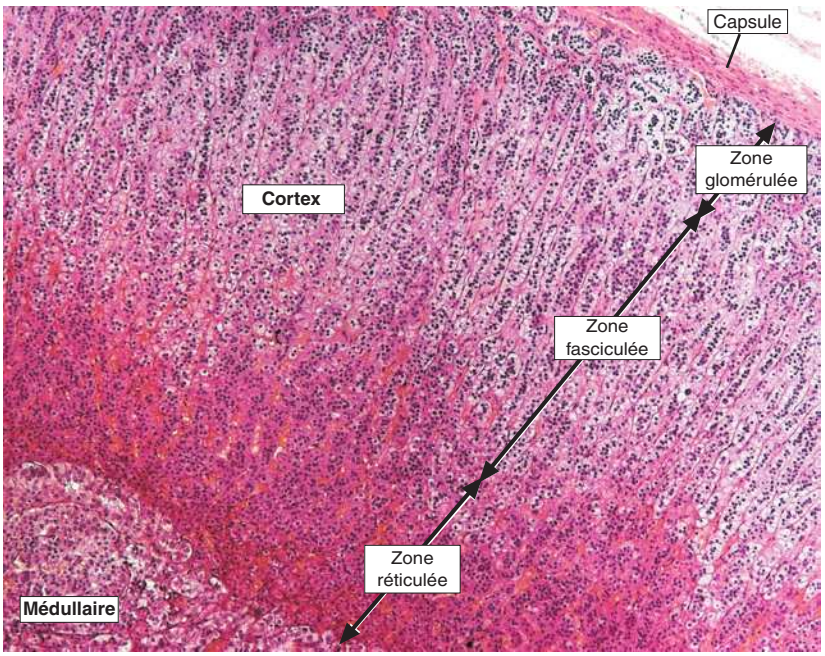


Figure 23.2 Coupe à travers une glande surrénale humaine adulte, montrant les différentes zones du cortex et l'aspect distinctif de la médullaire. Les cordons de cellules qui composent la zone fasciculée sont clairement visibles, tout comme les amas arrondis de cellules qui composent la zone glomérulée. Les cellules principales de la médullosurrénale sont des cellules chromaffines.

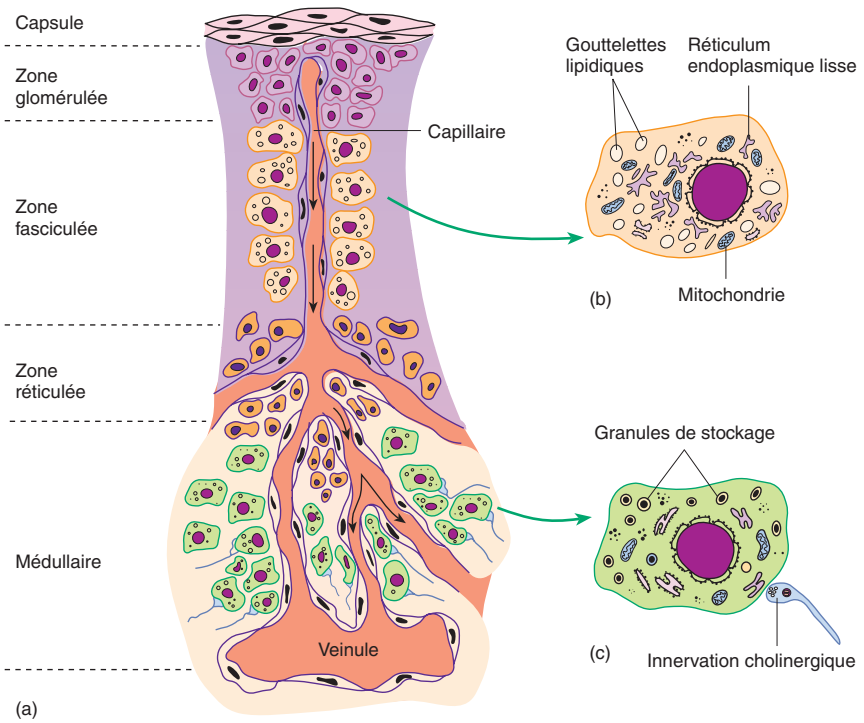


Figure 23.3 Diagramme du cortex et de la médullaire de la glande surrénale montrant les relations entre eux. Noter les trois zones du cortex surrénalien, dont les cellules sécrètent des hormones stéroïdiennes. Le panneau (b) montre l'aspect de cellules sécrétant des stéroïdes, tandis que (c) illustre une seule cellule chromaffine sécrétant des catécholamines. (D'après la fig. 4.1 de C. Brook, N. Marshall (1996), *Essential endocrinology*, Blackwell Science, Oxford.)

Le cholestérol est le point de départ de toute la biosynthèse des stéroïdes. La figure 23.4 résume les principales voies de la biosynthèse des stéroïdes dans la corticosurrénale et montre que les hormones corticales sont obtenues par la modification du cholestérol à travers une série de réactions d'hydroxylation. La plupart de ces réactions impliquent des **enzymes du cytochrome P-450**, qui sont situées dans les crêtes mitochondriales et le réticulum endoplasmique. De petites quantités de cholestérol sont synthétisées dans la glande surrénale à partir de l'acétyl-CoA, mais la plupart sont obtenues par l'endocytose relayée par les récepteurs des lipoprotéines de basse densité provenant de la circulation sanguine. Le cholestérol nécessaire à la synthèse hormonale est principalement stocké dans les gouttelettes lipidiques cytoplasmiques des cellules corticales surrénales. L'ACTH active la cholestérol estérase, qui à son tour libère le cholestérol des gouttelettes quand il est nécessaire pour la synthèse des hormones corticostéroïdes.

L'**aldostérone** est le principal minéralocorticoïde sécrété par le cortex surrénalien. Elle est synthétisée exclusivement par les cellules de la zone glomérulée. Elle n'est pas stockée dans les cellules corticales surrénales de manière significative, mais diffuse rapidement hors des cellules après la synthèse. Par conséquent, le taux de production d'aldostérone doit augmenter chaque fois qu'il y a besoin d'élever les niveaux circulants de l'hormone. Normalement entre 0,1 et 0,4 µmoles d'aldostérone sont sécrétées chaque jour.

Chez l'homme, le **cortisol** est le glucocorticoïde dominant, mais la corticostérone et la cortisone sont d'autres glucocorticoïdes produits en petites quantités. (La cortisone elle-même est inactive, mais elle peut être convertie en cortisol dans le foie et d'autres tissus.) La synthèse des glucocorticoïdes se fait principalement dans la zone fasciculée et, comme l'aldostérone, ces hormones sont rapidement libérées hors des cellules par diffusion à travers la membrane plasmique après la synthèse. Entre 30 et 80 µmoles de cortisol sont sécrétées chaque jour.

Les principaux stéroïdes sexuels produits par les cellules de la zone réticulée sont la **déhydroépiandrostérone** et l'**androstènedione**. Bien que celles-ci soient elles-mêmes des androgènes faibles, elles sont converties en testostérone androgène, plus puissante dans les tissus périphériques. De petites quantités d'hormones œstrogéniques, l'œstrone et l'œstradiol-17β, et de progestérone sont également sécrétées par les glandes surrénales des deux sexes. Chez les femmes, les glandes surrénales sécrètent environ la moitié des besoins totaux en hormones androgènes, mais chez les hommes, les quantités produites sont insignifiantes par rapport à la production de testostérone par les testicules. De même, les hormones œstrogéniques sécrétées par le cortex sont quantitativement insignifiantes chez les femmes (au moins jusqu'à la ménopause).

Le plasma contient une globuline spécifique de liaison aux corticostéroïdes (*corticosteroid binding globulin* [CBG]) appelée **transcortine**, qui est une glycoprotéine synthétisée dans le foie. Entre 70 et 80 % du cortisol circulant sont liés de manière réversible à la transcortine, tandis que 15 % environ se lient à la sérumalbumine. Cela signifie que seulement 5 à 10 % du cortisol plasmatique est sous forme libre ou active. Il s'ensuit donc que les modifications des concentrations plas-

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

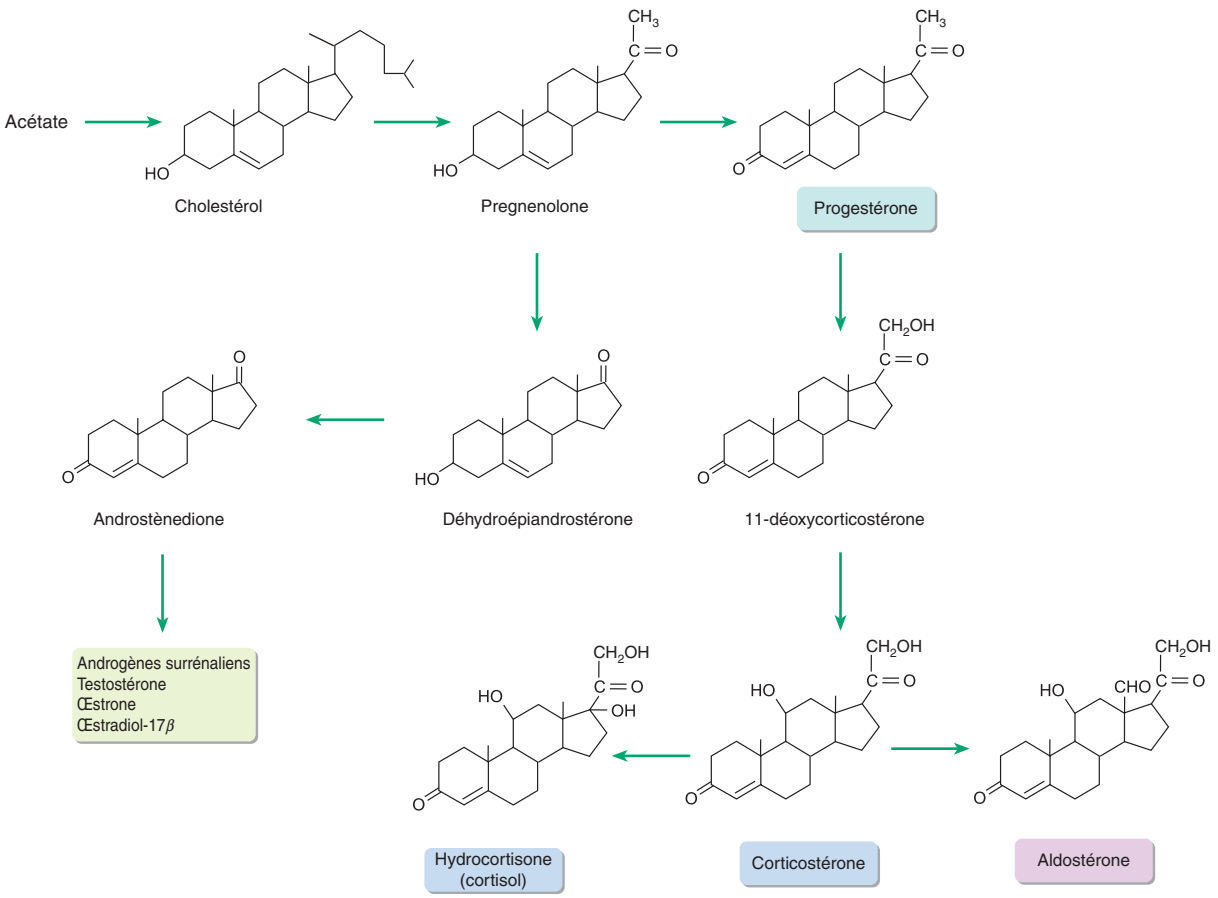


Figure 23.4 Schéma montrant les étapes principales dans la synthèse des hormones stéroïdiennes surrénaliennes du cholestérol. Le cortisol est le principal glucocorticoïde et l'aldostérone est le principal minéralocorticoïde.

matiques circulantes de transcortine auront des effets significatifs sur le cortisol libre disponible pour l'activité biologique. La synthèse de la transcortine est favorisée par les œstrogènes (les niveaux de transcortine ont tendance à être élevés pendant la grossesse), mais elle est diminuée dans les pathologies hépatiques telles que la cirrhose. La transcortine se lie également à la progestérone avec une affinité assez élevée, mais elle a une affinité beaucoup plus faible pour l'aldostérone, qui est principalement transportée en association avec l'albumine.

Principales actions des adrénocorticostéroïdes

Effets de l'aldostérone

Les sécrétions minéralocorticoïdes de la corticosurrénale, dont l'aldostérone est la plus importante, sont essentielles à la vie. En leur absence, la mort survient en quelques jours, à moins d'être empêchée par l'administration thérapeutique de sel ou par le remplacement des hormones. La sécrétion et les effets de l'aldostérone sont examinés en détail au chapitre 39. En bref, la sécrétion d'aldostérone est régulée par les concentrations plasmatiques de sodium et de potassium via le système rénine-angiotensine. L'aldostérone agit pour conserver le sodium corporel en stimulant la réabsorption du sodium dans le néphron distal en échange de potassium. Le défaut de sécrétion d'aldostérone entraîne une élévation du potassium plasmatique et une baisse du sodium et du chlore plasmatiques. Le volume liquidien extracellulaire et le volume sanguin diminuent, entraînant une chute du débit cardiaque qui, si elle n'est pas corrigée, peut s'avérer fatale.

L'aldostérone stimule également la réabsorption du sodium de la salive, de la sueur et des fèces. Une personne arrivant dans un climat chaud perdra tout d'abord de grandes quantités de sel par la transpiration, en particulier pendant l'exercice. Cependant, au fil des jours, lorsque le système rénine-angiotensine-aldostérone devient de plus en plus efficace, la teneur en sodium de la sueur tombe pratiquement à zéro – cela fait partie du processus d'acclimatation qui est abordé plus en détail au chapitre 40.

Effets du cortisol

Le cortisol est essentiel à la vie. Avec les autres glucocorticoïdes, il possède un large éventail d'actions variées dans tout l'organisme. Il exerce ses effets physiologiques les plus importants sur le métabolisme des glucides, des protéines et, dans une moindre mesure, des graisses. Les glucocorticoïdes jouent également un rôle crucial dans les réponses du corps à une variété de stimuli stressants. Ils sont immunosuppresseurs, anti-inflammatoires et anti-allergiques et possèdent une faible activité minéralocorticoïde. Cette activité minéralocorticoïde est importante, car les concentrations plasmatiques de cortisol sont beaucoup plus élevées que celles de l'aldostérone. Des preuves récentes suggèrent que des enzymes présentes dans différents tissus

cibles peuvent inactiver des stéroïdes spécifiques ou les convertir en hormones actives. Par exemple, l'enzyme 11β-hydroxystéroïde déshydrogénase 2 (11β-HSD2) catalyse la conversion du cortisol en son métabolite inactif cortisone dans les cellules du tubule distal du rein. De cette manière, le récepteur minéralocorticoïde dans les tubules rénaux est protégé contre l'excès de stimulation par le cortisol. Une autre forme de l'enzyme, la 11β-HSD1, exprimée principalement dans le foie et dans les graisses, agit principalement pour convertir la cortisone inactive en cortisol actif, facilitant ainsi l'action des glucocorticoïdes dans ces tissus.

Actions métaboliques du cortisol

En termes généraux, on peut dire que les effets métaboliques du cortisol s'opposent à ceux de l'insuline. Ses effets varient avec le tissu cible, mais entraînent une augmentation de la concentration de glucose dans le plasma. L'action globale la plus importante du cortisol est de faciliter la conversion des protéines en glycogène. Il stimule la mobilisation des protéines du tissu musculaire en particulier, augmentant ainsi la vitesse à laquelle les acides aminés sont apportés au foie pour la **néoglucogenèse** (la synthèse du glucose à partir de précurseurs non glucidiques). En conséquence, les réserves de glycogène sont initialement accumulées tandis que tout excès de glucose est libéré dans le plasma. Dans le même temps, le cortisol semble inhiber l'absorption et l'utilisation du glucose par les tissus dans lesquels l'absorption du glucose dépend de l'insuline.

Le cortisol stimule également l'appétit et influence le métabolisme des graisses, en particulier lorsqu'il est libéré dans des quantités supérieures à la normale. Il stimule directement la lipolyse dans le tissu adipeux et améliore les actions lipolytiques d'autres hormones telles que l'hormone de croissance et les catécholamines. Le résultat net de ses actions plutôt complexes sur le métabolisme des lipides est une redistribution de la graisse corporelle, avec une réduction des niveaux de graisse dans les membres mais un dépôt accru de graisse autour du visage, du dos et de l'abdomen. Les principales actions métaboliques du cortisol sont résumées dans la figure 23.5.

Autres actions du cortisol

Le cortisol agit pour contrer de nombreux effets du stress dans tout le corps. Bien que le concept de stress soit difficile à définir, il inclut les traumatismes physiques, la chaleur ou le froid intense, les infections et les traumatismes mentaux ou émotionnels. La nature exacte de la réponse glucocorticoïde n'est pas claire, mais peut inclure des effets cardiovasculaires, neurologiques et anti-inflammatoires ainsi que des effets sur le système immunitaire. Le cortisol augmente le tonus vasculaire, peut-être en favorisant les actions des catécholamines, et bloque les processus qui conduisent à l'inflammation dans les tissus endommagés. Bien que cette action ne soit apparente qu'à des concentrations élevées de l'hormone, elle s'est avérée utile dans le traitement des affections inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde et dans le traitement de l'asthme sévère.

Des niveaux élevés de cortisol inhibent également la réponse immunitaire normale à l'infection. Il y a une destruction progressive du tissu lymphoïde, entraînant une chute de la production d'anticorps et du nombre de lymphocytes circulants. On pense que cette action peut être importante physiologiquement en empêchant le système immunitaire de causer des dommages au corps. (Dans les maladies auto-immunes, le système immunitaire réagit aux molécules naturellement présentes dans le corps et attaque les cellules saines normales exprimant ces molécules.) Cette action du cortisol explique l'efficacité des médicaments stéroïdiens dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde et la maladie de Crohn et dans la prévention du rejet de greffe.

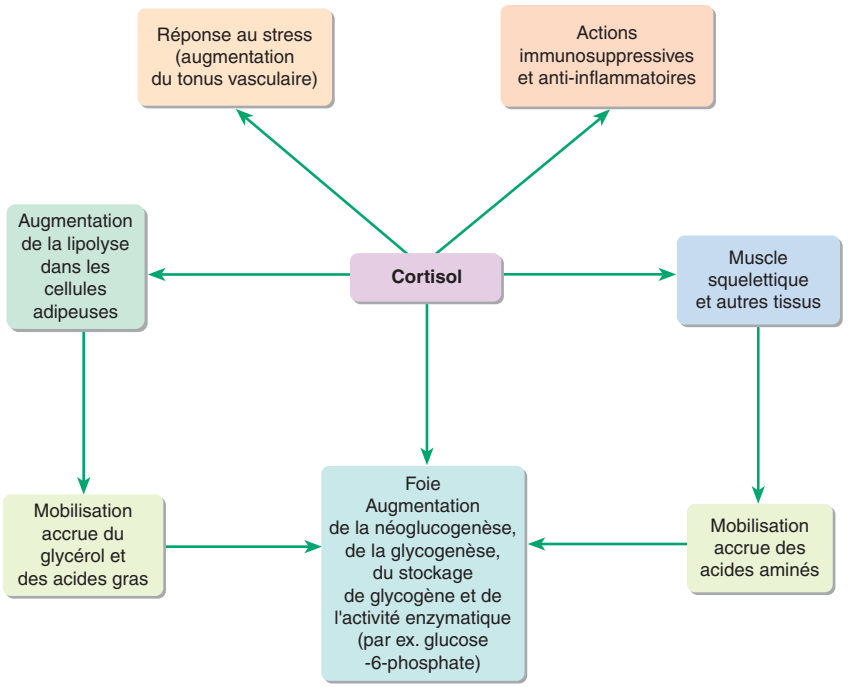


Figure 23.5 Diagramme résumant les principales actions physiologiques du cortisol (l'hormone glucocorticoïde principale).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Les hormones glucocorticoïdes sont connues pour influencer le système nerveux central. Bien que les mécanismes sous-jacents ne soient pas clairs, le cortisol agit sur le SNC pour produire de l'euphorie, un effet qui peut également contribuer à atténuer les effets du stress. Cela explique également la dépression sévère qui peut suivre le retrait soudain de traitements médicamenteux stéroïdiens. Le cortisol fœtal joue un rôle essentiel dans la maturation de nombreux organes et est particulièrement important dans la stimulation de la production du surfactant pulmonaire (voir chapitre 50).

Effets des stéroïdes sexuels corticosurrénaliens

La production de stéroïdes sexuels (androgènes chez les hommes, œstrogènes et progestérone chez les femmes) se produit principalement dans les gonades (voir chapitre 48). La sécrétion de ces hormones par le cortex surrénalien est mineure en comparaison. En effet, le rôle des stéroïdes sexuels surrénaliens n'est pas entièrement compris. Ils peuvent être importants dans le développement de certaines caractéristiques sexuelles secondaires féminines, en particulier dans la croissance des poils pubiens et axillaires. Ils peuvent également jouer un rôle dans la poussée de croissance observée au milieu de l'enfance, qui survient vers l'âge de 6 ou 7 ans. Les fonctions des œstrogènes surrénaliens chez les hommes ne sont pas claires, mais certaines études suggèrent qu'ils peuvent jouer un rôle dans le maintien de la stabilité du squelette et de la libido masculine. Les actions des stéroïdes sexuels surrénaliens deviennent plus significatives en cas de maladie, particulièrement quand il y a une hypersécrétion par des tumeurs surrénales ou des défauts enzymatiques dans les voies qui synthétisent normalement le cortisol. En outre, les effets des androgènes surrénaliens tels que la chute des cheveux chez les hommes, les changements cutanés et l'augmentation des poils faciaux peuvent être plus prononcés chez les femmes ménopausées chez qui les effets physiologiques des œstrogènes sont nettement réduits.

Régulation de la sécrétion d'hormones stéroïdiennes à partir de la corticosurrénale

La régulation de la sécrétion d'aldostérone par le système rénine-angiotensine est traitée en détail au chapitre 40. On sait que la synthèse et la sécrétion des glucocorticoïdes et, dans une moindre mesure, des stéroïdes sexuels surrénaliens sont contrôlées par l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) sécrétée par l'antéhypophyse en réponse à l'hormone libérant la corticotrophine hypothalamique (CRH – voir chapitre 21). L'ACTH interagit avec le récepteur de la mélanocortine de type 2 (MC_2), qui est un récepteur de surface cellulaire lié aux protéines G, découvert sur les cellules de la zone fasciculée. Une fois activé, le récepteur MC_2 stimule l'absorption du cholestérol et augmente le taux de synthèse du cortisol. La sécrétion de glucocorticoïdes est régulée par un système de rétroaction négative typique (figure 23.6). Quand sa concentration augmente, le cortisol agit sur l'hypophyse antérieure et probablement aussi sur l'hypothalamus pour inhiber la libération de CRH et d'ACTH, réduisant ainsi le taux de sécrétion de cortisol. Le défaut d'ACTH ou l'ablation de l'hypophyse (hypophysectomie) entraîne une atrophie progressive des zones fasciculée et réticulée du cortex surrénalien, alors que des niveaux chroniquement élevés

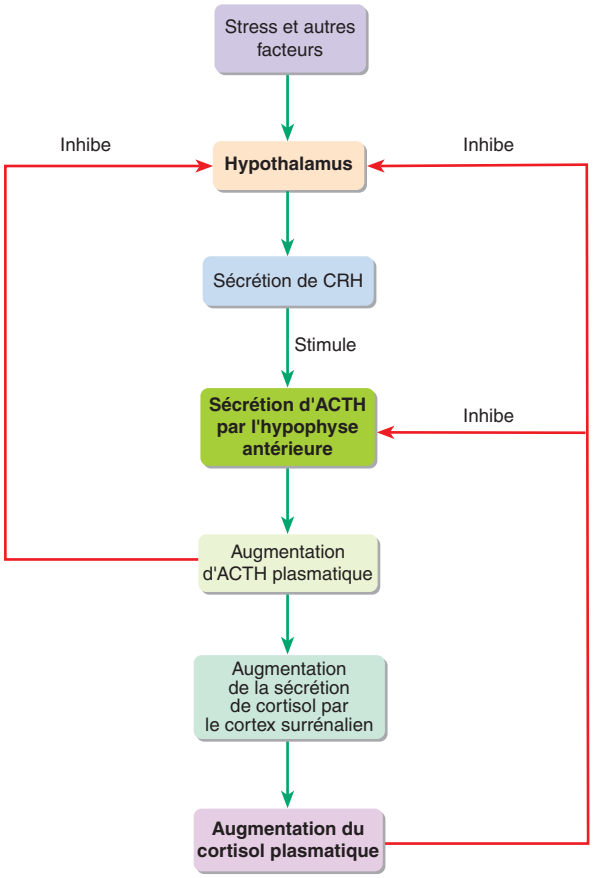


Figure 23.6 Organigramme résumant les facteurs qui régulent la sécrétion des glucocorticoïdes. Noter que les flèches rouges représentent l'inhibition par rétroaction négative. Les glucocorticoïdes circulants inhibent la sécrétion de l'hormone libérant la corticotropine (CRH) par l'hypothalamus et la sécrétion d'ACTH par l'antéhypophyse. L'ACTH circulante inhibe aussi probablement la sécrétion de CRH.

d'ACTH provoquent une hypertrophie du cortex surrénalien. Ces effets soulignent la nature trophique des actions de l'ACTH sur la structure et la fonction de la zone fasciculée et de la zone réticulée.

La sécrétion d'ACTH présente un rythme circadien lié au cycle veille-sommeil, ce qui se reflète dans le profil de sécrétion de cortisol (pour plus de détails sur les horloges biologiques, voir le chapitre 19). La concentration de cortisol dans le plasma est minime vers 3 heures du matin et augmente jusqu'à un maximum entre 6 et 8 heures avant de chuter lentement pendant le reste de la journée (voir chapitre 19). Environ la moitié de la production journalière totale de cortisol (c'est-à-dire 15 à 40 µmol) est brusquement libérée juste avant l'aube. Un cycle de libération épisodique caractérisé par des fluctuations de courte durée de la production (sécrétion pulsatile) est superposé à ce cycle. Environ 7 à 8 impulsions de sécrétion plus importantes sont normalement observées au cours de chaque période de 24 heures. Le rythme normal de la libération de cortisol peut être interrompu par un stress aigu de toute nature résultant de la stimulation directe de la sécrétion de CRH. Le travail de nuit est censé atténuer, mais pas abolir, le cycle circadien normal. Cela signifie que les personnes qui doivent travailler et rester vigilantes pendant la nuit le font pendant

que leur concentration de cortisol est au plus bas. De même, lorsqu'elles essaient de s'endormir après leur travail, leurs niveaux de cortisol sont élevés en prévision de la journée à venir. Cela peut entraîner un risque accru d'erreurs de jugement pendant la nuit et de perturbation du sommeil pendant la journée.

Principaux troubles de la sécrétion des hormones corticosurrénaliennes

Surproduction de cortisol

Une concentration excessive de cortisol dans le plasma (hypercortisolisme), aussi appelée **syndrome de Cushing**, peut résulter d'une tumeur de la glande surrénale elle-même, de l'augmentation de la production d'ACTH résultant d'une tumeur hypophysaire (dans ce cas, il s'agit de la maladie de Cushing), ou être le résultat de l'hypersécrétion de CRH. Elle peut également survenir après l'administration excessive de médicaments stéroïdiens. Dans certains cas, il existe une production ectopique d'ACTH, par exemple à partir de certains types de tumeurs pulmonaires. Les patients atteints du syndrome de Cushing ont un aspect caractéristique. Ils présentent souvent une redistribution de la graisse corporelle, avec un dépôt accru de graisse dans le visage et le tronc, et une perte de graisse ailleurs. Ceci, combiné avec la fonte de tissu musculaire résultant de l'augmentation de la mobilisation des protéines, donne l'aspect typique de « melon sur un cure-dents » de la figure 23.7. La peau des patients atteints du syndrome de Cushing devient mince et se meurtrit facilement, et il peut y avoir une pigmentation anormale. Le trouble est également caractérisé par des changements dans le métabolisme des glucides et des protéines, une hyperglycémie et de l'hypertension. L'hypercorticisme à long terme est associé à un risque accru de diabète sucré, de dyslipidémie (c'est-à-dire de quantités anormales de lipides et de lipoprotéines dans le sang), d'ostéoporose et d'infections récurrentes. Le rythme circadien de la sécrétion de cortisol est perturbé, avec un niveau basal élevé, ce qui peut entraîner une augmentation de l'incidence des troubles du sommeil. Des effets similaires sont parfois observés chez les patients atteints de troubles inflammatoires chroniques recevant un traitement prolongé par des corticostéroïdes. Les options thérapeutiques pour les patients atteints du syndrome de Cushing dépendront de la cause du problème : soit la chirurgie (si la cause est une tumeur), soit l'utilisation de médicaments hypocholestérolémiants tels que le **kétoconazole** et la **métyrapone**.

Excès de minéralocorticoïdes

La surproduction d'aldostérone peut provenir soit d'une hyperactivité des cellules de la zone glomérulée (**syndrome de Conn** ou hyperaldostéronisme primaire), soit d'une sécrétion excessive de rénine (hyperaldostéronisme secondaire). Les conséquences de l'excès d'aldostérone comprennent la rétention de sodium, la perte de potassium (hypokaliémie) et l'alcalose. L'hypertension résulte de l'expansion du volume plasmatique, qui suit la réabsorption accrue de sodium. La spironolactone, un antagoniste de l'aldostérone, peut être utile dans le traitement de l'excès de minéralocorticoïdes.

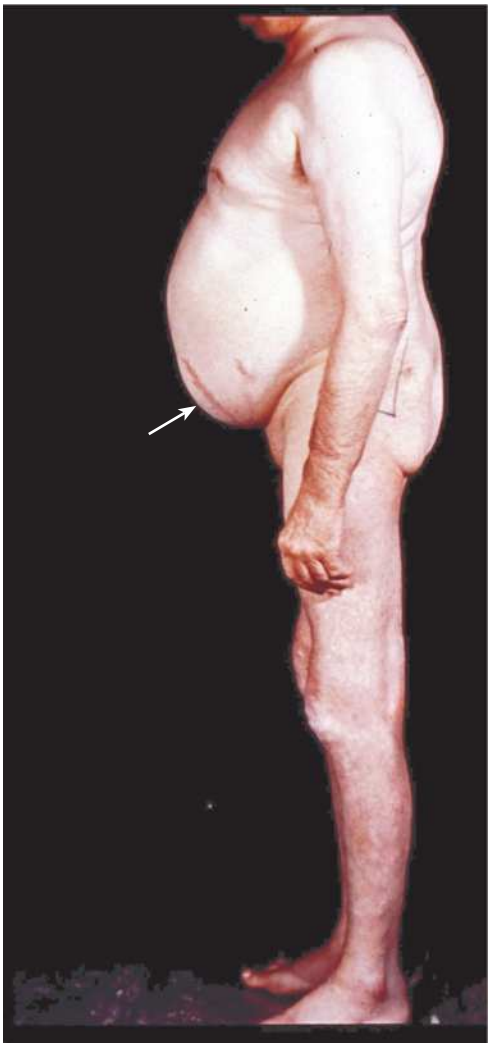


Figure 23.7 Image d'un patient présentant les caractéristiques physiques typiques associées au syndrome de Cushing. Noter l'abdomen gonflé avec des vergetures linéaires caractéristiques (indiquées par la flèche blanche) et des jambes minces et amaigries. (Source : Wellcome LIbrary.)

Production excessive d'androgènes surrénaliens

Les effets d'une sécrétion excessive d'androgènes peuvent être très pénibles pour les hommes et les femmes. Cela survient le plus souvent à cause d'une surproduction d'ACTH soit par l'hypophyse antérieure elle-même, soit par une tumeur sécrétant de l'ACTH. Parfois, une tumeur surrénalienne ou une anomalie de la biosynthèse des stéroïdes comme dans l'hyperplasie congénitale des surrénales conduira à un excès d'androgènes. Les principaux signes d'excès d'androgènes sont l'acné, la calvitie frontale et l'hirsutisme (croissance excessive des poils abdominaux et faciaux). Les hommes peuvent présenter une réduction du volume des testicules due à une rétroaction négative des gonadotrophines hypophysaires par les androgènes, tandis que les femmes peuvent présenter une hypertrophie du clitoris et une virilisation des caractères sexuels secondaires. La production excessive de stéroïdes sexuels chez les enfants peut entraîner une puberté précoce.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Carence en hormones corticosurrénaliennes

La déficience majeure du cortex surrénal est appelée la **maladie _d'Addison**. Il s'agit d'une affection relativement rare (environ 10 à 40 cas par million d'habitants) qui peut survenir en raison de lésions des glandes surrénales, d'une maladie auto-immune ou de lésions hypophysaires. Elle se traduit habituellement par des déficits en glucocorticoïdes et en minéralocorticoïdes, et les symptômes de la maladie peuvent être prédits à partir des actions précédemment décrites de ces stéroïdes. Les personnes atteintes de la maladie d'Addison ont tendance à présenter une faiblesse progressive, de la lassitude et une perte de poids. Leur concentration plasmatique de glucose et de sodium baisse, tandis que les concentrations de potassium augmentent. Une déshydratation sévère et une hypotension sont courantes et une augmentation du nombre de globules blancs est souvent observée. À moins que la maladie ne soit causée par une atteinte de l'hypophyse, les patients atteints de la maladie d'Addison présentent une hyperpigmentation de la peau et des membranes muqueuses dans la bouche. En effet, libérée des effets de rétroaction négative des corticostéroïdes surrénaliens, l'antéhypophyse sécrète de plus en plus d'ACTH. L'ACTH est dérivée d'une grande molécule précurseur appelée pro-opiomélanocortine (voir chapitre 21) qui donne également naissance à l'hormone stimulant les mélanocytes (MSH). Par conséquent, une augmentation de la sécrétion d'ACTH s'accompagne d'une augmentation parallèle de la production de MSH.

Une thérapie de remplacement par l'administration de corticostéroïdes aux doses physiologiques est le traitement habituel. La succession de doses qui reflètent le plus possible le rythme circadien naturel de la sécrétion de cortisol, ou les préparations à libération prolongée sont les plus efficaces. La figure 23.8 montre l'apparence caractéristique d'un patient atteint de la maladie d'Addison.



Figure 23.8 Pigmentation caractéristique de la peau d'un patient atteint de la maladie d'Addison. (Source : Wellcome Library.)

Résumé

La glande surrénale est une glande composite constituée du cortex externe (corticosurrénale) et de la médullaire interne (médullosurrénale). Le cortex sécrète des glucocorticoïdes, des minéralocorticoïdes et de petites quantités de stéroïdes sexuels. La médullaire sécrète les catécholamines adrénaline et noradrénaline.

Chez l'homme, l'aldostérone est le principal minéralocorticoïde et le cortisol est le glucocorticoïde dominant. La sécrétion de glucocorticoïdes est régulée par l'ACTH hypophysaire. L'aldostérone agit pour conserver le sodium corporel en stimulant sa réabsorption en échange de potassium dans le néphron distal. Le cortisol est essentiel à la vie et constitue une partie essentielle de la réponse du corps au stress de toutes sortes. Il stimule la gluconéogenèse et la production de glycogène ainsi que la lipolyse. Des niveaux élevés de cortisol suppriment la réponse immunitaire à l'infection en réduisant la masse de tissu lymphoïde. Les glucocorticoïdes sont également utilisés cliniquement comme anti-inflammatoires.

23.4 La médullosurrénale

En substance, la médullosurrénale représente un ganglion sympathique élargi et spécialisé qui sécrète les hormones catécholamines **adrénaline** et **noradrénaline** dans la circulation. Elle est composée principalement de cellules chromaffines, qui peuvent être considérées comme des neurones postganglionnaires sympathiques spécialisés. Comme pour les autres nerfs préganglionnaires, le neurotransmetteur sécrété par les fibres nerveuses splanchniques sur les cellules chromaffines est l'acétylcholine (voir chapitre 11).

Les cellules chromaffines sont remplies de granules de stockage contenant de l'adrénaline ou de la noradrénaline, de la dopamine β-hydroxylase (une des enzymes importantes dans la synthèse des catécholamines – voir figure 23.9), de l'ATP et divers peptides opioïdes comme la Met-enképhaline et la Leu-enképhaline. Ceux-ci sont sécrétés par exocytose dans la circulation sanguine en réponse à l'acétylcholine libérée par les terminaisons nerveuses splanchniques. Environ 80 % des catécholamines sécrétées sont de l'adrénaline, tandis que les 20 % restants sont de la noradrénaline. La libération de catécholamines se produit dans le cadre d'une stimulation sympathique générale et est d'une importance particulière dans la préparation du corps pour faire face à un stress aigu (la lutte, la fuite ou la peur).

L'adrénaline et la noradrénaline sécrétées par la médullosurrénale sont inactivées extrêmement rapidement et ont des demi-vies dans le plasma de l'ordre de 1 à 3 minutes seulement. Elles sont soit

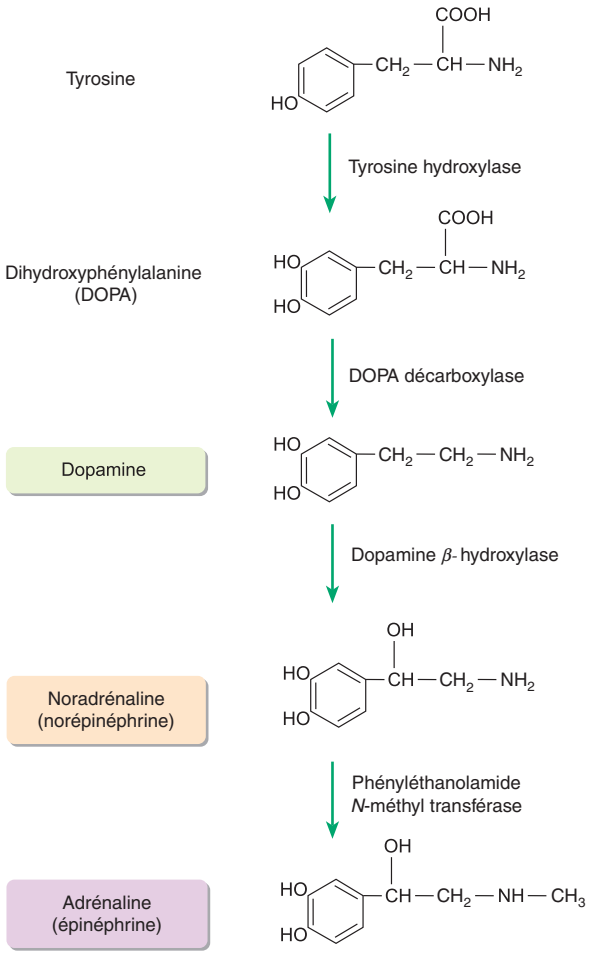


Figure 23.9 Schéma montrant les principales étapes de la synthèse de l'adrénaline et de la noradrénaline à partir de la tyrosine dans la glande surrénale.

absorbées par les terminaisons nerveuses sympathiques, soit inactivées par les enzymes catéchol-O-méthyltransférase et monoamine oxydase dans les tissus tels que le foie, les reins et le cerveau.

Actions des catécholamines de la médullosurrénale

Les effets physiologiques des catécholamines médullosurrénaliennes doivent être considérés comme faisant partie de la réponse sympathique globale, puisque leur libération est toujours associée à une augmentation de la sécrétion de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques. Bien que la médullosurrénale ne soit pas vitale pour la survie, elle contribue à la réponse du corps au stress. L'adrénaline et la noradrénaline exercent des effets légèrement différents, qui sont résumés dans le tableau 23.1.

L'adrénaline et la noradrénaline agissent préférentiellement sur différents types de **récepteurs adrénergiques** (ou **adrénorécepteurs**). Ce sont les récepteurs α et β, qui sont subdivisés en récepteurs α_1, α_2, β1, β_2 et β_3 (voir chapitre 11). L'adrénaline interagit principalement sur les récepteurs β, tandis que la noradrénaline se lie préférentiellement aux récepteurs α et β_1. Les récepteurs qui relaient les diverses actions des hormones médullosurrénaliennes, lorsqu'ils sont connus, sont indiqués au tableau 23.1.

Tableau 23.1 L'efficacité des catécholamines dans la modulation de divers processus physiologiques

Adrénaline > noradrénaline	Noradrénaline > adrénaline
↑ glycogénolyse (β_2) ↑ lipolyse (β_3) ↑ calorigenèse (β_1)	↑ gluconéogenèse (α_1)
↑ sécrétion d'insuline (β_2) ↑ sécrétion de glucagon (β_2) ↑ captage du K^+ par le muscle (β_2) ↑ fréquence cardiaque (β_1) ↑ contractilité du muscle cardiaque (β_1)	↓ sécrétion d'insuline (α_2)
↓ tonus artériolaire dans le muscle squelettique (β_2)	↑ tonus artériolaire dans les lits vasculaires non musculaires (α_1) entraînant une vasoconstriction et ↑ pression artérielle ↑ tonus dans les sphincters digestifs (α_1)
↓ tonus dans le muscle lisse non sphinctérien du système digestif (β_1)	↓ tonus dans le muscle lisse non sphinctérien (α_1)
↓ tonus dans le muscle lisse bronchique (bronchodilatation) (β_2)	↑ dans le muscle lisse bronchique (bronchoconstriction) (α_1)

Note : Les récepteurs adrénergiques relayant les différents effets sont indiqués entre parenthèses. Une flèche vers le haut indique une augmentation, et une flèche vers le bas une diminution, dans le processus physiologique spécifié. Pour une discussion des sous-types de récepteurs adrénergiques, voir le chapitre 11.

La même hormone adrénergique ou neurotransmetteur, en agissant sur différentes classes de récepteurs adrénergiques, peut exercer des effets différents sur différentes cellules effectrices. Les agonistes et les antagonistes des récepteurs α et β-adrénergiques sont largement utilisés en médecine clinique. Par exemple, les β-antagonistes (« β-bloquants »), tels que l'aténolol (qui se lie principalement aux récepteurs β_1), sont souvent prescrits pour réduire le débit cardiaque dans le traitement de l'hypertension artérielle. Des β_2-agonistes, tels que le salbutamol, sont administrés à des patients asthmatiques pour provoquer une bronchodilatation.

L'adrénaline et la noradrénaline augmentent la pression artérielle systolique en stimulant la fréquence cardiaque et la contractilité, ce qui augmente le débit cardiaque. Cependant, l'adrénaline réduit la pression diastolique par la vasodilatation de certains vaisseaux, en particulier ceux du muscle squelettique, tandis que la noradrénaline augmente la pression diastolique en provoquant une vasoconstriction plus généralisée. Les deux catécholamines provoquent une piloérection et une dilatation des pupilles. L'adrénaline agit également comme un bronchodilatateur et réduit la motilité de l'intestin.

L'adrénaline exerce d'importants effets métaboliques : elle favorise la dégradation du glycogène dans le foie (glycogénolyse), la lipolyse, la consommation d'oxygène et la calorigenèse. À cet

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

égard, ses actions sont similaires à celles des hormones thyroïdiennes avec lesquelles elle agit en synergie. La noradrénaline est également un stimulant puissant de la lipolyse mais a peu d'effet sur la glycogénolyse.

Contrôle de la sécrétion de la médullosurrénale

Bien que la sécrétion basale des catécholamines médullosurrénaliennes soit probablement très faible, la glande peut être stimulée pour libérer ses hormones en réponse à un certain nombre de situations stressantes comme l'exercice, l'hypoglycémie, le froid, l'hémorragie et l'hypotension. Une sécrétion accrue peut également accompagner des réactions émotionnelles telles que la peur, la colère, la douleur et l'excitation sexuelle, tandis que la médullosurrénale du fœtus semble réagir directement à l'**hypoxie**. À l'exception de cette réponse directe, la sécrétion de catécholamines est contrôlée par l'activité des nerfs splanchniques. La médullosurrénale devient non fonctionnelle si ces nerfs sont sectionnés.

Troubles des sécrétions médullosurrénaliennes

Alors que la sous-production des hormones médullosurrénaliennes n'est pas un problème clinique, une production excessive de catécholamines peut avoir de graves conséquences. Elle peut survenir à la suite d'une tumeur du tissu chromaffine, un **phéochromocytome**. Les principaux symptômes d'une telle tumeur sont une hypertension sévère, qui peut être épisodique ou prolongée, une hyperglycémie et un métabolisme de base élevé. De plus, on note souvent de l'anxiété, des tremblements, des arythmies et de la transpiration accrue. L'ablation chirurgicale de la tumeur, difficile, est le traitement habituel, bien que la plupart des symptômes puissent être atténués par l'administration de médicaments tels que la phénoxybenzamine, un α-antagoniste adrénergique, et le propranolol, un β-bloquant non sélectif.

Résumé

La médullosurrénale est composée de cellules chromaffines qui sécrètent de l'adrénaline et de la noradrénaline dans le cadre d'une réponse sympathique générale au stress. Elles provoquent une augmentation de la fréquence cardiaque, de la contractilité et du débit cardiaque. L'adrénaline est également un bronchodilatateur et réduit la motilité intestinale. Elle favorise la glycogénolyse, la lipolyse et la consommation d'oxygène.

Liste des termes et concepts clés

Corticosurrénale

- La glande surrénale est une glande composite constituée du cortex externe (corticosurrénale) et de la médullaire interne (médullosurrénale).
- Le cortex sécrète des glucocorticoïdes, des minéralocorticoïdes et de petites quantités de stéroïdes sexuels.
- L'aldostérone est le principal minéralocorticoïde et le cortisol est le glucocorticoïde dominant.

Aldostérone

- L'aldostérone est sécrétée dans le cadre de l'axe rénine-angiotensine-aldostérone.
- L'aldostérone agit pour conserver le sodium corporel en stimulant sa réabsorption en échange de potassium dans le néphron distal.
- L'aldostérone stimule également la réabsorption du sodium dans les glandes salivaires, les glandes sudoripares et le tractus gastro-intestinal.

Cortisol

- Le cortisol a des actions métaboliques cruciales et constitue un élément vital de la réponse de l'organisme aux stress de toutes sortes.
- Le cortisol stimule la gluconéogenèse et la production de glycogène ainsi que la lipolyse.
- Des niveaux élevés de cortisol inhibent la réponse immunitaire à l'infection en réduisant la masse de tissu lymphoïde.
- Les glucocorticoïdes sont utilisés cliniquement comme anti-inflammatoires.
- La sécrétion des glucocorticoïdes surrénaliens est régulée par l'ACTH hypophysaire, via un système de rétroaction négative typique.

Médullosurrénale

- La médullosurrénale est composée de cellules chromaffines qui sécrètent les catécholamines adrénaline et noradrénaline dans le cadre d'une réponse sympathique générale au stress.
- L'adrénaline et la noradrénaline entraînent une augmentation de la fréquence cardiaque, de la contractilité et du débit cardiaque.
- L'adrénaline est aussi un bronchodilatateur et réduit la motilité intestinale. Elle favorise la glycogénolyse, la lipolyse et la consommation d'oxygène.

Lectures recommandées

Hall, R., Evered, D.C., 1990. A colour atlas of endocrinology, 2nd edn. Wolfe Medical, London.

Jameson, J.L. (Ed.), 2006. Harrison's endocrinology. McGraw-Hill Medical, New York, pp. 23–25. Chapters 4, 5.

Kovacs, W.J., Ojeda, S.R., 2012. Textbook of endocrine physiology, 6th edn. Oxford University Press, Oxford. Chapter 13.

Lavin, N., 2018. Manual of endocrinology and metabolism, 5th ed. Lippincott Company.

Marieb, E.N., 2018. Biologie humaine. Principe d'anatomie et de physiologie + Travaux dirigés, 8e éd. Pearson Éducation, Paris.

Articles de revue

Chung, S., Son, G.H., Kim, K., 2011. Circadian rhythm of adrenal glucocorticoid : Its regulation and clinical implications. BBA—Molecular Basis of Disease **1812**, 581–591.

Groeneweg, F.L., Karst, H., de Kloet, E.R., Joels, M., 2011. Rapid non-genomic effects of corticosteroids and their role in the central stress response. Journal of Endocrinology **209**, 153–167.

Hartmann, K., Koenen, M., Schauer, S., Wittig-Blaich, S., Ahmad, M., Baschant, U., Tuckermann, J.P., 2016. Molecular actions of glucocorticoids in cartilage and bone during health, disease, and steroid therapy. Physiological Review **96**, 409–447. https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2015.

Sacta, M.A., Chinenov, Y., Rogatsky, I., 2016. Glucocorticoid signaling : An update from a genomic perspective. Annual Review of Physiology **78**, 155–180. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105323.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 24

Le pancréas endocrine et la régulation de la glycémie

Sommaire

24.1 Introduction 359

24.2 Devenir global du glucose dans l'organisme 359

24.3 Insuline et glucagon contribuent à la régulation à court terme de la glycémie 361

24.4 Autres hormones impliquées dans la régulation de la glycémie 365

24.5 Régulation de la glycémie après un repas 366

24.6 Le manque d'insuline pancréatique entraîne le diabète sucré 367

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les mécanismes impliqués dans le maintien de la glycémie, y compris le stockage du glycogène, la glycogénolyse et la néoglucogenèse
- Les actions réciproques des hormones pancréatiques insuline et glucagon dans la régulation de la glycémie
- Les actions d'autres hormones concernées par la régulation de la glycémie
- Les mécanismes impliqués dans la régulation de la glycémie pendant les phases d'absorption et de post-absorption intestinales
- Les conséquences de l'hyperglycémie, avec une référence particulière au diabète sucré de type 1 et de type 2
- Les conséquences de l'hypoglycémie

24.1 Introduction

Pour conserver un métabolisme normal, les cellules du corps doivent avoir un accès continu au glucose, le principal carburant utilisé pour produire de l'énergie cellulaire (ATP). En effet, certains tissus, notamment le système nerveux central, la rétine et l'épithélium germinal, dépendent presque entièrement du métabolisme du glucose pour la production d'ATP. Le système nerveux seul nécessite environ 110 g de glucose chaque jour pour répondre à ses besoins métaboliques. Il est donc vital que le gradient de concentration du glucose entre le sang et l'environnement extracellulaire des cellules du cerveau soit maintenu. Les concentrations sanguines de glucose sont normalement maintenus entre 70 et 125 mg de glucose dl^{-1} sang (3,5–7,5 $mmol.l^{-1}$) en dépit de fluctuations importantes dans l'apport alimentaire (on parle de **normoglycémie**) et la régulation se fait en continu, sur une échelle de temps de minutes. De nombreuses hormones contribuent à cette régulation à court terme du glucose plasmatique, dont les plus importantes sont l'insuline et le glucagon, synthétisées et sécrétées par les cellules du tissu endocrinien du pancréas. La régulation à plus long terme implique l'adrénaline, les glucocorticoïdes, l'hormone de croissance et les hormones thyroïdiennes.

24.2 Devenir global du glucose dans l'organisme

Après leur absorption du tractus gastro-intestinal, les nutriments sucrés, y compris le glucose, sont transportés directement dans le foie par la veine porte (voir chapitre 45). Puisqu'il est capable à la fois de stocker le glucose sous forme de glycogène et de le synthétiser à partir de précurseurs non glucidiques, le foie agit comme un système tampon pour réguler les concentrations de sucre dans le sang. Lorsque le glucose plasmatique est élevé, le foie capte du glucose à partir du sang et le stocke pour une utilisation future, et lorsque le glucose plasmatique chute, le foie libère du glucose dans la circulation.

Le glucose peut être stocké sous forme de glycogène ou de graisse

Le glucose et d'autres nutriments sucrés (par exemple le fructose) arrivant au foie peuvent être dégradés par **glycolyse** en substrats intermédiaires, qui peuvent être utilisés comme sources d'énergie,

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

ou convertis en glycogène (dans le processus appelé **glycogenèse**), qui forme le stock de glucides du foie. Les quantités relatives utilisées et stockées dépendront de la valeur de la glycémie et des besoins en glucose des tissus à un moment donné. De plus petites quantités de glucose sont également stockées sous forme de glycogène dans d'autres tissus, en particulier les reins, les muscles squelettiques, la peau et certaines glandes. Le stock total de glycogène corporel s'élève normalement à 1 500–2 000 kcal (environ 6 300–8 400 kJ). Lorsque les réserves de glycogène du corps sont complètement saturées, tout excès de glucose plasmatique est converti dans le foie en acides gras, qui sont transportés par les lipoprotéines vers le tissu adipeux pour être stockés dans les adipocytes (cellules graisseuses) sous forme de triglycérides. Dans les cellules qui ne fabriquent pas de glycogène, le glucose est métabolisé par des enzymes impliquées dans la voie glycolytique pour former du pyruvate, qui entre dans le cycle de l'acide tricarboxylique (cycle de Krebs) et est métabolisé pour produire de l'ATP.

Libération du glucose stocké par glycogénolyse

Toutes les cellules qui stockent le glycogène sont capables de l'utiliser pour leur propre métabolisme, mais les cellules du foie et des reins libèrent également du glucose dans la circulation générale de sorte qu'il peut être utilisé par d'autres cellules. Lorsque le glucose plasmatique chute pendant une période de jeûne, le glycogène dans ces cellules est dégradé en glucose par des enzymes phosphorylases ; le glucose est ensuite libéré dans le sang pour fournir une source d'énergie aux tissus dépendants du glucose.

Le glucose peut être synthétisé à partir de précurseurs non glucidiques

Les cellules du foie et des reins sont capables de synthétiser le glucose à partir de précurseurs non glucidiques tels que le glycérol, le lactate et certains acides aminés (un processus appelé **néoglucogenèse**). Cependant, les reins ne deviennent une source importante de glucose plasmatique qu'en période de famine. Dans la plupart des cas, le foie est la principale source de glucose et joue donc un rôle crucial dans l'apport de glucose au cerveau, dont il est entièrement dépendant. Les principales voies impliquées dans le métabolisme du glucose sont abordées au chapitre 4 et résumées à la figure 24.1.

La figure 24.1 illustre également deux voies du métabolisme du glucose qui peuvent devenir significatives lorsque la glycémie est élevée. Ce sont la **voie de glycosylation des protéines**, dans laquelle certaines protéines, en particulier l'hémoglobine, deviennent glycosylées, et la **voie du polyol**. Dans ce cas, le glucose est converti en sorbitol, qui est ensuite oxydé lentement en fructose. Cela se produit principalement dans la rétine, le cristallin, les cellules de Schwann, les reins et l'aorte.

De nombreux systèmes endocriniens peuvent influencer les voies métaboliques afin de s'assurer que les niveaux de glucose dans le plasma sont maintenus dans leur plage normale. Compte tenu de son importance dans le métabolisme cérébral, il est vital de ne pas laisser chuter la glycémie trop bas, et toutes les hormones concernées par le métabolisme du glucose sauf une agissent pour augmenter la glycémie. Ces hormones dites glucogéniques comprennent le glucagon, les catécholamines (adrénaline et noradrénaline), les glucocorticoïdes (principalement le cortisol), les hormones thyroïdiennes et certaines hormones antéhypophysaires, notamment l'hormone de croissance. En revanche, il n'y a qu'une seule hormone dont l'action provoque une diminution de la glycémie : l'insuline pancréatique. Néanmoins, cette hormone joue un rôle clé à la fois dans l'homéostasie globale du glucose plasmatique et dans la régulation de l'absorption du glucose par les tissus non neuraux.

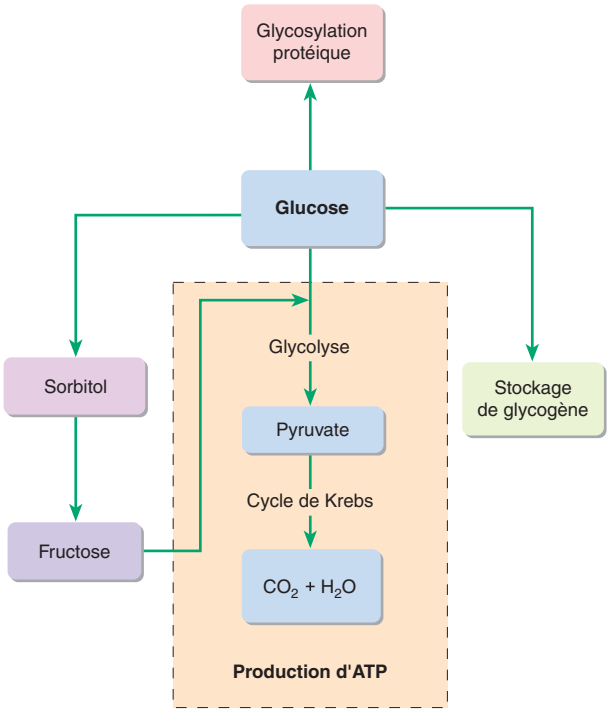


Figure 24.1 Schéma décrivant les principales voies impliquées dans le métabolisme du glucose.

Résumé

Le glucose est un substrat métabolique essentiel, en particulier pour les neurones du SNC. Le glucose plasmatique (glycémie) est étroitement régulé entre 3,5 et 7,5 mmol.l^{-1}, par un certain nombre d'hormones. Celles-ci comprennent l'insuline, le glucagon, les glucocorticoïdes, les catécholamines, la GH et les hormones thyroïdiennes. Toutes sauf l'insuline sont hyperglycémiantes (ou glucogéniques) dans leurs actions, c'est-à-dire qu'elles agissent pour augmenter la concentration de glucose dans le plasma.

La valeur de la glycémie est déterminée par l'équilibre entre l'absorption intestinale, le stockage et la synthèse par le foie et l'absorption par d'autres tissus. Le glucose peut être stocké sous forme de glycogène – la seule forme de stockage de glucides dans le corps.

Dans certaines conditions, le glucose peut être synthétisé à partir de précurseurs non glucidiques tels que les acides aminés et le glycérol. C'est le processus de néoglucogenèse, qui se déroule principalement dans le foie.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

24.3 Insuline et glucagon contribuent à la régulation à court terme de la glycémie

Le pancréas est à la fois un organe exocrine et un organe endocrine. Le tissu exocrine (acineux), qui forme la majeure partie de la glande, sécrète une série d'enzymes digestives dans le duodénum. Celles-ci sont abordées au chapitre 44, et la localisation et les relations anatomiques du pancréas sont indiquées sur la figure 44.18. Dispersés dans tout le pancréas et occupant environ 2 % de sa masse totale, on trouve de petits amas de tissu endocrinien appelés **îlots de Langerhans**. Ils ont un diamètre compris entre 100 et 200 µm et sont entourés par le tissu exocrine (acineux ; figure 24.2). Les îlots sécrètent de l'insuline et du glucagon, qui sont des hormones peptidiques essentielles à la régulation de la glycémie. Les îlots sont richement vascularisés et innervés par les branches sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome. Trois types de cellules principales ont été identifiés dans les îlots. Ce sont les cellules α, β et δ. Le glucagon et l'insuline sont synthétisés, stockés et sécrétés respectivement par les cellules α et β, tandis que les cellules δ sécrètent de la somatostatine (qui inhibe la sécrétion des deux hormones, éventuellement par une action paracrine). Un quatrième type de cellules au sein des îlots, appelées cellules F ou cellules PP, synthétise l'**hormone polypeptide pancréatique** qui joue un rôle dans la régulation des fonctions digestives du pancréas (voir chapitre 44). La figure 24.2b illustre le tissu des îlots pancréatiques colorés respectivement pour le glucagon et l'insuline. Il apparaît clairement sur cette figure que les cellules les plus communes dans les îlots sont les cellules β (environ 75 % du total) suivies des cellules α (jusqu'à 20 % du total). Les cellules δ représentent environ 5 % alors que les cellules F ou PP sont relativement rares, ne représentant que 1 % des cellules des îlots.

Insuline

L'insuline est une petite hormone protéique (51 acides aminés, M_r environ 5 800) dérivée d'un plus grand précurseur à chaîne unique appelé proinsuline, qui est synthétisé dans le réticulum endoplasmique rugueux des cellules β pancréatiques. La plus grande partie de cette molécule précurseur est convertie en insuline dans l'appareil de Golgi à la suite du clivage d'enzymes protéolytiques, pour former une structure dans laquelle deux chaînes d'acides aminés sont jointes par deux ponts disulfure (S-S). L'hormone est ensuite stockée dans des granules dans les cellules β jusqu'à ce qu'elle soit sécrétée dans le sang par exocytose en réponse à un stimulus approprié.

La plupart de l'insuline circulante est faiblement liée à une β-globuline, mais la demi-vie de l'insuline dans le plasma est courte (environ 5 minutes) parce qu'elle est absorbée par les tissus, particulièrement ceux du foie, des reins, des muscles et des tissus adipeux. Très peu d'insuline apparaît dans l'urine, malgré sa faible masse moléculaire.

Sécrétion d'insuline en réponse au glucose

Bien qu'un grand nombre de nutriments et d'hormones puissent modifier la production d'insuline par les cellules β du pancréas, le glucose joue un rôle primordial chez les humains. Le glucose semble agir directement sur les cellules des îlots pour stimuler la sécrétion d'insuline. À de faibles valeurs de glucose plasmatique (0–3 mmol.l^{-1}), les cellules β ont un potentiel de repos d'environ –60 mV. Quand le glucose plasmatique s'élève au-dessus de 3 mmol.l^{-1}, se produit une dépolarisation progressive des cellules β et le glucose entre dans les cellules via les transporteurs de glucose de la famille GLUT (GLUT1 et particulièrement GLUT2). Le glucose est ensuite rapidement phosphorylé par la glucokinase et les niveaux d'ATP intracellulaire augmentent. L'augmentation de l'ATP intracellulaire entraîne la fermeture des canaux K^+-ATP et la

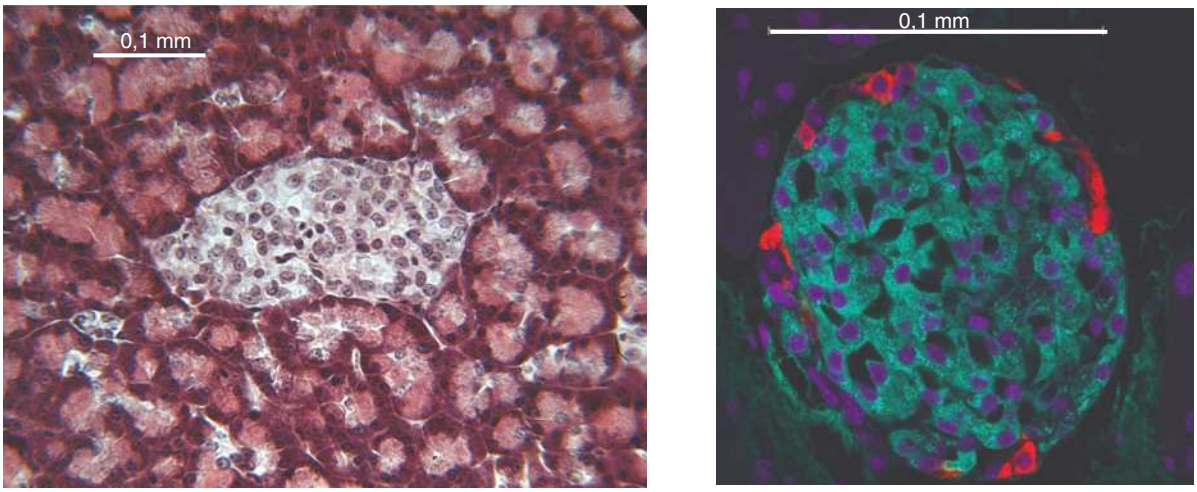


Figure 24.2 L'image (a) montre un îlot pancréatique à coloration pâle entouré d'un tissu acineux typique. Le cytoplasme et les noyaux des cellules acineuses se colorent fortement, tandis que la région sécrétoire centrale se colore plus légèrement. L'image (b) montre un îlot pancréatique coloré pour le glucagon (rouge) et l'insuline (vert). Les noyaux cellulaires sont colorés en bleu. Les cellules contenant du glucagon sont moins nombreuses que celles contenant de l'insuline. (Source : panneau (b), Wikipedia commons.)

dépolarisation des cellules β. Lorsque cette dépolarisation atteint un seuil (autour de –55 mV), les cellules β génèrent des potentiels d'action qui se superposent à des ondes lentes. Les potentiels d'action provoquent l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants, permettant aux ions calcium d'entrer dans les cellules et de déclencher la libération d'insuline par exocytose. Un mécanisme de couplage stimulus-sécrétion, indépendant de K^+, peut également intervenir, mais il est moins bien compris.

Pendant le jeûne, lorsque le glucose plasmatique est relativement faible (environ 3–4 mmol.l^{-1}), l'insuline est sécrétée à un taux très faible et est à peine détectable dans le sang ; mais après un repas, la sécrétion d'insuline augmente à mesure que la glycémie augmente (figure 24.3a,b). Après un repas, l'insuline plasmatique augmente de 3 à 10 fois et atteint habituellement un pic 30 à 60 minutes après le début de la prise alimentaire. La sécrétion d'insuline en réponse à une charge de glucose est normalement de nature biphasique. L'augmentation précoce du taux de sécrétion (phase 1) reflète la libération d'insuline disponible, tandis que l'augmentation secondaire (phase 2) dépend de la synthèse de nouvelle insuline en réponse à la charge en glucose. Le glucose plasmatique atteint un maximum environ une heure après l'ingestion d'un repas ; il décline ensuite jusqu'à ce qu'il tombe en dessous du niveau de jeûne normal, avant de revenir à la normale (figure 24.3a). Le couplage étroit entre la sécrétion d'insuline et la glycémie empêche cette dernière d'atteindre des valeurs excessivement élevées.

Régulation de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose

Lorsque le glucose est administré par voie orale, une plus grande réponse à l'insuline est provoquée que lorsqu'il est administré par voie intraveineuse. Cela résulte vraisemblablement des actions de certaines autres hormones gastro-intestinales, parfois appelées **incrétines**, qui semblent améliorer la réponse des cellules β au glucose. Elles comprennent des peptides glucagon-*like* GLP-1, GLP-2, et un polypeptide inhibiteur gastrique (*gastric inhibitory polypeptide* [GIP]), qui sont sécrétés par les cellules du duodénum avec la **sécrétine** et la cholécystokinine (CCK), ainsi que la gastrine, sécrétée par les cellules G de l'estomac. Le glucagon lui-même stimule également la sécrétion d'insuline lorsque la glycémie est élevée. Ces hormones sont probablement importantes dans la prévention d'une élévation trop importante de la glycémie immédiatement après l'absorption d'un repas riche en hydrates de carbone. La somatostatine est un puissant inhibiteur de la sécrétion d'insuline, mais son rôle exact est incertain.

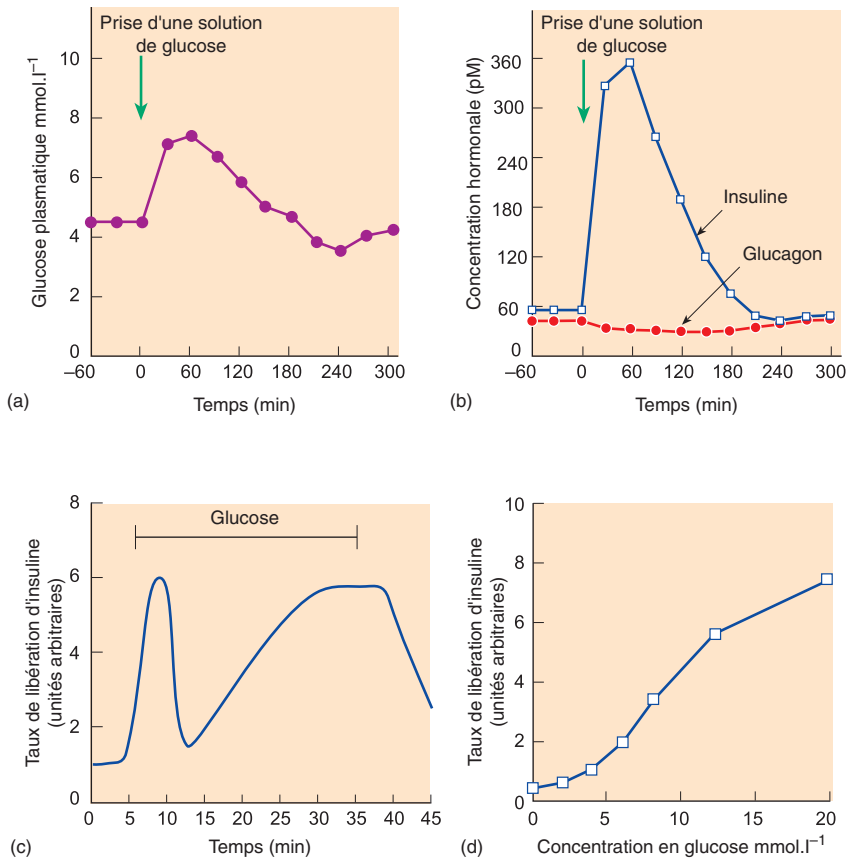


Figure 24.3 Relation entre la glycémie et la sécrétion d'insuline. Les panneaux (a) et (b) montrent les changements dans la glycémie, l'insuline et le glucagon après un repas riche en hydrates de carbone. Noter l'augmentation initiale et la chute rapide à la fois du glucose plasmatique et de l'insuline plasmatique. Pendant la sécrétion maximale d'insuline, les niveaux de glucagon diminuent. Le panneau (c) montre les deux phases de sécrétion d'insuline (exprimées en unités arbitraires) après une charge de glucose. La phase initiale reflète la sécrétion d'insuline préformée, tandis que la hausse secondaire est due à la sécrétion d'insuline nouvellement synthétisée. Le panneau (d) montre le taux de sécrétion d'insuline en fonction de la concentration de glucose plasmatique.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Les afférences nerveuses autonomes des cellules β pancréatiques semblent aussi jouer un rôle dans la régulation de la libération d'insuline. L'effet majeur de la stimulation sympathique (et des catécholamines circulantes) est une réduction de la libération d'insuline (observée par exemple pendant le stress) qui est relayée par les récepteurs α_2-adrénergiques sur les cellules β pancréatiques. La stimulation parasympathique (vagale) augmente le taux de sécrétion d'insuline.

Certains acides aminés (en particulier la leucine) sont capables de stimuler la sécrétion d'insuline. L'absorption d'acides aminés dans les cellules est stimulée par l'augmentation de la libération d'insuline et s'accompagne d'une stimulation nette de la synthèse des protéines. Les principaux facteurs qui contrôlent la sécrétion d'insuline sont résumés schématiquement dans la figure 24.4.

Actions hypoglycémiantes de l'insuline

Les principales cibles de l'action de l'insuline sont le foie, le tissu adipeux et le muscle. Le récepteur de l'insuline se compose de deux sous-unités α extracellulaires et de deux sous-unités β intracellulaires, qui ont une activité tyrosine kinase intrinsèque. Lorsque l'insuline se lie à ses récepteurs sur la surface des cellules, les résidus tyrosine des sous-unités β subissent une autophosphorylation (c'est-à-dire qu'ils sont phosphorylés par les sous-unités β elles-mêmes) conjointement avec d'autres protéines cellulaires. La cascade de signalisation résultante conduit à l'insertion de transporteurs de glucose préformés (GLUT4) dans la membrane plasmique à partir de vésicules intracellulaires. Le résultat global est une augmentation du taux d'absorption du glucose par les cellules sensibles à l'insuline, notamment les adipocytes et les cellules musculaires. Une partie du glucose est utilisée pour le métabolisme, tandis que le reste entre dans les voies anaboliques conduisant à la conversion du glucose en glycogène et en graisse. Lorsque le glucose pénètre dans les cellules, sa concentration plasmatique diminue une fois de plus et, après un court délai, la sécrétion d'insuline est inhibée et revient aux niveaux de base. L'absorption facilitée du glucose se termine par l'endocytose rapide des transporteurs GLUT4 afin de les renvoyer dans leurs compartiments de stockage intracellulaire.

Actions de l'insuline sur le système nerveux

La consommation de glucose par le système nerveux central est indépendante de l'insuline. Certaines régions du cerveau, cependant, possèdent des populations denses de récepteurs à l'insuline, et il est possible que l'insuline joue un rôle dans la régulation de certains aspects du fonctionnement normal du cerveau. Les neurones du « centre de satiété » de l'hypothalamus, par exemple, augmentent leurs taux de décharge en réponse à l'insuline, avant de montrer une baisse d'activité lorsque le glucose diminue en réponse à l'insuline. Cela peut indiquer un rôle de l'insuline dans la régulation de l'appétit. La découverte récente que l'insuline peut moduler l'utilisation du glucose et contribuer à la **synaptogenèse** dans des zones cérébrales telles que l'hippocampe et le cortex frontal est particulièrement intéressante. Il a été suggéré qu'une baisse de la concentration ou de l'activité de l'insuline peut contribuer à un certain nombre de processus pathologiques qui provoquent l'altération de la mémoire caractéristique de la maladie d'Alzheimer et d'autres formes de démence. L'administration intranasale d'insuline a été démontrée bénéfique chez certains patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade précoce ou d'une déficience cognitive légère avec perte de mémoire.

Résumé

L'insuline est synthétisée par les cellules β des îlots pancréatiques et est principalement sécrétée en réponse à une augmentation du glucose plasmatique et des acides aminés. L'insuline stimule l'absorption et l'utilisation du glucose par les cellules (en particulier le foie, le tissu adipeux et le muscle squelettique), provoquant ainsi une chute de la glycémie. Elle stimule à la fois la synthèse du glycogène et des protéines.

Glucagon

Bien qu'il existe un grand nombre d'hormones hyperglycémiantes, la plus puissante est le glucagon, dont beaucoup d'actions s'opposent directement à celles de l'insuline. Le glucagon est une hormone polypeptidique monocaténaire de 29 acides aminés

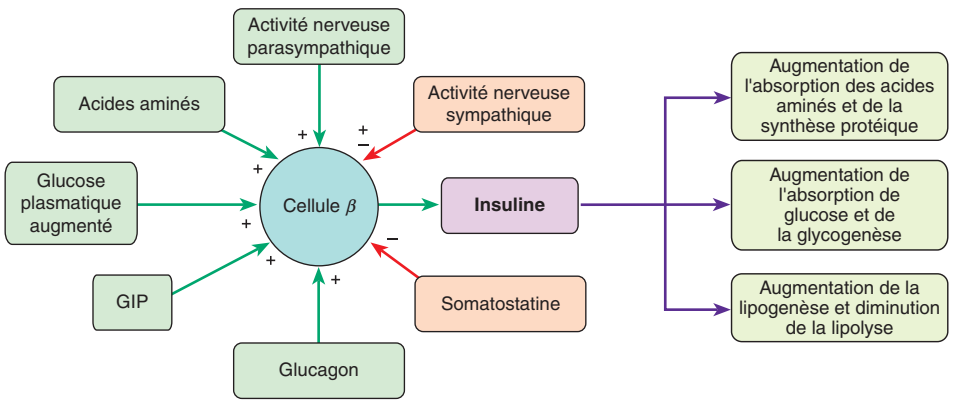


Figure 24.4 Résumé des principaux facteurs impliqués dans la régulation de la sécrétion d'insuline par les cellules β des îlots pancréatiques et les principales actions de l'insuline. (+) : stimulation de la sécrétion ; (–) : inhibition de la sécrétion ; GIP : polypeptide inhibiteur gastrique.

(M_r 3 485) synthétisée par les cellules α des îlots pancréatiques et libérée par exocytose. Comme l'insuline, elle a une demi-vie courte dans le plasma (environ 6 minutes).

Régulation de la sécrétion de glucagon

Le glucagon est sécrété par les cellules α pancréatiques en réponse à la baisse la glycémie (hypoglycémie) et agit pour réaugmenter cette glycémie. Les mécanismes cellulaires par lesquels la sécrétion de glucagon se produit en réponse à l'hypoglycémie sont mal compris. Cependant, l'insuline semble moduler l'efficacité du glucose comme stimulant de la libération du glucagon – la sécrétion de glucagon est beaucoup plus stimulée par l'hypoglycémie en l'absence d'insuline. En effet, l'insuline semble inhiber directement la sécrétion de glucagon (voir figure 24.3b). Les facteurs influençant la sécrétion de glucagon sont résumés schématiquement à la figure 24.5. La sécrétion de glucagon est puissamment stimulée par certains acides aminés (en particulier l'arginine et l'alanine), à la fois par la stimulation parasympathique et sympathique, et par l'hormone gastro-intestinale CCK. La somatostatine inhibe la libération de glucagon.

Actions hyperglycémiantes du glucagon

Le glucagon exerce des effets sur le métabolisme des hydrates de carbone, des graisses et des protéines. Ses actions sont hyperglycémiantes, c'est-à-dire qu'elles augmentent la glycémie. Il agit également pour maintenir des niveaux circulants adéquats d'autres substrats énergétiques pendant les périodes de jeûne, épargnant ainsi le glucose pour une utilisation par des tissus dépendants du glucose tels que le cerveau. Les récepteurs au glucagon se trouvent principalement dans le foie et les reins, mais sont également présents dans le cœur, le tissu adipeux, le tractus gastro-intestinal et le cerveau. Cependant, la principale cible du glucagon est le foie, où il stimule la glycogénolyse et inhibe la synthèse du glycogène.

Le glucagon se lie à un récepteur couplé à la protéine G sur la membrane plasmique des hépatocytes et active l'adénylate cyclase, ce qui déclenche une cascade de signaux qui commence par une augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire suivie de l'activation de la protéine kinase A. À son tour, la protéine kinase A active une autre enzyme, la phosphorylase kinase. Celle-ci phosphoryle la glycogène phosphorylase, la convertissant en sa forme active qui est capable de dégrader le glycogène et de libérer le glucose-1-phosphate, qui est converti en glucose-6-phosphate par l'enzyme phosphoglucomutase. Le glucose-6-phosphate peut entrer directement dans la voie glycolytique pour la production d'ATP, mais son principal devenir est la déphosphorylation par la glucose-6-phosphatase pour libérer du glucose libre qui peut pénétrer dans le sang et être ainsi utilisé par d'autres tissus. Noter que l'adrénaline agit sur le foie pour libérer le glucose d'une manière similaire.

L'absorption hépatique de certains acides aminés et la néoglucogenèse (synthèse de glucose à partir d'acides aminés) sont également améliorées, contribuant ainsi à l'augmentation de la glycémie. Il a aussi été démontré que le glucagon exerce un effet lipolytique important en mobilisant les acides gras et le glycérol du tissu adipeux. Ce mécanisme d'une part fournit un approvisionnement disponible de substrats métaboliques, permettant ainsi au glucose d'être utilisé par le cerveau, d'autre part fournit du glycérol qui peut agir comme un précurseur du glucose dans la néoglucogenèse hépatique. La figure 24.6 présente un aperçu de la régulation de la glycémie par l'insuline et le glucagon.

Résumé

Le glucagon est l'hormone hyperglycémiante la plus puissante et agit en opposition à l'insuline dans la régulation à court terme de la glycémie. Il est sécrété par les cellules α des îlots pancréatiques et agit pour favoriser la libération de glucose dans le sang. L'hypoglycémie est le principal stimulant de la sécrétion du glucagon, qui stimule ensuite la glycogénolyse, la lipolyse et la néoglucogenèse.

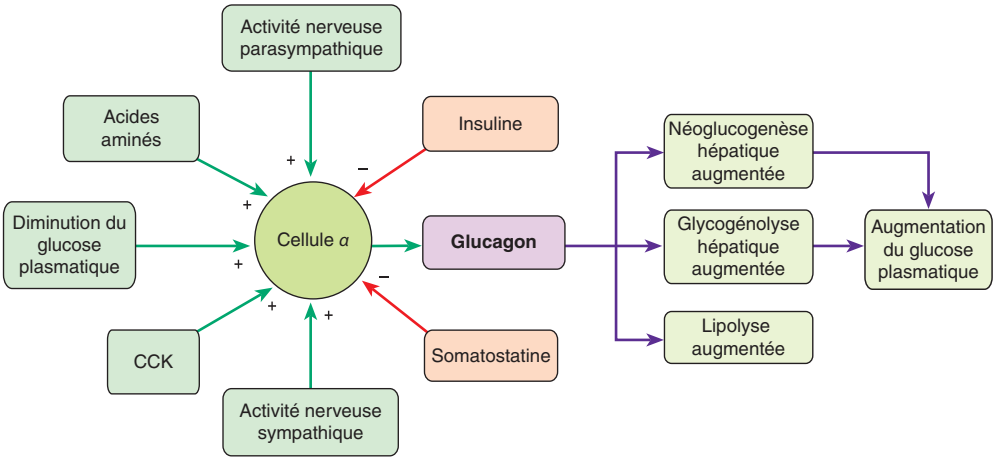


Figure 24.5 Résumé des principaux facteurs contrôlant la sécrétion du glucagon par les cellules α et les principales actions du glucagon sur le métabolisme. (+) : stimulation de la sécrétion ; (–) : inhibition de la sécrétion ; CCK : cholécystokinine.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

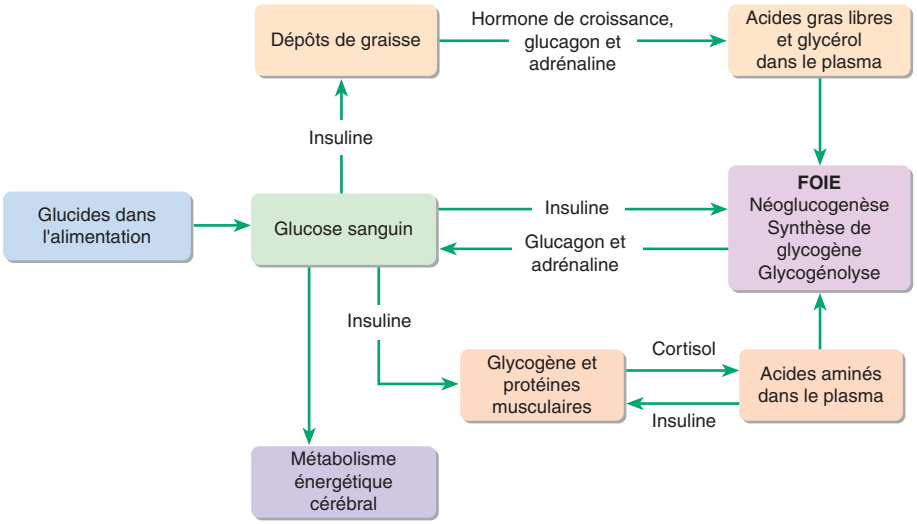


Figure 24.6 Aperçu de la régulation hormonale de la glycémie. Pendant l'état d'absorption, l'insuline favorise l'absorption du glucose par le foie, les muscles et le tissu adipeux. Dans l'état de post-absorption, les niveaux de glucose sont maintenus par la glycogénolyse dans le foie (qui est stimulée par le glucagon et l'adrénaline) et par la néoglucogenèse, qui est contrôlée par le cortisol et le glucagon. La lipolyse rend les acides gras disponibles pour l'oxydation, et ce processus est favorisé par l'hormone de croissance, le glucagon et l'adrénaline.

24.4 Autres hormones impliquées dans la régulation de la glycémie

L'insuline et le glucagon jouent un rôle central dans la régulation fine de la glycémie ; en effet, l'insuline est la seule hormone capable de faire baisser le glucose plasmatique, et le glucagon est l'hormone hyperglycémiante la plus importante. Néanmoins, un certain nombre d'autres agents contribuent également au maintien d'une glycémie stable, ainsi qu'à la mobilisation de glucose si nécessaire. Ces hormones comprennent les corticoïdes surrénaux, l'hormone de croissance, les catécholamines et les hormones thyroïdiennes. Les actions de tous ces régulateurs étant décrites en détail ailleurs (en particulier dans les chapitres 22 et 23), leurs effets sur la glycémie seront abordés seulement brièvement ici.

Rôle des hormones glucocorticoïdes dans la régulation de la glycémie

Les hormones corticosurrénaliennes sont des stéroïdes ; elles sont donc capables de traverser la membrane plasmique de leurs cellules cibles et de se lier à leurs récepteurs intracellulaires. Le complexe hormone-récepteur se lie ensuite de manière réversible avec l'ADN et fonctionne comme un activateur génique, stimulant la production d'ARNm approprié, comme décrit au chapitre 3. L'ARNm quitte ensuite le noyau pour favoriser la synthèse de protéines spécifiques par les ribosomes. Les hormones qui exercent leurs effets de cette manière ont tendance à avoir une durée d'action plutôt prolongée, avec un décalage entre le stimulus et l'effet. Les glucocorticoïdes, dont le cortisol est le plus important, ne jouent donc aucun rôle dans la régulation à court terme de la glycémie, contrairement à l'insuline et au glucagon, mais exercent une influence à plus long terme, notamment dans des conditions pathologiques où il y a un excès de stéroïdes.

Le principal rôle des glucocorticoïdes dans le métabolisme des glucides serait de maintenir les réserves de glycogène dans le foie (et dans une moindre mesure dans le cœur et le muscle squelettique). Ce faisant, ils ont un effet hyperglycémiant global et sont sécrétés en réponse à une chute de la glycémie. De plus, ils exercent une action anti-insuline dans les tissus périphériques, en particulier le tissu adipeux et lymphoïde, où ils inhibent l'absorption du glucose. En même temps, ils favorisent la libération d'acides gras libres par lipolyse, augmentant ainsi l'approvisionnement de ces substrats et réduisant l'utilisation du glucose par de nombreux tissus, épargnant de la sorte le glucose à l'usage du cerveau.

Les glucocorticoïdes favorisent la production de glycogène en stimulant la néoglucogenèse. Ils le font à la fois en augmentant la libération d'acides aminés à partir des protéines du muscle squelettique et en induisant la synthèse de protéines glycogéniques spécifiques par le foie (figure 24.6).

Rôle de l'hormone de croissance dans la régulation de la glycémie

Les actions de l'hormone de croissance sur le métabolisme du glucose deviennent significatives en période de jeûne ou de famine. Son effet global est comme un « anti-insuline », un agent d'épargne du glucose dont le rôle est de réduire l'absorption du glucose par le tissu musculaire en particulier, de stimuler la glycogénolyse hépatique et d'augmenter la dégradation du tissu adipeux. Ces actions fournissent des acides gras pour le métabolisme tout en augmentant la disponibilité du glucose pour une utilisation par le cerveau.

Rôle des hormones thyroïdiennes dans la régulation de la glycémie

Comme expliqué au chapitre 22, les effets des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme des glucides sont quelque peu complexes et dépendent des concentrations d'hormones circulantes. Tous les aspects du métabolisme du glucose semblent être améliorés par les hormones thyroïdiennes, y compris la glycogénolyse,

la néoglucogenèse et l'absorption par le tractus gastro-intestinal. Ces actions entraînent une augmentation de la glycémie. En même temps, cependant, les hormones thyroïdiennes augmentent le taux d'absorption du glucose par les cellules (en particulier les muscles) et augmentent le taux de glycogenèse insulinodépendante, effets qui tendront à réduire le glucose plasmatique. En général, de faibles concentrations d'hormones thyroïdiennes sont plutôt anaboliques et tendent à réduire la glycémie, alors que des doses plus élevées sont cataboliques et hyperglycémiantes.

Les hormones thyroïdiennes sont libérées en réponse à des stress de toutes sortes, y compris l'hypoglycémie et la famine. Dans de telles conditions, elles sont importantes, avec d'autres hormones (en particulier les catécholamines), pour assurer la mobilisation des réserves de glucose et pour que les tissus dépendants du glucose reçoivent un apport suffisant.

Rôle des catécholamines dans la régulation de la glycémie

Lorsque la glycémie chute en dessous de 4 mmol.l^{-1}, la sécrétion des catécholamines par la médullosurrénale augmente, de même que la production de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques. L'adrénaline et la noradrénaline agissent à côté des glucocorticoïdes, de la GH et du glucagon pour relever la glycémie pendant une période d'hypoglycémie et ménager la disponibilité du glucose pour le cerveau. En effet, les catécholamines deviennent très importantes à cet égard si la glycémie chute à de très bas niveaux ou si la sécrétion de glucagon est altérée.

L'adrénaline augmente la glycémie de deux façons. Elle le fait directement en stimulant la mobilisation du glucose à partir du glycogène hépatique (voir chapitre 45) et indirectement en augmentant le taux de sécrétion de glucagon et en inhibant la sécrétion d'insuline. Des concentrations élevées de noradrénaline inhibent également la sécrétion d'insuline (bien que de faibles concentrations la stimulent), de sorte que l'effet net de la stimulation sympathique généralisée est une stimulation de la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes et une dépression de la sécrétion d'insuline. Les catécholamines exercent une action lipolytique puissante sur le tissu adipeux, stimulant la dégradation des graisses par les lipases pour libérer les acides gras libres et le glycérol. Ces métabolites peuvent ensuite être utilisés de préférence au glucose par de nombreux tissus. Ces changements entraînent une élévation de la glycémie (figure 24.6). Une telle action des catécholamines explique probablement l'hyperglycémie caractéristique que l'on observe lors d'une lésion grave.

Résumé

Pendant les périodes prolongées de jeûne, des hormones hyperglycémiantes telles que le cortisol, les catécholamines, la GH et les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important. Leurs effets sont axés sur le maintien des réserves de glycogène, la stimulation de la néoglucogenèse et la mobilisation des acides gras et des protéines, fournissant d'autres substrats métaboliques pour les tissus capables de les utiliser et épargnant le glucose pour son utilisation par le SNC.

24.5 Régulation de la glycémie après un repas

Après avoir discuté des différentes hormones qui jouent un rôle dans la régulation et l'utilisation cellulaire du glucose dans l'organisme, il peut être utile d'examiner les modifications de la glycémie qui suivent l'ingestion d'un repas riche en glucose et pendant le jeûne. Immédiatement avant un repas, la glycémie est susceptible d'être relativement faible, d'environ 3–4 mmol.l^{-1}, et la concentration plasmatique d'insuline est faible. Cependant, les niveaux de glucagon et des autres hormones hyperglycémiantes sont élevés car le corps tente de conserver son glucose et de maintenir l'apport de glucose au cerveau. Si un repas riche en glucose est consommé et que le glucose est absorbé par le tractus gastro-intestinal, l'organisme est soumis à une charge en glucose et la glycémie augmente (voir figure 24.3).

Au cours des 90 minutes qui suivent un repas, on dit que le corps est dans un **état d'absorption du métabolisme** et la glycémie peut atteindre 7 ou 8 mmol.l^{-1}. Le moment exact et l'ampleur de l'augmentation dépendront toutefois de la forme des glucides ingérés, des proportions relatives des autres constituants du repas (graisses, protéines, etc.), de l'heure de la journée, etc. Environ 2 heures après le repas, la glycémie commence à baisser, car le glucose est utilisé par les cellules ou converti en ses formes stockées. En règle générale, environ 35 % du glucose ingéré sera oxydé, principalement par le cerveau et les tissus musculaires, tandis que les 65 % restants seront stockés. Le glucose est stocké surtout sous forme de glycogène, principalement dans le foie mais aussi dans les tissus rénaux, musculaires et autres. Si les réserves de glycogène deviennent saturées, le glucose supplémentaire est converti en acides gras et stocké dans les cellules graisseuses sous forme de triglycérides.

L'insuline est le principal régulateur des événements impliqués dans les changements de la glycémie dans la période qui suit un repas. L'insuline est sécrétée en réponse à l'augmentation initiale de la glycémie (voir figure 24.3). Elle provoque une chute du glucose plasmatique par les actions décrites précédemment, notamment une augmentation de l'absorption cellulaire du glucose, une stimulation de la production de glycogène et une réduction de la néoglucogenèse. Il y a aussi une diminution de la glycogénolyse, de la lipolyse et de la cétogenèse.

Dans les 3 à 4 heures suivant l'achèvement d'un repas, nous voyons l'apparition de processus par lesquels l'organisme se défend contre l'hypoglycémie. Ceux-ci sont appelés **effets contre-régulateurs** et, à ce moment, on dit que l'organisme est entré dans l'**état de post-absorption du métabolisme**. La glycémie est alors retombée à environ 4 mmol.l^{-1}, à un niveau un peu inférieur à la valeur normale du jeûne. La sécrétion d'insuline est alors faible et la sécrétion des hormones hyperglycémiantes augmente. Le glucagon est la plus importante de ces hormones. Il agit principalement sur le foie pour stimuler la dégradation du glycogène et la libération de glucose dans le sang. Le glucose stocké sous forme de glycogène dans d'autres tissus, tels que les muscles, ne peut pas être libéré dans le plasma mais est métabolisé directement par ces tissus, contribuant ainsi à maintenir la glycémie. Dans le même temps, en réponse aux glucocorticoïdes surrénaliens, les acides aminés sont mobilisés à partir du muscle et utilisés par le foie pour synthétiser du glucose *de novo* (néoglucogenèse).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Les catécholamines, la GH et le glucagon stimulent tous la lipolyse dans les cellules adipeuses. Les acides gras libres libérés peuvent être utilisés par le foie et les muscles comme substrat métabolique de préférence au glucose. Les corps cétoniques, produits dans le foie par le métabolisme des acides gras, fournissent une source d'énergie pour le muscle et, dans les longues périodes de jeûne, pour le cerveau. En raison des mécanismes de contre-régulation décrits ci-dessus, et résumés dans la figure 24.6, la glycémie chute rarement en dessous de 3 mmol.l^{-1} même pendant des périodes de jeûne assez prolongées.

Résumé

Dans la phase d'absorption du métabolisme (juste après un repas), la glycémie est élevée, les concentrations d'insuline sont élevées et la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes est inhibée. Pendant cette phase, les réserves de glycogène sont reconstituées et l'absorption de glucose et l'utilisation par les cellules sont élevées. Dans l'état de post-absorption (3 heures ou plus après un repas), des mécanismes de contre-régulation sont initiés. La sécrétion des hormones hyperglycémiantes est augmentée, entraînant une lipolyse (et, dans le cas d'un jeûne prolongé, de la néoglucogenèse), afin d'économiser du glucose pour son utilisation par le SNC.

24.6 Le manque d'insuline pancréatique entraîne le diabète sucré

Le **diabète sucré** est une affection qui survient lorsque l'absorption inadéquate du glucose par les cellules du corps conduit à un niveau élevé de glucose dans le sang (**hyperglycémie**). Il devrait être distingué du diabète insipide, qui est causé par un manque de vasopressine (ADH, voir chapitre 21). Dans ce chapitre, toute référence au diabète s'entend pour diabète sucré, qui est un trouble relativement courant, affectant environ 3,5 % de la population au Royaume-Uni (environ 5 % de la population en France [NdT]) et 422 millions de personnes dans le monde. Les membres des groupes ethniques africains, asiatiques et afro-antillais ont une incidence de diabète de plus de 6 %. Sa prévalence augmente avec l'âge et plus de 10 % des personnes de plus de 65 ans souffrent d'une forme de diabète sucré.

Un diagnostic de diabète est habituellement posé chez les patients dont la glycémie à jeun dépasse 7 mmol.l^{-1}. Ce diagnostic peut être confirmé par le **test oral de tolérance au glucose**, dans lequel un patient boit 300 ml d'une solution de glucose à 25 % (correspondant à un apport de 75 g de glucose). Des échantillons de sang sont prélevés avant l'ingestion du glucose et à des intervalles de 30 minutes après l'ingestion, et la concentration de glucose dans le plasma est mesurée. Chez un individu normal et en bonne santé, la glycémie redevient normale dans les 2 heures suivant l'ingestion d'une charge de glucose normale, tandis que chez les diabétiques, la glycémie dépasse 11 mmol.l^{-1} 2 heures après un repas (figure 24.7).

Le diabète sucré est un trouble métabolique qui peut résulter de troubles de la sécrétion d'insuline, ou de l'action de l'insuline, ou des deux. On distingue différentes formes de la maladie et les patients sont classés en fonction des caractéristiques de leur maladie. Le **diabète sucré de type 1** est un trouble auto-immun spécifique à un organe, caractérisé par la destruction de cellules β pancréatiques par des lymphocytes T cytotoxiques (LTC ; voir chapitre 26). L'activation des LTC déclenche la libération d'autres cytokines qui stimulent la prolifération des macrophages et des autoanticorps attirés par le site de l'inflammation. Cela exacerbe les processus destructifs et peut entraîner la mort du tissu des îlots de Langerhans. En conséquence, il y a une perte complète de sécrétion d'insuline. Les déclencheurs précis de cette réaction auto-immune restent flous, mais il existe des preuves qu'une infection virale ou une exposition à un agent chimique spécifique peut être responsable dans certains cas du déclenchement de l'activation initiale des LTC. La susceptibilité génétique peut également être un facteur. Ce type de diabète se développe normalement avant l'âge de 40 ans, et souvent beaucoup plus tôt. Parce que les diabétiques de type 1 produisent peu ou pas d'insuline, ils ont besoin d'un traitement quotidien avec de l'insuline exogène pour survivre. Pour cette raison, le diabète de type 1 était auparavant appelé diabète sucré insulinodépendant. Ce terme est rarement utilisé de nos jours parce que beaucoup de personnes atteintes du diabète de type 2 ont finalement besoin également d'insuline exogène.

Une deuxième forme de diabète sucré appelée **diabète sucré de type 2** est plus fréquente chez les personnes âgées et fortement liée à l'obésité, en particulier lorsque la graisse est déposée préférentiellement autour de l'abdomen (environ 80 % des personnes en surpoids). Dans cette forme de la maladie, il y a une réduction de la sécrétion d'insuline pancréatique et/ou un défaut croissant de réponse à l'insuline des tissus (c'est-à-dire une résistance à l'insuline). Le lien entre l'obésité et le diabète de type 2 est incertain, mais certaines études ont suggéré que les substances pro-inflammatoires libérées par les adipocytes abdominaux peuvent perturber la fonction des récepteurs à l'insuline et réduire ainsi leur sensibilité à l'insuline. D'autres incriminent l'hyperlipidémie comme une cause primaire. Il n'y a aucune preuve d'un

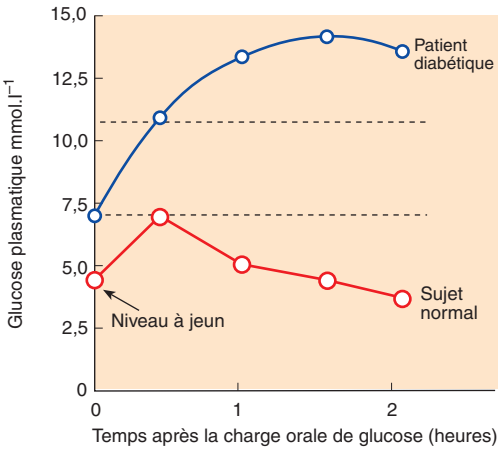


Figure 24.7 Modifications de la glycémie suite à une charge de glucose chez un patient diabétique par rapport à celles observées chez un sujet normal (« témoin »). La charge en glucose a été administrée au temps zéro. Les lignes pointillées montrent les niveaux de glycémie qui entraînent un diagnostic de diabète.

déclencheur viral pour le diabète de type 2, mais au moins 40 mutations génétiques sont liées à cette affection, et la concordance entre les paires de jumeaux génétiquement identiques est presque de 100 %. Bien que cette affection s'aggrave au fil du temps et que les patients doivent commencer un traitement à l'insuline, les diabétiques de type 2 peuvent souvent être pris en charge par une surveillance attentive, une régulation de leur alimentation, un exercice approprié et l'administration de médicaments hypoglycémiants oraux. Cette forme de la maladie était donc appelée auparavant diabète sucré non insulinodépendant.

D'autres formes plus rares de diabète sucré sont également observées. Celles-ci comprennent le diabète gestationnel (qui se résout souvent après l'accouchement – voir chapitre 49), le diabète induit par les médicaments, les anomalies génétiques des cellules β et le diabète résultant de maladies du pancréas exocrine.

Symptômes aigus du diabète sucré

Quelle que soit la cause ou quel que soit le type de la maladie, le résultat final est le même : la carence en insuline ou la résistance à l'insuline entraîne une hyperglycémie chronique. De plus, comme l'inhibition de la sécrétion de glucagon induite par l'hyperglycémie nécessite de l'insuline, il en résulte une sécrétion accrue de glucagon. Cela tend à exacerber les effets de la carence en insuline.

Le diabète incontrôlé s'accompagne des changements métaboliques suivants :

- une augmentation de la dégradation du glycogène ;
- une augmentation de la néoglucogenèse, qui entraîne une perte de poids lorsque les protéines du muscle squelettique sont cataboliséees pour former du glucose (ce qui, associé à l'augmentation de la dégradation du glycogène, contribue à l'hyperglycémie) ;
- une augmentation de la dégradation des graisses (lipolyse) avec une production accrue de corps cétoniques (acétoacétate et acide β-hydroxybutyrique).

Les symptômes classiques du diabète de type 1 résultent de ces modifications. Ils comprennent l'émission d'un volume accru d'urine (polyurie), une soif intense (polydipsie) et, dans de nombreux cas, une perte de poids. Les niveaux excessifs de glycémie conduisent à la saturation des transporteurs de glucose rénaux, de sorte que le glucose apparaît dans l'urine (**glycosurie**). La glycosurie induit une diurèse osmotique en réduisant la quantité d'eau réabsorbée dans la partie distale du néphron (d'où la polyurie – voir chapitre 39). Sans surprise, la perte excessive d'eau induit la soif. Une déshydratation importante n'est normalement pas une caractéristique du diabète de type 2, car l'ingestion d'eau compense habituellement la perte d'eau par l'urine. Une conséquence grave et potentiellement mortelle d'une glycémie élevée dans le diabète non contrôlé est l'acidocétose diabétique causée par l'augmentation de la production de corps cétoniques. Ces modifications et les conséquences désastreuses de l'absence de traitement la maladie sont résumées à la figure 24.8.

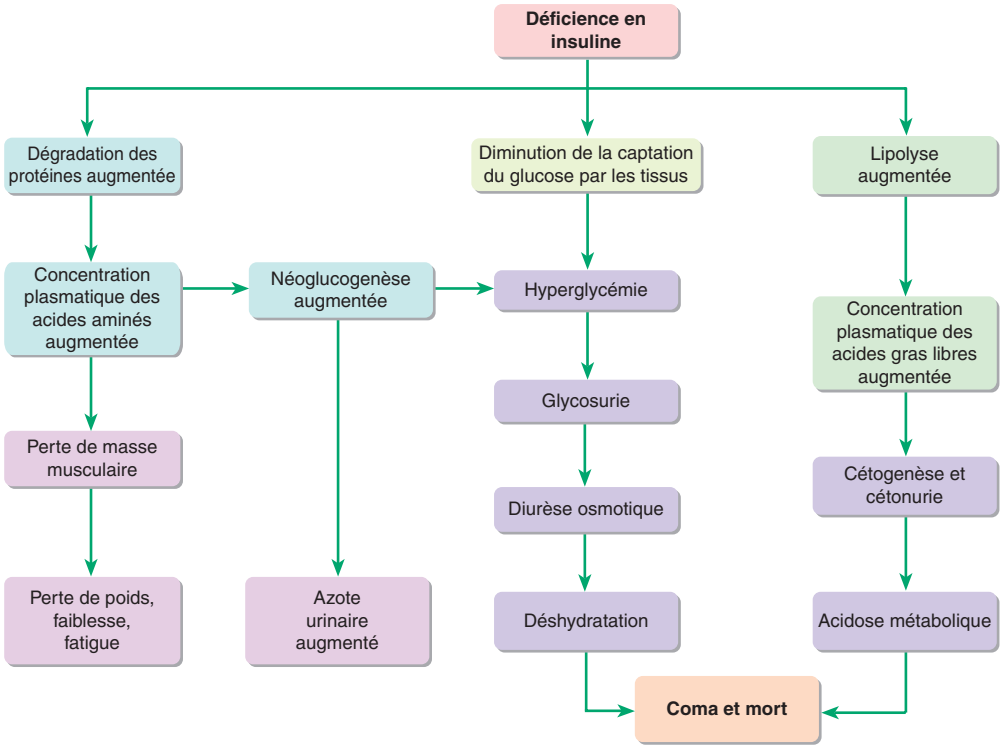


Figure 24.8 Organigramme montrant les conséquences métaboliques de la carence en insuline. Le manque d'insuline entraîne une hyperglycémie, une glycosurie et une diurèse osmotique conduisant à une déshydratation. Il augmente également la dégradation des triglycérides (lipolyse) pour fournir un carburant métabolique alternatif. Une augmentation de la production de corps cétoniques est associée à une augmentation de la lipolyse qui peut entraîner une acidocétose sévère (une forme d'acidose métabolique – voir chapitre 41). Lorsque les réserves de glucose sont épuisées, se produit une dégradation accrue des protéines musculaires pour la néoglucogenèse. Cela entraîne une perte de poids et une perte accrue d'azote dans l'urine. À moins d'un traitement rapide, la déshydratation et l'acidocétose mèneront au coma et, finalement, à la mort.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Conséquences d'une glycémie élevée chronique

Un certain nombre de problèmes chroniques sont associés au diabète et sont le résultat d'une hyperglycémie prolongée. Les tissus tels que les muscles et les graisses, qui dépendent de l'insuline pour l'absorption et l'utilisation du glucose, restent relativement peu affectés par des niveaux élevés de glucose plasmatique. Dans les tissus non insulinodépendants, cependant, l'absorption du glucose dépend uniquement du gradient de concentration du glucose entre le liquide extracellulaire et le liquide intracellulaire. L'hyperglycémie a tendance à conduire de grandes quantités de glucose à entrer dans les cellules, entraînant une surcharge de glucose. Sur de longues périodes, cette surcharge peut provoquer des altérations des tissus affectés. Ces modifications peuvent résulter d'une augmentation de la glycosylation des protéines ou de l'accumulation de sorbitol dans les cellules, comme décrit dans le paragraphe 24.2 et montré dans la figure 24.1.

Les problèmes chroniques les plus fréquents associés aux deux types de diabète sont les modifications du cristallin, les modifications dégénératives de la rétine (**rétinopathie**) et des nerfs périphériques (**neuropathie périphérique**), l'épaississement de la membrane de filtration glomérulaire du néphron (néphropathie), les lésions vasculaires (micro- et macroangiopathie) qui augmentent les risques de maladie vasculaire périphérique, de maladie cardiovasculaire et d'infections cutanées chroniques. L'incidence des complications liées au diabète et à l'hyperglycémie chronique est extrêmement élevée. Par exemple, 30 % des patients diagnostiqués avant l'âge de 30 ans pourront développer une rétinopathie, 40 % développeront une néphropathie, 40 % développeront des neuropathies et 50 % des hommes souffriront de dysfonction érectile ou d'impuissance. On estime que le diabète provoque la mort prématurée d'environ 20 000 personnes par an au Royaume-Uni (32 000 personnes en France [NdT]). Un exemple de rétinopathie est présenté à la figure 24.9. On y voit de petites hémorragies caractéristiques sur la rétine atteinte qui sont complètement absentes de la rétine saine. D'autres exemples de conséquences d'une hyperglycémie chronique sont illustrés à la figure 24.10. La figure 24.10a montre un ulcère du pied résultant d'une neuropathie diabétique avec perte de sensation, associée à une mauvaise cicatrisation. La figure 24.10b fournit une comparaison entre une artère saine et celle d'un patient souffrant d'hyperglycémie chronique.

Prise en charge du diabète sucré

Un contrôle strict de la glycémie peut retarder l'apparition et réduire la gravité de nombreuses complications du diabète ; un contrôle parallèle de la pression artérielle, des lipides sanguins et

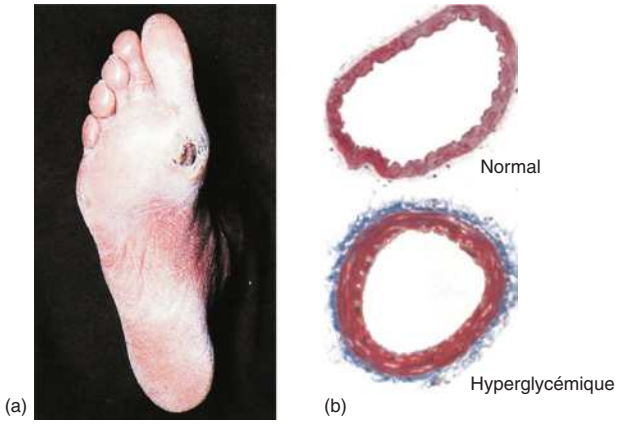


Figure 24.10 (a) Ulcère du pied résultant d'une neuropathie diabétique. La position au-dessus de la tête du premier métatarsien est typique. (b) Coupe montrant une artère mésentérique de rat normale (en haut) et une coupe similaire prélevée sur un animal souffrant d'hyperglycémie chronique (en bas). Noter l'épaississement de la paroi du vaisseau. (Source : (a), planche 11.10 de J. Laycock, P. Wise (1996) *Essential endocrinology*, 3rd ed., Oxford Medical Publications, Oxford. (b), fig. 1 de K. Sachidanandam et al. (2009) *American Journal of Physiology Regulation Integration and Comparative Physiology* 296, R952–959.)

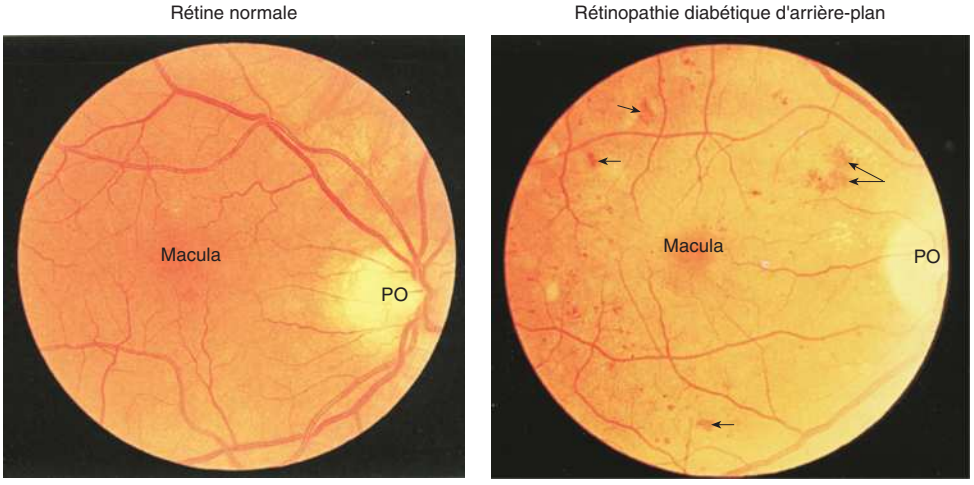


Figure 24.9 Comparaison entre une rétine normale (à gauche) et celle d'un diabétique. La rétine diabétique présente un grand nombre de petites lésions rouges résultant d'hémorragies mineures. Les plus gros agrégats ont été indiqués avec des flèches. « Arrière-plan » est un terme signifiant que la rétinopathie n'est pas une menace directe pour la vision. PO : papille optique. (Source : planches 1 et 2 de J.G.G. Ledingham, D.A. Warrell (eds) (2000) *Concise Oxford textbook of medicine*, Oxford University Press, Oxford.)

du poids peut encore améliorer les perspectives. Les diabétiques de type 1 ne produisent pas d'insuline et doivent donc être traités avec une hormone exogène. La stratégie de traitement est conçue pour imiter le plus possible la sécrétion d'insuline endogène. Un certain nombre de types d'insuline (insuline humaine, porcine ou bovine génétiquement modifiée) et un régime quotidien spécifique sont utilisés pour y parvenir. Des analogues de l'insuline à courte, intermédiaire ou longue durée d'action, ainsi que des mélanges de ceux-ci, peuvent être utilisés pour obtenir un contrôle glycémique optimal pour un patient individuel. Les injections en bolus sont largement utilisées, mais les pompes à insuline sont également utilisées, avec succès par certains patients.

De nombreuses personnes atteintes de diabète de type 2 sont capables de maintenir un contrôle glycémique adéquat sans insuline exogène (bien que la détérioration de leur état puisse finalement nécessiter un traitement par insuline). Ces patients peuvent faire face à leur affection grâce à une alimentation soignée et à l'utilisation de médicaments hypoglycémiants oraux. Un certain nombre de ces médicaments sont disponibles, notamment les sulfonylurées, les biguanides, les thiazolidinediones (TZD) ou les glitazones, les régulateurs postprandiaux (*post-prandial glucose regulators* [PPGR]) tels que les inhibiteurs de glucosidase, les incrétines mimétiques et les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (gliptines). Les **sulfonylurées** ont été utilisées dans le traitement du diabète pendant de nombreuses années. Elles agissent en stimulant les cellules restantes des îlots pour qu'elles secrètent de l'insuline et en réduisant également la néoglucogenèse et la glycogénolyse par le foie. Des exemples comprennent le tolbutamide, le chlopropamide, le glibenclamide, le gliclazide, le glipizide et des médicaments plus récents tels que le natéglinide. Tous les sécrétagogues de l'insuline s'appuient sur l'existence de cellules d'îlots saines. Les **biguanides** tels que la metformine et les **thiazolidinediones** (ou **glitazones**) tels que la rosiglitazone et la pioglitazone agissent en augmentant la sensibilité des récepteurs à l'insuline de l'organisme, et augmentent ainsi le transport du glucose dans les cellules musculaires et hépatiques.

Les **médicaments régulateurs du glucose postprandial** (PPGR) tels que l'acarbose, inhibiteur des glucosidases (Glucobay® ou Glucor®), peuvent aider à maintenir le contrôle glycémique du diabète de type 2, car ils inhibent les enzymes qui dégradent les glucides complexes dans l'intestin et retardent ainsi l'absorption du glucose après un repas.

Les médicaments qui imitent l'action des incrétines peuvent également contribuer à améliorer l'activité de l'insuline endogène résiduelle dans le diabète de type 2. Des exemples de ces agents comprennent l'exénatide (Byetta®) et le liraglutide (Victoza®), qui interagissent avec le récepteur GLP-1 mais sont plus stables sur le plan métabolique. Ces médicaments réduisent l'appétit et aident à perdre du poids. L'exénatide est souvent prescrit pour les patients obèses (indice de masse corporelle > 35 $kg.m^{-2}$).

Enfin, les **inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4** (**DPP-4**) peuvent être utiles dans la prise en charge du diabète de type 2. La DPP-4 est une enzyme qui dégrade rapidement GLP-1 (incrétine naturelle) dans le corps. Les médicaments qui inhibent cette enzyme prolongent donc la demi-vie du GLP-1 et maximisent ainsi les effets de l'insuline. Les exemples comprennent la sitagliptine, la vildagliptine, la saxagliptine et l'alogliptine.

Surveillance du contrôle glycémique chez les patients diabétiques

Afin de surveiller les fluctuations à court terme de la glycémie et de déterminer le régime d'insuline le plus approprié, les diabétiques sont habitués à mesurer leur glycémie jusqu'à plusieurs fois par jour. Cependant, compte tenu des problèmes associés à la glycémie chroniquement élevée, il est également important de surveiller la glycémie à long terme chez les personnes diabétiques. Cela a été rendu possible par des mesures de la concentration sanguine d'**hémoglobine glycosylée** (HbA1). L'hémoglobine (Hb) est glycosylée par un processus non enzymatique à un taux proportionnel au niveau moyen de glycémie, de sorte que, si la durée de vie des globules rouges d'une personne est normale, la concentration d'Hb glycosylée fournit une indication de la concentration moyenne de glucose dans le sang au cours des 60 derniers jours (la moitié de la durée de vie moyenne d'un globule rouge – voir chapitre 25). Bien que l'HbA1 totale soit parfois mesurée, la mesure la plus utilisée dans la surveillance des diabétiques est celle de l'HbA1c, qui est produite par glycosylation de la valine N-terminale de la chaîne β de l'hémoglobine (voir chapitre 25). Les individus normoglycémiques possédant une réponse normale à l'insuline ont une valeur d'HbA1c comprise entre 3,5 et 5,5 % (ou 15–37 $mmol.mol^{-1}$). Les diabétiques visent généralement des valeurs inférieures à 6,5 % (48 $mmol.mol^{-1}$), qui témoignent d'un bon contrôle à long terme de la glycémie. Les valeurs présentées dans le tableau 24.1 montrent comment la concentration moyenne de glucose sanguin influence le taux mesuré d'HbA1c. Les valeurs d'HbA1c sont données en pourcentage de l'Hb totale et en $mmol.mol^{-1}$.

Chez certains patients, comme les enfants, les femmes enceintes et ceux présentant une érythropoïèse anormale ou une pathologie des globules rouges, il n'est pas approprié d'utiliser les mesures d'HbA1c comme indicateur de la régulation de la glycémie. Dans de tels cas, l'albumine glyquée (dans laquelle la fraction fructosamine de la protéine est glyquée) peut être utilisée comme mesure alternative. Elle est moins précise que l'HbA1c et ne reflète généralement que le niveau moyen de glucose plasmatique au cours des 2 semaines précédentes.

Au cours des dernières années, on a mis au point des dispositifs de mesure continus qui permettent de surveiller la glycémie 24 heures sur 24. En combinaison avec une pompe à insuline, ces capteurs permettent d'administrer des quantités variables d'insuline tout au long de la journée pour répondre aux besoins de chaque individu. Des dispositifs commerciaux pour de tels systèmes de surveillance du glucose en boucle fermée sont maintenant disponibles.

Tableau 24.1 Relation entre la glycémie et la glycosylation de l'hémoglobine

Glucose sanguin ($mmol.l^{-1}$)	HbA1c (en % de l'Hb totale)	HbA1c ($mmol.mol^{-1}$)
18	13	119
13	10	86
10	8	64
8	7	53
5	5	31

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Conséquences de l'hypoglycémie

L'**hypoglycémie** est définie comme une glycémie inférieure à 2,5 mmol.l^{-1}. Elle peut avoir un certain nombre de causes, y compris une surdose d'insuline chez les diabétiques, une tumeur insulinosécrétante des cellules des îlots, un manque de GH ou de cortisol, une maladie hépatique sévère, un exercice très intense ou des défauts héréditaires des enzymes néoglucogéniques. Les conséquences de l'hypoglycémie se répartissent en deux catégories : celles associées à l'activation du système nerveux autonome et celles provoquées par une altération de la fonction cérébrale.

Un épisode hypoglycémique est souvent annoncé par une sensation de faim relayée par le système nerveux parasympathique. Plus tard, des symptômes d'activation sympathique sont observés comme la tachycardie, la transpiration, la pâleur et l'anxiété. Parce que le cerveau dépend du glucose comme source d'énergie principale, l'hypoglycémie provoque également des symptômes liés à une altération de la fonction cérébrale : maux de tête, difficulté à résoudre des problèmes, confusion, irritabilité, convulsions et finalement coma. L'hypoglycémie représente une urgence aiguë, et dès que ces symptômes apparaissent, le traitement consiste à ingérer des hydrates de carbone (par exemple sous forme de comprimés de glucose ou du glucogel). Si cela n'est pas possible, une solution de glucose peut être administrée par voie intraveineuse. Alternativement, le glucagon peut être administré par injection intramusculaire ou sous-cutanée. Si la glycémie chute en dessous de 1 mmol.l^{-1}, il peut y avoir des lésions neuronales irréversibles et le patient peut mourir.

Résumé

Un manque d'insuline ou une insensibilité des tissus à l'insuline entraîne le diabète sucré. Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui entraîne la destruction des cellules β pancréatiques, tandis que le diabète de type 2 se caractérise par une diminution de la sécrétion d'insuline et une perte de sensibilité à l'insuline. Le diabète entraîne une perte du contrôle glycémique. L'hyperglycémie aiguë provoque des symptômes tels que la soif, la polyurie, la glycosurie et, dans les cas extrêmes, une acidocétose. La glycémie chroniquement élevée entraîne des lésions microvasculaires, une neuropathie périphérique, une néphropathie et une rétinopathie. Le diabète de type 1 doit être traité avec de l'insuline exogène, alors que le diabète de type 2 peut être contrôlé par une gestion prudente du régime alimentaire et l'utilisation de médicaments hypoglycémiants oraux.

Une glycémie inférieure à 2,5 mmol.l^{-1} (hypoglycémie) peut être causée par divers facteurs, y compris un surdosage d'insuline chez les diabétiques. C'est une urgence aiguë caractérisée par une tachycardie, une sudation accrue, la pâleur, l'anxiété et l'altération de la fonction cérébrale. Dès que ces symptômes apparaissent, le traitement consiste à ingérer des hydrates de carbone (par exemple sous forme de comprimés de glucose ou de glucogel).

Liste des termes et concepts clés

Devenir global du glucose dans l'organisme

- Le glucose est un substrat métabolique essentiel, en particulier pour le système nerveux central.
- Le glucose plasmatique (glycémie) est étroitement régulé entre 4 et 8 mmol.l^{-1}.
- L'insuline, le glucagon, les glucocorticoïdes, les catécholamines, la GH et les hormones thyroïdiennes contribuent tous à la régulation de la glycémie.
- Toutes ces hormones, à l'exception de l'insuline, sont hyperglycémiantes dans leurs actions.
- La glycémie est déterminée par l'équilibre entre l'absorption intestinale, le stockage et la synthèse par le foie et l'absorption par d'autres tissus.
- Le glucose peut être stocké sous forme de glycogène, en particulier dans le foie.
- Le glucose peut être synthétisé à partir de précurseurs non glucidiques, principalement dans le foie. C'est ce qu'on appelle la néoglucogenèse.

Rôle de l'insuline dans la régulation de la glycémie

- L'insuline est synthétisée par les cellules β des îlots pancréatiques. C'est la seule hormone avec une action hypoglycémiante.
- Elle est principalement sécrétée en réponse à une augmentation de la glycémie et des acides aminés.
- L'insuline stimule l'absorption et l'utilisation du glucose par les cellules (en particulier le foie, la graisse et le muscle squelettique), provoquant ainsi une chute de la glycémie.
- Elle stimule la synthèse du glycogène et des protéines.

Rôle du glucagon dans la régulation de la glycémie

- Le glucagon est l'hormone hyperglycémiante la plus puissante, agissant comme l'antagoniste de l'insuline.
- Il est sécrété par les cellules α des îlots pancréatiques en réponse à l'hypoglycémie et agit pour favoriser la libération de glucose dans le sang.
- Le glucagon stimule la glycogénolyse, la lipolyse et la néoglucogenèse.

Rôle des autres hormones dans la régulation de la glycémie

- D'autres hormones hyperglycémiantes comprennent le cortisol, les catécholamines, la GH et les hormones thyroïdiennes.
- Ces hormones deviennent importantes pendant les périodes prolongées de jeûne.
- Leurs effets sont axés sur le maintien des réserves de glycogène, la stimulation de la néoglucogenèse, et la mobilisation des acides gras et des protéines.
- De cette manière, d'autres substrats métaboliques sont disponibles pour les tissus capables de les utiliser et le glucose est utilisé pour les tissus qui en dépendent, notamment le cerveau.

Régulation de la glycémie après un repas

- Dans la phase d'absorption du métabolisme (juste après un repas), la glycémie est élevée, les concentrations d'insuline sont élevées et les hormones hyperglycémiantes sont inhibées.
- Pendant cette phase, les réserves de glycogène sont reconstituées et l'absorption de glucose et son utilisation par les cellules sont élevées.
- Dans l'état de post-absorption (de 3 heures environ après un repas jusqu'à la prochaine prise de nourriture), les niveaux d'hormones hyperglycémiantes sont augmentés, et la mobilisation des graisses (et, dans le jeûne prolongé, des protéines) est augmentée afin que le glucose soit utilisé par le SNC.

Diabète sucré

- Un manque d'insuline ou une insensibilité des tissus à l'insuline entraîne le diabète sucré.
- Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune qui provoque la destruction des cellules β pancréatiques. Il doit être traité avec de l'insuline exogène.
- Le diabète de type 2 se caractérise par une diminution de la sécrétion d'insuline et une perte de sensibilité à l'insuline des tissus. Il peut être contrôlé par une gestion attentive de l'alimentation et l'utilisation de médicaments hypoglycémiants oraux.
- Le diabète non traité entraîne une perte de contrôle glycémique. L'hyperglycémie aiguë provoque des symptômes tels que la soif, la polyurie, la glycosurie et, dans les cas extrêmes, l'acidocétose.
- La glycémie chroniquement élevée entraîne des lésions microvasculaires, une neuropathie périphérique, une néphropathie et une rétinopathie.
- L'hypoglycémie (glucose plasmatique inférieur à 2,5 mmol.l^{-1}) entraîne une tachycardie, une transpiration accrue, de la pâleur, une confusion mentale et, finalement, un coma.

Lectures recommandées

Ganong, W.F., 2012. Physiologie médicale, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.
Holt, R.I.G., Hanley, N.A., 2012. Essential endocrinology and diabetes. Wiley Blackwell, Oxford.
Lecerf, J.-M., 2016. Nutrition préventive et thérapeutique. Elsevier Masson, Paris.
Monnier, L., 2014. Diabétologie, 2e éd. Elsevier Masson, Paris.
Silbernagl, S., 2015. Atlas de poche de physiopathologie, 3e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.
Wass, V., Owen, K. (Eds.), 2014. Oxford handbook of endocrinology and diabetes. 3rd edn. Oxford University Press, Oxford.
Widmaier, E.P., 2013. Physiologie humaine Vander, 6e éd. Maloine, Paris.

Articles de revue

Borge, P.D., Moibi, J., Greene, S.R., Trucco, M., Young, R.A., Gao, Z., Wolf, B.A., 2002. Insulin receptor signaling and sarco/endoplasmic reticulum calcium ATPase in β-cells. Diabetes **51** (Suppl. 3), S427. 3.
Cryer, P.E., 2005. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure and its component syndromes in diabetes. Diabetes **54**, 3592–3601.
Rorsman, P., Braun, M., 2013. Regulation of insulin secretion in human pancreatic islets. Annual Review of Physiology **75**, 155–179. https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183754

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 25

Les propriétés du sang

Sommaire

25.1 Introduction 375
25.2 Caractéristiques physiques et chimiques du plasma 376
25.3 Éléments figurés du sang 377
25.4 Hématopoïèse – formation des cellules sanguines 381
25.5 Métabolisme du fer 386
25.6 Transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone par le sang 388
25.7 Les principaux désordres liés aux globules rouges et blancs 394
25.8 Mécanismes de l'hémostase 396
25.9 Transfusions sanguines et système ABO des groupes sanguins 403

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les principaux rôles du sang et de ses principaux constituants
- Les caractéristiques physiques et chimiques du plasma
- L'hématocrite
- Le rôle des globules rouges, des globules blancs et des plaquettes
- L'origine des cellules sanguines – hématopoïèse
- Les principales caractéristiques du métabolisme du fer et son rôle dans la formation de l'hémoglobine
- Le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone par les globules rouges
- Quelques maladies majeures du sang – anémie, leucémie et thrombocytopénie
- La coagulation du sang (hémostase), la rétraction du caillot et la dissolution
- Les groupes sanguins et leur importance dans les transfusions sanguines

25.1 Introduction

Le sang est un véhicule vital de communication entre les tissus des organismes multicellulaires. Ses principales fonctions sont les suivantes :

- le transport de l'oxygène des poumons vers les autres tissus du corps et du dioxyde de carbone des tissus vers les poumons ;
- le maintien de l'équilibre ionique dans l'organisme ;
- l'apport des nutriments de l'intestin vers les tissus ;
- le transport des déchets du métabolisme de leurs sites de production vers leurs sites d'élimination ;
- le transport des hormones des glandes endocrines vers leurs tissus cibles ;
- la protection du corps contre les organismes étrangers.

Le sang se compose d'un liquide appelé **plasma** dans lequel sont suspendus les éléments dits figurés – les **globules rouges** (érythrocytes), les **globules blancs** (leucocytes) et les **plaquettes** (thrombocytes). Il est possible de mettre en évidence ces éléments de la suspension en centrifugeant un échantillon de sang total dans un tube à essai à environ 2 000 × g pendant 5 à 10 minutes. Après centrifugation, les globules rouges plus lourds sont entraînés au fond du tube tandis que le plasma reste au-dessus d'eux comme un liquide jaune pâle clair (figure 25.1). Une fine couche de globules blancs et de plaquettes (la couche leucoplaquettaire) sépare l'amas de globules rouges du plasma.

Le volume sanguin circulant est d'environ 7 à 8 % du poids corporel, de sorte que, pour un homme de 70 kg, le volume sanguin est d'environ 5 litres, mais pour un nouveau-né pesant 3,2 kg, le volume sanguin n'est que de 250 ml – un point important à retenir lorsqu'on considère la perte de sang et la transfusion pour un petit bébé. À tout moment, en supposant un volume de sang de 5 litres, environ 0,6 litre se trouve dans les poumons, environ 3 litres dans la circulation veineuse systémique et les 1,4 litres restants dans le cœur, les artères systémiques, les artérioles et les capillaires (voir figure 30.6).

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

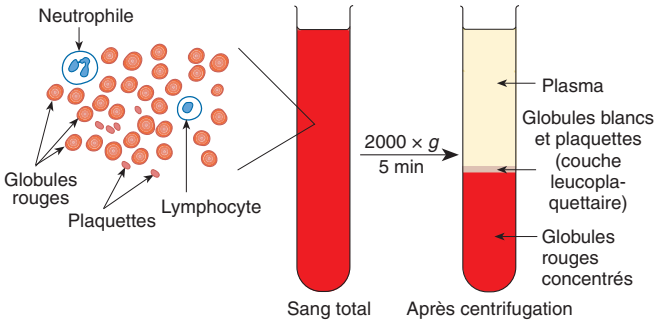


Figure 25.1 Séparation du sang en cellules et plasma par centrifugation. À gauche est présentée une vue schématique de l'aspect de sang total montrant des globules rouges, des leucocytes et des plaquettes. Le côté droit montre la séparation du sang en un liquide pâle (plasma) et une couche rouge foncé (globules rouges concentrés). Entre les deux est la couche leucoplaquettaire (une couche mince composée de globules blancs et de plaquettes).

Résumé

Le sang se compose de plasma, de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes. Véritable véhicule de communication entre les tissus, il sert à transporter les gaz respiratoires, les nutriments, les hormones et les déchets dans tout l'organisme.

25.2 Caractéristiques physiques et chimiques du plasma

Le volume sanguin total et le volume plasmatique peuvent être mesurés en utilisant les techniques de dilution décrites au chapitre 3. Les adultes normaux ont 35 à 45 ml de plasma par kg de poids corporel ; le volume plasmatique est donc de 2,8 à 3,0 litres chez les hommes et d'environ 2,4 litres chez femmes. Le plasma représente environ 4 % du poids corporel chez les deux sexes. Il se compose de 95 % d'eau, les 5 % restants étant constitués par des substances variées, en solution et en suspension. Celles-ci comprennent des ions minéraux (par exemple sodium, potassium, calcium et chlorure), de petites molécules organiques (par exemple acides aminés, acides gras et glucose) et des protéines plasmatiques (par exemple albumine). Des valeurs typiques pour un certain nombre de constituants importants du plasma sont données dans le tableau 25.1.

Les principaux constituants du plasma sont normalement présents à des concentrations à peu près constantes. Ceux-ci comprennent les ions inorganiques et les protéines plasmatiques. Cependant, le plasma contient également un certain nombre de substances qui sont en transit entre différentes cellules du corps et peuvent être présentes à des concentrations variables en fonction de leur taux d'élimination ou de production en provenance de divers organes. De telles substances comprennent des enzymes, des hormones, des vitamines, des produits de digestion (par exemple du glucose) et des produits dissous destinés à être excrétés.

La composition du plasma est normalement maintenue dans des limites biologiquement sûres par divers mécanismes homéostasiques. Cependant, cet équilibre peut être perturbé par divers troubles, en particulier ceux impliquant les reins, le foie, les poumons, le système cardiovasculaire ou les glandes endocrines. Pour cette raison, une analyse précise des concentrations plasmatiques d'une foule de variables peut fournir des informations diagnostiques importantes sur la fonction de nombreux organes. Dans l'insuffisance rénale aiguë, par exemple, les concentrations plasmatiques d'urée, de créatine et de potassium sont toutes élevées, tandis que les concentrations de calcium et de bicarbonate sont inférieures à la normale, tout comme le pH plasmatique (indiquant une **acidose** – voir chapitre 39).

Constituants ioniques du plasma

Le principal cation inorganique du plasma est le sodium (voir tableau 25.1), qui a une concentration de 140 à 145 mmol.l^{-1}. Les ions potassium, calcium, magnésium et hydrogène sont en beaucoup plus petites quantités. Le chlorure est l'anion principal du plasma (environ 100 mmol.l^{-1}). L'électroneutralité est obtenue par la présence d'autres anions, y compris le bicarbonate, les phosphates, les sulfates, les protéines et divers anions organiques.

La régulation des composants ioniques du plasma permet de maintenir à la fois son osmolalité (280-300 mOsm par kg d'eau) et son pH (7,35–7,45) dans les limites physiologiques. Des informations supplémentaires concernant les mécanismes homéostasiques responsables de la régulation du pH, du volume et de l'osmolalité du plasma sont données aux chapitres 39 à 41.

Protéines plasmatiques

Il existe un grand nombre de protéines différentes dans le plasma, mais les principales protéines peuvent être divisées en trois catégories principales : les albumines, les globulines et les facteurs de coagulation (notamment le fibrinogène et la prothrombine). Chez les individus en bonne santé, les protéines plasmatiques représentent 7 à 9 % du plasma en poids.

Les **albumines** sont les plus petites et les plus abondantes, représentant environ 60 % des protéines plasmatiques totales. Ce sont des protéines de transport des lipides et des hormones stéroïdiennes synthétisées par le foie. Elles sont également importantes dans l'équilibre hydrique du corps, car elles fournissent la majeure partie de la pression osmotique colloïdale (la **pression oncotique**) qui régule le passage de l'eau et des solutés à travers les parois des capillaires (voir chapitre 31). De nombreux médicaments (tels que la **warfarine** et les sulfamides) se lient à l'albumine, ce qui affecte leur concentration libre dans le plasma.

Les **globulines** représentent environ 40 % des protéines plasmatiques totales et peuvent être subdivisées en **alpha (α)**, **bêta (β)** et **gamma (γ) globulines**. Les α- et β-globulines sont fabriquées dans le foie et transportent des lipides et des vitamines liposolubles dans le sang. Les γ-globulines sont des anticorps produits par les lymphocytes en réponse à l'exposition à des antigènes (agents étrangers dans le corps qui provoquent la formation d'anticorps spécifiques). Elles sont cruciales dans la défense de l'organisme contre l'infection (voir chapitre 26).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 25.1 Valeurs de référence pour les constituants principaux du plasma (valeur moyenne donnée avec la gamme normale entre parenthèses)

Constituant	Quantité	Unités	Remarques
Eau	945 (930–950)	$g.l^{-1}$	
Bicarbonate	25 (18–32)	$mmol.l^{-1}$	Important pour le transport de CO_2 et le tamponnage des ions H^+
Chlorure	103 (95–105)	$mmol.l^{-1}$	Le principal anion extracellulaire
Phosphate inorganique	1,0 (0,7–1,25)	$mmol.l^{-1}$	
Calcium	2,5 (2,1–2,6)	$mmol.l^{-1}$	C'est le calcium total ; le calcium ionisé est environ 1,25 $mmol.l^{-1}$
Magnésium	0,8 (0,7–1,0)	$mmol.l^{-1}$	
Potassium	4,0 (3,8–5,0)	$mmol.l^{-1}$	
Sodium	144 (136–148)	$mmol.l^{-1}$	Le principal cation extracellulaire
Ions hydrogène (pH)	40 (38–44) (pH 7,35–7,42)	$mmol.l^{-1}$	1 $nmol.l^{-1} = 10^{-9}$ $mol.l^{-1}$
Glucose	4,5 (2,9–4,8)	$mmol.l^{-1}$	Cette valeur est pour un sujet à jeun. Le glucose est la principale source d'énergie métabolique – en particulier pour le SNC
Cholestérol	5,2 (3–6,5)	$mmol.l^{-1}$	
Urée	5,0 (3,0–6,5)	$mmol.l^{-1}$	Produit de déchet du métabolisme azoté
Osmolalité	290 (285–295)	$mOsmol.kg^{-1}$	
Acides gras (totaux)	3,0 (1,0–5,0)	$g.l^{-1}$	Les acides gras sont principalement présents sous forme d'esters (glycérides, phosphatides, etc.). Seulement 10 % environ sont présents sous forme libre
Protéines totales	75–85	$g.l^{-1}$	
Albumine	45 (35–50)	$g.l^{-1}$	Protéine principale du plasma ; se lie aux hormones et aux acides gras
α-globulines	7	$g.l^{-1}$	Transporte les lipides et les vitamines lipidiques solubles
β-globulines	8,5	$g.l^{-1}$	Transporte les lipides et les vitamines lipidiques solubles
γ-globulines	10,6 (5–15)	$g.l^{-1}$	Immunoglobulines (anticorps)
Fibrinogène	3	$g.l^{-1}$	Facteur de la coagulation (facteur I)
Prothrombine	1	$g.l^{-1}$	Facteur de la coagulation (facteur II)
Transferrine	2,4	$g.l^{-1}$	Transporte le fer

Note : Les valeurs sont des moyennes avec la plage normale entre parenthèses. Noter que, même chez un sujet sain, il existe une variation individuelle considérable.

Le **fibrinogène** est un facteur de coagulation important produit par le foie (voir paragraphe 25.8). Il représente environ 2 à 4 % des protéines plasmatiques totales et est généralement regroupé avec les globulines.

Résumé

Le plasma est une solution aqueuse constituée de protéines, d'ions minéraux, de petites molécules organiques et d'un certain nombre de substances en transit entre les tissus (par exemple des produits de digestion). Les principales protéines plasmatiques sont les albumines, les α-, β- et γ-globulines et les facteurs de coagulation.

25.3 Éléments figurés du sang

Les éléments figurés du sang comprennent les globules rouges, cinq classes distinctes de globules blancs (reconnues en fonction de leur morphologie et des réactions de coloration) et les plaquettes. Parmi ceux-ci, les globules rouges sont de loin les plus nombreux (figure 25.2). Le tableau 25.2 énumère les composants cellulaires et leurs concentrations dans le sang total.

Hématocrite

L'**hématocrite** décrit la proportion du volume sanguin total occupée par les érythrocytes (globules rouges). Pour n'importe quel échantillon de sang, l'hématocrite peut être obtenu en centrifugeant un petit volume de sang dans un tube capillaire jusqu'à ce que les composants cellulaires se tassent au fond du tube (voir figure 25.1). En mesurant la hauteur de la colonne de globules rouges par rapport à la hauteur totale de la colonne de sang et en corrigeant par le plasma qui reste piégé entre les globules rouges concentrés, il est possible de déterminer le volume occupé par les globules rouges concentrés en pourcentage du volume sanguin total. Chez les hommes adultes, l'hématocrite moyen ainsi

déterminé à partir d'un échantillon de sang veineux est d'environ 0,47 litre de globules rouges par litre de sang total (0,4–0,54), tandis qu'il est plus proche de 0,42 chez les femmes (0,37–0,47). Cependant, le rapport des cellules au plasma n'est pas uniforme dans tout le corps. Dans les capillaires, les artérioles et d'autres petits vaisseaux, il est plus bas que dans les artères et les grandes veines en raison de l'**écoulement axial** des cellules sanguines dans les vaisseaux (voir chapitre 30). En effet, quand le sang s'écoule dans un vaisseau, les globules rouges ont tendance à rester près de l'axe central plutôt que près de la paroi du vaisseau. Dans les grands vaisseaux, le rapport entre la surface de la paroi et le volume est plus petit que dans les très petits vaisseaux, ce qui fait que les grands vaisseaux contiennent plus de cellules par unité de volume de sang. La **viscosité** du sang (c'est-à-dire sa résistance à l'écoulement) augmente progressivement quand l'hématocrite augmente.

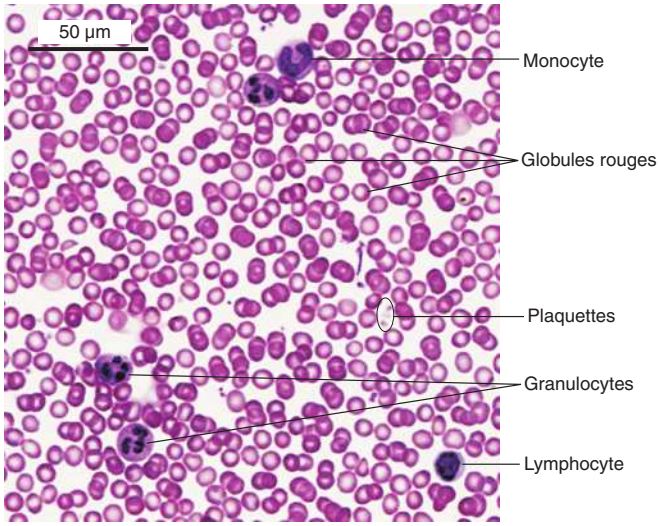


Figure 25.2 Frottis de sang coloré. Le champ de vision montre un grand nombre de globules rouges (érythrocytes) colorés ici en pourpre avec un centre pâle. Sont également présents un monocyte (identifié par sa grande taille et son noyau indenté), plusieurs granulocytes, un lymphocyte et quelques plaquettes. La taille des différentes cellules peut être appréciée à partir de celle des globules rouges, qui ont un diamètre d'environ 7 à 8 µm. (Coloration de Leishman.)

Globules rouges

Les globules rouges (également appelés **érythrocytes**) sont les types cellulaires les plus nombreux dans le sang – chaque litre de sang normal contenant 4,5–6,5 × 10^{12} globules rouges. Leur principale fonction est de transporter les gaz respiratoires, oxygène et dioxyde de carbone, dans l'organisme. Les globules rouges sont de petits disques circulaires biconcaves de 7 à 8 µm de diamètre, ne possédant pas de noyau (figures 25.2 à 25.4). Ils sont très minces et souples et peuvent se faufiler à travers l'ouverture étroite des capillaires, dont le diamètre interne est de seulement 5 à 8 µm. Leur forme donne aux globules rouges un rapport surface/volume important qui favorise un échange efficace des gaz (voir paragraphe 25.6). Dans un érythrocyte mature, le constituant protéique principal du cytoplasme est l'**hémoglobine**, une protéine liant l'oxygène, qui est synthétisée par les précurseurs des globules rouges dans la moelle osseuse.

Tableau 25.2 Les éléments cellulaires du sang total

Type cellulaire	Site de production	Nombre de cellules (par litre)	Commentaires et fonction
Érythrocytes (globules rouges)	Moelle osseuse	5 × 10^{12} (homme) 4,5 × 10^{12} (femme)	Transport de l'O_2 et du CO_2
Leucocytes (formule)		7 × 10^9	
Granulocytes			
Neutrophiles	Moelle osseuse	5,0 × 10^9 (40–75 %)	Phagocytes – ingèrent les bactéries et autres particules étrangères
Éosinophiles	Moelle osseuse	100 × 10^6 (1–6 %)	Se rassemblent autour des sites d'inflammation – ont des propriétés antihistaminiques Très courte durée de vie dans le sang
Basophiles	Moelle osseuse	40 × 10^6 (< 1 %)	Impliqués dans l'inflammation ; produisent de l'histamine et de l'héparine
Agranulocytes			
Monocytes	Moelle osseuse	0,4 × 10^9 (2–10 %)	Phagocytes, deviennent des macrophages quand ils migrent dans les tissus
Lymphocytes	Moelle osseuse, tissu lymphoïde, thymus, rate	1,5 × 10^9 (20–45 %)	Production d'anticorps (lymphocytes B) ; immunité à médiation cellulaire (lymphocytes T)
Plaquettes	Moelle osseuse	250 × 10^9	S'agrègent sur les sites de lésions et initient l'hémostase

Note : Ce sont les valeurs moyennes qui sont données, mais elles sont sujettes à des variations individuelles considérables. Les pourcentages approximatifs des différents types de leucocytes (formule sanguine) sont donnés après leur nombre absolu par litre (numération).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

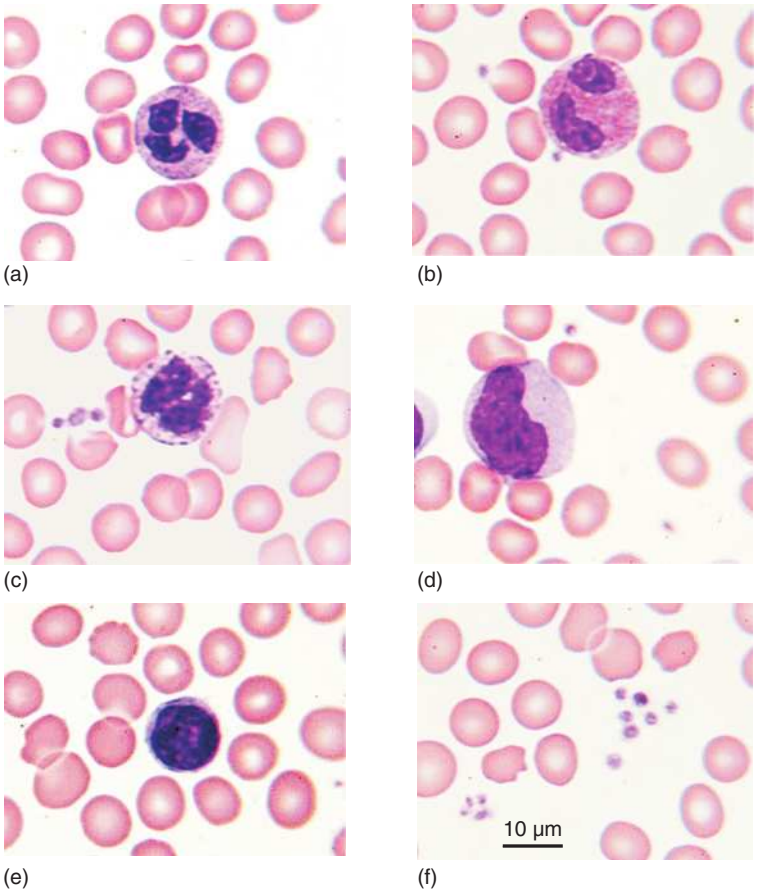


Figure 25.3 Apparence des principaux types de cellules sanguines après coloration : (a) Un neutrophile dans un ensemble de globules rouges – noter son noyau lobé caractéristique –; (b) un éosinophile qui a un noyau bilobé et des granules de coloration rouge dans son cytoplasme; (c) un basophile – noter les granules bleus fortement colorés dans le cytoplasme qui rendent difficile la visualisation du noyau –; (d) un monocyte – noter son noyau indenté proéminent et la grande taille du corps cellulaire (20–25 µm); (e) un lymphocyte identifié par son noyau proéminent et son cytoplasme mince; (f) un ensemble de globules rouges et un groupe de plaquettes – noter le granulomère à coloration dense que l'on peut discerner dans plusieurs des plaquettes à droite.

Globules blancs ou leucocytes

Les leucocytes sont généralement plus gros que les globules rouges, ils possèdent un noyau et ils sont présents en plus petit nombre – le sang normal contient environ 7×10^9 globules blancs l^{-1} (voir tableau 25.2). Ces cellules ont un rôle essentiel dans la protection du corps contre les maladies – elles sont les unités mobiles du système immunitaire du corps, transportées rapidement vers des zones spécifiques d'infection et d'inflammation pour constituer une puissante défense contre les organismes étrangers. Elles possèdent plusieurs caractéristiques qui améliorent leur efficacité dans la défense de l'organisme. Elles sont capables de traverser les parois des capillaires et d'entrer dans les espaces tissulaires en fonction des besoins locaux. Ce processus est appelé **diapédèse**. Une fois dans les espaces tissulaires, les leucocytes (en particulier les granulocytes) ont la capacité de se déplacer à travers les tissus par un mouvement amiboïde à des vitesses allant jusqu'à 40 µm par minute. Ils sont attirés par les sites d'infection ou d'inflammation par des signaux chimiques spécifiques (un processus appelé **chimiotaxie**). Pour plus d'informations concernant le rôle des globules blancs dans le système immunitaire, voir le chapitre 26.

Comme indiqué dans la figure 25.3, il existe trois grandes catégories de globules blancs :

1. les **granulocytes** (également appelés **leucocytes polymorphonucléaires** parce que leurs noyaux sont divisés en lobes ou en segments);
2. les **monocytes** (macrophages);
3. les **lymphocytes**.

Les monocytes et les lymphocytes sont parfois appelés collectivement **agranulocytes** ou **leucocytes mononucléaires**.

Bien que tous les globules blancs soient concernés par la défense des tissus contre les agents pathogènes, chaque classe de cellules a un rôle différent à jouer. Considérons d'abord les granulocytes, qui représentent environ 70 % du nombre total de globules blancs dans le sang. Ceux-ci sont classés comme neutrophiles, éosinophiles ou basophiles, selon leurs réactions de coloration.

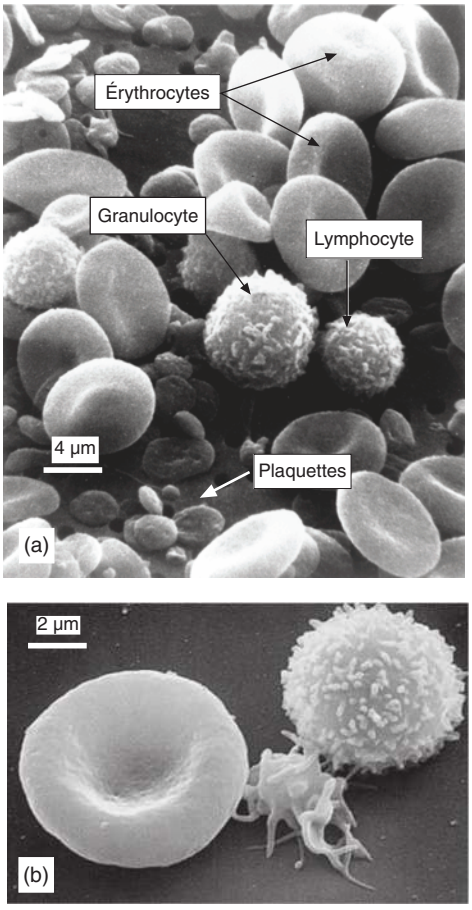


Figure 25.4 Micrographies électroniques à balayage de cellules sanguines et de plaquettes. (a) Une vue d'un champ de globules rouges comprenant un granulocyte, qui se distingue du lymphocyte adjacent par sa plus grande taille. Les deux ont une apparence rugueuse, contrairement à la surface lisse des globules rouges (érythrocytes) et des plaquettes. (b) Un globule rouge (à gauche), une plaquette activée (au centre) et un granulocyte (à droite). Noter la forme biconcave prononcée du globule rouge, qui maximise la surface pour l'échange de gaz. Barres d'échelle : 4 µm (a), 2 µm (b). (Remerciements au National Cancer Institute, États-Unis.)

Les **neutrophiles** sont de loin les plus nombreux des granulocytes. Ils sont ainsi nommés parce que leur cytoplasme ne se colore pas avec de l'éosine ou des colorants basophiles tels que le bleu de méthylène. Ils ont un diamètre de 12 à 15 µm avec un noyau de 2 à 5 lobes reliés entre eux par de minces segments de chromatine (voir figure 25.3a, d). Ce sont des phagocytes qui se forment dans la moelle osseuse. Sous leur forme adulte, ils sont libérés dans la circulation, où ils restent pendant 6 à 12 heures avant d'entrer dans les espaces intercellulaires par diapédèse ; ils restent là pendant quelques jours, ingérant et détruisant toute bactérie envahissante. Les enzymes dans les granules cytoplasmiques sont capables de digérer les particules phagocytées. Cette action des neutrophiles constitue la première ligne de défense contre l'infection. Ils subissent finalement une apoptose (mort cellulaire préprogrammée – voir chapitre 51), et leurs débris sont récupérés par les phagocytes tissulaires et digérés.

Les **éosinophiles** sont appelés ainsi parce que leurs granules se colorent en rouge en présence du colorant éosine (voir figure 25.3b). Comme les neutrophiles et les basophiles, ils se forment dans la moelle osseuse avant d'être libérés dans le sang, où ils ne survivent que pendant 12 à 20 heures. Ils ont un diamètre de 12 à 15 µm avec un noyau bilobé caractéristique. Normalement, ils ne représentent qu'environ 1 à 5 % du nombre total de globules blancs chez les adultes, mais chez les personnes souffrant d'allergies telles que l'asthme ou le rhume des foins, leur population augmente considérablement. Ces cellules ont des propriétés antihistaminiques et se rassemblent autour des sites d'inflammation ; elles combattent aussi les infestations de vers.

Les **basophiles** ont un diamètre de 12 à 15 µm et leur cytoplasme possède des granules fortement colorés par des colorants basiques comme le bleu de méthylène, comme le montre la figure 25.3c. Ils ont un noyau segmenté qui est souvent difficile à voir parmi les granules fortement colorés. Ils sont les moins communs des granulocytes et représentent seulement environ 0,5 % de la population de globules blancs. Comme les autres granulocytes, ils se forment dans la moelle osseuse avant d'être libérés dans le sang. Ils sécrètent de l'histamine et sont responsables de certains phénomènes associés aux réactions immunologiques, tels que la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins entraînant un œdème local. Les basophiles sécrètent le contenu de leurs granules lorsqu'ils sont stimulés par de nombreux facteurs comme les antigènes liés à l'immunoglobuline E (IgE) et diverses cytokines.

Les **monocytes** sont plus grands que les autres classes de globules blancs, avec un diamètre de 15 à 20 µm. Leurs noyaux proéminents sont indentés, comme le montre la figure 25.3d. Ils sont formés dans la moelle osseuse où ils mûrissent avant d'être libérés dans la circulation. En l'espace de 2 jours, ils ont migré vers des tissus tels que la rate, le foie, les poumons et les **ganglions lymphatiques**, où ils deviennent matures pour devenir des **macrophages**. Ces cellules ont une longue durée de vie et résident dans les tissus pendant des mois. Elles agissent de la même manière que les neutrophiles, ingérant des bactéries et d'autres grosses particules. Elles participent également aux réponses immunitaires en présentant des antigènes afin qu'ils soient reconnus par les lymphocytes T.

Les **lymphocytes** représentent environ 25 % de la population totale de globules blancs chez les adultes (bien qu'ils soient beaucoup plus nombreux chez les enfants). Les petits lymphocytes de 6 à 12 µm sont caractérisés par un noyau sphérique fortement coloré entouré d'une fine couche de cytoplasme (voir figure 25.3e). Les lymphocytes sont classés en **lymphocytes B**, qui mûrissent dans les tissus lymphoïdes (les ganglions lymphatiques, les amygdales et la rate, et dans une moindre mesure dans la moelle osseuse), et les **lymphocytes T**, qui mûrissent dans le thymus. Les deux types ne peuvent pas être distingués dans un frottis sanguin normal, mais peuvent être identifiés par la présence de marqueurs cellulaires spécifiques. Les gros lymphocytes ont des diamètres allant jusqu'à 20 µm avec un noyau excentrique et un cytoplasme étendu. Ce sont des **cellules B** activées (également appelées **plasmocytes**). Les cellules B ont une durée de vie très courte dans la circulation (quelques heures), mais les cellules T peuvent survivre

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

pendant 200 jours ou plus. Toutes deux ont un rôle important à jouer dans la protection de l'organisme contre l'infection, soit en produisant des **anticorps** (cellules B), soit en participant à des réponses immunitaires à médiation cellulaire (cellules T). Les fonctions des lymphocytes sont traitées plus en détail au chapitre 26.

Plaquettes (thrombocytes)

Les plaquettes jouent un rôle important dans le contrôle des saignements (hémostase – voir paragraphe 25.8) et dans le maintien de l'intégrité de l'endothélium vasculaire. Ce ne sont pas des cellules à proprement parler mais des fragments de cellules qui se forment dans la moelle osseuse en se développant à partir du cytoplasme de grandes cellules (35–150 µm) appelées **mégacaryocytes**. Elles apparaissent dans les frottis sanguins normaux sous forme de petites particules densément colorées (voir figure 25.3f). Le sang normal contient 150–400 $\times 10^9$ plaquettes l^{-1}. Elles ont une durée de vie dans le sang d'environ 10 jours.

Les plaquettes ont un diamètre de 2 à 4 µm et ne possèdent normalement pas de noyau. Les plaquettes non stimulées ont une forme discoïde (voir figure 25.4a). La région externe est faiblement colorée par les colorants et s'appelle le **hyalomère**. Le hyalomère contient des filaments d'actine qui fournissent l'appareil contractile pour la formation des **filopodes** (les petites projections cellulaires que l'on peut voir dans la figure 25.4b). Les filopodes sont impliqués dans l'agrégation plaquettaire et la rétraction des caillots. La région interne des plaquettes, appelée **granulomère**, se colore fortement avec les colorants basophiles. Comme son nom l'indique, cette région contient des granules de structure similaire à celle des grandes vésicules à noyau dense des cellules sécrétoires, dont la sécrétion est régulée de manière similaire.

Les plaquettes possèdent trois types de granules différents :

1. les granules alpha contenant des protéines dont les facteurs de croissance dérivés des plaquettes et les protéines impliquées dans la formation et la dissolution des caillots sanguins, parmi lesquels les facteurs V et XII, le fibrinogène et le facteur von Willebrand (voir paragraphe 25.8) ;
2. les granules delta, qui contiennent du calcium, de l'ADP, de l'ATP et de la sérotonine (5-hydroxytryptamine) ;
3. les granules lambda, qui semblent être homologues aux lysosomes et contiennent des enzymes hydrolytiques.

Résumé

Les éléments figurés du sang comprennent les érythrocytes, cinq types de leucocytes et les plaquettes. Ils peuvent être séparés du plasma par centrifugation. Les globules rouges se tassent au fond du tube, les globules blancs et les plaquettes formant une mince ligne au-dessus d'eux. L'hématocrite peut être mesuré de cette manière.

Les globules rouges sont de petits disques biconcaves non nucléés dont la fonction est de transporter l'oxygène et le dioxyde de carbone entre les poumons et les tissus. Ils contiennent l'hémoglobine, la protéine liant l'oxygène. Les globules blancs (leucocytes) sont moins nombreux que les globules rouges, mais jouent un rôle crucial dans la médiation des réponses immunitaires de l'organisme. Les plaquettes (thrombocytes) jouent un rôle essentiel dans la coagulation sanguine (hémostase) et sont des fragments cellulaires issus des mégacaryocytes de la moelle osseuse.

25.4 Hématopoïèse – formation des cellules sanguines

Les cellules sanguines matures ont une durée de vie relativement courte et doivent donc être renouvelées en permanence. Le processus par lequel de nouvelles cellules sanguines sont formées s'appelle l'**hématopoïèse** et le tissu dans lequel cela se produit s'appelle le **tissu hématopoïétique**. Le terme d'**érythropoïèse** désigne la formation d'érythrocytes (globules rouges) ; la **leucopoïèse** désigne la formation de leucocytes (globules blancs), et la **thrombopoïèse** est le nom donné à la formation des plaquettes (thrombocytes). Le nombre de cellules nécessaires est assez étonnant : environ 250 milliards (25×10^{10}) de globules rouges nouvellement formés sont nécessaires chaque jour pour remplacer ceux qui sont sénescents ou sont morts. Au moins 20 milliards (20×10^9) de globules blancs et environ 25 milliards (25×10^9) de plaquettes sont également nécessaires chaque jour. Pour garder ces grands chiffres en perspective, rappelons qu'en 20 divisions, une seule cellule peut donner naissance à plus d'un million de cellules filles (1 048 576 pour être précis).

Les cellules sanguines proviennent de la moelle osseuse

Dans les embryons précoces, les cellules sanguines proviennent du mésoderme du sac vitellin, mais à mesure que le développement progresse, le foie et la rate agissent comme un tissu hématopoïétique. À partir du deuxième mois de gestation, la moelle osseuse devient de plus en plus importante, devenant le principal site d'hématopoïèse après la naissance. Il existe deux types de moelle osseuse : la **moelle osseuse rouge**, qui est le siège de l'hématopoïèse, et la **moelle osseuse jaune**, qui contient un grand nombre d'adipocytes (cellules graisseuses). L'organisation cellulaire de la moelle osseuse rouge est représentée à la figure 25.5.

Chez les nouveau-nés et les jeunes enfants, toute la moelle osseuse est rouge, mais à mesure qu'ils grandissent, la proportion de moelle osseuse rouge devient progressivement plus petite à mesure que les adipocytes s'infiltrent dans la cavité médullaire des os longs pour former de la moelle jaune. Chez les adultes, les sites de l'hématopoïèse sont la moelle osseuse des extrémités des os longs (en particulier l'humérus et le fémur) et les os plats : le bassin, les côtes, le sternum, les vertèbres, les clavicules, les omoplates et le crâne. Néanmoins, la masse totale de la moelle osseuse rouge chez les adultes est importante : environ 1,5 kg, soit de 3,5 à 3,6 % du poids corporel total. De plus, la moelle jaune peut être reconvertie en moelle rouge si les circonstances l'exigent (par exemple après une hémorragie sévère).

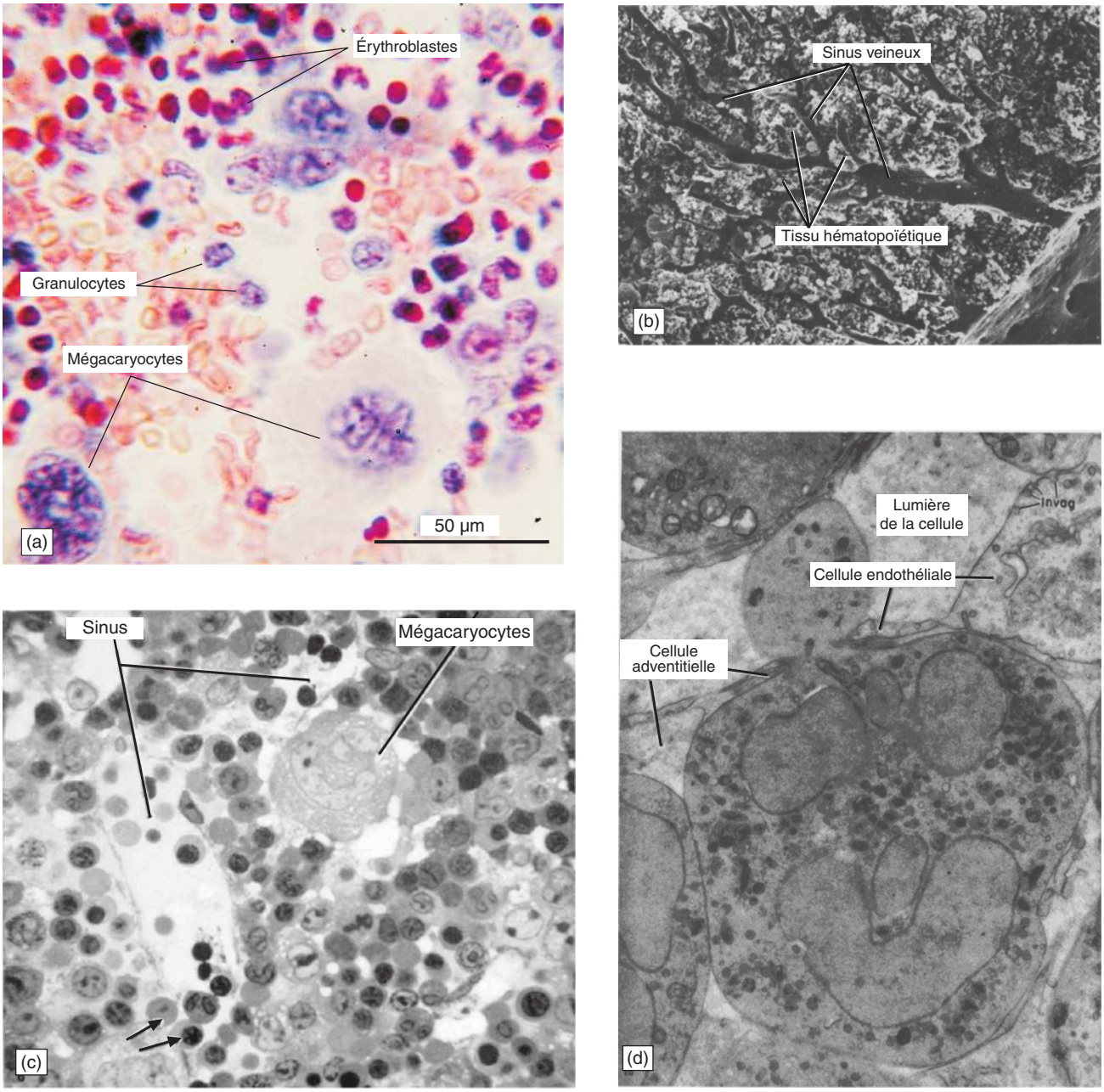


Figure 25.5 Structure fine de la moelle osseuse. Le panneau (a) montre une coupe typique de la moelle rouge – noter les grands mégacaryocytes faiblement colorés et les grosses cellules adipeuses (adipocytes). Les cellules érythroïdes (d'apparence rouge foncé) sont beaucoup plus communes que les autres types cellulaires et ont tendance à se regrouper. Une colonie de granulocytes peut être observée en haut à droite. Le panneau (b) est une micrographie électronique à balayage de la moelle osseuse, montrant les cordons du tissu hématopoïétique et la ramification des sinus veineux. Une veine est visible en bas à droite, montrant les ouvertures de drainage des sinus veineux plus petits. Le panneau (c) est une micrographie électronique de transmission de la moelle osseuse montrant les sinus veineux à paroi mince, un mégacaryocyte adjacent à un sinus veineux et, en bas à gauche, un réticulocyte et un érythroblaste entrant dans le sinus (flèches). Le panneau (d) est une micrographie électronique à transmission montrant le passage d'un granulocyte à partir d'un cordon hématopoïétique dans la lumière d'un sinus veineux. (Compilé à partir d'une image originale (a) et (b–d), L. Weiss (1976) *Anatomical Record* 186, 161–84, planches 8 et 18.)

La moelle osseuse est entièrement entourée d'os, et de petites artères doivent pénétrer dans l'enveloppe osseuse pour approvisionner la moelle en sang. Les petites branches artérielles communiquent directement avec les sinus veineux, qui sont des vaisseaux à parois minces de 50 à 75 µm de diamètre (c'est-à-dire qu'il n'y a pas de réseau capillaire intermédiaire). Comme le montre la figure 25.5b, les sinus se ramifient et s'unissent ensemble (anastomose) pour former un réseau irrégulier. Leurs parois consistent en une simple couche de cellules endothéliales aplaties recouvertes de fibroblastes appelés **cellules adventitielles**, dont les

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

prolongements font partie du **stroma** qui soutient le tissu hématopoïétique (voir figure 25.5c, d). Les veines drainant la moelle courent ensemble avec le réseau artériel.

Le tissu hématopoïétique lui-même se trouve entre les sinus, sous forme de cordons irréguliers, comme le montre la figure 25.5a. Néanmoins, les cellules ne sont pas distribuées complètement au hasard. Les mégacaryocytes se trouvent près de la surface adventitielle des sinus (indiqués par la flèche noire dans la figure 25.5c) et recouvrent les ouvertures entre les cellules endothéliales à travers lesquelles ils libèrent les plaquettes dans la circulation. Les érythrocytes se développent en association avec des macrophages proches de la paroi des sinus avant d'être délivrés à la circulation. Les granulocytes sont produits dans des colonies plus éloignées des sinus, tandis que les lymphocytes ont tendance à se développer en groupes entourant les petites artères. La production de toutes les cellules sanguines a lieu à l'extérieur de la circulation sanguine elle-même et, à mesure qu'elles mûrissent, les cellules nouvellement formées entrent dans la circulation par un processus appelé **diapédèse** (voir figures 25.5d et 25.6). Il est rare que des cellules précurseurs apparaissent dans le sang.

Les cellules souches donnent naissance à toutes les cellules sanguines

Bien que le sang contienne de nombreuses cellules différentes avec des fonctions très variées, celles-ci sont finalement générées dans la moelle osseuse à partir d'une petite population de **cellules souches hématopoïétiques** pluripotentes (voir encadré 4.1 pour plus de détails sur les cellules souches). Au cours de la croissance ou de la régénération, la plupart des cellules souches hématopoïétiques s'autorenouvellent et se divisent symétriquement pour produire deux copies identiques d'elles-mêmes. Cette propriété d'autorenouvellement est exploitée en thérapie dans la greffe de moelle osseuse. Une fois la croissance terminée, l'autorenouvellement des cellules souches est réalisé par chaque cellule mère subissant une division cellulaire asymétrique dans laquelle les deux cellules filles ont des destins physiologiques différents : l'une est une copie complète de la cellule souche originale, tandis que l'autre est destinée à se différencier en une cellule progénitrice hémopoïétique qui est multipotente. Les cellules progénitrices forment alors les lignées qui donnent naissance aux différents types de cellules sanguines à travers une série de divisions cellulaires, comme indiqué dans la figure 25.6.

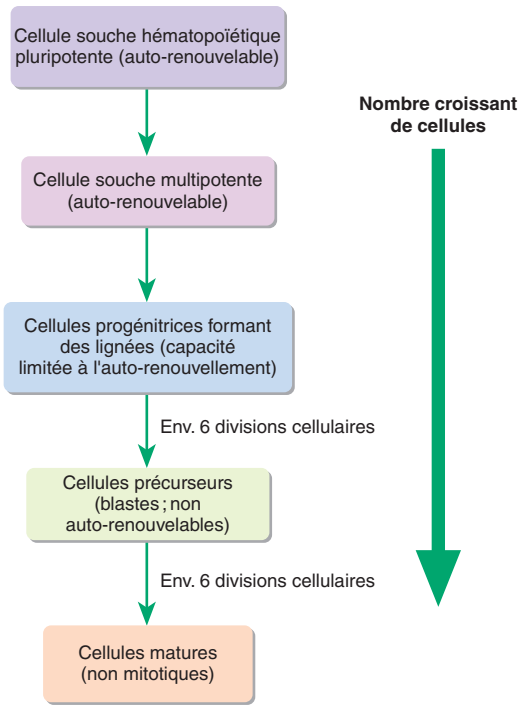


Figure 25.6 Aperçu des principales étapes de la différenciation cellulaire au cours de l'hématopoïèse. Au fur et à mesure que les cellules progressent à travers les étapes du développement, elles se spécialisent pour former un type spécifique de cellules sanguines.

La formation des différents types de cellules sanguines est contrôlée par des **facteurs de croissance hématopoïétiques** qui proviennent de diverses sources, y compris du tissu conjonctif de la moelle osseuse, du foie, des reins et des globules blancs. Ces facteurs de croissance sont des molécules de signalisation locales appelées cytokines qui sont complétées par deux hormones : l'**érythropoïétine** (EPO) et la **thrombopoïétine** (TPO). Presque toutes les cytokines hématopoïétiques sont des interleukines (par exemple IL-2, IL-3, etc.) ou des facteurs stimulant les colonies (*colony stimulating factors* [CSF] qui favorisent la croissance de types spécifiques de cellules sanguines en culture). Comme le montre la figure 25.7, les cellules souches hématopoïétiques donnent lieu à deux types principaux de cellules progénitrices : les **cellules progénitrices myéloïdes communes** et les **cellules progénitrices lymphoïdes communes**. Ces cellules progénitrices donnent naissance à diverses **cellules précurseurs** qui deviennent « engagées » dans la formation d'un ou de plusieurs types de cellules sanguines. Les cellules souches myéloïdes restent à l'intérieur de la moelle osseuse et génèrent des cellules précurseurs qui se différencient pour former les érythrocytes, les granulocytes, les monocytes et les mégacaryocytes. Les cellules lymphoïdes indifférenciées migrent vers les ganglions lymphatiques, la rate et le thymus, où elles mûrissent pour devenir des lymphocytes B ou T. Les origines de chaque type de cellules sanguines sont décrites à la figure 25.7.

L'érythropoïèse est contrôlée par l'hormone érythropoïétine

Chaque litre de sang contient environ 5 billions (5×10^{12}) d'érythrocytes, bien que ce nombre varie en fonction de l'âge, du sexe et de l'état de santé de l'individu. Comme la plupart des globules rouges entrent dans la circulation sous forme de réticulocytes, le taux de production de globules rouges est indiqué par le nombre relatif de réticulocytes dans la circulation (normalement 1–1,5 %). Pour maintenir une masse constante de globules rouges, le taux d'érythropoïèse doit être étroitement adapté à l'exigence de nouveaux globules rouges dans la circulation. Cette régulation est réalisée par l'érythropoïétine (EPO), une hormone glycoprotéique sécrétée principalement par les reins (probablement par les cellules endothéliales des capillaires péritubulaires).

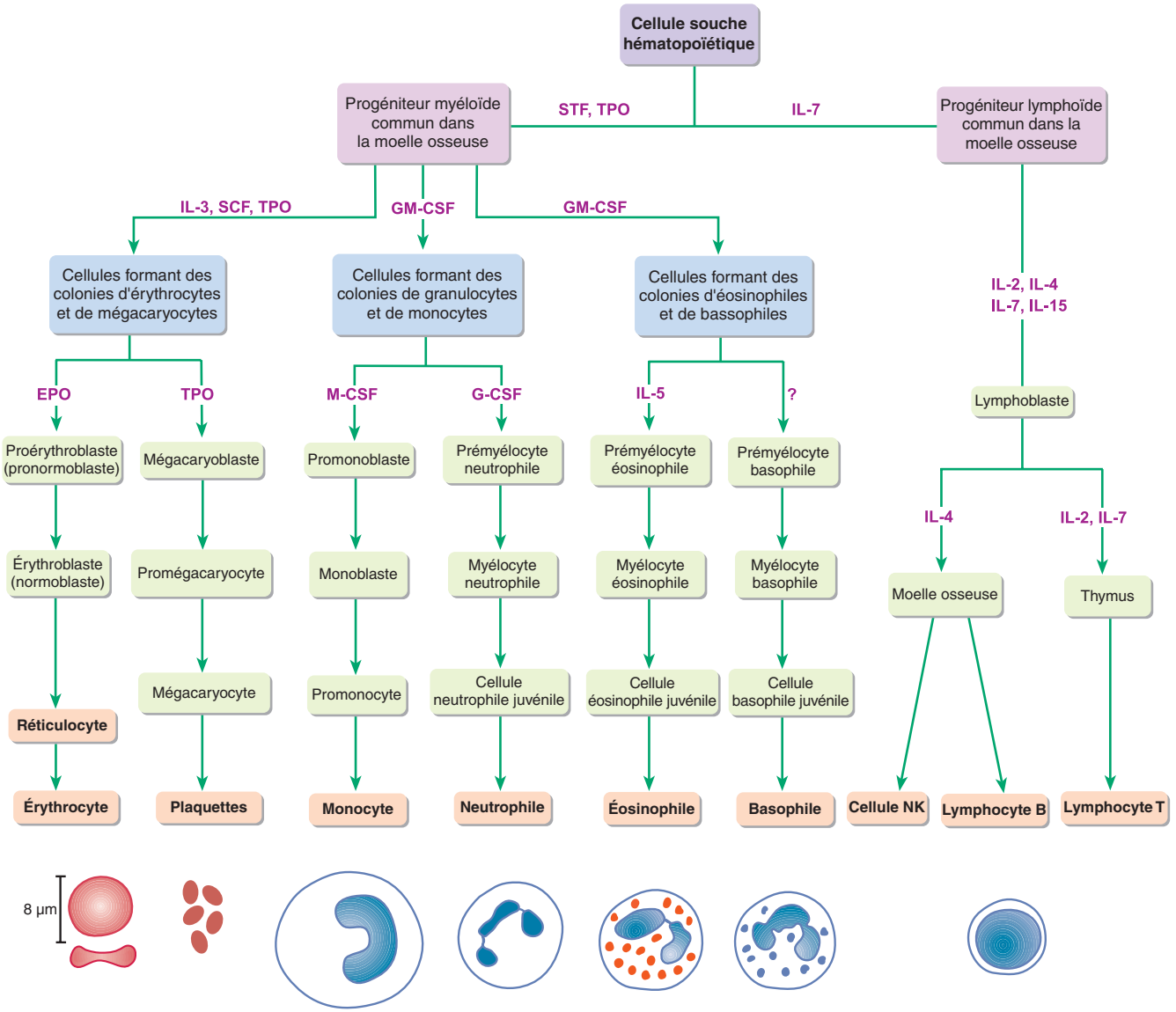


Figure 25.7 Principales étapes du développement des différents éléments cellulaires du sang. L'apparition des différents types de cellules sanguines matures après coloration est donnée en bas de la figure. Les cellules souches pluripotentes donnent naissance à deux lignées principales, dont dérivent tous les principaux types de cellules. Le développement de chaque type de cellule dépend de facteurs de croissance spécifiques, dont certains sont indiqués sur la figure. Les cellules qui sont normalement rencontrées dans la circulation sont indiquées par les cadres avec un fond rouge pâle. Noter que toutes les étapes du développement ne sont pas indiquées. EPO : érythropoïétine ; TPO : thrombopoïétine ; SCF : facteur des cellules souches ; GM-CSF : facteur stimulant les cellules granulocytaires-macrophages ; G-CSF : facteur stimulant les granulocytes ; M-CSF : facteur stimulant les macrophages ; IL-2, IL-3, etc. : interleukines 2, 3 etc. ; ? : inconnu.

Divers stimuli peuvent entraîner une augmentation du taux de production de nouveaux érythrocytes, y compris la perte de globules rouges par hémorragie, le don de sang et l'hypoxie chronique en haute altitude. Dans tous les cas, la sécrétion d'EPO est stimulée par une baisse de l'oxygénation tissulaire, et sa concentration dans le plasma est inversement proportionnelle à la pression partielle d'oxygène dans le sang artériel (P_aO_2). La concentration plasmatique normale d'EPO est plutôt modeste, aux alentours de 10 à 25 mU.ml^{-1}, mais peut augmenter considérablement (plus d'un millier) si la pression tissulaire d'oxygène est faible (1 unité équivaut approximativement à 10 ng d'EPO). L'EPO agit en accélérant la différenciation des cellules progénitrices de la moelle en érythroblastes. En plus de l'EPO, d'autres facteurs essentiels à la production normale de globules rouges sont le fer, l'acide folique et la vitamine B_{12}.

La vitamine B_{12} est absorbée par l'intestin grêle en combinaison avec une glycoprotéine appelée **facteur intrinsèque**, qui est sécrétée par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique (la vitamine B_{12} était auparavant appelée facteur extrinsèque). Cela est abordé plus en détail au chapitre 44. Si le régime alimentaire est déficient en vitamine B_{12} ou en facteur intrinsèque, le développement des globules rouges est altéré, ce qui entraîne une anémie pernicieuse.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Formation des érythrocytes

Dans la première étape vers la formation des érythrocytes, les cellules souches pluripotentes se divisent pour produire des cellules myéloïdes à potentiel multiple qui, sous l'influence des facteurs de croissance interleukine-3 (IL-3), du facteur des cellules souches (*stem cell factor* [SCF]) et de la thrombopoïétine (TPO), donnent naissance à des cellules progénitrices appelées **cellules formant des colonies d'érythrocytes** (CFC-E), également appelées unités de formation de colonies (voir figure 25.7). L'EPO ainsi que d'autres facteurs de croissance favorisent le développement de cellules précurseurs appelées **proérythroblastes** (ou pronormoblastes), qui subissent ensuite une nouvelle série de divisions cellulaires, chacune aboutissant à des cellules filles plus petites jusqu'à la formation des érythrocytes matures. La séquence des divisions donne d'abord lieu aux **érythroblastes basophiles**, puis aux **érythroblastes polychromatiques** et aux **érythroblastes orthochromatiques** (ces cellules sont aussi appelées normoblastes précoces, normoblastes intermédiaires et normoblastes tardifs). Au cours de ces divisions (qui ne sont pas représentées sur la figure), le nombre de cellules augmente sensiblement et les cellules synthétisent l'hémoglobine. Enfin, ils perdent leurs noyaux pour devenir des **réticulocytes** qui ont encore un petit nombre de ribosomes. Le développement du proérythroblaste au réticulocyte prend normalement environ 7 jours.

Les réticulocytes sont libérés dans la circulation et, en un jour ou deux, ils mûrissent en érythrocytes. Au cours de cette transition, ils perdent leurs mitochondries restantes et leurs ribosomes. Par conséquent, ils ne peuvent pas synthétiser l'hémoglobine ou générer de l'ATP par métabolisme oxydatif. Les globules rouges matures dépendent donc du glucose et de la voie glycolytique pour leurs besoins métaboliques. De plus, leur voie glycolytique présente une adaptation spécifique à la production de 2,3-disphosphoglycérate (2,3-DPG), ce qui réduit l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, facilitant ainsi la libération d'oxygène dans les tissus (voir paragraphe 25.6). Le pourcentage de réticulocytes circulants par rapport aux érythrocytes matures peut être estimé à partir de la proportion de cellules (les réticulocytes) qui se colorent avec le bleu de Crésyl brillant. Il est normalement de l'ordre de 1 % (entre 0,5 et 2,5 %).

Les globules rouges ont une durée de vie d'environ 120 jours

Une fois entré dans la circulation générale, un globule rouge survit environ 120 jours, après quoi il est détruit dans la rate, le foie ou les ganglions lymphatiques par de grandes cellules phagocytaires appelées **macrophages**. La partie protéique de l'érythrocyte est décomposée en ses acides aminés constitutifs. Le fer du groupe hème est stocké dans le foie ou la moelle osseuse sous forme de ferritine et peut être réutilisé plus tard (voir paragraphe 25.5), tandis que le reste du groupe hème est décomposé en **biliverdine** qui est ensuite métabolisée en **bilirubine** et combinée avec l'acide glucuronique avant d'être excrétée dans l'intestin par la bile (voir chapitre 45). Si la destruction des globules rouges, et donc la production de bilirubine, est excessive, la bilirubine non conjuguée peut s'accumuler dans le sang et donner une couleur jaune à la peau – **ictère hémolytique**. Cette affection peut survenir à la suite d'une réaction hémolytique de transfusion sanguine (voir paragraphe 25.9), d'une maladie hémolytique du nouveau-né ou de troubles génétiques tels que la **sphérocytose héréditaire** dans laquelle la membrane des globules rouges est défectueuse.

Maturation des globules blancs

Tous les différents types de globules blancs sont dérivés de cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse. Les cellules progénitrices myéloïdes se développent en lignées distinctes qui donnent naissance aux érythrocytes et aux mégacaryocytes, granulocytes et monocytes. Les cellules progénitrices lymphoïdes donnent naissance à des lymphocytes B et T ainsi qu'à des cellules tueuses naturelles (*natural killer* [NK]), dont il est question au chapitre 26.

Maturation des monocytes et des granulocytes

En réponse au facteur de croissance des cellules souches (SCF) et à la thrombopoïétine, les cellules souches hématopoïétiques se développent en cellules progénitrices myéloïdes communes. À leur tour, sous l'influence du facteur stimulant les cellules granulocytaires-macrophages (*granulocyte-macrophage cell stimulating factor* [GM-CSF]), ces cellules progénitrices se développent en cellules formant des colonies de monocytes et de granulocytes qui sont supposées engagées dans la formation des granulocytes et des monocytes. Au cours d'une infection, le taux de production de granulocytes (en particulier de neutrophiles) augmente considérablement lorsque les cellules stockées sont libérées de la moelle osseuse et l'activité mitotique des cellules formant des colonies est stimulée.

Les cellules précurseurs spécifiques des neutrophiles et des monocytes sont les **myéloblastes** et les **monoblastes**, qui se développent à partir des cellules formant des colonies de granulocytes et de monocytes. Les myéloblastes progressent à travers une série de divisions cellulaires pour former des **promyélocytes neutrophiles**, des **myélocytes** et des **métamyélocytes** (cellules avec des noyaux incurvés) avant de devenir des neutrophiles matures avec leurs noyaux lobulaires caractéristiques. Cette séquence d'événements est régulée par de nombreux facteurs de croissance comprenant l'IL-3 et le G-CSF (*granulocyte cell stimulating factor* ou facteur stimulant les cellules granulocytaires). De même, les **monoblastes** donnent lieu à des **promonocytes** qui sont de grandes cellules (environ 18 µm de diamètre) contenant un grand noyau avec des nucléoles proéminents. Les promonocytes se développent ensuite en monocytes matures (voir figure 25.7). Le développement des monoblastes en monocytes est régulé par au moins sept facteurs de croissance différents comprenant l'IL-3, le GM-CSF et le M-CSF (*macrophage cell stimulating factor* ou facteur de stimulation des macrophages). Après avoir pénétré dans le sang, les monocytes matures circulent pendant environ 8 heures avant d'entrer dans les tissus conjonctifs, où ils se transforment en **macrophages** ou **cellules dendritiques** myéloïdes dont la fonction est abordée au chapitre 26.

Les cellules progénitrices des éosinophiles et des basophiles sont les cellules formant des colonies d'éosinophiles et les cellules formant des colonies de basophiles, qui donnent naissance aux promyélocytes, aux myélocytes et aux métamyélocytes éosinophiles et basophiles, comme indiqué à la figure 25.7. Avant que les cellules matures soient libérées dans la circulation, il y a une augmentation de la teneur spécifique en granules qui se produit sur une période d'environ 10 jours. On sait que la maturation des éosinophiles nécessite l'IL-3, l'IL-5 et le GM-CSF comme facteurs de croissance, mais les facteurs régulant la production des basophiles ne sont pas bien connus.

Maturation des lymphocytes

Jusqu'à récemment, on pensait que les lymphocytes formaient une lignée cellulaire distincte, mais il y a maintenant des preuves suggérant que les cellules progénitrices qui donnent naissance aux lymphocytes conservent la capacité de former des cellules myéloïdes, le développement d'une sorte plutôt que d'une autre dépendant des facteurs de croissance spécifiques auxquels les cellules sont exposées. Comme les autres globules blancs, les lymphocytes proviennent de cellules souches de la moelle osseuse et, sous l'influence de l'IL-7, donnent naissance à des cellules formant des colonies lymphoïdes. Le premier progéniteur identifiable est le **lymphoblaste**. Ces cellules se divisent plusieurs fois pour devenir des **prolymphocytes** plus petits puis des lymphocytes.

Certains lymphocytes immatures migrent vers le thymus où, sous l'influence d'un certain nombre d'interleukines, ils se développent en lymphocytes T. D'autres restent dans la moelle osseuse où, sous l'influence de l'IL-4, ils se différencient en lymphocytes B avant de migrer pour se fixer dans les tissus lymphoïdes périphériques. Les lymphocytes circulants proviennent principalement du thymus et des organes lymphoïdes périphériques (rate, ganglions lymphatiques, amygdales, etc.).

Production des plaquettes

Les cellules précurseurs qui donnent finalement naissance aux plaquettes sont appelées **mégacaryoblastes**. Ces cellules ont un diamètre de 15 à 20 µm et possèdent un gros noyau ovoïde ou réniforme. La différenciation des mégacaryoblastes donne d'abord des promégacaryocytes puis des **mégacaryocytes**, qui sont des cellules géantes (35 à 150 µm de diamètre) dont le gros noyau irrégulier contient un important excès d'ADN (c'est-à-dire des cellules polyploïdes). Leur cytoplasme contient de nombreuses mitochondries, un réticulum endoplasmique rugueux et un complexe de Golgi. Les mégacaryocytes mûrissent à l'intérieur de la moelle osseuse et, à mesure qu'ils mûrissent, les invaginations de la membrane plasmique deviennent évidentes, se ramifiant finalement dans tout le cytoplasme. Celles-ci forment les **« membranes de démarcation »** qui définissent les zones qui seront fragmentées sous forme de plaquettes.

La maturation des mégacaryocytes et la production de plaquettes sont régulées par une hormone appelée **thrombopoïétine** (**TPO**) qui est constitutivement sécrétée par le foie, les reins et le muscle squelettique. La TPO circulante est retirée de la circulation lorsqu'elle se lie à ses récepteurs sur les plaquettes et les mégacaryocytes. Une fois que les récepteurs ont lié la TPO, le complexe hormone-récepteur est internalisé et dégradé. Si le nombre de plaquettes circulantes augmente, plus de TPO est retirée de la circulation, sa concentration plasmatique diminue et la production de plaquettes diminue. Si le nombre de plaquettes diminue, moins de TPO est liée, sa concentration plasmatique augmente et la production de plaquettes augmente. Le système TPO-plaquettes forme ainsi une boucle de rétroaction négative, bien que, dans la pratique, d'autres facteurs tels que l'IL-6 sécrétée par les macrophages et les fibroblastes puissent également augmenter la production de plaquettes.

Résumé

Les cellules sanguines matures sont renouvelées en permanence par hématopoïèse. Tous les types de cellules sont générés à partir de cellules souches dans la moelle osseuse ; celles-ci se divisent pour former des cellules progénitrices qui donnent naissance à des cellules précurseurs déterminées, qui mûrissent pour former les différents types de cellules sanguines.

Les globules rouges sont formés dans la moelle osseuse rouge à partir de cellules précurseurs myéloïdes appelées érythroblastes. Grâce à des divisions successives, ces cellules commencent à synthétiser l'hémoglobine, se développant finalement en réticulocytes qui sont libérés dans la circulation où ils deviennent des érythrocytes matures. L'érythropoïèse est contrôlée par l'érythropoïétine, une hormone sécrétée par les reins. Les globules rouges ont une durée de vie d'environ 120 jours, après quoi ils sont détruits par les macrophages de la rate, du foie ou des ganglions lymphatiques.

Les globules blancs sont dérivés de la moelle osseuse et du tissu lymphoïde. La maturation des différents types de globules blancs est déterminée par des facteurs de croissance qui comprennent de nombreuses interleukines différentes et des facteurs de stimulation des colonies.

Les plaquettes dérivent de cellules géantes (mégacaryocytes), elles-mêmes issues des cellules souches de la moelle osseuse. La production de plaquettes est contrôlée par la thrombopoïétine sécrétée par le foie.

25.5 Métabolisme du fer

Le fer est un composant essentiel de l'hémoglobine et de la myoglobine, ainsi que de certaines enzymes et de pigments respiratoires. Le corps d'un homme adulte contient au total environ 4,5 g de fer, dont environ 65 % se trouve dans l'hémoglobine des globules rouges. La myoglobine et les enzymes en contiennent environ 5 %, tandis que le reste est stocké sous la forme d'un complexe protéique appelé **ferritine**, principalement dans le foie. De plus petites quantités de ferritine sont également stockées dans la rate et l'intestin.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Lorsque les globules rouges deviennent sénescents, ils sont éliminés par les phagocytes dans le foie et la rate. Une grande partie du fer dérivé de l'hémoglobine est recyclée par le corps, comme l'illustre la figure 25.8. Le fer provenant de l'hémoglobine digérée est renvoyé dans le plasma où il se lie à la **transferrine** (une protéine transportant le fer), ou bien est stocké dans le foie sous forme de ferritine. Le complexe fer-transferrine est transporté dans le tissu érythropoïétique de l'os, où il est immédiatement utilisé dans la production d'hémoglobine pour développer des globules rouges ou stocké dans la moelle elle-même. Si une perte de sang se produit, le fer stocké dans la moelle est utilisé et le taux d'absorption de fer à partir de la circulation augmente. L'équilibre est rétabli par un taux accru d'absorption du fer dans l'intestin, environ 3 à 4 jours plus tard.

Le recyclage du fer étant très efficace, le besoin de fer alimentaire chez les adultes provient principalement de la perte causée par le saignement et par la mort des cellules intestinales. Il s'ensuit donc que les besoins alimentaires en fer sont plus importants chez les femmes en période de menstruation que chez les hommes, soit environ 1 mg par jour chez les hommes et 2 mg par jour chez les femmes en âge de procréer. En outre, les enfants et les femmes enceintes ont besoin de relativement plus de fer en raison de leur volume circulatoire en expansion. Les sources alimentaires de fer comprennent la viande (en particulier la myoglobine du muscle), les légumes et les fruits. Le régime alimentaire occidental normal contient des quantités adéquates de fer (environ 15 mg/jour), mais les végétariens stricts et les végétaliens risquent de présenter une carence en fer, car leur fer alimentaire est lié à l'acide phytique (aussi appelé inositol hexaphosphate ou IP6) que l'on trouve dans les enveloppes de céréales. Le fer lié à l'acide phytique n'est pas disponible pour l'absorption.

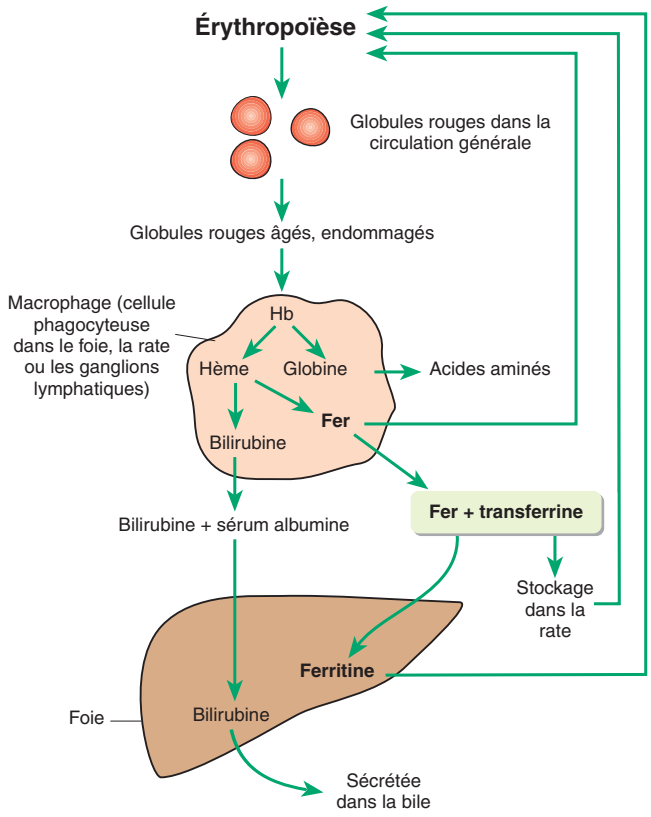


Figure 25.8 Principales étapes du recyclage de Fe^{++} à partir de l'hémoglobine des globules rouges. Les globules rouges sénescents ou morts sont dégradés dans le foie et la rate et leurs composants sont recyclés. L'hémoglobine est dégradée par le foie pour former de la bilirubine, qui est excrétée et le fer est transporté dans la moelle osseuse où il est réutilisé dans la synthèse de l'hémoglobine. (Remerciements au Dr E.S. Debnam.)

Comment le fer est-il absorbé dans l'intestin ?

Le fer ionisé peut exister dans deux états d'oxydation, ferreux (Fe^{2+}) et ferrique (Fe^{3+}). Le faible pH de la lumière de l'estomac provoqué par la sécrétion d'acide chlorhydrique par la muqueuse gastrique solubilise les sels de fer ferreux et ferriques. En outre, l'acide ascorbique (vitamine C) réduit Fe^{3+} en Fe^{2+}, qui est moins susceptible de former des complexes insolubles avec d'autres constituants de l'alimentation (en particulier les fibres de céréales).

Un schéma simple du mécanisme par lequel les cellules épithéliales de l'intestin supérieur absorbent le fer est présenté à la figure 25.9. Tout fer ferrique restant (Fe^{3+}) qui pénètre dans le duodénum est réduit en fer ferreux par une enzyme sur la bordure en brosse (oxydoréductase ferrique). Le Fe^{2+} est absorbé avec les ions hydrogène dans les entérocytes par un transporteur appelé DMT1. Le fer complexé avec l'hème dérivé de la viande alimentaire est absorbé directement par une voie séparée. Au sein de la cellule, l'oxygénase de l'hème libère Fe^{2+} de la molécule de l'hème. Une fois à l'intérieur de la cellule, le fer peut suivre l'une des deux voies suivantes : soit il quitte les entérocytes par le transporteur membranaire basolatéral, la ferroportine, soit il se lie à une protéine cytoplasmique appelée apoferritine pour former la ferritine. Le chemin emprunté est déterminé par la demande en fer de l'organisme

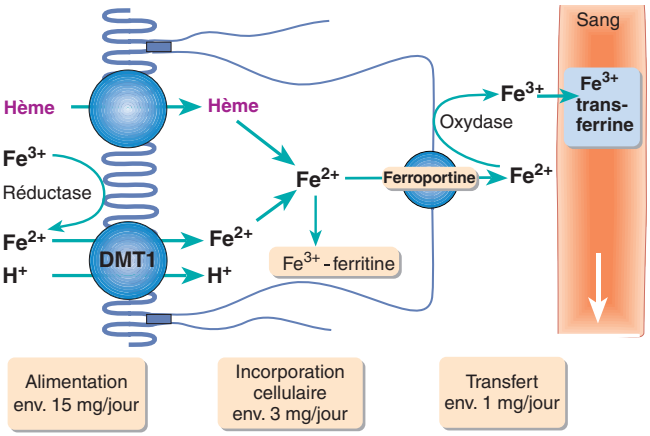


Figure 25.9 Un aperçu des mécanismes par lesquels le fer est absorbé par l'intestin. Le fer libre est absorbé en association avec des ions hydrogène et peut être soit stocké dans la cellule complexée avec de la ferritine, soit exporté vers le sang, où il se lie à la transferrine pour le transport vers les tissus hématopoïétiques. Le fer lié à l'hème est absorbé par une voie séparée.

à un temps donné. Normalement, environ les deux tiers du fer absorbé sont liés à la ferritine dans les entérocytes. Le fer ferreux quittant les entérocytes via la membrane basolatérale est converti en fer ferrique avant d'entrer dans le sang et d'être transporté vers le foie lié à sa protéine de transport spécifique, la transferrine, qui est principalement synthétisée dans le foie. L'apotransferrine (transferrine qui n'est pas combinée avec le fer) lie deux ions ferriques (Fe^{3+}) et, surtout, rend le fer à la fois soluble et non toxique. La transferrine est absorbée dans les cellules par endocytose via un récepteur et le fer est séparé de la transferrine par l'acidification de l'endosome. L'apotransferrine et le récepteur de la transferrine sont ensuite recyclés à la surface de la cellule, où ils se séparent. L'apotransferrine rentre ensuite dans la circulation pour participer à un nouveau cycle de transport du fer.

L'absorption du fer est contrôlée en fonction des besoins de l'organisme

Dans la carence en fer, ou à la suite d'une hémorragie, la capacité de l'intestin grêle d'absorber le fer augmente. Après une perte de sang sévère, il y a un délai de 3 à 4 jours avant que l'absorption augmente. C'est le temps nécessaire pour que les entérocytes migrent de leurs sites d'origine dans les glandes de la muqueuse jusqu'aux sommets des villosités, où ils sont les plus à même de participer à l'absorption du fer. L'absorption du fer de la lumière intestinale est contrôlée par une hormone synthétisée par le foie appelée **hepcidine**. L'hepcidine régule le nombre de transporteurs de fer (à la fois DMT1 et ferroportine) exprimés dans la membrane des entérocytes. Lorsque la demande de fer est élevée, par exemple suite à une hémorragie, les concentrations circulantes de l'hepcidine chutent et l'absorption du fer par l'intestin grêle augmente. Lorsque la demande est faible, les concentrations d'hepcidine sont élevées et l'absorption de fer diminue.

L'absorption excessive de fer est aussi indésirable que la carence en fer, car des niveaux élevés de fer peuvent être toxiques. Cette situation est normalement empêchée par la liaison du fer à la ferritine dans le cytoplasme de l'entérocyte. Cette liaison est presque irréversible, de sorte que tout fer lié de cette manière n'est pas disponible pour l'absorption dans le plasma. Au lieu de cela, il est perdu dans les fèces lorsque la cellule intestinale est libérée dans la lumière intestinale. Le niveau de fer dans le plasma est détecté par des protéines régulatrices spécifiques du fer qui contrôlent le taux de synthèse de la ferritine et, pour maintenir l'homéostasie, la quantité de fer contenue dans le pool de stockage augmente lorsque l'apport alimentaire augmente. Néanmoins, la toxicité ferreuse peut devenir un problème si le régime alimentaire est excessivement riche en fer. Dans la maladie génétique **hémochromatose héréditaire**, des quantités excessives sont absorbées même à partir d'un régime contenant des quantités normales de fer. Cela sature la transferrine plasmatique et conduit à des niveaux élevés de fer dans les tissus et des dommages aux organes résultant de la mort cellulaire causée par une altération de la fonction mitochondriale.

Résumé

Environ les deux tiers du fer total du corps se trouvent dans l'hémoglobine des globules rouges, 5 % dans la myoglobine et les enzymes, le reste étant stocké sous forme de ferritine, principalement dans le foie. Lorsque les globules rouges sont détruits, la plus grande partie de leur fer est immédiatement recyclée ou stockée sous forme de ferritine.

Le fer dans le régime alimentaire est absorbé dans les entérocytes sous forme de fer ferreux (Fe^{2+}) par un processus impliquant un transporteur. Le fer absorbé est libéré dans le sang à travers la membrane basolatérale, où il se combine avec la transferrine dans le plasma pour être transporté vers les tissus. L'excès de fer est stocké dans les entérocytes liés à la ferritine. L'absorption du fer est régulée selon les exigences de l'organisme par l'hormone hepcidine. Après une hémorragie, les concentrations plasmatiques d'hepcidine diminuent et la capacité de l'intestin grêle d'absorber le fer est améliorée.

25.6 Transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone par le sang

Le sang transporte les gaz respiratoires dans l'ensemble de l'organisme. L'oxygène est transporté des poumons vers tous les tissus, tandis que le dioxyde de carbone produit par le métabolisme des cellules est transporté vers les poumons pour être retiré de l'organisme. Les principes régissant les échanges gazeux dans les poumons et les tissus sont abordés en détail au chapitre 32. En bref, l'oxygène passe des alvéoles dans le sang capillaire pulmonaire par diffusion car la pression partielle d'oxygène dans l'air alvéolaire (P_AO_2) est supérieure à celle du sang dans les capillaires pulmonaires. Dans les tissus périphériques, la PO_2 est plus basse dans les cellules que dans le sang artériel pénétrant dans les capillaires et ainsi l'oxygène diffuse hors du sang, à travers les espaces interstitiels et dans les cellules. Inversement, la pression partielle du dioxyde de carbone (PCO_2) dans les cellules est beaucoup plus élevée que celle du sang capillaire. Le dioxyde de carbone diffuse le long de son gradient de concentration vers le sang, qui le transporte jusqu'aux poumons. La PCO_2 du sang qui atteint les capillaires pulmonaires est plus élevée que celle des alvéoles et le dioxyde de carbone diffuse des capillaires vers les alvéoles. Il est extrait de l'organisme pendant l'expiration. Les valeurs de référence pour les pressions partielles des gaz du sang sont données dans le tableau 25.3.

L'hémoglobine augmente la capacité du sang de transporter l'oxygène : chaque gramme d'hémoglobine peut lier 1,34 ml d'oxygène

Au repos, l'oxygène est consommé par le corps à un débit d'environ 250 $ml.min^{-1}$ et celui-ci doit être apporté aux tissus par le sang. La solubilité de l'oxygène dans l'eau du plasma est très faible – seulement 0,225 ml d'oxygène est dissous pour chaque kPa d'oxygène par litre de plasma (équivalent à 0,03 $ml.mmHg^{-1}$). À la PO_2

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 25.3 Valeurs de référence pour les pressions partielles des gaz du sang

	Sang artériel	Sang veineux mêlé
Oxygène	13,3 (9,3–13,3) kPa	5,33 (4,0–5,33) kPa
	100 (80–100) mmHg	40 (30–40) mmHg
Dioxyde de carbone	5,33 (4,7–6,0) kPa	6,12 (5,33–6,8) kPa
	40 (35–45) mmHg	46 (40–51) mmHg

Note : Ce tableau donne la valeur standard et la fourchette (entre parenthèses) qui couvre 95 % de la population en bonne santé. Noter que la capacité du sang à transporter l'oxygène dépend de sa concentration en hémoglobine. Chez les hommes, il y a normalement environ 130–180 $g.l^{-1}$ d'hémoglobine, alors que chez les femmes, la valeur est généralement plus faible à environ 115–160 $g.l^{-1}$. Voir le texte pour plus de détails.

artérielle normale de 13,33 kPa (100 mmHg), chaque litre de plasma ne contient donc que 3 ml d'oxygène dissous (0,225 × 13,33 = 3,0 ml). S'il s'agissait du seul moyen de transporter l'oxygène vers les tissus, le cœur aurait besoin de pomper plus de 80 litres de sang par minute pour fournir les 250 $ml.min^{-1}$ requis. En fait, le sang est capable de transporter beaucoup plus d'oxygène que cela. À une PaO_2 de 13,33 kPa (100 mmHg), le contenu en oxygène du sang total est d'environ 20 $ml.dl^{-1}$ de sang (200 $ml.l^{-1}$). En conséquence, le débit cardiaque de repos normal de 5 $l.min^{-1}$ est plus que suffisant pour répondre aux besoins en oxygène du corps au repos.

La grande majorité de l'oxygène dans le sang est transportée en combinaison chimique avec l'**hémoglobine**, une protéine liant l'oxygène contenue dans les globules rouges. Chaque molécule d'hémoglobine comprend une partie protéique (globine) constituée de 4 chaînes polypeptidiques et de 4 molécules pigmentaires azotées appelées groupes hème. Chacun des quatre groupes polypeptidiques est combiné avec un groupe hème (figure 25.10). Au centre de chaque groupe hème se trouve un atome de fer ferreux (Fe^{2+}) qui peut se combiner librement avec une molécule d'oxygène. Chaque molécule d'hémoglobine (Hb) peut donc se combiner avec quatre molécules d'oxygène pour former de l'**oxyhémoglobine** (HbO_2). La réaction de liaison de l'oxygène peut être exprimée comme :

$$Hb + O_2 \rightleftharpoons HbO_2$$

Lorsque l'oxyhémoglobine se dissocie pour libérer de l'oxygène dans les tissus, l'hémoglobine est convertie en **désoxyhémoglobine**, également appelée hémoglobine réduite. La combinaison de l'oxygène avec l'hémoglobine pour former l'oxyhémoglobine se produit dans les capillaires alvéolaires des poumons où la PO_2 est élevée (13,33 kPa ou 100 mmHg). Lorsque la PO_2 est faible (comme dans les capillaires des tissus métaboliquement actifs), l'oxygène est libéré de l'oxyhémoglobine et peut ensuite diffuser le long de son gradient de concentration vers les cellules via l'espace interstitiel.

L'hémoglobine qui est complètement saturée en oxygène est rouge vif, tandis que l'hémoglobine qui a perdu une ou plusieurs molécules d'oxygène (désoxyhémoglobine) a une apparence plus sombre. Quand elle a perdu la plus grande partie de son oxygène,

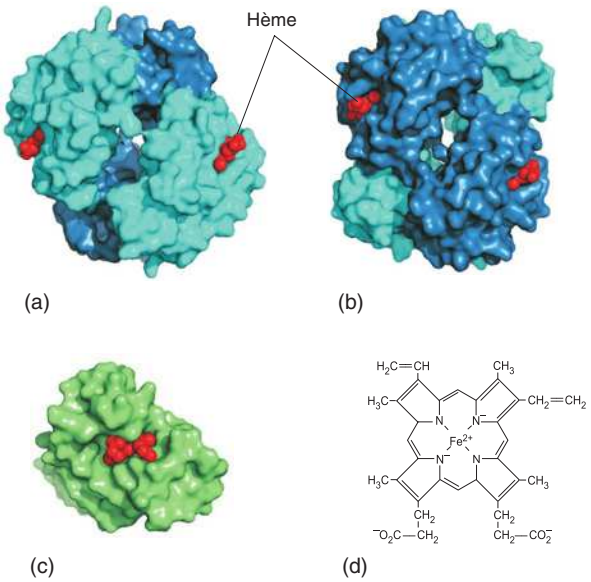


Figure 25.10 Structures de l'hémoglobine et de la myoglobine. Comme le montrent les panneaux (a) et (b), la molécule d'hémoglobine est constituée de deux chaînes peptidiques α et deux chaînes β (respectivement bleu clair et bleu foncé). Chaque chaîne peptidique de l'hémoglobine a un seul groupe hème (représenté en rouge), soit un total de quatre. Chaque groupe hème se lie à une seule molécule d'oxygène. La myoglobine (c) consiste en une seule chaîne peptidique (colorée en vert) avec un seul groupe hème. Ainsi, une molécule d'hémoglobine peut transporter quatre molécules d'oxygène et une molécule de myoglobine ne peut en transporter qu'une seule. La structure moléculaire du groupe hème est montrée en (d).

l'hémoglobine devient d'un violet profond. Lorsque le sang traverse les tissus, il libère de l'oxygène et la proportion de désoxyhémoglobine augmente. Pour cette raison, le sang veineux systémique est beaucoup plus sombre que le sang artériel systémique. Lorsque la quantité de désoxyhémoglobine dans le sang circulant dépasse 5 $g.dl^{-1}$, la peau et les muqueuses apparaissent en bleu – c'est la **cyanose**.

La facilité avec laquelle l'hémoglobine accepte une molécule supplémentaire d'oxygène dépend du nombre de sites de liaison déjà occupés par des molécules d'oxygène. Il existe une coopérativité entre les sites de liaison, de telle sorte que l'occupation de l'un des quatre sites facilite la fixation d'une seconde molécule d'oxygène et ainsi de suite. En conséquence, la quantité d'oxygène liée à l'hémoglobine augmente selon une courbe en S (sigmoïde) lorsque la PO_2 augmente (figure 25.11). Il s'agit de la **courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine**. La nature sigmoïde de la courbe de dissociation est physiologiquement importante car lorsque la PO_2 passe de 13,33 kPa (100 mmHg) – valeur dans le sang artériel – à environ 8 kPa (60 mmHg), la saturation de l'hémoglobine en oxygène diminue seulement de 10 %. Cependant, quand la PO_2 tombe en dessous de 8 kPa, la courbe devient relativement abrupte, de sorte que de petits changements de PO_2 entraînent de grands changements dans le degré de saturation de l'hémoglobine.

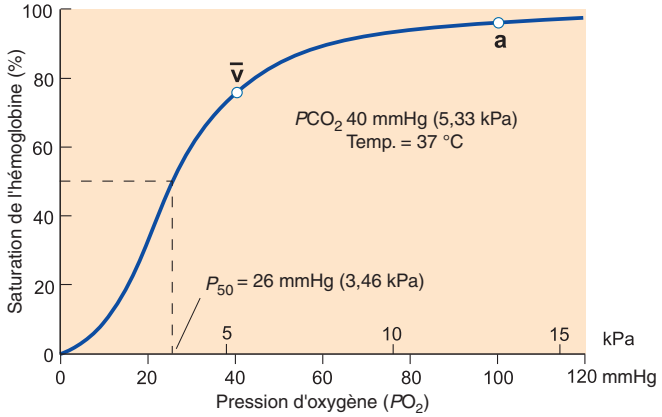


Figure 25.11 La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine pour une PCO_2 de 5,3 kPa (40 mmHg) à 37 °C. Dans ces conditions, la valeur de la P_{50} est de 3,46 kPa (26 mmHg) ; le point a indique la PO_2 dans le sang artériel (97 % de saturation) et le point b correspond à la PO_2 pour le sang veineux mêlé (5,33 kPa ou 40 mmHg), valeur pour laquelle l'hémoglobine est encore à environ 75 % saturée. Noter que lorsque la PO_2 descend en dessous de 8 kPa (60 mmHg), la courbe devient progressivement plus raide.

Résumé

Le sang doit fournir de l'oxygène à tous les tissus et transporter le dioxyde de carbone produit par le métabolisme vers les poumons pour être éliminé du corps. Seule une petite quantité d'oxygène est transportée par le plasma sous forme soluble. La plus grande partie est transportée par l'hémoglobine (selon une liaison facilement réversible) dans les globules rouges.

Contenu en oxygène, capacité de transport de l'oxygène et saturation en oxygène

La quantité d'oxygène contenue dans un volume donné de sang doit être soigneusement distinguée du pourcentage de saturation, qui indique seulement quelle proportion de l'hémoglobine disponible est saturée en oxygène. Cette distinction devrait être claire à partir des définitions suivantes.

Le **contenu en oxygène** est la quantité d'oxygène présente dans un échantillon de sang donné, provenant d'une artère ou d'une veine. Il représente la quantité d'oxygène combinée avec l'hémoglobine plus l'oxygène dissous dans le plasma.

La **capacité en oxygène** du sang est la quantité maximale d'oxygène qui peut se combiner avec l'hémoglobine d'un échantillon de sang donné. Elle peut être déterminée en mesurant la concentration en hémoglobine dans un échantillon de sang. Celle-ci est normalement d'environ 15 $g.dl^{-1}$ chez les hommes et de 13,5 $g.dl^{-1}$ chez les femmes. Lorsque l'hémoglobine est complètement saturée, chaque g d'hémoglobine fixe 1,34 ml d'O_2 STPD ; la capacité en oxygène, exprimée en ml O_2 par dl de sang, est alors donnée par la concentration en hémoglobine multipliée par 1,34. La capacité en oxygène d'un échantillon de sang dépend donc de la concentration d'hémoglobine et est indépendante de la pression partielle d'oxygène.

La **saturation en oxygène** est le rapport de la quantité d'oxygène combinée avec l'hémoglobine dans un échantillon donné de sang sur la capacité en oxygène de cet cchantillon. Elle est exprimée en pourcentage :

$$\%\,\text{saturation} = \frac{\text{contenu en } O_2 - O_2 \text{ dissous}}{\text{capacité en } O_2} \times 100$$

Pour un homme adulte normal, lorsque la PO_2 artérielle est proche de 13,3 kPa (100 mmHg) et que l'hémoglobine est saturée à 97 %, le contenu en oxygène du sang sera de $15 \times 1,34 \times 0,97 = 19,5$ ml d'O_2. dl^{-1} lié à l'hémoglobine plus $13,3 \times 0,0225$ ml = 0,3 ml d'O_2 dissous, donnant un contenu total en O_2 de 19,8 $ml.dl^{-1}$ (ou 198 $ml.l^{-1}$).

La dépendance du contenu en oxygène du sang vis-à-vis de la concentration en hémoglobine est particulièrement évidente pour ceux qui souffrent d'anémie. Par exemple, supposons qu'une personne présente une concentration en hémoglobine de seulement 7,5 $g.dl^{-1}$ et que la PO_2 artérielle et le pourcentage de saturation (SpO_2) restent à 13,3 kPa et 97 % respectivement. La quantité d'oxygène dissous sera la même que pour l'exemple normal précédent, 0,3 $ml.dl^{-1}$, mais la quantité combinée avec l'hémoglobine sera bien moindre : $7,5 \times 1,34 \times 0,97 = 9,7$ $ml.dl^{-1}$ plus 0,3 ml d'O_2 dissous, ce qui donne un total de seulement 10 $ml.dl^{-1}$ de sang – à peine un peu plus de la moitié du contenu total en oxygène du sang artériel avec une concentration normale en hémoglobine.

Le point important à réaliser ici est que, malgré une PO_2 artérielle normale et une SpO_2 normale, la faible concentration en hémoglobine du sang entraîne un faible contenu en oxygène. Par conséquent, l'apport d'oxygène aux tissus peut être insuffisant pour répondre aux exigences d'exercice musculaire même de faible intensité. (L'apport d'oxygène est égal au contenu en oxygène du sang artériel multiplié par le débit cardiaque.) En effet, une personne souffrant d'anémie sévère peut même éprouver une dyspnée au repos.

Les mesures de SpO_2 sont faites avec une technique non invasive appelée **oxymétrie de pouls**, qui exploite la différence de couleur entre l'hémoglobine réduite et l'oxyhémoglobine. Bien que la mesure de la SpO_2 soit un indicateur utile de l'efficacité des échanges gazeux dans les poumons, en particulier chez les patients atteints de maladies pulmonaires et chez ceux recevant une oxygénothérapie, elle doit être utilisée conjointement avec une observation attentive de l'état du patient. Une image complète de l'état d'oxygénation tissulaire nécessite une mesure des gaz du sang et du contenu en hémoglobine du sang.

L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est influencée par le pH, la PCO_2, le 2,3-DPG et la température

Jusqu'à présent, la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine a été considérée comme si le pourcentage de saturation de l'hémoglobine restait constant pour une PO_2 donnée. En réalité, la position de la courbe varie avec la température, le pH, la PCO_2 et la concentration de certains métabolites tels que le 2,3 disphosphoglycérate (2,3-DPG). Ainsi, la courbe de dissociation est habituellement donnée pour un pH de 7,4, une PCO_2 de 5,3 kPa (40 mmHg) et une température de 37 °C. Il est intéressant de noter que, dans ces conditions, l'hémoglobine dans les globules rouges normaux

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

est saturée à 50 % d'oxygène pour une PO_2 de 3,4 kPa (26 mmHg). Cette valeur de PO_2 est appelée la P_{50} (la pression partielle à laquelle l'hémoglobine est à moitié saturée en oxygène).

Une augmentation de la PCO_2 (au-dessus de 5,3 kPa ou 40 mmHg) et une réduction du pH (c'est-à-dire une augmentation de la concentration en ions H^+) déplacent la courbe de dissociation de l'hémoglobine vers la droite (figure 25.12). Cet effet est appelé l'**effet Bohr**. Physiologiquement, cet effet est important car l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène diminue avec l'augmentation de la PCO_2. Ainsi, dans les tissus où la PCO_2 est relativement élevée, l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est plus faible que dans les poumons (c'est-à-dire que moins d'oxygène est lié pour une PO_2 donnée). En conséquence, l'apport d'oxygène aux tissus métaboliquement actifs est facilité. Dans les poumons, la PCO_2 du sang capillaire pulmonaire chute et l'effet Bohr agit pour augmenter l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, facilitant ainsi l'absorption d'oxygène lors du passage du sang à travers les poumons.

Lorsque la température augmente, l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est également réduite et la courbe de dissociation de l'hémoglobine se déplace vers la droite. Par conséquent, pour un niveau donné de PO_2, la saturation de l'hémoglobine sera inférieure à celle observée pour 37 °C. Cela peut être bénéfique lors d'exercices musculaires intenses, par exemple, puisque l'oxygène sera plus facilement libéré du sang vers les tissus actifs au fur et à mesure que la température du corps augmente.

L'affinité de l'hémoglobine purifiée pour l'oxygène est beaucoup plus grande que celle observée dans le sang total. En effet, l'hémoglobine purifiée a une affinité pour l'oxygène similaire à celle de la myoglobine, qui a une P_{50} de seulement 0,13 kPa (1 mmHg). Dans les globules rouges normaux, cependant, l'hémoglobine a une P_{50} de 3,4 kPa à une PCO_2 de 5,3 kPa (c'est-à-dire que la P_{50} est de 26 mmHg à une PCO_2 de 40 mmHg). Cette différence dans l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est attribuable au 2,3-DPG qui est synthétisé par les globules rouges pendant la glycolyse. Le 2,3-DPG se lie fortement à l'hémoglobine et diminue son affinité pour l'oxygène (c'est-à-dire qu'il provoque le déplacement de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la droite). La concentration de 2,3-DPG est d'environ 4 mmol.l^{-1} dans les globules rouges normaux, mais elle peut être augmentée dans l'anémie ou lorsque l'on vit en haute altitude, où la PO_2 de l'air inspiré est significativement réduite. L'hémoglobine fœtale (HbF) a une affinité plus élevée pour l'oxygène que l'hémoglobine adulte.

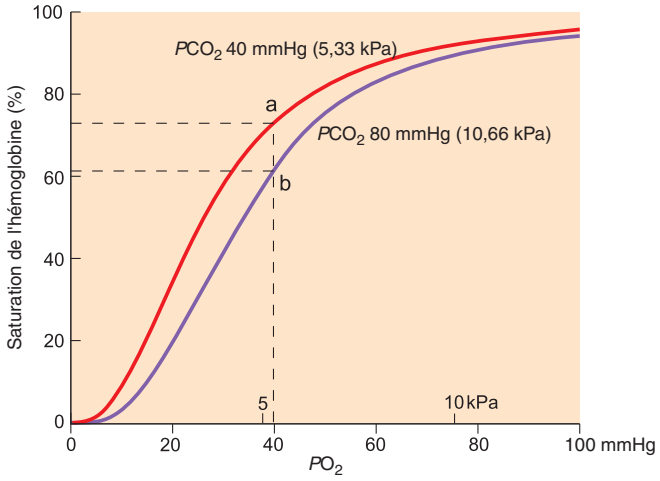


Figure 25.12 Effet de l'augmentation de PCO_2 sur la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine. Lorsque la PCO_2 augmente, la P_{50} de la courbe de dissociation est décalée vers la droite (courbe bleue). C'est l'effet Bohr. La courbe de dissociation est affectée de manière similaire par une baisse de pH ou une augmentation de 2,3-DPG ou de la température. Le décalage vers la droite de la courbe diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Cela s'apprécie par la différence de saturation de l'hémoglobine lorsque la PO_2 est de 5,33 kPa (40 mmHg) car la PCO_2 augmente de 5,33 kPa (40 mmHg), point a sur la courbe rouge, à 10,66 kPa (80 mmHg), point b sur la courbe bleue.

Résumé

La quantité d'oxygène transportée dans le sang dépend de la pression partielle d'oxygène et de la concentration d'hémoglobine. La liaison entre l'oxygène et l'hémoglobine est décrite par la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, de forme sigmoïde. La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine est déplacée vers la droite par une augmentation de PCO_2, une augmentation du 2,3-DPG, une augmentation de la température ou une chute du pH. Ce changement dans l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est appelé effet Bohr.

Myoglobine

La myoglobine est une protéine liant l'oxygène, présente dans le muscle cardiaque et squelettique, qui a une affinité beaucoup plus élevée pour l'oxygène que l'hémoglobine des globules rouges. Elle est à moitié saturée pour une PO_2 de seulement 0,13 kPa (1 mmHg). La forme de la courbe de dissociation de l'oxygène pour la myoglobine est illustrée à la figure 25.13. L'oxygène n'est pas libéré en quantités significatives jusqu'à ce que la PO_2 chute en dessous de 0,65 kPa (5 mmHg). Néanmoins, la myoglobine agit comme un réservoir d'oxygène pour les situations où l'apport d'oxygène par les

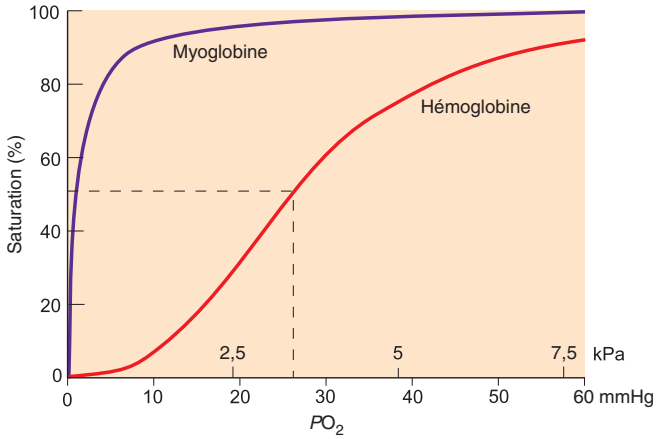


Figure 25.13 Comparaison entre les courbes de dissociation de l'oxygène pour la myoglobine (courbe bleue) et l'hémoglobine (courbe rouge). Noter que la myoglobine a une valeur de P_{50} seulement environ 0,13 kPa (1 mmHg) alors que l'hémoglobine du sang artériel a une P_{50} de 3,46 kPa (26 mmHg).

capillaires est insuffisant pour répondre aux exigences du métabolisme aérobie dans un muscle en exercice. Cette situation peut survenir à la fois dans les muscles squelettiques pendant un exercice intense et pendant la contraction du cœur lorsque la circulation capillaire est temporairement interrompue. Pendant les périodes d'hypoxie tissulaire sévère, l'oxygène lié à la myoglobine est utilisé pour maintenir la production d'ATP par les mitochondries jusqu'à ce que la circulation locale soit rétablie. Il n'est donc pas surprenant que les muscles des mammifères plongeurs tels que les phoques contiennent de très grandes quantités de myoglobine.

Le monoxyde de carbone se lie fortement à l'hémoglobine

Le monoxyde de carbone est capable de se lier à l'hémoglobine et à d'autres protéines fixant l'oxygène telles que la myoglobine et la cytochrome oxydase. En effet, l'affinité du monoxyde de carbone pour l'hémoglobine est plus de 200 fois celle de l'oxygène. Cela signifierait que si l'air inspiré avait une *P*CO de seulement 0,13 kPa (1 mmHg), la quasi-totalité de l'hémoglobine dans le sang serait rapidement liée au monoxyde de carbone (sous forme de carboxyhémoglobine). De plus, le monoxyde de carbone a tendance à déplacer la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine vers la gauche, ce qui nuit au relargage de l'oxygène du sang dans les tissus. Pour ces raisons, le monoxyde de carbone est un gaz très toxique. La carboxyhémoglobine est de couleur rouge cerise, et les patients souffrant d'empoisonnement au monoxyde de carbone restent de couleur rose malgré la mauvaise oxygénation des tissus.

Le traitement standard pour l'empoisonnement au monoxyde de carbone consiste à administrer 100 % d'O_2 par un masque bien ajusté, mais dans certains cas graves, par exemple suite à une exposition prolongée au CO avec des lésions nerveuses suspectées, le patient peut recevoir 100 % d'oxygène sous une pression supérieure à une atmosphère (traitement à l'oxygène hyperbare). Lorsque l'oxygène est administré à une pression de trois atmosphères, la demi-vie de la carboxyhémoglobine dans le sang est réduite à 30 minutes, alors qu'elle est d'environ 4 heures à la pression ambiante. Dans les deux types de traitement, la pression partielle élevée d'oxygène permet de déplacer le monoxyde de carbone de l'hémoglobine. Cependant, l'oxygénothérapie standard est généralement le traitement recommandé car l'utilisation de l'oxygène hyperbare reste controversée. Le traitement est poursuivi jusqu'à ce que le taux de carboxyhémoglobine soit inférieur à 10 % de l'hémoglobine totale.

Le dioxyde de carbone est transporté dans le sang sous trois formes différentes : sous forme de gaz dissous, de bicarbonate et de composés carbaminés

L'analyse chimique montre que le sang artériel contient beaucoup plus de CO_2 que l'O_2 (49 ml.dl^{-1} comparé à 19,8 ml.dl^{-1} pour O_2). Le CO_2 est transporté dans le sang sous plusieurs formes :

- sous forme de CO_2 dissous ;
- avec des ions bicarbonate ;
- avec des composés carbaminés – une combinaison entre du CO_2 et des groupes amines terminaux des protéines.

À première vue, cela donne l'impression que le transport du dioxyde de carbone par le sang est beaucoup plus complexe que celui de l'oxygène. En réalité, les principes impliqués sont assez simples. Dans ce qui suit, chaque forme de transport sera considérée brièvement.

Comme pour tous les gaz, la concentration de CO_2 dissous dans le sang est déterminée par sa solubilité et sa pression partielle. Pour le plasma à température corporelle normale, la solubilité du CO_2 est de 0,526 ml.dl^{-1}.kPa^{-1} (0,07 ml.dl^{-1}. mmHg^{-1}). Par conséquent, pour une PCO_2 artérielle normale de 5,3 kPa (40 mmHg), la quantité de CO_2 transportée en solution est de 5,3 × 0,526 = 2,8 ml.dl^{-1} (ce qui équivaut à 1,2 mmol de CO_2 par litre de sang). Le sang veineux mêlé a une PCO_2 d'environ 6,12 kPa (46 mmHg) contient donc 6,12 × 0,526 = 3,2 ml de CO_2.dl^{-1}. En raison de sa grande solubilité, entre 5 et 7 % du dioxyde de carbone sanguin total est sous forme dissoute (dans le sang artériel normal, seulement 1,5 % de l'oxygène est en solution).

Le dioxyde de carbone qui est produit par le métabolisme des tissus se combine avec de l'eau pour former de l'**acide carbonique** par la réaction :

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \quad [1]$$

Celui-ci se dissocie facilement pour former des ions hydrogène (H^+) et des ions bicarbonate (HCO_3^-) :

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^- \quad [2]$$

La réaction 1 n'a lieu que très lentement dans le plasma, mais dans les globules rouges, elle est catalysée par une enzyme appelée **anhydrase carbonique**. Par conséquent, lorsque le dioxyde de carbone diffuse dans les globules rouges, il se forme de l'acide carbonique qui se dissocie immédiatement pour donner des ions bicarbonate et hydrogène. Ces derniers sont principalement tamponnés par l'hémoglobine, tandis qu'une grande partie du bicarbonate sort de la cellule en échange d'ions chlorure (figure 25.14a). Ce mécanisme est appelé **déplacement des chlorures** ou **effet Hamburger** et explique le fait que la concentration de chlorure dans le plasma du sang veineux est inférieure à celle du sang artériel. Environ 90 % du CO_2 sanguin total est transporté sous forme d'ions bicarbonate.

Le tamponnage des ions hydrogène formés par la dissociation de l'acide carbonique par l'hémoglobine est extrêmement important, car il permet de transporter de grandes quantités de dioxyde de carbone dans le sang (comme HCO_3^-) sans que le pH du sang ne change de plus d'environ 0,05 unité (voir chapitre 41).

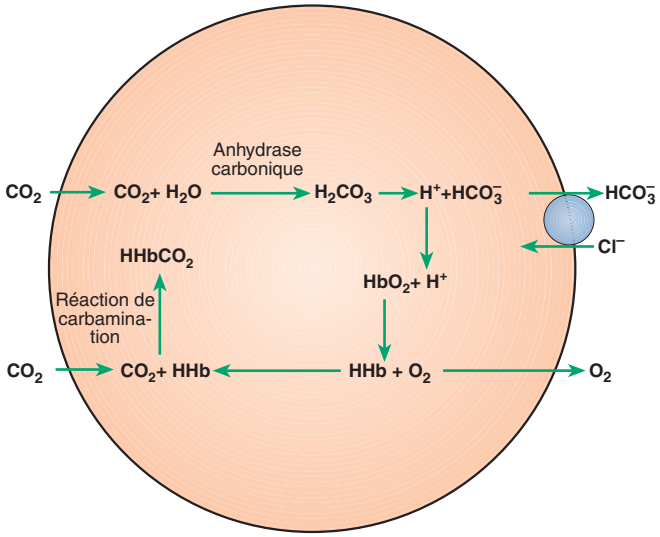
Bien que la majeure partie du dioxyde de carbone qui entre dans les globules rouges des tissus soit hydratée pour former de l'acide carbonique qui se dissocie ensuite en H^+ et HCO_3^-, environ un tiers se combine avec des groupes amines sur les molécules d'hémoglobine par la réaction :

$$HbNH_2 + CO_2 \rightleftharpoons HbNHCOO^- + H^+$$
(carbaminohémoglobine)

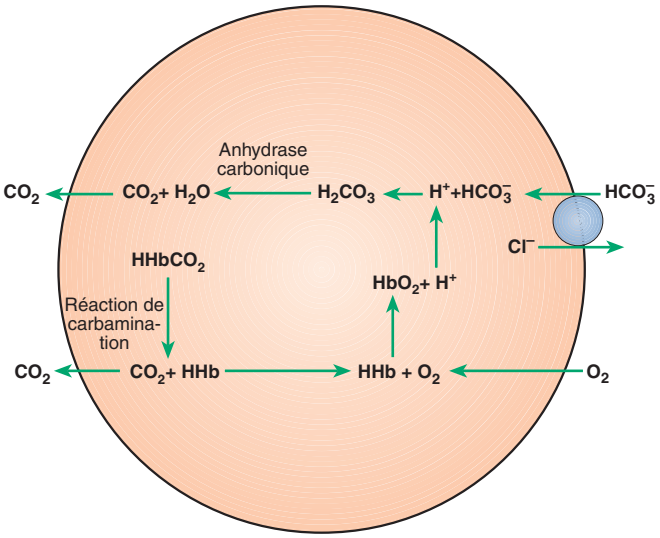
En outre, une très petite quantité de dioxyde de carbone est transportée dans le sang combiné avec des groupes α-aminés de protéines plasmatiques sous la forme de composés carbaminés formés par la réaction générale :

$$R\text{-}NH_2 + CO_2 \rightleftharpoons R\text{-}NHCOO^- + H^+$$

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com



(a) Captation du CO_2 par les globules rouges quand le sang perfuse des tissus actifs



(b) Captation de l'O_2 par les globules rouges quand le sang passe dans les poumons

Figure 25.14 Schéma du transport de CO_2 et d'O_2 dans le sang ; le panneau (a) montre l'échange de CO_2 et d'O_2 qui se produit entre le sang et les tissus. Noter que lorsque le CO_2 est absorbé dans le globule rouge, les ions bicarbonate sortent du globule rouge en échange de Cl^-. Dans le panneau (b), le processus est inversé dans les poumons, car le sang capte l'O_2 de l'air alvéolaire, le CO_2 sort des globules rouges et les ions bicarbonate sont absorbés en échange de Cl^-.

Les réactions impliquées dans le transport du dioxyde de carbone sous forme d'ions bicarbonate et de composés carbaminés sont illustrées dans la figure 25.14a. Les processus inverses se produisent dans les poumons lorsque les globules rouges échangent du dioxyde de carbone contre de l'oxygène (figure 25.14b).

En résumé : le sang artériel a une PCO_2 d'environ 5,3 kPa (40 mmHg) et chaque dl contient environ 2,8 ml de CO_2 en solution, 43,9 ml en HCO_3^- et 2,3 ml en composés carbaminés, soit un total de 49 ml de CO_2 par dl. Le sang veineux mêlé a une PCO_2 de 6,1 kPa (46 mmHg) et chaque dl contient environ 3,2 ml de CO_2 en solution, 47 ml en HCO_3^- et 3,8 ml en composés carbaminés (principalement la carbaminohémoglobine), soit un total de 54 ml de CO_2 par dl.

Courbe de dissociation du dioxyde de carbone

La quantité de dioxyde de carbone présente dans une solution dépend de la PCO_2, qui détermine à son tour la quantité de HCO_3^- et de composés carbaminés qui se formeront dans le sang. La relation entre la PCO_2 (en kPa ou mmHg) et le CO_2 total (ml de CO_2 par dl de sang) est appelée courbe de dissociation du CO_2. Elle diffère de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine en ce sens qu'elle ne se sature jamais même à une PCO_2 élevée (figure 25.15). Dans toute la gamme physiologique de PCO_2 pour le sang total (de 5,3 kPa [40 mmHg] dans le sang artériel à 6,13 [46 mmHg] dans le sang veineux mêlé), la courbe de dissociation du CO_2 est approximativement linéaire. La quantité de CO_2 transportée dans le sang dépend cependant du degré d'oxygénation de l'hémoglobine. C'est ce qu'on appelle l'**effet Haldane**, qui est illustré dans la figure 25.15.

Deux principaux facteurs sont responsables des modifications de l'affinité du dioxyde de carbone du sang en fonction des niveaux d'HbO_2 :

- l'oxyhémoglobine est moins capable de former des composés carbaminés que l'hémoglobine réduite ;
- l'oxyhémoglobine est un tampon pour les ions hydrogène moins efficace que l'hémoglobine réduite.

En conséquence, les ions hydrogène sont plus facilement tamponnés par l'hémoglobine dans les tissus (où il y a moins

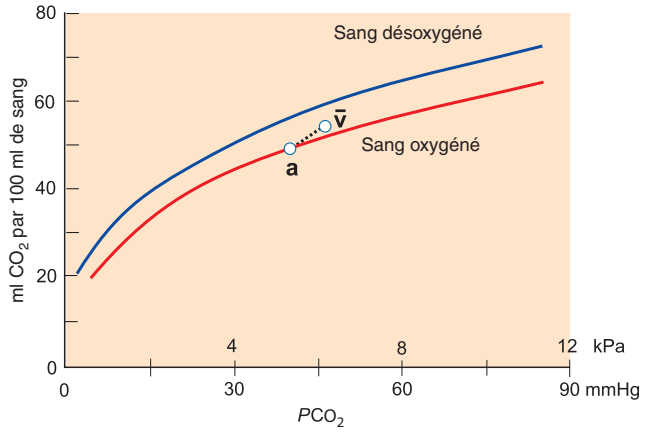


Figure 25.15 La courbe de dissociation du dioxyde de carbone pour le sang total et l'effet Haldane. Noter que la courbe pour le sang désoxygéné (bleu) est supérieure à celle pour le sang oxygéné (en rouge), ce qui indique que le sang désoxygéné contient plus de dioxyde de carbone pour une PCO_2 donnée. La ligne pointillée reliant les points a et $\bar{v}$ montre le changement du contenu en dioxyde de carbone du sang artériel oxygéné (a) lorsqu'il quitte les poumons par rapport à celui du sang veineux mêlé ($\bar{v}$) revenant aux poumons.

d'hémoglobine sous la forme HbO_2). Cela favorise la formation d'ions bicarbonate dans le sang en déplaçant la réaction :

$$H_2O + CO_2 \rightleftharpoons HCO_3^- + H^+$$

vers la droite et permet à plus de CO_2 d'être transporté sous forme d'ion bicarbonate.

Dans les poumons, où environ 97 % de l'hémoglobine est sous forme d'oxyhémoglobine, la teneur en CO_2 du sang est plus faible que dans les tissus, où l'oxyhémoglobine représente environ 75 % de l'hémoglobine totale. En d'autres termes, le sang peut transporter plus de CO_2 lorsque HbO_2 est faible. Cette adaptation est physiologiquement très importante, car un des principaux objectifs du transport des gaz dans le sang est de charger le sang avec du CO_2 dans les tissus et de le décharger dans les poumons pour être expiré.

Résumé

Le dioxyde de carbone (CO_2) est transporté dans le sang sous trois formes : dissous, sous forme de bicarbonate, et lié à l'hémoglobine sous forme de composés carbaminés. La courbe de dissociation du CO_2 est pratiquement linéaire dans la plage physiologique du PCO_2 sanguin. L'affinité du sang pour le CO_2 est déterminée par le degré d'oxygénation de l'hémoglobine (effet Haldane). Dans les globules rouges, le CO_2 se combine avec l'eau pour former de l'acide carbonique. Cette réaction est catalysée par l'anhydrase carbonique. L'acide carbonique se dissocie en H^+ et HCO_3^-. H^+ est tamponné par l'hémoglobine et d'autres tampons sanguins, tandis que HCO_3^- diffuse hors des globules rouges en échange de Cl^- (déplacement des chlorures).

25.7 Les principaux désordres liés aux globules rouges et blancs

Cette section se concentre sur les conséquences découlant des modifications des taux de production ou de destruction des éléments cellulaires du sang. Les troubles des cellules sanguines se répartissent en deux catégories : les troubles prolifératifs (où il y a un excès de cellules, souvent avec une fonction anormale) et les troubles de carence (où il y en a trop peu). Les globules rouges et blancs seront considérés ici, tandis que les anomalies de la fonction plaquettaire seront considérées dans le paragraphe sur l'hémostase (paragraphe 25.8).

Anomalies des globules rouges

Anémie

Ce terme couvre une grande diversité de troubles sanguins caractérisés par un nombre réduit de globules rouges, une concentration réduite en hémoglobine, ou les deux. Tous les types d'anémie entraînent une réduction de la capacité de transport d'oxygène du sang. L'anémie peut survenir pour un certain nombre de raisons.

1. Une réduction du nombre de globules rouges – cela peut survenir à la suite d'une hémorragie aiguë, après laquelle le volume plasmatique est rétabli en peu de temps, mais la production de globules rouges prend beaucoup plus de temps.
2. Une réduction de la teneur en hémoglobine des globules rouges – par exemple suite à une carence en fer due à une perte de sang chronique ou à une grossesse.
3. Parfois, la moelle osseuse ne fonctionne pas normalement. Il en résulte ce que l'on appelle l'**anémie aplasique** et peut survenir spontanément ou à la suite de lésions de la moelle par irradiation ou exposition à des médicaments cytotoxiques.
4. Le volume normal des globules rouges (également appelé volume globulaire moyen [VGM]) se situe entre 80 et 95×10^{-15} l (80–95 fl). Une réduction de la taille des globules rouges est appelée **anémie microcytaire** (c'est-à-dire un VGM de moins de 80 fl). Cette affection est observée dans les cas de carence en fer et dans la thalassémie (voir point 7 ci-dessous).
5. L'anémie avec un VGM supérieur à 96 fl est appelée **anémie macrocytaire**. Elle a de nombreuses causes, mais dans les pays occidentaux, elle est le plus souvent observée chez les patients déficients en vitamine B_{12} (cyanocobalamine) ou en folate, deux éléments essentiels à la maturation normale des érythrocytes dans la moelle osseuse (voir paragraphe 25.4). Ce type d'anémie macrocytaire est appelée **anémie pernicieuse** et est caractérisé par des globules rouges anormalement grands appelés mégaloblastes (VGM > 110 fl) qui sont présents en nombre considérablement réduit. Une carence en vitamine B_{12} peut apparaître lorsque son absorption est insuffisante en raison d'un manque de facteur intrinsèque dans la muqueuse gastrique (voir chapitre 44) ou, plus rarement, lorsque la partie finale de l'iléon (intestin grêle) est malade – comme dans la maladie de Crohn. Elle peut également survenir à la suite d'un régime manquant de vitamine B_{12}. Une mauvaise alimentation peut aussi conduire à une carence en acide folique, une cause d'anémie macrocytaire dans l'alcoolisme.
6. Des anomalies de la structure de l'hémoglobine peuvent entraîner une accélération de la destruction des globules rouges (**hémolyse**). L'**anémie falciforme** est une anomalie de ce genre, dans laquelle il y a un défaut dans l'une des chaînes de la molécule d'hémoglobine. L'hémoglobine falciforme (HbS) est transmise par hérédité récessive et la maladie est prévalente chez les personnes issues de populations noires africaines. Chez les individus homozygotes, l'HbS devient falciforme lorsqu'elle est désoxygénée, provoquant une déformation des globules rouges (figure 25.16). Les cellules déformées s'agglutinent et obstruent le flux sanguin dans les capillaires, provoquant une hypoxie tissulaire avec des dommages subséquents et une douleur intense. Pratiquement tous les organes sont affectés, mais le foie, la rate, le cœur et les reins sont particulièrement vulnérables en raison du risque accru de formation de caillots sanguins causé par le ralentissement du flux sanguin. L'HbS dans les globules rouges des personnes atteintes de drépanocytose a une $P_{50} \geq 50$ mmHg, de sorte que la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine est décalée vers la droite, facilitant le largage de l'oxygène dans les tissus mais réduisant potentiellement la saturation en hémoglobine

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

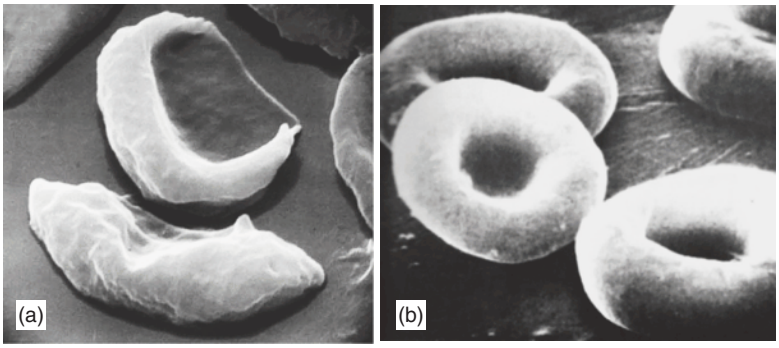


Figure 25.16 Micrographies électroniques à balayage qui montrent l'aspect de globules rouges falciformes et normaux (panneaux a et b respectivement). Les images sont similaires en échelle et le globule rouge normal (à droite) a un diamètre d'environ 8 µm. (Remerciements à la NASA.)

dans les poumons. Les personnes qui portent le gène HbS ont une plus grande résistance au paludisme parce que le parasite responsable du paludisme ne peut pas vivre dans des cellules sanguines contenant de l'HbS. Cela est vrai à la fois pour les homozygotes (où l'individu affecté hérite de deux copies du gène défectueux de ses parents) et les hétérozygotes (où une seule copie est héritée, la seconde copie étant normale). La possession du gène affecté est un avantage biologique significatif là où le paludisme est endémique et explique pourquoi une telle mutation désavantageuse a survécu dans une proportion si élevée de la population.

7. La **thalassémie** est le nom donné à un groupe d'anémies dans lequel il y a un taux réduit de synthèse d'une ou des deux chaînes de globines α ou β. C'est une conséquence de mutations dans les gènes qui synthétisent l'hémoglobine (de nombreuses mutations différentes ont été identifiées). Les défauts sont hérités d'une manière mendélienne simple et sont récessifs, de sorte que les hétérozygotes ne présentent normalement pas la maladie. Les deux formes les plus courantes sont les α-thalassémies et les β-thalassémies, ce dernier groupe étant cliniquement le plus important. Les thalassémies se produisent principalement parmi les populations méditerranéennes, africaines et noires d'Amérique. Chez les personnes en bonne santé, la synthèse des deux chaînes d'hémoglobine est équilibrée 1:1, donc il n'y a pas d'excès de l'une sur l'autre. Dans la β-thalassémie, il y a une production excessive de chaînes α qui forment des précipités insolubles qui nuisent à la maturation normale des globules rouges. Les cellules qui sont formées et libérées dans la circulation sont fragiles et de courte durée de vie, ce qui aggrave l'anémie causée par la réduction de la production de globules rouges. Dans l'α-thalassémie, aucun complexe insoluble n'est formé, mais la survie des globules rouges est plus courte que la normale. Cela conduit alors à une anémie et à une capacité réduite de transport d'oxygène.

Érythrocytose excessive[1]

Cette affection est le résultat d'une stimulation excessive de la production de globules rouges. Elle entraîne une élévation de l'hématocrite (jusqu'à 60 à 80 %) et une augmentation de la viscosité sanguine qui n'est pas associée à une déshydratation. On la voit souvent chez les personnes vivant en haute altitude qui souffrent d'hypoxie chronique en raison de la faible pression atmosphérique en oxygène (voir le chapitre 37 pour plus de détails), mais cela peut aussi survenir dans d'autres circonstances (érythrocytose primitive ou maladie de Vaquez – augmentation de la production de globules rouges causée par une néoplasie de la moelle osseuse). L'augmentation du nombre de globules rouges augmente la capacité de transport d'oxygène du sang, mais l'augmentation de la viscosité du sang qui en résulte impose une charge supplémentaire au cœur. Au fil du temps, le cœur s'hypertrophie (grossit) pour s'adapter à la charge de travail accrue.

Anomalies des globules blancs

Comme pour les globules rouges, les troubles liées aux leucocytes se répartissent en deux grandes catégories : les troubles de carence et les troubles prolifératifs.

Troubles de carence

Le terme de **leucopénie** décrit une réduction absolue du nombre de globules blancs. Celle-ci peut affecter l'un des différents types de leucocytes, mais implique le plus souvent les neutrophiles, qui sont le type prédominant de granulocytes. Dans ce cas, le trouble est appelé **neutropénie**. Il peut résulter d'une production défectueuse de neutrophiles ou d'une augmentation du taux d'élimination des neutrophiles de la circulation. La première peut survenir dans le cadre d'une altération génétique de la régulation de la production de neutrophiles, l'anémie aplasique, dans laquelle toutes les cellules souches myéloïdes sont atteintes, ou suite à certains types de chimiothérapie. Le trouble peut également être une conséquence de la prolifération des cellules néoplasiques caractéristiques de certaines formes de leucémie, qui supprime la fonction des cellules précurseurs des neutrophiles.

Parfois, la leucopénie survient en raison d'un taux accéléré d'élimination des neutrophiles de la circulation plutôt que d'une réduction du taux de production. C'est le plus souvent la conséquence d'une chimiothérapie, mais peut également être observé dans certaines infections ou maladies auto-immunes dans lesquelles les neutrophiles sont détruits. Les neutrophiles sont

[1] Le terme d'érythrocytose excessive est préférable aux termes de polyglobulie ou polycythémie qui suggéreraient que toutes les lignées cellulaires sont affectées. (NdT)

essentiels dans la réponse inflammatoire. Les infections sont donc fréquentes chez les personnes atteintes de neutropénie et peuvent être graves, voire mortelles.

Troubles prolifératifs des globules blancs

Un nombre accru de globules blancs ($> 10 \times 10^9$ cellules.l^{-1}) est appelé **leucocytose**. Cette affection est souvent le signe d'une réponse inflammatoire à l'infection, normalement autolimitative – comme dans la mononucléose infectieuse –, mais elle peut être la preuve d'une maladie proliférative maligne telle qu'une leucémie.

La **leucémie** est caractérisée par une augmentation considérable du nombre de globules blancs anormaux circulant dans le sang. Il existe plusieurs types de leucémies, classés selon leurs cellules d'origine (lymphoïde ou myéloïde) et selon que la maladie est aiguë ou chronique. Les leucémies lymphoïdes, qui sont le plus souvent observées chez les enfants, impliquent les précurseurs lymphoïdes qui proviennent de la moelle osseuse. La production cancéreuse de cellules lymphoïdes se propage ensuite à d'autres tissus tels que la rate, les ganglions lymphatiques et le SNC. La leucémie myéloïde, qui est plus fréquente chez les adultes, implique les cellules souches myéloïdes dans la moelle osseuse. La maturation de tous les types de cellules sanguines, y compris les granulocytes, les érythrocytes et les thrombocytes, est affectée.

Les cellules leucémiques sont habituellement non fonctionnelles et ne peuvent donc pas fournir la protection normale assurée par les globules blancs. Les conséquences courantes de la maladie comprennent le développement d'infections, une anémie sévère et une tendance accrue à saigner en raison d'un manque de plaquettes (thrombocytopénie). De plus, les cellules leucémiques de la moelle osseuse peuvent proliférer si rapidement qu'elles envahissent l'os environnant lui-même. Cela provoque des douleurs et un risque accru de fractures.

Presque toutes les formes de leucémies se propagent à d'autres tissus, particulièrement ceux qui sont hautement vascularisés, tels que la rate, le foie et les ganglions lymphatiques. Lorsqu'elles envahissent ces régions, les cellules cancéreuses en croissance causent des dommages tissulaires importants et imposent une lourde charge métabolique à l'organisme, en particulier en consommant les acides aminés et les vitamines. Les réserves d'énergie de la personne sont ainsi épuisées et les protéines sont dégradées. Par conséquent, la perte de poids et la fatigue excessive sont des symptômes caractéristiques de la leucémie.

Les **lymphomes** sont des maladies malignes du tissu lymphoïde caractérisées par un nombre anormal de lymphocytes. Il existe plusieurs types de lymphomes, y compris la maladie de Hodgkin, le lymphome de Burkitt et le lymphome folliculaire. Tous sont caractérisés par l'hypertrophie des ganglions lymphatiques, souvent dans plus d'une région du corps. Les **myélomes** sont des maladies malignes de la moelle osseuse le plus souvent observées chez les personnes âgées. Ils sont caractérisés par la présence d'une immunoglobuline anormale (appelée paraprotéine) qui est produite par un seul clone de plasmocytes anormaux. Ces cellules s'infiltrent dans la moelle osseuse et peuvent entraîner une réduction du nombre de neutrophiles, de plaquettes et de globules rouges. Il y a aussi destruction du tissu osseux qui peut causer des douleurs et entraîner des fractures.

Résumé

L'anémie est un terme général utilisé pour décrire les maladies liées aux globules rouges caractérisées par un hématocrite réduit. Elle peut provenir d'une réduction du nombre de globules rouges ou de leur teneur en hémoglobine, ou d'anomalies de la structure de l'hémoglobine. Une conséquence importante de tous les types d'anémie est une réduction de la capacité de transport d'oxygène du sang. Un excès de globules rouges est appelé érythrocytose excessive et entraîne une augmentation de la viscosité sanguine. Il est fréquemment observé chez les personnes qui résident à haute altitude, mais peut refléter une production anormale de globules rouges par la moelle osseuse.

La leucopénie est définie comme une réduction absolue du nombre de globules blancs. Cela peut être dû à une production défectueuse ou à une élimination accélérée des globules blancs de la circulation. Les infections sont fréquentes chez les patients souffrant de leucopénie. Les troubles de la prolifération des globules blancs comprennent les leucémies, les lymphomes et les myélomes. Dans la leucémie, il existe un nombre élevé de globules blancs anormaux qui sont habituellement non fonctionnels. Les patients souffrent d'anémie sévère, d'infections, de perte de poids et de fatigue excessive.

25.8 Mécanismes de l'hémostase

Quand un vaisseau sanguin est endommagé par une blessure mécanique quelconque, une perte de sang excessive par la plaie est empêchée par un processus appelé **hémostase**. Ce processus implique une série d'événements : vasoconstriction, agrégation plaquettaire et coagulation sanguine (formation de caillots). Plus tard, la réparation du vaisseau et la rétraction et la dissolution du caillot complètent le processus de guérison.

Vasoconstriction

Lorsque l'endothélium vasculaire est endommagé, se produit une réponse contractile localisée du muscle lisse vasculaire provoquant le rétrécissement du vaisseau. Cela peut être relayé par des facteurs humoraux ou directement par une stimulation mécanique. Dans les artérioles et les petites artères, la fermeture peut être pratiquement complète. Cependant, cette réponse ne dure que peu de temps et, pour éviter une perte importante de sang, d'autres mécanismes hémostasiques sont initiés qui conduisent à la formation d'un caillot sanguin.

Rôle des plaquettes

Quelques secondes après une lésion vasculaire, les plaquettes s'accumulent et adhèrent au site des lésions. Cela se produit en un certain nombre d'étapes : d'abord les plaquettes s'attachent à la matrice extracellulaire entourant le vaisseau lésé via des intégrines, récepteurs activés par le collagène et d'autres protéines extracellulaires (voir chapitre 6). Cela active les plaquettes qui, une fois

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

activées, changent de leur forme normale de petit disque et deviennent plus allongées avec de fines projections de surface (filopodes – voir figure 25.4b). Les plaquettes activées s'agrègent grâce à un processus de rétroaction positive relayé par l'ADP, la 5-hydroxytryptamine (5-HT), les prostaglandines et le thromboxane A_2 (TXA_2) – qui sont tous sécrétés par les plaquettes elles-mêmes. En plus de son rôle dans l'agrégation plaquettaire, la 5-HT provoque également une vasoconstriction qui entraîne une réduction du flux sanguin. Les plaquettes activées adhèrent les unes aux autres et aux parois des vaisseaux endommagés via leurs récepteurs d'intégrine. Cette adhérence nécessite le facteur von Willebrand et d'autres glycoprotéines d'adhérence (par exemple la fibronectine et le fibrinogène) et conduit à la formation d'un **clou plaquettaire**, qui peut être suffisant pour endiguer l'écoulement du sang provenant de blessures mineures. En outre, les plaquettes activées fournissent une surface qui facilite les réactions qui conduisent à la formation d'un réseau de fibrine renforçant le clou plaquettaire (voir la sous-section suivante).

En plus de souder les vaisseaux endommagés, les plaquettes jouent un rôle continu dans le maintien de l'intégrité vasculaire normale. Cela est illustré par l'augmentation de la perméabilité capillaire observée chez les personnes souffrant d'une carence plaquettaire (**thrombocytopénie**). De tels individus développent souvent de petites hémorragies spontanées dans la peau (**pétéchies**) et dans les muqueuses, ce qui donne à la peau un aspect tacheté curieux, surtout sur les membres inférieurs. Il peut aussi y avoir des saignements dans le tissu sous-cutané, donnant l'apparence d'**ecchymoses** sévères.

Coagulation du sang

C'est le processus par lequel des brins de fibrine créent une maille qui lie les composants du sang ensemble pour former un caillot de sang. C'est un processus complexe qui implique l'activation séquentielle d'un certain nombre de facteurs (**facteurs de coagulation**) qui sont normalement présents dans le plasma sous forme inactive. La plupart des facteurs de coagulation sont des sérine-protéases liées à la trypsine qui sont synthétisées dans le foie avant de subir une modification post-traductionnelle par un processus nécessitant de la vitamine K. Dans toute la littérature médicale et scientifique, ces enzymes sont connues sous divers noms et/ou chiffres (tableau 25.4). Dans ce tableau, les facteurs sont désignés par la nomenclature la plus communément utilisée. Une cascade de réactions se produit par laquelle un facteur activé en active un autre selon le schéma suivant :

Facteur de coagulation activé
↓
Facteur de coagulation inactif → Facteur de coagulation actif

Les facteurs activés sont désignés par la lettre a après le chiffre ; par exemple, le facteur X activé est appelé Xa. Dans le schéma ci-dessus, une enzyme est libérée d'un précurseur inactif ; elle se lie ensuite avec son substrat (habituellement un autre facteur de coagulation inactif) et un cofacteur approprié sur une surface organisatrice, qui est habituellement une surface

Tableau 25.4 Nomenclature des facteurs de la coagulation du sang

Facteur	Noms et synonymes
I	Fibrinogène
II	Prothrombine
IIa	Thrombine
III	Facteur tissulaire, thromboplastine tissulaire
IV	Calcium (Ca^{2+})
V	Proaccélérine, facteur faible, globuline accélératrice
VI	Pas de nom
VII	Proconvertine, SPCA, facteur stable, autoprothrombine I
VIII	Facteur anti-hémophilique A, globuline anti-hémophilique, cofacteur I plaquettaire
IX	Composant thromboplastique plasmatique, facteur anti-hémophilique B, cofacteur II plaquettaire, facteur Christmas
X	Facteur Stuart-Prower, autoprothrombine III
XI	Antécédent de la thromboplastine plasmatique (PTA), facteur anti-hémophilique C
XII	Facteur Hageman
XIII	Facteur stabilisant de la fibrine, facteur Laki-Lorand, fibrine ligase

Note : Les facteurs I à IV sont généralement connus par leur nom, tandis que les facteurs V à XIII sont généralement désignés par leur chiffre romain. Les facteurs activés sont désignés par la lettre a après le chiffre ; par exemple, le facteur X activé est appelé Xa.

cellulaire (par exemple la membrane plaquettaire). La formation de ces complexes accélère l'activation des facteurs individuels plusieurs milliers de fois.

Les réactions majeures dans le processus de coagulation sont indiquées dans la figure 25.17. Il apparaît clairement qu'il existe deux voies impliquées dans la formation d'un caillot de fibrine. Ce sont les **voies extrinsèques et intrinsèques** ; celles-ci ne sont pas totalement séparées et toutes deux sont nécessaires pour l'hémostase normale. Elles sont activées lorsqu'un vaisseau sanguin est endommagé et que du sang s'échappe du système vasculaire. Le système intrinsèque (le plus lent des deux) est activé lorsque le sang entre en contact avec la paroi vasculaire lésée, tandis que le système extrinsèque est activé lorsque le sang entre en contact avec une glycoprotéine appelée **facteur tissulaire** (anciennement appelée thromboplastine tissulaire). La voie intrinsèque est ainsi appelée parce que tous les éléments requis pour l'activer sont présents dans le sang normal, tandis que la voie extrinsèque est activée par un facteur externe au sang, c'est-à-dire le facteur tissulaire. Les deux voies contribuent à la formation du facteur X activé (facteur Xa) à la fin de la première étape de la coagulation. Les étapes suivantes de la réaction de coagulation sont communes aux deux voies et impliquent la conversion enzymatique de la prothrombine inactive en **thrombine**. Cela amorce alors la polymérisation du **fibrinogène** pour former des brins de **fibrine** à l'intérieur desquels le plasma, les cellules sanguines et les plaquettes sont piégés pour former un caillot (figure 25.18).

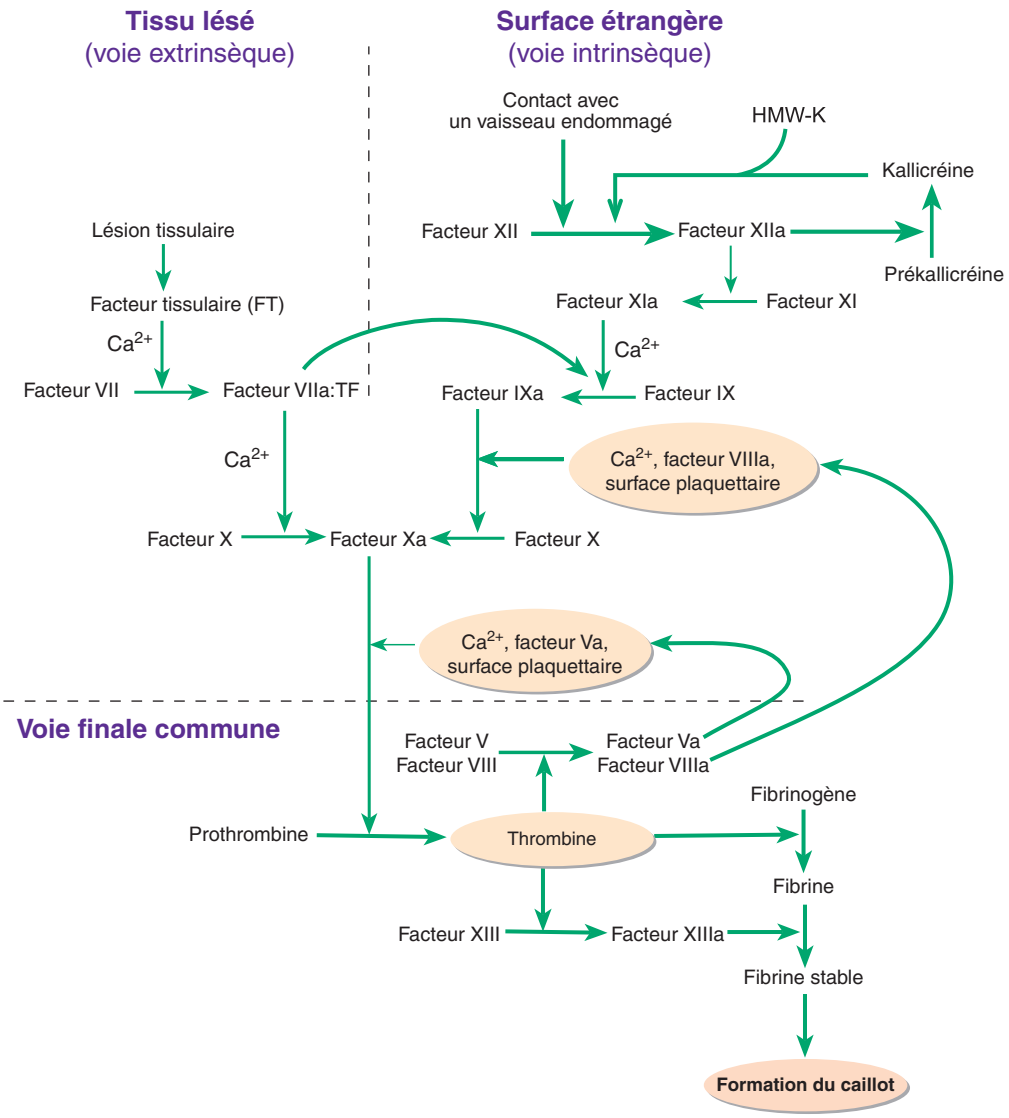


Figure 25.17 Organigramme illustrant les voies extrinsèque et intrinsèque qui conduisent à la formation d'un caillot sanguin. La coagulation est initiée par le contact du sang avec le facteur tissulaire (la voie extrinsèque) ou par le contact avec le collagène exposé suite à une lésion d'un vaisseau sanguin (la voie intrinsèque). Tous deux conduisent à la conversion du facteur X en facteur Xa, à l'activation de la thrombine et à la formation d'un caillot de sang. De plus, le complexe formé par le facteur tissulaire et le facteur VIIa participe à l'activation du facteur IX.

Voie extrinsèque

La voie extrinsèque est initiée lorsque le sang entre en contact avec le tissu entourant un vaisseau sanguin endommagé. Elle nécessite du Ca^{2+} et se produit en trois étapes principales (voir figure 25.17 en haut à gauche).

1. La lésion d'un tissu expose le sang au facteur tissulaire qui s'exprime à la surface des cellules musculaires lisses et des fibroblastes de l'adventice (la couche externe de la paroi vasculaire) qui sont normalement séparés du sang par l'endothélium vasculaire. Le facteur tissulaire exposé reste habituellement sur le site de la lésion, et cela fixe la localisation de la formation du caillot sanguin.
2. Le contact du sang avec le facteur tissulaire met le processus de coagulation en marche. Le facteur tissulaire se combine avec le facteur VII. Les protéases présentes en petites quantités dans le plasma activent le facteur VII lié par le clivage d'une seule liaison peptidique. Le complexe facteur tissulaire/facteur VIIa active alors les facteurs IX et X.
3. À la surface des plaquettes, le facteur Xa se combine avec le facteur Va et convertit la prothrombine en thrombine, comme décrit ci-dessous pour la voie finale commune. Il accélère également l'activation du facteur VII complexé avec le facteur tissulaire (par une boucle de rétroaction positive).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

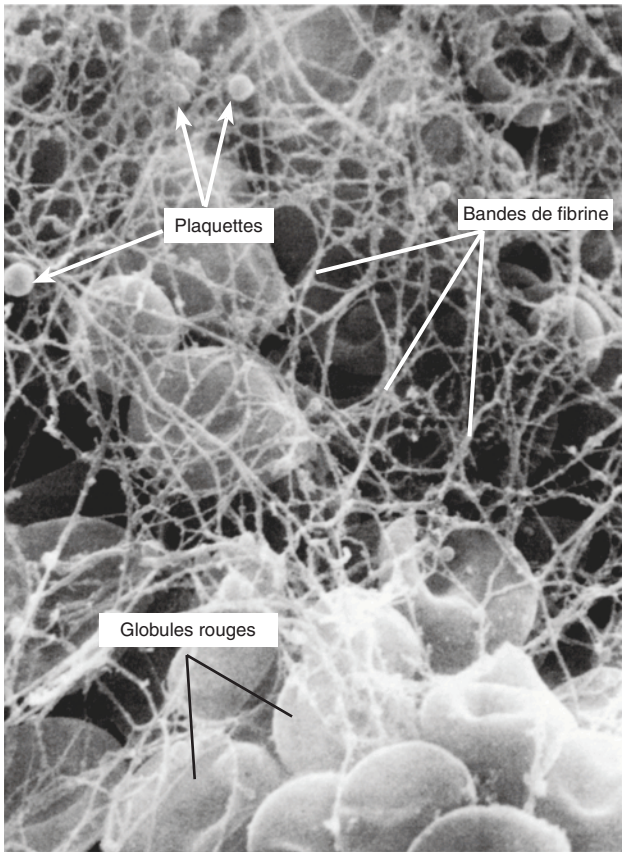


Figure 25.18 Photographie au microscope électronique à balayage d'un caillot de sang montrant le piégeage des globules rouges par un maillage de brins de fibrine réticulés. (Source : W. Shelley (1985) *Journal of American Medical Association* 249, 3089.)

Voie intrinsèque

L'étape initiale de cette série de réactions dépend de l'activation du facteur XII (facteur de Hageman). En présence de lésions vasculaires et lorsque le sang est exposé au collagène dans les tissus environnants, le facteur XII est converti en facteur XII activé (XIIa) qui peut agir sur une protéine plasmatique appelée prékallikréine pour libérer la **kallikréine**. C'est une protéase qui forme un complexe avec une autre protéine plasmatique appelée kininogène de haut poids moléculaire (HMW-K). Ce complexe active ensuite encore plus de facteur XIIa dans une boucle de rétroaction positive.

Le facteur XIIa initie une cascade dans laquelle le facteur XI est activé (facteur XIa). Le facteur XIa convertit ensuite le facteur IX (facteur anti-hémophilique B) en facteur IXa par un processus dépendant du calcium. Le facteur IXa s'associe ensuite au facteur VIIIa sur la surface des plaquettes activées pour générer le facteur Xa. Le facteur VIII (facteur anti-hémophilique A) est le facteur manquant chez les personnes (principalement les hommes) qui souffrent d'hémophilie A (voir plus loin). Le facteur Xa se combine avec le facteur Va sur la surface des plaquettes activées pour former un complexe qui catalyse la formation de thrombine à partir de la prothrombine (un précurseur d'enzyme inactif).

Voie finale commune

Dans l'étape suivante, la thrombine clive le fibrinogène pour libérer des monomères de fibrine, qui subissent une polymérisation de bout en bout pour former de longs brins d'une protéine insoluble, la **fibrine**. La thrombine active également le facteur XIII qui est synthétisé dans le foie et qui est aussi sécrété par les granules α des plaquettes. Le facteur XIIIa stabilise la fibrine en formant des liaisons transversales entre les longs brins de fibrine polymérisés pour former une structure en forme de maille qui emprisonne les constituants sanguins (plasma et éléments figurés), formant le caillot et rattachant les bords du vaisseau lésé (voir figure 25.18). Noter que la thrombine active les facteurs V et VIII, ce qui conduit à la formation de plus de thrombine (boucle de rétroaction positive). L'importance de cette rétroaction peut être illustrée par le fait que le sang des personnes sans facteur VIII ne coagule pas normalement.

Rétraction du caillot

Après la coagulation du sang, le caillot rétrécit graduellement au fur et à mesure que le **sérum** en est extrudé. (Le sérum est le plasma dépourvu des facteurs de coagulation.) Le mécanisme exact de ce processus n'est pas bien élucidé, mais il semble être initié par l'action de la thrombine sur les plaquettes. Une idée est que la thrombine provoque la libération de calcium stocké de manière intracellulaire dans le cytoplasme plaquettaire. Ce calcium déclenche alors la contraction des protéines contractiles au sein des plaquettes par un processus ressemblant à la contraction du muscle. Le processus contractile peut alors provoquer l'extrusion de filopodes des plaquettes. Ceux-ci se collent aux brins de fibrine dans le caillot et, quand ils se contractent, les brins de fibrine se contractent également, ce qui tend à presser le sérum piégé et à l'éjecter du caillot.

Rôle du calcium dans l'hémostase

Comme le montre la figure 25.17, les ions calcium sont requis pour chaque étape du processus de coagulation, à l'exception des deux premières réactions de la voie intrinsèque. Des niveaux adéquats d'ions calcium sont donc nécessaires pour la coagulation normale. En réalité, les concentrations de calcium plasmatique ne chutent jamais assez bas pour altérer les processus de coagulation, car la mort aurait auparavant résulté d'autres causes (notamment la tétanie des muscles respiratoires). Il est cependant possible d'empêcher la coagulation de sang prélevé dans la circulation et stocké in vitro en réduisant la concentration en ions calcium du plasma. Cela peut être réalisé par l'ajout de substances qui fixent le calcium, comme l'EDTA ou le citrate.

Fin de la cascade de coagulation

Bien que la prévention d'une perte de sang excessive soit clairement souhaitable, il est essentiel que le processus de coagulation reste localisé et ne dure pas plus longtemps que nécessaire. Puisque la thrombine joue un rôle central dans la

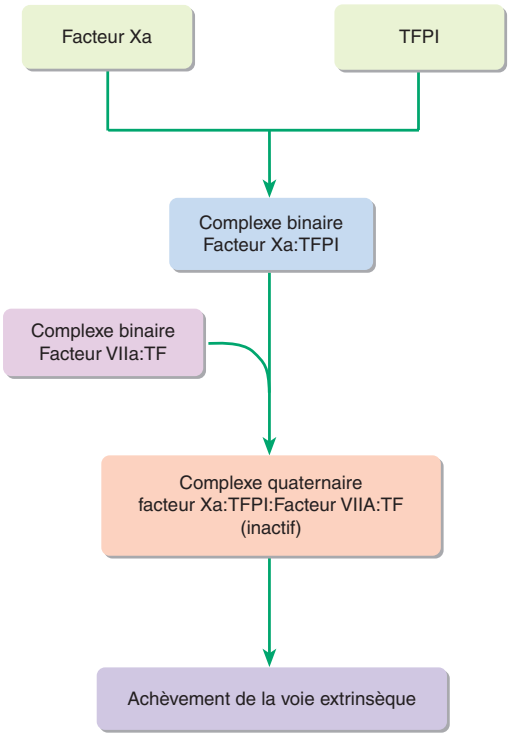


Figure 25.19 Cette figure illustre la séquence des événements par lesquels l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (TFPI) achève la voie extrinsèque de la coagulation sanguine en formant un complexe, d'abord avec le facteur Xa, puis avec le facteur VIIa/complexe du facteur tissulaire.

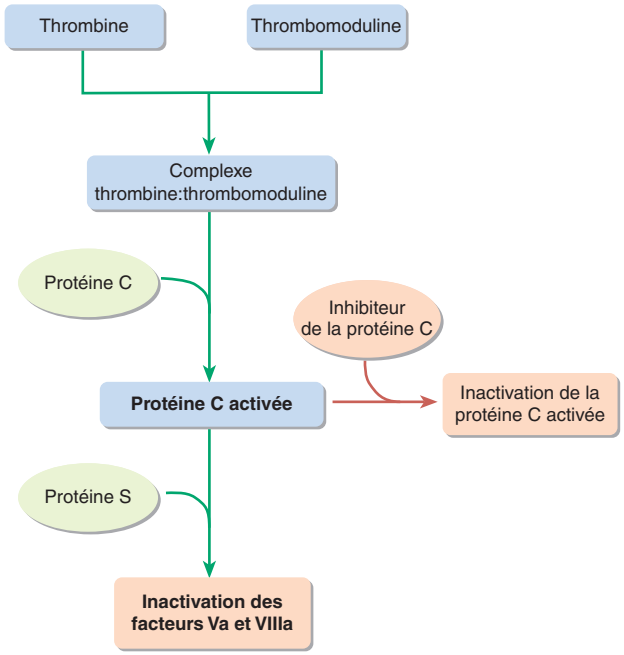


Figure 25.20 Inactivation des facteurs V et VIII par la voie de la protéine C. La thrombine forme un complexe avec la thrombomoduline à la surface des cellules endothéliales et active la protéine C circulant dans le plasma. La protéine C, avec la protéine S comme cofacteur, inactive ensuite les facteurs Va et VIIIa, inhibant ainsi la cascade de la coagulation.

coagulation, il n'est pas surprenant que son activité soit contrôlée par un certain nombre d'inhibiteurs, notamment par l'**antithrombine**, une protéine plasmatique sécrétée par le foie. (Elle s'appelait autrefois antithrombine III mais est maintenant généralement appelée antithrombine.) L'antithrombine inhibe également le facteur Xa et la kallikréine. Lorsque l'antithrombine se lie à l'un des facteurs de coagulation activés, elle forme un complexe inactif qui est finalement retiré de la circulation et dégradé.

La voie extrinsèque est inhibée lorsque le facteur Xa forme un complexe avec une protéine appelée inhibiteur de la voie du facteur tissulaire (*tissue factor pathway inhibitor* [**TFPI**]) qui est synthétisée par les cellules endothéliales. Ce complexe se lie et inhibe le facteur VIIa et le facteur tissulaire, comme le montre la figure 25.19. Le complexe quaternaire résultant est inactif.

Un troisième mécanisme pour limiter la coagulation du sang est le **système de la protéine C**, qui est activé lorsque la thrombine se lie à la **thrombomoduline** à la surface des cellules endothéliales vasculaires (figure 25.20). Le complexe thrombine-thrombomoduline active la protéine C qui se lie aux membranes des plaquettes et des cellules endothéliales, où elle dégrade les facteurs Va et VIIIa en des peptides inactifs plus petits. La liaison de la protéine C aux membranes est renforcée par une autre protéine plasmatique appelée protéine S qui est sécrétée par les granules α plaquettaires. (La protéine S est également synthétisée par le foie.)

Dissolution du caillot

Une fois que la paroi du vaisseau sanguin endommagé est réparée, le caillot de sang se dissous. Le facteur XII activé stimule la production de kallikréine. À son tour, la kallikréine favorise la transformation du **plasminogène** inactif en **plasmine** active, une enzyme qui digère la fibrine et provoque ainsi la dissolution du caillot.

De nombreux autres activateurs du plasminogène peuvent être utilisés cliniquement pour favoriser la dissolution des caillots. Ceux-ci comprennent la **streptokinase**, une substance produite naturellement par certaines bactéries, et une substance endogène appelée **activateur du plasminogène tissulaire** (*tissue plasminogen activator* [**TPA**]), qui peut maintenant être produite commercialement par génie génétique (un produit appelé altéplase). Ces substances peuvent être injectées dans la circulation générale ou dans un vaisseau sanguin spécifique pour favoriser la dispersion d'un caillot. L'utilisation de la streptokinase est limitée par sa propension à générer des anticorps.

Il est parfois nécessaire d'empêcher la dissolution prématurée des caillots sanguins en cas de perte de sang importante, telle qu'un saignement provoqué par une blessure traumatique ou un saignement menstruel abondant. Cela peut être réalisé en inhibant l'action de la plasmine avec l'**acide tranexamique**. L'acide tranexamique est également utilisé pour prévenir et traiter la perte de sang dans d'autres situations, y compris les interventions dentaires chez les hémophiles et les interventions chirurgicales qui comportent un risque élevé de perte de sang.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Une coagulation inappropriée du sang est empêchée par des anticoagulants endogènes

Normalement, le sang est empêché de coaguler de manière inappropriée par divers mécanismes. Il a été montré plus haut que la coagulation est initiée lorsque le sang rencontre une surface tissulaire anormale ou endommagée. En revanche, les cellules endothéliales vasculaires intactes empêchent généralement la formation de caillot en libérant des substances qui inhibent la coagulation – des anticoagulants. Celles-ci sont :

- la **prostacycline**, un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire qui agit comme un antagoniste du thromboxane A_2 (acteur de l'agrégation plaquettaire – voir chapitre 6) ;
- l'**héparine**, un protéoglycane chargé négativement, présent dans le plasma et à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Elle inhibe l'agrégation plaquettaire et interagit avec l'antithrombine pour inhiber l'action de la thrombine ;
- les cellules endothéliales normales expriment une protéine appelée **thrombomoduline**, qui se lie à la thrombine. Le complexe thrombomoduline-thrombine active la protéine C, qui inhibe les actions des facteurs Va et VIIa comme décrit précédemment. De plus, la protéine C stimule la production de l'enzyme protéolytique **plasmine** à partir du plasminogène. La plasmine dissout rapidement la fibrine pour disperser les caillots qui ont commencé à se former.

La formation de caillots sur des sites inappropriés dans la circulation est potentiellement mortelle

Il est hautement indésirable que des caillots sanguins se forment dans la circulation sur des sites inappropriés. Si un tel caillot se produit, il s'agit d'un **thrombus** qui peut obstruer le vaisseau dans lequel il se forme. Si un thrombus se forme ou se loge à l'intérieur d'une artère coronaire, le résultat est une crise cardiaque (infarctus), où une partie du muscle cardiaque devient ischémique (c'est-à-dire reçoit un apport sanguin insuffisant pour satisfaire ses besoins en oxygène) et meurt. Un caillot se formant dans l'un des vaisseaux sanguins alimentant le cerveau prive d'oxygène la zone touchée. L'ischémie qui en résulte conduit à la mort des neurones dans cette zone, donnant lieu à un accident vasculaire cérébral. Parfois, de petits caillots (emboles) se détachent de thrombus plus gros et se déplacent vers d'autres parties de la circulation, où ils peuvent obstruer de petits vaisseaux. Une telle obstruction est appelée une **embolie**. Les caillots qui se forment dans les vaisseaux systémiques voyagent souvent vers les poumons où ils se logent dans les vaisseaux pulmonaires pour produire des embolies pulmonaires, comme on le voit dans l'encadré 25.1.

Certaines affections favorisent la formation de caillots dans les vaisseaux sanguins ; parmi elles, des lésions de la paroi vasculaire, un flux sanguin ralenti (stase) et des altérations dans un ou plusieurs des composants du sang qui le rendent plus facilement coagulable.

Encadré 25.1 Thrombose veineuse profonde

Le sang s'écoule normalement librement autour de la circulation. L'intégrité des parois des vaisseaux sanguins, les protéines anticoagulantes du plasma et la dynamique normale de l'écoulement garantissent que des thromboses indésirables ne se produisent pas. Cependant, si la paroi vasculaire est endommagée ou défectueuse, ou si le flux sanguin est ralenti, voire stagnant, une accumulation locale de plaquettes et de thrombine peut se produire et conduire à la formation d'un caillot sanguin.

Dans les artères, l'écoulement sanguin est normalement laminaire, sauf au voisinage d'une plaque athéromateuse, où il devient turbulent, ce qui facilite la formation d'un caillot (voir figure 30.2). Si des morceaux de caillots se détachent, ils sont entraînés par le sang et peuvent bloquer son passage à travers des vaisseaux plus petits. Si une artère coronaire est affectée, le myocarde irrigué par cette artère devient ischémique et la capacité du cœur de pomper le sang est altérée. Cela est communément appelé une crise cardiaque (infarctus), qui est généralement grave et peut être fatale. Le blocage d'une artère cérébrale entraîne une ischémie cérébrale locale, une mort neuronale et une altération de la fonction cérébrale (accident vasculaire cérébral).

Pendant de longues périodes d'immobilité, comme les trajets en voiture et les vols intercontinentaux, les muscles des jambes ne pompent pas le sang vers le cœur par la contraction rythmique normale qui accompagne la marche (pompe musculaire – figure 30.25). En conséquence, le flux sanguin est ralenti avec l'accumulation de sang dans les veines profondes des jambes, et il existe un risque accru de formation de caillots. Les sites les plus fréquents de thrombose sont les veines profondes du mollet. Des études d'imagerie indiquent que les caillots se forment d'abord dans les valves des veines, où le flux sanguin est essentiellement statique.

D'autres circonstances favorisent le développement d'une thrombose veineuse profonde comme la prise de pilule contraceptive, la polycythémie, le cancer et la chirurgie. Si des morceaux de caillots se détachent, ils peuvent se loger dans les poumons, provoquant une embolie pulmonaire qui peut être mortelle. Le meilleur traitement de la thrombose veineuse profonde est la prévention, qui est facilement réalisée par un exercice modéré impliquant les jambes. L'utilisation de bas de contention est également bénéfique, en particulier pour les périodes juste avant et après la chirurgie, et pendant des vols de longue durée. Ceux-ci réduisent le gonflement des jambes et aident à empêcher la stagnation veineuse.

La dissolution des thromboses veineuses repose sur des anticoagulants tels que l'héparine et sur des agents fibrinolytiques tels que l'activateur tissulaire recombinant du plasminogène (altéplase, retéplase). Les anticoagulants oraux sont utilisés pour la prise en charge à long terme des patients qui risquent de développer des thromboses veineuses profondes. Les anticoagulants comme la warfarine agissent comme des inhibiteurs de la vitamine K et réduisent la synthèse des facteurs de coagulation par le foie (en particulier la prothrombine et les facteurs VII, IX et X). L'efficacité du traitement est surveillée en mesurant le temps de coagulation de la prothrombine, qui est exprimé par le rapport international normalisé (*international normalized ratio* [INR]). D'autres anticoagulants oraux récents comme le dabigatran agissent comme inhibiteurs de la thrombine et ne nécessitent pas de surveillance continue du temps de coagulation de la prothrombine.

L'une des causes les plus fréquentes de thrombose est l'**athérosclérose**. Celle-ci est caractérisée par la formation de lésions fibrograisseuses appelées plaques sur l'intima des artères de grande ou moyenne taille telles que l'aorte, les coronaires et les gros vaisseaux qui irriguent le cerveau (l'intima est la paroi endothéliale des gros vaisseaux – voir chapitre 27). Parmi les facteurs de risque majeurs de l'athérosclérose (hormis les facteurs génétiques, le fait d'être un homme ou de vieillir), mentionnons le tabagisme, l'hypertension artérielle et une concentration élevée de cholestérol sanguin. Lorsque les plaques augmentent en taille, elles occluent progressivement le vaisseau et provoquent une réduction du flux sanguin. De plus, la rupture de la plaque initie l'adhésion et l'agrégation des plaquettes sur la surface vasculaire exposée, ce qui conduit à l'activation de la cascade de coagulation. (Ce processus est appelé athérothrombose.) Une fois formées, les plaques ne sont pas des éléments statiques. Elles peuvent être stabilisées par l'administration de statines (par exemple la simvastatine) qui réduisent la prolifération des macrophages et l'inflammation autour d'une plaque. Les statines abaissent également le cholestérol plasmatique.

Une coagulation défectueuse est le résultat d'une carence en plaquettes ou d'un des facteurs de la coagulation

Les saignements ou le défaut de coagulation peuvent résulter d'anomalies de l'un des facteurs impliqués dans le processus normal de l'hémostase, à savoir les plaquettes, les facteurs de coagulation ou l'intégrité vasculaire. Ceux-ci seront considérés brièvement à tour de rôle.

Carence plaquettaire

Une diminution du nombre de plaquettes circulantes est appelée **thrombocytopénie**. Celle-ci peut résulter de réactions auto-immunes pouvant être déclenchées par une infection virale ou par certains médicaments couramment utilisés, notamment la carbamazépine (un anticonvulsivant), l'héparine, le paracétamol, la ranitidine et des antibiotiques comme la rifampicine et la vancomycine. La liaison de ces médicaments aux plaquettes formerait un nouvel antigène que le système immunitaire considère comme étranger. Cet antigène « étranger » déclenche alors une réaction immunitaire qui provoque la formation d'anticorps dirigés contre les plaquettes de l'hôte, entraînant leur destruction. La thrombocytopénie peut également être causée par une anémie aplasique (lorsque la fonction de la moelle osseuse est altérée) ou par l'invasion de la moelle osseuse par des cellules malignes – comme dans la leucémie –, entraînant toutes deux une diminution de la production de plaquettes.

La déplétion des plaquettes doit être relativement sévère pour entraîner des problèmes de coagulation. Les tendances hémorragiques deviennent évidentes lorsque la numération plaquettaire tombe à environ $25 \times 10^9\ l^{-1}$ (une numération plaquettaire normale est comprise entre 150 et $400 \times 10^9\ l^{-1}$). Les caractéristiques de la maladie comprennent l'apparition d'ecchymoses, de minuscules taches rougeâtres sur les bras et les jambes (pétéchies) et des saignements des muqueuses du nez, de la bouche et du tractus gastro-intestinal.

En plus d'une réduction du nombre de plaquettes, une altération du processus de coagulation peut résulter d'une déficience de la fonction plaquettaire – **thrombocytopathie**. Un tel défaut peut être héréditaire, comme avec le trouble de l'adhésion plaquettaire appelé maladie de von Willebrand (voir paragraphe suivant), ou acquis suite à une maladie ou à un traitement médicamenteux.

Troubles héréditaires de la coagulation du sang – hémophilies

Comme on peut le déduire du mécanisme de coagulation en cascade illustré à la figure 25.17, l'altération de la coagulation sanguine peut résulter de déficiences dans un ou plusieurs des facteurs de coagulation impliqués. De tels troubles peuvent être héréditaires, ou ils peuvent provenir d'une réduction de la synthèse d'un ou de plusieurs des facteurs de coagulation. Bien qu'il existe des défauts héréditaires connus associés à chacun des facteurs de coagulation des protéines, la plupart sont extrêmement rares. Les formes les plus courantes d'hémophilie sont de loin les déficits en facteur VIII (touchant environ 1 patient sur 5 000) et la maladie de von Willebrand.

L'**hémophilie A** est un trait récessif lié au sexe affectant principalement les hommes. Le gène affecté est situé sur le chromosome X, ce qui explique pourquoi la maladie est principalement observée chez les hommes. (Les hommes ont un seul chromosome X et un seul chromosome Y [c'est-à-dire qu'ils sont XY], tandis que les femmes ont deux chromosomes X [elles sont XX] et ont donc une seconde copie du gène.) La maladie peut être légère ou sévère. Dans les cas graves, des saignements spontanés se produisent dans les tissus mous, les articulations et le tractus gastro-intestinal et peuvent entraîner une invalidité grave. Dans de tels cas, une thérapie de remplacement du facteur VIII est essentielle. Des progrès récents dans la technologie de l'ADN recombinant ont permis de produire du facteur VIII pur, éliminant ainsi le risque de transmission de la maladie à partir du facteur VIII extrait du sang du donneur. L'**hémophilie B** est également liée au sexe, mais elle est beaucoup plus rare que l'hémophilie A (son incidence est d'environ 1 sur 30 000). Il est cliniquement impossible de la distinguer de l'hémophilie A mais est causée par un déficit en facteur IX.

Comme l'hémophilie A et l'hémophilie B, la **maladie de von Willebrand** est associée à un temps de saignement prolongé. Une forme bénigne de la maladie constitue le plus fréquent des troubles hémorragiques, avec environ 125 millions de personnes dans le monde. Heureusement, les cas graves sont rares. La maladie est provoquée par un déficit en facteur von Willebrand (vWF), une glycoprotéine synthétisée par les mégacaryocytes et stockée dans les granules α des plaquettes. Ce facteur est également synthétisé par les cellules endothéliales, qui le sécrètent directement dans le tissu sous-endothélial et le plasma. Dans le plasma, il se lie au facteur VIII circulant et le protège contre la dégradation par les enzymes protéolytiques. Après activation du facteur VIII par la thrombine, le facteur VIIIa se dissocie du vWF et forme un complexe avec le facteur IXa sur la surface des plaquettes. Une deuxième fonction du vWF sur le site de la lésion consiste à lier les plaquettes entre elles ou à les ancrer au collagène exposé.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Synthèse altérée des facteurs de la coagulation

La prothrombine, le fibrinogène et les facteurs V, VII, IX, X, XI et XII sont tous synthétisés dans le foie. De plus, l'activité des facteurs VII, IX et X et de la prothrombine nécessite la présence de vitamine K. Une maladie hépatique ou une carence en ° peut donc entraîner un déficit en facteurs de coagulation ou une diminution de leur disponibilité. L'un ou l'autre de ces mécanismes produira une altération de la coagulation, avec des saignements anormaux.

Troubles vasculaires

Des saignements anormaux peuvent survenir dans des vaisseaux structurellement faibles ou endommagés par une inflammation ou des réponses immunitaires. Ainsi, on peut citer la carence en vitamine C (scorbut), dans laquelle les vaisseaux sont fragilisés en raison d'un manque d'adhérence entre les cellules endothéliales et la maladie de Cushing, dans laquelle les corticostéroïdes en excès entraînent une perte de protéines et une réduction du tissu vasculaire.

Résumé

À la suite d'une lésion de l'endothélium vasculaire, une cascade d'événements est initiée conduisant finalement à la formation d'un caillot sanguin (hémostase). L'agrégation plaquettaire sur le site d'une lésion survient quelques secondes après une blessure, formant un clou plaquettaire. Un caillot sanguin se forme alors sous forme de fibrinogène soluble transformé en fibrine insoluble, qui emprisonne les cellules sanguines et le plasma. La conversion du fibrinogène en fibrine est catalysée par la thrombine dérivée d'un précurseur inactif (prothrombine), par l'action du facteur Xa. La cascade de coagulation nécessite des ions calcium.

Après la coagulation, le caillot sanguin se rétracte et est dissous par une enzyme appelée plasmine. Les cellules endothéliales vasculaires non endommagées empêchent une coagulation inappropriée en synthétisant des anticoagulants tels que l'héparine, la prostacycline et la thrombomoduline. Si un caillot se forme dans un vaisseau sanguin non endommagé, ce dernier va s'obstruer, un événement potentiellement mortel s'il se produit dans des vaisseaux tels que les artères coronaires.

L'altération du processus normal de coagulation peut survenir pour diverses raisons : une thrombocytopénie (une réduction du nombre de plaquettes), des troubles structurels du système vasculaire et une déficience héréditaire des facteurs de coagulation tels que l'absence de facteur VIII dans l'hémophilie A.

25.9 Transfusions sanguines et système ABO des groupes sanguins

Les premières tentatives pour contrer une perte de sang par transfusion du sang d'une autre personne ont été souvent désastreuses. Les cellules transfusées se sont agrégées ensemble en grands amas qui étaient suffisamment volumineux pour bloquer les petits vaisseaux sanguins. Ce phénomène est appelé **agglutination**. Suite à une réaction d'agglutination, les membranes des globules rouges se dégradent et l'hémoglobine est libérée dans le plasma (c'est ce qu'on appelle l'**hémolyse**). Cette réaction est associée à une fièvre aiguë et à une chute de la pression artérielle. L'hémoglobine libérée est convertie en bilirubine par le foie et entraîne un ictère (voir chapitre 45). En outre, les concentrations plasmatiques élevées de bilirubine altèrent la filtration glomérulaire et la production d'urine par les reins. Lorsque de tels signes cliniques surviennent après une transfusion de sang, on dit que le sang transfusé est **incompatible** avec celui du receveur et il devient impératif d'arrêter la transfusion. La mort suit souvent la transfusion de sang incompatible.

Quelle est la base de cette incompatibilité et pourquoi un sang donné est-il compatible alors que d'autres ne le sont pas ? On sait maintenant que l'agglutination résulte d'une interaction anticorps-antigène. Le plasma humain normal (et le sérum correspondant) peut contenir des anticorps qui provoquent l'agrégation des globules rouges dans de grands amas (c'est-à-dire l'agglutination – figure 25.21). De toute évidence, si les globules rouges s'agglutinent en réponse à un type particulier de plasma ou de sérum, ils doivent posséder l'antigène correspondant (ou agglutinogène) sur leur surface. Les anticorps qui provoquent l'agglutination des globules rouges sont produits naturellement mais ne sont généralement pas présents chez les nouveau-nés. Ils se développent dans les premières années de la vie et sont censés résulter de l'exposition

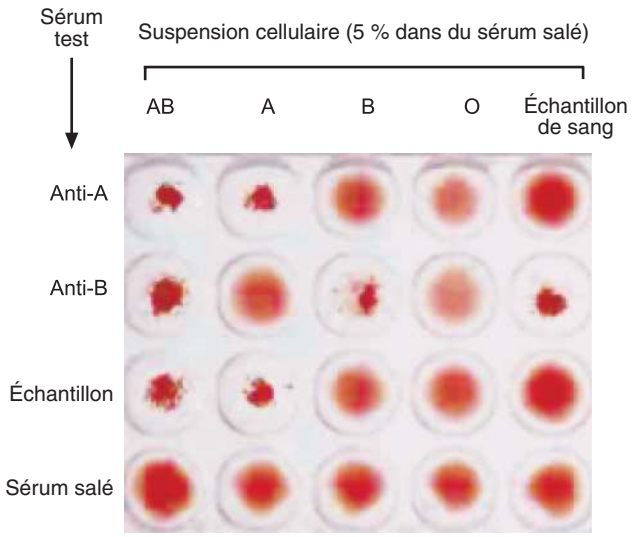


Figure 25.21 Détermination du groupe sanguin d'un individu. Des gouttes de sérum contenant des anticorps anti-A et anti-B sont placées dans des puits peu profonds comme indiqué, en même temps que du plasma provenant de l'échantillon sanguin et d'un témoin de sérum physiologique. Des gouttes de sang de groupes sanguins connus et l'échantillon à tester sont ajoutés aux puits, comme indiqué en haut, et mélangés avec le sérum. Si les échantillons de sang sont compatibles, l'échantillon de sang mélangé semble uniforme mais, si le sang est incompatible avec le sérum, les globules rouges s'agglutinent et précipitent comme dans les puits supérieurs gauches. Dans ce cas, l'échantillon de sang est agglutiné par le sérum anti-B et son sérum agglutine les globules rouges des groupes A et AB. Donc, cet échantillon de sang est du groupe B, puisque les deux groupes A et AB ont un antigène du groupe A sur leurs globules rouges.

à des antigènes dans les aliments, les bactéries ou les virus qui ont des motifs structuraux similaires (épitopes) aux antigènes trouvés à la surface des globules rouges.

Pour tenir compte de la réactivité croisée connue du sang de différentes personnes, K. Landsteiner a proposé que deux types d'antigène sont présents sur les globules rouges humains. Ces antigènes sont appelés A et B et peuvent être présents séparément ou ensemble, ou être complètement absents. Le gène qui détermine quel groupe sanguin un individu possédera code une enzyme appelée glycosyltransférase, qui modifie un antigène intrinsèque (l'antigène H) qui se trouve à la surface de la membrane des globules rouges. Le gène a trois allèles (trois différentes formes). Les formes A et B modifient l'antigène H de différentes manières, mais la forme O est inactive. Puisqu'un enfant ne peut hériter que de deux formes du gène (une de chaque parent) et que les formes A et B peuvent s'exprimer en même temps (elles sont codominantes) alors que O est récessif, il y a quatre groupes sanguins dans le système ABO. Le tableau 25.5 donne les relations entre les différents groupes et leur fréquence approximative dans la population générale.

Le plasma humain peut contenir des anticorps contre l'un ou les deux antigènes connus comme anti-A et anti-B (ou α et β). Lorsque le sang contient des globules rouges avec un antigène particulier, l'anticorps correspondant est absent du plasma. Ainsi, les personnes ayant l'antigène A sur leurs globules rouges n'ont pas d'anti-A dans leur plasma, car elles n'agglutinent pas leur propre sang. Néanmoins, ce groupe de personnes possède l'anti-B dans leur plasma. Inversement, les personnes du groupe B ont l'antigène B sur leurs globules rouges mais l'anti-A dans leur plasma. Les personnes du groupe AB ont à la fois les antigènes A et B sur leurs globules rouges, mais aucun anticorps correspondant dans leur plasma, et celles du groupe O n'ont ni antigène, ni anticorps anti-A et anti-B.

Système rhésus de groupe sanguin

En 1940, Landsteiner et Wiener ont découvert que le sérum de lapins immunisés contre le sang de singes rhésus pouvait s'agglutiner avec du sang humain. En utilisant cet anticorps, ils ont identifié deux groupes dans la population générale : ceux dont le sang pourrait être agglutiné par ce sérum – rhésus (ou Rh) positif – et ceux dont le sang ne pouvait pas être agglutiné – Rh négatif. Les personnes Rh positives ont un antigène spécifique sur leurs globules rouges connu sous le nom d'**antigène D** (également appelé **facteur rhésus**).

Tableau 25.5 Caractéristiques des groupes sanguins ABO

Groupe sanguin	% de la population	Antigène sur les globules rouges	Anticorps dans le plasma
A	45	A	Anti-B (β)
B	9	B	Anti-A (α)
AB	4	A et B	Aucun
O	42	Aucun	Anti-A et Anti-B (α et β)

Note : Les fréquences sont des valeurs approximatives pour la France (NdT). D'autres populations ont des fréquences différentes.

Environ 85 % de la population européenne et plus de 90 % des personnes d'origine africaine et asiatique sont Rh positives. Si des globules rouges fœtaux Rh positifs fuient dans la circulation d'une mère Rh négative, celle-ci peut développer des anticorps anti-Rh. Cette immunisation de la mère par les globules rouges du bébé peut se produire à n'importe quel moment de la grossesse, mais elle est plus susceptible de se produire lorsque le placenta se sépare de la paroi de l'utérus pendant l'accouchement. Cela signifie que, bien que son premier bébé ne soit pas susceptible d'être affecté, tout fœtus Rh positif peut être exposé à tout anticorps anti-Rh développé dans le sang de la mère lors d'une grossesse précédente. Les anticorps anti-Rh sont des anticorps immunoglobulines G (IgG) d'environ 150 kDa et sont suffisamment petits pour traverser le placenta vers la circulation fœtale. Si cela se produit, ils peuvent provoquer une réaction d'agglutination grave chez le bébé – une maladie appelée **maladie hémolytique du nouveau-né**. En l'absence de mesures préventives appropriées, celle-ci survient dans environ 1 naissance sur 160. Environ la moitié des bébés touchés nécessiteront un remplacement partiel de leur sang par transfusion. Cependant, dans de nombreux pays, ce problème est maintenant largement évité en empêchant la formation d'anticorps anti-Rh par les mères Rh négatives. Cela est réalisé en leur injectant des IgG anti-D qui enrobent toutes les cellules fœtales Rh positives présentes, empêchant ainsi la formation d'anticorps anti-Rh. Cela peut être réalisé après l'accouchement, mais le plus souvent en prophylaxie, aux semaines 28 et 34 de la gestation.

Bien qu'une maladie hémolytique puisse également survenir suite à la présence d'un anticorps anti-A dans le sang des mères du groupe O, l'incompatibilité des groupes sanguins ABO ne cause généralement aucun problème pendant la grossesse. En effet, les agglutinines plasmatiques sont des anticorps IgM de masse moléculaire élevée (environ 900 kDa) et les protéines de cette taille ne traversent pas facilement le placenta.

Autres types de groupes sanguins

D'autres antigènes de groupe sanguin se trouvent à la surface de la membrane des globules rouges, et plus de 30 grands systèmes de groupes sanguins sont maintenant reconnus par la Société internationale de transfusion sanguine en plus du système ABO fondamental. Par exemple, peu après la description initiale du système ABO, on a découvert que le groupe A pouvait être subdivisé en deux groupes, A_1 et A_2. Néanmoins, les subdivisions A_1 et A_2 et les autres groupes sanguins ne sont généralement pas importants pour la transfusion sanguine. Cependant, parmi les groupes sanguins qui peuvent provoquer des réactions transfusionnelles, on note les groupes Kell, Duffy et Kidd.

Les sangs doivent être testés pour des transfusions sûres

Pour prévenir les problèmes d'incompatibilité des groupes sanguins, le sang destiné à être transfusé doit être confronté à celui du receveur. Dans ce processus, le sérum du receveur est testé

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

contre les cellules du donneur. S'il n'y a pas de réaction au test de compatibilité croisée, la transfusion sera sans danger. Noter que *ce test évalue tous les anticorps sériques et pas seulement ceux du système ABO*. Bien que l'appariement correct des groupes sanguins du donneur et du receveur soit toujours préférable, en cas d'urgence, le sang du groupe O – Rh négatif peut être transfusé chez les personnes d'autres groupes parce que les globules rouges du groupe O n'ont ni antigène A ni B. Pour cette raison, une personne du groupe O – rhésus négatif est parfois appelée **donneur universel**. Comme le plasma du groupe AB n'a ni anticorps anti-A ni anti-B, le sang d'autres groupes sanguins peut être transfusé chez un patient du groupe AB. Un tel patient est appelé **receveur universel**. Les anticorps plasmatiques présents dans le sang d'un donneur ne provoquent généralement pas de réactions indésirables car ils se diluent dans la circulation du receveur.

Résumé

Deux types d'antigènes appelés A et B sont présents sur les globules rouges humains. Ils peuvent être présents séparément ou ensemble, ou être complètement absents, donnant ainsi naissance à quatre groupes : A, B, AB et O. En outre, le plasma humain peut contenir des anticorps (anti-A et anti-B) contre l'un ou les deux antigènes. Dans environ 85 % de la population, un autre antigène appelé antigène D (facteur rhésus) est présent sur les globules rouges, de sorte que chacun des principaux groupes sanguins peut être rhésus positif ou rhésus négatif. Pour une transfusion sanguine sûre, le sang du donneur doit être compatible avec celui du receveur. S'il n'est pas compatible, les globules rouges s'agglutinent après la transfusion. Pour éviter la transfusion de sang incompatible, le sang donné doit être mélangé à celui du receveur pour vérifier leur compatibilité.

Liste des termes et concepts clés

Propriétés générales du sang

- Le sang comprend le plasma et les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes.
- Le plasma est une solution contenant des ions minéraux, de petites molécules organiques (par exemple du glucose) et une variété de protéines comprenant les albumines, les globulines et le fibrinogène.
- Certaines protéines plasmatiques servent à transporter les lipides et les matières liposolubles (y compris les hormones stéroïdiennes) dans tout l'organisme.
- Les γ-globulines sont des anticorps qui jouent un rôle essentiel dans la défense contre l'infection.

Cellules sanguines

- Les globules rouges (érythrocytes) sont de petits disques biconcaves non nucléés dont la fonction est de transporter l'oxygène et le dioxyde de carbone entre les poumons et les tissus. Ils ont une durée de vie d'environ 120 jours.
- Les leucocytes (globules blancs) peuvent être regroupés en granulocytes, monocytes et lymphocytes. Ils sont présents en moins grand nombre que les globules rouges mais jouent un rôle crucial dans la médiation des réponses immunitaires de l'organisme.
- Les plaquettes (ou thrombocytes) jouent un rôle essentiel dans l'hémostase. Ce sont des fragments cellulaires dérivés des mégacaryocytes de la moelle osseuse.

Hématopoïèse

- Les cellules sanguines matures sont renouvelées en permanence par hématopoïèse.
- Tous les types de cellules sont générés à partir d'une population commune de cellules souches multipotentes dans la moelle osseuse.
- Les cellules souches se divisent pour former des cellules précurseurs spécialisées, qui se différencient en un des types de cellules matures via une série de divisions cellulaires.
- La formation des différents types de cellules sanguines est contrôlée par des facteurs de croissance spécifiques, y compris l'érythropoïétine, le facteur des cellules souches, la thrombopoïétine et une variété d'interleukines.
- Les plaquettes se forment à partir de cellules géantes (mégacaryocytes) et leur taux de production est régulé par une hormone appelée thrombopoïétine, qui est sécrétée par le foie.

Métabolisme du fer

- La plus grande partie du fer du corps se trouve dans l'hémoglobine des globules rouges.
- Lorsque les globules rouges sont détruits, la plus grande partie de leur fer est immédiatement recyclée ou stockée sous forme de ferritine.
- Le fer dans le régime alimentaire est absorbé sous forme de fer ferreux (Fe^{++}) via un transporteur.
- Le fer absorbé est transporté dans le plasma vers les tissus sous forme liée à la transferrine.
- L'absorption du fer est contrôlée en fonction des besoins de l'organisme par l'hormone hepcidine.

Transport des gaz dans le sang

- La quantité d'oxygène transportée dans le sang dépend de la pression partielle d'oxygène et de la concentration d'hémoglobine.
- La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine a une forme sigmoïde.
- La courbe est déplacée vers la droite par une augmentation de la concentration de 2,3-DPG dans les globules rouges, de la température, de la PCO_2 et une diminution du pH. Ce phénomène est appelé effet Bohr.

- Le dioxyde de carbone est transporté dans le sang sous trois formes : sous forme dissoute, sous forme d'ions bicarbonate et sous forme de composés carbaminés.
- L'affinité du sang pour le CO_2 dépend du degré d'oxygénation de l'hémoglobine. Cela est appelé effet Haldane.
- Au niveau de la mer, le sang artériel normal présente une PO_2 de 13,3 kPa (100 mmHg) et un contenu en oxygène d'environ 20 ml d'O_2 par dl de sang. La PCO_2 est alors de 5,33 kPa (40 mmHg) et le contenu en CO_2 est de 49 $ml.dl^{-1}$.

Troubles liés aux cellules sanguines

- L'anémie est un terme général pour décrire les troubles des globules rouges caractérisés par un hématocrite réduit.
- Une conséquence importante de tous les types d'anémie est la réduction de la capacité de transport d'oxygène du sang.
- La surstimulation de la production de globules rouges entraîne une érythrocytose excessive qui augmente le travail du cœur en raison de l'augmentation de la viscosité du sang.
- La leucopénie est définie comme une réduction absolue du nombre de globules blancs et peut être due à une production défectueuse ou à une élimination accélérée des globules blancs de la circulation.
- Les troubles de la prolifération des globules blancs comprennent les leucémies, les lymphomes et les myélomes. Dans la leucémie, il existe un nombre élevé de globules blancs anormaux qui sont habituellement non fonctionnels.
- La thrombocytopénie est une diminution du nombre de plaquettes circulantes qui s'accompagne d'hémorragies spontanées dans les tissus.

Hémostase

- Suite à une lésion de l'endothélium vasculaire, une cascade d'événements est initiée, conduisant finalement à la formation d'un caillot sanguin (hémostase).
- La réponse initiale est la formation d'un clou plaquettaire qui est suivie de la formation d'un caillot de sang.
- Dans la coagulation du sang, le fibrinogène est transformé en filaments insolubles de fibrine par la thrombine. Les filaments de fibrine piègent ensuite les composants sanguins pour former un caillot.
- Le mécanisme de coagulation nécessite des ions calcium et les phospholipides présents dans les membranes des plaquettes. Il se termine par l'activation de la protéine C et par l'inhibition de l'action de la thrombine par l'antithrombine.
- La rétraction et la dissolution du caillot complètent le processus de guérison.
- Une coagulation inappropriée est empêchée par des anticoagulants endogènes, y compris la prostacycline et l'héparine.
- Un thrombus est un caillot sanguin qui se produit sur un site inapproprié.

Groupes sanguins

- Il existe de nombreux groupes sanguins différents, dont certains sont très rares. Ils sont caractérisés par la présence d'antigènes spécifiques à la surface des globules rouges.
- Dans le système ABO, deux types d'antigènes appelés A et B peuvent être présents sur les globules rouges humains. Ils peuvent être présents séparément ou ensemble, ou être complètement absents, donnant ainsi naissance à quatre groupes : A, B, AB et O.
- De plus, le plasma humain peut contenir des anticorps (anti-A et anti-B) dirigés contre un antigène ou les deux. La transfusion de sang incompatible entraîne l'agglutination des globules rouges du receveur et peut entraîner leur mort.
- Pour éviter l'incompatibilité des groupes sanguins, le sang transfusé est comparé à celui du receveur. Dans ce processus, le sérum du receveur est testé contre les cellules du donneur. S'il n'y a pas de réaction au test de compatibilité croisée, la transfusion sera sans danger.

Lectures recommandées

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., 2014. Molecular biology of the cell, 6th edn. Garland, New York, pp. 1239–1247. Chapter 22.

Berg, J.M., Tymoczko, J.L., Gatto, G.J., Stryer, L., 2015. Biochemistry, 8th edn. W.H. Freeman, New York. Chapter 7.

Haferlach, T., 2013. Atlas de poche d'hématologie, 3e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.

Hoffbrand, A.V., Moss, P.A.H., 2016. Hoffbrand's essential hematology, 7th edn. Blackwell Science, Oxford.

Marieb, E.N., 2018. Biologie humaine. Principe d'anatomie et de physiologie + Travaux dirigés, 8e éd. Pearson Éducation, Paris.

Rang, H.P., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G., 2015. Rang & Dale's pharmacology, 8th edn. Churchill-Livingstone, Edinburgh. Chapter 24.

Silbernagl, S., 2015. Atlas de poche de physiopathologie, 3e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Articles de revue

Garrett, R.W., Emerson, S.W., 2009. Bone and blood vessels : The hard and the soft of hematopoietic stem cell niches. Cell Stem Cell **4**, 503–506.
Kaushansky, K., 2005. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. Journal of Clinical Investigation **115**, 3339–3347.
Kawamoto, H., Wada, H., Katsura, Y., 2010. A revised scheme for developmental pathways of hematopoietic cells : The myeloid-based model. International Immunology **22**, 65–70.
Manly, D.A., Boles, J., Mackman, N., 2011. Role of tissue factor in venous thrombosis. Annual Review of Physiology **73**, 515–525.
Monroe, D.M., Hoffman, M., 2006. What does it take to make the perfect clot ? Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology **26**, 41–48.



Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 26

Défense contre l'infection : le système immunitaire

Sommaire

26.1 Introduction 408
26.2 Les principales caractéristiques du système immunitaire 408
26.3 Barrières passives contre l'infection 409
26.4 Comment le système immunitaire identifie-t-il un organisme étranger ? 410
26.5 Système immunitaire inné 410
26.6 Réponse inflammatoire aiguë 414
26.7 Système immunitaire adaptatif 416
26.8 Troubles du système immunitaire 424
26.9 Transplantation et système immunitaire 426

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les mécanismes passifs par lesquels le corps résiste à l'infection
- Comment le corps reconnaît-il les organismes étrangers, en distinguant le soi du non-soi
- Le système immunitaire naturel
- La réponse inflammatoire
- Le système immunitaire adaptatif et le rôle des lymphocytes
- Les troubles du système immunitaire
- Le besoin de compatibilité des tissus lors d'une transplantation

26.1 Introduction

Lorsque les animaux se déplacent dans leur environnement pour se nourrir et se reproduire, ils entrent inévitablement en contact avec d'autres organismes. Certains d'entre eux seront de la nourriture, tandis que d'autres peuvent tenter d'envahir le corps. Parmi ceux qui envahissent le corps, certains vont vivre en harmonie avec l'hôte. Quand cela profite à la fois à l'hôte et à l'autre organisme, on parle de **mutualisme**. Si l'association n'est ni bénéfique ni nuisible, on parle de **commensalisme**. Lorsque la présence de l'organisme envahissant compromet la santé de l'hôte, la relation est du **parasitisme**. Toutes les maladies infectieuses sont dues à des parasites d'une sorte ou d'une autre. Dans les pays développés, la plupart des infections sont causées par des bactéries, des champignons et des virus, mais les infections par des protozoaires et des vers de toutes sortes sont également très fréquentes, en particulier dans les régions les plus pauvres du monde. Ce chapitre traite des différentes façons dont le corps se défend contre l'infection.

26.2 Les principales caractéristiques du système immunitaire

Pour se défendre contre les infections, les animaux ont deux stratégies de base : ils utilisent des barrières passives pour protéger le corps contre les parasites, et ils attaquent activement tous les organismes qui ont échappé aux défenses et se sont logés dans les tissus. Cependant, pour éliminer un organisme étranger, l'hôte doit d'abord être capable de le distinguer de ses propres cellules avant de le neutraliser ou de le tuer. Enfin, le corps doit se débarrasser des résidus pour qu'ils ne constituent plus un danger. Ces fonctions sont accomplies par le système immunitaire qui peut être divisé, pour simplifier la présentation, en **système immunitaire naturel** (ou **système immunitaire inné**) et **système immunitaire adaptatif**.

Les principaux organes du système immunitaire sont la moelle osseuse, le thymus, la rate, les ganglions lymphatiques et les tissus lymphoïdes associés aux épithéliums qui tapissent l'intestin et les voies respiratoires (figure 26.1). Les tissus lymphoïdes associés à la muqueuse des voies respiratoires sont connus sous le nom de MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*), tandis que ceux de la muqueuse intestinale sont habituellement appelés tissu lymphoïde associé au tube digestif (*gut-associated lymphoid tissue* [GALT]). Les cellules du système immunitaire comprennent les **leucocytes** du sang (voir chapitre 25), les **mastocytes** et diverses cellules accessoires qui sont dispersées dans tout le corps. Les cellules accessoires comprennent des cellules phagocytaires que l'on trouve dans de nombreux organes, y compris les poumons, le foie, la rate et les reins. Les **cellules dendritiques** sont des cellules phagocytaires spécialisées qui ingèrent les bactéries et autres matières dans les tissus avant de migrer vers les tissus lymphoïdes, où elles jouent un rôle important dans l'initiation de la réponse immunitaire. Les principales protéines du système immunitaire sont les **anticorps** et le **complément**.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

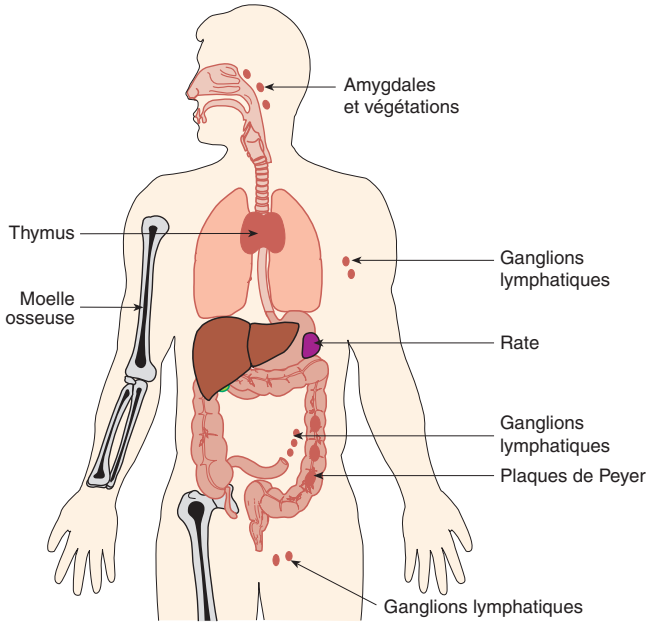


Figure 26.1 Emplacement des principaux organes lymphoïdes. Le thymus et la moelle osseuse constituent les tissus lymphoïdes primaires ; le reste constitue les tissus lymphoïdes secondaires. (D'après la fig. 9.1 de J.H. Playfair (1995), *Infection and Immunity*, Oxford University Press, Oxford.)

Les cellules du système immunitaire reconnaissent les substances étrangères par leurs molécules de surface. Les molécules qui génèrent une réponse immunitaire sont appelées **antigènes**. La réponse immunitaire peut être relativement non spécifique (comme avec le système immunitaire inné), ou elle peut être hautement spécifique, une petite partie d'un antigène particulier étant précisément reconnue. Ce second type d'interaction est caractéristique des anticorps sécrétés par les cellules du système immunitaire adaptatif en réponse à une infection.

Résumé

Le système immunitaire a deux voies principales : le système immunitaire naturel (ou système immunitaire inné) et le système immunitaire adaptatif. Ses principaux organes sont la moelle osseuse, le thymus, la rate, les ganglions lymphatiques et les tissus lymphoïdes associés à l'épithélium. Les cellules du système immunitaire comprennent les leucocytes, les mastocytes, les cellules phagocytaires et les cellules dendritiques, tandis que ses protéines majeures sont les anticorps et le complément. Les antigènes sont des molécules qui stimulent une réponse immunitaire.

26.3 Barrières passives contre l'infection

La première barrière rencontrée par la plupart des organismes étrangers est la peau. Son épiderme pseudostratifié et kératinisé forme une barrière physique efficace contre l'infiltration par les micro-organismes. En outre, les glandes sudoripares et les glandes sébacées sécrètent des acides gras qui inhibent la croissance des bactéries sur la surface de la peau. Cependant, lorsque la peau est lésée par abrasion ou par brûlure, l'infection peut devenir un problème important.

La peau se prolonge sans interruption avec les membranes muqueuses qui tapissent les voies respiratoires, l'intestin et le tractus urogénital. Bien que les épithéliums des muqueuses soient moins robustes que ceux de la peau, ils sont protégés par des sécrétions qui aident à fournir une barrière efficace contre l'invasion par les micro-organismes. Par exemple, les épithéliums qui tapissent les voies respiratoires sont protégés par une épaisse couche de mucus qui emprisonne de nombreuses bactéries et de nombreux virus et les empêche d'adhérer aux cellules sous-jacentes. Le mucus est ensuite éliminé par l'ascenseur mucociliaire et éliminé par la bouche (voir chapitre 36).

D'autres régions vulnérables à l'infection sont régulièrement balayées par un liquide stérile (par exemple les voies urinaires) ou par des liquides qui contiennent des agents bactéricides. Par exemple, la surface externe des yeux est lavée par le liquide des glandes lacrymales, qui à la fois rince la surface pour éliminer les matières étrangères (particules de poussière, etc.) et contient l'enzyme bactéricide lysozyme. D'autres sécrétions corporelles telles que le sperme et le lait contiennent également des substances bactéricides ainsi que des anticorps (IgA) qui enrobent les particules étrangères pour les inactiver.

La nourriture que nous mangeons est inévitablement contaminée par des bactéries et d'autres micro-organismes. En effet, certains organismes sont délibérément introduits dans certains aliments comme le fromage et le yaourt afin de les préserver et de les parfumer. L'intestin a plusieurs stratagèmes pour combattre l'infection provenant de ces sources. Les membranes muqueuses de la bouche et du tractus gastro-intestinal supérieur sont protégées par du lysozyme et des anticorps de la classe des IgA (voir paragraphe 26.7) qui sont sécrétés par les glandes salivaires. De nombreuses bactéries sont détruites par le faible pH du suc gastrique. La surface muqueuse de l'intestin possède également des glandes muqueuses qui sécrètent une couche de mucus qui à la fois lubrifie le passage des aliments et protège l'épithélium de surface contre l'infection. Malgré ces barrières, la lumière de l'intestin contient une population bactérienne saine qui fournit au corps une ligne de défense supplémentaire. La flore bactérienne normale entre en compétition avec des pathogènes potentiels pour les nutriments essentiels et sécrète des facteurs inhibiteurs (**bactéricidines**) qui tuent les agents pathogènes envahissants.

Clairement, ces mécanismes passifs n'empêchent pas toujours l'entrée de pathogènes. La peau peut être pénétrée par des ectoparasites tels que les tiques et les moustiques, qui peuvent eux-mêmes être infectés par de plus petits organismes tels que *Plasmodium vivax* (l'un des parasites responsables du paludisme). Les petits agents pathogènes tels que les bactéries et les virus peuvent pénétrer les défenses de l'organisme par l'intermédiaire des épithéliums internes tels que ceux des voies respiratoires. Ceux qui pénètrent dans l'intestin peuvent submerger les défenses procurées par les bactéries commensales naturelles, comme cela arrive dans la fièvre typhoïde, par exemple. Quand une infection se produit, les processus actifs de l'immunité entrent en jeu.

Résumé

Le corps se protège de l'infection au moyen de barrières passives et du système immunitaire. Le système immunitaire comprend le système immunitaire inné et le système immunitaire adaptatif.

26.4 Comment le système immunitaire identifie-t-il un organisme étranger ?

Avant que le corps puisse se défendre contre l'infection, il faut d'abord qu'il reconnaisse la différence entre les cellules normales du corps et celles des parasites envahisseurs (bactéries, virus, vers, etc.). Alors, comment le système immunitaire distingue-t-il le « soi » du « non-soi » ? On sait maintenant que les cellules de mammifères possèdent des marqueurs à leur surface qui les identifient comme des cellules hôtes. Tout comme les globules rouges possèdent des protéines de surface qui déterminent des groupes sanguins particuliers (voir chapitre 25), d'autres cellules possèdent des protéines membranaires intégrales qui les identifient comme étant des cellules hôtes. En utilisant ces marqueurs, le système immunitaire peut distinguer les cellules hôtes de celles des organismes étrangers. Les composants du système immunitaire qui détectent une caractéristique générale de « non-soi » sont appelés **non spécifiques**, tandis que ceux qui peuvent détecter un organisme envahisseur particulier parmi les milliers de candidats possibles sont appelés des molécules de reconnaissance **spécifiques**. Comme nous le verrons, la reconnaissance antigénique non spécifique est caractéristique du système immunitaire inné, tandis que le système immunitaire adaptatif peut identifier et détruire un type spécifique d'organisme étranger.

Les protéines qui identifient les cellules hôtes constituent le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Leur nom plutôt malheureux provient de l'histoire de leur découverte. Elles ont d'abord été détectées comme les protéines responsables du rejet des greffes de tissus entre un animal donneur et receveur. En immunologie humaine, le complexe CMH est connu sous le nom de complexe HLA (pour l'antigène leucocytaire humain). On sait maintenant que le complexe CMH (ou HLA) comprend plus de 200 gènes sur le bras court du chromosome 6. Ces gènes codent trois classes de protéines :

- CMH de classe I ;
- CMH de classe II ;
- CMH de classe III.

Les **protéines du CMH de classe I** sont subdivisées en 3 groupes HLA A, HLA B et HLA C. Ce sont des protéines membranaires intégrales qui se trouvent sur la membrane plasmique de toutes les cellules nucléées et sur les plaquettes. Cependant, on ne les trouve pas sur les globules rouges.

Les **protéines du CMH de classe II** sont subdivisées de la même manière en trois groupes HLA DP, HLA DQ et HLA DR. Les protéines du CMH de classe II sont exprimées par des cellules dendritiques, des macrophages et une classe de lymphocytes appelés cellules B (voir paragraphe 26.7). Les protéines du CMH de classe I et de classe II ont pour fonction d'exposer des parties de protéines étrangères à une classe de lymphocytes appelés cellules T pour stimuler une réponse immunitaire contre l'infection. Cela est appelé **présentation de l'antigène** et permet à la population des cellules T d'identifier les cellules infectées avant d'initier une réponse immunitaire appropriée.

Comme il existe de nombreux variants génétiques des protéines du CMH de classes I et II, et comme chaque protéine du CMH est une combinaison de deux chaînes polypeptidiques différentes, il existe environ 10^{13} variantes possibles du CMH. Avec un tel degré de variation, chaque individu possède une signature unique dans son CMH à l'exception des jumeaux identiques (qui partagent la même constitution génétique). Cette variation naturelle des protéines du CMH était un problème majeur à surmonter pour réussir une transplantation d'organe (voir paragraphe 26.9). Des anomalies de certains gènes du CMH sont impliquées dans certains troubles auto-immuns tels que la sclérose en plaques, la spondylarthrite ankylosante (une maladie articulaire inflammatoire de la colonne vertébrale) et le diabète.

Les **CMH de classe III** comprennent des protéines du système du complément (par exemple C4), certaines cytokines (par exemple les facteurs de nécrose tumorale [*tumor necrosis factors*] – TNFα et TNFβ) et deux protéines connues sous le nom de protéines de choc thermique qui sont exprimées par des cellules dans des conditions de stress, par exemple.

Résumé

Les cellules hôtes possèdent des marqueurs de surface cellulaire appelés complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Le CMH permet aux cellules du système immunitaire de faire la distinction entre les cellules hôtes et celles des pathogènes étrangers.

26.5 Système immunitaire inné

Le système immunitaire inné (ou naturel) fournit des mécanismes de défense innés qui ne changent pas beaucoup avec l'âge ou suite à des infections. Il se compose de cinq types de cellules et trois classes différentes de protéines.

Les cellules du système immunitaire naturel sont :

- les phagocytes (neutrophiles et macrophages) ;
- les cellules tueuses naturelles ;
- les éosinophiles ;
- les basophiles ;
- les mastocytes.

Les protéines du système immunitaire inné sont :

- le complément ;
- les interférons ;
- les protéines de phase aiguë.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Les principaux phagocytes du système immunitaire inné sont les neutrophiles et les macrophages

Les **neutrophiles** sont les globules blancs les plus communs dans le sang (voir chapitre 25). Ils contiennent deux types principaux de granules : les granules azurophiles primaires et les granules spécifiques secondaires. Comme leur nom l'indique, les granules azurophiles primaires peuvent être colorés avec du bleu azur ou des colorants similaires. Ils contiennent une enzyme appelée myéloperoxydase, une série de protéines bactéricides et une protéase appelée cathepsine G. Les granules spécifiques secondaires contiennent du lysozyme, de la phosphatase alcaline et une forme de cytochrome (cytochrome b_{558}) qui peut être insérée dans la membrane plasmique.

Les neutrophiles peuvent passer du sang dans les espaces intercellulaires par diapédèse (voir figure 26.6) et phagocyter activement les bactéries pathogènes. Les enzymes contenues dans les granules cytoplasmiques tuent alors les organismes étrangers et les digèrent. Ainsi, par cette action, les neutrophiles forment la première ligne de défense contre l'infection.

Les **macrophages** sont formés dans la moelle osseuse et libérés dans le sang sous forme de monocytes. En 2 jours, ils migrent vers des tissus tels que la rate, les poumons et les ganglions lymphatiques où ils mûrissent. Comme l'indique la figure 26.2, les macrophages sont présents dans tous les tissus, même dans le cerveau, où ils sont appelés **microglie**. Dans le foie, ce sont les **cellules de Kupffer**, et dans les reins, les **cellules mésangiales**. Les macrophages sont situés autour de la membrane basale des petits vaisseaux sanguins. Ils tapissent aussi bien les sinusoïdes de la rate que les sinus médullaires des ganglions lymphatiques, où ils peuvent éliminer les particules de la circulation. Les macrophages contiennent un grand nombre de lysosomes et de vésicules phagocytaires contenant les restes de matériaux ingérés.

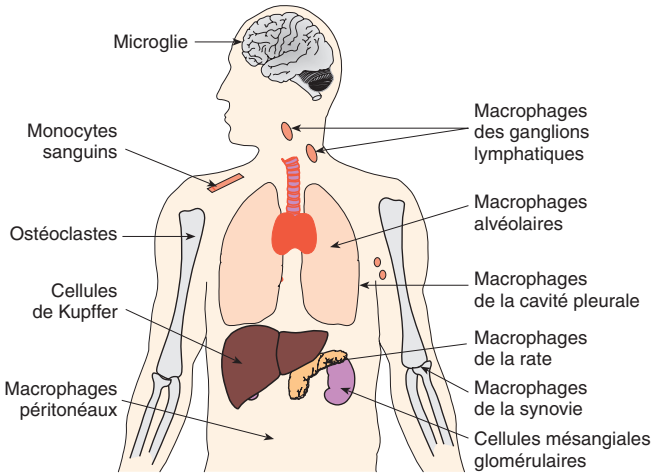


Figure 26.2 Système des phagocytes mononucléaires. Les monocytes sont formés dans la moelle osseuse où ils mûrissent avant d'être libérés dans la circulation. Ils migrent vers des tissus tels que la rate, le foie, les poumons et les ganglions lymphatiques où ils s'installent en tant que macrophages matures. Les neutrophiles (l'autre classe principale des phagocytes) restent dans la circulation jusqu'à ce qu'ils participent à une réaction inflammatoire. (D'après la fig. 9.2 de J.H. Playfair (1995), *Infection and Immunity*, Oxford University Press, Oxford.)

Phagocytose et destruction des bactéries

Les phagocytes sont des cellules immunitaires non spécifiques qui s'attaquent à une grande variété d'organismes envahisseurs et de débris cellulaires. Cependant, avant qu'un phagocyte puisse tuer une bactérie envahissante, il doit d'abord la reconnaître comme un corps étranger et l'ingérer. C'est le processus de la **phagocytose**, qui est décrit en détail dans le chapitre 5. Le phagocyte va ingérer la bactérie, puis la tuer, selon divers mécanismes. Après la phagocytose, le cytochrome b_{558} présent dans les macrophages et les neutrophiles libère un certain nombre de dérivés réactifs de l'oxygène : l'oxygène moléculaire est d'abord converti en anion superoxyde (O_2^-) qui, sous l'influence d'une enzyme appelée superoxyde dismutase, donne du peroxyde d'hydrogène. Le peroxyde d'hydrogène donne alors naissance à un certain nombre de dérivés hautement réactifs qui tuent les bactéries piégées dans le phagosome (figure 26.3). Ces événements provoquent une augmentation marquée de l'absorption d'oxygène par la cellule activée appelée **explosion respiratoire** (ou explosion oxydative). Les macrophages et les neutrophiles produisent également du monoxyde d'azote et d'autres dérivés azotés réactifs pour tuer les bactéries. De plus, des protéines bactéricides (appelées **défensines**) sont insérées dans la membrane cellulaire bactérienne et provoquent sa rupture. Les enzymes protéases digèrent ensuite les restes.

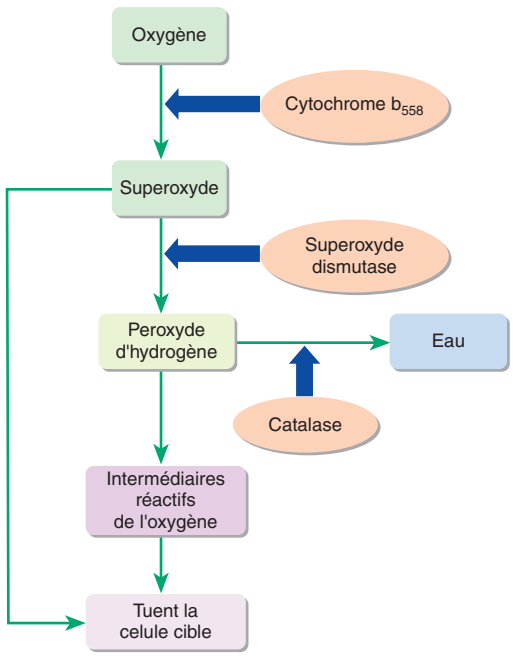


Figure 26.3 Processus conduisant à la génération de composés réactifs de l'oxygène par les phagocytes. Ces radicaux libres réactifs endommagent mortellement les organismes envahisseurs, tandis que la cellule hôte est protégée des dommages par divers mécanismes (par exemple les vitamines C et E, le glutathion et l'enzyme catalase).

Cellules tueuses naturelles

Les virus n'ont pas la capacité de se répliquer par eux-mêmes. Au lieu de cela, ils utilisent la machinerie génétique des cellules hôtes pour faire des copies d'eux-mêmes. Pour cette raison, il est important que les cellules infectées par un virus soient détruites avant que le virus ait eu le temps de se répliquer et d'infecter les cellules voisines. Les cellules qui remplissent cette fonction vitale sont appelées **cellules tueuses naturelles** (*natural killer* [NK] *cells*) ; ce sont de gros lymphocytes granulaires qui ont leur origine dans la moelle osseuse et semblent mûrir dans les tissus lymphoïdes secondaires. Leurs granules contiennent des protéines pénétrant dans la membrane appelées **perforines** et des protéases appelées **granzymes**. Les cellules NK peuvent être distinguées des cellules T cytotoxiques (voir paragraphe 26.7) par leurs marqueurs de surface. Contrairement aux cellules T, les cellules NK ne nécessitent pas de sensibilisation préalable pour être activées.

Les cellules NK présentent un certain nombre de récepteurs de surface cellulaire différents qui contrôlent leur activité : certains inhibent les effets cytotoxiques des cellules NK tandis que d'autres les activent. C'est l'équilibre entre l'activité engendrée par les deux types de récepteurs qui détermine si une cellule NK individuelle est activée lorsqu'elle entre en contact avec une autre cellule lorsqu'elle circule dans l'organisme. Les cellules hôtes portant des molécules intactes du CMH de classe I inhibent l'activité des cellules NK ; ce mécanisme est important pour empêcher la destruction des cellules saines. Cependant, une cellule NK est activée si elle rencontre une cellule hôte dépourvue de molécules de classe I du CMH à sa surface (une cellule tumorale), ou si elle rencontre une cellule hôte avec des molécules du CMH de classe I incorporant une partie d'un peptide étranger (tel qu'une cellule infectée par un virus). Une fois activée, une cellule NK positionne ses granules cytotoxiques entre son noyau et la cellule cible. Elle sécrète ensuite leur contenu sur la cellule cible qui subit alors un processus de mort cellulaire préprogrammée (**apoptose**) qui empêche la réplication virale dans la cellule infectée.

Bien que les globules rouges soient dépourvus de molécules de surface cellulaire de classe I du CMH, ils possèdent d'autres marqueurs de surface cellulaire qui les identifient comme des cellules hôtes. Pour cette raison, ils ne sont pas attaqués par les cellules NK.

Les cellules du système immunitaire sécrètent des interférons

Les interférons sont des protéines sécrétées en réponse à une infection virale. Ils sont classés en type I (variants d'interféron α et interféron β) et type II (interféron γ). Les interférons de type I sont des cytokines (petites protéines de signalisation) sécrétées dans le liquide extracellulaire par de nombreux types de cellules, y compris les lymphocytes et les macrophages, lorsqu'une cellule infectée par un virus est détectée. Les interférons se lient aux récepteurs des cellules voisines, qui répondent en réduisant leur taux de traduction de l'ARNm. Il en résulte qu'une cellule infectée s'entoure d'une couche de cellules qui ne peuvent pas répliquer le virus, formant une barrière qui empêche la propagation de l'infection. Les cellules infectées sont ensuite détruites par des cellules NK.

L'interféron γ (interféron de type II) est une cytokine sécrétée par des cellules NK et par certaines cellules T. Il active les macrophages du système immunitaire pour répondre à une infection intracellulaire ou à la croissance d'une tumeur. Au cours du processus d'activation, les macrophages acquièrent la capacité de tuer les micro-organismes et de sécréter des cytokines pro-inflammatoires. Il en résulte une inflammation, le recrutement de cellules immunitaires et l'élimination subséquente du microbe infectant par phagocytose ou par la sécrétion de métabolites toxiques.

Éosinophiles

Les éosinophiles sont parmi les moins nombreux des globules blancs du sang (le sang contient environ 100×10^6 éosinophiles par litre – voir tableau 25.2). On les trouve également dans les tissus conjonctifs sous-jacents à l'épithélium de la peau, des bronches, de l'intestin et d'autres organes creux. Les granules qui absorbent le colorant éosine (granules spécifiques des éosinophiles) contiennent une protéine riche en résidus d'arginine appelée **protéine basique majeure**. Les éosinophiles sécrètent également des **perforines** et une série d'enzymes comprenant la peroxydase et la phospholipase D. En outre, ils sécrètent une protéine appelée neurotoxine, dérivée des éosinophiles, qui tue les cellules nerveuses dans le parasite envahissant.

Les éosinophiles semblent jouer un rôle important dans la lutte contre les helminthes (vers). Ces organismes sont trop grands pour être phagocytés par une seule cellule ; ils doivent donc être attaqués de manière extracellulaire. Les éosinophiles sont particulièrement attirés par les parasites dont les membranes externes ont été recouvertes d'anticorps de la classe des IgE (voir paragraphe 26.7). Les protéines basiques majeures, les perforines, la peroxydase et la phospholipase D attaquent la membrane externe des parasites pour les inactiver ou les tuer. Les éosinophiles sont attirés vers des sites d'infection ou d'inflammation par des signaux chimiques (interleukines) libérés par les basophiles et les mastocytes.

Basophiles et mastocytes

Les basophiles sont les moins communs des granulocytes et représentent seulement environ 0,5 % de la population de globules blancs (typiquement, il n'y a qu'environ 40×10^6 basophiles par litre de sang – voir tableau 25.2). Bien qu'ils partagent de nombreuses propriétés des mastocytes, ils ont une origine et une maturité différentes dans la moelle osseuse avant d'être libérés dans la circulation. Comme les éosinophiles, on pense que les basophiles jouent un rôle important dans la lutte contre les parasites trop grands pour être ingérés par les phagocytes. Les basophiles sécrètent le contenu de leurs granules sous l'influence de divers stimulus : par les cytokines, par les IgE, par les protéases et par les antigènes associés aux parasites. Une fois activés, ils sécrètent de l'histamine et du leucotriène C_4, qui agit comme un puissant attracteur pour les éosinophiles et les neutrophiles. Il favorise également le développement de cellules T naïves en cellules T auxiliaires (voir paragraphe 26.7).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Les mastocytes se forment dans la moelle osseuse et migrent vers les tissus où ils mûrissent. Ils sont associés aux nerfs, aux vaisseaux sanguins, à la peau et à l'épithélium des voies respiratoires et de l'intestin. Les mastocytes sont de forme ovale avec une longueur d'environ 20 µm (figure 26.4). Leur noyau est situé au centre de la cellule et est entouré d'un cytoplasme riche en granules qui se colorent fortement avec les colorants basiques – une caractéristique qu'ils partagent avec les basophiles. Il existe deux populations de mastocytes qui sont différenciées sur la base du contenu de leurs granules. Un type se trouve principalement dans la muqueuse de l'intestin et des voies respiratoires, tandis que l'autre prédomine dans le tissu conjonctif comme le derme et la sous-muqueuse de l'intestin. Les granules des deux types contiennent de l'histamine et diverses enzymes protéases.

Les mastocytes peuvent être activés par une lésion directe, par des IgE ou par les protéines du complément C3a et C5a (voir la sous-section suivante). Lorsqu'ils sont stimulés, ils libèrent rapidement le contenu de leurs granules (un processus appelé dégranulation) dans l'espace environnant. L'activation des mastocytes conduit également à la formation de diverses cytokines et eicosanoïdes (par exemple prostaglandine D_2 et leucotriène C_4) qui aident à recruter des éosinophiles, des neutrophiles et des monocytes sur le site de la lésion ou de l'infection.

Le rôle des mastocytes est en cours d'être élucidé et il existe des preuves suggérant que ceux-ci jouent un rôle important dans la physiologie normale du tractus gastro-intestinal, où ils contrôlent la sécrétion d'acide gastrique, le flux sanguin local et la fonction du muscle lisse. Ils aident également à se défendre contre les parasites qui sont trop gros pour être ingérés par les phagocytes en rendant l'environnement local hostile aux organismes envahisseurs (comparez cela avec l'action des basophiles et des éosinophiles abordés précédemment). En libérant de l'histamine et d'autres substances vasoactives pour augmenter le flux sanguin local, ils jouent un rôle important dans la réponse inflammatoire aiguë (voir paragraphe 26.6). Comme plusieurs de ces substances vasoactives – notamment l'histamine et le leucotriène C_4 – augmentent la perméabilité des parois capillaires aux protéines plasmatiques, cette action facilite la diffusion du complément et des anticorps dans les tissus, où ils jouent un rôle crucial dans la lutte contre l'infection.

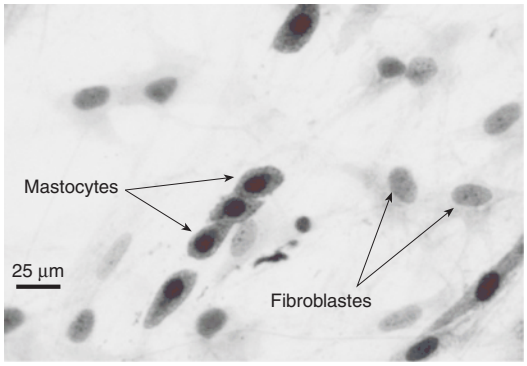


Figure 26.4 Aspect typique des mastocytes dans le tissu conjonctif. Noter le noyau rond et le cytoplasme sombre. Barre d'échelle : 25 µm.

Complément

Découvert au début du siècle dernier, le complément a été initialement identifié comme un facteur sensible à la chaleur qui renforçait les effets des antisérums spécifiques sur les bactéries et les globules rouges. Cette action complémentaire a donné naissance au nom en usage aujourd'hui. Le système du complément est maintenant connu pour comprendre un groupe d'environ 30 protéines qui jouent un rôle important dans l'immunité innée et dans la régulation du système immunitaire adaptatif. Ces protéines sont particulièrement importantes dans la défense contre les infections bactériennes et fongiques.

L'activation du système du complément se produit par l'une des trois voies connues sous le nom de voies classique, alternative et de la lectine, abordées dans les paragraphes qui suivent. Dans chaque cas, un composant du système du complément appelé C3 est clivé pour former deux fragments appelés C3a et C3b. Les événements qui suivent la formation de C3a et C3b comprennent l'inflammation locale, l'induction de la phagocytose et la destruction de l'organisme envahisseur par lyse cellulaire. Pour éviter une activation inutile du système du complément, le plasma contient également un certain nombre de protéines régulatrices qui limitent l'action des composants clés du complément, notamment C3b.

La **voie classique** a été la première à être découverte. Elle agit en complément des actions des molécules d'anticorps sécrétées par les lymphocytes B et est activée par des anticorps IgG ou IgM liés à la surface de l'organisme envahisseur. Ces anticorps se lient à un composant du complément appelé C1q qui se combine avec deux autres composants C1r et C1s pour former un complexe qui active deux autres composants, C2 et C4. À leur tour, ceux-ci activent la C3 convertase qui forme C3a et C3b à partir de C3, dont les actions sont décrites ci-dessous et résumées à la figure 26.5.

La **voie alternative** dépend de la formation spontanée de faibles niveaux de C3b et de C3a à partir de C3. Ce processus est nettement accéléré à la surface des organismes envahisseurs tels que les bactéries et les champignons. Les cellules hôtes normales produisent des protéines spécifiques qui inhibent l'activation du système du complément sur leurs surfaces.

La **voie de la lectine** est activée lorsqu'une protéine appelée lectine de liaison au mannose (*mannose binding lectin* [MBL]) s'attache aux résidus de mannose ou de fucose présents sur les parois cellulaires bactériennes. (Le mannose et le fucose sont des hydrates de carbone qui ne sont normalement pas présents sur les surfaces des cellules des mammifères.) La MBL se lie à des séquences répétées de ces sucres et active deux protéases (MASP-1 et MASP-2) qui clivent C2 et C4, formant alors un complexe appelé C4b2a qui agit comme une C3 convertase.

La liaison de C3b aux antigènes fournit un mécanisme qui permet de marquer ces antigènes afin qu'ils soient absorbés par les cellules dendritiques folliculaires, via la reconnaissance de l'antigène par les cellules B appropriées (voir paragraphe 26.7). Le marquage des antigènes par C3b sert également d'enrobage qui facilite leur capture par les phagocytes qui sont activés par C3a. Lorsque C3b se lie à C5, la C3 convertase est capable de cliver C5 en C5a et C5b, qui recrutent alors d'autres composants du système du complément pour former un complexe d'attaque membranaire.

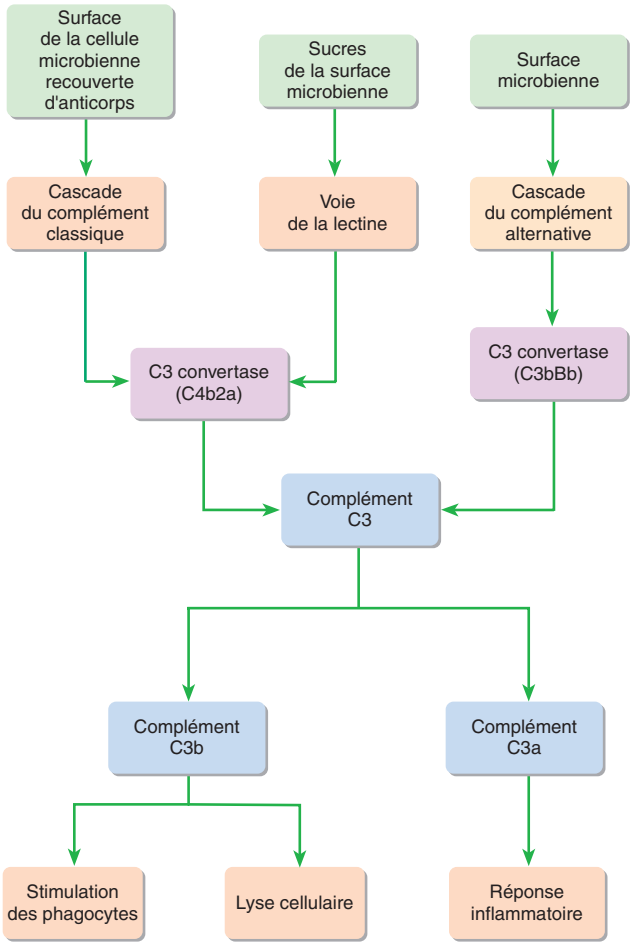


Figure 26.5 Aperçu du système du complément montrant les trois voies menant à l'activation du complément C3 et les réponses cellulaires contre l'infection.

Ce complexe d'attaque est capable de détruire les bactéries envahissantes par lyse cellulaire. En outre, C3a et C5a sont des peptides pro-inflammatoires qui induisent la libération de médiateurs inflammatoires à partir des mastocytes (voir paragraphe 26.6).

Protéines de phase aiguë

Les protéines de phase aiguë sont un groupe de protéines plasmatiques synthétisées par le foie et dont la concentration change de façon drastique au cours de l'infection ou de l'inflammation (la **phase de réponse aiguë**). Elles comprennent la protéine C réactive, le composant sérique amyloïde P, le fibrinogène et un certain nombre de composants du complément, y compris C3. Comme décrit ci-dessus, C3b se lie à la surface des organismes envahisseurs, un processus appelé **opsonisation**. La protéine C réactive et la composante P du sérum amyloïde peuvent également opsoniser les organismes étrangers. Les phagocytes ayant des récepteurs pour les protéines d'enrobage (y compris la région Fc des immunoglobulines – voir paragraphe 26.7), ils sont capables de reconnaître les particules opsonisées et de les ingérer comme décrit au chapitre 5.

Le niveau plasmatique de la protéine C réactive peut augmenter d'un millier de fois au cours de l'inflammation. D'autres affections peuvent conduire à des changements marqués de la protéine C réactive comme l'infection, les traumatismes, les brûlures et le cancer. Des changements moins spectaculaires se produisent après un exercice intense, un coup de chaleur ou un accouchement. Bien que la mesure de la protéine C réactive ait une valeur clinique, une augmentation de sa concentration plasmatique ne permet pas de diagnostiquer une maladie spécifique.

Résumé

Le système immunitaire naturel fournit les mécanismes de défense innés. Il se compose de cinq types de cellules : les phagocytes, les cellules tueuses naturelles, les mastocytes, les basophiles et les éosinophiles ; et de trois classes différentes de protéines : le complément, les interférons et les protéines de la phase aiguë. Les macrophages et les neutrophiles ingèrent de petits organismes envahisseurs (par exemple des bactéries) et les tuent avec des dérivés hautement réactifs de l'oxygène et de l'azote. Les cellules infectées par un virus sont détruites par des cellules tueuses naturelles avant que le virus puisse se répliquer.

26.6 Réponse inflammatoire aiguë

Un certain nombre de modifications physiologiques se produisent lorsque le corps est soumis à une lésion traumatique, une infection ou une nécrose cellulaire : une vasodilatation locale, une augmentation de la perméabilité des capillaires aux protéines plasmatiques et une infiltration des tissus endommagés par les globules blancs. Ces changements constituent la **réponse inflammatoire**. Lors d'une lésion de la peau, les étapes de la réponse inflammatoire sont les suivantes. Il y a une rougeur de la peau sur le site de la blessure, qui résulte de la vasodilatation (la **réponse vasculaire aiguë**). Celle-ci est rapidement suivie d'un gonflement local des tissus dû à l'accumulation de liquide dans les tissus affectés (œdème local). Ensuite, la peau de la zone environnante devient rouge (érythème). Ces trois composantes de la réponse inflammatoire constituent la **triple réponse** (voir aussi chapitre 13).

Si l'infection ou le traumatisme est suffisamment étendu, la phase vasculaire aiguë est suivie de la **phase cellulaire aiguë** dans laquelle les tissus lésés sont infiltrés par des leucocytes, en particulier des neutrophiles, par diapédèse. L'endothélium vasculaire de la zone lésée se modifie et les neutrophiles se fixent à la paroi capillaire dans un processus appelé **margination**. Ils se glissent ensuite entre les cellules endothéliales et passent dans les tissus (figure 26.6). Cela les met en contact direct avec tout organisme envahisseur ou débris cellulaire, où ils peuvent jouer leur rôle phagocytaire normal.

Il s'ensuit une **réponse cellulaire chronique** dans laquelle les macrophages et les lymphocytes envahissent la zone endommagée. Comme les neutrophiles, les macrophages éliminent les débris cellulaires et jouent un rôle important dans le processus de guérison.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Enfin, la réponse inflammatoire diminue au fur et à mesure que le tissu endommagé guérit. Cette phase est appelée **résolution**. S'il n'a pas été possible d'éliminer l'organisme envahisseur ou les particules qui ont déclenché la réponse inflammatoire, le matériel incriminé est enfermé dans une couche de macrophages, de lymphocytes et d'autres cellules pour former un **granulome**. Les lésions des organes internes sont accompagnées d'une séquence similaire d'événements.

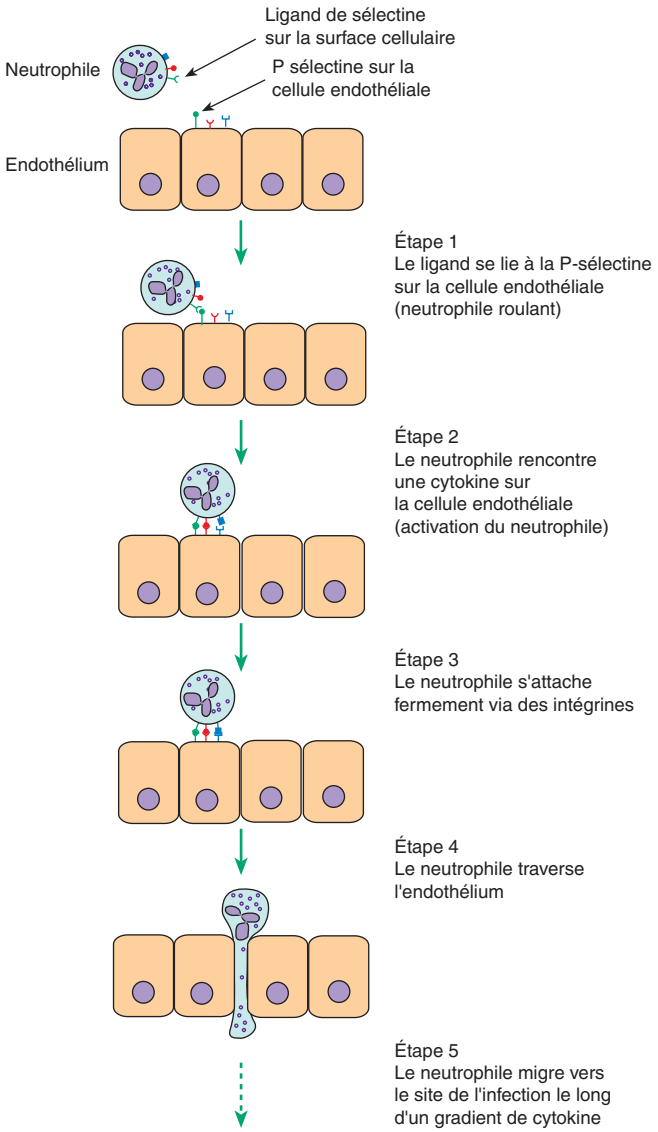


Figure 26.6 Aperçu des principales étapes de la diapédèse. Lorsqu'une infection déclenche la sécrétion par un mastocyte ou un macrophage de cytokines telles que l'IL-1, les cellules endothéliales des veinules adjacentes transloquent la P-sélectine des vésicules intracellulaires à la surface luminale. Lorsqu'un neutrophile circulant (ou un autre globule blanc) rencontre les P-sélectines sur la paroi endothéliale, il ralentit et glisse le long de la surface épithéliale où il rencontrera les cytokines sécrétées. Les cytokines activent des protéines d'adhésion appelées intégrines qui fixent ensuite la cellule à l'endothélium. Le globule blanc passe ensuite entre les cellules endothéliales adjacentes par un mouvement amiboïde et migre vers le site de l'infection (flèche pointillée). Les symboles verts de la figure renvoient à la P-sélectine et à son ligand, le rouge aux cytokines et le bleu aux intégrines.

Qu'est-ce qui déclenche la réponse inflammatoire ?

Les processus impliqués dans la réponse inflammatoire sont résumés dans la figure 26.7. Dans les premiers stades d'une réponse à l'infection, l'organisme envahisseur se recouvre de complément C3b qui est présent en petites quantités dans le plasma normal. Le C3b immobilisé génère alors une forme de complément appelée C3 convertase qui clive C3 en C3a et C3b comme décrit précédemment. Lorsque C3b se lie à un autre composant du complément appelé C5, la C3 convertase est capable de cliver C5 pour former deux peptides : C5a et C5b. Ensemble C3a et C5a stimulent la dégranulation des mastocytes du voisinage.

Les mastocytes activés sécrètent de l'histamine et synthétisent des prostaglandines, des leucotriènes et des interleukines, ainsi que d'autres cytokines, qui sont toutes libérées dans l'espace interstitiel. L'histamine et les interleukines induisent, dans les cellules

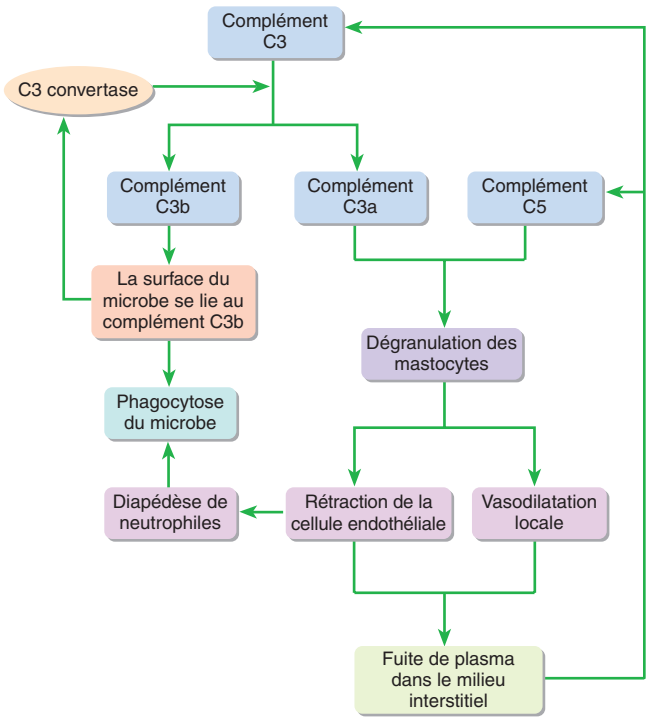


Figure 26.7 Mécanisme par lequel le complément C3 déclenche une réponse inflammatoire après avoir été activé par un organisme étranger envahisseur. L'initiation de cette série d'événements commence avec l'activation de la C3 convertase. Cela conduit à une boucle de rétroaction positive dans laquelle le complément C3b se lie à la surface de l'organisme envahisseur et active plus de C3 convertase pour agir sur C3 qui pénètre dans l'espace interstitiel à partir du plasma. La surface du microbe se lie au complément C3b, et cela facilite sa phagocytose. L'autre fragment de C3, C3a, agit avec le complément C5 pour initier la dégranulation des mastocytes ; cela facilite la rétraction des cellules endothéliales et la diapédèse des neutrophiles, qui participent également à la phagocytose du microbe envahisseur.

endothéliales de la zone affectée, le déplacement des protéines d'adhésion cellulaire (appelées **sélectines**) vers leur surface apicale (la surface cellulaire faisant face au sang). Les sélectines et d'autres molécules d'adhésion cellulaire permettent aux neutrophiles de passage d'adhérer à la paroi capillaire avant de se faufiler entre les cellules endothéliales et de migrer vers le site d'infection, comme indiqué dans la figure 26.6. Une fois en place, ces neutrophiles commencent à ingérer les envahisseurs et à les tuer au moyen des mécanismes décrits plus haut. En outre, l'histamine et les prostaglandines provoquent une vasodilatation locale et provoquent la rétraction des cellules endothéliales capillaires. Cela permet aux protéines plasmatiques, y compris le complément et les anticorps, de passer dans l'espace interstitiel. (Le liquide interstitiel contient normalement très peu de protéines plasmatiques.) La présence de ces protéines du système immunitaire aide à contrer l'infection.

Les médiateurs inflammatoires libérés par les mastocytes exercent une influence puissante sur les tissus environnants. S'ils sont sécrétés de manière inappropriée, ils peuvent provoquer des affections graves telles que la maladie inflammatoire de l'intestin et la polyarthrite rhumatoïde (qui est la maladie auto-immune la plus fréquente, affectant environ 1 % de la population dans les pays développés). Le liquide qui s'accumule dans les articulations touchées dans la polyarthrite rhumatoïde contient une forte concentration de cytokines qui provoque l'infiltration de la membrane synoviale de la surface articulaire par les lymphocytes et les macrophages. L'inflammation chronique qui en résulte entraîne une érosion du cartilage articulaire, de l'os adjacent et, finalement, des ligaments articulaires. La maladie est habituellement traitée avec des médicaments anti-inflammatoires comme l'aspirine et l'ibuprofène, mais récemment, des médicaments bloquant l'action des cytokines comme le facteur de nécrose tumorale α (TNF-α) et l'interleukine 1 (IL-1) ont été utilisés avec succès.

Résumé

Lorsque le corps est blessé ou infecté, se produisent une vasodilatation locale, un œdème local et une infiltration des tissus endommagés par les globules blancs. Ces modifications constituent la réponse inflammatoire, qui amène les protéines et les cellules du système immunitaire au point de lésion. Le déclencheur de la réponse inflammatoire est la dégranulation des mastocytes, qui conduit à la sécrétion d'histamine et de prostaglandines.

26.7 Système immunitaire adaptatif

Bien que l'exposition à des agents infectieux (par exemple le virus de la varicelle) provoque une maladie la première fois, une exposition ultérieure n'entraîne généralement pas de récurrence de la maladie. Néanmoins, la résistance à cette infection ne s'étend pas à d'autres maladies – par exemple, l'expérience de la varicelle n'empêche pas l'infection par le virus de la rougeole. Ces faits mettent en évidence deux caractéristiques importantes du système immunitaire. Premièrement, la résistance est acquise par une exposition à un organisme étranger, puis dure pendant de nombreuses années, même pendant toute une vie. Deuxièmement, la résistance est spécifique à cet organisme. En terminologie immunologique, la réponse a une **mémoire** et est **spécifique**. Ces caractéristiques distinguent la réponse du système immunitaire adaptatif de celle du système immunitaire naturel.

Lymphocytes

Les cellules du système immunitaire adaptatif sont les lymphocytes. Le système lymphoïde est constitué de la masse totale de tissu associée aux lymphocytes et de leurs fonctions. Il est disséminé dans tout le corps (voir figure 26.1). Les tissus dans lesquels les lymphocytes mûrissent (la moelle osseuse et le thymus) sont des **tissus lymphoïdes primaires** tandis que les ganglions lymphatiques, la rate et d'autres tissus lymphoïdes sont des **tissus lymphoïdes secondaires**. Les deux principales classes de lymphocytes du système immunitaire adaptatif sont les cellules B et les cellules T. Les cellules B mûrissent en grande partie dans la moelle osseuse et sécrètent des anticorps, tandis que les lymphocytes T mûrissent dans le thymus et sécrètent des cytokines, des substances cytotoxiques ou les deux.

Les lymphocytes sont stimulés par des antigènes qui se lient à leurs récepteurs de surface. Les lymphocytes individuels ne répondent qu'à un seul antigène, et lorsqu'ils sont stimulés, ils prolifèrent par mitose pour former une population de cellules ayant une spécificité identique appelée **clone**. Comme le montre la figure 26.8 pour les lymphocytes B (bien que les lymphocytes T se

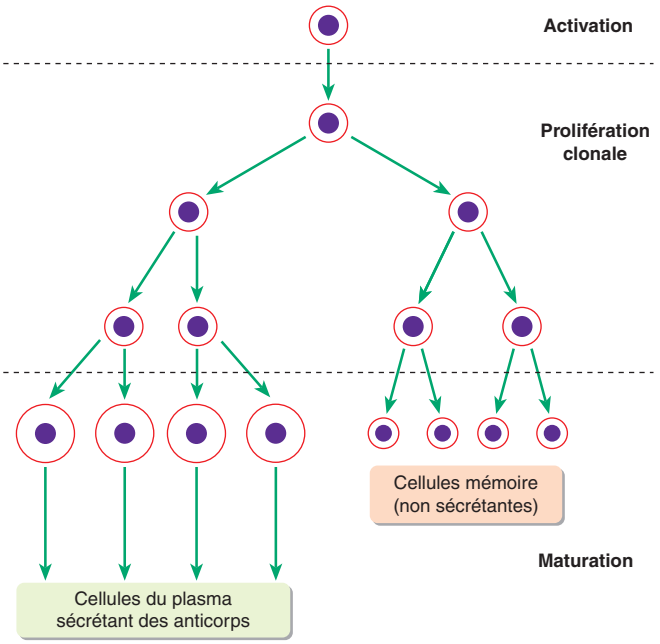


Figure 26.8 Génération d'un clone de lymphocytes B. Un antigène active un lymphocyte naïf, qui prolifère ensuite. Certaines des cellules clonales mûrissent et sécrètent un anticorps de la même spécificité que celui du récepteur (c'est-à-dire qu'il est capable de se lier à l'antigène initiateur) alors que d'autres cellules restent dans les tissus lymphoïdes comme cellules mémoires.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

comportent de manière similaire), certaines cellules continuent à proliférer et à remplir leur fonction immunologique spécifique, tandis que d'autres restent dans le tissu lymphoïde en tant que **cellules mémoire**, capables de répondre rapidement au même antigène dans le futur.

Les lymphocytes circulent continuellement à travers les tissus

Pour surveiller les organismes étrangers susceptibles d'envahir les tissus du corps, les lymphocytes circulent continuellement à travers les tissus – un processus dénommé surveillance immunologique. Ils migrent du sang, à travers les tissus, vers les ganglions lymphatiques, qu'ils pénètrent soit par les vaisseaux lymphatiques afférents, soit directement par les veinules postcapillaires (voir chapitre 30). Après avoir pénétré dans les ganglions lymphatiques, ils passent dans les vaisseaux lymphatiques efférents et retournent dans le sang par le canal thoracique.

La première étape de la migration d'un lymphocyte est son adhésion à la paroi du vaisseau sanguin. Normalement, comme les globules rouges, les lymphocytes restent au centre d'un vaisseau sanguin, mais lorsqu'ils atteignent un tissu cible, certains d'entre eux se fixent à la paroi du vaisseau. Ce processus est guidé par des récepteurs d'adhérence qui sont spécifiques de chaque tissu. Les cellules s'aplatissent ensuite, se faufilent entre les cellules endothéliales et se déplacent dans les tissus environnants (diapédèse), comme décrit dans la figure 26.6 pour les neutrophiles. C'est la combinaison particulière de cytokine, de sélectine et d'intégrine qui détermine la localisation des différentes cellules immunitaires dans des tissus et des sites d'infection spécifiques.

Résumé

Le système immunitaire adaptatif défend le corps contre une gamme extraordinairement large d'organismes. Contrairement à la réponse du système immunitaire naturel, celle du système immunitaire adaptatif est spécifique et a de la mémoire. En effet, une fois que la résistance à un organisme étranger a été acquise, elle dure généralement de nombreuses années. Les cellules du système immunitaire adaptatif sont les lymphocytes. Il existe deux classes principales de lymphocytes : les lymphocytes B et les lymphocytes T, qui mûrissent respectivement dans la moelle osseuse et le thymus.

Lymphocytes B et production d'anticorps

Un lymphocyte B au repos a peu de cytoplasme, un noyau de coloration sombre et peu de mitochondries ou de ribosomes. Après avoir été stimulé par l'antigène, il se transforme en un **plasmocyte** dans lequel le cytoplasme est fortement développé (figure 26.9) et rempli de ribosomes. Il a également un appareil de Golgi bien développé. Les ribosomes sont le site de synthèse des anticorps, qui sont ensuite sécrétés dans le plasma. Comme l'anticorps a la même spécificité que le récepteur de l'antigène des cellules B, un antigène particulier ne stimulera que les cellules B qui répondront en sécrétant un anticorps approprié. De cette façon, la sécrétion d'anticorps est adaptée à la nature de l'infection.

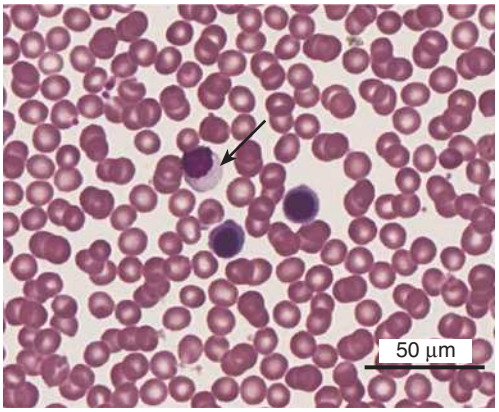


Figure 26.9 Film sanguin avec deux lymphocytes et une cellule plasmique (indiquée par la flèche). Noter le grand noyau excentrique et le cytoplasme étendu par rapport à l'aspect des lymphocytes.

Il existe cinq classes d'anticorps

Les anticorps sont des globulines (immunoglobulines) qui ont la même structure de base, consistant en deux chaînes légères identiques et deux chaînes lourdes identiques liées pour donner une molécule en forme de Y, comme le montre la figure 26.10. Il existe cinq types principaux de chaîne lourde (α, δ, ε, γ et μ) qui déterminent la classe particulière d'anticorps, et il existe deux types principaux de chaînes légères (κ et λ). Les domaines de liaison à l'antigène (dénommés *Fab* pour *fragment antibody binding*) sont formés par une chaîne lourde et une chaîne légère et sont situés aux deux extrémités du Y, de sorte que chaque molécule d'anticorps possède deux sites de liaison antigène identiques. Cette partie de la molécule (extrémité N-terminale) a une structure très variable. C'est cette variabilité qui permet à un anticorps de se lier à un antigène particulier plutôt qu'à un autre. Un anticorps reconnaîtra et se liera à une caractéristique structurelle particulière appelée **épitope**. La tige d'une molécule d'immunoglobuline est appelée région *Fc* (qui signifie « fragment cristallisable »). Sa séquence est constante pour un anticorps d'une classe spécifique. La région Fc est utilisée par les cellules du système immunitaire pour reconnaître des particules qui ont été revêtues d'anticorps, par exemple virus ou bactéries. Les régions Fab et Fc sont liées par une région charnière, qui donne de la flexibilité à l'anticorps et qui permet aux régions de liaison de s'attacher à des antigènes distincts à la surface de divers microbes.

Les cinq classes d'anticorps (isotypes) sont IgA, IgD, IgE, IgG et IgM.

1. L'IgA est formée de deux chaînes légères et de deux chaînes lourdes α. C'est l'immunoglobuline la plus commune dans les sécrétions telles que la salive et la bile. On la trouve également dans le colostrum (le lait sécrété pendant la première semaine de lactation – voir chapitre 49). L'IgA est principalement présente sous forme de monomère dans le sang, mais lorsqu'elle est sécrétée, elle se présente sous la forme d'un dimère dans lequel deux chaînes lourdes d'IgA sont liées par un peptide appelé chaîne J (figure 26.10c). Lorsque l'IgA est sécrétée, elle est d'abord liée à un récepteur épithélial appelé le récepteur d'Ig polymère.

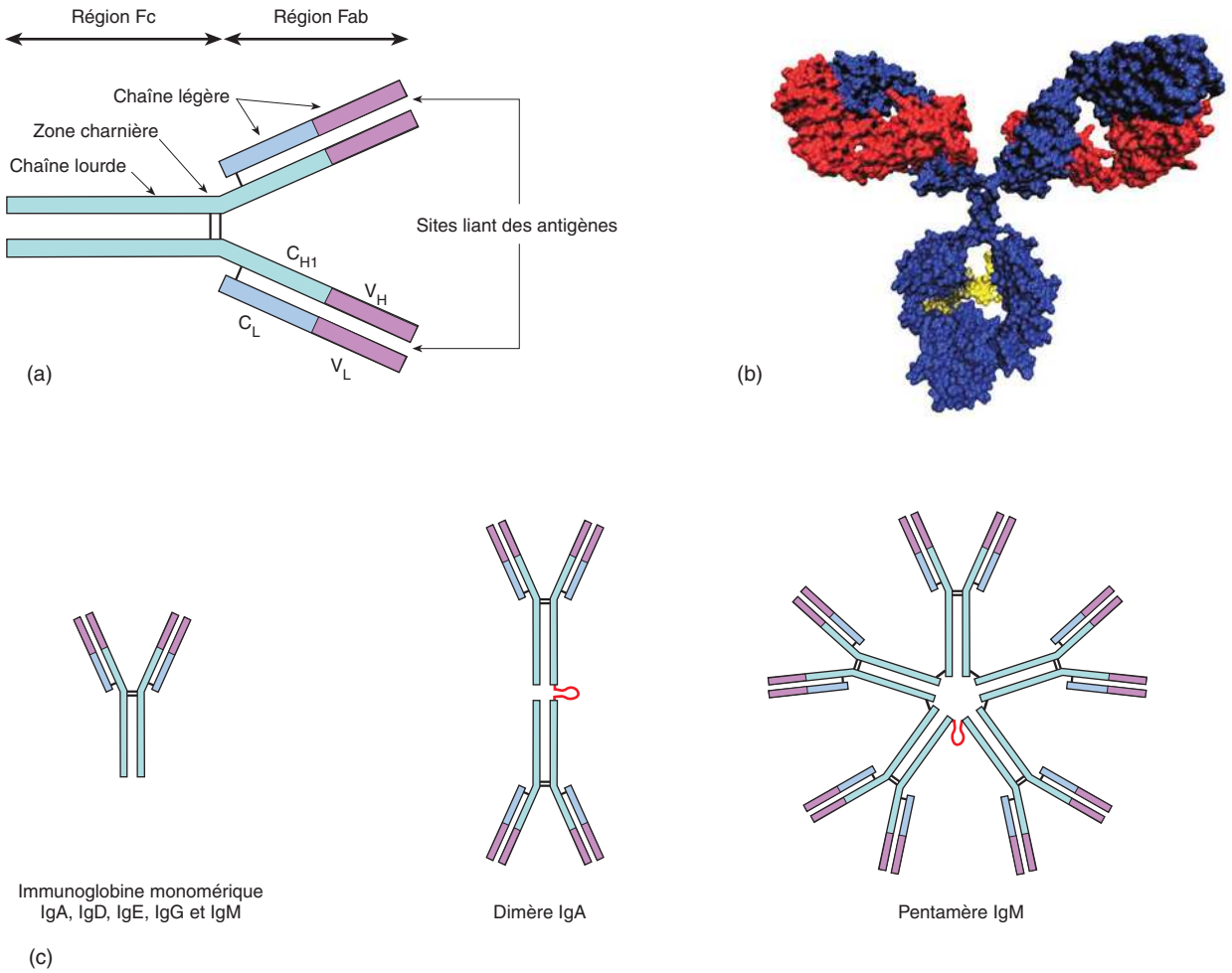


Figure 26.10 Structure des immunoglobulines. (a) Une molécule d'immunoglobuline, qui consiste en quatre chaînes peptidiques : deux chaînes lourdes et deux chaînes légères reliées entre elles par des liaisons disulfures, sous la forme d'une lettre Y. Les sites de liaison à l'antigène situés sur les extrémités du Y présentent une spécificité élevée pour un antigène particulier. CL et CH : régions constantes des chaînes légères et lourdes, respectivement ; VL et VH : régions variables. (b) Une image de la forme moléculaire vraie d'une immunoglobuline ; bleu : chaînes lourdes ; rouge : chaînes légères ; jaune : la position d'un glycane (chaîne glucidique) qui est liée à la protéine. (c) les structures d'immunoglobulines monomères (IgA, IgD, IgE, IgG et IgM), d'IgA dimérique et d'IgM pentamérique ; rouge : la chaîne J joignant les molécules d'immunoglobuline ensemble.

Ce complexe est internalisé par les cellules épithéliales et est transporté à travers la couche épithéliale. Du côté de la lumière, le complexe est clivé par une protéase pour libérer l'IgA encore liée à la partie du récepteur appelée composant sécrétoire.

2. L'IgD est formée de deux chaînes légères et de deux chaînes lourdes δ. C'est un récepteur de la surface cellulaire qui est exprimé lorsque les cellules B quittent la moelle osseuse et migrent vers les tissus lymphoïdes secondaires. Il est co-exprimé avec IgM, mais le rôle des deux isotypes n'est pas compris. L'IgD est absente des cellules productrices d'anticorps matures.
3. L'IgE est formée de deux chaînes légères et de deux chaînes lourdes ε. Elle se lie aux récepteurs Fc sur les basophiles et les mastocytes pour faciliter la réponse inflammatoire à l'antigène. Elle semble être particulièrement importante dans la lutte contre les infections par des vers.
4. L'IgG est constituée de deux chaînes légères et de deux chaînes lourdes γ. C'est l'immunoglobuline la plus abondante dans le plasma. De plus, cette protéine est suffisamment petite pour traverser la membrane placentaire et fournir ainsi au fœtus des anticorps prêts à l'emploi pour le protéger in utero et pendant quelques mois après sa naissance. Chez l'homme, il existe quatre isotypes différents d'IgG appelés IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4. Leur ordre indique leur abondance dans le sang. Les différents isotypes remplissent différentes fonctions, IgG1 et IgG4 étant particulièrement efficaces dans l'activation du complément.
5. L'IgM est constituée de deux chaînes légères et de deux chaînes lourdes μ. C'est le premier anticorps à être produit au cours du développement et pendant la réponse immunitaire primaire. Dans les cellules germinales, le segment de gène codant la région constante de la chaîne lourde est positionné en premier parmi les

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

autres segments de gènes de région constante. Cela semble expliquer que l'IgM soit la première immunoglobuline à être sécrétée par les cellules B matures. Dans le sang, l'IgM est présente sous la forme d'un pentamère dans lequel les molécules individuelles d'IgM sont liées par des liaisons disulfures et une chaîne J. Elle est très efficace dans l'activation du complément. Avec IgD, elle forme également un composant du récepteur de l'antigène des cellules B.

Les anticorps ont deux fonctions principales : se lier à un antigène et provoquer une réponse qui entraîne l'élimination de cet antigène du corps. L'anticorps agit conjointement avec le complément pour stimuler la phagocytose par les neutrophiles et les macrophages, avec pour résultat que l'organisme portant l'antigène est tué et digéré. La combinaison de l'anticorps, du complément et du phagocyte est très efficace. Un manque de n'importe quel composant compromet gravement la capacité du corps d'élaborer une réponse immunitaire adéquate. Dans certains cas, la liaison de l'anticorps à son antigène est suffisante pour inactiver l'organisme envahisseur. Ainsi, lorsque les virus sont revêtus d'anticorps, ils ne peuvent pas infecter les cellules hôtes et sont empêchés de proliférer.

Diversité des anticorps

Bien que les anticorps puissent être regroupés en cinq classes principales, le nombre de molécules d'anticorps différentes est immense. Les estimations suggèrent qu'il peut y avoir plus d'un milliard de millions (10^{15}) de types différents de molécules d'anticorps, chacun avec sa propre spécificité. Il semblerait que ce nombre serait suffisant pour que le corps puisse générer une réponse d'anticorps contre pratiquement n'importe quel antigène potentiel.

Comment un si grand nombre de protéines différentes est-il généré lorsque l'ADN humain code seulement environ 19 000 ($1{,}9 \times 10^4$) gènes ? La réponse à ce problème réside dans la façon dont les molécules d'anticorps sont codées par l'ADN. Comme décrit ci-dessus, chaque anticorps est constitué de quatre chaînes polypeptidiques : deux chaînes légères et deux chaînes lourdes. Les gènes de ces peptides sont situés sur trois chromosomes distincts. Chez l'homme, les gènes codant les chaînes lourdes se trouvent sur le chromosome 14, tandis que ceux des deux types de chaînes légères se trouvent sur les chromosomes 2 et 22. Sur chaque chromosome, il existe de nombreux segments de gènes appelés **exons** qui codent les protéines, séparés par des régions non codantes appelées **introns**. Ces régions non codantes sont néanmoins importantes dans la régulation de l'expression des gènes et dans la recombinaison des segments de gènes comme indiqué ci-dessous.

La séquence d'ADN qui code chaque polypeptide est déterminée par la combinaison de différents segments de gènes, qui sont représentés schématiquement dans la figure 26.11.

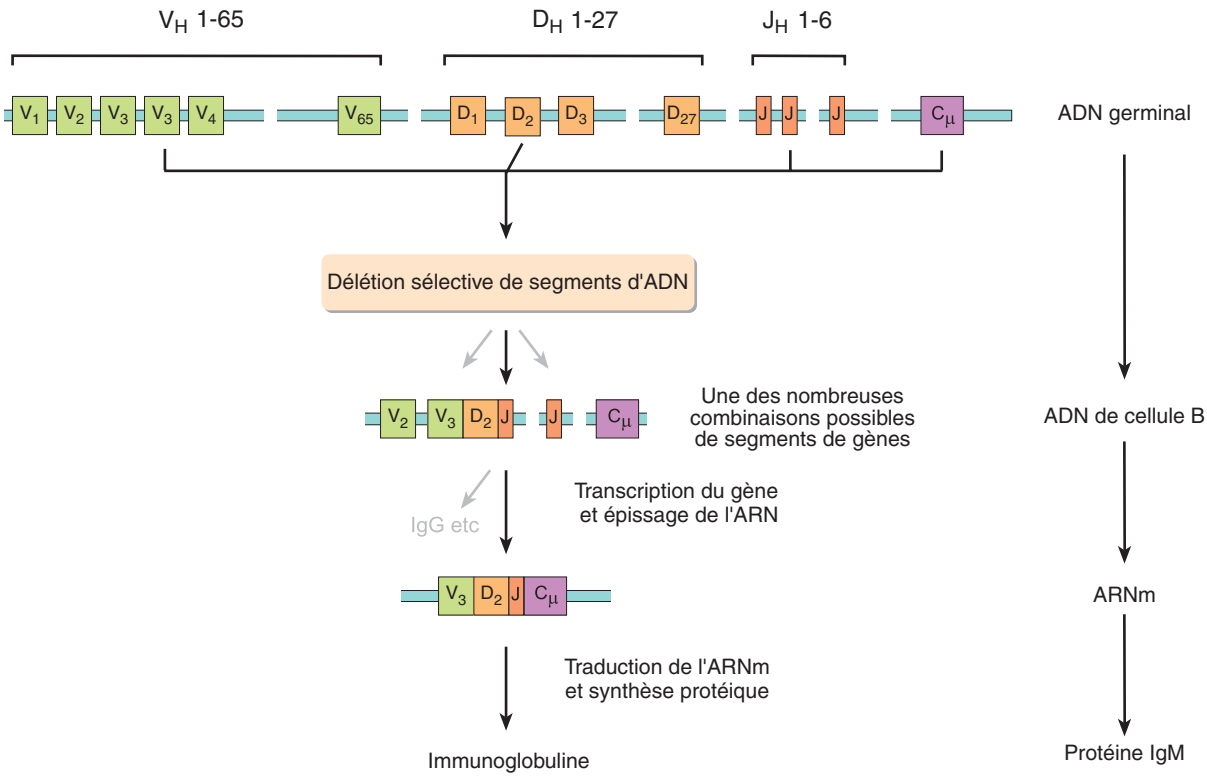


Figure 26.11 Combinaison de segments de gènes pour former un gène d'immunoglobuline fonctionnel. La partie supérieure de la figure montre une représentation schématique de l'ADN chromosomique de la lignée germinale qui code une chaîne lourde d'IgM. Pendant la maturation d'une cellule B, un segment D_H est lié à un segment J_H par délétion de l'ADN intermédiaire. Cela est suivi de la liaison d'un segment de gène V_H à l'appariement D_HJ_H nouvellement formé par délétion d'un autre segment d'ADN. L'ARNm qui est transcrit subit un autre épissage pour joindre le segment $V_HD_HJ_H$ au segment codant la région constante (Cμ pour IgM). L'ARNm résultant est ensuite utilisé par la cellule B pour synthétiser la protéine correspondante. Un processus similaire se produit lors de la synthèse d'une chaîne légère, sauf qu'il n'y a pas de segment D dans les chaînes légères.

Dans le cas des chaînes lourdes, il existe trois séries d'exons appelés segments V, D et J, qui codent des domaines peptidiques particuliers (régions de la protéine). Chaque type de segment de gène existe sous de nombreuses formes différentes, et une cellule B individuelle va assembler une séquence d'ADN qui code une chaîne lourde en combinant un segment V (variabilité), un D (diversité) et un J (jonction) avec le segment qui code la région constante (Fc) (figure 26.11). La même cellule assemblera la séquence pour une chaîne légère d'une manière similaire, sauf qu'aucun segment D n'est incorporé. Pour les chaînes légères et lourdes, les sites exacts de la combinaison de gènes peuvent varier et des bases supplémentaires peuvent être insérées ou supprimées. Cela augmente encore la diversité des anticorps. Ces adaptations remarquables permettent à un nombre relativement petit de segments de gènes de coder un grand nombre d'immunoglobulines différentes.

Une fois qu'une cellule B a assemblé une séquence donnée pour la synthèse d'un anticorps, elle est engagée dans la production de cette immunoglobuline particulière. Cependant, comme des mutations ponctuelles se produisent dans l'ADN au cours de la prolifération clonale normale des cellules B, la diversité des anticorps peut encore augmenter. Ce fait explique pourquoi l'affinité de l'anticorps pour un antigène particulier augmente avec le temps après l'exposition initiale. L'anticorps produit par un seul clone s'appelle un anticorps monoclonal qui est utilisé depuis quelques années à la fois pour le diagnostic et le traitement d'un certain nombre de maladies (encadré 26.1).

Résumé

Après avoir été stimulé par l'antigène, une cellule B se transforme en un plasmocyte qui sécrète des anticorps dans la circulation. L'anticorps agit conjointement avec le complément pour stimuler les phagocytes, avec pour résultat l'élimination de l'organisme portant l'antigène.

Les gènes pour la production d'anticorps sont situés sur trois chromosomes distincts. Sur chaque chromosome, les segments de gènes codant les anticorps (exons) sont séparés par des régions non codantes appelées introns. La séquence d'ADN qui code chaque anticorps est déterminée par la combinaison de différents segments de gènes. De cette manière, un grand nombre d'anticorps différents peuvent être produits à partir d'un nombre relativement faible de gènes.

Encadré 26.1 Anticorps monoclonaux

Les anticorps sont des protéines spécialisées dans une liaison sélective de haute affinité à des structures chimiques spécifiques (appelées groupements chimiques). Comme discuté dans le texte principal, les anticorps sont formés à partir de l'épissage de différents éléments de gènes pour donner naissance à une grande variété de structures potentielles. Les anticorps peuvent être générés pour reconnaître presque n'importe quelle structure chimique, et ils sont donc une ressource biologique unique pour identifier des marqueurs extracellulaires particuliers. En principe, cela signifie qu'ils peuvent être générés pour se lier à n'importe quel groupement chimique extracellulaire, que ce soit pour identifier des cellules cancéreuses attaquées par des cellules tueuses naturelles ou pour moduler des voies de signalisation spécifiques (par exemple dans le traitement de maladies auto-immunes). La difficulté à utiliser des anticorps réside dans le fait que certains anticorps *particuliers* sont présents à de faibles niveaux dans le sérum. Un des exemples les mieux connus pour l'utilisation thérapeutique de populations mixtes d'anticorps (anticorps polyclonaux) est l'antivenin, où les animaux hôtes sont hyperimmunisés contre un venin de serpent particulier ; le sérum résultant est alors utilisé pour traiter les cas de morsures de serpent. Cependant, pour une utilisation comme médicament, les anticorps polyclonaux sont loin d'être idéaux car ils prennent du temps et sont coûteux à préparer. De plus, chaque préparation sera différente.

Ces difficultés peuvent être résolues en grande partie par l'utilisation d'anticorps *monoclonaux*, où une seule espèce d'anticorps est utilisée. Notre capacité de produire des anticorps monoclonaux résulte d'un certain nombre de découvertes expérimentales importantes. La première d'entre elles était l'observation que les patients atteints d'un cancer rare, le myélome multiple, présentaient des niveaux très élevés d'un seul anticorps dans leur sang. Cela résulte de l'expansion clonale d'une seule ligne de précurseurs de cellules B. De plus, les lignées cellulaires provenant de myélomes sont quasi immortelles et peuvent être utilisées pour produire de grandes quantités d'un anticorps spécifique.

L'étape suivante consistait à générer une lignée cellulaire immortelle qui produisait un anticorps avec une spécificité ciblée. Cela a finalement été réalisé par fusion d'une cellule de myélome et d'un clone spécifique de cellule B prélevé chez une souris immunisée contre un antigène particulier (globules rouges de mouton). Kohler et Milstein, qui ont réalisé ce travail (publié en 1975 et reconnu par le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1984), ont appelé cellules de fusion des **hybridomes**, et les anticorps singuliers qu'ils ont produits en abondance, les **anticorps monoclonaux**.

Les anticorps monoclonaux ont acquis un intérêt clinique dans les années qui ont suivi leur développement initial. Les premiers brevets pour l'utilisation d'anticorps monoclonaux ont été revendiqués par des groupes utilisant la technique de Kohler et Milstein pour constituer des anticorps contre les virus et les tumeurs. Malgré cela, la première utilisation clinique approuvée pour les anticorps monoclonaux a été le muromonab-CD3, utilisé pour prévenir le rejet de greffe de rein en bloquant l'activité de CD3, un récepteur de surface cellulaire exprimé sur les lymphocytes T, nécessaire à leur activation.

Les premiers essais cliniques ont révélé les inconvénients de ce type d'anticorps monoclonal : les effets secondaires graves dus à l'origine des anticorps provenant de souris. Pour cette raison, des lignées de souris transgéniques ont été développées avec les gènes d'immunoglobuline de souris remplacés par des gènes humains,

(*Suite*)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Encadré 26.1 Suite

fournissant des anticorps humanisés ou chimériques (c'est-à-dire hybrides) qui sont plus facilement tolérés. En 2016, plus de 60 anticorps monoclonaux étaient approuvés pour un usage thérapeutique par la Food and Drug Administration aux États-Unis. Ceux-ci ont des applications allant du traitement du cancer à l'immunosuppression ciblée, au traitement de maladies aussi variées que les troubles cardiovasculaires et l'ostéoporose. Les anticorps monoclonaux peuvent être utilisés pour tuer des cellules ciblées soit par l'activation des cellules T cytotoxiques endogènes, soit en apportant des radio-isotopes ou des toxines spécifiques à des cellules exprimant le marqueur de surface cellulaire ciblé. Ils peuvent également être utilisés pour moduler la signalisation du récepteur en bloquant la liaison avec le ligand, ou en induisant l'internalisation et la dégradation des récepteurs. Dans la maladie d'Alzheimer, on espère même qu'ils pourront stimuler la phagocytose et la dégradation des plaques amyloïdes, ce qui pourrait ralentir considérablement la progression de la maladie.

En plus de leur valeur thérapeutique directe, les anticorps monoclonaux sont aussi largement utilisés dans les tests de diagnostic. Parce que les anticorps réagissent à une structure chimique spécifique, lorsqu'ils sont marqués avec un marqueur spécifique tel qu'une molécule fluorescente, ils peuvent être utilisés pour identifier des protéines particulières. Cette approche est largement utilisée dans les diagnostics cliniques pour l'identification des pathogènes et des types de cellules tumorales, ainsi que pour la coloration de coupes de tissu pathologique afin d'observer les types de cellules normales présentant un comportement aberrant, comme la croissance excessive ou la perte sélective. Ces mêmes caractéristiques sont également inestimables dans la recherche scientifique fondamentale.

Lymphocytes T et immunité à médiation cellulaire

Contrairement aux cellules B, les cellules T ne grossissent pas beaucoup ou ne sécrètent pas des anticorps lorsqu'elles rencontrent leur antigène spécifique. Au lieu de cela, elles sécrètent des cytokines ou des molécules cytotoxiques (ou les deux) sur les cellules voisines. Puisque ces substances agissent de manière paracrine, les effets de l'activation des lymphocytes T sont locaux et habituellement une seule cellule répond. Ces cellules T sécrétant des cytokines pour entraîner les cellules B à proliférer et à sécréter des anticorps sont appelées **lymphocytes T auxiliaires**. Celles qui sécrètent des substances cytotoxiques pour tuer une cellule cible sont appelés **cellules T cytotoxiques**. Chaque type a un rôle différent à jouer.

Traitement et présentation d'antigène

Contrairement aux lymphocytes B, qui répondent aux antigènes circulants, les lymphocytes T répondent à des cellules dont la chimie a changé, comme une cellule tumorale, une cellule infectée par un virus ou une cellule dendritique portant un antigène. Les lymphocytes T répondent aux molécules du CMH qui se sont liées à un peptide étranger. Une cellule T individuelle ne reconnaît donc qu'une molécule de CMH particulière incorporant un peptide étranger particulier. En effet, les molécules du CMH exposent le peptide étranger à la cellule T, c'est-à-dire qu'elles le *présentent* à la cellule T pour inspection.

La séquence d'événements menant à la **présentation de l'antigène** est la suivante. Lorsque les cellules sont infectées par des virus ou des bactéries intracellulaires, les protéines étrangères sont exprimées dans leur cytoplasme. Ces protéines étrangères sont dégradées en peptides par les lysosomes de la cellule. Les peptides résultants sont transportés vers le réticulum endoplasmique, où ils se complexent avec les protéines du CMH de classe I avant d'être insérés dans la membrane plasmique où ils peuvent être reconnus par les cellules T cytotoxiques.

Les **cellules dendritiques** jouent un rôle central dans la présentation des antigènes à la population lymphocytaire. Elles sont dérivées de la lignée cellulaire formant des colonies de monocytes (voir chapitre 25) et tirent leur nom de leur apparence caractéristique. Elles sont couvertes de nombreuses excroissances fines semblables à celles des astrocytes (voir figure 9.17). Cela leur donne une grande surface potentielle pour interagir avec des antigènes étrangers et avec d'autres cellules du système immunitaire. Les cellules dendritiques qui ont capturé un antigène étranger migrent vers les divers organes lymphoïdes, où elles présentent l'antigène aux lymphocytes T auxiliaires.

Bien que toutes les cellules dendritiques jouent un rôle essentiellement similaire, elles sont connues sous différents noms en fonction de leur localisation. Elles sont appelées **cellules de Langerhans** dans la peau, **cellules voilées** dans la lymphe, **cellules dendritiques interdigitales** dans la médullaire du thymus et du tissu lymphoïde secondaire, et **cellules dendritiques interstitielles** dans d'autres tissus.

Toutes les cellules dendritiques expriment des niveaux élevés de molécules du CMH de classe II, qui forment un complexe avec l'antigène étranger comme suit. Les antigènes extracellulaires sont absorbés par endocytose et dégradés pour former de petits peptides. Les endosomes fusionnent ensuite avec des vésicules contenant des protéines du CMH de classe II, qui forment un complexe avec les peptides étrangers avant d'être insérées dans la membrane plasmique où elles peuvent être examinées par des lymphocytes T auxiliaires.

Une autre classe de cellules dendritiques, les **cellules dendritiques folliculaires**, se comportent d'une manière assez différente. Elles n'expriment pas le CMH de classe II et ne présentent pas d'antigène aux lymphocytes T auxiliaires. Au lieu de cela, elles restent localisées dans les follicules lymphoïdes, zones d'un ganglion lymphatique peuplé de lymphocytes B. Les cellules dendritiques folliculaires expriment des récepteurs membranaires pour l'anticorps et le complément (appelés respectivement FcR et CR).

La liaison des complexes immuns à ces cellules semble favoriser l'activation des lymphocytes B et la sécrétion de l'anticorps approprié.

Récepteurs des lymphocytes T

Les récepteurs des lymphocytes T sont constitués de huit chaînes polypeptidiques, dont deux ont de grandes régions extracellulaires variables qui sont responsables de la reconnaissance des antigènes. Les six chaînes peptidiques restantes sont impliquées dans la signalisation intracellulaire. La variabilité des récepteurs extracellulaires des cellules T (souvent abrégée en TCR) est générée par des réarrangements de segments de gènes dans l'ADN similaires à ceux décrits pour la génération de la diversité des anticorps, comme vu plus tôt dans cette section.

La reconnaissance de l'antigène par les cellules T nécessite la liaison du récepteur des lymphocytes T à l'antigène et à des marqueurs cellulaires spécifiques appelés CD4 et CD8 qui agissent comme corécepteurs. L'étiquette d'identification CD représente un groupe de différenciation, et les marqueurs individuels sont caractéristiques de cellules particulières et d'étapes de développement. Les cellules portant CD4 sont des cellules T auxiliaires et celles qui portent CD8 sont des cellules T cytotoxiques.

Les cellules T auxiliaires identifient les cellules portant des molécules de classe II du CMH – les cellules B et les macrophages. Lorsqu'elles détectent l'une de ces cellules portant un peptide étranger, elles sécrètent des cytokines pour les stimuler. Les cellules B prolifèrent, augmentant ainsi la taille du clone particulier et la quantité d'anticorps sécrétée (figure 26.12), ce qui entraîne une amélioration de la réponse de l'anticorps. Ces cellules T auxiliaires qui répondent au complexe CMH sur les macrophages le font en stimulant les macrophages affectés pour activer leurs mécanismes de destruction, comme le montre la figure 26.13. Ce processus est important pour les cellules qui ont été infectées par des bactéries intracellulaires (par exemple le bacille qui cause la tuberculose).

Les cellules T cytotoxiques répondent aux molécules de classe I du CMH portant un peptide antigénique. La liaison du récepteur des lymphocytes T à son antigène spécifique sur la molécule du CMH I initie des changements qui entraînent la réorganisation du cytosquelette des lymphocytes T, de sorte que ses granules cytotoxiques sont dirigés vers la cellule cible. La cellule T activée peut alors soit activer les récepteurs de surface qui conduisent à l'apoptose de la cellule cible, soit tuer directement la cible par exocytose du contenu de ses granules cytotoxiques contenant de la perforine, de la granulysine et des granzymes (un puissant mélange de protéases). La perforine et la granulysine forment des pores dans la membrane plasmique de la cellule cible, ce qui permet l'entrée des ions calcium, l'effondrement du gradient de potassium et la mort de la cellule cible (figure 26.14). Les cellules T cytotoxiques activées tuent leurs cibles en quelques minutes et une seule cellule T peut tuer de nombreuses cellules infectées en quelques heures. Cependant, comme leur effet cytotoxique dépend du contact direct cellule-cellule, elles sont capables de le faire tout en épargnant les cellules saines voisines. Les lymphocytes T eux-mêmes sont protégés de leurs propres protéines cytotoxiques par une protéase appelée cathepsine B, qui est insérée dans la membrane plasmique lorsque le granule cytotoxique est sécrété. Comme les cellules tueuses naturelles, les cellules T ont des récepteurs inhibiteurs sur leur surface pour empêcher une activation inappropriée dans les tissus sains.

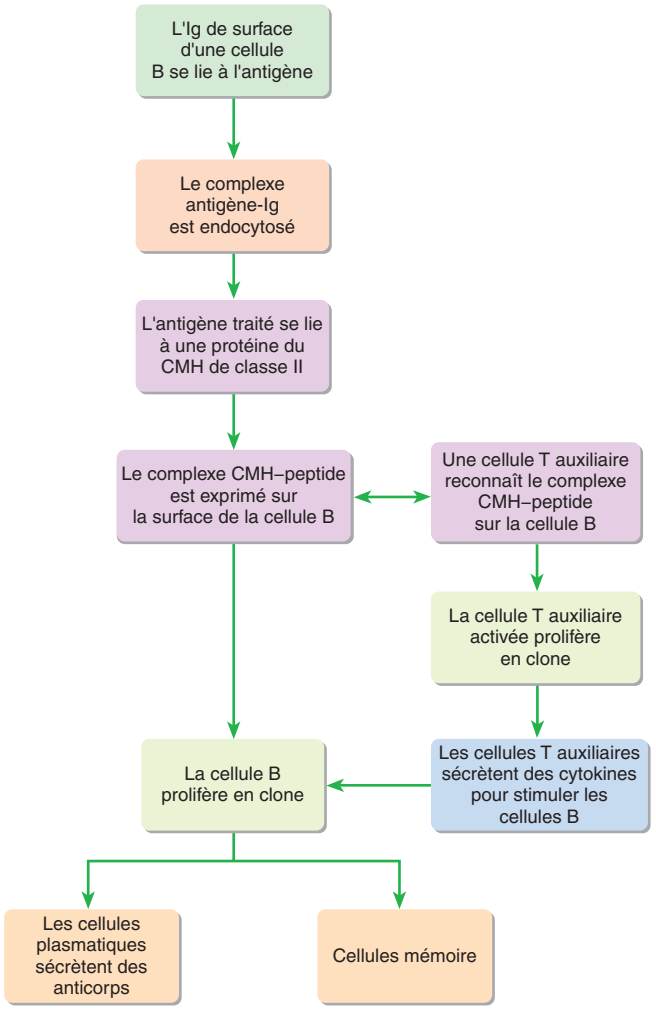


Figure 26.12 Base cellulaire de la réponse des anticorps. L'activation des cellules T par une cellule B activée est montrée sur cette figure, bien que l'activation des cellules présentatrices d'antigène serait importante dans la réponse primaire. Les cellules mémoires sont des cellules T à longue durée de vie et des cellules B qui permettent une réponse très rapide à une rencontre ultérieure avec l'antigène d'amorçage.

Résumé

Les cellules T répondent aux cellules qui possèdent des molécules du CMH qui se sont liées à un peptide étranger, telles qu'une cellule infectée par un virus. Les cellules T activées sécrètent des cytokines (cellules auxiliaires) ou des molécules cytotoxiques. Les effets de l'activation des cellules T sont locaux et généralement une seule cellule cible répond.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

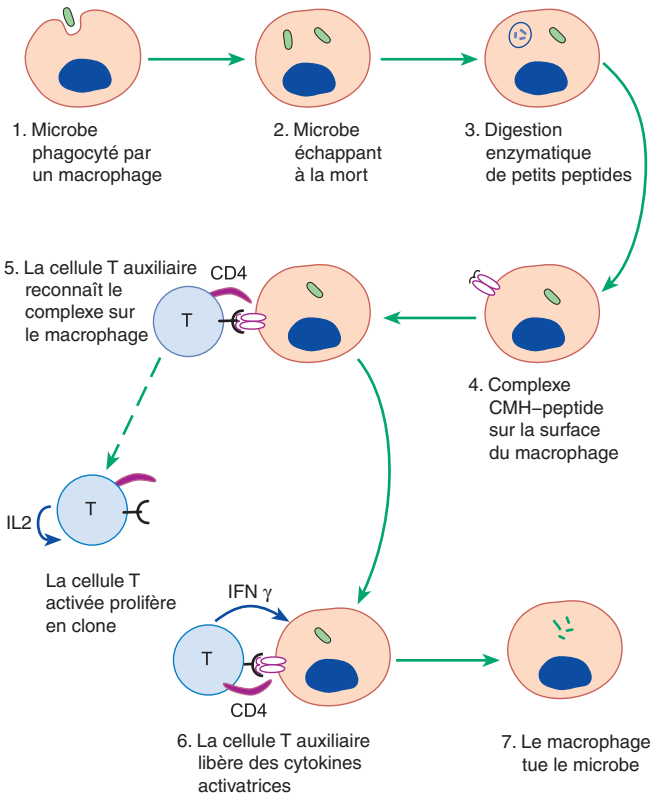


Figure 26.13 Aperçu du processus par lequel une cellule T auxiliaire (T) améliore la capacité d'un macrophage de contrer l'infection due un microbe qui a échappé à la destruction. Le CD4 est un marqueur de surface cellulaire qui agit comme corécepteur de la partie invariante de la protéine de classe II du CMH et joue un rôle essentiel dans l'activation de la cellule T auxiliaire. IFNγ est l'interféron γ. (D'après la fig. 19.2 de J.H. Playfair, G.J. Bancroft (2004), *Infection and immunity*, 2nd ed., Oxford University Press, Oxford.)

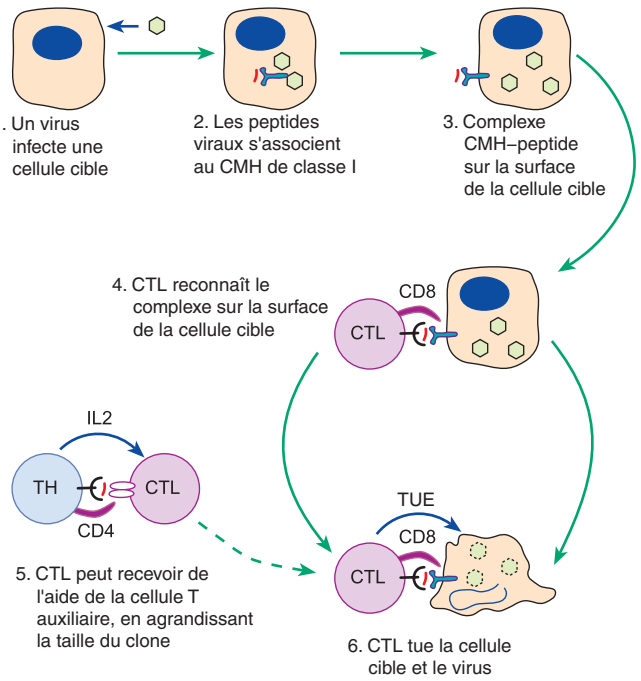


Figure 26.14 Les principales étapes par lesquelles les lymphocytes T cytotoxiques (cytotoxic T-cells [CTL]) tuent les cellules infectées par un virus. CD8 est un corécepteur pour la partie invariante de la protéine de classe I du CMH sur la cellule hôte. Il joue un rôle essentiel dans l'activation des cellules T cytotoxiques. IL2 est la cytokine interleukine 2 libérée à partir d'une cellule T auxiliaire (TH). (D'après la fig. 19.4 de J.H. Playfair, G.J. Bancroft (2004) *Infection and immunity*. 2nd ed., Oxford University Press, Oxford.)

Réponse des anticorps à l'infection

Quand une personne est d'abord exposée à un agent infectieux, elle compte sur le système immunitaire naturel pour sa défense. Si l'infection persiste, les cellules B commencent à produire des anticorps contre la bactérie ou le virus en question, mais cela ne se produit qu'après une phase de latence au cours de laquelle les lymphocytes B et T appropriés sont activés. Initialement, les cellules B sécrètent principalement des IgM, qui atteignent un pic après environ une semaine (figure 26.15). Cet anticorps est capable d'activer le complément et améliore ainsi la capacité du système immunitaire naturel de combattre l'infection. Si la maladie persiste, certaines cellules B passent à la production d'IgG et le niveau de cet anticorps dans le plasma continue d'augmenter alors que le taux d'IgM commence à diminuer. C'est ce qu'on appelle la commutation de classe. Les niveaux d'IgG atteignent un pic après environ 2 semaines, puis diminuent lentement à mesure que l'infection diminue. Ce profil de sécrétion d'anticorps est appelé **réponse primaire**.

Une infection ultérieure par le même organisme entraîne une réponse beaucoup plus rapide, la **réponse secondaire**. Les niveaux d'IgG augmentent rapidement au-dessus de ceux observés pendant la réponse primaire et restent élevés pendant une période plus longue (voir figure 26.15). En revanche, les niveaux d'IgM suivent approximativement le même décours temporel que dans la réponse primaire. La réponse secondaire rapide et augmentée est due au recrutement de cellules mémoires spécifiques – cellules qui sont apparues pendant le développement du clone initial mais qui ne se sont pas développées en cellules plasmatiques sécrétrices d'anticorps. Les cellules mémoires des lymphocytes B, en particulier, répondent, une fois amorcées, à de très faibles niveaux d'antigène. Cette fonction de mémoire du système immunitaire adaptatif rend possible une immunisation artificielle contre des maladies spécifiques telles que la poliomyélite (encadré 26.2) et la variole (« vaccination »).

Résumé

Lors de l'exposition initiale à un antigène, les cellules B sécrètent des IgM et des IgG. Les concentrations plasmatiques de ces anticorps atteignent un pic après 1 à 2 semaines, puis diminuent lentement. Une infection ultérieure par le même organisme est contrecarrée par une augmentation beaucoup plus rapide et durable des concentrations plasmatiques de l'anticorps IgG approprié.

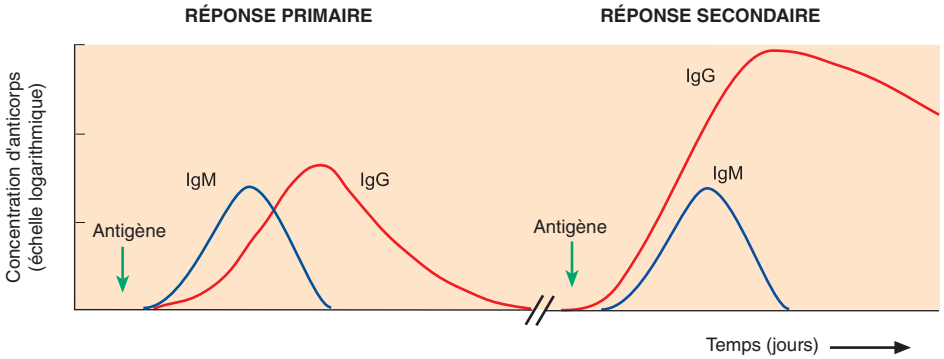


Figure 26.15 Réponses primaire et secondaire des anticorps à une infection. Noter la réponse des anticorps relativement lente à la première exposition et la sécrétion précoce d'IgM. Comparer cela avec la réponse des IgG très rapide lors de la seconde exposition. (D'après la fig. 8.8 de J.M. Austyn, K.J. Wood (1993) *Principles of cellular and molecular immunology*, Oxford University Press, Oxford.)

Encadré 26.2 Plaques de Peyer et vaccin antipoliomyélitique oral

Un composant du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) est le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) qui comprend les plaques de Peyer. Ce sont des agrégats lymphoïdes dans la muqueuse intestinale que l'on trouve principalement dans l'iléon. Ils abritent un grand nombre de lymphocytes T et B naïfs et sont recouverts d'une couche épithéliale contenant des cellules cuboïdes connues sous le nom de cellules M, qui sont des cellules spécialisées dans le transport d'antigène et qui n'expriment pas le CMH II. Ils reposent sur des cellules dendritiques phagocytaires, qui absorbent les antigènes transportés puis migrent vers le tissu lymphoïde local où ils activent les lymphocytes. Une fois exposés à l'antigène, les lymphocytes dans la plaque de Peyer sont sensibilisés et commencent à sécréter des IgA sur la surface épithéliale qui se lie à l'antigène et l'inactive. De cette façon, les plaques de Peyer jouent un rôle important dans l'homéostasie immunologique du tractus gastro-intestinal.

Un autre exemple de l'importance du tissu lymphoïde associé à l'intestin est fourni par l'efficacité du vaccin antipoliomyélitique oral dans les pays en développement. Le virus de la polio est normalement transmis par la voie fécale-orale (habituellement par l'eau contaminée) et peut provoquer une paralysie par la mort des neurones dans la corne antérieure de la moelle épinière. Le vaccin antipoliomyélitique est maintenant administré systématiquement aux enfants en trois doses au cours de la première année de vie (avec des rappels pendant l'enfance et l'adolescence). Une forme non virulente (ou atténuée) du poliovirus est administrée à l'enfant par voie orale. Une fois administré, le virus atténué colonise l'intestin où il déclenche une réponse immunitaire relayée par les cellules des plaques de Peyer et d'autres cellules GALT. En conséquence, le plasma contiendra des anticorps dirigés contre le virus de la polio et les ganglions lymphatiques auront acquis des cellules mémoires qui peuvent être rapidement activées dans le cas d'une future infection.

Dans les pays développés, c'est le vaccin antipoliomyélitique inactivé qui est généralement administré, car il existe un léger risque que le virus atténué revienne à une forme virulente et le risque est considéré comme supérieur aux avantages. Dans les pays en développement, toutefois, les avantages du faible coût, de la facilité d'administration et du risque élevé d'infection l'emportent sur le léger risque d'utilisation d'un vaccin vivant atténué.

26.8 Troubles du système immunitaire

Comme d'autres systèmes d'organes, la fonction du système immunitaire peut être perturbée. D'une manière générale, les troubles sont dus à une activité immunitaire inappropriée (**auto-immunité** et **hypersensibilité**) ou à une défaillance du système immunitaire (**immunodéficience**).

Hypersensibilité

Le système immunitaire adaptatif est très puissant et capable de répondre à une grande variété d'antigènes. Chez les personnes saines, la réponse est appropriée et correctement ciblée contre l'organisme envahisseur. Parfois, cependant, l'activité du système immunitaire entraîne des modifications pathologiques dans les tissus de l'hôte. De telles réactions sont appelées **hypersensibilité** ou **immunopathologie**. Les réactions d'hypersensibilité peuvent être regroupées sous l'un des quatre types suivants.

Type I : réactions allergiques

Celles-ci sont relayées par des anticorps IgE et des mastocytes. Des exemples sont le rhume des foins et l'asthme. Quatre étapes mènent à une réponse allergique.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

1. Sensibilisation initiale dans laquelle est générée une IgE spécifique d'un allergène particulier (par exemple pollen).
2. Exposition subséquente entraînant la sécrétion d'IgE qui se lie aux mastocytes et aux basophiles.
3. Liaison d'autres molécules d'allergène à l'IgE *liée*.
4. Liaison de l'IgE à son récepteur, entraînant la dégranulation des mastocytes et la sécrétion d'histamine ainsi que diverses cytokines et divers eicosanoïdes.

Cette séquence d'événements conduit à la génération de la réponse inflammatoire par les mécanismes abordés plus haut dans le chapitre. Les événements ultérieurs dépendent beaucoup du site où l'allergène initie la réaction. Dans les voies respiratoires, la libération d'histamine et la formation de leucotriènes provoquent la bronchoconstriction caractéristique de l'asthme. Si l'allergène atteint la circulation, il peut provoquer une réaction inflammatoire généralisée qui entraîne un collapsus circulatoire appelé **choc anaphylactique**. Cette réaction est potentiellement mortelle (voir chapitre 40).

Type II : hypersensibilité cytotoxique dépendante des anticorps

Dans ce cas, l'IgG réagit avec les cellules hôtes et initie les processus qui conduisent à leur destruction. Cette réaction indésirable peut résulter d'une transfusion de sang incompatible (voir chapitre 25). Elle peut également suivre une greffe de peau ou d'organe, entraînant le rejet du greffon (voir paragraphe 26.9). Parfois, les lymphocytes attaquent les cellules hôtes elles-mêmes (c'est-à-dire qu'elles réagissent aux antigènes hôtes normaux). C'est ce qu'on appelle l'**auto-immunité**. Si les anticorps réagissent avec les récepteurs hormonaux normaux, ils peuvent soit stimuler un récepteur spécifique comme dans l'hyperthyroïdie (maladie de Basebow), soit bloquer l'action de l'hormone normale comme dans l'hypothyroïdie (myxœdème).

Type III : hypersensibilité par le complexe immun

Lorsqu'un anticorps réagit avec un antigène, il forme un complexe immunitaire qui peut précipiter. Si ces complexes ne sont pas phagocytés rapidement (leur destin habituel), ils peuvent s'accumuler dans les petits vaisseaux sanguins. Quand cela arrive, ils sont attaqués par le complément et les neutrophiles. Les réactions qui en découlent peuvent endommager l'endothélium à un point critique de la circulation et compromettre la fonction de l'organe affecté. Un exemple est la **glomérulonéphrite** (inflammation des glomérules rénaux), qui résulte du dépôt de complexes immuns dans les capillaires glomérulaires et est une cause fréquente d'insuffisance rénale.

Type IV : hypersensibilité retardée à médiation cellulaire

Cela se produit lorsque des lymphocytes T auxiliaires ou des lymphocytes T cytotoxiques sont activés par certains antigènes. Cela peut se manifester comme une réaction allergique à certains parasites, comme une dermatite de contact, ou comme une réaction à des composants spécifiques de l'alimentation, ou de la sensibilisation à un agent chimique. L'antigène est absorbé par les cellules dendritiques et transporté vers les ganglions lymphatiques adjacents où il active les cellules mémoires. Celles-ci prolifèrent et libèrent des cytokines inflammatoires ou provoquent directement des lésions tissulaires. C'est l'implication des cellules mémoires qui provoque le retard, ce qui peut rendre difficile l'identification de l'antigène responsable. Des exemples sont la dermatite provoquée par le contact avec certaines plantes (par exemple le sumac vénéneux) et la maladie cœliaque, dans laquelle se produit une réaction aux glutens présents dans le blé.

Maladies auto-immunes

Une maladie auto-immune peut être provoquée par des anticorps dirigés contre des protéines hôtes normales, par une activité inappropriée des cellules T, ou les deux. Lorsqu'un anticorps autoréactif est formé, il peut affecter directement une fonction spécifique comme dans la myasthénie et la maladie de Basebow, où les anticorps se lient directement aux récepteurs de la surface cellulaire (le récepteur nicotinique dans la myasthénie et le récepteur à la TSH dans le cas de la maladie de Basebow). L'anticorps peut également activer les phagocytes tissulaires directement ou via la formation de complexes immuns, comme dans les réactions d'hypersensibilité de type II et de type III décrites ci-dessus. Des exemples de maladies auto-immunes relayées par les lymphocytes T sont le diabète de type I, dans lequel les cellules T attaquent les cellules β pancréatiques, et la sclérose en plaques, dans laquelle les cellules du système immunitaire attaquent la gaine de myéline des axones du système nerveux.

Autotolérance et auto-immunité

Dans l'auto-immunité, les lymphocytes du système immunitaire attaquent les cellules hôtes normales. Bien que ces réactions soient heureusement rares, elles sont fréquemment déclenchées par une infection. Leur existence même soulève une question importante : pourquoi les cellules du système immunitaire sont-elles normalement tolérantes aux cellules hôtes ? L'explication est la suivante : seules les cellules T qui réagissent aux molécules du soi-CMH incorporant un peptide étranger sont libérées dans la circulation. Si une cellule T réagit avec des molécules de CMH inchangées, elle ne sera pas libérée du thymus mais sera détruite. On pense que de nombreuses cellules B expriment des récepteurs d'anticorps qui réagissent avec les cellules hôtes. Ceux qui ont une forte affinité pour les marqueurs de surface des cellules hôtes sont supprimés dans la moelle osseuse et n'atteignent jamais la circulation (cela est comparable au devenir des cellules T qui réagissent avec les molécules du soi-CMH). Toutes les cellules B restantes qui réagissent avec les antigènes de l'hôte ne

le feront que faiblement, et même celles-ci sont inefficaces parce qu'elles ne reçoivent pas d'aide des lymphocytes T. De telles cellules B sont dites **anergiques**.

Défauts du système du complément

Ceux-ci semblent être principalement dus à une déficience de certains composants du système du complément. De faibles niveaux de C1, C2 ou C4 entraînent des difficultés à éliminer les complexes antigène-anticorps du plasma. Ils sont une caractéristique commune du lupus érythémateux systémique, dans lequel le dépôt de complexes immuns dans les glomérules rénaux entraîne une insuffisance rénale aiguë (voir chapitre 39). Une carence en C3 augmente la susceptibilité aux infections bactériennes et virales. Si les composants du complément C5-C9 sont faibles ou même absents, il existe une prédisposition aux infections graves par les bactéries du genre *Neisseria*. Ces micro-organismes causent la gonorrhée disséminée et la méningite à méningocoque. Des niveaux réduits d'inhibiteur de la C1S estérase peuvent entraîner une hyperactivité de la cascade du complément classique. Dans ce cas, des attaques inflammatoires récurrentes surviennent dans les tissus de la muqueuse qui peuvent causer une obstruction de l'intestin ou du larynx.

Immunodéficience et virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

L'immunodéficience d'origine génétique est appelée **immunodéficience primaire**. Si elle est due à une autre cause, c'est une **immunodéficience secondaire**. Les immunodéficiences primaires sont rares et sont généralement dues à un défaut dans un seul gène. Elles comprennent des défauts de la fonction phagocytaire, des défauts du complément et des défauts de la fonction lymphocytaire. Dans tous les cas, il y a une susceptibilité accrue à l'infection. L'immunodéficience secondaire est beaucoup plus fréquente, en particulier chez les adultes. La cause la plus fréquente est la malnutrition, mais des dommages au système immunitaire causés par certaines infections (notamment le VIH), des tumeurs, des traumatismes et certaines interventions médicales peuvent également altérer la fonction immunitaire (par exemple traitement immunosuppresseur ou exposition de la moelle osseuse à des niveaux élevés d'irradiation par rayons X).

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est peut-être l'agent infectieux le plus connu pouvant compromettre la fonction du système immunitaire. Contrairement à d'autres agents, le VIH attaque les cellules du système immunitaire, en particulier les cellules T. L'explication de cet état alarmant est que le récepteur des lymphocytes T est également le récepteur auquel le VIH se lie. Le VIH est un rétrovirus qui peut insérer son matériel génétique dans l'ADN de la cellule hôte. La stimulation d'une cellule T infectée entraîne donc la réplication du virus. Cela conduit à une lente déplétion de la population de lymphocytes T et une susceptibilité accrue à l'infection. La maladie qui en résulte est maintenant connue sous le nom de syndrome d'immunodéficience acquise (sida).

Résumé

Les cellules hôtes ne sont normalement pas attaquées par les cellules du système immunitaire, qui sont capables de différencier le soi du non-soi. Le système immunitaire peut réagir puissamment à un antigène (hypersensibilité) ou il peut échouer à développer une réponse immunitaire adéquate (immunodéficience). Les réactions d'hypersensibilité peuvent être regroupées sous l'un des quatre types suivants : type I (réactions allergiques ; par exemple le rhume des foins et l'asthme) ; type II (hypersensibilité cytotoxique dépendante des anticorps) ; type III (hypersensibilité liée au complexe immunitaire) ; et type IV (hypersensibilité retardée à médiation cellulaire). L'immunodéficience peut être d'origine génétique (immunodéficience primaire) ou due à une autre cause (immunodéficience secondaire).

26.9 Transplantation et système immunitaire

La transplantation de tissu d'une personne à l'autre pour traiter la défaillance d'un organe a longtemps été un objectif majeur de la médecine. La première procédure de ce type a été la transfusion de sang. Elle dépend de l'identification correcte des anticorps (agglutinines) et des antigènes (agglutinogènes) présents dans le sang du donneur et du receveur, comme décrit au chapitre 25. De la même manière, les greffes de peau ou les greffes d'organes réussies nécessitent une correspondance étroite entre marqueurs du donneur et du receveur.

Les problèmes associés à la transplantation sont très bien illustrés par les difficultés rencontrées pour greffer de la peau avec succès. Si la peau est gravement endommagée, par exemple à la suite de brûlures importantes, le processus de guérison ne peut pas réparer le tissu germinal perdu et la plaie se contracte à mesure qu'elle s'infiltre dans le tissu conjonctif. Cela entraîne une défiguration et une distorsion du tissu voisin. Si la zone affectée est grande, il peut également y avoir une perte continue de liquide à partir de la zone endommagée, qui deviendra de plus en plus sensible à l'infection. Pour ces raisons, il est parfois souhaitable de greffer une peau saine d'une autre partie du corps sur le site de la blessure. De telles greffes (appelées **autogreffes**) sont généralement couronnées de succès. Le tissu transplanté est rapidement infiltré par les vaisseaux sanguins et guérit en place. La zone donneuse guérit aussi rapidement. Si la zone endommagée est très étendue, cependant, il peut être impossible de trouver suffisamment de peau non endommagée pour servir de source aux greffes. Dans ce cas, il est nécessaire d'envisager de greffer la peau de quelqu'un d'autre – d'utiliser une **allogreffe**.

Une greffe de peau d'un autre individu prendra d'abord très bien, mais après environ une semaine, elle sera rejetée (hypersensibilité de type IV). De plus, une deuxième greffe du même donneur sera immédiatement rejetée. Si le donneur est un jumeau identique, cependant, la greffe initiale ne sera pas rejetée, car les

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

deux jumeaux ont la même constitution génétique et leurs antigènes tissulaires (MHC ou, chez l'homme, HLA) sont identiques. Ces découvertes ont fourni des preuves cruciales que le rejet de tissu est un phénomène immunologique et a ouvert la voie à des greffes de peau réussies ainsi qu'à des transplantations d'organes entre individus de différents patrimoines génétiques.

Pour éviter le rejet de greffe, les protéines HLA du donneur sont appariées aussi étroitement que possible à celles du receveur (typage tissulaire). En outre, des médicaments immunosuppresseurs sont administrés pour inhiber l'activité du système immunitaire. Cette approche s'est avérée très efficace avec des greffes de peau ainsi qu'avec des greffes de rein et de cœur. Plus de 80 % des greffés de rein survivent maintenant pendant plus de 5 ans à condition que les antigènes HLA soient bien appariés. Pour les transplantations cardiaques, ce pourcentage est supérieur à 70 %. Le taux de réussite de la transplantation d'autres organes montre également une amélioration considérable. Près de la moitié de tous les patients transplantés du foie survivront pendant plus de 5 ans, bien que les transplantations pulmonaires soient, à l'heure actuelle, moins réussies. Un appariement étroit des tissus n'est pas requis pour les greffes de cornée car la cornée n'est pas vascularisée pas et n'est donc pas sujette à une attaque par les lymphocytes.

Liste des termes et concepts clés

Concepts généraux

- Le système immunitaire est divisé en système immunitaire naturel (ou inné) et système immunitaire adaptatif.
- Les cellules du système immunitaire distinguent les cellules hôtes de celles des organismes étrangers par des marqueurs de surface cellulaire appelés complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ou complexe antigène leucocytaire humain (HLA).

Système immunitaire naturel

- Le système immunitaire naturel fournit une immunité innée en reconnaissant les caractéristiques moléculaires des organismes infectieux communs. Il est capable de développer une défense immédiate.
- Le système immunitaire naturel comprend cinq types de cellules et trois classes différentes de protéines.
- Les macrophages et les neutrophiles phagocytent les organismes envahisseurs et les tuent avec des dérivés réactifs de l'oxygène.
- Les cellules infectées par un virus sont détruites par des cellules tueuses naturelles avant que le virus puisse se répliquer.
- Lorsque le corps est blessé ou infecté, le site de la blessure subit des modifications qui constituent la réponse inflammatoire.
- La réponse inflammatoire amène les protéines et les cellules du système immunitaire au point de lésion.
- Le déclencheur de la réponse inflammatoire est la dégranulation des mastocytes.

Système immunitaire adaptatif

- Le système immunitaire adaptatif est spécifique et a de la mémoire.
- Il fournit un mécanisme pour répondre à des infections provoquées par des organismes non rencontrés auparavant.
- Les cellules du système immunitaire adaptatif sont les lymphocytes B et les lymphocytes T.
- Les lymphocytes B fournissent une immunité humorale en sécrétant des anticorps, tandis que les lymphocytes T procurent une immunité cellulaire.
- Les anticorps agissent conjointement avec le complément pour stimuler les phagocytes et attaquer les micro-organismes envahisseurs.
- Lors de l'exposition initiale à un antigène, les concentrations d'anticorps dans le plasma culminent après 1 à 2 semaines puis diminuent lentement.
- Une infection ultérieure par le même organisme est contrecarrée par une augmentation rapide et durable de l'anticorps approprié. C'est la base de la vaccination.
- Les lymphocytes T répondent aux molécules du CMH qui se sont liées à un peptide étranger.
- Les lymphocytes T activés sécrètent des cytokines (cellules T auxiliaires) ou des molécules cytotoxiques (cellules T tueuses).
- Les lymphocytes T activées ciblent les cellules par un contact étroit.

Troubles du système immunitaire

- Les troubles du système immunitaire peuvent être dus à une activité immunitaire inappropriée (auto-immunité et hypersensibilité) ou à une incapacité du système immunitaire de réagir à une infection (immunodéficience).
- Dans l'auto-immunité, les cellules hôtes sont attaquées par le système immunitaire.
- Le système immunitaire peut réagir puissamment à un antigène (hypersensibilité) ou il peut échouer à développer une réponse immunitaire adéquate (immunodéficience).
- Les réactions d'hypersensibilité peuvent être regroupées sous l'un des quatre types suivants : type I (réactions allergiques ; par exemple rhume des foins et asthme) ; type II (hypersensibilité par cytotoxicité dépendante des anticorps) ; type III (hypersensibilité au complexe immunitaire) ; et type IV (hypersensibilité retardée à médiation cellulaire).
- L'immunodéficience peut être d'origine génétique (immunodéficience primaire) ou due à d'autres causes telles que la malnutrition (immunodéficience secondaire).

Lectures recommandées

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., 2014. Molecular biology of the cell, 6th edn. Garland, New York. Chapters 23, 24.

DeFranco, A.L., Locksley, R.M., Robertson, M., 2007. Immunity : The immune response in infectious and inflammatory disease. Oxford University Press, Oxford.

Karp, G., 2018. Biologie cellulaire et moléculaire, 4e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Murphy, K.M., 2018. Immunobiologie de Janeway, 4e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Nossal, G.J.V., 1993. Life, death and the immune system. 249 Scientific American. pp. 53–62.

Playfair, J.H.L., Bancroft, G.J., 2004. Infection and immunity, 2nd edn. Oxford University Press, Oxford.

Voet, D., 2016. Biochimie, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Articles de revue

Caligiuri, M.A., 2008. Human natural killer cells. Blood **112**, 461–469.

Carroll, M.C., 2004. The complement system in regulation of adaptive immunity. Nature Immunology **5**, 981–986.

Min, B., 2008. Basophils : What they 'can do' versus what they 'actually do. Nature Immunology **9**, 1333–1339.

Stone, K.D., Prussin, C., Metcalfe, D.D., 2010. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. Journal of Allergy and Clinical Immunology **125**, S73–S80.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 27

Introduction au système cardiovasculaire

Sommaire

27.1 Introduction 431
27.2 Anatomie et organisation de la circulation 431
27.3 Structure des vaisseaux sanguins systémiques 434
27.4 Innervation du système cardiovasculaire 436

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- L'organisation de base de la circulation
- La disposition des cavités et des valves cardiaques
- La structure des vaisseaux sanguins
- L'innervation du cœur et des vaisseaux sanguins

27.1 Introduction

Dans les organismes unicellulaires et les animaux simples tels que les éponges, l'échange de nutriments et de déchets entre les cellules et l'environnement peut être accompli par simple diffusion à travers les membranes cellulaires. Cependant, comme la diffusion est un processus aléatoire à trois dimensions, le temps requis pour atteindre l'équilibre augmente rapidement avec l'augmentation de la distance. Par conséquent, chez les animaux plus complexes, la diffusion des nutriments ne suffirait pas, à elle seule, pour permettre un échange adéquat de nutriments et de déchets, car la plupart des cellules sont séparées de l'environnement extérieur par une distance considérable.

Pour surmonter ce problème, les animaux supérieurs ont développé un système circulatoire qui remplit trois fonctions principales. En premier lieu, celui-ci favorise le transport de l'oxygène et des nutriments tels que le glucose vers les cellules et élimine les produits du métabolisme. Deuxièmement, il régule le volume et la composition du liquide extracellulaire, ce qui est essentiel pour le fonctionnement normal des cellules. Chez les animaux supérieurs, cette régulation est obtenue par la circulation rénale (voir chapitre 39). Troisièmement, parce que le sang est distribué à toutes les parties du corps, la circulation joue un rôle important dans un grand nombre de fonctions physiologiques, dont les suivantes.

- elle assure le transport et la distribution des hormones et contribue ainsi au contrôle hormonal ;
- les globules blancs circulants et les immunoglobulines du sang constituent les principaux moyens de défense contre l'infection (voir chapitre 26) ;
- en ajustant le flux sanguin vers la peau, la circulation joue également un rôle important dans la régulation de la température corporelle (voir chapitre 42).

Ce chapitre décrit l'organisation de la circulation, son anatomie, la structure des vaisseaux sanguins et leur innervation. Le fonctionnement détaillé du cœur et de la circulation ainsi que les troubles les plus fréquents du système cardiovasculaire sont abordés aux chapitres 28 à 31.

27.2 Anatomie et organisation de la circulation

La circulation consiste en une pompe (le cœur) et une série de tuyaux interconnectés (les vaisseaux sanguins). Le sang est pompé du côté droit du cœur à travers les poumons (**circulation pulmonaire**), puis du côté gauche du cœur vers le reste du corps (**circulation systémique ou périphérique**). Ainsi, la disposition générale est de deux circulations en série (figure 27.1). La disposition anatomique générale peut être vue sur l'image remarquable de la circulation d'un jeune homme adulte en bonne santé montrée à la figure 27.2, obtenue par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Le cœur, l'aorte et les principales artères sont clairement visibles. La figure 27.3 montre plus en détail le cœur et les principaux vaisseaux.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

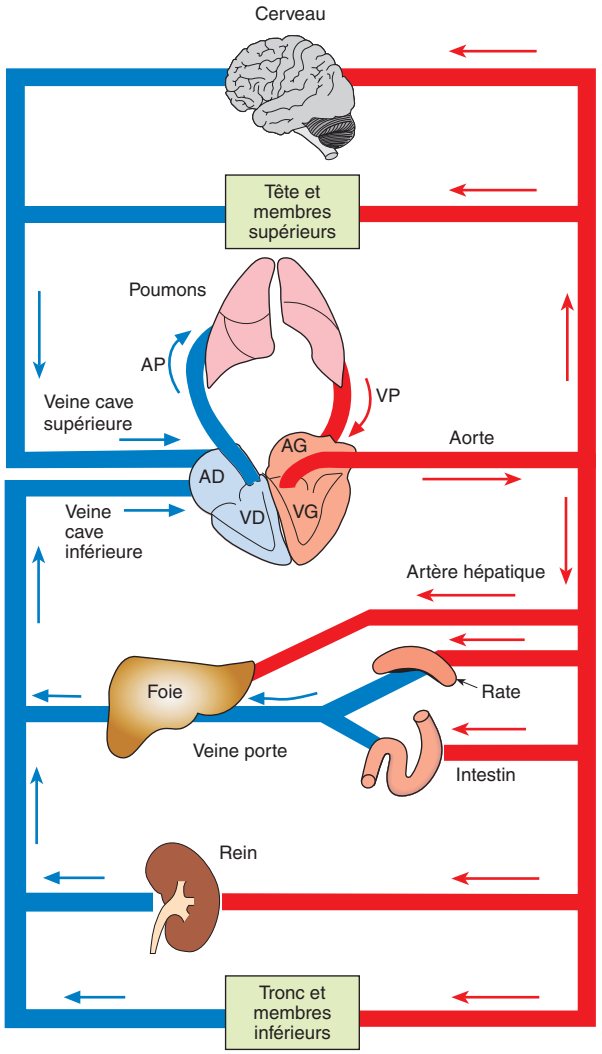


Figure 27.1 Schéma de la circulation. Les flèches indiquent la direction du flux sanguin. Noter que le sang qui retourne au cœur entre dans l'atrium droit. Il pénètre ensuite dans le ventricule droit, qui pompe le sang à travers les poumons. Après avoir quitté les poumons, le sang entre dans l'atrium gauche et passe ensuite dans le ventricule gauche, qui le fait circuler dans le reste du corps via la circulation systémique. Ainsi, la circulation pulmonaire est en série avec la circulation systémique. AP, VP : artère pulmonaire et veine pulmonaire ; AD, AG : atriums droit et gauche ; VD, VG : ventricules droit et gauche.

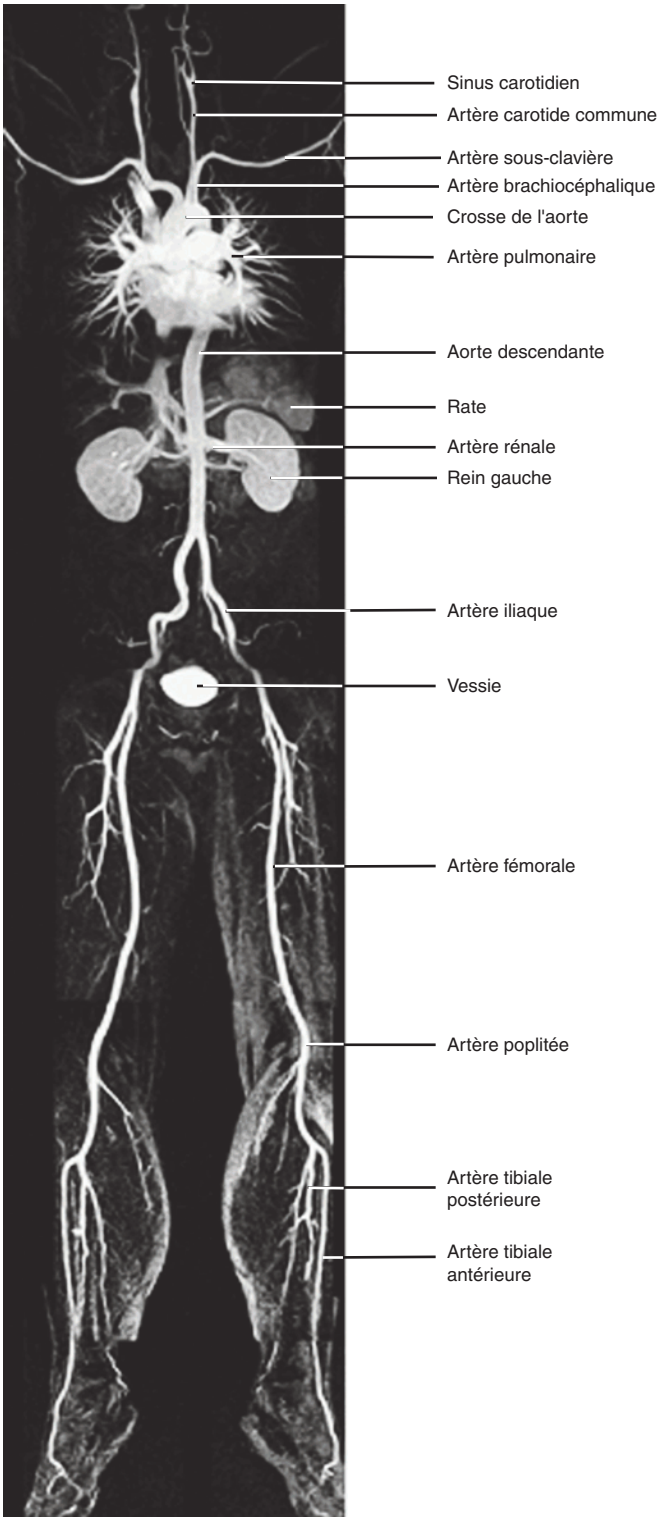


Figure 27.2 Image en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) de l'arbre artériel d'un jeune homme adulte en bonne santé. Un produit de contraste magnétique a été injecté avant l'acquisition de l'image de résonance magnétique, dans laquelle le cœur et les vaisseaux artériels principaux sont clairement visibles. Le produit de contraste s'est accumulé dans la vessie pendant le processus d'imagerie. Les veines sont beaucoup moins distinctes. (Remerciements au Dr S. Ruehm.)

Le cœur repose dans la cavité thoracique. Chez l'adulte, il est de la taille d'un poing fermé et se compose de quatre cavités musculaires : deux **atriums** (anciennement appelées oreillettes) et deux **ventricules** (figure 27.4) qui sont disposés par paires de sorte que chaque moitié du cœur forme une pompe fonctionnellement séparée. Dans le cœur adulte, les deux moitiés sont complètement séparées par une lame de tissu appelée **septum** qui empêche le mélange de sang oxygéné et désoxygéné. L'activité de pompage du cœur augmente la pression dans l'aorte au-dessus de celle des grosses veines, où la pression est proche de celle de l'atmosphère. C'est cette différence de pression qui provoque l'écoulement du sang autour de la circulation systémique. De même, le sang circule

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

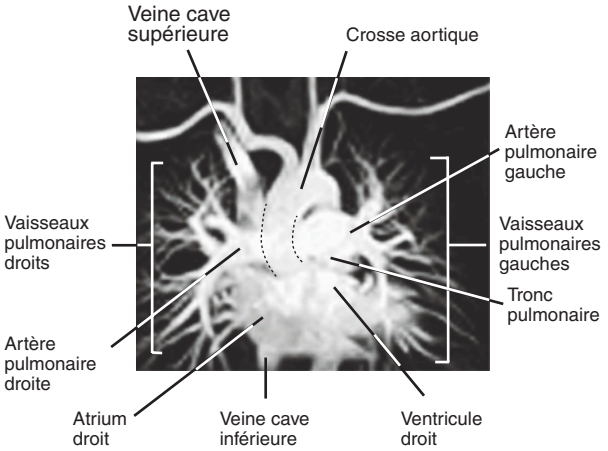


Figure 27.3 Image agrandie de la région thoracique de la figure 27.2 montrant plus clairement la position du cœur et l'origine de l'aorte et des artères pulmonaires. Noter la ramification importante des vaisseaux pulmonaires. (Remerciements au Dr S. Ruehm.)

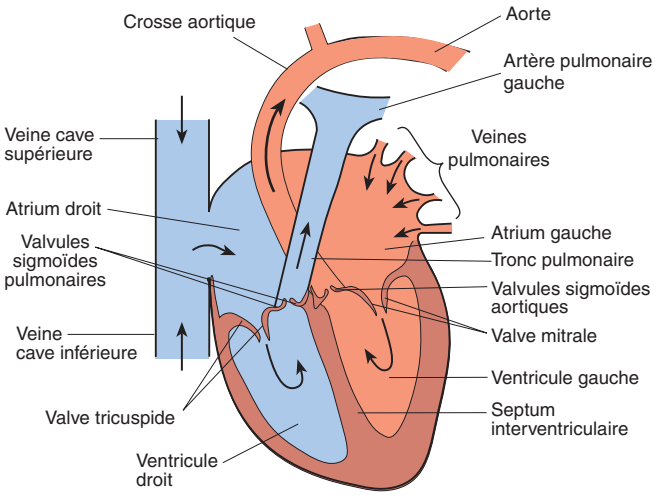


Figure 27.4 Diagramme simple illustrant la disposition des chambres et la direction du flux sanguin à travers le cœur (flèches). Le sang qui traverse le côté droit du cœur contient du sang désoxygéné (en bleu), tandis que celui qui passe à travers le côté gauche du cœur contient du sang oxygéné (en rouge).

dans les poumons parce que la pression dans les artères pulmonaires est supérieure à celle des veines pulmonaires. La pression dans les principales artères est appelée **pression artérielle systémique** ou, plus communément, **pression artérielle**.

Les atriums sont des chambres à parois minces qui reçoivent le sang des grosses veines et le transmettent aux ventricules, qui ont des parois beaucoup plus épaisses – la paroi du ventricule gauche étant la plus épaisse (schématisée dans la figure 27.4). Les atriums sont séparés des ventricules par les valves atrioventriculaires, qui assurent que le sang circule des atriums vers les ventricules mais pas dans l'autre sens.

Du côté droit du cœur, la valve atrioventriculaire (**valve tricuspide**) est constituée de trois lambeaux (ou valvules) grossièrement triangulaires de tissu conjonctif fibreux. Du côté gauche, la valve atrioventriculaire se compose de deux valvules et s'appelle la **valve mitrale** (ou valve bicuspide). Le reflux du sang de l'artère pulmonaire dans le ventricule droit est empêché par la **valve pulmonaire**, tandis que le reflux du sang de l'aorte dans le ventricule gauche est empêché par la **valve aortique**. Les valves pulmonaires et aortiques sont également appelées **valvules sigmoïdes**. Les valves et les cavités du cœur sont bordées d'une couche cellulaire appelée endocarde, qui est continue avec la paroi de l'aorte, l'artère pulmonaire et les grandes veines : l'**endothélium vasculaire**. Le muscle du cœur s'appelle le **myocarde**.

Le cœur se trouve dans un sac fibreux résistant appelé **péricarde** qui l'empêche de se dilater de façon excessive quand le cœur est rempli par un excès de sang. Le péricarde est attaché au diaphragme de sorte que la pointe (apex) du cœur est relativement fixe. Lorsque les ventricules se contractent, les atriums se déplacent vers l'apex. Cela a pour effet de dilater les atriums lorsque les ventricules se contractent, ce qui favorise le remplissage auriculaire.

Circulation systémique

L'aorte émerge en bas et à droite du tronc pulmonaire et monte, donnant naissance à l'artère brachiocéphalique qui se divise ensuite pour former les artères carotides et sous-clavières communes (voir figure 27.2). L'aorte ascendante s'incurve vers la gauche au-dessus de l'artère pulmonaire droite pour former l'**arc ou crosse aortique** (voir figures 27.3 et 27.4). Lorsque l'aorte atteint le côté gauche de la quatrième vertèbre thoracique, elle descend pour alimenter les régions inférieures du corps. C'est l'aorte descendante, qui fournit tous les principaux organes de l'abdomen, ainsi que les muscles squelettiques du tronc et des membres inférieurs.

Le sang qui revient de la tête, du cou et des bras vers le cœur atteint le côté droit du cœur via la **veine cave supérieure**, tandis que le sang qui revient de la partie inférieure du corps (les membres inférieurs et l'abdomen) atteint le côté droit du cœur via la **veine cave inférieure** (voir figures 27.3 et 27.4). Il y a plus de sang contenu dans les veines que dans les artères, en partie parce que les parois des veines sont plus minces et plus facilement distensibles que celles des artères et en partie parce qu'il y a plus de veines que d'artères. (Il y a environ deux veines pour chaque artère de taille modérée.) Les veines agissent ainsi comme une réserve de sang qui peut être mobilisée en cas de besoin (voir chapitre 30).

Circulation pulmonaire

Le ventricule droit occupe la plus grande partie de la surface antérieure du cœur. Il donne naissance au **tronc pulmonaire**, qui se divise après une courte distance en **artères pulmonaires** gauche et droite (voir figures 27.3 et 27.4). La circulation pulmonaire est abordée en détail au chapitre 34, mais un bref aperçu suit. Les deux artères pulmonaires se divisent pour alimenter les lobes du poumon (deux à gauche et trois à droite). Les artères se ramifient ensuite en suivant l'arbre bronchique jusqu'à atteindre les bronchioles respiratoires, où elles forment un réseau capillaire dense qui se déverse dans les veinules pulmonaires. Les veinules fusionnent pour former de petites veines qui fusionnent progressivement pour former de plus grandes veines jusqu'à ce

que deux grandes **veines pulmonaires** émergent de chaque poumon pour se vider dans l'atrium gauche, comme le montre la figure 27.4.

Résumé

La circulation est organisée de sorte que le côté droit du cœur pompe le sang à travers les poumons (la circulation pulmonaire) et que le côté gauche du cœur pompe le sang autour du reste du corps (la circulation systémique). Ainsi, les deux circulations sont disposées en série. Le cœur a quatre chambres : deux atriums (ou oreillettes) et deux ventricules. Les atriums sont séparés des ventricules par les valves mitrale et tricuspide, qui empêchent le reflux du sang dans les atriums lorsque les ventricules se contractent. Le reflux du sang de l'artère pulmonaire et de l'aorte dans les ventricules est empêché par les valves sigmoïdes pulmonaires et aortiques.

27.3 Structure des vaisseaux sanguins systémiques

Quand le sang quitte le cœur et se déplace autour du corps, il traverse d'abord une série d'artères de diamètre de plus en plus petit jusqu'à ce qu'il atteigne les tissus, où il passe des artérioles aux capillaires, qui sont les vaisseaux d'échange. Des capillaires, le sang passe d'abord dans les veinules postcapillaires, puis dans les veinules, avant de passer enfin dans les veines elles-mêmes. Les veines se rejoignent pour former des vaisseaux de plus en plus grands qui aboutissent aux veines caves supérieure et inférieure, qui renvoient le sang vers l'atrium droit.

Les parois des vaisseaux sanguins sont constituées de couches plus ou moins distinctes dont la composition et l'épaisseur varient en fonction du type de vaisseau (figure 27.5 et tableau 27.1). En partant de l'intérieur, les couches principales des plus gros vaisseaux sont l'**intima**, la **média** et l'**adventice**.

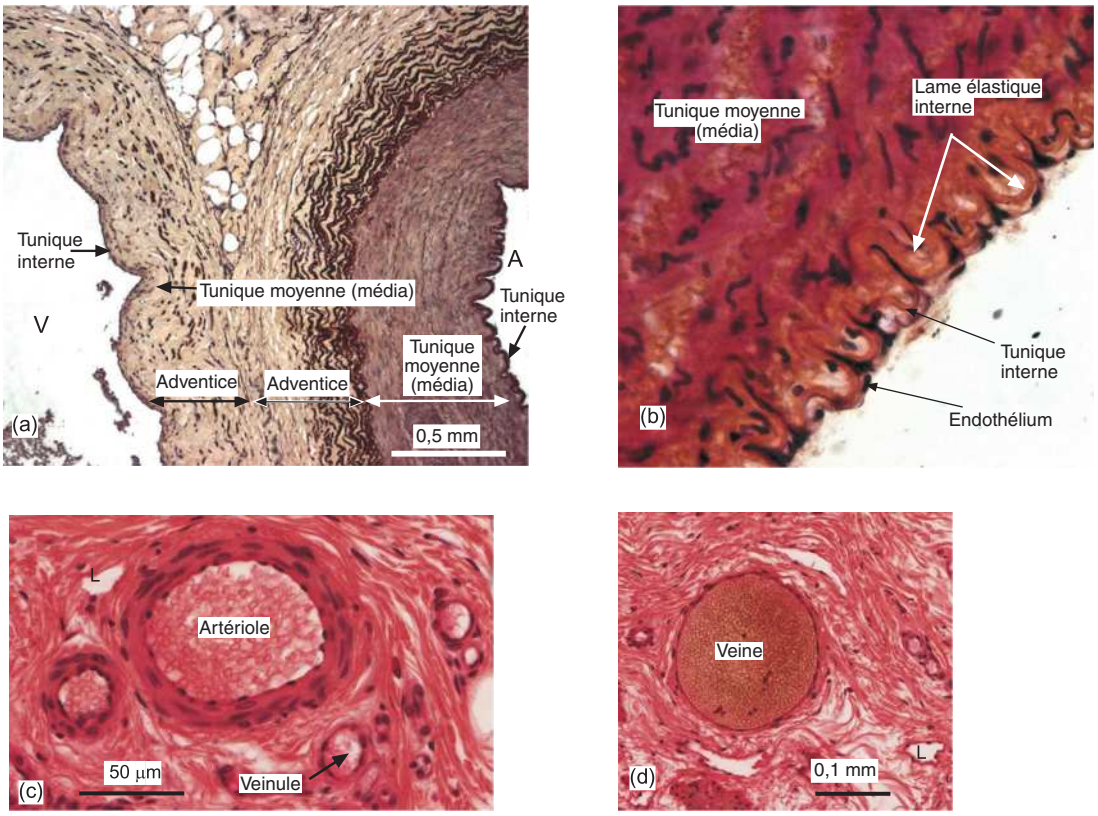


Figure 27.5 Vaisseaux sanguins vus en coupe transversale après coloration. (a) Une partie des parois de l'artère fémorale (A) sur la droite et la veine fémorale (V). La média est colorée en violet et est très épaisse dans l'artère, mais mince dans la veine. La coloration noire intense entourant la média de l'artère révèle la présence des fibres élastiques qui forment la lame élastique externe. Certains tissus élastiques dispersés sont visibles dans la veine, mais il n'y a pas de couche distincte. Noter la différence marquée dans la structure de la paroi entre l'artère et la veine. (b) La paroi d'une artère musculaire agrandie pour montrer l'intima et l'endothélium avec ses noyaux aplatis. La ligne rouge ondulée est la lame élastique interne, qui est également visible sous la forme d'une ligne noire dense dans l'intima de l'artère fémorale représentée dans le panneau (a). (c) Une coupe transversale d'une petite et d'une grande artérioles, à comparer à celle de la veinule. Noter le muscle lisse proéminent (média) des artérioles par rapport à la couche mince trouvée dans la veinule. (d) Une coupe transversale d'une petite veine. Noter la paroi mince. Un petit vaisseau lymphatique (L) peut être vu en bas à droite du champ. Barres d'échelles : 0,5 mm (a), 50 µm (c), 0,1 mm (d).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 27.1 Caractéristiques structurelles des vaisseaux sanguins

	Artère élastique	Artère musculaire	Artériole	Capillaire	Veinule	Veine
Diamètre	1–2,5 cm	0,3–1,0 cm	30–300 µm	5–8 µm	50–200 µm	0,5–3 cm
Épaisseur de la paroi	1–2 mm	1 mm	≈20 µm	0,5–1,0 µm	2 µm	0,5–1,5 mm
Composition de la paroi (% épaisseur)						
Endothélium	5 %	10 %	10 %	95 %	20 %	5 %
Muscle lisse	25 %	40 %	60 %	0 %	20 %	30 %
Tissu élastique	40 %	10 %	10 %	0 %	0 %	0 %*
Tissu collagène	30 %	25 %	20 %	5 %	60 %	65 %

Note : Les divers types de vaisseaux sanguins fusionnent l'un dans l'autre à mesure que le système vasculaire se divise d'abord, puis se regroupe. Par conséquent, il n'y a souvent aucune distinction claire entre un type de vaisseau et un autre (par exemple une petite artère et une grande artériole). La classification présentée ici est fondée sur les caractéristiques généralement acceptées des principaux types de vaisseaux. Les dimensions données ci-dessus sont donc approximatives et ne sont destinées qu'à illustrer les caractéristiques de chaque type de vaisseau.
* Un tissu élastique peu visible est présent, en particulier dans les grosses veines.

L'intima consiste en une couche de cellules endothéliales plates recouvrant une fine couche de tissu conjonctif. Les cellules endothéliales de l'intima sont en contact direct avec le sang. Dans les artères et les grandes artérioles, l'intima est séparée de la média par la **lame élastique interne**, qui n'est pas présente dans les capillaires, les veinules ou les petites veines. La média fournit une grande partie de la résistance mécanique des gros vaisseaux sanguins et consiste en des couches concentriques de cellules musculaires lisses disposées en spirale, avec des fibres d'élastine et de collagène intercalées entre les cellules musculaires. Ces fibres de tissu conjonctif sont sécrétées par les cellules musculaires lisses elles-mêmes. La média est complètement absente dans les capillaires et les veinules postcapillaires. Dans les artères, la média est séparée de l'adventice par une lame élastique externe proéminente qui peut être clairement observée dans la coupe transversale de l'artère fémorale représentée dans la figure 27.5. L'adventice consiste en une couche de fibres élastiques et de collagène formée de manière lâche, orientée en suivant l'axe du vaisseau. Elle sert à ancrer les vaisseaux sanguins dans les tissus et fournit une grande partie de la résistance mécanique des capillaires et des veinules.

Le muscle lisse de la média est innervé par un réseau étendu de fibres nerveuses sympathiques. Les gros vaisseaux sanguins sont eux-mêmes approvisionnés en sang par les vasa vasorum (ce qui signifie les « vaisseaux du vaisseau »). Certains de ces vaisseaux proviennent directement de la lumière d'une artère et passent dans la paroi du vaisseau pour irriguer l'intima et la média. D'autres proviennent de plus petites branches artérielles qui pénètrent dans la paroi du vaisseau qu'elles alimentent.

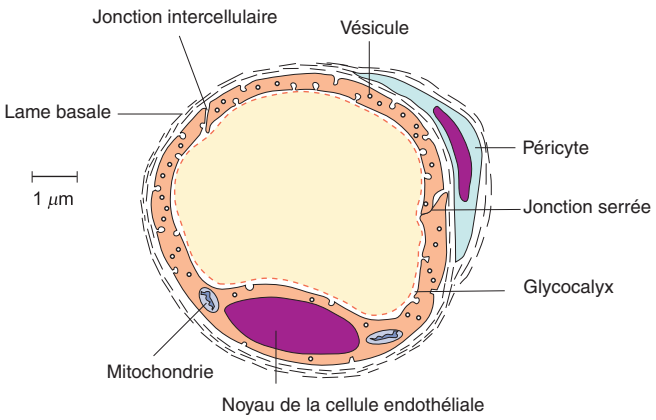
Les artères sont les premiers vaisseaux de distribution du sang et peuvent être subdivisées en deux groupes :

- les **artères élastiques** qui sont de gros vaisseaux de 1 à 2,5 cm de diamètre ;
- les **artères musculaires**, dont la taille varie d'environ 1 mm à 1 cm de diamètre.

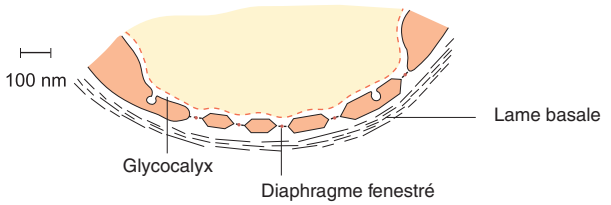
Les artères élastiques comprennent l'aorte et les artères pulmonaires ainsi que leurs branches principales. Leurs parois sont très extensibles parce que leur média contient une forte proportion d'élastine (jusqu'à 40 % contre environ 10 % pour une artère musculaire – voir tableau 27.1). L'élastine est disposée en une série de fines feuilles appelées lamelles (voir l'image de la paroi de l'artère fémorale à la figure 27.5).

Les artères musculaires sont les principaux vaisseaux de distribution et comprennent les artères cérébrales, poplitées (dans les jambes) et brachiales (dans les bras). Leur média contient une plus grande proportion de muscle lisse et une plus petite proportion de tissu élastique que celle des artères élastiques. De plus, elle est plus épaisse par rapport au diamètre de la lumière (voir figure 27.5 et tableau 27.1). Cela empêche les artères musculaires de se collaber dans les articulations lors des mouvements des membres. Les artères musculaires assurent la distribution efficace du sang vers les différents lits vasculaires.

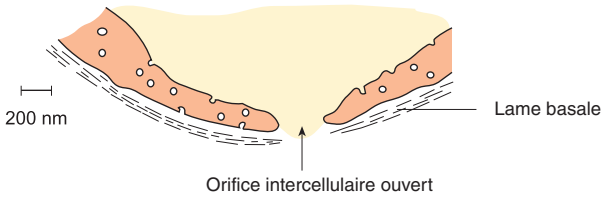
Les artères musculaires donnent naissance aux **artérioles**, qui sont les vaisseaux de résistance responsables de la régulation du flux sanguin à travers chaque lit vasculaire. La distinction entre une petite artère musculaire et une artériole est arbitraire, mais toute artère inférieure à environ 0,3 mm est généralement considérée comme une artériole (voir figure 27.5c). Les artérioles se ramifient plusieurs fois de suite et les branches finales (les artérioles terminales) donnent naissance à des capillaires, qui sont de petits vaisseaux à parois minces d'environ 5 à 8 µm de diamètre et de 200 µm à 1 mm de longueur. Les **capillaires** sont les principaux vaisseaux d'échange. Leurs parois consistent en une seule couche de cellules endothéliales minces (figure 27.6) entourées d'une adventice constituée d'une fine couche de tissu conjonctif (la lame basale). Les cellules satellites appelées **péricytes** (aussi appelées cellules de Rouget ou cellules adventitielles) entourent en partie les capillaires. Ce sont des cellules contractiles qui sont importantes dans le développement capillaire et peuvent jouer un rôle dans la régulation du flux sanguin. La paroi capillaire est si mince (environ 0,5 µm) que la distance de diffusion entre le plasma et le liquide tissulaire est extrêmement courte.



(a) Capillaire continu



(b) Coupe de la paroi d'un capillaire fenestré



(c) Coupe de la paroi d'un capillaire discontinu

Figure 27.6 Schéma de la structure des trois principaux types de capillaire. (a) Coupe transversale d'un capillaire continu. (b) Fragment de la paroi d'un capillaire fenêtré. (c) Fragment de la paroi d'un capillaire discontinu. (D'après la fig. 9.2 de J.R. Levick (1995), *An introduction to cardiovascular physiology*, 2nd ed, Butterworth-Heinemann, Oxford.)

Il y a trois types de capillaires.

1. Les **capillaires continus** sont de loin le type le plus commun des capillaires. Leurs parois consistent en une couche endothéliale continue percée uniquement par des fentes étroites entre les cellules.
2. Les **capillaires fenêtrés** se trouvent principalement dans les tissus spécialisés dans l'échange de liquides, tels que les glandes exocrines et les reins. Leurs cellules endothéliales sont perforées par de petits pores circulaires, les **fenestrations**, qui permettent un passage relativement libre des sels et de l'eau du plasma vers les tissus. Sauf dans les capillaires du glomérule rénal, chaque fenestration est fermée par un diaphragme fenestral qui comprend un bouton central relié aux bords par des filaments, un peu comme le moyeu et les rayons d'une roue.
3. Les **capillaires discontinus** se trouvent dans le foie, la rate et la moelle osseuse. Ils sont également connus sous le nom de **capillaires sinusoïdes** et sont des vaisseaux à parois minces avec un contour irrégulier qui est déterminé par les cellules voisines. Les espaces entre les cellules endothéliales sont suffisamment grands pour permettre le passage des cellules sanguines et des protéines plasmatiques.

Les capillaires se rejoignent pour former des **veinules** postcapillaires d'environ 20 µm de diamètre, qui ne possèdent pas non plus de muscle lisse. À leur tour, celles-ci donnent naissance aux vraies veinules et **veines** qui fusionnent pour former les grandes veines qui rapportent le sang vers le cœur. Les parois des veines et des veinules sont de structure similaire à celles des artères, mais elles sont beaucoup plus minces – le diamètre global du vaisseau est plus petit (voir figure 27.5d et tableau 27.1). La média est beaucoup plus mince et l'adventice est plus épaisse que dans les artères (voir figure 27.5a). Par conséquent, les veines sont beaucoup plus extensibles que les artères. Elles sont également plus susceptibles de se collaber. Dans les veines mésentériques et dans d'autres grandes veines abdominales, l'adventice contient des faisceaux longitudinaux de muscle lisse qui servent à renforcer la paroi du vaisseau. Les parois des veines pulmonaires et des veines caves près des atriums contiennent du muscle cardiaque plutôt que du muscle lisse caractéristique de la plupart des vaisseaux, tandis que les veines des méninges, de la rétine et des sinus duraux sont dépourvues de tout muscle lisse.

Contrairement aux autres vaisseaux sanguins, les petites et moyennes veines des membres possèdent des valves à intervalles réguliers le long de leur parcours. Celles-ci sont formées par des replis de l'intima renforcés par du tissu conjonctif élastique. Elles sont disposées de manière à ce que le sang puisse circuler librement vers le cœur, tout en empêchant le reflux. Les grandes veines centrales et celles de la tête et du cou ne possèdent pas de valves fonctionnelles.

Dans certains tissus, notamment la peau, il existe des connexions directes entre les artérioles et les veinules. Ces vaisseaux spécialisés sont appelés vaisseaux de dérivation artérioveineux (ou **anastomoses**) et ils possèdent des parois musculaires relativement épaisses qui sont richement innervées par des fibres nerveuses sympathiques. Lorsque ces vaisseaux sont ouverts, du sang peut passer directement des artérioles aux veinules sans passer par les capillaires.

Résumé

Le système circulatoire comprend les artères, les artérioles, les capillaires, les veinules et les veines. Sauf pour les capillaires et les plus petites veinules, les parois des vaisseaux sanguins ont trois couches (tuniques) : l'intima, la média et l'adventice.

27.4 Innervation du système cardiovasculaire

Le cœur et les vaisseaux sanguins sont innervés par des fibres postganglionnaires du système nerveux autonome. Le cœur reçoit son innervation parasympathique par les branches cardiaques des nerfs vagues et son innervation sympathique à partir des ganglions cervicaux supérieur, moyen et inférieur. Les fibres sympathiques

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

préganglionnaires de ces ganglions proviennent des segments médullaires T1 à T5 (voir chapitre 11). Les capillaires et les veinules postcapillaires ne sont pas innervés, alors que la majorité des vaisseaux sanguins sont innervés par des fibres postganglionnaires sympathiques provenant des ganglions paravertébraux. Ces fibres fournissent une innervation adrénergique riche au muscle lisse de la média (figure 27.7).

Lorsque les nerfs qui innervent les vaisseaux sanguins sont activés, ils provoquent une contraction du muscle lisse, ce qui entraîne un rétrécissement du vaisseau et une augmentation de sa résistance à l'écoulement. C'est ce qu'on appelle la **vasoconstriction** et les nerfs correspondants sont des nerfs vasoconstricteurs. Certains vaisseaux sanguins (par exemple ceux des glandes sudoripares) reçoivent des fibres nerveuses sympathiques cholinergiques qui relaxent leur muscle lisse et provoquent la dilatation des vaisseaux. Ceux-ci sont donc appelés des nerfs vasodilatateurs, et l'effet de l'activation de ces nerfs est appelé **vasodilatation**. Bien que la majorité des vaisseaux sanguins ne reçoivent pas d'innervation parasympathique, certains sont innervés par des fibres vasodilatatrices parasympathiques, par exemple dans les glandes salivaires, la muqueuse intestinale ou le tissu génital (voir chapitre 30). En plus de cette innervation motrice, les vaisseaux sanguins possèdent des fibres afférentes qui répondent à l'étirement de la paroi du vaisseau (barorécepteurs) ou à la composition chimique du sang (chémorécepteurs). Le rôle de ces récepteurs est abordé aux chapitres 30 et 35.

Résumé

Le cœur et les vaisseaux sanguins sont innervés par des fibres postganglionnaires du système nerveux autonome. Le cœur reçoit son innervation parasympathique par les branches cardiaques des nerfs vagues et son innervation sympathique à partir des ganglions cervicaux. La majorité des vaisseaux sanguins sont innervés par des fibres postganglionnaires sympathiques. Les capillaires et les veinules postcapillaires n'ont pas de muscle lisse et ne sont pas innervés.

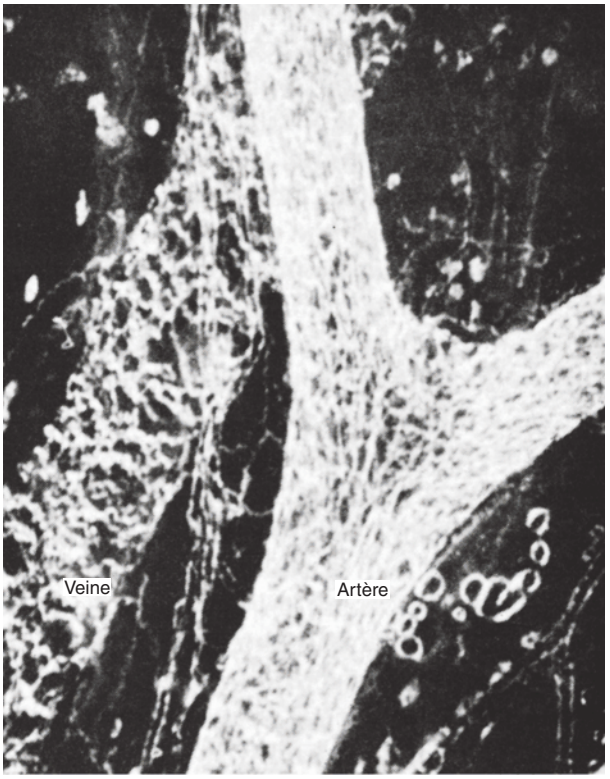


Figure 27.7 Image d'une petite artère et d'une veine du mésentère de rat traité par la technique de Falck-Hillarp pour montrer les nerfs adrénergiques. Le plexus nerveux est plus dense dans l'artère que dans la veine, bien que les deux soient richement innervés. Un schéma d'innervation beaucoup moins dense peut être vu autour d'un petit vaisseau en bas à droite de la figure. (D'après B. Falck (1962) *Acta Physiologica Scandinavica* 56, suppl 197.)

Liste des termes et concepts clés

Propriétés générales de la circulation

- Le sang circule autour du corps dans un circuit fermé formé par les vaisseaux sanguins.
- La circulation à travers les poumons est la circulation pulmonaire et la circulation vers les autres organes du corps est la circulation systémique.
- Le côté droit du cœur pompe le sang à travers les poumons et le côté gauche du cœur pompe le sang autour du reste du corps.
- Les deux circulations sont disposées en série.

Caractéristiques anatomiques principales du cœur

- Le cœur se compose de quatre chambres : deux atriums et deux ventricules.
- L'atrium et le ventricule gauche sont séparés de ceux de la droite par le septum.
- Les atriums sont séparés des ventricules par les valves mitrale et tricuspide.
- Les valves cardiaques empêchent le reflux du sang dans les atriums lorsque les ventricules se contractent.
- Le reflux du sang de l'artère pulmonaire et de l'aorte dans les ventricules est empêché par les valves pulmonaires et aortiques.

Vaisseaux sanguins

- Les principaux types de vaisseaux sanguins sont les artères, les artérioles, les capillaires, les veinules et les veines.
- À l'exception des capillaires et des veinules les plus petites, les parois des vaisseaux sanguins ont trois couches : l'intima, la média et l'adventice.

Innervation du système cardiovasculaire

- Le cœur et les vaisseaux sanguins sont innervés par le système nerveux autonome.
- Le cœur reçoit à la fois une innervation sympathique et parasympathique.
- La majorité des vaisseaux sanguins ne sont innervés que par des fibres nerveuses sympathiques.
- Les nerfs sympathiques sont principalement des nerfs vasoconstricteurs.
- Certains vaisseaux sanguins ont une innervation sympathique vasodilatatrice. Ce sont des nerfs cholinergiques sympathiques.
- Quelques rares tissus sont innervés par des fibres vasodilatatrices parasympathiques.

Lectures recommandées

D'Alchée, E.P., 2008. Comprendre la physiologie cardiovasculaire, 3e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.
Drake, R.L., 2017. Gray's atlas d'anatomie humaine. Elsevier Masson, Paris.
Drake, R.L., 2018. Gray's anatomie : les fondamentaux. Elsevier Masson, Paris.
Ganong, W.F., 2012. Physiologie médicale, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.
Levick, J.R., 2010. An introduction to cardiovascular physiology, 5th edn. Arnold, London. Chapter 1.
Wheater, P.R., 2015. Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.
Widmaier, E.P., 2013. Physiologie humaine Vander, 6e éd. Maloine, Paris.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 28

Le cœur

Sommaire

28.1 Introduction 439
28.2 L'origine de la rythmicité cardiaque 440
28.3 La pompe cardiaque – le cycle cardiaque 443
28.4 Les bruits du cœur 446
28.5 Mesure du débit cardiaque 449
28.6 Contrôle de la fonction cardiaque 451
28.7 Insuffisance cardiaque 457

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- L'anatomie détaillée du cœur
- Comment le battement cardiaque est initié et contrôlé
- Le cycle cardiaque et les bruits du cœur
- Les causes des bruits du cœur anormaux
- La mesure du débit cardiaque
- Les facteurs qui contrôlent la fonction cardiaque
- La physiopathologie de l'insuffisance cardiaque

28.1 Introduction

Le cœur se trouve dans le **médiastin** de la cavité thoracique sous une membrane dure appelée **péricarde fibreux**. (Le médiastin est la région du thorax située entre les poumons ; il contient tous les principaux organes thoraciques sauf les poumons). Le péricarde fibreux est attaché au tendon central du diaphragme et aux couches externes de l'aorte et des veines caves. Le cœur lui-même est recouvert d'une paire de membranes minces, le **péricarde séreux**, qui entoure un espace étroit rempli de liquide appelé le **sac péricardique**. Le péricarde restreint le mouvement du diaphragme et empêche un remplissage excessif du cœur. La forme générale du cœur est approximativement celle d'un cône arrondi qui a sa base vers la ligne médiane et son apex orienté obliquement vers le bas, vers le côté gauche du thorax (figure 28.1). Comme

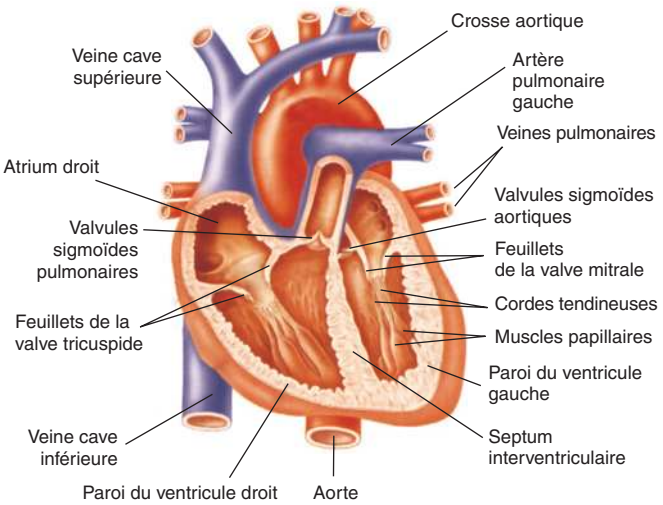


Figure 28.1 Coupe du cœur en diastole montrant les muscles papillaires, les cordes tendineuses et leurs attachements aux valves mitrale et tricuspide. Noter que les valves pulmonaires et aortiques sont fermées pendant que les valves tricuspide et mitrale sont ouvertes. (Source : planche 2 de C. Blakemore, S. Jennett (eds) (2001) *Oxford companion to the body*, Oxford University Press, Oxford.)

nous l'avons vu au chapitre 27, le cœur se compose de quatre cavités : deux atriums et deux ventricules. Leurs parois suivent le même schéma tridimensionnel que celui des vaisseaux sanguins, avec un **endocarde** interne, une couche plus épaisse de **myocarde** et un revêtement externe, l'**épicarde**. L'endocarde est constitué d'une seule couche de cellules endothéliales pavimenteuses recouvrant une couche de tissu conjonctif. Le myocarde se compose principalement de cellules musculaires cardiaques (myocytes cardiaques), tandis que l'épicarde est formée par les cellules mésothéliales qui composent le péricarde viscéral. Celles-ci couvrent une région mince contenant des fibres élastiques et de collagène.

Les **atriums** (anciennement appelées oreillettes) sont séparés des **ventricules** par du tissu fibreux qui forme le squelette du cœur et des quatre valves cardiaques. Ce tissu fournit également un point d'insertion pour les fibres musculaires cardiaques. Les atriums et les ventricules sont disposés par paires de sorte que chaque moitié du cœur forme une pompe fonctionnellement séparée. Dans le cœur adulte, les deux moitiés sont séparées par une feuille de tissu appelée

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

septum (voir figure 28.1). La partie séparant les deux atriums est le **septum atrial**, qui est relativement mince et constitué en grande partie de tissu fibreux. Les deux ventricules sont séparés par le **septum interventriculaire**, qui est constitué de tissu musculaire, à l'exception d'une petite région de tissu fibreux près de la base des ventricules. Les deux atriums ont des parois minces de muscle cardiaque et reçoivent du sang des veines caves et des veines pulmonaires avant de les délivrer aux ventricules qui ont des parois beaucoup plus épaisses, la paroi du ventricule gauche étant la plus épaisse. Le ventricule droit pompe le sang à travers les poumons (circulation pulmonaire) à une pression relativement faible, alors que le ventricule gauche pompe le sang autour du reste du corps (circulation systémique) à une pression beaucoup plus élevée.

La structure détaillée et les propriétés contractiles des cellules musculaires cardiaques sont abordées au chapitre 8 (paragraphes 8.2 et 8.5). Les fibres musculaires cardiaques sont constituées de cellules individuelles qui sont disposées bout à bout et reliées par leurs disques intercalaires. Les fibres individuelles se ramifient et forment des faisceaux dont la disposition dépend de leur position dans le cœur. Des fibres superficielles traversent les deux atriums, alors que de nombreuses fibres plus profondes s'insèrent dans la cloison atriale. Dans les ventricules, les faisceaux musculaires sont disposés en boucles provenant du squelette fibreux et entourant les ventricules selon un motif hélicoïdal avant de se terminer sur une autre partie du squelette fibreux. Comme dans les atriums, l'orientation de ces fibres dépend de leur position dans la paroi du cœur. Par exemple, dans la paroi du ventricule gauche, les faisceaux de fibres les plus proches de l'endocarde et de l'épicarde ont tendance à s'orienter dans le sens du ventricule (longitudinalement), ceux situés au centre de la masse musculaire entourent le ventricule (circonférentiellement), tandis que ceux qui occupent des positions intermédiaires dans la paroi ont tendance à s'orienter obliquement. Cette disposition complexe permet d'assurer un développement harmonieux de la tension dans la paroi ventriculaire lors de la systole (contraction ventriculaire).

La capacité des ventricules de se remplir sous faible pression et d'éjecter du sang contre des pressions artérielles élevées dépend essentiellement du fonctionnement précis des valves cardiaques – les valves auriculoventriculaires (AV) et des valves sigmoïdes (figure 28.2). Les valves AV (valve mitrale à gauche et tricuspide à droite) sont composées de folioles membraneuses ou de cuspides qui sont des lambeaux flexibles de tissu conjonctif fibreux faisant saillie dans le ventricule. Elles sont recouvertes d'une couche d'endothélium et leurs bords libres sont attachés à un ensemble de tendons fibreux (les **cordes tendineuses**) qui les relient à un ensemble de muscles coniques sur la paroi ventriculaire appelés **muscles papillaires** (voir figure 28.1). Cette disposition empêche les valves d'être repoussées dans les atriums pendant la systole. Les valves aortiques et pulmonaires (valves sigmoïdes) sont constituées de trois poches de tissu conjonctif en forme de croissant situées aux origines de l'aorte et de l'artère pulmonaire. Lorsque les valves sont fermées, les trois cuspides sont fermement pressées l'une contre l'autre, comme le montre la figure 28.2.

Le cœur est alimenté en sang oxygéné par les artères coronaires, qui naissent de la racine de l'aorte, juste au-dessus de la valve aortique, comme le montre la figure 28.3. L'artère coronaire droite

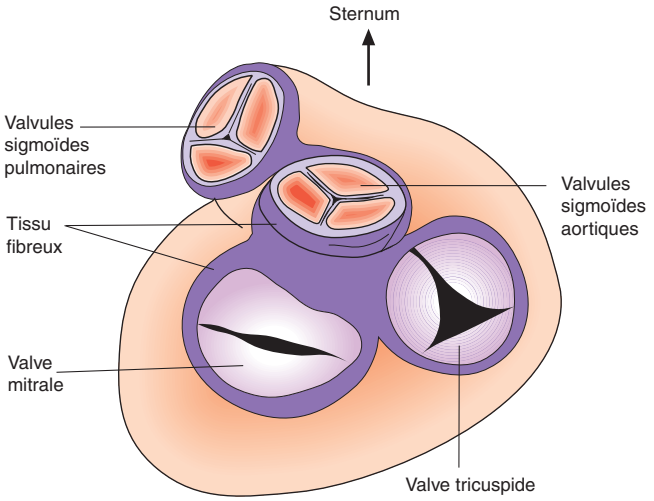


Figure 28.2 Valves du cœur vues de dessus après l'ablation des atriums, de l'aorte et du tronc pulmonaire. Le tissu fibreux (mauve) qui sépare les atriums des ventricules est continu avec celui des valves cardiaques. (D'après la fig. 5.3.7 de P.C.B. McKinnon, J.F. Morris (2005) *Oxford textbook of functional anatomy*, Oxford University Press, Oxford.)

fournit principalement l'atrium droit et le ventricule droit, tandis que la gauche fournit l'atrium gauche et le ventricule gauche. La majeure partie du sang veineux provenant de la circulation coronaire s'écoule dans l'atrium droit par l'intermédiaire du sinus coronaire, mais une petite quantité s'écoule directement dans le ventricule gauche via les veines thébésiennes. Le myocarde lui-même est richement doté de capillaires. La physiologie détaillée de la circulation coronarienne est abordée au chapitre 30.

28.2 L'origine de la rythmicité cardiaque

Au repos, le cœur bat à un rythme constant qui varie selon les individus et avec l'âge. La fréquence cardiaque de repos est la plus élevée chez les nouveau-nés et les nourrissons (80–150 battements par minute ou bpm) ; chez les enfants, elle est comprise entre 70 et 130 bpm, alors qu'elle est de 60 à 100 bpm chez les adultes. Noter que, chez les sportifs entraînés, la fréquence cardiaque au repos est encore plus basse, à 40 à 60 bpm. Dans tous les cas, la fréquence cardiaque augmente pendant l'exercice (voir chapitre 38).

La pulsation rythmique du cœur est maintenue par des signaux excitateurs générés dans le cœur lui-même. En effet, dans des conditions appropriées, le cœur continue à battre rythmiquement pendant un temps considérable après avoir été retiré du corps. Cette **autorythmicité** est due à la présence de cellules « pacemaker » (stimulateur cardiaque) dans le nœud sino-atrial de l'atrium droit. C'est cette activité intrinsèque du pacemaker qui permet une transplantation cardiaque réussie. Néanmoins, pour que le cœur soit une pompe efficace, la contraction des atriums et des ventricules doit être coordonnée. Cela est réalisé grâce à un tissu conducteur spécialisé situé à la jonction de l'atrium droit et du ventricule droit (le nœud atrioventriculaire) et s'étendant à travers les deux ventricules (le faisceau de His et le réseau des fibres de Purkinje).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

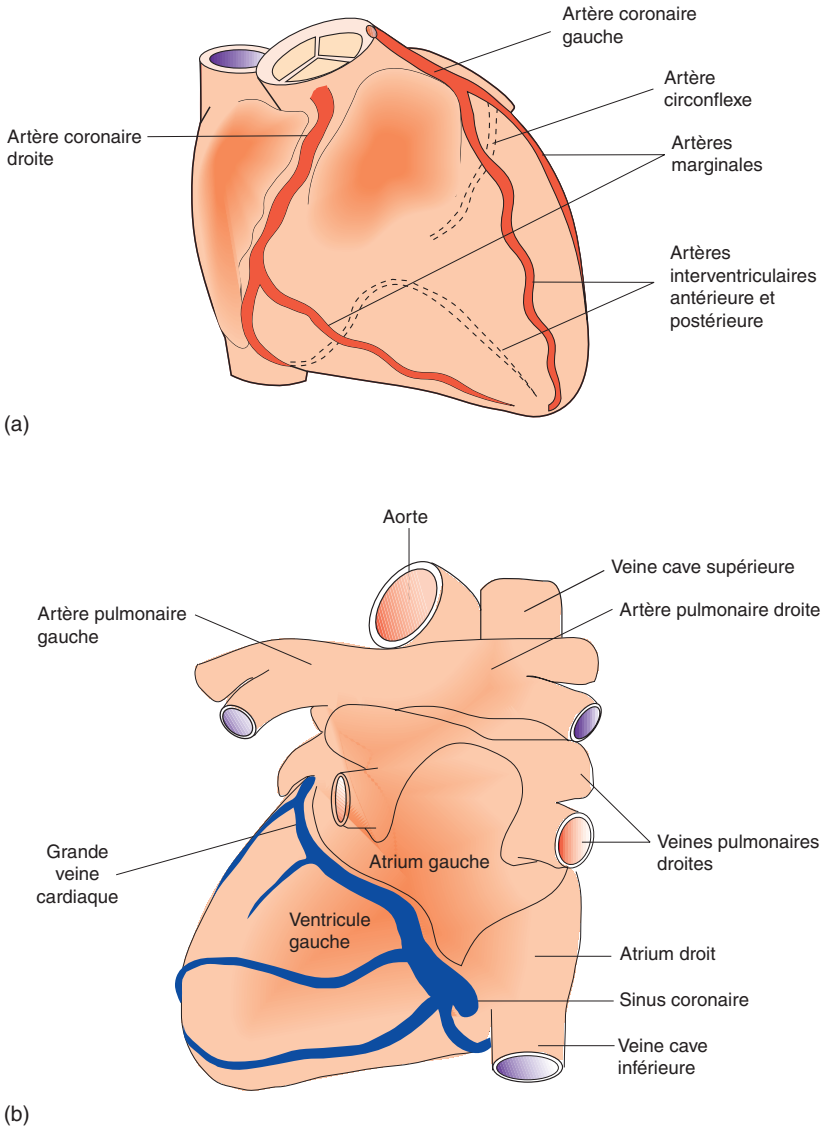


Figure 28.3 Circulation coronaire. (a) Le réseau artériel (vue antérieure) ; noter l'origine des artères coronaires à la base de l'aorte juste au-dessus de la valve aortique. (b) Le réseau veineux de la circulation coronaire (vue postérieure). (D'après la fig. 5.4.10 de P.C.B. McKinnon, J.F. Morris (2005) *Oxford textbook of functional anatomy*, Oxford University Press, Oxford.)

Les potentiels pacemaker et l'excitation myocardique

Toutes les cellules du myocarde peuvent présenter une activité électrique spontanée dans des conditions appropriées, c'est-à-dire qu'elles sont toutes des cellules pacemaker potentielles. Normalement, cependant, seules les cellules du **nœud sino-atrial** (**SA**) (ou région pacemaker) montrent une telle activité. Ces cellules sont situées dans la paroi de l'atrium droit près de la jonction avec la veine cave supérieure (figure 28.4a). Dans le cœur normal, c'est l'activité de ces cellules qui initie chaque battement cardiaque. Les cellules du nœud SA génèrent spontanément des potentiels d'action qui sont ensuite conduits tout au long du myocarde par le tissu nodal.

En l'absence de toute stimulation nerveuse extrinsèque, les cellules du nœud SA entraînent le cœur à une vitesse d'environ 100 bpm. En d'autres termes, les cellules du nœud SA génèrent spontanément un potentiel d'action toutes les 600 ms environ. Les potentiels d'action des cellules du nœud SA sont de relativement faible amplitude, suite à une dépolarisation lente, provoquée par l'entrée des ions calcium dans la cellule. Les potentiels d'action des myocytes atriaux et ventriculaires sont très différents, avec une élévation initiale rapide suivie d'une période prolongée de dépolarisation appelée phase de plateau, particulièrement importante et durable dans les fibres de Purkinje (figure 28.4b). L'augmentation initiale rapide est due à un afflux rapide d'ions de sodium, tandis que la phase de plateau est principalement due à l'entrée d'ions calcium. La base ionique de l'activité pacemaker et le potentiel d'action des différentes cellules cardiaques sont abordés en détail au chapitre 8.

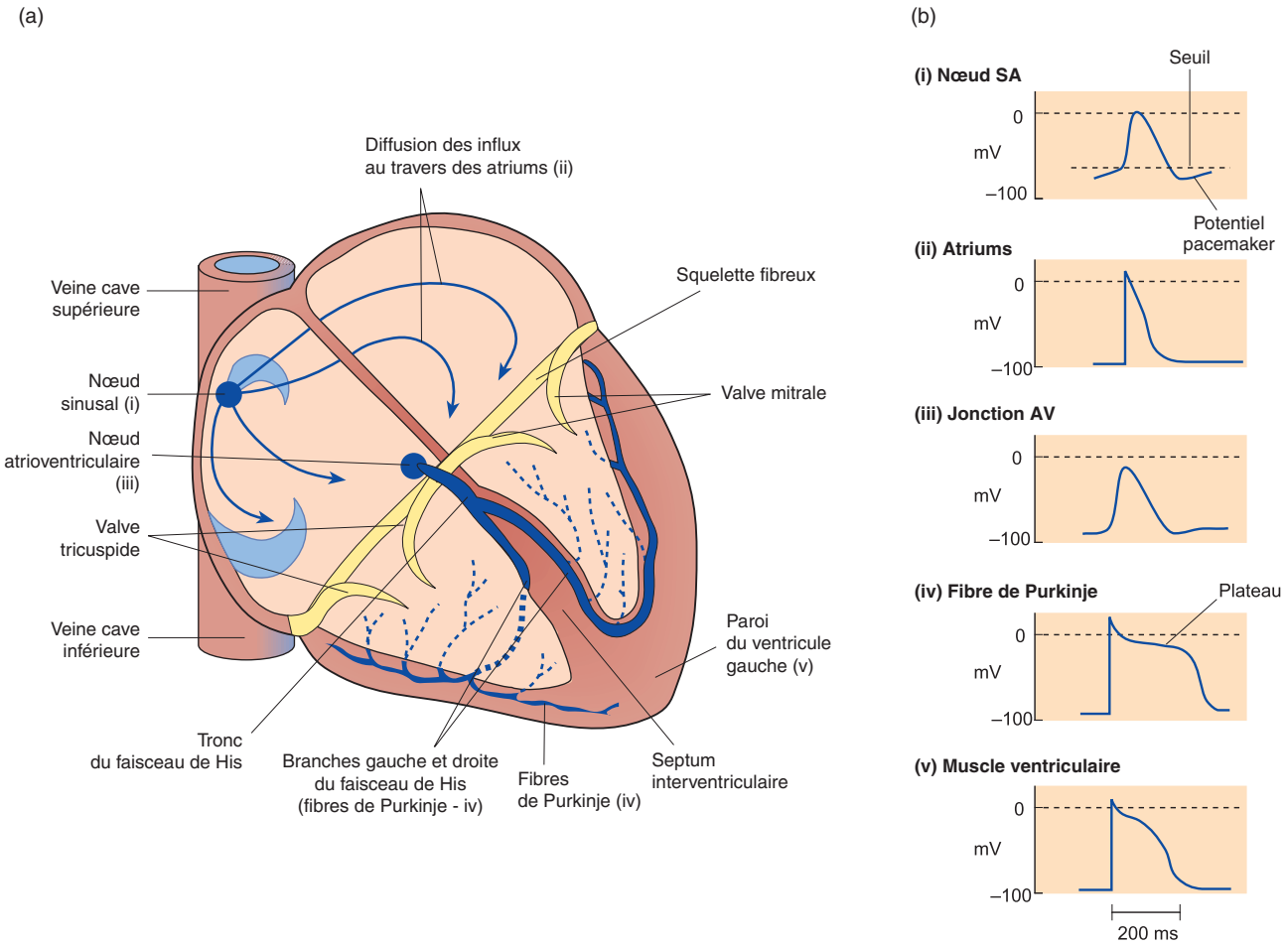


Figure 28.4 (a) Disposition du tissu cardionecteur, fibres conductrices spécialisées du cœur. (b) Aspect caractéristique des potentiels d'action enregistrés à partir de divers types de myocytes cardiaques. Noter le potentiel pacemaker dans les cellules du nœud SA et le plateau caractéristique des potentiels d'action enregistrés sur des fibres de Purkinje et des fibres ventriculaires. (D'après la fig. 5.4.6 de P.C.B. McKinnon, J.F. Morris (2005) *Oxford textbook of functional anatomy*, Oxford University Press, Oxford.)

La conduction de la dépolarisation à travers le myocarde

Le potentiel d'action initié dans le nœud SA se propage dans tout l'atrium, le tissu nodal et les ventricules via des jonctions lacunaires, d'une manière similaire à celle utilisée par les fibres nerveuses non myélinisées (voir chapitre 7). Ce processus se poursuit jusqu'à ce que tout le myocarde ait été excité. À partir du nœud SA, l'excitation se propage d'abord sur l'ensemble des deux atriums via des faisceaux de fibres musculaires atriales. Elle passe ensuite aux ventricules via le **nœud atrioventriculaire (AV)**, qui forme le seul pont de tissu conducteur entre les atriums et les ventricules. Le nœud AV consiste en un faisceau étroit de myocytes cardiaques de petit diamètre qui ont relativement peu de jonctions communicantes les reliant à leurs voisins. En conséquence, la conduction à travers le nœud AV est relativement lente et la propagation de l'excitation vers les ventricules est effectivement retardée pendant environ 0,1 seconde à ce stade. Cette adaptation garantit que les atriums aient le temps de se contracter complètement avant que le muscle ventriculaire soit excité.

La conduction à travers le reste du système est rapide et se produit via le **faisceau de His**, qui se divise en branches gauche et droite pour alimenter respectivement les ventricules gauche et droit, comme le montre la figure 28.4a. Les fibres du faisceau sont des myocytes cardiaques spécialisés de grand diamètre qui sont disposés bout à bout pour permettre la conduction rapide de l'onde d'excitation du nœud AV vers un vaste réseau de fibres de grande taille (**fibres de Purkinje**) situé juste sous l'endocarde comme indiqué dans la figure 28.5. Ces fibres transmettent ensuite l'excitation aux myocytes ventriculaires via des jonctions lacunaires. La conduction à travers le réseau de Purkinje est beaucoup plus rapide (3–5 $m.s^{-1}$) que celle à travers le myocarde lui-même, de sorte que toutes les parties des ventricules sont excitées en même temps. La figure 28.4b montre les potentiels d'action des myocytes dans diverses parties du cœur et illustre certaines différences importantes entre eux. La membrane des myocytes, comme celle d'un axone nerveux, est réfractaire pendant et immédiatement après un potentiel d'action (voir chapitre 7). Par conséquent, elle ne peut pas être réexcitée pendant la phase de relaxation du cœur, assurant ainsi une conduction de l'impulsion cardiaque unidirectionnelle.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

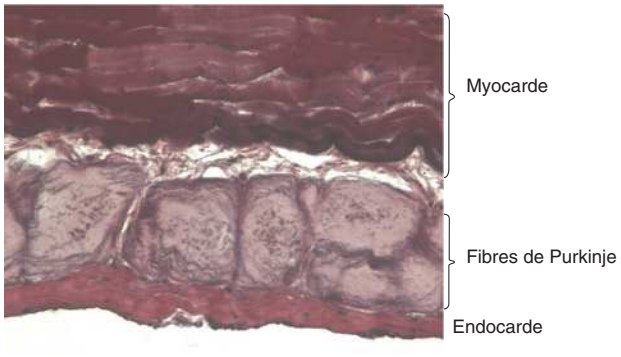


Figure 28.5 Coupe à travers la paroi d'un ventricule qui montre la couche la plus interne, l'endocarde, certaines fibres de Purkinje en coupe transversale et la masse de tissu musculaire densément colorée. Noter le grand diamètre des fibres de Purkinje et leur coloration pâle.

La propagation de l'excitation à travers le myocarde génère de petits courants électriques dans le liquide extracellulaire, qui créent de petites différences de potentiel électrique qui peuvent être détectées par des électrodes positionnées de manière appropriée sur la surface du corps. Les petits changements de tension enregistrés sont connus sous le nom d'**électrocardiogramme** (ECG) qui peut être utilisé pour suivre les phases du cycle cardiaque.

L'origine de l'ECG et son utilisation dans le diagnostic et le traitement des maladies cardiaques sont largement discutées dans le chapitre 29. En bref, l'ECG normal présente trois ondes principales dans chaque cycle cardiaque. Ce sont l'**onde P** qui correspond à la dépolarisation atriale, le **complexe QRS** qui correspond à la dépolarisation ventriculaire, et l'**onde T** qui correspond à la repolarisation ventriculaire. La repolarisation atriale se produit pendant la dépolarisation ventriculaire et est masquée par le complexe QRS. La figure 28.6 montre la synchronisation des ondes ECG avec les événements mécaniques du cœur. Noter que les événements électriques de l'ECG se produisent avant les événements mécaniques correspondants, de sorte que l'onde P précède la contraction atriale, le complexe QRS précède la contraction ventriculaire, et l'onde T précède la relaxation ventriculaire.

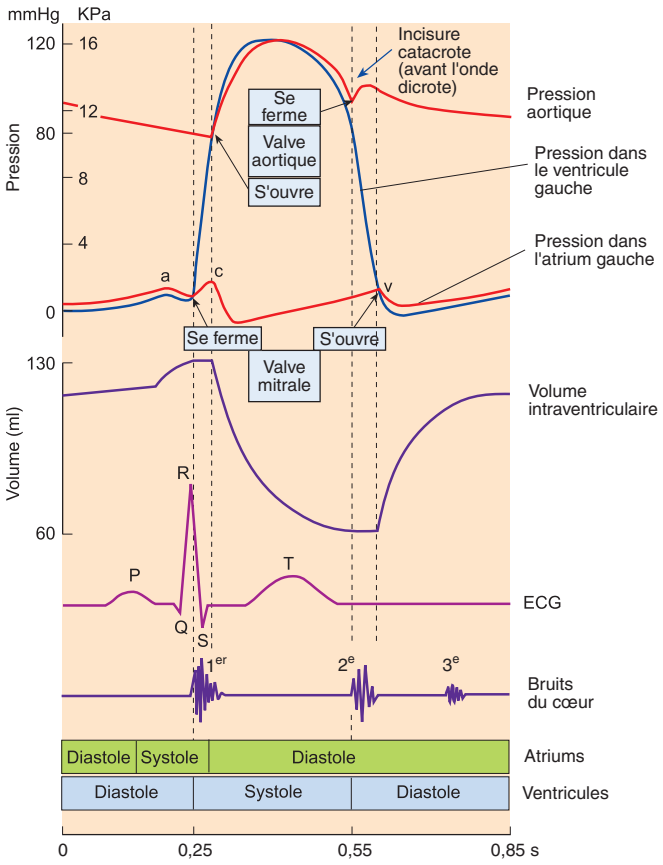


Figure 28.6 Principaux événements mécaniques et électriques du cycle cardiaque. Les variations de pression indiquées sont pour le côté gauche du cœur et reflètent les événements mécaniques sous-jacents. Un phonogramme des bruits du cœur est montré au bas de la figure avec un tracé ECG. Noter le timing relatif des différents événements. Ainsi, par exemple, le complexe QRS (qui reflète la dépolarisation ventriculaire) précède largement la contraction ventriculaire et la synchronisation des premier et deuxième bruits du cœur qui sont provoqués par la fermeture des valvules atrioventriculaires et des valves aortiques et pulmonaires respectivement. L'intervalle entre la première paire de lignes pointillées verticales est la période de contraction isométrique et l'intervalle entre la seconde paire est la période de relaxation isométrique. Voir le texte pour plus d'explications.

Résumé

Le cœur présente une rythmicité inhérente qui est indépendante de toute innervation extrinsèque. L'excitation est initiée par un groupe de cellules pacemaker spécialisées dans le nœud sino-atrial, qui génèrent des potentiels d'action spontanés, ensuite conduits dans tout le myocarde sous la forme d'une onde de dépolarisation. Les potentiels d'action des myocytes cardiaques ont une montée initiale rapide suivie d'une phase de dépolarisation en plateau avant la repolarisation. La phase de plateau assure que le potentiel d'action dure presque aussi longtemps que la contraction de la cellule et permet ainsi une excitation unidirectionnelle du myocarde.

28.3 La pompe cardiaque – le cycle cardiaque

Les événements électriques décrits dans le paragraphe précédent régissent l'initiation du battement cardiaque. La dépolarisation au cours du potentiel d'action entraîne un afflux d'ions calcium qui provoque la contraction des cellules myocardiques, tandis que la phase suivante de repolarisation permet leur relaxation. Ce cycle alternatif de contraction et de relaxation du myocarde permet au cœur d'agir comme une pompe qui propulse le sang dans les vaisseaux pulmonaires et systémiques. Ce modèle répétitif de contraction et de relaxation est appelé **cycle cardiaque**. Il se compose de deux phases principales : la **diastole**, au cours de laquelle les chambres se relâchent et se remplissent de sang, et la **systole**, au

cours de laquelle le cœur se contracte, éjectant le sang dans les circulations pulmonaire et systémique. Le cœur a une action de pompage en deux étapes. Les atriums droit et gauche se contractent presque simultanément (**systole atriale**), suivies de 0,1 à 0,2 seconde plus tard de la contraction des ventricules droit et gauche (**systole ventriculaire**).

Pendant la diastole, les atriums et les ventricules sont tous relâchés. L'atrium et le ventricule droits se remplissent du sang partiellement désoxygéné du retour veineux, tandis que l'atrium et le ventricule gauches se remplissent de sang oxygéné provenant des poumons. Le volume de sang qui remplit un ventricule juste avant qu'il ne se contracte est appelé **volume télédiastolique**. Quand un ventricule se contracte, il éjecte près des deux tiers du sang qu'il contient. C'est ce qu'on appelle le **volume d'éjection systolique**. Le volume de sang restant dans le ventricule après la systole est le **volume télésystolique**. La proportion de sang éjectée pendant la systole est appelée **fraction d'éjection**. Lorsqu'un humain adulte est au repos, le volume d'éjection systolique est d'environ 70 ml et le volume télésystolique d'environ 50 ml, ce qui donne une fraction d'éjection d'environ 0,6 ou, autrement dit, chaque ventricule éjecte environ 60 % du volume de sang qui est entré pendant la diastole.

Le mouvement des valves cardiaques est commandé par des différences de pression

L'ouverture et la fermeture des valves AV se produisent en raison des différences de pression entre les atriums et les ventricules qui se produisent pendant le cycle cardiaque. Lorsque les ventricules sont relâchés, la pression dans les atriums est légèrement supérieure à celle des ventricules et les valves AV sont ouvertes (figure 28.6). Le sang dans la circulation systémique s'écoule dans l'atrium droit à partir des veines caves supérieure et inférieure, tandis que celui qui revient des poumons se déverse dans l'atrium gauche par les veines pulmonaires. Depuis les atriums, le sang s'écoule dans les ventricules, augmentant le volume de sang qu'ils contiennent. Lorsque l'atrium se contracte, la pression atriale augmente et 10 à 20 % de sang en plus est injecté dans les ventricules (ce qui génère un petit sursaut dans la courbe de remplissage ventriculaire qui apparaît après l'onde P de l'ECG de la figure 28.6). Lorsque les ventricules commencent à se contracter, la pression ventriculaire s'élève au-dessus de celle des atriums et les valves AV se ferment. Puisque la surface totale des valvules des valves AV est beaucoup plus grande que celle de l'ouverture qu'elles recouvrent, leurs surfaces supérieures (atriales) sont fermement pressées les unes contre les autres. En outre, les cordes sont tendues par la contraction des muscles papillaires pendant la systole, ce qui empêche les valves de se renverser dans les atriums lorsque la pression à l'intérieur des ventricules augmente. Ces mécanismes permettent une fermeture étanche des valves AV au cours de la systole ventriculaire. À ce stade du cycle cardiaque, la pression ventriculaire dépasse celle des atriums.

Pendant la systole ventriculaire, la pression dans les ventricules augmente jusqu'à dépasser celle de l'aorte et des artères pulmonaires et, une fois que cela se produit, les valves aortiques et pulmonaires s'ouvrent. Au début de la diastole, les ventricules commencent à se relâcher et les pressions dans les ventricules droit et gauche chutent en dessous de celles de l'aorte et de l'artère pulmonaire, forçant les valvules sigmoïdes correspondantes à se fermer. La fermeture des valves empêche le reflux du sang de l'aorte et des artères pulmonaires dans les ventricules pendant la diastole.

Noter que, pendant la diastole, les valves AV sont ouvertes et les valves aortiques et pulmonaires sont fermées. Dans la phase d'éjection de la systole, la situation est inversée : les valves AV se ferment et les valves aortiques et pulmonaires s'ouvrent. Ainsi, les valves cardiaques permettent au flux sanguin d'être unidirectionnel, ce qui est indispensable au bon fonctionnement du système circulatoire.

Les variations de pression lors du cycle cardiaque

Le cycle cardiaque est la période entre la fin d'une contraction du cœur et la fin de la contraction suivante. Chez un adulte au repos, la fréquence cardiaque est d'environ 70 bpm, de sorte que chaque cycle cardiaque dure environ 0,8 seconde, la systole durant environ 0,3 seconde et la diastole 0,5 seconde. La partie supérieure de la figure 28.6 montre les événements majeurs survenant au cours d'un cycle cardiaque et les variations de pression associées pour le côté gauche du cœur. Un schéma similaire de variations de pression est visible dans le côté droit du cœur, bien que les pressions soient plus faibles. La moitié inférieure de la figure montre les variations associées dans le volume de remplissage ventriculaire, l'ECG et le **phonocardiogramme** (un enregistrement des bruits du cœur).

Le sang coule normalement des veines pulmonaires dans l'atrium gauche et la majeure partie de ce sang s'écoule directement dans le ventricule gauche. Seulement environ 10 à 20 % est pompé activement dans le ventricule pendant la contraction atriale. Trois ondes majeures de pression peuvent être observées dans l'atrium gauche, les ondes a, c et v (voir le panneau supérieur de la figure 28.6). L'onde a se produit au cours de la contraction atriale, elle-même précédée d'une dépolarisation atriale (indiquée par l'onde P de l'ECG). Lorsque la pression ventriculaire dépasse la pression atriale, les valves AV se ferment et il y a une seconde « bosse » dans la courbe de pression atriale, l'onde c. Celle-ci est principalement due au gonflement de la valve mitrale qui bombe dans l'atrium gauche et se produit juste après le début de la contraction ventriculaire. Pendant que le ventricule se contracte, l'atrium se relâche et la pression atriale diminue. Comme le sang coule dans l'atrium gauche à partir des veines pulmonaires, la pression atriale augmente lentement. Cette élévation se reflète dans l'onde v de la courbe de pression atriale. La pression chute à nouveau dès que les valves AV s'ouvrent à la fin de la contraction ventriculaire.

La contraction ventriculaire commence au pic de l'onde R de l'ECG (noter que le complexe QRS représente la dépolarisation ventriculaire qui précède la contraction ventriculaire). Les valves AV se ferment au début de la contraction. Cela génère le premier bruit de cœur. Pendant une courte période (0,02–0,03 seconde), la valve aortique à l'entrée de l'aorte reste fermée, donc c'est une période de **contraction isovolumique** – la pression intraventriculaire augmente mais le volume ne change pas. Cela se note sur la courbe du volume de remplissage ventriculaire de la figure 28.6, qui reste stable.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

La **phase d'éjection** de la systole ventriculaire commence lorsque la valve aortique s'ouvre (le point où la pression ventriculaire gauche dépasse la pression aortique). Il se produit une période d'éjection rapide suivie d'une période d'éjection plus lente (voir la courbe de volume ventriculaire de la figure 28.6). Pendant la phase d'éjection rapide, les pressions ventriculaire et aortique augmentent fortement. Pendant environ le dernier quart de la systole ventriculaire, très peu de sang circule du ventricule gauche vers l'aorte, même si le ventricule continue de se contracter.

À la fin de la systole ventriculaire, le ventricule se repolarise (cela se reflète par l'onde T de l'ECG), commence à se relâcher et la pression intraventriculaire chute rapidement. La pression plus élevée dans l'aorte provoque la fermeture des valves aortiques, empêchant le reflux du sang dans le ventricule. Il s'ensuit alors une brève période de **relaxation isovolumique** au cours de laquelle le ventricule continue à se relâcher (avec une chute concomitante de la pression ventriculaire) alors que le volume ventriculaire reste constant car la valve mitrale n'est pas encore ouverte. Cette phase dure de 0,03 à 0,06 seconde avant que la pression ventriculaire ne chute en dessous de celle de l'atrium gauche et que la valve mitrale s'ouvre. La relaxation ventriculaire se poursuit, mais maintenant le sang entre dans le ventricule à partir de l'atrium et le volume de sang dans le ventricule augmente rapidement. Aux deux tiers environ de la diastole ventriculaire, les atriums se dépolarisent (onde P de l'ECG) et se contractent ensuite pour éjecter du sang supplémentaire dans les ventricules peu avant l'apparition de la systole ventriculaire. Cela peut être vu clairement sur la figure 28.6, qui montre une seconde composante dans la phase ascendante de la courbe du volume ventriculaire correspondant à la systole atriale.

Courbe de pression aortique

La figure 28.6 montre que, lorsque le ventricule gauche se contracte, la pression intraventriculaire augmente rapidement. Lorsque cette pression dépasse celle de l'aorte, la valve aortique s'ouvre et le sang commence à passer rapidement dans l'aorte. Ce faisant, la pression dans l'aorte augmente jusqu'à environ 16 kPa (120 mmHg ; **pression systolique**) et la paroi de l'aorte s'étire. Lorsque le ventricule gauche commence à se relâcher, le sang ne passe plus dans l'aorte et la pression aortique diminue un peu. La fermeture de la valve aortique provoque une brève augmentation de la pression aortique qui, comme l'onde de pression principale, est transmise dans l'arbre artériel. Cette onde secondaire est appelée **onde dicrote** et est précédée par l'**incisure catacrote**. Après cela, la pression aortique diminue lentement pendant la diastole, car le tissu élastique de la paroi artérielle, d'abord étiré, se resserre et force ainsi le sang dans la circulation systémique (le maintien de la pression artérielle après la fermeture des valves aortiques est appelé **effet Windkessel**). Au moment où les ventricules se contractent à nouveau, la pression aortique est tombée à environ 10,6 kPa (80 mmHg ; **pression diastolique**).

Un schéma similaire de variations de pression est visible du côté droit du cœur, mais noter que les variations de pression dans le ventricule droit sont plus faibles que celles dans le ventricule gauche, la pression systolique maximale étant d'environ 3,3 kPa (25 mmHg) à droite, comparée à 16 kPa (120 mmHg) dans le ventricule gauche et l'aorte. La courbe de pression de l'artère pulmonaire a des caractéristiques similaires à celles de l'aorte, sauf que les pressions sont beaucoup plus faibles : pression systolique dans l'artère pulmonaire environ 3,3 kPa (25 mmHg) et pression diastolique environ 1 kPa (8 mmHg). Les variations de pression dans l'atrium droit se traduisent dans le pouls jugulaire.

Pouls jugulaire

Comme il n'y a pas de valves entre l'atrium droit et la veine jugulaire interne, les variations de pression de l'atrium droit se reflètent dans celles du pouls jugulaire. Quatre composantes peuvent être détectées dans la forme d'onde de pression (figure 28.7) enregistrée à partir de la veine jugulaire interne. La première est appelée l'**onde a**, qui reflète la contraction de l'atrium droit alors que la valve tricuspide est ouverte. L'**onde c** apparaît comme un ressaut à la base de l'onde a et reflète le bombement de la valve tricuspide dans l'atrium droit au cours de la systole ventriculaire et la pression du pouls carotidien sur la veine jugulaire. Cela est suivi d'une chute rapide de la pression – le **creux x** – qui est associé à la relaxation et au remplissage rapide initial de l'atrium droit alors que la valve tricuspide reste fermée. Après le creux x, il y a une augmentation de pression appelée **onde v**, qui se produit lorsque l'atrium droit se remplit. Lorsque la systole atriale commence, l'atrium se vide dans le ventricule après l'ouverture de la valve tricuspide. La pression jugulaire chute – le **creux y** –, puis augmente à mesure que le sang s'écoule dans l'atrium droit et que le cycle suivant recommence.

Comme les pressions dans les veines jugulaires sont normalement très faibles (elles sont en moyenne de l'ordre de 0,4 kPa [4 cmH_2O]), aucun pouls ne peut être palpé. Cependant, en cas

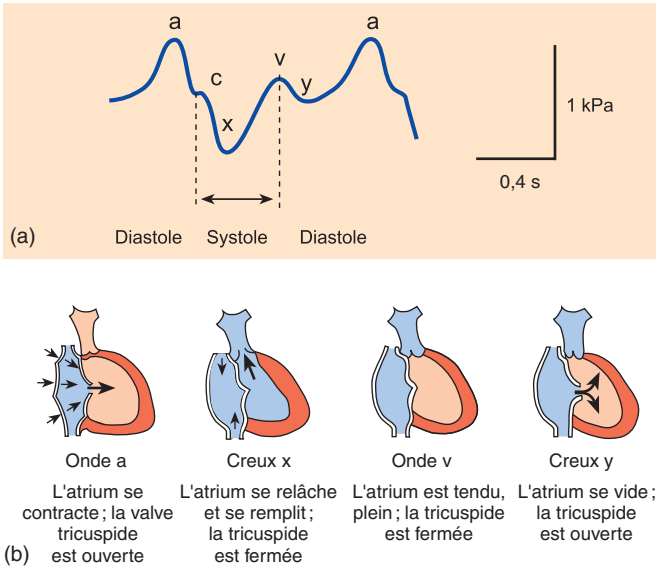


Figure 28.7 Origine des ondes de pression enregistrées à partir de la veine jugulaire interne. (a) Un pouls jugulaire normal montrant la forme d'onde caractéristique. (b) Les événements mécaniques qui donnent naissance aux ondes composantes du pouls jugulaire indiquées en (a).

d'insuffisance cardiaque (voir paragraphe 28.7) et dans certaines autres conditions où la pression veineuse est élevée, le pouls de la veine jugulaire peut être clairement ressenti si le haut du corps est maintenu à 45° par rapport à l'horizontale avec la tête légèrement inclinée à gauche. La forme de l'onde de pouls est modifiée dans certains états pathologiques. Par exemple, si la valve tricuspide ne se ferme pas correctement (**insuffisance tricuspide**), la régurgitation du sang dans l'atrium droit provoque la fusion des ondes c et v, créant une onde proéminente, tandis que l'amplitude du creux x est réduite.

Travail d'éjection et boucle pression-volume

L'action de pompage du cœur est réalisée par le travail mécanique du myocarde. Au chapitre 8, nous avons vu que, pour effectuer un travail mécanique, une charge doit être déplacée sur une certaine distance. Dans un système tridimensionnel tel que le cœur, le travail effectué est égal au changement de pression multiplié par le changement de volume, de sorte que le travail effectué par le cœur à chaque battement est donné par l'aire de la courbe pression-volume au cours d'une contraction ventriculaire, représentant le **travail d'éjection**. La pression ventriculaire varie pendant la phase d'éjection du cycle cardiaque. Ainsi, afin de déterminer le travail d'éjection avec précision, il est nécessaire de construire un graphique de la pression ventriculaire en fonction du volume. Le travail externe total effectué par le ventricule gauche pendant un seul cycle cardiaque est donné par l'aire de la boucle pression-volume ABCDA montrée dans la figure 28.8.

Entre les points A et B, le ventricule se remplit. La pression chute d'abord en raison de l'effet d'aspiration du muscle ventriculaire qui se relâche. Cela est analogue à la façon dont une balle de caoutchouc se remplit de liquide après avoir été vidée de son air. Par la suite, la pression commence à augmenter passivement lorsque le volume de sang dans le ventricule augmente et que la tension dans la paroi ventriculaire augmente. Entre les points B et C, le ventricule se contracte mais, puisque la valve aortique est fermée, il n'y a pas de variation de volume et la pression augmente fortement. C'est la phase de contraction isovolumique où le cœur n'effectue aucun travail externe (puisqu'il n'y a pas de changement de volume). La valve aortique s'ouvre au point C. Entre les points C et D, le sang est éjecté, le volume du ventricule diminue et le cœur effectue un travail externe, propulsant le sang dans de la circulation. La valve se referme au point D et la phase entre les points D et A représente la relaxation isovolumique.

La forme de la courbe pression-volume est similaire pour les ventricules droit et gauche, bien qu'à gauche, les pressions de remplissage soient légèrement plus élevées parce que les parois sont plus épaisses et moins extensibles. Comme il doit éjecter du sang contre une pression artérielle plus élevée, le ventricule gauche effectue un travail externe beaucoup plus important que le droit, même si les deux ventricules pompent le même volume de sang. La différence dans le travail effectué par les ventricules gauche et droit est illustrée dans la figure 28.9a. Si le volume d'éjection systolique ou la pression systolique augmente, la surface de la boucle pression-volume augmente, traduisant une augmentation du travail d'éjection. Cela est vrai pour les deux ventricules, bien que la figure 28.9b ne l'illustre que pour le ventricule gauche.

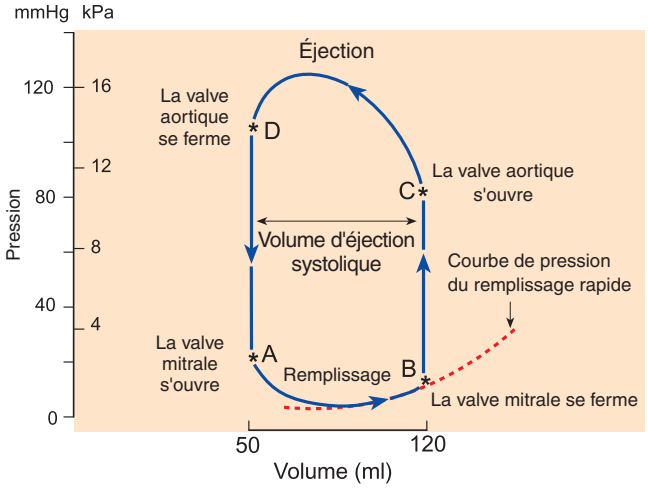


Figure 28.8 Cycle pression-volume du ventricule gauche humain. La zone délimitée par la courbe pression-volume détermine le travail cardiaque. La limite inférieure de la boucle pression-volume représentée par la ligne rouge pointillée est déterminée par l'étirement passif du muscle ventriculaire relaxé par le retour veineux. Noter les points d'ouverture et de fermeture des valves mitrale et aortique.

Résumé

L'alternance contraction-relaxation du muscle cardiaque est appelée cycle cardiaque. Les chambres du cœur se relâchent et se remplissent de sang pendant la diastole, et se contractent pour éjecter le sang pendant la systole. Au début de la diastole, les atriums et les ventricules se remplissent de sang. Vers la fin de la diastole, les atriums se contractent, forçant le sang dans les ventricules. La quantité totale de sang remplissant les ventricules à la fin de la diastole est appelée volume télédiastolique (VTD). Près des deux tiers du sang dans les ventricules est expulsé au cours de la systole (volume d'éjection systolique [VES]). Le travail effectué par le cœur pendant chaque battement (le travail d'éjection) est le produit de l'augmentation de la pression ventriculaire se produisant pendant la systole et du volume d'éjection systolique.

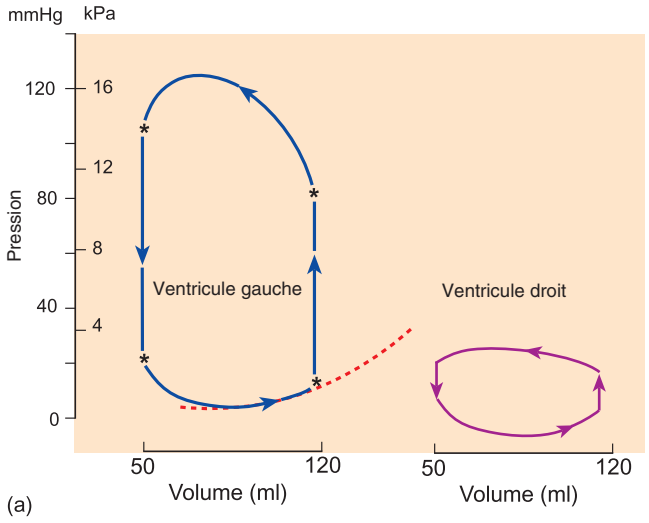
28.4 Les bruits du cœur

Bruits du cœur normaux

Au cours d'un examen clinique de routine avec un stéthoscope, deux bruits cardiaques sont généralement audibles chez les adultes normaux. Ces bruits sont causés par des vibrations dans la paroi cardiaque et par des turbulences dans le sang générées en grande partie par la fermeture des valves cardiaques. Comme les sons émis par les valves cardiaques rayonnent vers l'extérieur dans le sens du flux sanguin, chaque bruit est le plus clairement audible dans une région particulière du thorax (voir la figure 28.10 et la légende qui l'accompagne).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Les bruits cardiaques peuvent être enregistrés avec un microphone appliqué sur la paroi thoracique (**phonocardiogramme**) : les figures 28.6 et 28.11 montrent leur synchronisation par rapport aux événements électriques et mécaniques du cycle cardiaque.



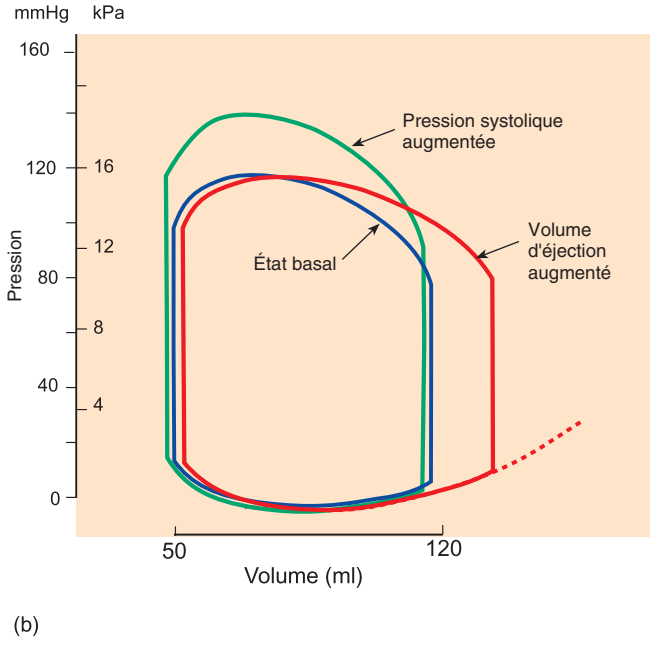


Figure 28.9 (a) Comparaison de la relation pression-volume pour les ventricules gauche et droit chez l'homme. Noter que l'aire de la courbe pression-volume pour le ventricule droit est beaucoup plus petite que celle du ventricule gauche, car les pressions systoliques et de remplissage sont significativement plus faibles. (b) Ce schéma montre une représentation idéalisée de l'augmentation du travail d'éjection systolique résultant d'une augmentation du volume télédiastolique et du volume d'éjection systolique (augmentation de la précharge, courbe rouge) et d'une augmentation de la pression aortique (postcharge, courbe verte). L'abscisse est élargie et les courbes individuelles sont légèrement décalées pour plus de clarté. La ligne pointillée représente la courbe de pression de remplissage passive pour le ventricule gauche.

Le premier bruit du cœur commence immédiatement après l'onde R de l'ECG, tandis que le deuxième bruit du cœur coïncide avec la fin de l'onde T. Le deuxième bruit est plus silencieux et a une qualité plus claquante que le premier (d'où les termes couramment utilisés « poum » et « tac » pour les premier et deuxième bruits du cœur). Deux autres bruits cardiaques peuvent être présents pendant un cycle cardiaque normal, bien qu'ils soient beaucoup plus difficiles à entendre que les deux premiers bruits.

Les deux premiers bruits cardiaques sont causés par la fermeture des valves cardiaques car la tension soudaine dans les valvules des valves provoque des vibrations dans la paroi cardiaque et génère des courants dans le sang. Le premier bruit cardiaque (B1) est causé par la fermeture des valves tricuspide et mitrale au début de la systole ventriculaire, tandis que le deuxième bruit (B2) se produit lorsque les valvules aortiques et pulmonaires se ferment à la fin de la systole ventriculaire. Au cours de l'inspiration, le deuxième bruit cardiaque peut être divisé de manière audible en composantes aortique (A_2) et pulmonaire (P_2) qui sont entendues à des moments légèrement différents, la composante aortique précédant partiellement la composante pulmonaire. Ce phénomène est causé par les modifications du retour veineux au cours du cycle respiratoire et est tout à fait normal chez les sujets jeunes en bonne santé.

Le troisième bruit cardiaque (B3 dans la figure 28.11) se produit à la suite de l'ouverture des valves AV à la fin de la période de relaxation isovolumique. On pense que cela est dû à une entrée turbulente rapide du sang dans les ventricules au début du remplissage et se produit 140 à 160 ms après le deuxième bruit cardiaque. On l'entend mieux à l'apex du cœur et on l'entend souvent chez les enfants chez qui la paroi thoracique est mince et chez les jeunes adultes. On l'entend également pendant la grossesse en raison de l'augmentation du débit sanguin. Un quatrième bruit de cœur (B4) est parfois

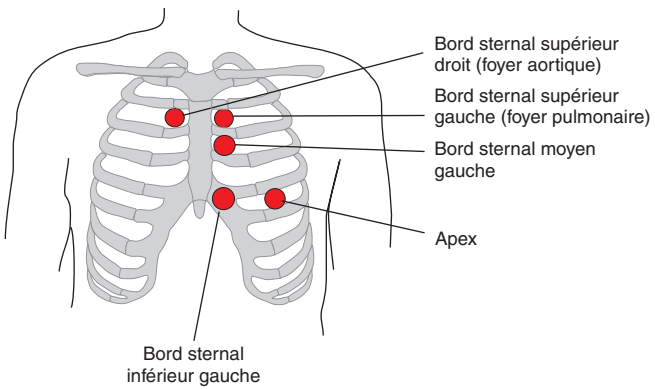


Figure 28.10 Lieux privilégiés d'auscultation pour écouter les bruits du cœur. Les bruits aortiques sont mieux entendus dans le deuxième espace intercostal du côté droit ; les bruits pulmonaires sont mieux entendus dans le deuxième espace intercostal du côté gauche. Les régurgitations aortiques et pulmonaires sont les mieux entendues dans le troisième espace intercostal du côté gauche (bord sternal moyen gauche). La régurgitation tricuspide est mieux perçue au bord inférieur gauche du sternum, tandis que la régurgitation mitrale, le prolapsus de la valvule mitrale et la sténose valvulaire mitrale sont mieux entendus dans la ligne médioclaviculaire du cinquième espace intercostal (apex).

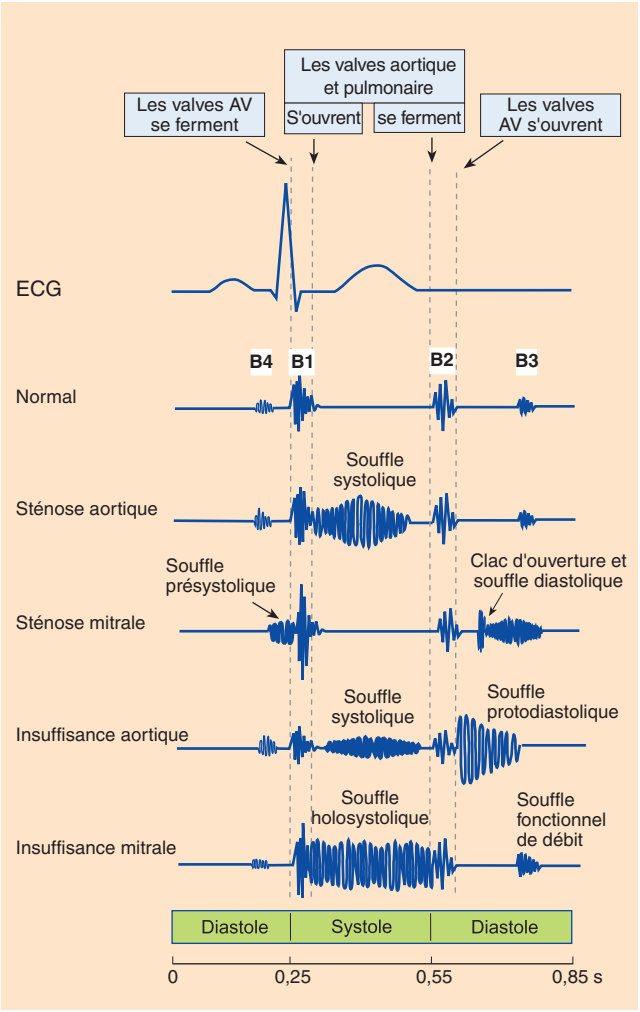


Figure 28.11 Les deux premiers tracés permettent de comparer l'ECG avec un phonocardiogramme des bruits cardiaques pour le cœur normal. Les quatre tracés inférieurs montrent des phonogrammes pour des anomalies fréquentes des valves cardiaques. Les phases du cycle cardiaque sont indiquées au bas de la figure.

audible. Il se produit juste avant le premier bruit cardiaque et est un son de très basse fréquence, vraisemblablement causé par des oscillations dans le flux sanguin qui suivent la contraction atriale. On l'entend fréquemment chez les personnes âgées en bonne santé, mais chez les personnes plus jeunes, il indique généralement une augmentation anormale de la rigidité de la paroi ventriculaire. Quand B3 ou B4 se produisent, ils donnent lieu à un triple rythme qui peut ressembler aux sabots d'un cheval au galop. Pour cette raison, ils sont appelés « bruits de galop » – B3 est appelé un galop ventriculaire et B4 galop atrial. Quand B3 est audible, la séquence est B1-B2-B3) alors qu'avec B4, la séquence est B4-B1-B2.

Les bruits cardiaques qui se produisent à d'autres moments sont appelés des **souffles**. Certains d'entre eux sont normaux et sont qualifiés de souffles « fonctionnels », car ils proviennent de causes physiologiques plutôt que pathologiques. De tels bruits cardiaques supplémentaires peuvent être audibles pendant la grossesse, pendant un exercice intense et chez les jeunes enfants. Dans de tels cas, les bruits sont le résultat d'une augmentation du débit sanguin à travers le cœur normal et, comme pour B3 vu plus tôt, ils ne sont associés à aucune pathologie cardiaque sous-jacente. Les bruits cardiaques anormaux d'origine pathologique sont abordés dans le paragraphe suivant.

Résumé

Pendant le cycle cardiaque, divers bruits peuvent être entendus à l'aide d'un stéthoscope appliqué sur la poitrine. Le premier bruit du cœur (B1) se produit lorsque les valves AV se ferment et le deuxième bruit cardiaque (B2) correspond à la fermeture des valves pulmonaire et aortique. Les troisième et quatrième bruits cardiaques peuvent parfois être entendus chez des sujets normaux. Ils proviennent d'une accélération du flux sanguin dans les ventricules en diastole (B3) et en systole atriale (B4).

Bruits du cœur anormaux

Les souffles sont des bruits cardiaques anormaux qui sont souvent le résultat de déformations des valves, des altérations du diamètre des ouvertures artérielles aortiques ou pulmonaires, ou des orifices dans la cloison qui sépare les côtés droit et gauche du cœur (appelés défauts septaux). Savoir évaluer la signification de tels sons et différencier les souffles bénins de ceux cliniquement significatifs est un aspect important de la cardiologie diagnostique. Les souffles provoquent parfois de fortes vibrations qui peuvent être ressenties lors de la palpation du thorax. Ceux-ci sont appelés **frémissements précordiaux**. La palpation et l'auscultation soigneuses du thorax sont souvent suffisantes pour permettre le diagnostic de la cause d'un souffle, mais la confirmation et l'évaluation de la gravité de l'anomalie reposent habituellement sur l'échocardiographie et d'autres méthodes d'imagerie.

Les anomalies des valves appartiennent à deux catégories.

- En cas d'**insuffisance (régurgitation) valvulaire**, une valve ne ferme pas complètement et présente donc une fuite. Cela permet la régurgitation du sang à travers la valve, ce qui entraîne des courants turbulents dans le sang.
- En cas de **sténose (rétrécissement) valvulaire**, l'orifice de la valve est rétréci de sorte qu'un gradient à haute pression est nécessaire pour faire passer le sang à travers elle. En conséquence, un flux de sang turbulent à haute pression est créé.

Ces anomalies peuvent être congénitales ou survenir plus tard dans la vie à la suite d'une maladie. Les deux types de pathologie peuvent affecter l'une des valves cardiaques. Cependant, les problèmes les plus courants sont les lésions acquises des valves du côté gauche du cœur : sténose aortique, sténose mitrale, insuffisance aortique et insuffisance mitrale. Les anomalies des valves tricuspide et pulmonaire sont moins courantes.

Les souffles sont décrits de diverses façons selon le type de son qu'ils créent, selon le lieu sur la poitrine (foyer) où on les entend le mieux, ou selon leur synchronisation dans le cycle cardiaque. Par exemple, le souffle peut être d'un timbre différent : doux, rude, râpeux, frémissant, humé, aspiratif, musical, en jet de vapeur,

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

piaulant, grave, grondant, etc. En général, l'intensité du son reflète la gravité de la maladie sous-jacente, de sorte que les souffles sont souvent classés en fonction de leur intensité sonore. Ils peuvent être entendus pendant la phase systolique ou diastolique du cycle cardiaque.

Les souffles systoliques sont subdivisés en trois catégories :

- **souffles protosystoliques**, entendus au début de la systole ventriculaire ;
- **souffles télésystoliques**, entendus en fin de systole ;
- **souffles holosystoliques**, entendus pendant toute la phase de systole.

Les souffles diastoliques sont généralement moins bruyants que les souffles systoliques, mais indiquent toujours une pathologie. Ils sont le plus souvent audibles au début ou au milieu de la diastole, mais ils peuvent être entendus tout au long de la phase diastolique du cycle cardiaque. Quelques exemples des pathologies les plus courantes qui donnent lieu à des souffles sont décrits ci-dessous, et des représentations schématiques des phonocardiogrammes montrant l'amplitude et le timing de ces souffles sont illustrées à la figure 28.11.

Sténose aortique

Cette affection est le plus souvent causée par une lésion inflammatoire des feuillets valvulaires (suite à une cardiopathie rhumatismale par exemple), une malformation congénitale, ou un épaississement dégénératif et une calcification des valvules. Dans chaque cas, il y a un rétrécissement de l'orifice de la valve et une pression accrue dans le ventricule gauche qui génère un jet de sang turbulent lorsqu'il entre dans la racine de l'aorte. Le souffle associé à cette affection est souvent très fort et, bien qu'il puisse persister tout au long de la systole, il commence au début de cette phase (souffle d'éjection protosystolique), devenant d'abord plus fort, puis plus calme (crescendo-decrescendo). Comme le rétrécissement de la valve aortique nécessite une pression plus élevée pour éjecter le sang dans l'aorte, le travail cardiaque augmente, ce qui finit par entraîner une hypertrophie du ventricule gauche. Cela peut réduire l'apport d'oxygène au myocarde et entraîner une ischémie et une insuffisance cardiaque.

Sténose mitrale

Le rétrécissement (ou sténose) de la valve mitrale est le plus souvent le résultat de son épaississement lors de la cicatrisation après une inflammation. Cela gêne le passage du flux sanguin de l'atrium gauche vers le ventricule gauche, créant ainsi un flux sanguin turbulent qui peut produire des bruits sourds à basse fréquence pendant le milieu ou la fin de la diastole lorsque les valvules de la valve vibrent dans le courant turbulent. Les souffles de ce genre peuvent être confondus avec un troisième bruit de cœur et peuvent être manqués. Comme les valvules de la valve mitrale sont plus rigides que la normale, elles s'ouvrent plutôt soudainement. Cela donne lieu à un claquement d'ouverture. Se produit également un souffle présystolique du fait de l'**écoulement turbulent** du sang dans le ventricule gauche suivant la contraction atriale.

Insuffisance de la valve aortique

L'insuffisance valvulaire aortique (« fuite aortique ») provoque le retour dans le ventricule gauche du sang éjecté dans l'aorte (**régurgitation aortique**). Elle peut être causée par de nombreuses affections, dont l'hypertension, l'inflammation de la valve, l'athérosclérose, ou des troubles du tissu conjonctif tels que le syndrome de Marfan. La régurgitation aortique provoque un souffle pendant la diastole, le sang retournant de l'aorte dans le ventricule gauche, créant de la turbulence. Le souffle est généralement le plus fort en début de diastole, puis s'estompe vers la fin de la diastole. Lorsque le volume d'éjection est augmenté, il peut également y avoir un souffle systolique, plus doux. (Le volume d'éjection systolique augmente parce que le sang entre dans le ventricule gauche à la fois par la circulation pulmonaire par l'atrium gauche, et par l'aorte par régurgitation à travers la valve aortique.)

Insuffisance de la valve mitrale

La fermeture incomplète de la valve mitrale provoque un souffle holosystolique typique, car une régurgitation se produit dans l'atrium gauche tout au long de la systole ventriculaire. Ce souffle est entendu le plus fort sur la région mitrale et recouvre B1 et B2. L'insuffisance de la valve tricuspide produit un souffle similaire. Le volume régurgité plus le retour veineux normal de la circulation pulmonaire passant à travers l'orifice de la valve mitrale peut augmenter suffisamment le flux sanguin pour provoquer une turbulence pendant la phase de remplissage rapide. Cela peut donner lieu à un souffle d'écoulement qui se produit à peu près en même temps que B3. Le prolapsus de la valve mitrale (PVM) peut donner lieu à un souffle qui est entendu vers la fin de la systole (souffle télésystolique). Le PVM est une anomalie cardiaque très commune, souvent asymptomatique et inoffensive.

Un grand nombre d'autres pathologies peuvent donner lieu à des bruits cardiaques anormaux, mais un compte-rendu détaillé de ceux-ci dépasse la portée de ce livre. Plus d'informations peuvent être trouvées dans les textes spécialisés en cardiologie.

Résumé

Dans diverses maladies cardiaques, le flux de sang peut devenir très turbulent et les vibrations qui en résultent donnent lieu à des bruits cardiaques anormaux appelés souffles. Les souffles se produisent généralement à la suite de défauts dans les valves cardiaques et affectent généralement le côté gauche du cœur. L'insuffisance valvulaire se produit lorsqu'une valve ne ferme pas complètement, permettant la régurgitation de sang. Une valve peut être rétrécie (sténosée) de sorte qu'une pression anormalement élevée est nécessaire pour faire passer le sang à travers elle. Cela augmente le travail du cœur et entraîne finalement une hypertrophie du myocarde du côté atteint.

28.5 Mesure du débit cardiaque

Le volume de sang pompé par un ventricule chaque minute est appelé **débit cardiaque**. C'est le produit de la fréquence cardiaque (bpm) et du volume d'éjection systolique. Ainsi,

Débit cardiaque = fréquence cardiaque × volume d'éjection systolique

Au cours de la vie quotidienne normale, le débit cardiaque (DC) varie continuellement en fonction des besoins en oxygène des tissus. Chez un humain adulte au repos, le débit cardiaque est de 4 à 7 $l.min^{-1}$. Il est réduit dans le sommeil, mais il est élevé après un repas lourd, lors du stress, ou pendant des périodes d'excitation. Une augmentation beaucoup plus importante du débit cardiaque (jusqu'à 6 fois) est observée lors d'un exercice intense.

En médecine, le débit cardiaque est souvent décrit en termes d'index cardiaque (IC) qui rapporte le débit cardiaque à la surface corporelle d'un individu, d'où IC = DC/surface corporelle. Les valeurs normales de IC sont de 2,6 à 4.2 $l.min^{-1}.m^{-2}$.

Le **retour veineux** est le volume de sang revenant au cœur à partir des veines centrales toutes les minutes, et il est intimement lié au débit cardiaque. Pour que le système circulatoire fermé fonctionne efficacement, il est essentiel qu'à l'exception de très petites variations transitoires, le cœur pompe un volume équivalent à celui qu'il reçoit, c'est-à-dire que le débit cardiaque doit être égal au retour veineux et vice versa sur une période de temps donnée (loi de Starling ; voir paragraphe 28.6).

Puisque le débit cardiaque est déterminé par la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique, des variations dans l'une ou l'autre (ou plus souvent dans les deux) de ces variables entraîneront des modifications du débit cardiaque. Le contrôle du débit cardiaque est réalisé à la fois par le système nerveux autonome (nerfs et hormones) et par des mécanismes intrinsèques au cœur lui-même. Ceux-ci sont abordés au paragraphe 28.8.

Méthodes de mesure du débit cardiaque

Diverses méthodes ont été conçues pour mesurer le débit cardiaque. Elles mesurent le débit cardiaque de façon globale (principe de Fick et méthodes de dilution), ou le volume systolique et la fréquence cardiaque séparément (échographie pulsée et méthodes utilisant des radionucléides).

Le **principe de Fick** stipule que la captation totale ou la libération d'une substance par un organe est égale au débit sanguin à travers cet organe multiplié par la différence entre les concentrations artérielles et veineuses de la substance. Pour mesurer le débit cardiaque, ce principe est appliqué à la captation d'oxygène par le sang circulant dans les poumons (rappelez-vous que le débit de sang des côtés droit et gauche du cœur est le même et que tout le débit cardiaque traverse les poumons). Le débit cardiaque (DC) est alors donné par l'équation suivante :

$$DC = \frac{\text{Captation pulmonaire d'oxygène } \left(ml.min^{-1}\right)}{CaO_2 - C\bar{v}O_2}$$

où CaO_2 est le contenu en oxygène dans le sang artériel (qui est le même que celui des veines pulmonaires) et $C\bar{v}O_2$ est le contenu en oxygène du sang dans l'artère pulmonaire, qui est une mesure du contenu en oxygène du sang veineux mêlé (comprenant celui de la circulation coronaire). Un exemple de cette façon de calculer le débit cardiaque est donné dans l'encadré 28.1. Il convient de noter que le principe de Fick est assez général et s'applique à tout organe dans lequel le sang circule et dans lequel une substance est échangée à un rythme stable. Il est largement utilisé pour calculer la consommation par un organe de substances telles que les lipides

1 2 3 Encadré 28.1 Application du principe de Fick à la détermination du débit cardiaque

L'équation de Fick pour la captation de l'oxygène par le sang lorsqu'il traverse les poumons est la suivante :

$$DC = \frac{\text{Captation d'oxygène } \left(ml.min^{-1}\right)}{CaO_2 - C\bar{v}O_2}$$

où CaO_2 est le contenu en oxygène du sang dans les veines pulmonaires (qui est le même que celui du sang artériel normal) et $C\bar{v}O_2$ est le contenu en oxygène du sang dans les artères pulmonaires (sang veineux mêlé). La consommation d'oxygène est déterminée par spirométrie (voir chapitre 33) et le contenu en oxygène du sang veineux pulmonaire peut être obtenu à partir d'un échantillon de sang prélevé dans l'artère radiale, brachiale ou fémorale. Le contenu en oxygène du sang artériel pulmonaire est plus difficile à déterminer car il nécessite un échantillon de sang veineux mêlé, qui ne peut être obtenu qu'à partir du ventricule droit ou de l'artère pulmonaire elle-même. Normalement, un cathéter est introduit à travers la veine antécubitale jusqu'à la sortie du ventricule droit ou dans l'artère pulmonaire. Les échantillons de sang sont ensuite analysés et le débit cardiaque calculé en utilisant l'équation donnée ci-dessus.

Un exemple pratique

Supposons qu'une personne consomme 250 ml d'oxygène par minute à partir de l'air inspiré, que le contenu en oxygène du sang artériel pulmonaire est de 15 ml pour 100 ml de sang et que le contenu en oxygène du sang veineux pulmonaire est de 20 ml pour 100 ml du sang. Chaque 100 ml de sang passant par les poumons doit donc avoir absorbé 5 ml d'oxygène ; chaque litre aurait absorbé 50 ml. Pour fournir une demande en oxygène de 250 ml. min^{-1}, il faut donc un débit cardiaque de 250 ÷ 50 ml de sang par minute (= 5 $l.min^{-1}$).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

ou le glucose. Cela est fait en mesurant à la fois le débit sanguin à travers l'organe en question et la différence artérioveineuse de la concentration de la substance étudiée.

Méthodes de dilution pour estimer le débit cardiaque

Les méthodes de dilution sont utilisées pour mesurer le volume des compartiments liquidiens du corps (voir chapitre 3) et ont été adaptées pour mesurer le débit cardiaque chez l'homme. En termes généraux, une quantité connue d'un indicateur (I) est rapidement injectée par voie intraveineuse. La concentration de l'indicateur dans le sang artériel est ensuite monitorée en continu jusqu'à ce qu'elle disparaisse effectivement de la circulation après dilution complète dans le volume sanguin circulant. La concentration suit une évolution temporelle exponentielle à partir de laquelle la concentration moyenne de l'indicateur, par exemple un colorant (C), peut être déterminée (voir les figures 28.2.1 et 28.2.2 de l'encadré 28.2). Si le temps entre la première apparition de l'indicateur dans le sang artériel et sa disparition (temps de passage, t) est connu, alors le débit cardiaque (DC) est donné par :

Si I est mesuré en milligrammes, la concentration moyenne de l'indicateur (C) en $mg.l^{-1}$ et le temps de passage (t) en secondes, le débit cardiaque sera exprimé en litres par minute. Des détails supplémentaires sur la méthode sont donnés dans l'encadré 28.2.

La thermodilution est une variante de la méthode de dilution largement utilisée en pratique. Dans ce cas, un volume connu de solution saline isotonique à température ambiante est rapidement injecté dans le cœur droit et la température du sang est mesurée en continu dans l'artère pulmonaire distale via une sonde de température appropriée. Une courbe de la température en fonction du temps est tracée à partir de laquelle le débit cardiaque peut être calculé. Comme la solution saline froide est inoffensive et se réchauffe rapidement à la température du corps, des mesures répétées peuvent être faites. La dilution avec l'ion lithium est une autre méthode largement utilisée.

Autres méthodes de mesure du débit cardiaque

Alors que le principe de Fick et les méthodes de dilution décrites ci-dessus mesurent le débit cardiaque directement, il existe diverses autres méthodes qui permettent d'estimer le débit cardiaque en mesurant séparément la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique. L'**échocardiographie** compare les diamètres télédiastolique et télésystolique du ventricule, et l'**échographie-Doppler pulsée** mesure la vitesse du sang circulant dans l'aorte. Bien que ces méthodes soient non invasives et suffisamment rapides pour permettre de mesurer le débit cardiaque battement par battement, elles ne sont pas aussi précises que les méthodes de dilution. Enfin, il est possible d'implanter un capteur électromagnétique autour de l'aorte d'un animal expérimental pour mesurer le flux sanguin dans le vaisseau. Cela est généralement fait sous anesthésie, puis on laisse l'animal récupérer. Le capteur de débit peut ensuite être utilisé pour fournir une mesure précise du flux sanguin aortique instantané. Comme la fréquence cardiaque peut être mesurée simultanément, le débit cardiaque peut alors être facilement calculé. C'est la méthode préférée pour les études expérimentales.

Résumé

Le débit cardiaque est le volume de sang pompé chaque minute par l'un ou l'autre ventricule. Il est le produit de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique. Il varie avec la taille et le sexe de l'individu et avec les besoins métaboliques de l'organisme. Au cours d'une période de temps donnée, la quantité de sang pompée par les ventricules est égale à la quantité reçue (le retour veineux). Le débit cardiaque est mesuré cliniquement au moyen de diverses méthodes, y compris les techniques de dilution des indicateurs, l'échographie et les méthodes fondées sur le principe de Fick.

28.6 Contrôle de la fonction cardiaque

À première vue, il semble logique de supposer qu'une augmentation de la fréquence cardiaque entraîne nécessairement une augmentation du débit cardiaque. Jusqu'à un certain point, cela est vrai, mais à mesure que la fréquence cardiaque augmente, le temps de remplissage des ventricules diminue. Par conséquent, le volume d'éjection systolique n'augmente pas proportionnellement à l'augmentation de la fréquence cardiaque. En fait, il tend à se stabiliser lorsque le débit cardiaque approche 50 % de sa valeur maximale (voir chapitre 38). Cette section concerne la régulation de l'activité du cœur par des facteurs intrinsèques et extrinsèques.

Contrôle nerveux et hormonal de la fréquence cardiaque

Bien que le nœud SA ait une rythmicité propre, il est innervé par des nerfs autonomes parasympathiques et sympathiques, qui sont tous deux capables d'influencer le rythme cardiaque. Les variations physiologiques de la fréquence cardiaque sont appelées **effets chronotropes**. L'innervation parasympathique du cœur se fait par les nerfs vagues qui, lorsqu'ils sont activés, ralentissent le cœur (**effet chronotrope négatif**), tandis que la stimulation des nerfs sympathiques augmente la fréquence cardiaque (**effet chronotrope positif**).

Cliniquement, une fréquence cardiaque de repos inférieure à 60 bpm est appelée une **bradycardie** alors qu'une fréquence cardiaque élevée (au-dessus de 100 bpm) est appelée **tachycardie**. Plus généralement, ces termes sont utilisés pour décrire tout ralentissement (bradycardie) ou toute accélération (tachycardie) significatif de la fréquence cardiaque.

Le cœur au repos est dominé par l'innervation parasympathique

Les fibres nerveuses du nerf vague font synapse avec les neurones parasympathiques postganglionnaires dans le cœur même (voir chapitre 11), et les fibres postganglionnaires courtes font synapse principalement avec les cellules des nœuds SA et AV. Les ventricules reçoivent peu ou pas d'innervation parasympathique. Les fibres parasympathiques postganglionnaires libèrent de

1 2 3 Encadré 28.2 Mesure du débit cardiaque par les méthodes de dilution

Une façon de mesurer le volume d'un récipient de forme irrégulière consiste à le remplir de liquide et à ajouter une quantité connue de colorant. La concentration du colorant peut ensuite être utilisée pour calculer le volume dans lequel il a été dilué à partir de la formule simple :

$$\text{Volume} = \frac{\text{Masse d'indicateur}}{\text{Concentration}}$$

Ce principe peut être étendu à la mesure d'un flux de liquide à travers un tube, comme suit. Une quantité de colorant est injectée dans le courant de liquide. À un point éloigné, des échantillons sont prélevés à intervalles réguliers et la concentration du colorant mesurée. Au début, il n'y a pas de colorant, mais après un certain temps, la concentration du colorant augmente, passe par un maximum, puis décroît exponentiellement avec le temps, comme le montre la figure 28.2.1.

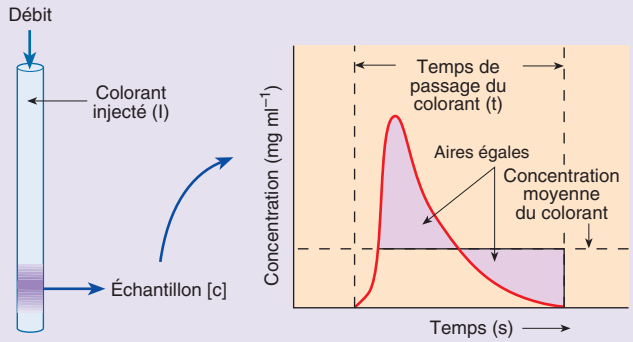


Figure 28.2.1 Mesure du débit d'un liquide à travers un tube.

Le débit peut être calculé à partir du temps nécessaire pour que le colorant soit nettoyé par le liquide qui s'écoule, selon la formule suivante (rappelez-vous que le débit = volume par unité de temps) :

$$\text{Débit} = \frac{I}{C \times t}$$

où I est la masse de colorant injectée, C est sa concentration moyenne en passant au point de mesure, et t est le temps nécessaire au colorant pour passer complètement le point de mesure. Comme indiqué précédemment, la méthode équivaut essentiellement à mesurer la dilution d'une quantité donnée de colorant et à l'utiliser pour calculer le volume dans lequel elle a été diluée, à la différence que le temps nécessaire à l'accumulation de ce volume est pris en compte.

Ce principe peut être adapté pour mesurer le débit cardiaque avec plusieurs types d'indicateurs. Dans une méthode classique, une quantité connue d'un colorant tel que le vert d'indocyanine est injectée rapidement dans une veine et son apparition dans le sang artériel est ensuite mesurée par un microcolorimètre fixé au lobe de l'oreille. On obtient ainsi un graphique de la concentration de colorant en fonction du temps qui a un aspect caractéristique, comme le montre la figure 28.2.2a.

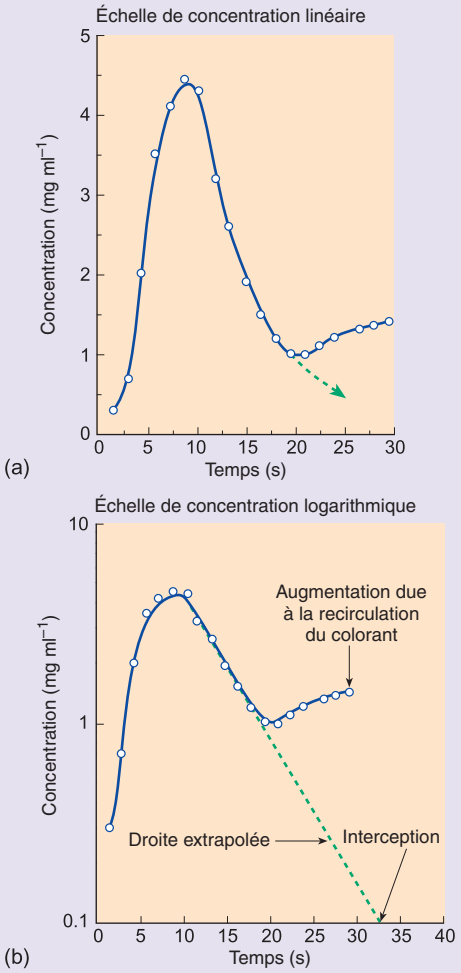


Figure 28.2.2 Mesure du débit cardiaque : courbe de la concentration d'un colorant en fonction du temps.

Une fois que le colorant injecté atteint le point de mesure, sa concentration augmente rapidement pour atteindre un pic. La concentration décline alors de façon exponentielle mais remonte avant d'atteindre zéro. Cette hausse secondaire est due à la recirculation du colorant qui a pris le plus court chemin à travers la circulation.

Le temps nécessaire pour éliminer le colorant nécessite de connaître le temps qu'il aurait fallu pour que la concentration revienne à zéro si la recirculation du colorant n'avait pas eu lieu. Cela nécessite une extrapolation de la phase descendante de la courbe de concentration de colorant à une valeur proche de zéro, ce qui est grandement facilité par le tracé de la concentration de colorant sur une échelle logarithmique comme le montre la figure 28.2.2b. Ce type de tracé exploite le fait qu'une courbe exponentielle tracée sur des coordonnées logarithmiques devient une droite qui peut facilement être extrapolée à l'axe des temps, comme indiqué, pour donner le temps d'élimination (t).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

La concentration moyenne de colorant est donnée par l'aire sous la courbe, comme le montre la figure (l'aire sous la courbe a une unité en mg.l^{-1}). À partir de cette information, le débit cardiaque (DC) peut être calculé à partir de la formule :

$$DC = \frac{I \times 60}{C \times t}$$

où le facteur 60 convertit le débit cardiaque en litres par minute.

L'indicateur idéal pour la mesure du débit cardiaque doit posséder diverses caractéristiques : il doit être non toxique, il doit se mélanger complètement et presque instantanément avec le sang, il doit rester dans la circulation pendant la période de la détermination, et il ne doit pas modifier le débit cardiaque. Plusieurs indicateurs différents répondent à ces exigences, notamment une solution saline froide (thermodilution), de faibles concentrations de chlorure de lithium et des colorants tels que le vert d'indocyanine.

l'acétylcholine à partir de leurs terminaisons, ce qui a pour effet de ralentir le rythme cardiaque via les récepteurs muscariniques M_2. La stimulation vagale réduit également la vitesse de conduction du potentiel cardiaque des atriums vers les ventricules en diminuant l'excitabilité des fibres du faisceau AV.

La fréquence cardiaque d'un adulte normal en bonne santé au repos est d'environ 70 bpm. Un cœur dénervé bat environ 100 fois par minute, ce qui correspond au rythme intrinsèque de décharge des myocytes du nœud SA. Ainsi, les nerfs vagues exercent une action inhibitrice tonique sur le nœud SA pour ralentir la fréquence cardiaque intrinsèque. Cet effet peut également être démontré expérimentalement par l'application d'atropine, qui antagonise l'action de l'acétylcholine sur les récepteurs muscariniques des cellules nodales. Sous l'effet de l'atropine, la fréquence cardiaque de repos augmente.

Comment la stimulation vagale diminue-t-elle le rythme cardiaque ?

L'acétylcholine libérée par les terminaisons nerveuses des nerfs vagues augmente la perméabilité des cellules nodales au potassium. Cela a deux effets : elle diminue la pente du potentiel pacemaker cardiaque et hyperpolarise le potentiel de la membrane. Ces modifications augmentent le temps nécessaire pour que le pacemaker atteigne le seuil, de sorte que l'intervalle entre les potentiels d'action successifs est plus long et que la fréquence cardiaque diminue. L'effet de la stimulation vagale sur la fréquence cardiaque est illustré dans la figure 28.12a.

La stimulation des nerfs sympathiques augmente la fréquence cardiaque

Les nerfs préganglionnaires sympathiques qui innervent le cœur proviennent des segments spinaux T1-T6 (principalement T1-T3). Ils font synapse dans les ganglions de la chaîne sympathique thoracique, d'où ils se projettent vers le cœur via de longues fibres postganglionnaires. Toutes les parties du cœur reçoivent une innervation sympathique. Les varicosités des fibres postganglionnaires sécrètent de la noradrénaline et la stimulation de ces nerfs augmente le rythme de contraction du cœur. Lorsque les circonstances physiologiques exigent que le cœur batte plus vite, comme lors d'un exercice, l'activité des nerfs parasympathiques est inhibée, tandis que celle des nerfs sympathiques est renforcée. La stimulation sympathique maximale peut presque tripler la

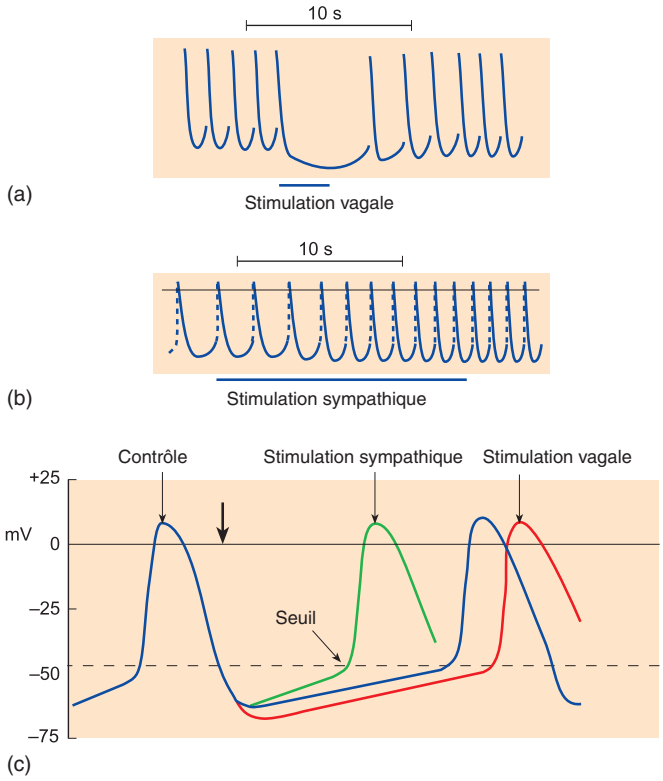


Figure 28.12 Effet de la stimulation des nerfs parasympathiques (vagues) (a) et des nerfs sympathiques (b) sur l'activité du pacemaker cardiaque d'un cœur de grenouille. La stimulation vagale provoque une hyperpolarisation de la cellule pacemaker qui arrête temporairement le cœur. Après la période de stimulation, la pente du potentiel pacemaker est réduite et la fréquence cardiaque reste faible par rapport à la période précédant la stimulation. La stimulation des nerfs sympathiques augmente la pente du potentiel pacemaker et entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque. Le panneau (c) montre une représentation schématique des effets de la stimulation sympathique et parasympathique sur le potentiel pacemaker cardiaque en rapport avec le seuil de déclenchement du potentiel d'action. (D'après les fig. 4 et 10 d'O.F. Hutter et W. Trautwein (1956) *Journal of General Physiology* 39, 715–33. Avec l'autorisation de Rockefeller University Press.)

fréquence cardiaque de repos. La fréquence cardiaque est également augmentée par les catécholamines circulantes, c'est-à-dire l'adrénaline et la noradrénaline sécrétées par la médullosurrénale.

Les effets de la noradrénaline et de l'adrénaline sur le cœur sont relayés par les récepteurs β_1-adrénergiques qui activent l'adénylate

cyclase liée à la membrane. Celle-ci augmente à son tour le niveau d'AMPc dans les myocytes, ce qui a quatre effets majeurs. Premièrement, cela agit directement sur les canaux de la cellule pacemaker pour augmenter leur probabilité d'ouverture, avec pour résultat une accélération de la vitesse à laquelle les cellules pacemaker se dépolarisent. L'augmentation de la vitesse de décroissance du potentiel pacemaker cardiaque fait que les cellules du nœud SA atteignent le seuil plus rapidement, réduisant l'intervalle entre les potentiels d'action successifs et augmentant ainsi le rythme cardiaque, comme le montre la figure 28.12b. Deuxièmement, cela active la protéine kinase A qui phosphoryle les canaux potassiques redresseurs retardés. Cela entraîne une augmentation de la vitesse à laquelle les myocytes ventriculaires se repolarisent, raccourcissant leurs potentiels d'action. Troisièmement, cela augmente la force de la contraction (une action **inotrope positive** – voir les sous-sections suivantes), et finalement cela accélère la vitesse à laquelle les myocytes se relâchent (**effet lusitrope positif**). La vitesse de conduction à travers le nœud AV est également augmentée par la stimulation sympathique (**effet dromotrope positif**).

Résumé

La fréquence cardiaque est régie par l'influence des nerfs autonomes sur le taux de décharge des cellules pacemaker cardiaques du nœud sino-atrial. La stimulation parasympathique ralentit la fréquence cardiaque (effet chronotrope négatif), tandis que la stimulation sympathique l'augmente (effet chronotrope positif). Les catécholamines circulantes de la médullosurrénale augmentent également le rythme cardiaque.

Contrôle du volume d'éjection systolique

Le volume d'éjection systolique est contrôlé par deux mécanismes différents :

- contrôle *intrinsèque* de la force de contraction, qui est déterminé par le degré d'étirement des fibres myocardiques à la fin de la diastole ;
- contrôle *extrinsèque*, qui est déterminé par l'activité des nerfs autonomes et les niveaux circulants de diverses hormones.

Contrôle intrinsèque du volume d'éjection systolique : la relation de Frank-Starling

Otto Frank a montré que la relation fondamentale entre la longueur initiale du muscle squelettique et la force de contraction, abordée au chapitre 8, était également valide pour le muscle cardiaque. En effet, suite à un allongement initial accru, le muscle cardiaque répond avec une contraction plus forte. Lorsque le sang revient dans le cœur en diastole, il commence à remplir le ventricule de sorte que la pression intraventriculaire augmente progressivement (voir la courbe inférieure de la figure 28.13). Dans ce cas, les fibres myocardiques de la paroi ventriculaire sont étirées et placées sous un degré de tension appelé **précharge**. La force de la contraction ventriculaire suivante dépend de l'intensité de la précharge : dans le cœur normal, plus la précharge est importante, plus la contraction est forte et plus le volume d'éjection systolique est élevé (figures 28.13 et 28.14).

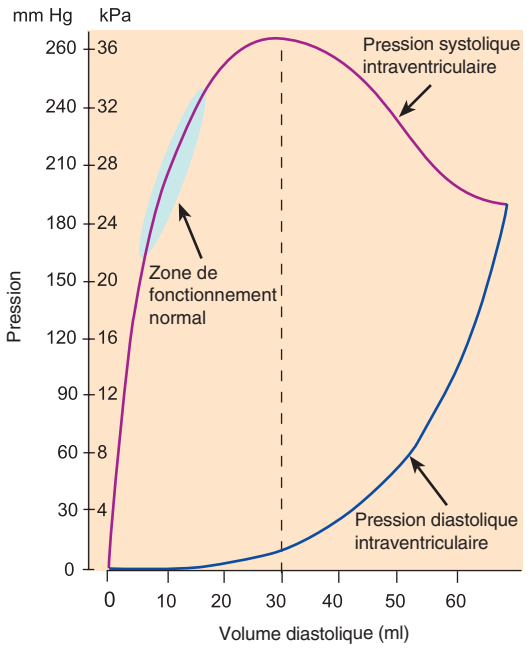


Figure 28.13 Relation entre le volume télédiastolique et la pression intraventriculaire dans un cœur de chien isolé (courbe inférieure). La courbe supérieure (rouge) montre la pression maximale générée pendant la systole. Noter que la pression systolique augmente progressivement jusqu'à ce que le volume diastolique dépasse 30 ml, puis diminue. (Redessiné d'après la fig. 3 de S.W. Patterson, H. Piper, E.H. Starling (1914) *Journal of Physiology* 48, 465–513.)

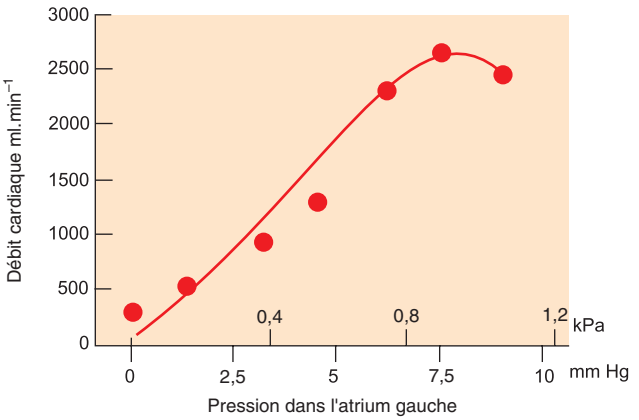


Figure 28.14 Relation entre la pression de remplissage et le volume d'éjection systolique dans une préparation cœur-poumon de chien isolé. On note une augmentation progressive du volume d'éjection systolique jusqu'à ce que la pression de remplissage dépasse 6 mmHg (0,8 kPa), après quoi le volume d'éjection commence à diminuer malgré l'augmentation de pression (comparer avec la courbe supérieure de la figure 28.13). (Dessiné d'après les données de S.W. Patterson, E.H. Starling (1914) *Journal of physiology* 48, 357–79.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Sur la base de cette observation, Starling a formulé sa loi du cœur (ou relation Frank-Starling) qui stipule que « l'énergie de contraction du ventricule est fonction de la longueur initiale des fibres musculaires constituant ses parois ». Dit simplement, cela signifie que, pendant la systole, le ventricule éjectera le volume de sang qui y est entré pendant la diastole. Par conséquent, *le cœur ajuste automatiquement son débit cardiaque à son retour veineux*. Cependant, comme le montrent les figures 28.13 et 28.14, lorsqu'un ventricule est trop distendu, la pression systolique et le volume systolique commencent à chuter lorsque le retour veineux augmente trop. Cela reflète l'apparition d'une insuffisance cardiaque (voir paragraphe 28.7).

La fonction la plus importante du mécanisme de Frank-Starling est d'équilibrer les débits des ventricules droit et gauche

Comme les côtés gauche et droit du cœur sont disposés comme deux pompes en série, il est crucial que le débit de chaque côté du cœur soit le même. Bien que des déséquilibres transitoires (sur quelques battements) puissent se produire, des déséquilibres plus prolongés, même très petits, se révéleront rapidement désastreux. Pour le démontrer, considérons une situation dans laquelle le débit du ventricule droit dépasse celui du ventricule gauche de seulement 1 %. Si le débit du ventricule gauche était de 5 $l.min^{-1}$, celui du ventricule droit serait alors de 5,05 $l.min^{-1}$. Après environ 30 minutes, le volume sanguin pulmonaire serait passé de son niveau normal d'environ 600 ml à environ 2,1 litres, tandis que le volume dans la circulation systémique serait passé de 3,9 litres à 2,4 litres. Il devient clair que si le débit des deux ventricules ne correspond pas, la distribution du sang entre les circulations pulmonaire et systémique est altérée avec des conséquences potentiellement graves, y compris l'insuffisance cardiaque et l'œdème pulmonaire (voir paragraphe 28.7).

Le mécanisme de Frank-Starling assure normalement une équivalence étroite entre le débit des deux ventricules. Si le débit du ventricule droit dépasse celui du gauche, après quelques battements, le volume de sang dans la circulation pulmonaire augmente légèrement et la pression dans les veines pulmonaires augmente. En conséquence, le retour veineux vers le côté gauche du cœur augmente, ce qui se traduit par un plus grand volume télédiastolique dans le ventricule gauche. Cela, à son tour, entraîne une augmentation de son volume d'éjection systolique par le mécanisme de Frank-Starling, rétablissant ainsi l'équilibre entre le débit des deux ventricules.

La pression dans l'aorte et le système artériel s'oppose à la pression générée par la contraction du ventricule gauche qui permet d'éjecter le sang dans l'aorte : elle représente la charge contre laquelle le cœur doit pomper le sang. Pour cette raison, on l'appelle la **postcharge**. Une augmentation soudaine de la postcharge n'entraîne qu'une chute transitoire du volume d'éjection systolique. Pourquoi le volume d'éjection se rétablit-il ? Comme la quantité de sang revenant de la circulation pulmonaire reste inchangée, à la fin de la diastole, le ventricule gauche est plus distendu qu'auparavant et la précharge est augmentée. (Le ventricule contient alors le volume télédiastolique normal plus la quantité excédentaire qui restait après la systole précédente du fait de la gêne à l'éjection.) La précharge accrue augmente la force avec laquelle le muscle ventriculaire se contracte (voir figure 28.13) et le volume d'éjection systolique normal est restauré.

Quels facteurs déterminent le volume télédiastolique des ventricules ?

D'après ce que l'on vient de voir, il devient clair que le volume télédiastolique (VTD), et donc le degré d'étirement des ventricules, est un déterminant important à la fois du débit cardiaque et du travail effectué par le cœur. Il est donc important de comprendre les facteurs qui affectent ce volume. Essentiellement, ils se répartissent en deux catégories : les facteurs affectant la pression à l'extérieur du cœur et ceux affectant la pression à l'intérieur du cœur.

La pression à l'extérieur du cœur est la **pression intrathoracique**. Celle-ci est affectée par l'amplitude et le rythme de la respiration (voir chapitre 33). Pendant l'inspiration, la contraction du diaphragme augmente le volume du thorax et diminue le volume de la cavité abdominale. Cela entraîne une chute de la pression dans le thorax et une augmentation de la pression dans la cavité abdominale. Cette différence de pression favorise l'écoulement du sang des veines abdominales vers les veines thoraciques et améliore ainsi le remplissage du ventricule droit.

La pression à l'intérieur du ventricule droit à la fin de la diastole atriale est égale à la pression dans les veines caves supérieure et inférieure à leur entrée dans le cœur. Elle est appelée **pression veineuse centrale** (PVC). La PVC est le facteur principal qui détermine le remplissage du ventricule droit. Il en résulte, du fait la relation Frank-Starling, que la PVC est également un déterminant important du débit cardiaque. La relation entre la PVC et le débit cardiaque est illustrée à la figure 28.15.

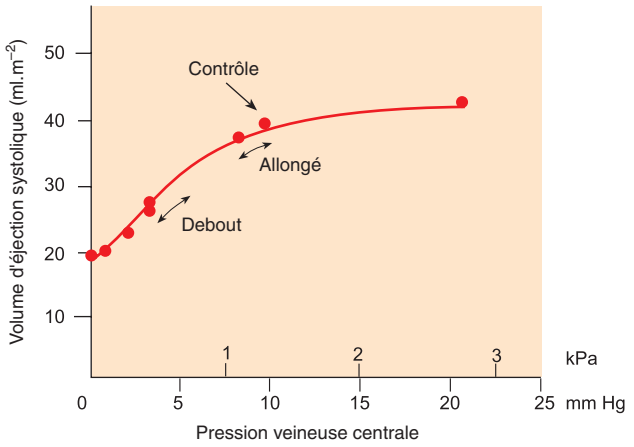


Figure 28.15 Relation entre le volume d'éjection systolique et la pression veineuse centrale chez l'homme. Le volume systolique est exprimé en tant qu'index d'éjection systolique (volume d'éjection systolique divisé par la surface corporelle) et la pression veineuse centrale (PVC) a été prise en tant que pression ventriculaire gauche télédiastolique. Les modifications de la PVC ont été obtenues par divers moyens : la réduction du volume sanguin est obtenue en prélevant du sang et en le réinjectant par la suite, l'augmentation du volume sanguin, à l'aide d'une perfusion de dextran. Une fois de plus, un maximum est atteint lorsque la PVC est d'environ 10 mmHg (1,2 kPa). Le volume d'éjection systolique est significativement plus sensible à la PVC en position verticale qu'en position allongée (en décubitus dorsal). (Redessiné d'après la fig. 4 de J.O. Parker, R.B. Case (1979) *Circulation* 60, 4–12.)

La PVC et le retour veineux sont influencés par divers facteurs, dont un certain nombre sont abordés plus en détail ci-après. Ceux-ci comprennent la gravité, la respiration (comme décrit ci-dessus), la pompe musculaire (la compression des veines profondes pendant l'exercice déplace le sang vers les veines centrales), le tonus veineux périphérique et le volume sanguin (tableau 28.1). Comme environ les deux tiers du volume sanguin total se situent dans les veines, qui sont très extensibles (on les appelle les vaisseaux capacitifs – voir chapitre 30), tout changement du tonus veineux ou du volume sanguin entraîne également des modifications du retour veineux et de la pression veineuse centrale. Une hémorragie, par exemple, diminue le volume sanguin, le retour veineux et la PVC. Par conséquent, le débit cardiaque diminue. En revanche, une forte activation sympathique provoque une veinoconstriction, une augmentation du retour veineux et une augmentation du débit cardiaque.

Résumé

Le volume d'éjection systolique est contrôlé par des mécanismes intrinsèques et extrinsèques. Le contrôle intrinsèque est exprimé par la loi de Frank-Starling du cœur, qui stipule que « l'énergie de contraction du ventricule est une fonction de la longueur initiale des fibres musculaires contenues dans ses parois », dont le degré d'étirement est déterminé par le retour veineux. Sur toute période prolongée, le débit de sang sortant du cœur est égal au retour veineux.

Contrôle extrinsèque du volume d'éjection systolique – la modulation de la contractilité myocardique par le système nerveux sympathique

L'énergie contractile (c'est-à-dire la force de contraction) du muscle cardiaque peut être modifiée par des facteurs autres que la longueur initiale de repos des fibres. Un changement dans l'énergie contractile qui est causé par de tels facteurs extrinsèques est appelé changement de l'**état inotrope** du myocarde. Celui-ci est indépendant de la longueur initiale des fibres musculaires cardiaques (voir chapitre 8). C'est souvent appelé, peut-être un peu à tort, un changement de contractilité. L'activation des nerfs sympathiques qui innervent le cœur ou une élévation des concentrations circulantes d'adrénaline et de noradrénaline entraîne un **effet inotrope positif** : augmentation de la force de contraction des ventricules lors de la systole. Cet effet est illustré dans la figure 28.16. Un effet inotrope positif entraîne une vidange plus complète des ventricules et une augmentation de la pression systolique, ce qui entraîne une augmentation du travail d'éjection (figure 28.17). Plus le degré de stimulation sympathique est

Tableau 28.1 Facteurs contrôlant le retour veineux

Pression à l'extrémité veineuse des capillaires
Pression atriale droite (pression veineuse centrale)
Volume sanguin total
Tonus veineux
Pompe musculaire squelettique
Cycle respiratoire
Pression intra-abdominale
État inotrope du cœur
Descente de l'anneau fibreux atrioventriculaire, favorisant l'arrivée du sang dans les atriums pendant la systole ventriculaire
Effet d'aspiration des ventricules pendant qu'ils se relâchent en diastole, attirant le sang dans le cœur

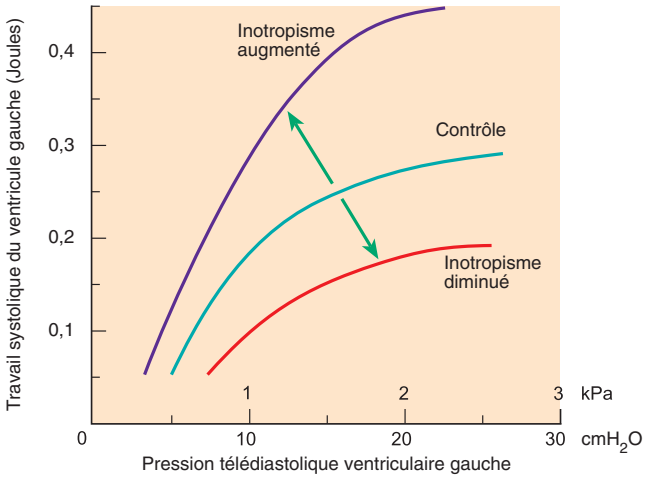


Figure 28.16 Schéma des effets inotropes positifs et négatifs sur la relation entre le travail d'éjection systolique et la pression télédiastolique gauche. La ligne mauve indique une augmentation de l'état inotrope du myocarde, ce qui se traduit par une augmentation du travail d'éjection pour une pression télédiastolique donnée. La ligne rouge montre une diminution de l'état inotrope et une chute correspondante du travail d'éjection.

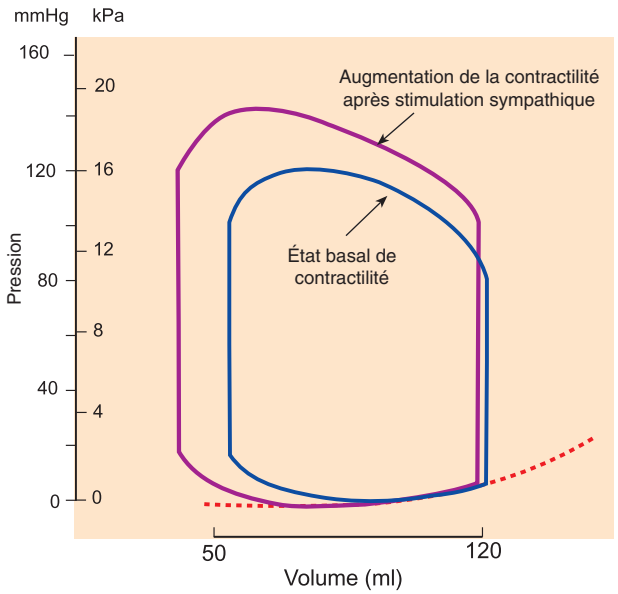


Figure 28.17 Schéma de l'augmentation du travail d'éjection qui suit une augmentation de la contractilité (effet inotrope positif) du ventricule gauche. Noter que le volume d'éjection systolique et la pression systolique sont augmentés. Dans ce cas, l'augmentation du volume systolique réduit le volume télésystolique d'un peu plus de 50 ml à près de 45 ml.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

grand, plus l'augmentation du travail d'éjection est importante. En même temps que l'augmentation de la contractilité, l'activité sympathique raccourcit la durée de la systole – l'effet lusitrope mentionné plus haut. Bien que cela n'affecte pas le volume d'éjection (parce que la force de contraction est augmentée), cela aide à compenser la réduction du temps disponible pour le remplissage diastolique. Sans cette accélération de la systole, le remplissage du cœur pourrait être compromis par l'augmentation de la fréquence cardiaque.

Autres agents inotropes positifs circulants

Bien que les catécholamines, en particulier l'adrénaline, soient de loin les agents inotropes positifs les plus puissants agissant sur le cœur, d'autres substances circulant dans le sang peuvent également exercer des effets inotropes positifs sur le muscle cardiaque : l'angiotensine II, les ions calcium, le glucagon, l'insuline, la thyroxine et certains agents tels que la caféine, la théophylline et la digoxine, glycoside cardiaque.

Beaucoup de ces agents inotropes positifs agissent par leurs actions sur la voie de l'AMPc-protéine kinase. Les catécholamines activent les récepteurs β_1-adrénergiques pour augmenter la concentration d'AMPc intracellulaire, ce qui conduit à la phosphorylation des canaux calciques de type L par la protéine kinase A. Cette phosphorylation prolonge le temps d'ouverture des canaux, entraînant un afflux de calcium accru pendant le potentiel d'action et une plus forte contraction. L'angiotensine II exerce ses effets en grande partie en augmentant la sécrétion de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques, tandis que la caféine et la théophylline inhibent la phosphodiestérase et ralentissent ainsi l'inactivation enzymatique de l'AMPc. La digoxine a un mode d'action assez différent. Elle inhibe la pompe Na^+/K^+ dans la membrane plasmique et provoque une augmentation du sodium intracellulaire. Comme l'extrusion de calcium des myocytes cardiaques dépend largement de l'échange Na^+/Ca^{2+}, il se produit une diminution de l'extrusion du calcium et une augmentation de la séquestration du calcium par le réticulum sarcoplasmique. Ainsi, le stock intracellulaire disponible de calcium augmente, et plus de calcium est libéré par chaque potentiel d'action, résultant en une contraction plus puissante.

Agents inotropes négatifs

Les substances qui réduisent la force avec laquelle le cœur se contracte sont appelées agents inotropes négatifs. Comme il n'y a pratiquement pas d'innervation parasympathique sur le myocarde ventriculaire chez l'homme, l'activation parasympathique n'a pas d'effet direct sur l'état inotrope des ventricules. Cependant, les antagonistes des récepteurs β tels que le propranolol, les inhibiteurs des canaux calciques tels que le vérapamil et de nombreux anesthésiques généraux incluant les barbituriques et certains agents volatils sont des agents inotropes négatifs. Un pH sanguin bas (acidose) a également un effet inotrope négatif.

Variation du débit cardiaque dans le cœur normal et dénervé

Le débit cardiaque est le produit de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique. La fréquence cardiaque peut augmenter d'environ 70 bpm au repos jusqu'à 200 bpm pendant un exercice intense. Le volume d'éjection systolique est normalement d'environ 70 ml, mais il peut aussi augmenter pendant l'exercice. En conséquence, le débit cardiaque peut varier de 5 $l.min^{-1}$ au repos jusqu'à environ 25 $l.min^{-1}$ lors d'un exercice intense. Chez les sportifs entraînés, la gamme est beaucoup plus large. La fréquence cardiaque au repos peut être aussi basse que 40 à 50 bpm, alors que le volume d'éjection systolique est d'environ 120 ml, et le débit cardiaque de ces individus peut dépasser 35 $l.min^{-1}$ à l'exercice maximal. Les effets des terminaisons nerveuses sympathiques et parasympathiques du système nerveux autonome sur le débit cardiaque sont résumés dans la figure 28.18.

Les patients transplantés cardiaques sont capables d'augmenter leur débit cardiaque pour répondre aux exigences d'un exercice intense presque aussi efficacement que les personnes saines, malgré le manque d'innervation sympathique du cœur lui-même. Une partie de cette augmentation de la fréquence cardiaque est due aux effets sympathiques de l'adrénaline et de la noradrénaline libérés par la médullosurrénale, mais dans une large mesure, l'augmentation du débit cardiaque reflète la capacité du muscle cardiaque de se contracter plus fortement lorsqu'il est étiré (c'est-à-dire par le contrôle intrinsèque du volume d'éjection systolique).

Résumé

Le contrôle extrinsèque du volume d'éjection systolique est principalement dû à l'activité des nerfs sympathiques cardiaques et des catécholamines circulantes. L'augmentation de l'activité sympathique augmente la force de contraction pendant la systole pour un volume télédiastolique donné (effet inotrope positif). Il n'y a pas d'innervation parasympathique significative des ventricules chez l'homme.

28.7 Insuffisance cardiaque

L'**insuffisance cardiaque** se produit lorsque le cœur est incapable de pomper suffisamment de sang à des pressions de remplissage normales pour répondre aux demandes métaboliques du corps. Ce défaut de fonction peut impliquer l'un des deux ventricules individuellement, ou les deux ventricules gauche et droit simultanément. Les personnes atteintes d'insuffisance cardiaque sont incapables de faire de l'exercice normalement et se plaignent d'une fatigue excessive parce que leur débit cardiaque n'augmente pas proportionnellement au travail effectué, comme ce serait le cas chez une personne en bonne santé.

L'insuffisance cardiaque se produit pour diverses raisons. La contractilité myocardique peut être altérée, le cœur peut ne pas se remplir efficacement, ou il peut ne pas être capable de pomper efficacement. Ces déficiences sont dites d'origine cardiaque. De plus, la précharge ou la postcharge peuvent devenir excessives et entraîner une dilatation exagérée des ventricules. Dans ce cas, la déficience est dite extracardiaque.

Insuffisance cardiaque d'origine cardiaque

Altération de la contractilité myocardique

Une perte de masse musculaire saine peut se produire si le myocarde subit une hypoxie ou une ischémie en raison d'une diminution de l'apport sanguin normal (par exemple suite à une

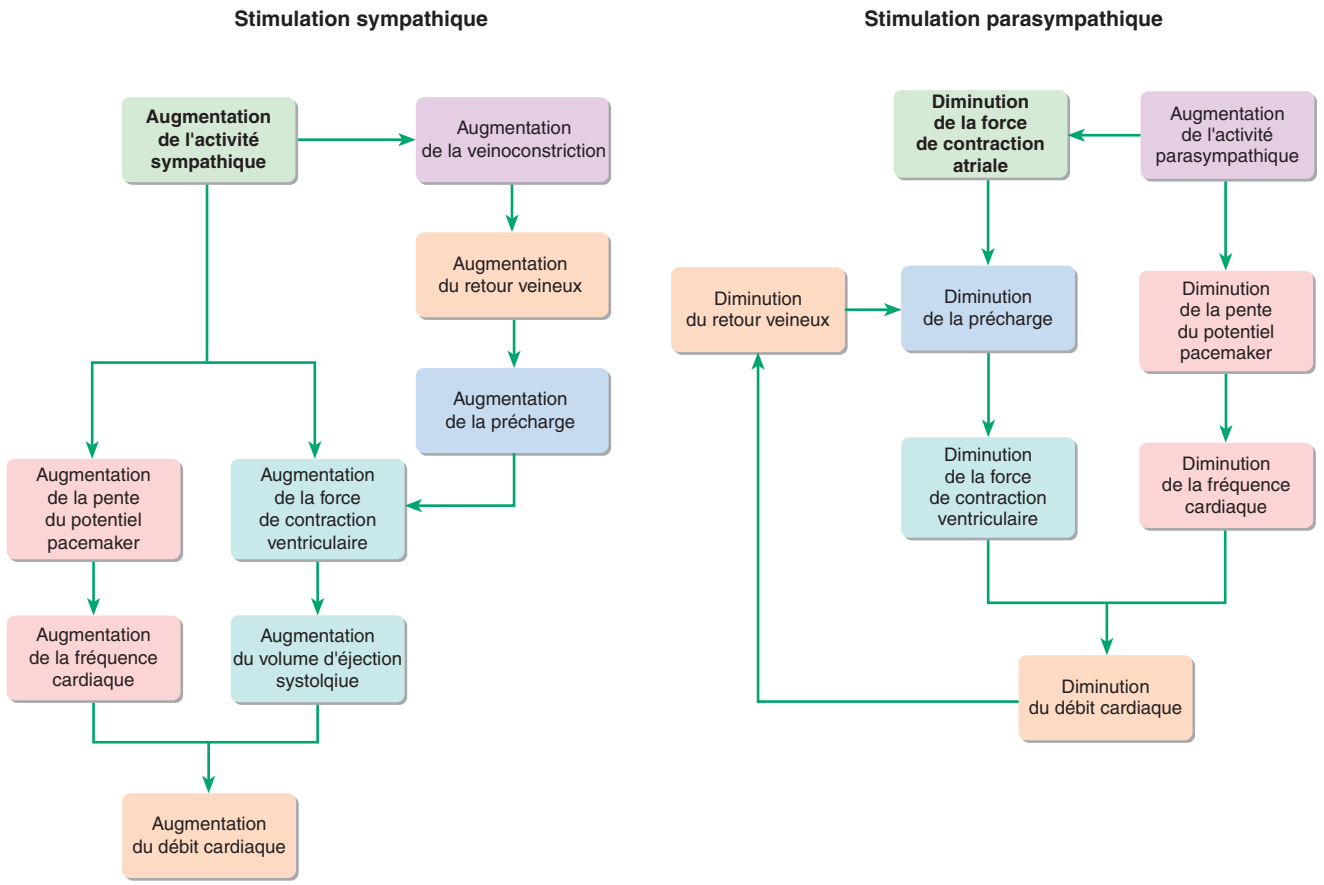


Figure 28.18 Organigramme illustrant les effets de l'activation sympathique et parasympathique sur le débit cardiaque.

thrombose coronarienne – une « crise cardiaque »). La perte de masse musculaire saine est appelée **infarctus du myocarde**. La perte de myocarde dans d'autres formes de myopathie cardiaque entraîne également une diminution de la contractilité. L'inflammation du muscle cardiaque, appelée **myocardite**, altère également la performance contractile du cœur. Dans toutes ces situations, la performance cardiaque diminue proportionnellement à l'étendue de la lésion.

Défaut de remplissage ou de vidange du cœur

Une altération du remplissage ou de la vidange du cœur est observée dans diverses affections. Dans la fibrillation auriculaire, les ventricules ne se remplissent pas complètement et le débit cardiaque diminue. La diminution de l'ouverture de la valve dans la sténose mitrale empêche le remplissage normal du ventricule gauche. Si la membrane entourant le cœur est le siège d'une inflammation (**péricardite**), elle devient plus rigide, ce qui empêche l'expansion normale des ventricules pendant le remplissage et réduit le volume télédiastolique. Cette pathologie est aggravée si l'inflammation est suivie d'une accumulation de liquide dans l'espace entourant le cœur (le sac péricardique), car la pression à l'extérieur du cœur augmente. Cela empêche le bon remplissage des ventricules pendant la diastole, entraînant une chute du débit cardiaque et une augmentation de la pression jugulaire. Cette affection est appelée **tamponnade cardiaque**. La vidange des ventricules est compromise dans la sténose aortique (rétrécissement de la valve aortique) et dans la régurgitation mitrale (où une partie du sang dans le ventricule gauche pénètre à nouveau dans l'atrium gauche au lieu de l'aorte).

Insuffisance cardiaque due à des facteurs extracardiaques

Précharge augmentée

La précharge est la tension qui existe dans les parois du cœur à la suite du remplissage diastolique. Elle est donc déterminée par la pression télédiastolique. La précharge peut devenir excessivement élevée en raison d'une insuffisance rénale (dans laquelle il y a une augmentation du volume sanguin due à la rétention de sodium et d'eau). Elle peut également augmenter en raison d'une régurgitation valvulaire ou d'un infarctus du myocarde, comme indiqué ci-dessus. Le cœur effectue plus de travail (c'est-à-dire qu'il est moins efficace) lorsqu'il pompe un volume de sang donné à partir de ventricules dilatés. En conséquence, les artères coronaires peuvent devenir incapables de fournir suffisamment d'oxygène pour répondre aux besoins du cœur (ischémie myocardique) et l'insuffisance cardiaque initiale est exacerbée.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Postcharge augmentée

La postcharge est la pression dans l'aorte pendant la période où la valve aortique est ouverte. C'est la charge que le cœur doit vaincre pour pomper le sang du ventricule gauche dans l'aorte et à travers le système vasculaire. La postcharge est déterminée par le tonus vasculaire et augmente lorsque la pression artérielle augmente. Chaque fois que la postcharge est augmentée, le travail du cœur est augmenté pour un volume d'éjection systolique donné (voir figure 28.9b). Comme lors d'une précharge accrue, les artères coronaires peuvent s'avérer incapables de fournir suffisamment d'oxygène pour répondre aux exigences du cœur. La postcharge est élevée de façon chronique chez les patients hypertendus et chez les patients présentant une sténose aortique.

Insuffisance cardiaque aiguë

Considérons le cas où un caillot sanguin obstrue l'une des artères coronaires alimentant le cœur gauche (thrombose coronaire). La chute de l'apport sanguin prive d'oxygène la région affectée et empêche ainsi la contraction normale de cette région du myocarde. Par conséquent, le ventricule gauche ne peut pas pomper le sang qu'il contient aussi efficacement qu'il le devrait (insuffisance cardiaque gauche). Les premiers effets sont une chute du débit cardiaque et de la pression artérielle. Ces altérations sont suivies de divers mécanismes compensatoires qui agissent pour tenter de rétablir le débit cardiaque (figure 28.19).

La chute de la pression artérielle entraîne la décharge des barorécepteurs artériels (les capteurs qui détectent les variations de pression artérielle), provoquant une augmentation réflexe de la stimulation sympathique du cœur et des vaisseaux sanguins (voir paragraphe 28.6). La sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline par la médullosurrénale est également augmentée. En même temps, le tonus vagal est inhibé. En conséquence, la fréquence cardiaque augmente. Cet effet est conforté par une augmentation de la contractilité de la partie du myocarde qui est encore perfusée normalement. Par ces deux mécanismes, le débit cardiaque augmente, bien qu'il puisse rester inférieur à la normale. Le tonus sympathique vasculaire accru conduit à une résistance périphérique accrue qui agit pour maintenir la pression sanguine et la perfusion cérébrale.

Ces modifications surviennent dans les 30 secondes qui suivent l'apparition de la thrombose coronarienne et provoquent les symptômes caractéristiques d'une crise cardiaque : tachycardie, pâleur (résultant de la vasoconstriction des vaisseaux cutanés) et transpiration (« sueur froide »). Celles-ci sont accompagnées de fortes douleurs dans la poitrine qui peuvent irradier vers le bras gauche (**angine de poitrine**).

La veinoconstriction qui se produit en réponse à l'augmentation du tonus sympathique conduit à une mobilisation du sang dans les veines et à une augmentation du retour veineux vers le cœur droit qui, n'étant pas affecté, augmente son volume d'éjection systolique et son débit de sang vers la circulation pulmonaire. Chez un sujet sain, cela conduirait à une augmentation rapide du débit du ventricule gauche par le mécanisme de Frank-Starling. Dans la situation actuelle, la fonction du ventricule gauche a été altérée par la perte d'une partie de la masse musculaire active de sorte que le ventricule gauche est incapable de répondre normalement à l'augmentation du retour veineux. En conséquence, à la fois le volume télédiastolique et la pression télédiastolique du ventricule gauche augmentent (augmentation de la précharge). À moins que les lésions myocardiques soient si importantes que le ventricule ne

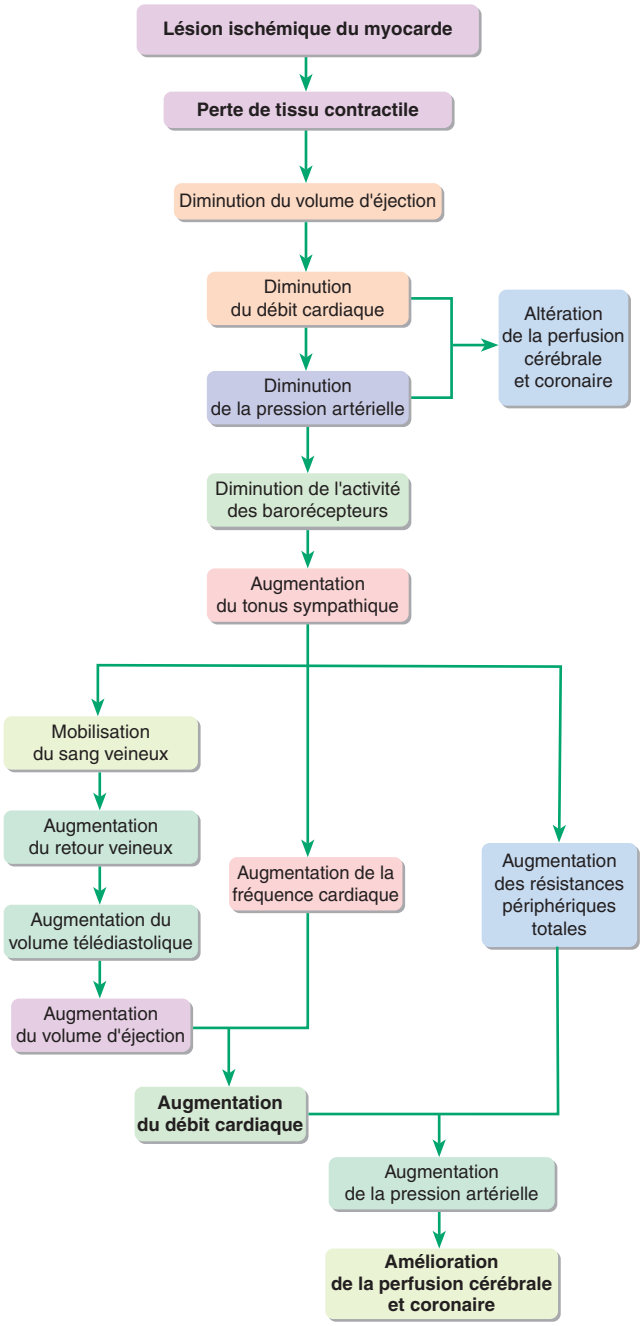


Figure 28.19 Organigramme des modifications circulatoires compensatoires qui suivent l'occlusion de l'une des branches de l'artère coronaire gauche. Noter que l'augmentation du débit cardiaque après compensation a un coût métabolique et que l'apport en oxygène sera limité par la coronaropathie. En conséquence, toute nouvelle augmentation de débit cardiaque risque d'être sévèrement limitée (voir le texte pour plus de détails).

puisse pas répondre (auquel cas la mort suit rapidement), l'augmentation de la précharge entraîne finalement une augmentation du débit du ventricule gauche de sorte qu'il équilibre celui du ventricule droit.

Insuffisance cardiaque chronique compensée

Les paragraphes précédents ont abordé des mécanismes de base qui agissent pour rétablir le débit cardiaque suite à une thrombose coronarienne. Dans l'insuffisance cardiaque chronique, ces mêmes mécanismes agissent pour compenser le faible débit cardiaque qui résulte d'une lésion ischémique du myocarde, d'une insuffisance valvulaire ou d'une hypertension chronique. Cela peut conduire à un état relativement stable dans lequel le patient peut à peine être conscient de la situation jusqu'à ce qu'il entreprenne un exercice, auquel cas la dyspnée et la fatigue s'installent rapidement. Néanmoins, dans tous les cas d'insuffisance cardiaque, il existe une augmentation de la pression télédiastolique nécessaire pour fournir un volume d'éjection systolique donné, comme le montrent les courbes de fonction ventriculaire de la figure 28.20.

En cas d'insuffisance cardiaque, le débit cardiaque est détourné de la peau et des organes viscéraux en faveur du cœur, du cerveau et des muscles squelettiques. La réduction du débit sanguin rénal a des conséquences profondes : suite à la vasoconstriction des artérioles afférentes, se produit une augmentation de la sécrétion de rénine conduisant à des concentrations élevées d'angiotensine II (voir chapitre 39). Cette hormone a deux effets importants : c'est un puissant vasoconstricteur et elle stimule la sécrétion d'aldostérone à partir du cortex surrénalien. Le faible taux de filtration glomérulaire provoqué par la constriction des artérioles afférentes, couplé à la rétention de sodium accrue provoquée par les niveaux élevés d'aldostérone, conduit à une rétention de liquide accrue et à une expansion du volume plasmatique. À la suite d'une hémorragie sévère, des mécanismes compensatoires similaires agissent pour rétablir le débit cardiaque (voir chapitre 40) mais, dans ce cas, la pression télédiastolique n'est pas élevée.

Œdème en cas d'insuffisance cardiaque

Dans l'insuffisance cardiaque chronique, le volume plasmatique est augmenté en raison de la rétention d'eau. Cela abaisse la pression oncotique et augmente la pression capillaire de sorte que les **forces de Starling** favorisent de plus en plus la filtration hors des vaisseaux. En conséquence, le liquide s'accumule dans les tissus et forme de l'œdème. L'œdème peut être plus marqué dans les membres ou dans les poumons, selon le côté du cœur qui est le plus touché.

Dans l'insuffisance cardiaque droite, l'augmentation de la pression capillaire entraîne un œdème à la périphérie. Cela est le plus visible dans les chevilles. Dans l'insuffisance cardiaque gauche aiguë (la forme la plus courante de cardiopathie ischémique), se produit une augmentation de la pression dans l'atrium gauche et

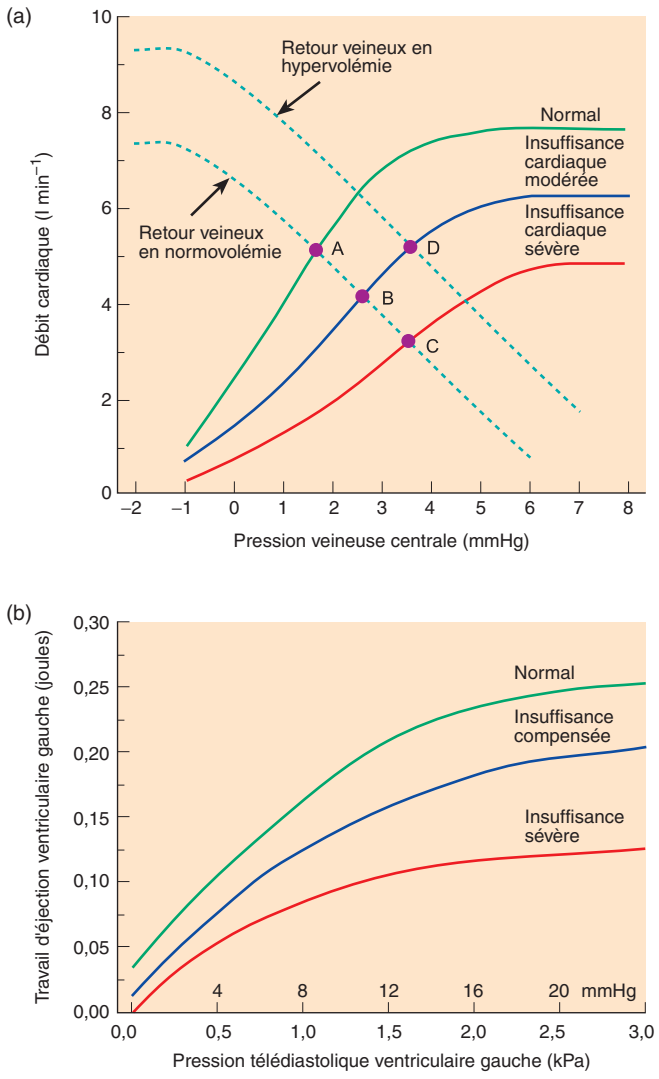


Figure 28.20 (a) Relation entre la pression veineuse centrale (PVC) et le débit cardiaque pour le cœur normal, lors d'une insuffisance cardiaque modérée et d'une insuffisance cardiaque sévère. En cas de normovolémie (volume sanguin normal), un débit cardiaque de 5 l.min^{-1} est atteint lorsque la PVC est inférieure à 0,25 kPa (2 mmHg) (point A). En cas d'insuffisance cardiaque, une PVC plus élevée est nécessaire pour maintenir un débit cardiaque plus faible comme indiqué aux points B et C. Dans l'insuffisance cardiaque chronique, il y a hypervolémie (expansion du volume sanguin) et le débit cardiaque normal au repos est atteint seulement avec une PVC de 0,5 kPa (4 mmHg), comme indiqué au point D. (b) Relation entre le travail d'éjection ventriculaire gauche et la pression ventriculaire télédiastolique gauche pour un cœur normal, en cas d'insuffisance aiguë sévère et en insuffisance compensée. (La pression télédiastolique est directement liée au volume télédiastolique – voir figure 28.13.) Noter que, dans l'insuffisance cardiaque, la courbe de fonction est aplatie de sorte qu'une pression télédiastolique plus élevée est requise pour un niveau donné de travail d'éjection. De plus, la capacité globale du cœur d'effectuer un travail devient sévèrement limitée. (D'après A.C. Guyton, C.E. Jones, T.G. Coleman (1973) *Circulatory physiology : output and regulation*, Saunders, Philadelphia.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

les vaisseaux pulmonaires. La pression élevée dans les veines pulmonaires provoque leur engorgement et une augmentation en amont dans les capillaires pulmonaires. La pression accrue dans les capillaires pulmonaires conduit à un plus grand transfert de liquide dans l'interstitium pulmonaire et finalement à de l'œdème alvéolaire pulmonaire. Dans cette situation, la capacité de diffusion de l'oxygène dans poumons sera altérée, aggravant encore les effets du faible débit cardiaque. Un cercle vicieux peut se développer, menant à la mort (figure 28.21).

Principes du traitement

Puisque le principal problème de l'insuffisance cardiaque est l'incapacité du cœur de pomper suffisamment de sang pour répondre aux besoins de la circulation (encadré 28.3), la première exigence est de minimiser les exigences de la circulation. Cela peut être réalisé par le repos. Après une thrombose coronaire légère, les mécanismes compensatoires physiologiques aident à maintenir un débit cardiaque et une pression sanguine adéquats. Au cours des mois qui suivent, le muscle cardiaque restant s'hypertrophie et on note une augmentation de la vascularisation des zones du myocarde devenues hypoxiques à la suite de l'occlusion initiale de certains vaisseaux coronaires. Ces adaptations améliorent la contractilité du cœur et finalement un mode de vie normal peut être repris.

En cas d'insuffisance cardiaque sévère, la situation est plus compliquée et le traitement a trois objectifs.

1. réduire le travail du cœur. Cela peut être réalisé par le repos, comme déjà mentionné ;
2. réduire le volume sanguin circulant et la dilatation cardiaque qui en résulte. Cela peut être réalisé par l'administration de diurétiques tels que le furosémide ;
3. améliorer la contractilité myocardique – par l'administration de médicaments qui ont un effet inotrope positif sur le myocarde ; par exemple les glycosides cardiaques (digoxine ou ouabaïne) et les agonistes des récepteurs β_1-adrénergiques tels que la dobutamine.

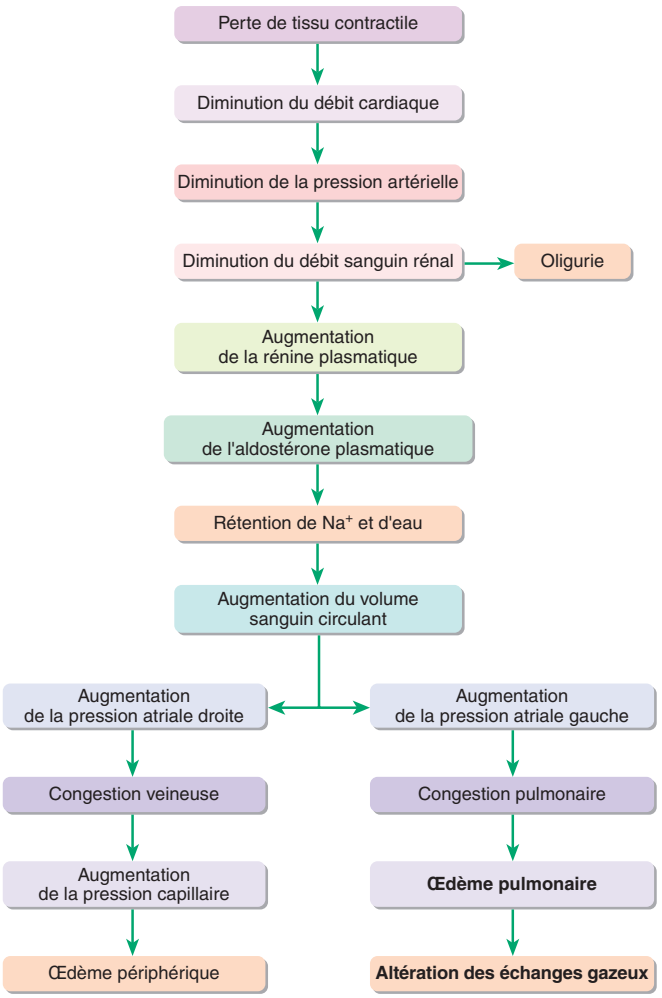


Figure 28.21 Organigramme montrant la séquence des événements qui causent un œdème au cours de l'insuffisance cardiaque chronique. Lorsqu'il y a œdème pulmonaire, il est nécessaire d'augmenter le débit sanguin pulmonaire, ce qui augmente le travail du cœur. Cela mène à un cercle vicieux qui peut entraîner la mort, à moins que la cause sous-jacente soit traitée.

Résumé

L'insuffisance cardiaque se produit lorsque le cœur est incapable de pomper suffisamment de sang à des pressions de remplissage normales pour répondre aux demandes métaboliques du corps. Ce défaut peut impliquer l'un des deux ventricules seuls ou les deux ventricules gauche et droit simultanément. Il peut résulter d'une lésion ischémique du myocarde entraînant une perte de la contractilité, de l'insuffisance ou du rétrécissement des valves cardiaques entraînant une augmentation de la précharge, ou d'une résistance périphérique excessive entraînant une postcharge accrue. Lorsque l'insuffisance cardiaque survient, l'activité sympathique augmente, entraînant une augmentation de la fréquence cardiaque, de la contractilité du myocarde non lésé, et une vasoconstriction généralisée. L'augmentation du retour veineux conduit à un plus grand volume télédiastolique et à la restauration du volume d'éjection systolique par le mécanisme de Frank-Starling. Ces modifications aident à compenser la réduction du débit cardiaque.

Encadré 28.3 Classification de l'insuffisance cardiaque

Pour orienter le traitement des patients ayant des antécédents de maladie cardiaque, l'insuffisance cardiaque peut être classée en fonction de la capacité fonctionnelle résiduelle. Cette idée a été proposée par la New York Heart Association en 1928 et a depuis été révisée à plusieurs reprises. Les principales caractéristiques de la classification la plus récente sont résumées ci-dessous.

Capacité fonctionnelle

- Classe I. Patients ayant des antécédents de maladie cardiaque mais ayant suffisamment récupéré pour entreprendre une activité physique normale ne causant pas de fatigue excessive, de palpitations, d'essoufflement (dyspnée) ou de douleur thoracique.
- Classe II. Patients qui sont à l'aise au repos, mais chez qui la capacité d'entreprendre une activité physique est légèrement limitée. Une activité physique habituelle entraîne de la fatigue, des palpitations, de l'essoufflement ou des douleurs thoraciques.
- Classe III. Patients qui sont à l'aise au repos mais qui sont très limités dans la quantité d'activité physique qu'ils peuvent entreprendre. Une activité physique mineure entraîne de la fatigue, des palpitations, de l'essoufflement ou des douleurs thoraciques.
- Classe IV. Patients qui ne peuvent pas entreprendre d'activité physique sans gêne. Les symptômes d'insuffisance cardiaque ou de douleur thoracique peuvent être présents même au repos. L'inconfort augmente avec l'activité physique.

Évaluation objective

A. Aucune preuve objective de maladie cardiovasculaire.

B. Preuve objective de maladie cardiovasculaire.

C. Preuve objective de maladie cardiovasculaire modérément sévère.

D. Preuve objective d'une maladie cardiovasculaire sévère.

Ces deux classifications sont combinées pour fournir une description clinique concise. Par exemple, un patient qui est à l'aise au repos, mais qui est rapidement fatigué lorsqu'il fait un exercice habituel et qui présente une obstruction grave d'une artère coronaire majeure, est classé comme capacité fonctionnelle II, évaluation objective D.

Liste des termes et concepts clés

Origine de la rythmicité cardiaque

- Le cœur bat spontanément et a une fréquence propre indépendante de toute influence nerveuse extrinsèque.
- L'excitation est initiée par le potentiel pacemaker généré par un groupe de cellules spécialisées dans le nœud sino-atrial (SA).
- Les potentiels d'action initiés par le nœud SA sont ensuite transmis dans l'ensemble du cœur.
- Dans les ventricules, les potentiels d'action se dirigent rapidement du nœud atrioventriculaire (AV) vers le faisceau de His et ses branches. À leur tour, les fibres des branches du faisceau de His excitent les fibres de Purkinje, qui excitent à leur tour les myocytes cardiaques.
- Les potentiels d'action diffèrent selon les parties du cœur. Ceux enregistrés dans les atriums, dans les ventricules et dans le système de conduction ont un profil ascendant rapide suivi d'une phase en plateau prolongée.
- La phase en plateau permet au potentiel d'action de durer presque aussi longtemps que la contraction de la cellule et que l'excitation du myocarde sont unidirectionnelles.

Cycle cardiaque

- L'alternance contraction/relaxation du muscle cardiaque est appelée cycle cardiaque.
- Le cycle cardiaque comprend deux phases : la diastole et la systole.
- En diastole, les cavités du cœur se relâchent et se remplissent de sang qui est ensuite pompé dans la circulation pendant la systole.
- La quantité totale de sang remplissant les ventricules à la fin de la diastole est appelée volume télédiastolique (VTD).
- Environ deux tiers du sang contenu dans les ventricules à la fin de la diastole sont éjectés pendant la systole.
- Le volume éjecté par chaque ventricule à chaque systole est appelé volume d'éjection systolique et le volume restant dans les ventricules à la fin de la systole est appelé volume télésystolique.
- Le travail effectué par le cœur pendant chaque battement est appelé le travail d'éjection systolique.

Bruits du cœur

- Pendant le cycle cardiaque, divers sons peuvent être entendus à l'aide d'un stéthoscope appliqué sur la poitrine. Cela s'appelle l'auscultation.
- Le premier bruit du cœur (B1) se produit lorsque les valves atrio-ventriculaires (AV) se ferment, et le deuxième bruit du cœur (B2) est causé par la fermeture des valves sigmoïdes pulmonaire et aortique.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- Deux autres bruits cardiaques peuvent parfois être entendus chez des sujets normaux, les troisième et quatrième bruits du cœur.
- Dans diverses maladies cardiaques, le flux de sang peut devenir très turbulent et les vibrations qui en résultent donnent lieu à des bruits cardiaques anormaux appelés souffles.
- Les souffles sont souvent dus à des anomalies des valves cardiaques du cœur gauche.
- Si une valve ne se ferme pas complètement, elle permet une régurgitation de sang. Ce défaut est appelé insuffisance valvulaire.
- A contrario, une valve peut être rétrécie de sorte qu'une pression anormalement élevée est nécessaire pour faire passer le sang à travers elle. Ce défaut est appelé sténose valvulaire.

Mesure du débit cardiaque

- Le débit cardiaque est le volume de sang pompé chaque minute par l'un ou l'autre ventricule.
- Le débit cardiaque est le produit de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique et est d'environ 5 $l.min^{-1}$ chez un homme adulte au repos.
- Le débit cardiaque de repos dépend de la taille et du sexe de chaque individu.
- Le débit cardiaque varie en fonction des besoins métaboliques du corps.
- Diverses méthodes sont utilisées pour mesurer le débit cardiaque, y compris les techniques de dilution d'indicateurs, l'échographie et les méthodes fondées sur le principe de Fick.

Contrôle de la fréquence cardiaque

- La fréquence cardiaque est régie par l'influence des nerfs autonomes sur le taux de décharge des cellules pacemaker du nœud sino-atrial.
- Les facteurs qui modulent la fréquence cardiaque sont appelés facteurs chronotropes.
- La stimulation parasympathique ralentit le rythme cardiaque (chronotrope négatif), tandis que la stimulation sympathique l'augmente (chronotrope positif).
- Les catécholamines circulantes de la médullosurrénale augmentent également la fréquence cardiaque.
- Les effets de la stimulation sympathique sont relayés par les récepteurs β_1-adrénergiques.

Contrôle du volume d'éjection systolique

- Le volume d'éjection systolique est contrôlé par des mécanismes intrinsèques au cœur et par les nerfs et les hormones (facteurs extrinsèques).
- Le contrôle intrinsèque est exprimé par la loi du cœur de Starling qui stipule que « l'énergie de contraction du ventricule est fonction de la longueur initiale des fibres musculaires constituant ses parois ».
- Le degré d'étirement des fibres est déterminé par le retour veineux. C'est ce qu'on appelle la précharge.
- La pression que le cœur doit vaincre en systole s'appelle la postcharge. Pour le cœur gauche, c'est la pression aortique.
- Sur toute période prolongée, le débit de sortie du cœur normal correspond au débit du retour veineux.
- Le contrôle extrinsèque du volume d'éjection systolique est lié aux modifications de la force de contraction. Il s'agit d'une modification de l'état inotrope du cœur.
- L'augmentation de l'activité sympathique augmente la force de contraction pendant la systole pour un volume télédiastolique donné (effet inotrope positif).
- Alors que l'innervation parasympathique n'a pas d'effet direct sur l'état inotrope des ventricules, il existe des agents inotropes négatifs, dont les antagonistes des récepteurs β-adrénergiques, les inhibiteurs calciques et de nombreux anesthésiques généraux.

Insuffisance cardiaque

- L'insuffisance cardiaque survient lorsque le cœur est incapable de pomper suffisamment de sang à des pressions de remplissage normales pour répondre aux demandes métaboliques du corps.
- L'insuffisance cardiaque a de nombreuses causes, y compris des lésions ischémiques du muscle cardiaque, l'insuffisance ou le rétrécissement des valves cardiaques entraînant une augmentation de la précharge, ou une résistance périphérique excessive entraînant une augmentation de la postcharge.
- L'insuffisance cardiaque modérée peut être compensée par une activité sympathique accrue, entraînant une augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité du myocarde non lésé. Cela s'accompagne d'une vasoconstriction généralisée et d'un retour veineux accru.

Lectures recommandées

Boustani, F., 2017. L'essentiel en cardiologie, 2e éd. Sauramps Médical, Montpellier.

Drake, R.L., 2017. Gray's atlas d'anatomie humaine. Elsevier Masson, Paris.

Drake, R.L., 2018. Gray's anatomie : les fondamentaux. Elsevier Masson, Paris.

Lacour, B., Belon, J.-P., 2016. Physiologie humaine. Elsevier Masson, Paris.

Levick, J.R., 2010. An introduction to cardiovascular physiology, 5th edn. Hodder Arnold, London.

Lilly, L.S., 2015. Braunwald's heart disease review and assessment, 10th ed. Saunders-Elsevier.

Lullmann, H., 2016. Atlas de poche de pharmacologie, 5e éd. Flammarion Médecine Sciences Publications, Paris.
Martin, C., Riou, B., Vallet, B., 2017. Physiologie humaine appliquée, 2e éd. Arnette, Paris.
Rang, H.P., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G., 2015. Pharmacology, 8th edn. Churchill-Livingstone, Edinburgh. Chapter 21.
Wheater, P.R., 2015. Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Articles de revue

Bers, D.M., 2008. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. Annual Review of Physiology **70**, 23–49.
Hinton, R.B., Yutze, K.E., 2011. Heart valve structure and function in development and disease. Annual Review of Physiology **73**, 29–46.
Qu, Z., Weiss, J.N., 2015. Mechanisms of Ventricular arrhythmias : From molecular fluctuations to electrical turbulence. Annual Review of Physiology **77**, 29–55.
Reuter, D.A., Huang, C., Edrich, T., Shernan, S.K., Eltzschig, H.K., 2010. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques : Basics, limits, and perspectives. Anesthesia and Analgesia **110**, 799–811.
Schrier, R.W., Abraham, W.T., 1999. Hormones and hemodynamics in heart failure. New England Journal of Medicine **341**, 577–585.
Schmitt, N., Grunnet, M., Olesen, S.-P., 2014. Cardiac potassium channel subtypes : New roles in repolarization and arrhythmia. Physiological Review **94**, 609–653. https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2013.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 29
L'électrocardiogramme

Sommaire

29.1 Introduction 465
29.2 Enregistrer l'ECG 465
29.3 Comment l'activité électrique du cœur génère l'ECG 470
29.4 Aspects cliniques de l'ECG 472
29.5 Traitement des arythmies 480

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- L'origine de l'électrocardiogramme (ECG)
- Comment l'ECG est enregistré
- L'apparence de l'ECG dans les dérivations standard
- Comment l'ECG est utilisé pour évaluer l'activité électrique du cœur
- La détermination de l'axe électrique du cœur
- L'interprétation des modifications pathologiques de l'ECG
- Les principes qui sous-tendent le traitement des arythmies cardiaques

29.1 Introduction

Les battements cardiaques sont initiés par l'activité du pacemaker cardiaque que constitue le nœud sino-atrial (SA). L'activation cardiaque se propage ensuite à travers le cœur de l'atrium droit à l'atrium gauche avant de passer aux ventricules par le nœud atrio-ventriculaire (AV), le faisceau de His et ses branches gauche et droite (voir chapitres 8 et 28). Étant donné que les myocytes cardiaques forment un syncytium, une activation électrique dans une région peut se propager dans l'ensemble du cœur de la même manière que la conduction du potentiel d'action dans les fibres nerveuses non myélinisées (voir chapitre 7).

À mesure que l'onde d'activation progresse, certaines parties du cœur restent dépolarisées tandis que d'autres régions sont polarisées et au repos. Des circuits électriques locaux sont établis entre ces régions qui permettent l'écoulement de petits courants à travers le liquide extracellulaire. À leur tour, ces courants génèrent de petites différences de potentiel qui peuvent être détectées par des électrodes correctement positionnées. Ces différences de potentiel, enregistrées à la surface du corps, constituent l'**électrocardiogramme** (ECG). En reconnaissance du travail pionnier du physiologiste néerlandais Einthoven, l'ECG est parfois appelé l'EKG (de *elektrokardiogramm* en allemand). Comme il peut être enregistré à partir de la surface du corps, l'ECG fournit un moyen non invasif d'enregistrer l'activité électrique du cœur in situ et constitue un outil clinique important dans l'étude de la fonction cardiaque.

Les irrégularités du rythme cardiaque sont appelées arythmies, dont la plus fréquente est la fibrillation atriale, les contractions supplémentaires des ventricules (appelés extrasystoles ou battements ectopiques) et les stades progressifs du bloc atrioventriculaire dans lesquels la transmission de l'excitation des atriums aux ventricules est altérée. L'ECG est utilisé pour déterminer la cause d'une arythmie et pour déterminer l'axe électrique principal du cœur, qui fournit des informations sur certains états cardiaques pathologiques tels que l'hypertrophie ventriculaire. L'ECG est également utilisé pour étudier l'état du cœur après un épisode d'ischémie cardiaque (une crise cardiaque).

Résumé

L'électrocardiogramme (ECG) est un enregistrement de l'activité électrique du cœur, donnant un aperçu de la fonction cardiaque normale et pathologique. Il est utilisé pour obtenir des informations sur la fréquence cardiaque et les troubles de la conduction, pour déterminer le site de toute activité pacemaker anormale, pour explorer l'hypertrophie cardiaque et pour surveiller la santé du myocarde.

29.2 Enregistrer l'ECG

La manière la plus directe d'enregistrer l'ECG serait en plaçant les électrodes directement sur le muscle cardiaque lui-même, mais cela se produit rarement, sauf pendant certaines interventions chirurgicales dans lesquelles le thorax est ouvert. En réalité, l'ECG est enregistré en plaçant des électrodes à différents points sur la

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

surface du corps et en mesurant les différences de potentiel électrique entre eux à l'aide d'un amplificateur électronique. Toute paire d'électrodes positionnées sur la surface du corps détectera une petite partie du courant électrique lors de la dépolarisation et de la repolarisation. Pour cette raison, les informations provenant d'un certain nombre d'emplacements d'électrodes standard (appelés **dérivations**) sont nécessaires pour fournir une image complète de la propagation de l'excitation dans tout le cœur.

Il existe deux types de dérivations ECG, **bipolaires** et **unipolaires**. Les dérivations bipolaires enregistrent la différence de potentiel entre les électrodes placées sur les poignets et la cheville gauche (avec la cheville droite agissant comme la terre). Les dérivations unipolaires enregistrent le potentiel entre une seule électrode placée sur la surface du corps et une électrode considérée à un potentiel zéro (terre).

Les trois dérivations bipolaires standard sont, par convention, appelées dérivations I, II et III (DI, DII et DIII). Celles-ci sont illustrées dans la figure 29.1.

- Dans la dérivation DI, la borne positive de l'amplificateur est reliée au bras gauche et la borne négative au bras droit. Avec ce placement des électrodes, l'amplificateur enregistre la composante de l'onde d'excitation qui se déplace le long d'un axe entre les côtés droit et gauche du cœur.

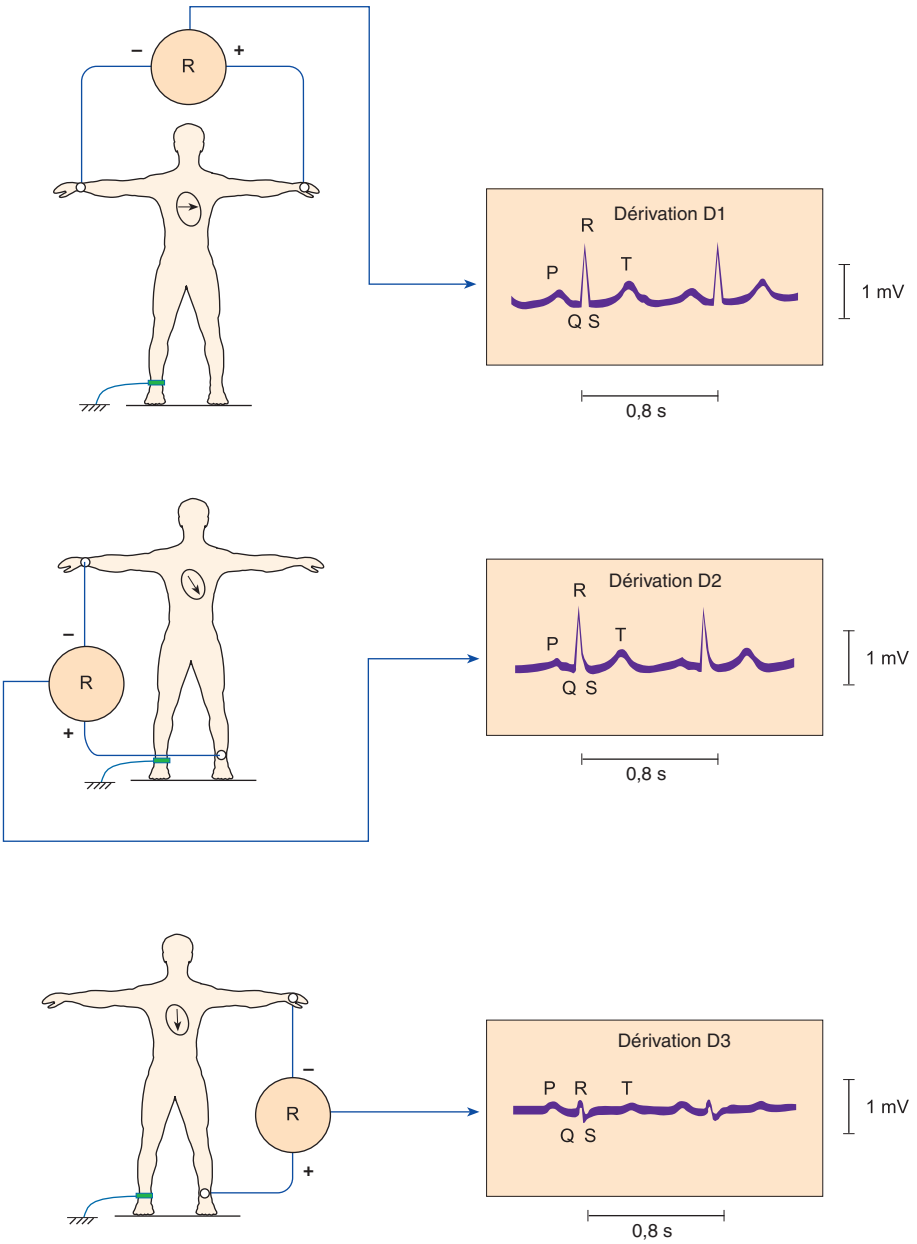


Figure 29.1 Disposition des dérivations standard utilisées pour enregistrer l'ECG. L'aspect des principales ondes dans les différentes dérivations est également affiché. La dérivation DII est orientée le long de l'axe principal du cœur (axe de QRS) et donne lieu à l'onde R la plus importante. Ces dérivations fournissent des informations sur le sens de propagation du courant dans le plan frontal.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- Dans la dérivation DII, le bras droit est la borne négative et la jambe gauche est la borne positive, de sorte que l'on enregistre la composante de l'onde d'excitation qui se déplace de la partie supérieure droite du cœur à la pointe des ventricules.
- Dans la dérivation DIII, la jambe gauche est la borne positive et le bras gauche est la borne négative. Cette dérivation enregistre la composante de l'onde d'excitation qui s'étend sur un axe entre l'atrium gauche et la pointe des ventricules.

Il existe deux types de dérivations unipolaires utilisés dans l'ECG, les **dérivations précordiales** et les **dérivations « augmentées »**. Lorsque l'ECG est enregistré à l'aide des dérivations précordiales unipolaires, une électrode de référence est produite en joignant les trois fils qui proviennent des électrodes placées sur les membres, tandis qu'une électrode d'exploration est placée sur l'un des six emplacements spécifiques sur la poitrine au niveau du cœur, comme le montre la figure 29.2. Ces positions sont appelées dérivations V1 à V6, et leurs emplacements sont décrits dans la légende de la figure 29.2.

Le potentiel enregistré à partir des deux bras et de la cheville gauche avec une électrode d'exploration unipolaire peut être « augmenté ». Dans cette configuration, deux des fils provenant des électrodes de membres sont utilisés pour produire une électrode de référence. Le signal est ensuite enregistré comme la différence entre ces électrodes et l'électrode de membre restante, comme le montre la figure 29.3.

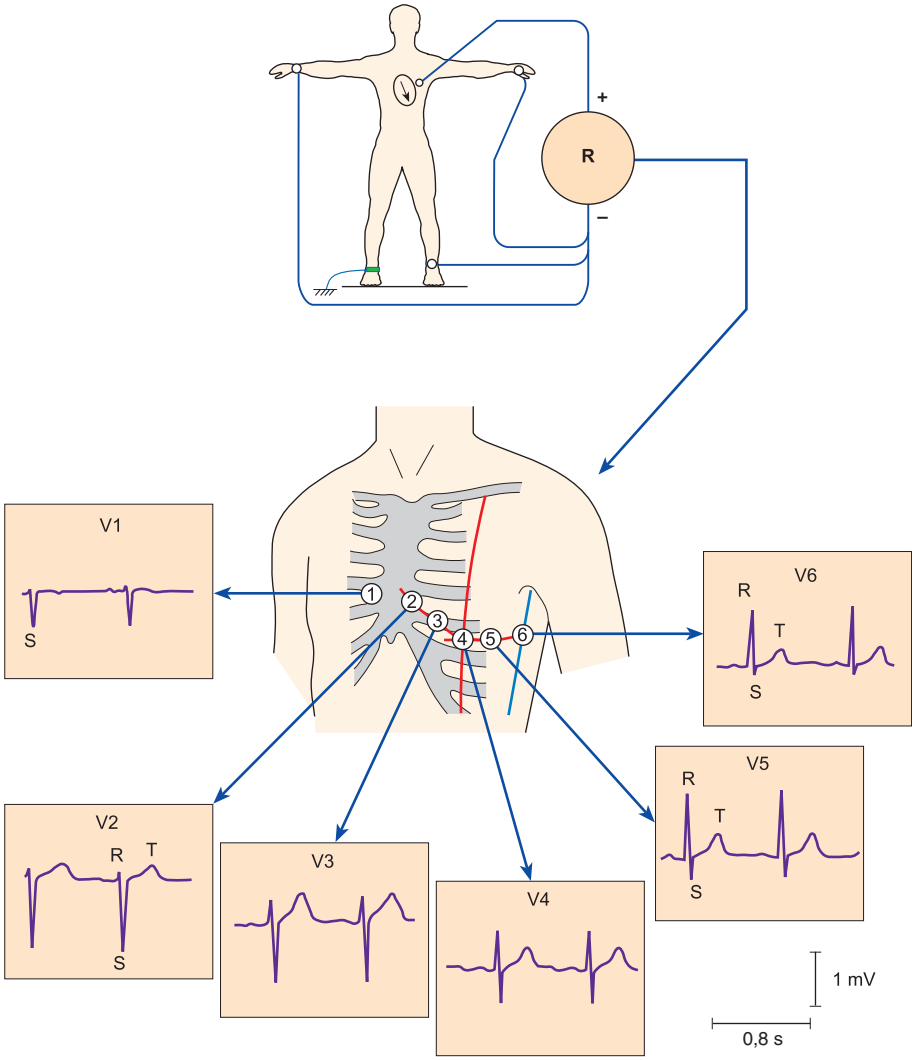


Figure 29.2 Enregistrement unipolaire de l'ECG avec les dérivations précordiales standard. Les dérivations du plan frontal sont connectées ensemble pour fournir une terre virtuelle, comme le montre la figure suivante en haut. Les électrodes d'enregistrement sont ensuite placées en six positions sur le thorax (dérivations V1 à V6), comme indiqué. Les dérivations précordiales fournissent des informations sur la propagation du courant dans le plan horizontal (transversal). Les dérivations V1 et V2 présentent généralement une onde S prononcée alors que les dérivations V5 et V6 montrent une grande onde R. L'électrode de la dérivation V1 est placée au bord droit du sternum dans le quatrième espace intercostal. L'électrode de la dérivation V2 est placée au bord gauche du sternum dans le quatrième espace intercostal. L'électrode V3 est placée à mi-chemin des dérivations V2 et V4. L'électrode V4 est placée sur la ligne médiane-claviculaire (indiquée ici en rouge) dans le cinquième espace intercostal. L'électrode V5 est placée au même niveau que l'électrode V4 dans la ligne axillaire antérieure. L'électrode V6 est également placée au même niveau que l'électrode V4 mais dans la ligne médiane axillaire (indiquée ici en bleu).

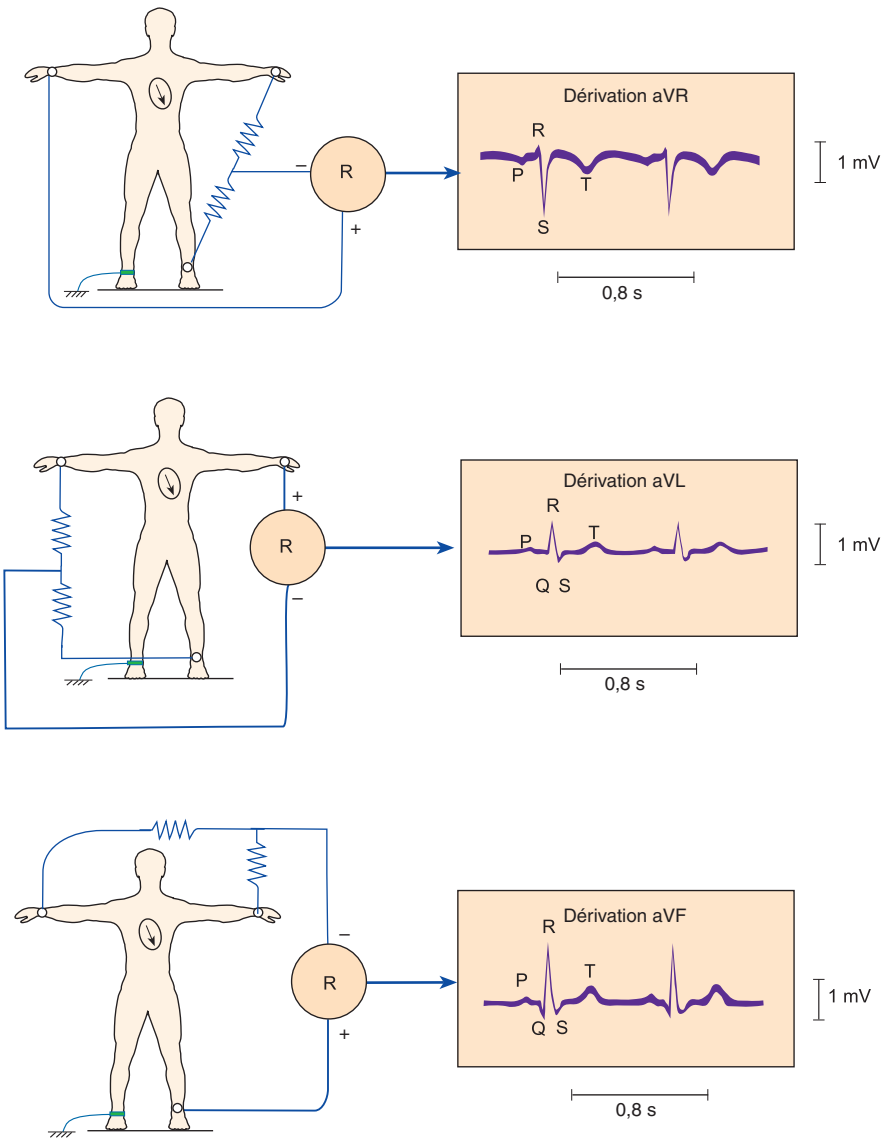


Figure 29.3 Disposition des dérivations frontales unipolaires augmentées et l'apparence typique de l'ECG enregistrée dans ces dérivations.

La dérivation aV_R est enregistrée à partir du bras droit avec l'électrode de référence formée en ajoutant les signaux du bras gauche et de la cheville gauche. La dérivation aV_L est formée par l'enregistrement à partir du bras gauche avec l'électrode de référence formée en ajoutant les signaux du bras droit et de la cheville gauche. La dérivation aV_F est formée en enregistrant le signal de la cheville gauche avec l'électrode de référence formée en ajoutant les signaux des deux bras.

Les caractéristiques de l'ECG normal enregistré avec les dérivations des membres

Les ondes composant l'ECG ont été arbitrairement nommées P, Q, R, S et T au début de l'électrocardiographie. Malheureusement, il y a de nombreuses variations mineures dans la forme de l'ECG enregistré dans les dérivations standard des individus normaux. Les ondes P et T sont des entités bien distinctes, mais la nomenclature du complexe QRS suit des règles particulières : si la première déviation du complexe QRS est vers le bas, elle s'appelle une onde Q. Une déviation vers le haut est toujours appelée une onde R, qu'elle soit ou non précédée d'une onde Q. Une déviation négative immédiatement après l'onde R est appelée une onde S. La figure 29.4 montre un tracé d'ECG typique avec les ondes et les intervalles standard (P, PR, QRS, ST, QT et T).

L'**onde P** reflète les courants électriques générés lorsque les atriums se dépolarisent, avant leur contraction, le **complexe QRS** correspond à la dépolarisation ventriculaire, et l'**onde T** correspond à la repolarisation ventriculaire. La repolarisation atriale survient lors de la dépolarisation ventriculaire et est masquée par le complexe QRS. La figure 29.5 montre le déroulement temporel des ondes de l'ECG en parallèle avec les potentiels d'action cardiaques correspondants, tandis que la chronologie du tracé ECG par rapport aux événements mécaniques du cœur est illustrée dans la figure 28.6.

Les signaux électriques qui donnent naissance à l'ECG sont fortement atténués, car ils sont conduits à travers le corps vers la surface de la peau : ils sont très faibles par rapport à l'amplitude des potentiels d'action enregistrés directement dans le cœur (qui ont des

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

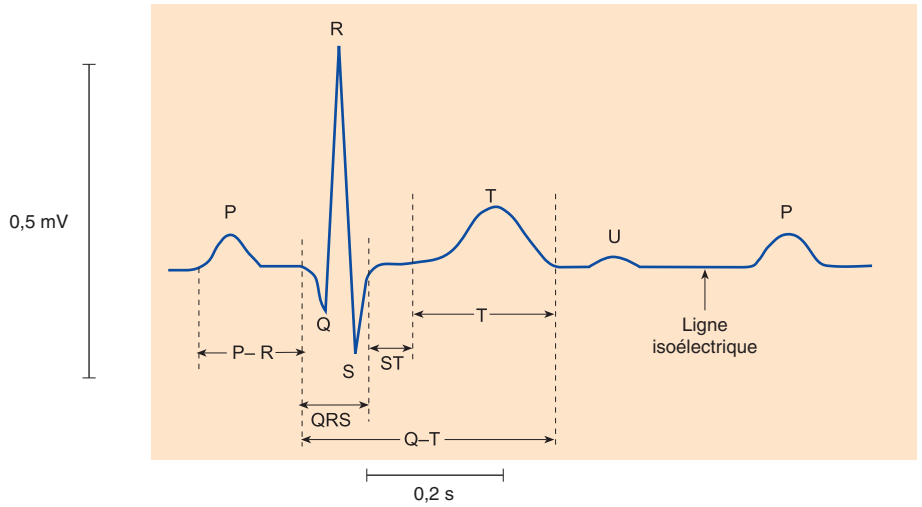


Figure 29.4 Tracé typique d'ECG enregistré dans une dérivation du plan frontal pour montrer les ondes principales et les intervalles normalement mesurés. L'intervalle entre les ondes P successives peut être utilisé pour calculer la fréquence cardiaque. L'onde U est habituellement absente.

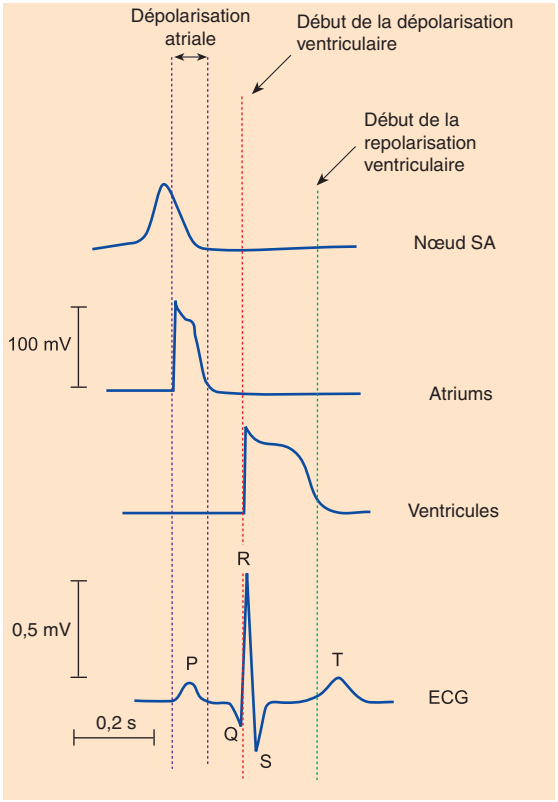


Figure 29.5 Relation entre l'apparition et la durée des potentiels d'action des cellules dans le nœud SA, les atriums et les ventricules pendant un seul cycle cardiaque et le tracé ECG correspondant.

amplitudes de 70 à 120 mV). Les plus grands complexes QRS ne sont que de l'ordre de 3 ou 4 mV, même lorsque l'électrode d'enregistrement est placée directement sur le cœur. Lorsque les électrodes sont placées sur la surface du corps, les potentiels enregistrés sont encore plus faibles, et l'amplitude d'une onde R typique enregistrée sur une dérivation de membre standard est de 0,5 à 1 mV.

Bien que chaque cycle cardiaque soit initié par la dépolarisation du nœud sino-atrial, cet événement électrique n'est pas observé sur le tracé ECG car la masse de tissu impliquée est très faible. Le premier événement électrique discernable, l'onde P, dure environ 0,08 seconde et coïncide avec la dépolarisation des atriums. La ligne isoélectrique (c'est-à-dire la partie de l'enregistrement dans laquelle il n'y a pas de déviation du potentiel mesurable) entre l'onde P et le début du complexe QRS coïncide avec la dépolarisation du nœud AV, des branches du faisceau de His et du réseau de Purkinje. La contraction atriale se produit pendant l'intervalle PR, qui dure de 0,12 à 0,2 seconde.

L'événement électrique suivant de l'ECG est le complexe QRS, qui dure de 0,08 à 0,1 seconde. Il est caractérisé généralement par une grande déviation de la ligne isoélectrique car il est produit par l'excitation (dépolarisation) des ventricules, qui constituent la plus grande masse de tissu musculaire dans le cœur. Par convention, les ondes Q et S sont des déviations négatives et l'onde R est une déviation positive, bien que la forme et la taille exactes des composantes du complexe QRS dépendent de la position des électrodes utilisées pour enregistrer l'ECG (voir figures 29.1 à 29.3). Les atriums se repolarisent pendant le complexe QRS, mais comme la masse musculaire des ventricules est beaucoup plus grande que celle des atriums, cet événement n'est pas détectable comme une onde distincte sur l'ECG.

Pendant l'intervalle entre les ondes S et T, tout le myocarde ventriculaire est dépolarisé durant la contraction des ventricules. Toutes les cellules myocardiques ayant à peu près le même potentiel, le segment S-T se trouve sur la ligne isoélectrique. Cela correspond à la phase de plateau du potentiel d'action cardiaque.

L'événement majeur final du tracé ECG est l'onde T, qui apparaît normalement comme une large onde positive et représente la repolarisation du myocarde ventriculaire qui précède la relaxation ventriculaire. Le potentiel d'action des myocytes ventriculaires dure de 0,2 à 0,3 seconde, de sorte que l'intervalle entre le début du complexe QRS et la fin de l'onde T est d'environ 0,3 seconde. L'onde T est relativement large parce que certaines fibres ventriculaires commencent à se repolariser plus tôt que d'autres, et donc tout le processus de repolarisation est relativement long.

Parfois, l'onde T est suivie d'une onde de faible amplitude connue sous le nom d'onde U, de même polarité. Elle est généralement inférieure à 10 % de l'onde T précédente et est le plus visible dans les dérivations V2 ou V3. Elle est plus importante à des rythmes cardiaques plus lents et lorsque le potassium plasmatique est faible (hypokaliémie). Une onde U négative dans les dérivations V2 et V3 indique la présence d'une maladie cardiaque. L'origine de l'onde U n'est pas claire, mais il existe des preuves suggérant qu'elle résulte de l'étirement du muscle ventriculaire pendant la période initiale d'entrée rapide du sang dans les ventricules. Cet étirement du myocarde est connu pour modifier le potentiel membranaire des myocytes cardiaques. Alternativement, les ondes U pourraient refléter la repolarisation retardée des myocytes du myocarde moyen (« cellules M ») ou des muscles papillaires.

Pourquoi l'onde T a-t-elle la même polarité que l'onde R ? La polarité d'une onde ECG reflète la direction prédominante du courant détecté par une électrode ECG donnée. Au cours de la dépolarisation ventriculaire, les cellules cardiaques les plus proches des cellules de Purkinje se dépolarisent en premier et l'onde de dépolarisation se propage de l'intérieur vers l'extérieur des ventricules, comme l'illustre la figure 29.6. Les cellules de la surface externe des ventricules ont des potentiels d'action plus courts que ceux de l'intérieur et commencent à se repolariser en premier. L'onde de repolarisation se propage ainsi de l'extérieur vers l'intérieur des ventricules. Par conséquent, l'onde T a la même polarité que l'onde R (voir le paragraphe suivant).

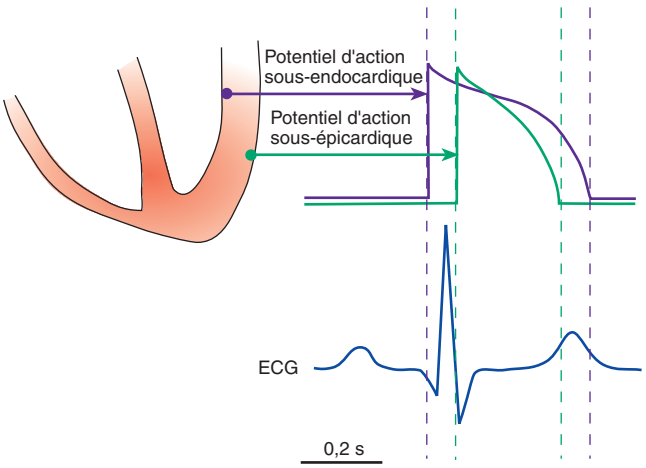


Figure 29.6 Potentiels d'action enregistrés sur des myocytes cardiaques proches de l'endocarde (myocytes sous-endocardiques) par rapport à ceux enregistrés sur des myocytes adjacents à l'épicarde (myocytes sous-épicardiques). La durée plus courte du potentiel d'action des cellules sous-épicardiques leur permet de se repolariser en premier. Cette différence dans le début de la repolarisation entre les myocytes dans les différentes parties de la paroi ventriculaire est responsable de la polarité positive de l'onde T.

Résumé

L'ECG est enregistré en plaçant des électrodes à différents points sur la surface du corps et en mesurant les différences de potentiel entre elles. L'onde P de l'ECG est due à la dépolarisation atriale, le complexe QRS à la dépolarisation ventriculaire et l'onde T à la repolarisation ventriculaire. La repolarisation atriale est cachée dans le complexe QRS. L'intervalle PR reflète le temps que prend le potentiel d'action pour se propager à travers le nœud AV.

29.3 Comment l'activité électrique du cœur génère l'ECG

L'ECG est généré parce que, pendant le cycle cardiaque, les myocytes d'une partie du cœur peuvent être à leur potentiel de repos normal tandis que d'autres sont dans un état dépolarisé. Puisque le muscle cardiaque est un syncytium et que les myocytes sont connectés électriquement, le courant circule entre ces régions. Les courants extracellulaires qui surviennent ainsi peuvent être détectés par des électrodes appropriées. La situation est analogue à une batterie placée dans un milieu conducteur où le courant circule d'un pôle à l'autre. Le courant qui s'écoule vers une électrode donne lieu à un potentiel positif, alors que le courant qui s'éloigne d'une électrode donne un potentiel négatif. Le courant circulant perpendiculairement à une électrode n'est pas détecté (figure 29.7).

Au cours du cycle cardiaque, la situation est plus complexe, car le courant électrique résultant de la dépolarisation du muscle cardiaque change continuellement. Chaque électrode de l'ECG, selon

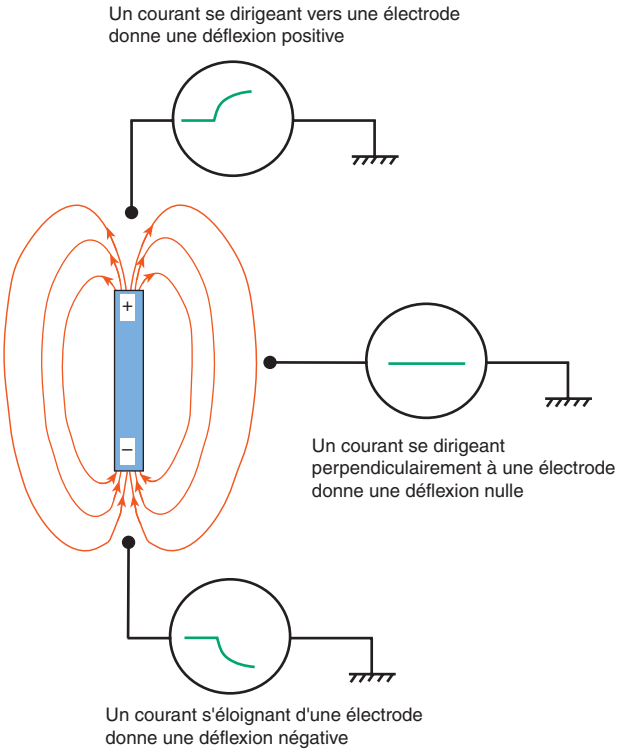


Figure 29.7 Schéma simple pour montrer le flux de courant entre les pôles positif et négatif d'un dipôle électrique dans un milieu conducteur. Les déviations de potentiel positives sont enregistrées lorsque le courant se déplace vers l'électrode de recueil et des déviations négatives sont enregistrées lorsque le courant s'écoule en s'éloignant de l'électrode. Les modifications de potentiel électrique enregistrées à l'ECG reflètent les changements progressifs dans le sens de propagation du courant électrique dans le cœur pendant le cycle cardiaque.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

sa position, détecte le courant moyen qui se propage vers elle ou s'éloigne d'elle à tout instant. Ainsi, l'amplitude d'une onde donnée peut être plus importante lorsqu'elle est enregistrée par une certaine électrode plutôt qu'une autre, selon la position de l'électrode par rapport à la direction de propagation de l'onde. Par exemple, l'onde S est très importante en V2 mais beaucoup moins en V6 (voir figure 29.2).

Le cœur se trouve principalement dans la partie inférieure du côté gauche du thorax et est normalement orienté de sorte que les ventricules pointent en diagonale vers le bas à l'opposé des atriums qui se situent près de la ligne médiane. Dans ce qui suit, il est utile de se référer à la figure 29.8. Pour simplifier, seules les modifications de potentiel détectées par les dérivations précordiales (V1-V6) sont prises en considération, mais les mêmes principes s'appliquent à l'ECG enregistré avec les dérivations des membres, bipolaires ou unipolaires.

- Quand les atriums se dépolarisent, le courant extracellulaire circule entre les régions dépolarisées des atriums et le reste du cœur. Ce courant peut être détecté par une électrode placée sur la paroi thoracique. Les dérivations précordiales mettent en évidence une petite déviation positive (onde P), qui atteint un pic puis diminue lorsque le muscle atrial est complètement dépolarisé – figure 29.8a.
- Après un bref ralentissement à travers le nœud AV, le septum se dépolarise et le courant circule de gauche à droite. Il est perpendiculaire à V4 et n'est pas détecté par cette dérivation. Cependant, le courant s'éloigne de V5 et V6, de sorte que la dépolarisation du septum est détectée comme une petite onde négative (onde Q) dans ces dérivations – figure 29.8b.
- La dépolarisation de la paroi ventriculaire se poursuit. Elle commence par l'endocarde et se dirige vers l'extérieur (épicarde). Le courant se propage vers V3-V6 et une grande onde positive est enregistrée dans ces dérivations (onde R) – figure 29.8c.
- Lorsque la dépolarisation passe de la paroi ventriculaire vers les atriums, le courant s'éloigne de V2 et V3 et une onde négative proéminente est enregistrée dans ces dérivations (onde S) – figure 29.8d. L'onde S est moins importante en V5 et peut être absente en V6. À la fin de l'onde S, les ventricules sont complètement dépolarisés et il n'y a plus de courant électrique (segment S-T, voir figure 29.4).
- La durée du potentiel d'action des myocytes près de l'endocarde est plus longue que celle des myocytes externes. En conséquence, les cellules les plus externes se repolarisent d'abord et le courant extracellulaire se dirige vers V3-V6, ce qui induit une déviation positive (onde T) – figure 29.8e. Noter que, selon l'orientation du cœur, le

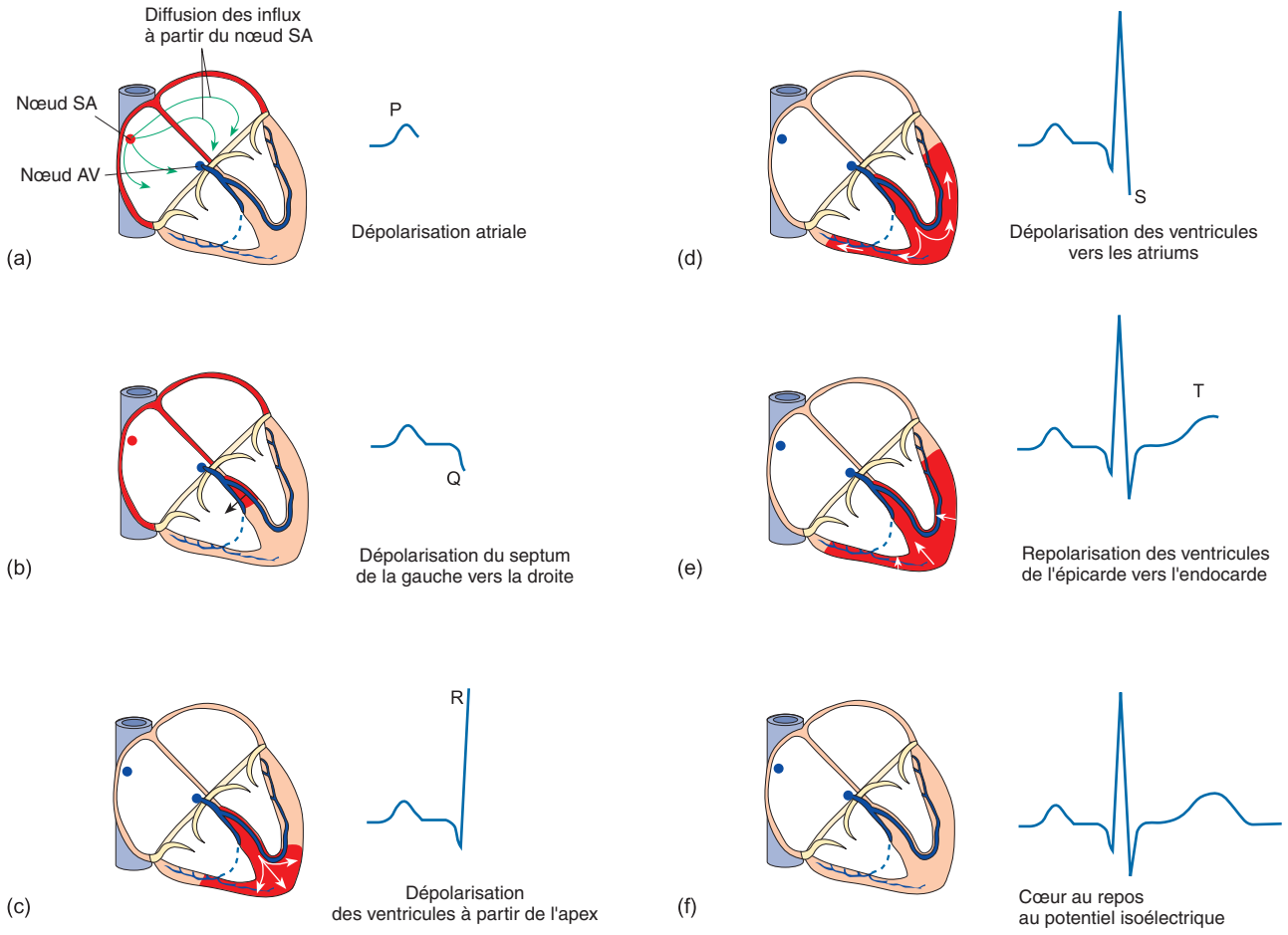


Figure 29.8 Relation entre l'activité électrique du myocarde et les ondes constitutives de l'ECG. Les flèches indiquent la direction du courant électrique à différents moments du cycle cardiaque. Noter que l'ECG affiché présente un aspect générique et ne correspond pas à un tracé enregistré dans une dérivation particulière.

courant peut s'éloigner de V1 de telle sorte que l'onde T peut être inversée dans cette dérivation. Lorsque le cycle cardiaque est terminé, aucun myocyte n'est plus dépolarisé et l'ECG retourne à la ligne de base (ligne isoélectrique) – figure 29.8f.

Résumé

La polarité et l'amplitude des ondes composant l'ECG sont déterminées respectivement par le type d'excitation et la taille de la masse musculaire mise en jeu. Trois dérivations de membres standard, trois dérivations de membre augmentées et six dérivations précordiales sont utilisées à cette fin. Chaque électrode d'enregistrement ECG détecte le courant moyen se propageant vers ou s'éloignant de celle-ci à tout instant, de sorte que l'amplitude d'une onde donnée peut être plus grande selon qu'elle est enregistrée par une électrode ou par une autre.

29.4 Aspects cliniques de l'ECG

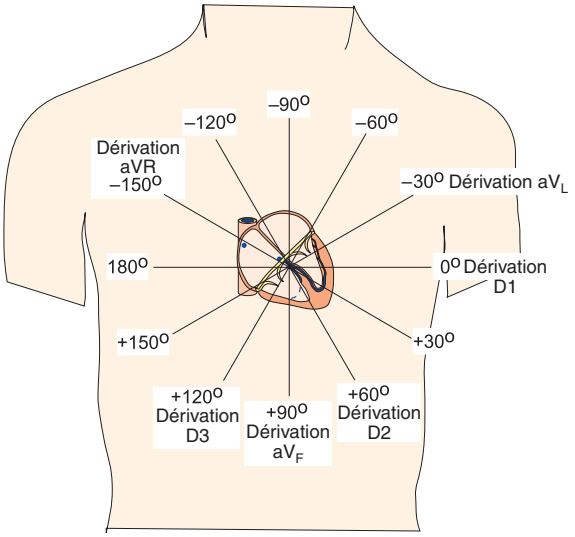
L'ECG constitue une technique non invasive pour surveiller la propagation de l'excitation électrique dans le cœur. Dans cette section, nous envisagerons certaines anomalies courantes de l'ECG et leurs causes sous-jacentes. Lors d'une étude clinique complète, on utilise un enregistrement ECG à 12 dérivations, avec trois dérivations des membres (DI, DII et DIII), trois dérivations des membres augmentés (aV_L, aV_R et aV_F) et six dérivations précordiales (V1-V6). Les trois dérivations des membres et les trois dérivations des membres augmentées fournissent chacune des informations sur l'activité du cœur vue d'un point spécifique sur le plan frontal (vertical), tandis que chacune des six dérivations précordiales fournit des informations sur l'activité du cœur à partir d'un point spécifique dans le plan transversal (horizontal), comme le montre la figure 29.9. Les intervalles standard qui caractérisent l'ECG et leurs valeurs normales sont donnés dans le tableau 29.1. Pour interpréter un ECG, il est essentiel de garder à l'esprit les deux points suivants :

- la polarité du signal dans n'importe quelle dérivation à un moment donné reflète la direction moyenne du courant électrique par rapport à cette dérivation ;
- l'amplitude du signal reflète la masse du muscle cardiaque impliqué.

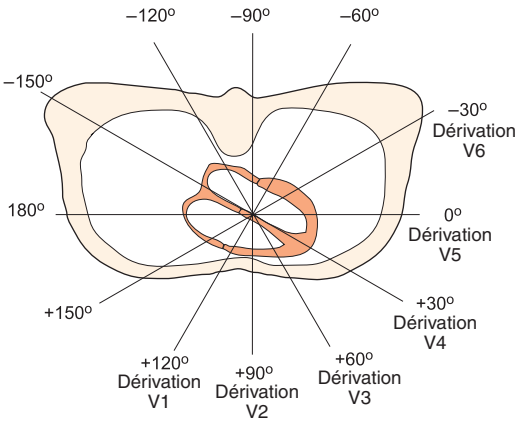
L'ECG est utilisé pour obtenir des informations sur les aspects suivants de la fonction cardiaque :

- le rythme électrique du cœur ;
- la taille de la masse musculaire des atriums et des ventricules cardiaques ;
- les troubles de l'origine ou de la conduction de l'excitation dans le cœur ;
- le site d'une activité pacemaker cardiaque anormale ;
- une excitabilité cardiaque anormale causée par des concentrations plasmatiques d'électrolytes altérées ;
- l'état métabolique et la viabilité du myocarde.

Chaque potentiel d'action originaire du nœud SA déclenche un battement du cœur. C'est ce qu'on appelle le **rythme sinusal**, qui



a) Les dérivations des membres enregistrent l'ECG dans le plan frontal



b) Les dérivations précordiales enregistrent l'ECG dans le plan transverse (horizontal)

Figure 29.9 Chaque dérivation de l'ECG enregistre l'activité du cœur selon une orientation différente et l'ensemble complet des dérivations fournit des informations détaillées sur l'origine et la propagation de l'excitation électrique dans le cœur. (a) Les angles formés par les dérivations du plan frontal (bipolaires et unipolaires augmentées) donnent lieu à un système de référence à 6 axes (double triaxe de Bailey). (b) Les dérivations précordiales enregistrent l'activité électrique du cœur sur le plan transversal ou horizontal.

correspond à l'état normal physiologique. Tout écart par rapport au rythme sinusal normal est dénommé **arythmie** ou **dysrythmie**. Bien que certaines arythmies n'aient aucune signification clinique, d'autres peuvent refléter des troubles graves et potentiellement mortels du myocarde. En effet, de nombreuses arythmies surviennent à la suite d'une cardiopathie ischémique.

La fréquence cardiaque varie généralement avec le cycle respiratoire chez les jeunes en bonne santé (arythmie sinusale – voir paragraphe 30.4). Chez les sportifs très entraînés, la fréquence cardiaque est habituellement plus lente que la normale (alors que le volume d'éjection systolique est plus élevé). C'est la **bradycardie**

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 29.1 Valeurs normales des intervalles à l'ECG

Élément	Durée	Commentaires
Onde P	< 0,12 s	Normalement arrondie. Entièrement positive ou totalement négative dans toutes les dérivations sauf V1
Intervalle PR	0,12–0,21 s	L'intervalle est plus court chez les enfants et les adolescents. Varie avec le rythme cardiaque
QRS	0,07–0,11 s	Tend à être légèrement plus court chez la femme. Amplitude et polarité de l'onde R dans différentes dérivations utilisées pour déterminer l'axe cardiaque principal (axe de QRS)
Intervalle QT	0,3–0,4 s (QT_c 0,35–0,43 s)	Varie avec la fréquence cardiaque, souvent exprimé comme l'intervalle QTc (QT corrigé = QT divisé par la racine carrée de l'intervalle R-R)
Intervalle R-R	Env. 0,75–0,85 s	La fréquence cardiaque (FC) peut être calculée rapidement comme suit : FC = 60 ÷ R-R en secondes
Segment ST	80–120 ns	Également appelé intervalle ST. Il devrait se situer sur la ligne isoélectrique, mais dans l'ischémie cardiaque, il est surélevé et, dans l'infarctus du myocarde, il est sous-décalé par rapport à la ligne de base
Onde T	Env.160 ms	Normalement, l'onde T a la même polarité que le complexe QRS. Une polarité opposée indique un infarctus passé ou actuel

sinusale (moins de 60 bpm). La bradycardie sinusale est également observée dans les malaises vagaux, l'hypothermie et l'hypothyroïdie. Une fréquence cardiaque rapide (> 100 bpm) est dénommée **tachycardie sinusale** et est associée à l'exercice, au stress, à une hémorragie et à l'hyperthyroïdie. Les définitions des termes bradycardie et tachycardie sont données au chapitre 28.

Si l'activité rythmique du nœud SA est beaucoup plus lente que la normale, le rythme cardiaque peut être pris en charge par une autre partie du cœur. Ces rythmes sont connus sous le nom de **rythmes d'échappement** et sont nommés d'après leur site d'origine. Ceux qui proviennent des atriums sont appelés les rythmes atriaux, ceux qui proviennent ou sont proches du nœud AV sont des rythmes jonctionnels, et ceux qui proviennent des ventricules sont des rythmes ventriculaires.

Maladie du sinus

Chez certaines personnes, en particulier les personnes âgées, le nœud SA ne parvient pas à exciter les atriums de manière régulière, ce qui donne une fréquence cardiaque de repos lente et qui n'augmente pas de manière appropriée avec l'exercice. C'est ce qu'on appelle le syndrome du sinus malade ou **maladie du sinus**. Ses causes sont nombreuses. Cette affection peut être induite par un médicament ou elle peut refléter une activité vagale anormalement intense. Cependant, une dégénérescence non spécifique de la région du pacemaker cardiaque suite à une ischémie du muscle irrigué par l'artère du nœud sinusal représente environ un tiers des cas. Bien que la manifestation la plus fréquente du syndrome du sinus malade soit la bradycardie, il peut aussi apparaître comme une alternance de rythmes rapides et lents ou comme une tachycardie originaire des atriums. Les arythmies causées par l'impossibilité pour le nœud SA d'exciter le cœur peuvent souvent être traitées par l'implantation d'un stimulateur cardiaque artificiel.

Hypertrophie ventriculaire et axe électrique du cœur

Comme mentionné précédemment, le cœur se trouve principalement dans la partie inférieure du côté gauche du thorax, avec le ventricule droit devant le ventricule gauche. Les ventricules pointent normalement en oblique vers le bas à partir des atriums, qui se situent près de la ligne médiane. Au cours du cycle cardiaque, le courant électrique résultant de la dépolarisation et de la repolarisation du muscle cardiaque change continuellement et, comme déjà mentionné, chaque dérivation d'ECG détecte le courant moyen se propageant vers ou s'éloignant de l'électrode de recueil à tout instant (encadré 29.1).

L'axe électrique du cœur, ou axe cardiaque, se réfère à la direction du plus grand dipôle électrique enregistré sur le plan frontal. Il peut être évalué en comparant l'amplitude de l'onde R dans les trois dérivations des membres ou en calculant le vecteur résultant

123 Encadré 29.1 Détermination de l'axe cardiaque

La direction du plus grand dipôle électrique enregistré par l'ECG pendant le cycle cardiaque s'appelle l'axe cardiaque moyen ou axe de QRS. Les variables qui servent à décrire l'ECG sont le rythme cardiaque, la fréquence cardiaque, les intervalles de conduction et l'aspect du complexe QRS, du segment ST et des ondes T, ainsi que l'axe cardiaque. Comme mentionné dans le texte principal, la plage normale pour l'axe cardiaque est large (–30° à +100°). Une déviation de l'axe vers la droite est normale chez les enfants et les grands adultes minces, mais elle se produit également dans diverses pathologies comme dans l'hypertrophie ventriculaire droite (qui peut être causée par une hypertension pulmonaire ou une sténose pulmonaire) ; elle s'observe également dans l'embolie pulmonaire et dans l'hémibloc postérieur gauche. Une déviation de l'axe vers la gauche se produit dans le bloc fasciculaire antérieur

(*Suite*)

123 Encadré 29.1 Suite

gauche (ou l'hémibloc antérieur gauche) mais *pas* dans l'hypertrophie ventriculaire gauche. L'hypertrophie du ventricule gauche est diagnostiquée lorsque au moins une des ondes R observées dans les dérivations précordiales gauches (V4-V6) est anormalement grande (> 2,7 mV) et une des ondes S observées dans les dérivations précordiales droites dépasse 3 mV. Une évaluation rapide de l'axe cardiaque peut être effectuée en examinant la polarité de l'onde R dans les dérivations frontales, comme le montre la figure 29.1.1.

Une évaluation plus précise se fait par l'analyse vectorielle de l'onde R, traditionnellement fondée sur le triangle d'Einthoven. Pour calculer l'axe cardiaque, les trois dérivations sont représentées par les trois côtés d'un triangle équilatéral, comme le montre la figure 29.1.2a. Chaque côté est ensuite divisé en deux par une ligne perpendiculaire et l'amplitude de l'onde R est représentée comme une flèche sur les côtés du triangle pour chaque dérivation. Les potentiels positifs sont tracés du point zéro (où la ligne perpendiculaire coupe le côté du triangle) avec la tête de la flèche vers la borne positive de la dérivation et les valeurs négatives sont tracées dans l'autre sens. (À noter que la même échelle doit être utilisée pour chaque dérivation.) Les lignes parallèles aux perpendiculaires d'origine sont ensuite tirées de la tête de chaque flèche. Une flèche tirée du centre du triangle au point où ces lignes se croisent donne l'angle de l'axe cardiaque. Une alternative légèrement plus simple est de tracer l'amplitude de l'onde R dans la dérivation D1 en tant que vecteur horizontal et l'amplitude de l'onde R dans la dérivation aV_F comme vecteur vertical, comme le montre la figure 29.1.2b. La diagonale du rectangle ainsi dessiné donne l'axe cardiaque principal. Cette méthode exploite le fait que la dérivation D1 enregistre l'ECG dans l'axe horizontal tandis que la dérivation aV_F enregistre l'ECG dans l'axe vertical (voir figure 29.9).

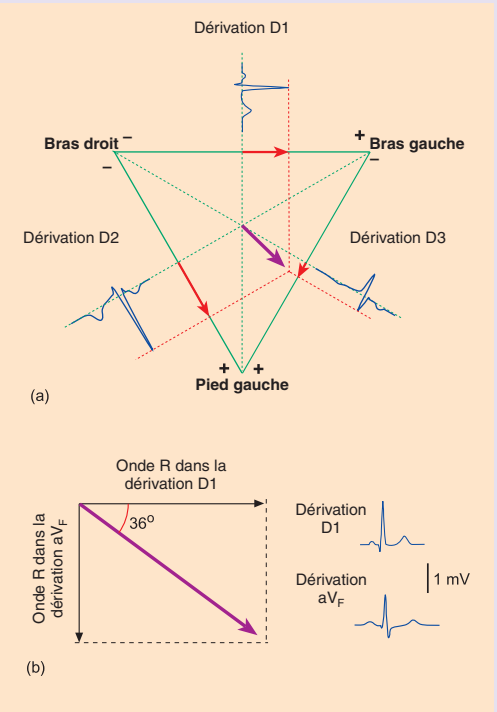


Figure 29.1.2 L'axe électrique du cœur peut être déterminé de manière précise à partir de vecteurs correspondant à la direction et à l'amplitude de l'onde R* dans les dérivations standard du plan frontal (a) et de son amplitude enregistrée en DI et aV_F (b). Un vecteur est une variable caractérisée à la fois par son amplitude et sa direction. Les vecteurs sont représentés graphiquement par des segments orientés dont l'amplitude est indiquée par la longueur du segment et la direction par l'angle formé avec des axes appropriés. On peut additionner des vecteurs au moyen de diagrammes vectoriels, comme représenté ici par le triangle (a) ou le rectangle (b) d'Einthoven. (* Plus précisément, il faut prendre la somme algébrique des ondes du complexe QRS, c'est-à-dire la somme des amplitudes positives moins la somme des amplitudes négatives, par exemple l'amplitude de R moins la somme des amplitudes de Q et de S. [NdT])

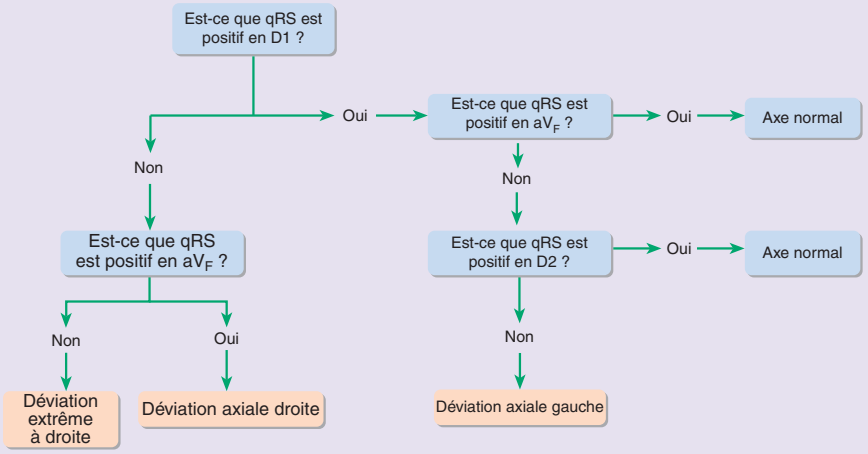


Figure 29.1.1 Schéma simple pour montrer comment l'axe électrique du cœur peut être rapidement estimé en prenant en compte la polarité de l'onde R dans les dérivations DI, aV_F et DII.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

de l'activité enregistrée sur les dérivations D_I et aV_F. Ces deux dérivations enregistrent l'activité électrique respectivement dans un axe horizontal et vertical – voir figure 29.1.2b de l'encadré 29.1. L'axe cardiaque dépend de la taille et de la forme du corps mais se situe normalement entre –30° et +100° par rapport à l'horizontale. Lors d'une déviation axiale droite, l'axe cardiaque se situe entre +100° et +150°, alors que, lors d'une déviation axiale gauche, l'axe cardiaque se situe entre –30° et –90° (figure 29.10). La détermination de l'axe cardiaque est utile pour le diagnostic d'un certain nombre d'affections, y compris l'hypertrophie ventriculaire droite, les anomalies de conduction et l'embolie pulmonaire.

Hypertrophie atriale

L'hypertrophie atriale est associée à des modifications de l'onde P. Elle peut être le résultat d'une hypertension pulmonaire ou d'une sténose (rétrécissement) de la valve tricuspide ; l'onde P est alors plus grande que la normale, car l'atrium droit a une masse musculaire accrue (hypertrophie atriale). Cela modifie l'apparence de l'onde P, qui devient pointue. Ce changement se produit parce que l'atrium droit se dépolarise avant l'atrium gauche. Dans l'hypertrophie de l'atrium gauche, qui est habituellement causée par une sténose mitrale (bicuspide), l'onde P est élargie et peut avoir un double pic (onde P bifide). L'élargissement de l'onde P et l'apparition du second pic peuvent être attribués à la dépolarisation tardive de l'atrium gauche avec sa masse musculaire accrue.

Défauts de conduction

Un **bloc de conduction cardiaque** correspond à un défaut de conduction de l'activité électrique à n'importe quel niveau de la voie de conduction entre le nœud SA et le muscle ventriculaire. Les problèmes de conduction entre les atriums et les ventricules sont appelés **blocs atrioventriculaires** et sont classés en fonction de leur gravité en tant que blocs de premier, deuxième ou troisième degré. L'altération de la conduction à travers le faisceau de His peut affecter le faisceau principal de His ou l'une de ses branches (bloc de branche).

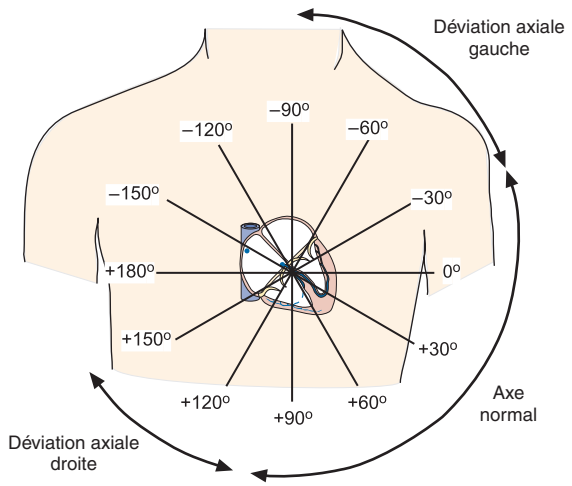


Figure 29.10 Axe de QRS moyen du cœur. Noter la large gamme de valeurs normales pour cet axe. La région comprise entre –90° et +150° est familièrement connue sous le nom de « no man's land ». Cependant, l'axe cardiaque peut se trouver dans cette région en cas d'emphysème, d'hyperkaliémie ou de tachycardie ventriculaire.

Dans le **bloc atrioventriculaire de premier degré**, chaque onde de dépolarisation originaire du nœud SA se propage vers les ventricules, mais il existe un intervalle PR anormalement long (> 0,2 s), indiquant qu'il existe un retard quelque part dans la voie de propagation (figure 29.11a). Ce retard a généralement lieu dans le nœud AV. Le bloc cardiaque de premier degré n'est généralement pas un problème en soi, mais il peut s'agir du signe d'un processus pathologique autre (par exemple une maladie coronarienne ou une perturbation électrolytique).

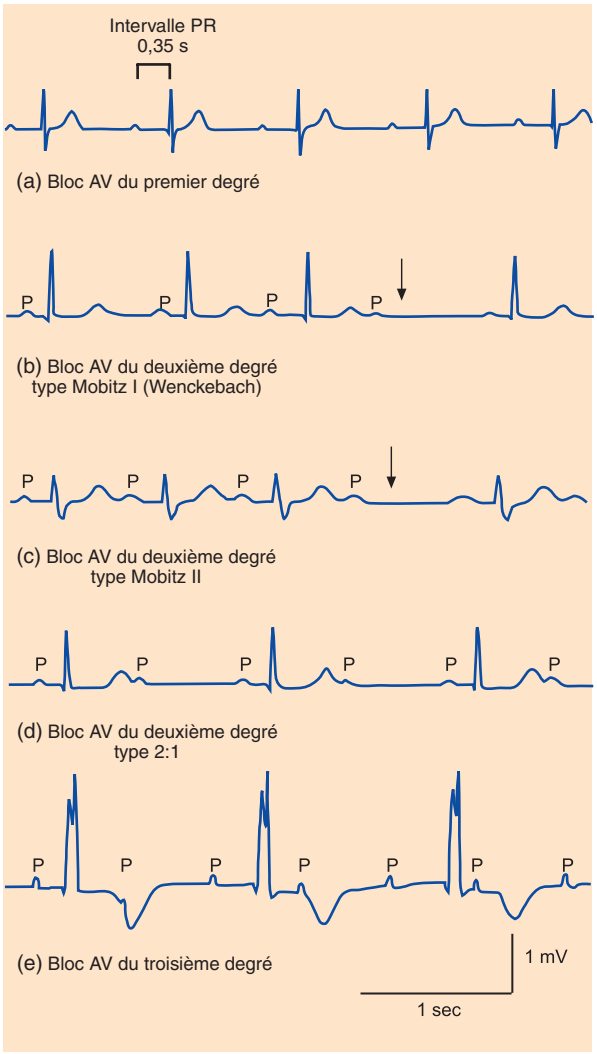


Figure 29.11 ECG vu dans différents types de blocs cardiaques atrioventriculaires. (a) Bloc cardiaque de premier degré ; noter l'intervalle PR long (plage normale de 0,12 à 0,2 s). (b) Bloc cardiaque de deuxième degré, montrant le motif Mobitz type I ou Wenckebach dans lequel l'intervalle PR s'allonge progressivement jusqu'à ce qu'un battement soit absent (flèche). Le cycle se répète ensuite. (c) Bloc cardiaque de deuxième degré Mobitz type II. Ici, l'intervalle PR est constant, mais parfois un battement manque (flèche). Ce modèle reflète un défaut du système de conduction. (d) Bloc cardiaque de deuxième degré dans lequel une onde P sur deux entraîne une onde R ; il s'agit d'un bloc 2:1. D'autres modèles réguliers peuvent également être observés, tels que le bloc 3:1 ou 4:1. (e) Bloc cardiaque de troisième degré ; ici, il existe une dissociation complète entre le complexe QRS et l'onde P. En outre, le complexe QRS est plus large que la normale et présente une apparence anormale.

Dans le **bloc atrioventriculaire de deuxième degré**, il y a un défaut intermittent de la transmission de l'excitation vers les ventricules. Il existe trois principaux types de blocs atrioventriculaires de deuxième degré :

- Mobitz type I, dans lequel l'intervalle PR devient progressivement plus long jusqu'à ce qu'une onde P n'arrive plus à générer un complexe QRS (et donc une contraction ventriculaire), comme le montre la figure 29.11b. Ce motif est ensuite répété. Ce type de bloc est également appelé phénomène ou bloc de Wenckebach ;
- Mobitz type II, dans lequel la plupart des ondes P induisent une contraction ventriculaire, mais parfois une onde P n'arrive pas jusqu'aux ventricules, de sorte qu'elle n'est pas suivie d'un complexe QRS (figure 29.11c). Dans ce type de bloc, il n'y a pas d'allongement progressif de l'intervalle PR ;
- bloc 2:1 ou 3:1 se produit lorsque chaque deuxième ou troisième onde P induit un complexe QRS (figure 29.11d).

Dans le **bloc atrioventriculaire de troisième degré** (également appelé bloc atrioventriculaire complet), l'onde électrique originaire du nœud SA ne parvient pas à exciter les ventricules (c'est-à-dire qu'il y a un bloc atrioventriculaire). Les ventricules suivent alors un rythme intrinsèque lent (parfois appelé un rythme d'échappement) avec des complexes QRS de forme anormale qui ne sont pas associés à des ondes P (figure 29.11e). Bien que la forme des complexes QRS anormaux dépende du site d'où provient l'activité pacemaker, les complexes QRS sont plus larges que la normale à moins qu'un rythme nodal ne s'établisse. L'élargissement du complexe QRS survient parce que la conduction de l'onde d'excitation à travers le muscle cardiaque est significativement plus lente que dans les fibres de Purkinje.

Dans certaines situations, l'excitation atteint le nœud AV et passe à travers le faisceau de His, mais n'est retardée que lors du passage de l'une ou l'autre branche du faisceau de His vers le muscle ventriculaire. Cela est connu sous le nom de **bloc de branche** et, dans cette affection, l'apparence précise de l'ECG est très variable selon les individus. Ce qui suit est donc un guide général plutôt qu'une description précise des modifications de l'ECG. Cependant, comme l'onde d'excitation se propage plus lentement dans les ventricules qu'à la normale, la durée de QRS est plus longue que la normale (figure 29.12) : dans le bloc incomplet, elle se situe entre 0,1 et 0,12 seconde et dans le bloc complet la durée de QRS est > 0,12 seconde.

L'ECG dans le bloc de branche droit présente des variations considérables. Cependant, comme la dépolarisation du ventricule droit est retardée, il y a peu d'effet sur la partie initiale du complexe QRS, qui est dominée par les événements du côté gauche du cœur. Néanmoins, le QRS est élargi en raison de la dépolarisation tardive du ventricule droit et le complexe QRS dans la dérivation V1 est déformé avec une onde R réduite (sous forme d'onde « r ») accompagnée d'une élévation secondaire du complexe QRS après l'onde S. L'onde R secondaire est appelée onde R' car elle suit l'onde r précédente. (On parle souvent d'un complexe rSR′.) L'onde S est également élargie dans les dérivations DI et V6.

Du côté gauche du cœur, le faisceau de His se divise en faisceau antérieur et en faisceau postérieur. Le bloc de conduction peut donc se produire dans le faisceau principal (bloc de branche gauche) ou dans l'un ou l'autre des deux faisceaux. Dans le bloc de branche gauche, il existe une distorsion significative du complexe QRS car l'activation progresse du côté droit du cœur (l'inverse de la séquence normale). Le complexe QRS est monophasique dans les dérivations DI et V6 (c'est-à-dire que Q et S sont absents) et la dérivation V1 présente une séquence QS sans onde intermédiaire R. Le bloc de conduction à travers le faisceau antérieur gauche entraîne la déviation de l'axe cardiaque vers la gauche, car l'onde d'excitation se propage à partir du septum et de la base du ventricule gauche. Cela est parfois appelé hémibloc antérieur gauche, bien qu'il soit mieux dénommé bloc fasciculaire antérieur gauche. Dans le **bloc du faisceau postérieur gauche**, l'axe cardiaque est dévié vers la droite (voir figure 29.10).

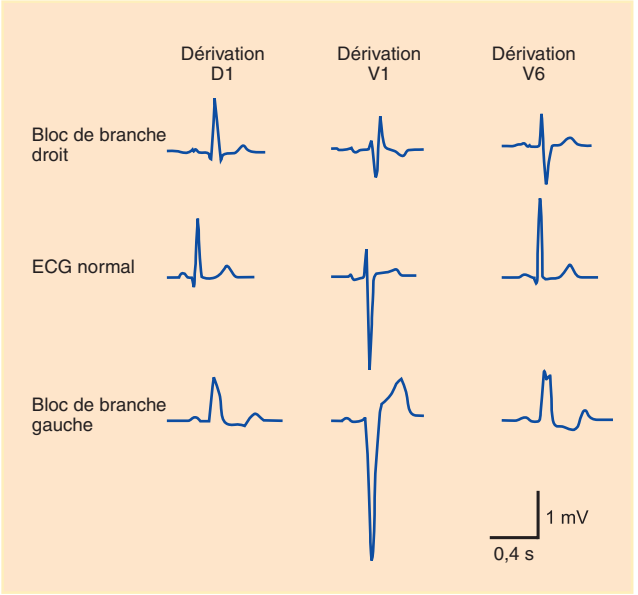


Figure 29.12 Apparence de l'ECG dans les blocs de branche gauche et droit. Noter le complexe QRS élargi et le pic crocheté en V6 dans le bloc de branche gauche et la séquence rSR′ en V1 dans le bloc de branche droit. Dans les blocs de branche gauche et droit, le complexe QRS est plus large que la normale.

Résumé

L'axe QRS moyen du cœur se situe normalement entre –30° et +100° par rapport à l'horizontale. Dans la déviation axiale droite, l'axe cardiaque se situe entre +100° et +150°, alors que dans la déviation axiale gauche, l'axe cardiaque se situe entre –30° et –90°.

L'intervalle PR est prolongé dans le bloc atrioventriculaire de premier degré, mais dans le bloc de deuxième degré, l'intervalle PR dépend du type de bloc. Dans le bloc Mobitz type I (ou Wenkebach), l'intervalle PR s'allonge progressivement jusqu'à ce qu'un battement soit manqué. Dans le bloc Mobitz type II, l'intervalle PR est constant, mais parfois un battement est manqué. Le bloc cardiaque de deuxième degré peut se manifester comme bloc 2:1 ou 3:1. Dans le bloc de troisième degré, il existe une dissociation complète entre l'onde P et le complexe QRS. Lors d'un bloc de branche, l'onde d'excitation échoue à passer de l'une ou de l'autre branche du faisceau de His vers le muscle ventriculaire.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Arythmies d'origine atriale ou ventriculaire

Comme mentionné plus haut, des rythmes anormaux peuvent prendre leur origine dans les atriums, loin du nœud SA, dans le nœud AV (rythmes nodaux ou jonctionnels) ou dans les ventricules. Les arythmies provenant de l'atrium ou de la région nodale sont souvent appelées des **rythmes supraventriculaires**. Lorsque le cycle d'excitation provient d'un site distant du nœud SA, le rythme résultant est plus lent que la normale (bradycardie). Parfois, les atriums ou les ventricules se contractent plus tôt que prévu. Cela est appelé une **extrasystole** (un battement ectopique). Pour les rythmes d'échappement et les extrasystoles, l'apparence du tracé ECG dépend de l'origine de l'excitation anormale (figure 29.13).

- Si l'excitation a son origine dans les atriums, l'onde P est anormale (car l'excitation commence loin du nœud SA), mais le complexe QRS est d'apparence normale, car les ventricules sont excités par le faisceau de His et les fibres du réseau de Purkinje de manière habituelle.
- Si l'excitation commence dans le, ou près du nœud AV (un rythme jonctionnel), il se peut qu'il n'y ait pas d'onde P car les atriums peuvent ne pas être excitées ou leur dépolarisation peut être masquée par le complexe QRS, qui sera d'apparence normale. Alternativement, une onde P peut être vue sur le tracé ECG mais survient plus tard que la normale, soit juste avant, soit juste après le complexe QRS.

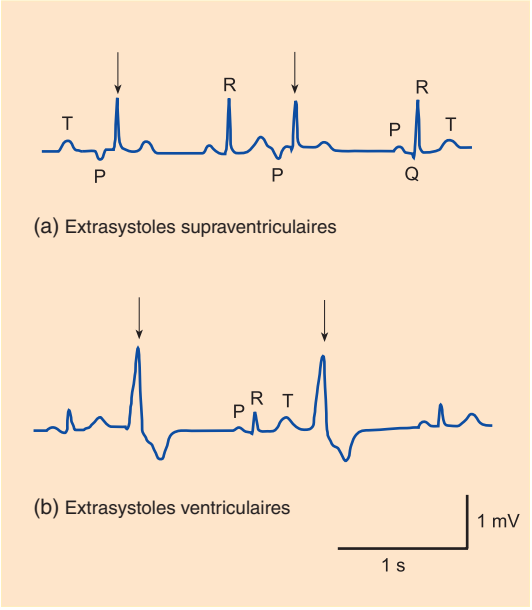


Figure 29.13 Exemples d'extrasystoles atriales et ventriculaires enregistrées dans la dérivation D2. (a) Deux extrasystoles supraventriculaires (flèches) avec des ondes P inversées préalables. L'apparence normale du complexe QRS doit être comparée au modèle normal d'excitation indiqué à droite de ce tracé. L'onde P inversée et l'intervalle PR court précédant la première et la troisième onde R indiquent que le foyer ectopique est situé près de la base de l'un des atriums ou dans le tissu nodal. (b) Deux extrasystoles ventriculaires (flèches). Noter les complexes QRS larges et l'onde T inversée, qui ont un aspect très anormal par rapport au motif standard de l'ECG indiqué au milieu de ce tracé (marqué P, R, T).

- Si l'excitation commence quelque part dans les ventricules, le complexe QRS sera anormalement large et déformé, car l'onde électrique diffuse à partir du point d'excitation par l'intermédiaire des fibres musculaires cardiaques plutôt que par le système conducteur cardiaque. Il n'y a pas de relation cohérente entre les ondes P et les complexes QRS. L'apparence du tracé ECG dans cette situation est similaire à celle observée lors d'un rythme d'échappement ventriculaire, comme on l'a vu dans le bloc atrioventriculaire du troisième degré.

Le modèle normal d'excitation cardiaque repose sur l'existence d'une période réfractaire des cellules cardiaques pour s'assurer que la conduction se déroule de manière ordonnée : du nœud SA aux atriums, puis au nœud AV au faisceau de His et à ses branches. Enfin, l'excitation atteint les cellules de Purkinje qui excitent les myocytes ventriculaires. Une excitation rétrograde est normalement empêchée par la longue période réfractaire des cellules cardiaques. Dans certaines circonstances, cette régulation intrinsèque est prise en défaut et une excitation prématurée peut se produire via des **circuits de ré-entrée**. Ces circuits donnent lieu à des battements prématurés ou une tachycardie qui peut être si rapide qu'elle peut compromettre le remplissage du cœur. Le site d'origine de l'excitabilité anormale peut être déduit en utilisant l'analyse faite plus haut.

- Lors d'une tachycardie atriale, la fréquence cardiaque est plus élevée que la normale (100–200 bpm) au repos. Les tachycardies peuvent provenir d'un rythme sinusal mais rapide ou d'un autre site dans les atriums (tachycardie atriale ectopique). Lorsque la tachycardie provient du nœud SA, la fréquence est généralement inférieure à 200 bpm et chaque onde P est suivie d'un complexe QRS. Si le rythme est élevé, les ondes P ont tendance à être cachées dans l'onde T, comme dans l'exemple illustré à la figure 29.14a. Les tachycardies atriales qui proviennent d'autres sites dans les atriums donnent des complexes QRS normaux, mais des ondes P souvent anormales.
- Lorsque les atriums se dépolarisent plus fréquemment qu'environ 290 fois par minute, on parle de **flutter atrial**. La ligne de base de l'ECG n'est pas plate mais présente souvent une forme de dents de scie régulière continue, comme le montre la figure 29.14b. Comme le nœud AV ne peut pas être activé plus d'environ 200 fois par minute, les ventricules sont activés à une fréquence plus basse. Chez certaines personnes, les ventricules sont activés de manière tout à fait régulière avec, par exemple, un rapport 2:1 ou 4:1 des ondes P aux complexes QRS. Dans d'autres cas, les ventricules peuvent être activés de manière très irrégulière.
- Si les atriums sont activés plus d'environ 350 fois par minute, ils ne se contractent pas de manière coordonnée. Les faisceaux de fibres musculaires individuels se contractent de manière asynchrone. Le tracé ECG ne montre aucune onde P, seulement une ligne de base irrégulière (figure 29.14c) et les ventricules affichent un rythme irrégulier. C'est ce qu'on appelle la **fibrillation atriale**.
- Si le site d'activation anormale se trouve dans la paroi de l'un des ventricules, le rythme est connu sous le nom de **tachycardie ventriculaire** et, pour les raisons déjà indiquées, le complexe QRS sera large et anormal, comme l'illustre la figure 29.14d.
- Lorsque les fibres musculaires ventriculaires ne se contractent pas de manière concertée, le cœur est en état de **fibrillation ventriculaire** et ne peut pas pomper le sang vers l'ensemble du corps (figure 29.14e).

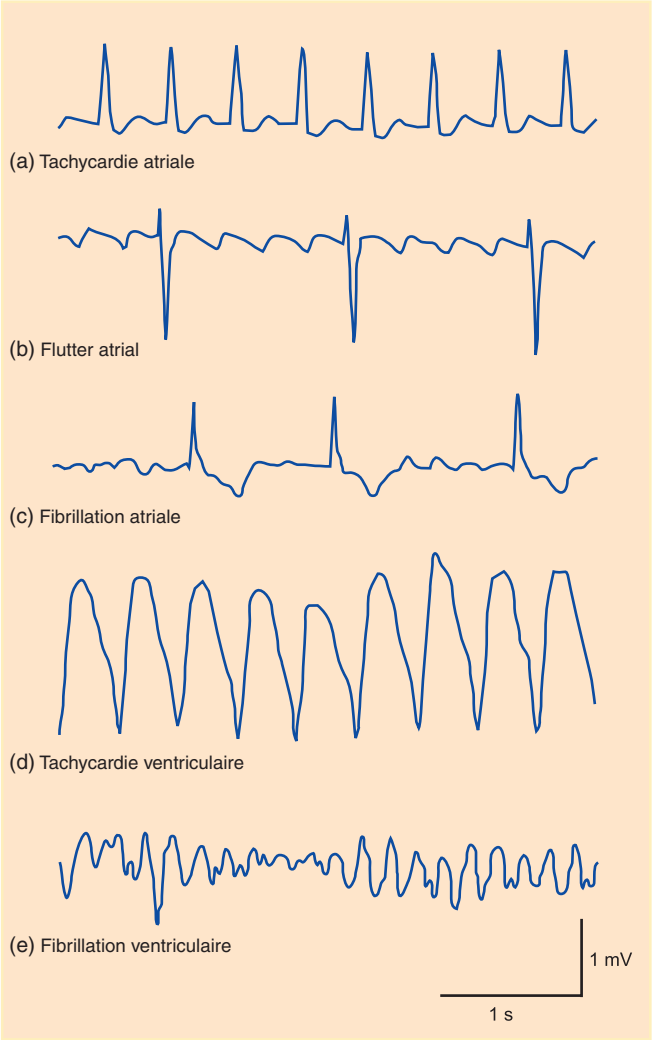


Figure 29.14 Rythmes cardiaques anormaux. (a) Tachycardie atriale. (b) Flutter atrial : noter le motif en dents de scie des ondes P et les complexes QRS larges. Le rythme ventriculaire est de 45 bpm. (c) Fibrillation atriale. Noter la ligne de base irrégulière et le motif de QRST très anormal. (d) Tachycardie ventriculaire : l'excitation est régulière mais l'apparence est très anormale car le foyer d'excitation réside dans les ventricules eux-mêmes. Le rythme ventriculaire est de 136 bpm. (e) Fibrillation ventriculaire ; noter le motif très irrégulier et l'absence d'ondes identifiables.

Comme la quantité de sang qui passe des atriums dans les ventricules ne contribue que pour environ 20 % au volume télédiastolique final, ni le flutter atrial ni la fibrillation atriale ne mettent immédiatement la vie en danger. En revanche, la fibrillation ventriculaire nécessite une action urgente pour restaurer la fonction normale au moyen d'un défibrillateur, qui utilise un fort choc électrique pour mettre fin à la fibrillation et réinitialiser un rythme cardiaque normal.

Syndrome de Wolf-Parkinson-White

Un exemple de circuit de ré-entrée est fourni par le syndrome de Wolf-Parkinson-White. Les personnes affectées présentent une voie

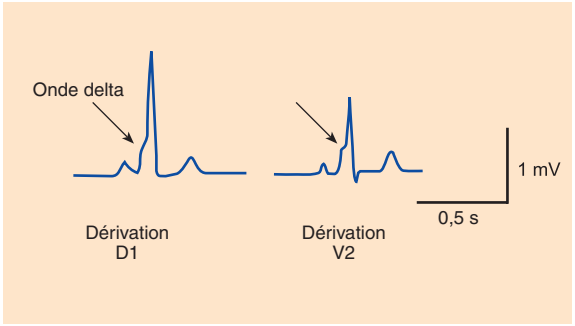


Figure 29.15 Ondes delta (flèches) enregistrées chez un individu avec le syndrome de Wolf-Parkinson-White. Noter l'intervalle PR court en D1.

accessoire reliant l'atrium et le ventricule, habituellement du côté gauche du cœur. C'est ce qu'on appelle le faisceau de Kent. Contrairement à l'excitation via le nœud AV et le faisceau de His, l'excitation via le faisceau de Kent n'est pas retardée. Par conséquent, le ventricule gauche est excité plus tôt que chez les individus normaux. En conséquence, l'intervalle PR est réduit et il y a une petite bosse sur la phase ascendante du complexe QRS appelée une **onde delta**, reflétant cette excitation précoce (figure 29.15). La grande majorité des personnes atteintes de cette caractéristique anatomique ne présentent aucun symptôme de maladie cardiaque, mais dans quelques cas, un circuit anormal d'excitation est mis en place dans lequel les impulsions se déplacent du ventricule vers l'atrium via le faisceau du Kent. Cela peut entraîner une excitation précoce du nœud AV et une tachycardie ventriculaire soutenue.

Résumé

Dans le flutter atrial, les ondes P ont une fréquence très élevée (> 290 bpm) avec un motif en dents de scie, tandis que dans la fibrillation atriale, la ligne de base est irrégulière et le complexe QRST présente une apparence très anormale. Dans la tachycardie ventriculaire, on observe une excitation régulière mais très anormale, car le site générant l'excitation réside dans les ventricules eux-mêmes. Dans la fibrillation ventriculaire, l'ECG présente une allure très irrégulière, sans présence d'ondes identifiables. Il s'agit d'une urgence clinique.

Déséquilibre électrolytique et ECG

Comme les autres cellules, les myocytes cardiaques sont au contact du liquide extracellulaire, ce qui les rend vulnérables aux changements de leur environnement ionique. Leur excitabilité est profondément affectée par la distribution des ions potassium de part et d'autre de leur membrane plasmique, et la phase en plateau du potentiel d'action cardiaque est maintenue par l'entrée de calcium dans la cellule. En outre, le seuil de déclenchement du potentiel d'action dépend des concentrations d'ions calcium et magnésium dans le liquide extracellulaire. Il n'est donc pas surprenant de constater qu'un déséquilibre électrolytique ait un impact sur l'aspect de l'ECG.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Lorsque la concentration plasmatique de potassium est faible (**hypokaliémie**), le changement le plus caractéristique est l'aplatissement de l'onde T (comparez les enregistrements ECG moyens et inférieurs de la figure 28.16). Une onde U peut apparaître. D'autres changements à noter sont une augmentation de l'amplitude et de la largeur de l'onde P et un allongement de l'intervalle PR. Ces modifications ont été attribuées à une prolongation de la phase de récupération du potentiel d'action cardiaque.

Si le potassium plasmatique est élevé (**hyperkaliémie**), la modification la plus importante est une onde T pointue avec une amplitude et une largeur supérieures à la normale (figure 29.16). Il existe également un allongement des intervalles PR et QRS avec un aplatissement de l'onde P. Un potassium élevé accélère la repolarisation du potentiel d'action cardiaque et est responsable de l'apparition d'une onde T pointue ; un potassium élevé inactive partiellement les canaux au sodium, ce qui entraîne un ralentissement de la conduction du potentiel d'action dans le myocarde. L'inactivation partielle des canaux au sodium réduit l'amplitude du potentiel d'action et conduit à des ondes P plus petites et à un élargissement du complexe QRS.

La phase en plateau du potentiel d'action cardiaque est maintenue par une entrée de calcium par des canaux calciques voltage-dépendants (voir chapitre 5). Cette entrée de calcium déclenche la contraction des myocytes cardiaques et détermine la vitesse à laquelle ils se repolarisent. Si la concentration plasmatique de calcium est inférieure à la normale (**hypocalcémie**), le potentiel d'action cardiaque est prolongé, ce qui se reflète dans le tracé ECG par un intervalle QT long. Si la concentration plasmatique de calcium est supérieure à la normale (**hypercalcémie**), l'intervalle QT est plus court que la normale (figure 29.17) et le cœur est sujet à des arythmies.

Lorsque le magnésium plasmatique est faible (< 0,7 mmol.l^{-1} : **hypomagnésémie**), l'intervalle QT peut être plus long que la normale et l'onde T peut être large et aplatie, des changements qui reflètent la repolarisation prolongée des myocytes. L'**hypermagnésémie** (> 1,1 mmol.l^{-1}) se produit en cas d'insuffisance rénale ou après ingestion de grandes quantités d'antiacides à base de magnésium. Lorsque le magnésium plasmatique dépasse 2,5 mmol.l^{-1}, on note un allongement de l'intervalle PR, un élargissement du complexe QRS et une augmentation de l'amplitude de l'onde T.

Modifications de l'ECG dans l'ischémie et l'infarctus

L'ischémie cardiaque correspond à une situation dans laquelle l'apport sanguin est insuffisant pour satisfaire les exigences métaboliques du myocarde. Si cette situation se prolonge, le tissu touché est endommagé et peut mourir. Cela entraîne une nécrose de la zone touchée (un **infarctus cardiaque**). Étant donné que, dans ces deux situations, la propagation de l'excitation dans l'ensemble du myocarde est affectée, l'ECG présente des modifications caractéristiques. Lorsque l'ischémie affecte la partie de la paroi du ventricule gauche adjacente à l'endocarde, les myocytes atteints peuvent être incapables de maintenir le potentiel d'action prolongé caractéristique des cellules normales. Ils commencent à se repolariser plus tôt et l'onde T est inversée dans beaucoup de dérivations. En règle générale, pendant l'ischémie, le segment ST enregistré dans des dérivations telles que DII est négatif (c'est-à-dire qu'il se situe au-dessous de la ligne isoélectrique ; figure 29.18b). Si l'ischémie progresse pour provoquer un infarctus cardiaque, l'ECG présente des modifications caractéristiques immédiatement après que le dommage a été subi.

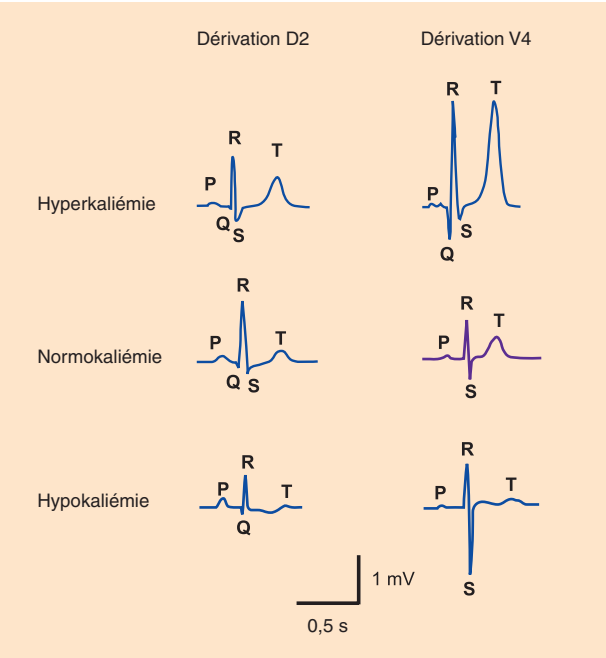


Figure 29.16 Apparence de l'ECG en cas d'hyperkaliémie (en haut) et d'hypokaliémie (en bas). Noter l'onde T pointue dans l'hyperkaliémie (surtout en V4) et l'onde T de faible amplitude dans l'hypokaliémie.

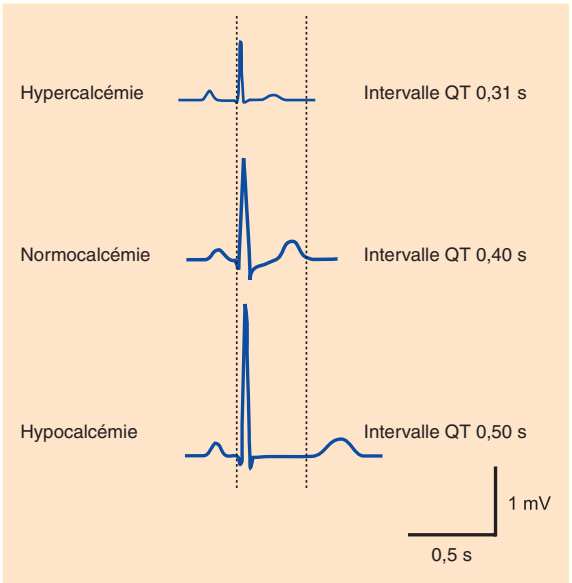


Figure 29.17 Modifications de l'ECG observées dans l'hypercalcémie et l'hypocalcémie par rapport à l'ECG avec calcium plasmatique normal. Noter le raccourcissement de l'intervalle QT dans l'hypercalcémie et son allongement en hypocalcémie.

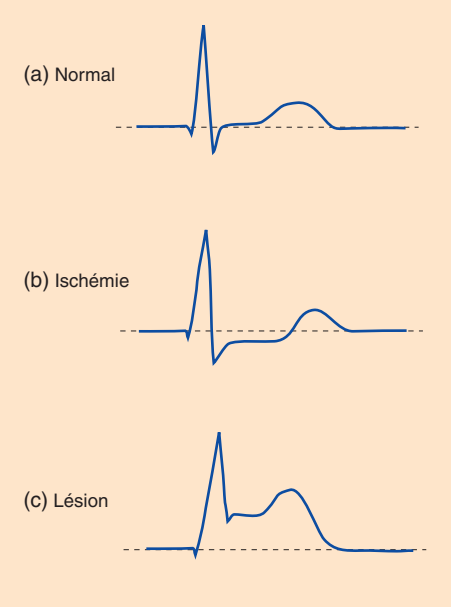


Figure 29.18 Variations caractéristiques des ondes QRST observées dans l'ischémie (segment ST sous-décalé) et l'infarctus (segment ST sus-décalé).

Le changement le plus visible est que le segment ST ne retourne pas à la ligne de base comme il le fait normalement, mais reste élevé comme le montre la figure 29.18c. Une interprétation détaillée des enregistrements ECG lors de l'ischémie cardiaque et après un infarctus du myocarde dépasse le cadre de ce livre mais peut être trouvée dans des textes spécialisés d'électrocardiographie.

Résumé

Les troubles électrolytiques entraînent des modifications caractéristiques de l'ECG. En hyperkaliémie, l'onde T est accentuée, tandis que dans l'hypokaliémie elle est aplatie. En hypercalcémie, l'intervalle QT est raccourci, tandis que dans l'hypocalcémie, il est allongé. Dans l'hyperkaliémie, l'onde T est accentuée, tandis que dans l'hypokaliémie elle est aplatie. Dans l'hypercalcémie, l'intervalle QT est raccourci, tandis que dans l'hypocalcémie, il est allongé.

29.5 Traitement des arythmies

La plupart des arythmies sont traitées par des médicaments anti-arythmiques (parfois appelés antidysrythmiques). Le choix de l'anti-arythmique à utiliser dépendra du type particulier d'arythmie à traiter. Ceux qui sont les plus largement utilisés ont été divisés en quatre classes principales en fonction de leur mode d'action électrophysiologique. Cependant, tous les médicaments utilisés pour traiter les arythmies ne correspondent pas parfaitement à ce schéma. Les exceptions sont brièvement abordées ci-dessous.

Les médicaments anti-arythmiques de classe I sont des inhibiteurs des canaux sodiques : ils réduisent la vitesse de dépolarisation des cellules musculaires cardiaques. La classe est divisée en trois sous-classes. La classe IA comprend la **quinidine**, le **procaïnamide** et le **disopyramide** ; la classe IB comprend l'anesthésique local **lidocaïne**. La lidocaïne est administrée par voie intraveineuse lorsqu'elle est utilisée comme anti-arythmique, car elle est métabolisée rapidement par le foie. Les médicaments de classe IC provoquent une diminution générale de l'excitabilité cardiaque, par exemple le **flécaïnide** et l'**encaïnide**.

Les médicaments de classe II sont des antagonistes des récepteurs β-adrénergiques. Ce groupe comprend le **propranolol** (le médicament le plus connu dans cette classe), l'**aténolol** et le **timolol**. Ils contrecarrent les effets de la sécrétion excessive d'adrénaline en ralentissant le cœur et en diminuant la contractilité cardiaque. Comme ils réduisent le travail cardiaque, ils sont utiles pour les patients en phase de récupération après une crise cardiaque.

Les médicaments de classe III sont des agents qui ralentissent la fréquence cardiaque en prolongeant la période réfractaire du potentiel d'action. Ces médicaments sont utilisés pour ralentir les tachycardies. L'exemple classique est l'**amiodarone** (bien qu'il ait un certain nombre d'effets secondaires graves). Le **sotalol** est un antagoniste des récepteurs β-adrénergiques qui a une action de classe III.

Les médicaments de classe IV sont tous des antagonistes des canaux calciques. Ces médicaments ralentissent la conduction dans les nœuds SA et AV, ce qui contribue à ralentir la fréquence cardiaque et à prévenir les tachycardies supraventriculaires. Le **vérapamil** est le médicament le plus répandu de ce type, mais le **diltiazem** est également utilisé.

En plus des médicaments déjà énumérés, l'adénosine est une alternative sûre au vérapamil et est parfois administrée pour arrêter une tachycardie supraventriculaire. L'adénosine est produite naturellement par le corps comme sous-produit du métabolisme de l'ATP et comporte un certain nombre d'actions pharmacologiques puissantes, y compris la vasodilatation, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la bronchoconstriction. Enfin, la digoxine (un glycoside cardiaque), qui inhibe la Na^+, K^+-ATPase, peut être utilisée pour ralentir le rythme ventriculaire dans la fibrillation ou le flutter atrial.

Un stimulateur cardiaque artificiel est utilisé dans les cas d'arythmie sévère, y compris la maladie du sinus, la fibrillation atriale et le bloc atrioventriculaire complet (troisième degré). Un stimulateur cardiaque se compose d'un petit dispositif électronique implanté juste sous la peau sur la partie supérieure du thorax et qui est relié au cœur par des fils électriques passant par les veines vers le cœur. Les impulsions sont transmises via les fils pour stimuler le cœur électriquement et maintenir un rythme régulier normal. Le stimulateur cardiaque peut être configuré pour délivrer des impulsions à une fréquence définie, indépendante de l'activité cardiaque, ou un circuit de détection plus sophistiqué peut être utilisé pour déterminer le rythme intrinsèque et ensuite délivrer des impulsions en conséquence. La stimulation peut se faire via l'atrium droit ou le ventricule droit, ou les deux. Le traitement d'urgence des arythmies graves (par exemple une fibrillation ventriculaire) nécessite souvent l'utilisation d'un défibrillateur (ou cardioversion à courant continu), pour restaurer le rythme sinusal dans la fibrillation atriale et la tachycardie ventriculaire, par exemple. Un défibrillateur cardiaque implantable est utilisé dans les cas d'arythmies sévères et mortelles.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Liste des termes et concepts clés

Propriétés générales de l'ECG

- L'ECG enregistre de petites différences de potentiel (environ 1 mV) découlant de la dépolarisation électrique séquentielle et de la repolarisation du muscle cardiaque.
- L'ECG est enregistré en plaçant les électrodes (dérivations) à différents points sur la surface du corps et en mesurant les différences de potentiel électrique entre eux.
- L'enregistrement clinique de l'ECG comporte 12 dérivations : trois dérivations frontales (bipolaires), trois dérivations frontales augmentées (unipolaires) et six dérivations précordiales.
- L'apparence d'un tracé ECG dans une dérivation donnée dépend de la position de l'électrode de recueil correspondante par rapport à la direction de propagation de l'activité électrique du cœur.
- L'onde P de l'ECG est due à la dépolarisation atriale, le complexe QRS est dû à la dépolarisation ventriculaire et l'onde T à la repolarisation ventriculaire. La repolarisation atriale est cachée dans le complexe QRS.
- En utilisant le triangle d'Einthoven, l'axe électrique du cœur peut être déterminé à partir des hauteurs relatives des ondes du complexe QRS enregistrées avec les dérivations du plan frontal.
- L'axe QRS moyen du cœur se situe normalement entre –30° et +100° par rapport à l'horizontale (dérivation DI).
- Lors d'une déviation axiale droite, l'axe cardiaque se situe entre +100° et +150°, alors que dans une déviation axiale gauche, l'axe cardiaque se situe entre –30° et –90°.

Interprétation des aspects ECG anormaux

- Dans le bloc AV de premier degré, l'intervalle PR est allongé.
- Dans le bloc Mobitz type I (bloc AV de deuxième degré), l'intervalle de PR s'allonge progressivement jusqu'à ce qu'un battement soit manqué. Le cycle se répète ensuite.
- Dans le bloc Mobitz type II, l'intervalle PR est constant, mais parfois un battement manque.
- Le bloc AV de deuxième degré peut également se manifester sous forme de bloc 2:1 ou 3:1, dans lequel chaque deuxième ou troisième onde P provoque une onde R.
- Dans le bloc AV de troisième degré (ou complet), il existe une dissociation complète du complexe QRS et de l'onde P.
- Dans le flutter atrial, les ondes P ont une fréquence très élevée (>290 bpm) avec un motif en dents de scie.
- Dans la fibrillation atriale, la ligne de base est irrégulière et l'aspect de l'ensemble QRS-T est très anormal.
- Dans la tachycardie ventriculaire, l'ECG est régulier mais d'aspect très anormal, car la source d'excitation se situe dans les ventricules.
- Dans la fibrillation ventriculaire, l'ECG présente un aspect très irrégulier sans présence d'ondes identifiables.
- L'ECG présente des modifications caractéristiques lors de déséquilibres électrolytiques.
- Lors de l'ischémie myocardique, le segment ST se situe en dessous de la ligne de base. Immédiatement après un infarctus, le segment ST est surélevé, au-dessus de la ligne de base.

Lectures recommandées

Boustani, F., 2017. L'essentiel en cardiologie, 2e éd. Sauramps Médical, Montpellier.

D'Alchée, E.P., 2008. Comprendre la physiologie cardiovasculaire, 3e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.

Ennezat, P.-V., Maréchaux, S., 2018. ECG en pratique courante – Situation clinique, interprétation, décision. Maloine, Paris.

Hampton, J.R., 2013. The ECG made easy, 8th edn. Churchill-Livingstone, Edinburgh.

Lacour, B., Belon, J.-P., 2016. Physiologie humaine. Elsevier Masson, Paris.

Levick, J.R., 2010. An introduction to cardiovascular physiology, 5th edn. Hodder Arnold, London. Chapter 5.

Noble, A., 2005. The cardiovascular system : systems of the body series. Churchill Livingtsone, Edinburgh.

Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R., 2015. Pharmacology, 8th edn. Churchill-Livingstone, Edinburgh. Chapter 21.

Articles de revue

Dobrzynski, H., Boyett, M.R., Anderson, R.H., 2007. New insights into pacemaker activity : Promoting understanding of sick sinus syndrome. Circulation **115**, 1921–1932.

El-Sherif, N., Turitto, G., 2011. Electrolyte disorders and arrhythmogenesis. Cardiology Journal **18**, 233–245.

Riera, A.R.P., Ferreira, C., Filho, C.F., Ferreira, M., Meneghini, A., Uchida, A.H., Schapachnik, E., Dubner, S., Zhang, L., 2008. The enigmatic sixth wave of the electrocardiogram : The U wave. Cardiology Journal **15**, 408–421.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 30
La circulation

Sommaire

30.1 Introduction 482
30.2 Pressions et débits dans la circulation 482
30.3 Mécanismes qui contrôlent le calibre des vaisseaux sanguins 490
30.4 Rôle du système nerveux central dans le contrôle de la circulation 494
30.5 Hypertension 499
30.6 Circulations locales 502

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les pressions, résistances et débits dans la circulation (hémodynamique)
- L'importance de la pression artérielle systémique et de sa mesure clinique
- Les facteurs intrinsèques et extrinsèques contrôlant le calibre des vaisseaux sanguins
- Le principe de l'autorégulation
- Le rôle du SNC dans le contrôle de la circulation
- L'hypertension
- Les caractéristiques spécifiques de plusieurs circulations locales
- La formation et la circulation du liquide cérébrospinal

30.1 Introduction

L'anatomie de la circulation et la physiologie du cœur sont abordées dans les chapitres 27 et 28, avec l'histologie correspondante. Ce chapitre traite de la physiologie détaillée de la circulation systémique et de la relation entre la pression et l'écoulement dans la circulation (**hémodynamique**), ainsi que des facteurs qui régulent le flux sanguin à travers des lits de tissus particuliers. Cela est suivi d'une brève discussion sur l'hypertension (pression artérielle élevée). Les caractéristiques spécifiques de plusieurs circulations locales sont également abordées, à savoir celles du cœur (la circulation coronaire), de la peau (la circulation cutanée), des muscles squelettiques, et du cerveau (la circulation cérébrale). Les adaptations spécifiques de l'apport sanguin aux systèmes respiratoire, rénal et gastro-intestinal sont abordées dans les chapitres qui traitent de leur physiologie.

30.2 Pressions et débits dans la circulation

L'écoulement du sang à travers toute partie de la circulation est déterminé par la différence de pression entre les artères qui alimentent la région en question et les veines qui la drainent. Cette différence de pression est appelée **pression de perfusion**. La résistance offerte par les vaisseaux sanguins à l'écoulement du sang est appelée **résistance vasculaire**. Mathématiquement, la relation entre la pression de perfusion, le débit sanguin et la résistance vasculaire est décrite par les équations simples suivantes :

$$\text{pression de perfusion} = \text{pression artérielle} - \text{pression veineuse}$$

et

$$\text{débit sanguin} = \frac{\text{pression de perfusion}}{\text{résistance vasculaire}}$$

Ainsi, le flux sanguin augmente si la pression de perfusion augmente ou si la résistance vasculaire diminue. Inversement, si la pression de perfusion chute, ou si la résistance vasculaire augmente, le débit sanguin diminue. Cette relation peut être appliquée à un lit vasculaire local ainsi qu'à l'ensemble des circulations systémiques ou pulmonaires (encadré 30.1).

Pour la circulation systémique dans son ensemble, la force motrice du flux sanguin est la différence entre la pression artérielle et la pression dans l'atrium droit, appelée **pression veineuse centrale**. Puisque le sang est pompé dans les artères par intermittence, la pression dans le système artériel varie avec le cycle cardiaque. La pression au pic d'éjection est appelée **pression systolique**, tandis qu'à son point le plus bas, lors de la relaxation ventriculaire, elle est appelée **pression diastolique**.

Le débit cardiaque représente le volume de sang circulant autour de la circulation systémique par minute ($ml.min^{-1}$), tandis que la vitesse du flux sanguin est la vitesse à laquelle le sang circule

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

123 Encadré 30.1 La loi de Darcy, la loi de Poiseuille et le débit sanguin

La **loi de Darcy** relie quantitativement l'écoulement d'un liquide à travers un canal, à la pression motrice. Darcy a constaté que le flux de liquide est directement proportionnel à la différence de pression entre l'entrée et la sortie. En symboles :

$$\dot{Q} = K \times (P_i - P_o) \quad [1]$$

où $\dot{Q}$ est le débit ; *Pi* et *Po* sont les pressions à l'entrée et à la sortie respectivement (la différence entre les deux pressions est la pression de perfusion) ; *K* est une constante appelée conductance hydraulique. La réciproque de la conductance hydraulique (1/K) est la résistance hydraulique *R*, donc l'équation 1 peut aussi être écrite de la façon suivante :

$$\dot{Q} = \frac{(P_i - P_o)}{R} \quad [1a]$$

En appliquant cette relation à la circulation :

$$DC = \frac{(\bar{P}_a - PVC)}{RPT} \quad [2]$$

où DC est le débit cardiaque, $\bar{P}_a$ est la pression artérielle moyenne, *PVC* est la pression veineuse centrale (habituellement proche de zéro), et *RPT* est la résistance périphérique totale.

Poiseuille a découvert que la résistance à l'écoulement d'un liquide à travers un tube rigide droit est directement proportionnelle à la viscosité (la résistance à l'écoulement) du liquide (η) et à la longueur du tube (l), mais inversement proportionnelle la puissance quatrième du rayon du tube (r) :

$$R = \frac{8\eta l}{\pi r^4} \quad [3]$$

Cela est connu sous le nom de loi de Poiseuille. La combinaison des équations 1 et 3 donne la relation mathématique suivante :

$$\dot{Q} = (P_i - P_o)\frac{\pi r^4}{8\eta l} \quad [4]$$

Ainsi, pour un liquide donné (par exemple du sang), plus le diamètre d'un tube est grand, plus le débit est élevé pour une différence de pression donnée. Comme le débit dépend de la puissance quatrième du rayon, doubler le diamètre augmentera le débit 16 fois. Inversement, réduire de moitié le diamètre entraînera une réduction du débit de 16 fois. De plus, pour un gradient de pression donné, plus la longueur du tube est longue ou plus la viscosité du sang est élevée, plus le débit est faible.

La loi de Poiseuille se rapporte strictement à l'écoulement laminaire (parfois appelé écoulement hydrodynamique), mais si le gradient de pression augmente le long du tube, le débit finit par devenir irrégulier et des **turbulences** se produisent. Une fois que les turbulences sont installées, il faut proportionnellement plus de pression pour obtenir une augmentation donnée du débit. La pression critique à laquelle le flux cesse d'être laminaire est déterminée par un coefficient appelé **nombre de Reynolds**. Des études ont montré que la turbulence est plus susceptible de se produire à des débits élevés dans des tubes larges à section irrégulière (comme dans un gros vaisseau sanguin ramifié tel que l'aorte). Le nombre de Reynolds n'est normalement pas atteint dans les vaisseaux sanguins sains, sauf dans l'aorte pendant le pic de débit.

Lorsque le sang s'écoule dans la circulation, il passe de quelques gros vaisseaux (les artères) à un très grand nombre de petits vaisseaux (les capillaires) via une série de vaisseaux de diamètre progressivement plus petit. Lorsque les résistances hydrauliques sont en série (c'est-à-dire lorsque le sang s'écoule directement d'un vaisseau à un autre de diamètre différent), la résistance totale à l'écoulement est égale à la somme des résistances des vaisseaux individuels. Alors :

$$R_{total} = R_1 + R_2 + R_3 \ldots etc. \quad [5]$$

Lorsque le sang est réparti entre plusieurs vaisseaux disposés en parallèle, la conductance hydraulique totale est la somme (*KT*) des conductances hydrauliques de tous les vaisseaux (*K1*, *K2*, *K3* … *Kt*) à travers lesquels le sang circule :

$$K_T = \sum_{n=1}^{t} K \quad [6]$$

Cela découle directement de la loi de Darcy (voir l'équation 1). Cependant, comme la conductance de tout vaisseau est l'inverse de la résistance hydraulique (c'est-à-dire à 1/*R*), l'équation 6 peut être réécrite comme suit :

$$\frac{1}{R} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} \cdots \frac{1}{R_n} \quad [7]$$

Si, pour un réseau de 20 capillaires disposés en parallèle, chacun présente une résistance 10 fois supérieure à celle de l'artériole qui les alimente, leur résistance totale par rapport à l'artériole est :

$$1/R = 20 \times 0,1 = 2$$
$$et\ R = 0,5$$

c'est-à-dire la moitié de la résistance de l'artériole fournissant le réseau capillaire. L'augmentation de la surface disponible pour le flux sanguin compense largement la résistance accrue des vaisseaux individuels.

dans un vaisseau (cm.s^{-1}). Pour un débit donné, la vitesse varie inversement avec la section transversale du vaisseau dans lequel il circule : la vitesse du flux sanguin dans l'aorte et les artères principales est beaucoup plus grande que celle dans les capillaires ou les veines, qui présente une plus grande section transversale totale (figure 30.1 et tableau 30.1).

La résistance vasculaire dépend du rayon des vaisseaux et de la viscosité du sang

La résistance offerte par un vaisseau sanguin à l'écoulement du sang est décrite par la **loi de Poiseuille** (voir encadré 30.1), qui stipule que l'écoulement du sang est proportionnel à la quatrième puissance du rayon du vaisseau et inversement proportionnel à la viscosité. Cela signifie que si, par exemple, le rayon d'un vaisseau est réduit de moitié, le débit de sang qui passe dans le vaisseau est divisé par 16 (2^4) pour la même différence de pression. En d'autres termes, quand le rayon d'un vaisseau sanguin a été réduit de moitié, la résistance au flux sanguin augmente de 16 fois. Si la viscosité du sang double, la résistance au flux sanguin double.

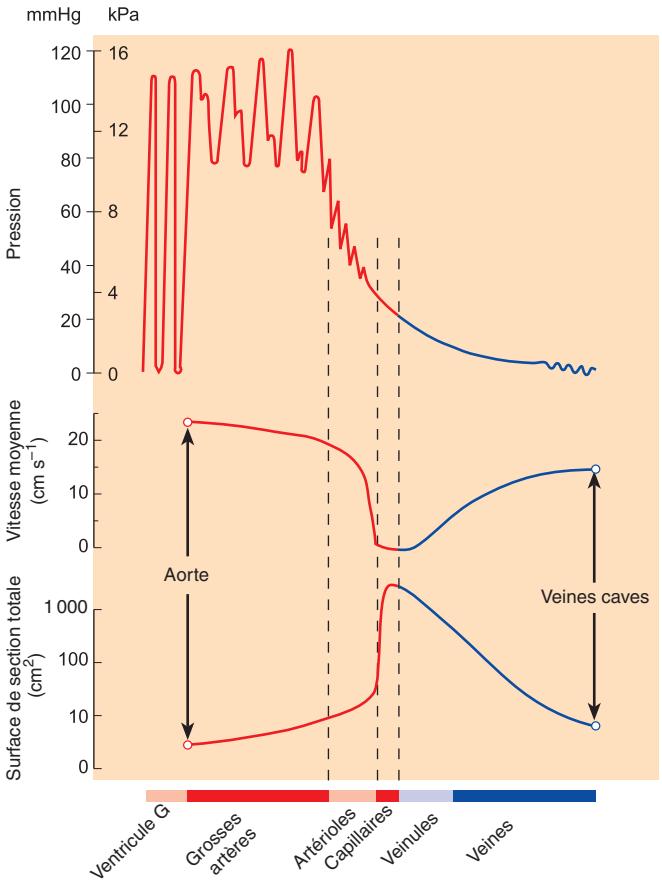


Figure 30.1 Variations de pression et de vitesse du flux sanguin dans les différentes parties de la circulation systémique. Noter que la plus grande chute de pression se produit lorsque le sang traverse les artérioles, qui sont le site principal de la résistance vasculaire. (D'après la fig. 1.4 de J.R. Levick (1995) *An introduction to cardiovascular physiology*, 2nd ed. Butterworth-Heinemann, Oxford.)

L'écoulement du sang n'est pas uniforme à travers le diamètre d'un vaisseau sanguin. La couche de liquide à proximité de la paroi du vaisseau tend à y adhérer et la couche voisine a tendance à adhérer à cette couche statique, et ainsi de suite. Ainsi, la vitesse d'écoulement est la plus rapide au milieu du vaisseau et la plus lente à côté de la paroi. Lorsque les différentes couches glissent sans frottement l'une vers l'autre, l'écoulement est dit **laminaire** et le profil de l'écoulement à travers le vaisseau est décrit par une courbe lisse (figure 30.2). C'est la situation qui existe normalement dans les vaisseaux sanguins et la loi de Poiseuille peut s'appliquer. Si ce type d'écoulement uniforme est rompu, par exemple par une irrégularité dans la paroi du vaisseau (comme une plaque d'athérome), des tourbillons se forment et l'écoulement est dit turbulent. Dans la plupart des vaisseaux sanguins, la turbulence est indésirable car des caillots sanguins sont alors plus susceptibles de se former, mais la

Tableau 30.1 La surface transversale totale des différents types de vaisseaux sanguins dans les circulations systémique et pulmonaire par rapport à celle de l'aorte

Vaisseaux	Surface relative
Aorte	1
Artères systémiques	14
Artérioles	20
Capillaires	485
Veinules	280
Veines	225
Veines caves	1,1
Artères pulmonaires	50
Capillaires pulmonaires	485
Veinules et veines pulmonaires	75

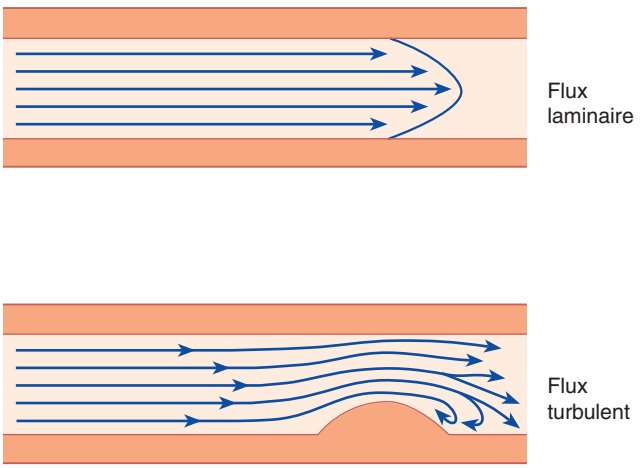


Figure 30.2 Diagramme illustrant la différence entre un écoulement hydrodynamique (ou laminaire) et un écoulement turbulent. Dans ce cas, la turbulence se produit lorsque le sang traverse une déformation de la paroi du vaisseau, telle qu'une plaque d'athérome. La formation de tourbillons permet une accumulation de matière juste en aval de l'obstruction, exacerbant ainsi l'obstruction.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

turbulence se produit naturellement dans les ventricules et dans l'aorte quand le débit est élevé. Dans ces deux situations, la turbulence favorise le mélange du sang avant sa distribution dans les vaisseaux systémiques. Lorsque le flux est turbulent, des vibrations peuvent être entendues comme des sons avec un stéthoscope. Ceux-ci sont appelés bruits ou souffles et peuvent être utiles dans le diagnostic des maladies cardiovasculaires, comme indiqué dans le chapitre 28. Le flux laminaire est silencieux.

La viscosité apparente du sang baisse dans les vaisseaux de petit diamètre

En plus du calibre des petits vaisseaux sanguins, la résistance à l'écoulement est affectée par la viscosité du sang. Lorsqu'elle est mesurée dans un viscosimètre conventionnel, la viscosité apparente du sang est d'environ 2,5 fois celle de l'eau. Dans les tissus vivants, cependant, la viscosité apparente du sang est environ la moitié de cette valeur. Ce comportement anormal est dû à la tendance des globules rouges à circuler le long de l'axe central des vaisseaux sanguins plus petits – un phénomène appelé **circulation axiale**. Bien que les mécanismes responsables de ce comportement ne soient pas entièrement compris, il semble que la flexibilité des globules rouges soit un facteur important. Aux faibles vitesses trouvées dans les capillaires, les particules rigides ont tendance à rester uniformément réparties à travers le vaisseau tandis que les particules flexibles migrent vers l'axe central.

Comme le sang est constitué en grande partie de plasma et de globules rouges, il n'est pas surprenant de constater que sa viscosité varie avec l'hématocrite. Plus l'hématocrite est élevé, plus la viscosité est élevée (figure 30.3). L'hématocrite peut augmenter à la fois dans certaines maladies (par exemple dans la maladie de Vaquez ou érythrocytose primitive) ou par suite de l'adaptation physiologique à la vie en haute altitude. L'augmentation de la viscosité a des effets significatifs sur le travail nécessaire pour pomper une quantité donnée de sang autour de la circulation et peut conduire à une élévation persistante de la pression artérielle (hypertension) ainsi qu'à une augmentation de l'épaisseur du ventricule gauche (hypertrophie ventriculaire gauche). Inversement, une chute de l'hématocrite (à la suite d'une anémie ou d'une hémorragie) diminue la viscosité du sang.

Flux sanguin et pression dans les artères systémiques

Comme le montre la figure 30.1, la pression artérielle systémique fluctue pendant le cycle cardiaque. Elle est à son maximum pendant la systole et à son minimum pendant la diastole. Sa valeur maximale dépend de la vitesse d'éjection des ventricules, de la distension des parois artérielles et de la vitesse avec laquelle elle se distribue dans toute la circulation. Au cours de la systole, la pression augmente rapidement lorsque la vitesse avec laquelle le sang est éjecté dans l'arbre artériel est supérieure à la vitesse avec laquelle il peut être redistribué dans la circulation. En conséquence, la pression augmente et les parois artérielles se distendent. Lorsque le ventricule gauche commence à se relaxer, le flux sanguin dans l'aorte diminue et la pression diminue. Lorsque la pression dans l'aorte dépasse celle des ventricules, la valve aortique se ferme et cela génère une petite onde de pression appelée **onde dicrote**, qui est précédée de l'**incisure catacrote** (figure 30.4). Suite à cela, la pression diminue jusqu'à sa valeur diastolique avant que la prochaine systole provoque une nouvelle augmentation.

L'onde de pression dans les artères peut être ressentie comme un pouls dans différentes parties du corps. Cette onde de pression distend les parois artérielles et, lorsque la pression commence à diminuer à la fin de la systole, le tissu élastique étiré dans les parois artérielles, en reprenant sa forme normale, fournit une autre source d'énergie pour la propulsion du sang.

La forme et l'amplitude de l'onde de pouls changent en passant de l'aorte aux artères périphériques. Comme le montre la figure 30.1, la pression maximale dans les grosses artères est un

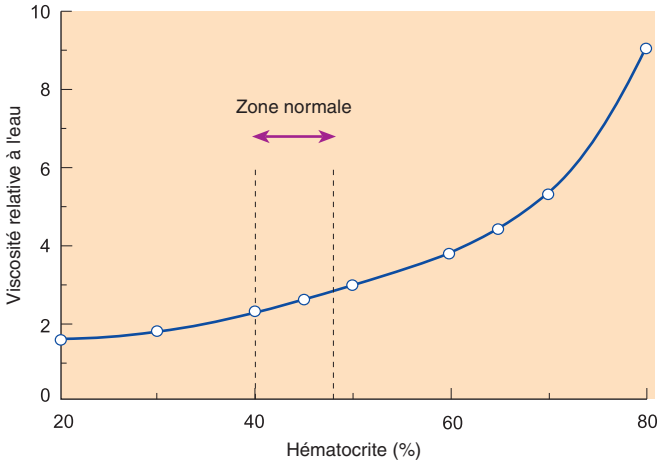


Figure 30.3 Effet de l'hématocrite sur la viscosité du sang par rapport à celle de l'eau. Noter que la viscosité augmente progressivement avec l'augmentation de l'hématocrite. L'augmentation de la viscosité devient de plus en plus prononcée lorsque l'hématocrite dépasse environ 60 %.

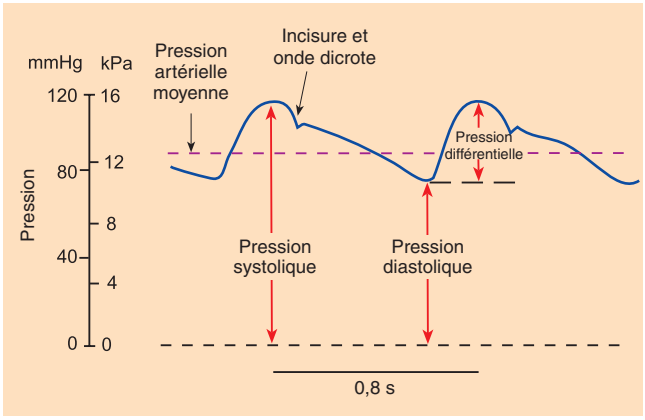


Figure 30.4 Onde de pression artérielle illustrant la mesure des pressions systolique, diastolique et différentielle. Noter que la pression artérielle moyenne est plus proche de la pression diastolique que de la pression systolique, reflétant les durées relatives de la systole et de la diastole.

peu plus élevée que dans l'aorte. On pense que cette augmentation de la pression systolique est due à la réflexion des ondes de pression de l'arbre artériel distal renforçant l'onde de pression aortique. Plus loin le long de l'arbre artériel, la pression maximale diminue progressivement à mesure que les vaisseaux rétrécissent.

Comment mesure-t-on la pression artérielle ?

Bien qu'il soit possible de mesurer la pression artérielle dans diverses parties du système artériel par l'insertion directe d'un cathéter connecté à un transducteur de pression, cette mesure est normalement réalisée chez l'homme uniquement pendant un cathétérisme cardiaque ou une chirurgie majeure. La pression est beaucoup plus souvent mesurée indirectement par **auscultation**. Cette méthode repose sur le fait que le flux sanguin turbulent crée des sons dans les vaisseaux sanguins qui peuvent être entendus au moyen d'un stéthoscope, alors que le flux laminaire est silencieux. De plus amples détails sur la méthode d'auscultation pour mesurer la pression artérielle sont donnés dans l'encadré 30.2. D'autres méthodes permettent la mesure indirecte de la pression artérielle. Un dispositif permet la mesure non invasive continue de la pression systolique et diastolique en monitorant la pression qui doit être appliquée à une petite artère pour garder son diamètre constant. À l'origine, il s'agissait d'un instrument de recherche où des mesures rapides et précises de la pression artérielle étaient nécessaires – par exemple en étudiant les effets des forces G sur les pilotes militaires –, mais des machines commerciales fondées sur le même principe sont maintenant disponibles pour une utilisation clinique courante.

Quelle est la valeur normale de la pression artérielle ?

Chez un jeune adulte en bonne santé au repos, la pression systolique pendant la journée est d'environ 16 kPa (120 mmHg) tandis que la pression diastolique est d'environ 10,7 kPa (80 mmHg). Cela s'écrit 16/10,7 kPa, mais est le plus souvent donné dans les unités traditionnelles : 120/80 mmHg. La différence entre les pressions systolique et diastolique (normalement d'environ 5,3 kPa ou 40 mmHg) est appelée **pression différentielle** (ou pression pulsée ; figure 30.4).

Bien que les valeurs de 16/10,7 kPa (120/80 mmHg) soient utiles à retenir, il est également important de se rendre compte que la pression artérielle fluctue constamment selon les activités normales de la journée (figure 30.5a). De plus, il existe un rythme circadien : la pression artérielle est la plus élevée entre environ 8 heures et 19 heures et chute pendant la nuit, le point le plus bas se produisant vers 3 heures du matin (figure 30.5b). En outre, la pression artérielle systolique a tendance à augmenter avec l'âge, de sorte qu'à l'âge de 70 ans, la pression artérielle est de 24/12 kPa

Encadré 30.2 Mesure de la pression artérielle par l'auscultation

Auscultation signifie « écouter ». Par conséquent, la mesure de la pression artérielle par auscultation consiste à utiliser les sons qui se font entendre lorsque le flux sanguin dans une artère est rétabli progressivement après avoir été interrompu par un manchon en caoutchouc gonflable. Le dispositif utilisé pour enregistrer les pressions est appelé **sphygmomanomètre**.

Normalement, la pression artérielle est mesurée au niveau de l'artère brachiale. Initialement, un manchon en caoutchouc gonflable dans une manche en coton est placé autour du bras de la personne dont la pression artérielle doit être mesurée. Le brassard est gonflé jusqu'à ce que le pouls radial ne puisse plus être ressenti, de sorte que la pression dans le brassard dépasse la pression systolique. Un stéthoscope est ensuite placé sur l'artère brachiale au niveau de la fosse antécubitale (à l'intérieur du coude). La position précise peut être établie en sentant le pouls brachial avant de gonfler le brassard. La pression dans le brassard est alors progressivement réduite. Au départ, aucun son ne sera entendu à travers le stéthoscope, car la pression du brassard obstrue le flux sanguin dans l'artère. Lorsque la pression dans le brassard est abaissée, il arrive un moment où la pression dans l'artère est juste suffisante pour surmonter la pression exercée par le brassard, et au pic de la systole, il y a un bref jet de sang dans l'artère au-dessous du point où elle est occluse. Cela provoque une vibration de la paroi du vaisseau, qui peut être détectée sous forme de son à travers le stéthoscope (**phase 1**). Ce son est appelé premier **bruit de Korotkoff** et, par convention, représente la pression systolique.

La pression du brassard continue d'être abaissée. Comme le sang passe de plus en plus dans l'artère, les sons entendus à travers le stéthoscope deviennent plus forts. À l'approche de la pression diastolique, l'artère reste ouverte pendant presque tout le cycle cardiaque et le flux sanguin commence à devenir moins turbulent et plus laminaire. Un flux laminaire crée moins de vibrations et donc moins de bruit dans l'artère, de sorte que le volume des bruits de Korotkoff diminue assez brutalement lorsque la pression diastolique est atteinte (**phase 4**). La pression est abaissée encore plus, jusqu'à ce que les bruits disparaissent (**phase 5**). Par convention, le point de silence complet (phase 5) correspond à la pression diastolique. Entre les pressions systolique et diastolique, les bruits de Korotkoff peuvent disparaître (**phase 2**) et réapparaître (**phase 3**). On parle alors de trou auscultatoire. Il est donc important de ne pas confondre la phase 2 pour la pression diastolique ou la phase 3 pour la pression systolique.

La pression systolique normale mesurée de cette manière est généralement inférieure à 150 mmHg chez un adulte en bonne santé et la pression diastolique doit être inférieure à 90 mmHg. Chez les jeunes adultes et les enfants, les pressions ont tendance à être plus faibles. Chez les personnes âgées, la pression systolique a tendance à augmenter sans augmentation proportionnelle de la pression diastolique (voir figure 30.18).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

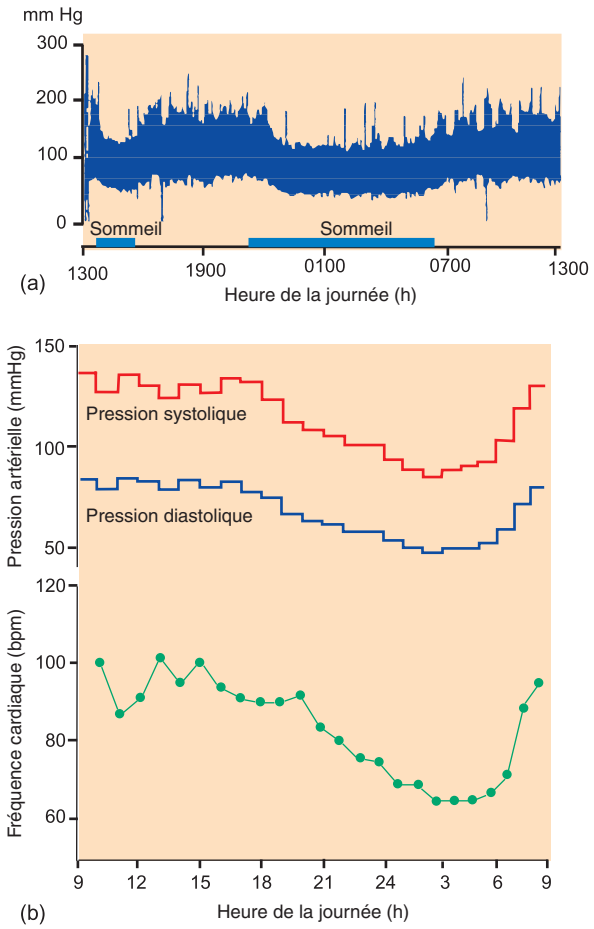


Figure 30.5 Variations de pression artérielle observées pendant une période de 24 heures. (a) Mesure continue de la pression artérielle chez un individu ayant une canule artérielle insérée dans son artère brachiale gauche. Les valeurs initiales à l'extrême gauche de l'enregistrement étaient des signaux d'étalonnage. Les deux fortes déviations vers le bas à 4 heures et 20 heures après le début de l'enregistrement ont été provoquées par le rinçage de la canule et la vérification de la position zéro sur le capteur de mesure de pression. La pression artérielle a chuté pendant les deux périodes de sommeil et a montré des variations considérables d'une minute à l'autre au cours de la journée d'éveil, reflétant les activités du sujet. (b) Pression artérielle moyenne horaire de cinq sujets, mesurée avec des cathéters artériels implantés sur une période de 48 heures. Noter la baisse de la pression artérielle la nuit et la hausse matinale, qui a été constante chez tous les sujets. Les variations de la fréquence cardiaque sont parallèles aux variations de la pression artérielle. Les deux séries de données provenaient d'études distinctes. (D'après des données de M.W. Millar-Craig et al. (1978) *Lancet* 1, 795–7.)

(180/90 mmHg). Cette augmentation de la pression artérielle est due à une réduction de l'élasticité des artères (**artériosclérose** ou durcissement des artères). Une pression artérielle élevée constante (pression diastolique > 12 kPa ou 90 mmHg) correspond à une **hypertension** et est très fréquente. Les complications vasculaires associées à l'hypertension comprennent les accidents vasculaires cérébraux, les maladies cardiaques et l'insuffisance rénale chronique. Pour cette raison, un dépistage régulier est essentiel pour éviter des dommages graves aux organes. Pour une discussion plus détaillée de l'hypertension et de ses causes, voir paragraphe 30.5.

La **pression artérielle moyenne** (PAM) est une moyenne pondérée dans le temps de la pression artérielle sur l'ensemble du cycle cardiaque. Ce n'est pas une simple moyenne arithmétique des pressions diastolique et systolique car le sang artériel passe relativement plus longtemps près de la pression diastolique que de la pression systolique (voir figure 30.4). En pratique, cependant, une approximation de la pression artérielle moyenne peut être obtenue en appliquant l'équation suivante :

$$\text{Pression artérielle moyenne} = \text{Pression diastolique} + 1/3(\text{pression différentielle})$$

En utilisant à titre d'exemple la pression dans l'artère brachiale, puisqu'il s'agit de la pression mesurée en pratique clinique, si la pression systolique est de 14,7 kPa (110 mmHg) et la pression diastolique de 10,7 kPa (80 mmHg) :

$$\begin{aligned}\text{Pression artérielle moyenne} &= 10{,}7 + 1/3\,(7 \quad 10{,}7)\,\text{kPa} \\ &= 12\text{kPa}\,(90\text{mmHg})\end{aligned}$$

La pression veineuse centrale est proche de zéro et ne change pas significativement pendant le cycle cardiaque ; il n'est donc pas nécessaire de faire la moyenne. La pression de perfusion de la circulation systémique est donc très proche de la pression artérielle moyenne.

Le débit à travers la circulation est le débit cardiaque de sorte que la relation entre la pression artérielle moyenne, le débit cardiaque et la résistance périphérique totale (RPT) est donnée par l'équation suivante (voir encadré 30.1) :

$$\text{Pression artérielle moyenne} = \text{débit cardiaque} \times \text{RPT}$$

La résistance périphérique totale est la somme de toutes les résistances vasculaires dans la circulation systémique. Elle est déterminée par la viscosité du sang et par la section transversale totale des vaisseaux qui sont perfusés.

Une augmentation à court terme de la pression artérielle peut être provoquée par des stimuli presseurs tels que la douleur, la peur, la colère et l'excitation sexuelle. Inversement, la pression chute significativement pendant le sommeil, parfois jusqu'à seulement 9,3/5,3 kPa (70/40 mmHg – voir figure 30.5) et, dans une mesure beaucoup moindre et plus graduelle, pendant la grossesse normale. La gravité affecte également la pression artérielle. En passant de la position couchée à la position debout, il y a une chute transitoire de la pression artérielle suivie d'une petite élévation réflexe.

Résumé

Le sang circule dans la circulation systémique de l'aorte vers les veines, car la pression dans l'aorte et les autres artères (la pression artérielle) est plus élevée que la pression veineuse. La pression artérielle est déterminée à la fois par le débit cardiaque et la résistance périphérique totale.

Le débit sanguin dans les artères est pulsatile. Au pic d'éjection, la pression (la pression systolique) est maximale tandis que la pression la plus basse se produit à la fin de la diastole (pression diastolique). La différence entre les pressions systolique et diastolique est appelée pression différentielle ou pulsée. Chez un jeune adulte en bonne santé, la pression artérielle au repos est d'environ 120/80 mmHg (16/11 kPa).

Les artérioles sont la principale source de résistance vasculaire

Puisque l'écoulement est le même dans un lit vasculaire donné, la chute de pression la plus importante doit se produire dans la région de plus grande résistance. La mesure des pressions dans les différents types de vaisseaux sanguins montre que la plus grande chute de pression dans la circulation systémique se produit lorsque le sang passe à travers les artérioles (voir figure 30.1), démontrant ainsi qu'elles constituent les principaux sites de résistance vasculaire.

La majorité des artérioles sont dans un état de constriction tonique dû à l'activité des nerfs sympathiques qui les innervent. Par conséquent, leur section efficace est beaucoup moins grande que la section transversale totale qu'elles offriraient si elles étaient complètement dilatées. La résistance de la circulation systémique (c'est-à-dire la résistance périphérique totale) chez l'homme est d'environ 2,6 $Pa.ml^{-1}.min^{-1}$ (0,02 $mmHg.ml^{-1}.min^{-1}$). La résistance totale de la circulation pulmonaire est beaucoup plus faible, environ 0,4 $Pa.ml^{-1}.min^{-1}$ (0,003 $mmHg.ml^{-1}.min^{-1}$), ce qui explique pourquoi une pression plus faible est suffisante pour entraîner le débit cardiaque à travers les poumons (voir chapitre 25).

Puisque la résistance d'un vaisseau dépend de la quatrième puissance de son rayon (voir la loi de Poiseuille, encadré 30.1), des modifications majeures du flux sanguin vers une région particulière peuvent être obtenues par un ajustement modeste du calibre des artérioles. Cette adaptation est importante pour réguler la redistribution du débit cardiaque entre les différents lits vasculaires pendant l'exercice (voir chapitre 38). Les mécanismes par lesquels cette régulation est réalisée sont abordés au paragraphe 30.3.

Pression capillaire

Sur la base de la loi de Poiseuille, on pourrait s'attendre à ce que, puisque les capillaires ont le plus petit diamètre, ils soient le principal site de résistance vasculaire. Cependant, la résistance globale au flux sanguin dépend à la fois du diamètre des vaisseaux et de la section transversale totale disponible pour le passage du sang. La section transversale offerte par les capillaires est environ 25 fois celle des artérioles (voir tableau 30.1). Puisque les capillaires ne possèdent aucun muscle lisse dans leurs parois, ils ne peuvent pas se contracter. Par conséquent, ils offrent relativement peu de résistance au flux sanguin malgré leur petit diamètre. Le flux sanguin dans les capillaires est normalement stable, non pulsatile (mais les fluctuations du flux sanguin capillaire se produisent à la suite de la vasomotricité des artérioles – voir paragraphe 30.4). La pression à l'extrémité artériolaire des capillaires est d'environ 4,3 kPa (32 mmHg). Elle chute à 1,5–2,7 kPa (12–20 mmHg) au moment où le sang atteint l'extrémité veineuse du lit capillaire. La faible pression à l'extrémité veineuse des capillaires est suffisante pour ramener le sang vers le cœur, car les veines offrent relativement peu de résistance à la circulation sanguine à moins qu'elles ne soient collabées.

Les veines constituent un réservoir de sang

Le volume sanguin d'un adulte normal est d'environ 5 litres, mais la distribution de ce sang n'est pas égale dans toute la circulation (figure 30.6). Le cœur et les poumons contiennent chacun environ 500 ml de sang et les artères systémiques représentent 600 ml de plus, tandis que les capillaires en contiennent encore moins (environ 250 ml). La majeure partie du sang (environ 3 à 3,5 litres) se trouve dans les veines. Les veines, en particulier les grosses veines, servent de réservoir de sang. Pour cette raison, elles sont parfois appelées des **vaisseaux capacitifs**. Comme les parois des veines sont relativement minces et possèdent peu de tissu élastique (voir figure 20.6 et tableau 27.1), le sang qui retourne au cœur peut s'accumuler dans les veines simplement en les distendant.

Le niveau du réservoir veineux est régulé par le tonus du muscle lisse dans les parois des veines, appelé **tonus veinomoteur**. Il est déterminé par l'activité des nerfs sympathiques innervant les veines et par des facteurs humoraux locaux. Pendant les périodes d'activité où le débit cardiaque est élevé, le tonus veinomoteur est augmenté et le diamètre des veines est réduit de manière correspondante. Par conséquent, le sang stocké dans les grosses veines est mobilisé pour être distribué vers les muscles actifs et le flux de sang revenant vers le cœur (c'est-à-dire le retour veineux) est augmenté.

Pression veineuse

Bien que les veines contiennent une grande partie du sang, la pression veineuse moyenne mesurée au niveau du cœur n'est que d'environ 0,27 kPa (2 mmHg) par rapport à la pression artérielle

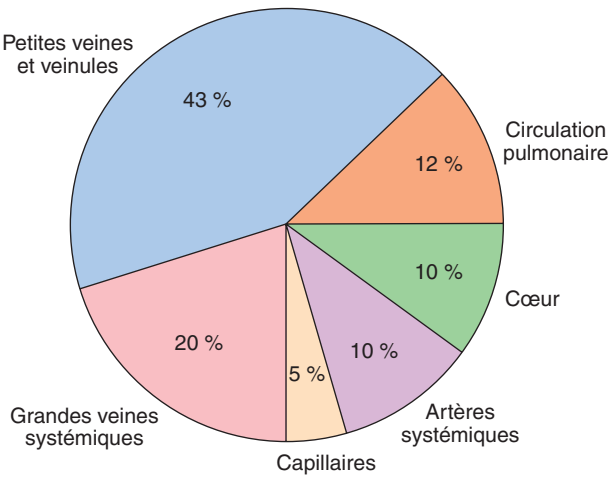


Figure 30.6 Diagramme illustrant la répartition approximative du sang entre les différentes parties de la circulation d'un homme au repos. Noter la très forte proportion de sang dans les veines systémiques (environ 60 %).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

moyenne d'environ 10,3 kPa (100 mmHg). La pression veineuse est la plus élevée dans les veinules : le sang entre à une pression d'environ 1,6–2,7 kPa (12–20 mmHg) et chute à environ 1 kPa (8 mmHg) au moment où le sang atteint des veines plus grandes comme la veine fémorale. Cette pression est suffisante pour entraîner le sang dans les veines centrales et de là vers le cœur droit, où la pression est pratiquement nulle (c'est-à-dire égale à celle de l'atmosphère).

Effets de la gravité, de la pompe musculaire squelettique et de la respiration sur la pression veineuse

Quand un sujet se lève, la pression est augmentée dans tous les vaisseaux sanguins sous le niveau du cœur et réduite au-dessus du niveau du cœur en raison des effets de la gravité (figure 30.7). Chez un adulte, la pression dans les veines du pied augmente d'environ 12 kPa (90 mmHg) au repos. Par conséquent, les veines des membres inférieurs se distendent et accumulent du sang (un effet parfois appelé **pool veineux**). Le sang supplémentaire provient principalement du compartiment intrathoracique, de sorte que la pression veineuse centrale chute. Par le mécanisme de Frank-Starling (voir chapitre 28), le volume d'éjection systolique diminue et peut se développer une hypotension artérielle transitoire appelée **hypotension orthostatique**. Cela est rapidement corrigé par le réflexe initié par les barorécepteurs (voir paragraphe 30.5). Puisque la gravité affecte également la pression artérielle d'une manière exactement similaire, la différence de pression entre les artères et les veines (la pression de perfusion) ne change pas significativement.

Quand un muscle squelettique se contracte, il comprime les veines qui passent dans le muscle. Puisque les veines des membres contiennent des valves qui empêchent l'écoulement du sang vers l'arrière, la compression des veines force le sang vers le cœur. Cela est appelé la pompe musculaire squelettique. Pendant l'exercice, la pression veineuse centrale peut augmenter légèrement en raison de cet effet. Comme le montre la figure 30.8, la pression des muscles sur les veines entraîne une diminution progressive de la pression veineuse mesurée au niveau du pied. Une fois l'exercice terminé, la pression veineuse commence à augmenter de nouveau. Lorsque les pompes musculaires sont moins actives, comme chez un sujet alité, le sang a tendance à s'accumuler dans les veines et il existe un risque de thrombose veineuse profonde (voir encadré 25.1). Une situation similaire se produit pendant des périodes prolongées de station debout ou assise. Dans les trois cas, il y a une augmentation de la pression veineuse périphérique et une réduction du retour veineux vers le cœur. Le débit cardiaque chute en conséquence.

Le retour veineux est également influencé par la respiration. Pendant l'inspiration, la chute de la pression intrathoracique dilate les veines intrathoraciques et abaisse la pression veineuse centrale. En outre, il y a une augmentation de la pression dans les veines

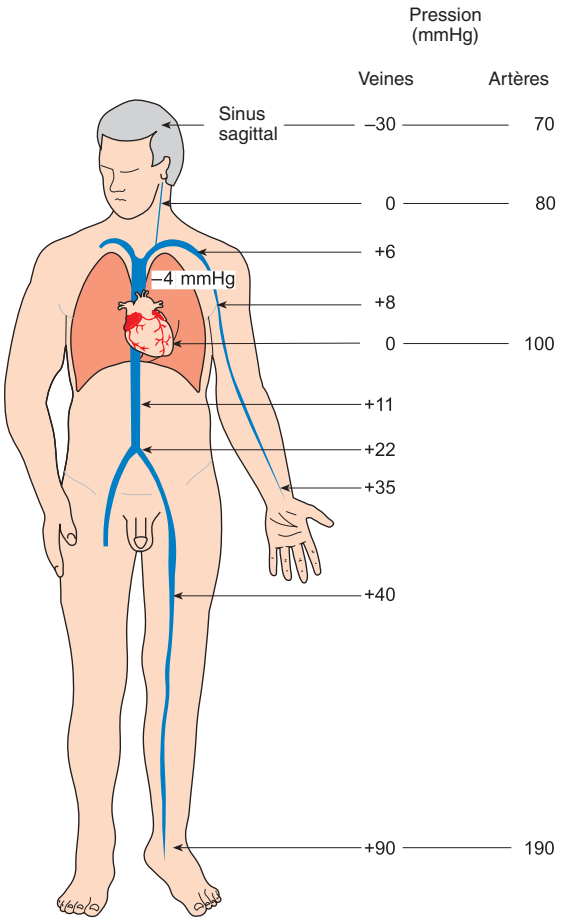


Figure 30.7 Effet de la pression hydrostatique sur la pression veineuse et artérielle chez un homme adulte qui se tient debout tranquillement. Les valeurs numériques sont approximatives et dépendent de la taille de l'individu. (D'après la fig. 19.14 d'A.C. Guyton (1986) *Textbook of medical physiology*, 7th ed., W.B. Saunders & Co, Philadelphia.)

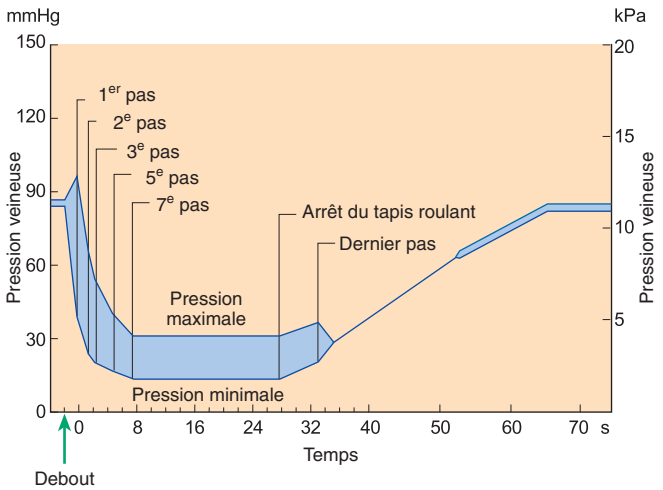


Figure 30.8 Variations de la pression dans une veine dorsale du pied lorsqu'un sujet est debout pour la première fois, puis commence à marcher sur un tapis roulant. Pendant la marche, les muscles actifs aident à « pomper » le sang vers le cœur. En conséquence, la pression veineuse diminue et se stabilise à un niveau inférieur, jusqu'à ce que l'exercice cesse. La pression remonte alors progressivement vers son niveau initial. (D'après la fig. 7 de A.E. Pollack, E.H. Wood (1949) *Journal of Applied Physiology* 1, 649–62.)

abdominales causée par la compression du contenu abdominal. Ces deux facteurs ont tendance à favoriser le mouvement du sang de l'abdomen vers le thorax. La situation est inversée pendant l'expiration. En conséquence, le volume d'éjection systolique du ventricule droit augmente pendant l'inspiration et chute pendant l'expiration. Par ailleurs, le volume d'éjection systolique ventriculaire gauche chute pendant l'inspiration et augmente pendant l'expiration. Au cours d'un cycle respiratoire complet, les débits sortant des deux côtés du cœur sont égalisés. Les différents facteurs influençant le retour veineux sont résumés au tableau 28.1.

Résumé

La résistance périphérique totale est déterminée par la surface transversale totale offerte par les artérioles au flux sanguin. Par conséquent, le principal déterminant du flux sanguin vers un lit capillaire particulier est le calibre des artérioles qui l'alimentent, car les capillaires eux-mêmes offrent peu de résistance au flux sanguin.

La pression veineuse moyenne au niveau du cœur est seulement d'environ 0,3 kPa (2 mmHg), chutant à environ zéro dans l'atrium droit (la pression veineuse centrale). C'est la différence de pression entre les artères et les veines principales qui fait se déplacer le sang tout autour de la circulation. Les veines contiennent environ les deux tiers du volume sanguin total. Puisque ce sang peut être mobilisé au besoin, les veines sont appelées vaisseaux capacitifs.

La respiration, la gravité et l'action de pompe des muscles squelettiques peuvent toutes influencer le retour veineux et la pression veineuse centrale.

30.3 Mécanismes qui contrôlent le calibre des vaisseaux sanguins

Le muscle lisse de tous les vaisseaux sanguins présente un degré de tension au repos appelé « tonus ». Les changements de tonus vasculaire modifient le calibre des vaisseaux sanguins et altèrent ainsi la résistance vasculaire. Si le tonus est augmenté (c'est-à-dire si le muscle lisse se contracte davantage), une **vasoconstriction** se produit et la résistance vasculaire augmente. Si le tonus diminue, il y a **vasodilatation** et chute de la résistance vasculaire. Le niveau de repos ou de tonus basal varie selon les lits vasculaires. Dans les zones où il est important de pouvoir augmenter considérablement le flux sanguin, comme le muscle squelettique, le tonus basal est élevé, tandis que dans les grandes veines, le tonus basal est beaucoup plus bas.

Le tonus d'un vaisseau sanguin est contrôlé par divers facteurs. Ceux-ci se répartissent en deux grandes catégories :

1. le **contrôle intrinsèque (ou local)** des vaisseaux sanguins est réalisé par la réponse du muscle lisse à l'étirement, la température et les facteurs chimiques libérés localement ;
2. le **contrôle extrinsèque** est exercé par le système nerveux autonome et par les hormones circulantes.

Les artères principales (à l'exception de l'aorte) et les plus grosses veines sont principalement sous contrôle extrinsèque, tandis que les artérioles et les petites veines sont soumises à un contrôle local et extrinsèque. Comme les capillaires et les veinules postcapillaires n'ont pas de muscle lisse, leur diamètre n'est pas régulé.

Contrôle local des vaisseaux sanguins

Un mécanisme d'autorégulation stabilise le flux sanguin lorsque la pression de perfusion change

Un changement prolongé de pression artérielle a peu d'effet sur l'écoulement du sang à travers un muscle squelettique. Cependant, lorsque la pression se modifie, immédiatement, le flux sanguin change dans la même direction. Ainsi, si la pression augmente, le flux sanguin augmente d'abord, mais revient ensuite à son niveau d'origine. De même, si la pression chute, le débit sanguin diminue d'abord avant de revenir à son niveau précédent (figure 30.9). Une stabilité similaire du flux sanguin face aux changements de pression de perfusion est observée dans de nombreux autres tissus. Cette stabilité relative du flux sanguin est connue sous le nom d'**autorégulation**. Elle survient indépendamment du système nerveux et est le résultat direct de modifications du tonus vasculaire.

Le mécanisme responsable de cet effet est le suivant : une augmentation de la pression à l'intérieur d'un vaisseau provoque sa légère distension de sorte que le muscle lisse de la paroi vasculaire est étiré. Le muscle répond en se contractant (réponse myogénique). Cela rétrécit les vaisseaux, augmente leur résistance et restaure le flux sanguin à son niveau précédent. Si la pression chute, le muscle lisse se relaxe et les vaisseaux se dilatent, rétablissant ainsi le flux sanguin. La réponse myogénique à l'étirement dépend de l'activation de canaux mécanorécepteurs spécifiques qui augmentent la perméabilité de la membrane aux ions sodium et potassium. Cela conduit à une dépolarisation et à une augmentation de la fréquence du potentiel d'action des fibres musculaires lisses, suivie de leur contraction. Des facteurs chimiques jouent probablement aussi un rôle dans l'autorégulation.

Bien que l'autorégulation s'observe dans la plupart des lits vasculaires (mais pas dans les poumons – voir chapitre 34), le débit sanguin dans certains organes varie en fonction des besoins physiologiques. En effet, les modifications de l'activation sympathique et du métabolisme réinitialisent fréquemment le mécanisme d'autorégulation de sorte qu'il fonctionne à un nouveau niveau.

Une vasodilatation se produit en réponse à divers sous-produits du métabolisme

Le métabolisme cellulaire libère un certain nombre de sous-produits chimiques. Beaucoup d'entre eux provoquent la relaxation du muscle lisse vasculaire et, par conséquent, la vasodilatation. Cela a pour effet d'augmenter le flux de sang à travers le lit vasculaire. Le phénomène est appelé **hyperémie fonctionnelle** (également **hyperémie métabolique** ou **active**). Il a pour effet important de faciliter l'élimination des déchets à proximité des cellules métaboliquement actives. Il est particulièrement important dans les tissus tels que le muscle à l'exercice, le myocarde et le cerveau. Les principaux métabolites connus pour induire une vasodilatation sont le dioxyde de carbone, l'acide lactique, les ions potassium et les produits de dégradation de l'ATP (adénosine et phosphate inorganique). L'hypoxie tissulaire locale peut également entraîner une relaxation du muscle lisse vasculaire, bien que ce ne soit pas le cas dans la circulation pulmonaire (voir chapitre 34).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

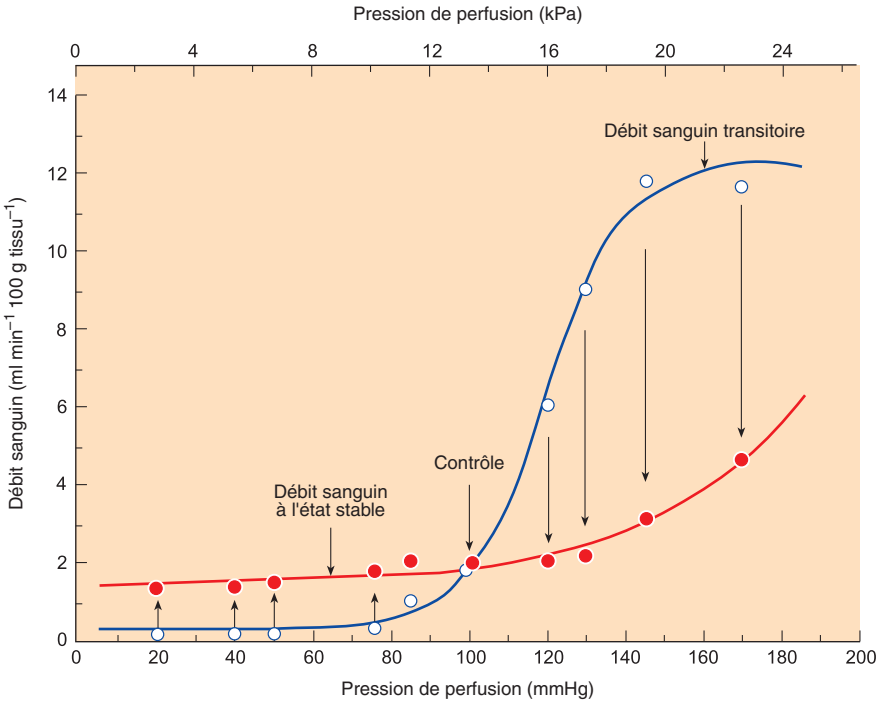


Figure 30.9 Autorégulation du flux sanguin dans un muscle squelettique isolé et perfusé du chien. Les cercles blancs représentent le débit sanguin mesuré immédiatement après que la pression de perfusion a été rapidement augmentée ou diminuée par rapport au niveau de contrôle (100 mmHg ou 13,3 kPa). Immédiatement après la modification de la pression de perfusion, il s'est produit une augmentation ou une diminution transitoire du flux sanguin selon que la pression a été augmentée ou diminuée (ligne bleue). Les mécanismes autorégulateurs ont ensuite rétabli le débit sanguin à des niveaux proches des valeurs de contrôle en quelques secondes (ici indiqués par les cercles rouges). (Adapté de la fig. 2 de R.D. Jones, R.M. Berne (1964) *Circulation Research* 14, 126–38.)

Si l'artère fournissant du sang à un tissu est comprimée, le flux sanguin est interrompu et le tissu devient **ischémique**. Lorsque la compression est levée, le flux sanguin est, pendant une courte période, plus important que la normale. Cette réponse est appelée **hyperémie réactionnelle**. Elle est due en partie à la réponse myogénique décrite précédemment, et en partie la vasodilatation provoquée par les métabolites tissulaires accumulés pendant la période d'ischémie. Cette perfusion améliorée permet l'apport rapide de nutriments et d'oxygène aux tissus qui en ont été privés ainsi que l'élimination rapide des déchets métaboliques.

La vasodilatation qui se produit en réponse à des substances chimiques libérées localement peut également jouer un rôle dans l'autorégulation. Lorsque la pression augmente, le flux sanguin augmente également et cela a tendance à évacuer les agents vasodilatateurs. En conséquence, le tonus vasculaire augmente et le débit sanguin diminue vers son niveau initial jusqu'à ce qu'un nouvel équilibre soit atteint entre la production et l'élimination des métabolites. Inversement, lorsque la pression de perfusion et la circulation sanguine diminuent, il y a une accumulation de métabolites locaux qui provoquent une vasodilatation et une augmentation du flux sanguin.

Des hormones locales influencent le flux sanguin

On pense qu'un certain nombre d'hormones libérées et agissant localement (appelées autocoïdes) modifient le flux sanguin. Parmi elles, on trouve les prostaglandines, les leucotriènes et le facteur d'activation des plaquettes. En plus de cela, l'histamine joue un rôle important dans l'inflammation, produisant à la fois une vasoconstriction et une vasodilatation, en fonction du type de récepteurs présents sur le vaisseau cible (les artérioles se dilatent, tandis que les veines se contractent). Comme l'histamine, la bradykinine est libérée pendant la réponse inflammatoire. C'est un vasodilatateur puissant qui provoque la libération de monoxyde d'azote. La réponse inflammatoire est abordée plus en détail au chapitre 26.

L'endothélium vasculaire produit à la fois des substances vasodilatatrices et vasoconstrictrices

Les cellules endothéliales des artères et des veines synthétisent une substance capable de dilater le vaisseau. Lors de sa découverte, cette substance fut appelée **facteur relaxant dérivé de l'endothélium**. On sait maintenant que ce facteur est le gaz inorganique **monoxyde d'azote** (NO) ou oxyde nitrique, qui est produit en réponse à un grand nombre de stimuli : la bradykinine, l'acétylcholine et la contrainte de cisaillement exercée sur l'endothélium par l'écoulement du sang (voir figure 6.11). La synthèse du monoxyde d'azote peut être inhibée par certains analogues de l'arginine et l'administration de tels inhibiteurs à des sujets humains entraîne une vasoconstriction. Cela suggère que le monoxyde d'azote exerce une influence vasodilatatrice continue ou tonique sur le système vasculaire.

Plusieurs agents vasoconstricteurs dérivés de l'endothélium vasculaire ont été récemment découverts. L'un d'entre eux, l'endothéline, est un peptide qui provoque une constriction relativement

durable. Sa signification physiologique reste peu claire, bien que de nombreuses recherches soient en cours pour clarifier le rôle de cet agent et d'autres agents endothéliaux impliqués dans le contrôle des vaisseaux sanguins.

Résumé

Le diamètre d'un vaisseau sanguin est déterminé par le tonus du muscle lisse présent dans sa paroi et est sujet à un contrôle par des facteurs extrinsèques. Les facteurs qui influencent le tonus sont la contraction myogénique observée en réponse à l'étirement d'un vaisseau, les actions vasodilatatrices des métabolites tissulaires et les effets des substances vasoactives locales. On pense que ces facteurs contribuent au tonus de repos et jouent un rôle important dans l'autorégulation du flux sanguin.

Mécanismes extrinsèques du contrôle des vaisseaux sanguins

Les mécanismes décrits ci-dessus exercent un contrôle local sur certains lits vasculaires. Sur ces mécanismes se superpose le contrôle global du cœur et de la circulation exercée par les systèmes nerveux et endocrinien. Ce contrôle extrinsèque permet de diriger le sang là où il est le plus nécessaire. De plus, la régulation extrinsèque de la pression artérielle est essentielle pour assurer un apport sanguin adéquat au cerveau.

De nombreux types de récepteurs se trouvent dans tout le système cardiovasculaire. Ils fournissent des informations afférentes pour la régulation réflexe de la pression artérielle et du volume sanguin. La voie efférente de la boucle régulatrice est formée à la fois par le système nerveux autonome et par diverses hormones qui agissent sur le cœur et les vaisseaux sanguins. La régulation extrinsèque du cœur (sa fréquence et sa force de contraction) a déjà été abordée, donc la discussion suivante concerne principalement le contrôle nerveux et endocrinien du système vasculaire.

Contrôle nerveux des vaisseaux sanguins

La figure 30.10 est un diagramme très simplifié de l'innervation sympathique du système cardiovasculaire. La moelle reçoit des fibres afférentes des nerfs glossopharyngien et vague qui se terminent dans un noyau allongé appelé le **noyau du tractus solitaire** (NTS). Les neurones de ce tractus envoient des axones aux cellules de la région rostrale ventrolatérale (RVLM) et du noyau ambigu (NA) du bulbe rachidien. En outre, ces cellules reçoivent également des projections à partir du cortex cérébral et de l'hypothalamus, qui peuvent s'imposer sur la régulation réflexe. Les neurones de la RVLM projettent vers les neurones préganglionnaires sympathiques de la colonne intermédio-latérale de la moelle épinière (segments T1 à L3). Ces fibres dites bulbospinales peuvent avoir une action inhibitrice ou excitatrice sur les neurones préganglionnaires sympathiques. Le niveau d'activité dans les fibres préganglionnaires sympathiques est déterminé par l'équilibre du trafic nerveux dans les fibres descendant du bulbe rachidien (ou moelle allongée) et des afférences médullaires locales.

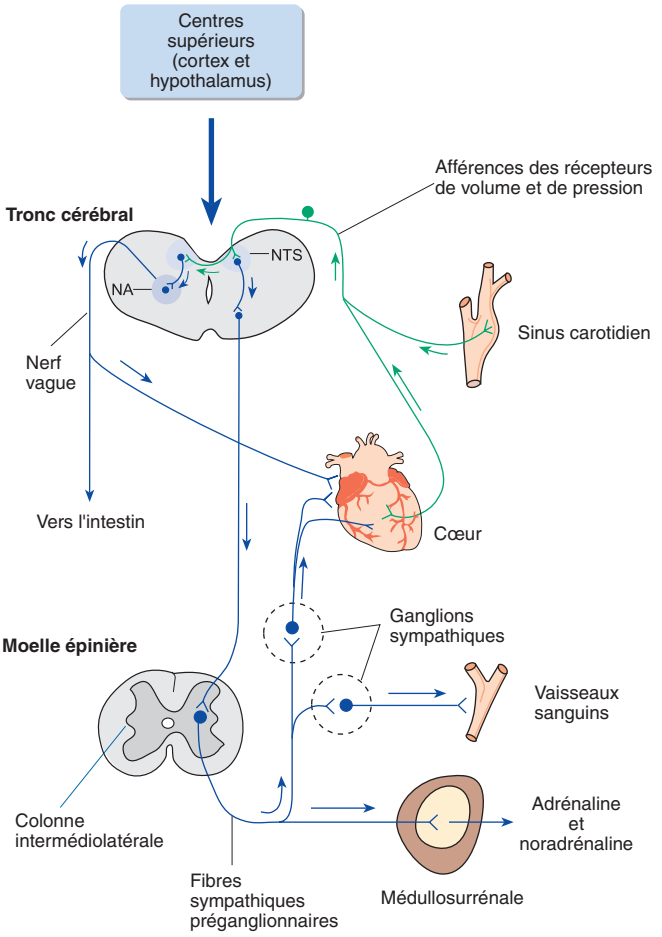


Figure 30.10 Innervation sympathique et parasympathique du système cardiovasculaire. Les fibres nerveuses afférentes transmettent les informations de pression à partir des barorécepteurs et les informations de volume à partir des volorécepteurs du cœur vers le noyau du tractus solitaire (NTS). Les fibres de ce noyau se projettent dans la région rostrale ventrolatérale du bulbe rachidien, d'où d'autres neurones envoient des axones aux neurones sympathiques préganglionnaires de la moelle épinière. Les neurones du NTS envoient également des axones aux motoneurones cardiovagaux du noyau ambigu (NA) du bulbe rachidien. Les fibres vagales innervent le cœur tandis que les fibres sympathiques postganglionnaires innervent également les vaisseaux sanguins et la médullosurrénale. Sur cette organisation se superposent des projections de l'hypothalamus et du cortex cérébral à la moelle.

Les neurones préganglionnaires sympathiques se dirigent vers les chaînes sympathiques via les racines ventrales de la moelle épinière, où la plupart d'entre eux font synapse avec les corps cellulaires des neurones postganglionnaires situés dans les ganglions sympathiques. Quelques fibres préganglionnaires sympathiques font synapse dans les ganglions cœliaques et hypogastriques plus éloignés ou dans la médullosurrénale (voir chapitre 11). Les axones provenant des corps cellulaires postganglionnaires sont non myélinisés et sont situés dans les nerfs périphériques mixtes vers les vaisseaux sanguins, où ils se terminent principalement dans les parties externes de la média. Les artères et les plus grandes artérioles reçoivent une innervation abondante de fibres vasoconstrictrices sympathiques,

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

mais les veines sont généralement plus faiblement innervées (voir figure 27.7). En effet, les veines drainant les muscles squelettiques ne reçoivent aucune innervation. Les artérioles terminales ont tendance à être mal innervées et sont largement contrôlées par des mécanismes locaux.

Les nerfs autonomes qui modifient le calibre des vaisseaux sanguins se répartissent en trois groupes :

1. fibres sympathiques vasoconstrictrices ;
2. fibres sympathiques vasodilatatrices ;
3. fibres parasympathiques vasodilatatrices.

Les fibres sympathiques vasoconstrictrices prédominent dans la plupart des lits vasculaires

Les fibres sympathiques vasoconstrictrices présentent une **activité tonique** qui contribue au tonus de repos des vaisseaux sanguins. La noradrénaline libérée par les fibres nerveuses postganglionnaires sympathiques agit sur les récepteurs α-adrénergiques du muscle lisse vasculaire pour provoquer sa contraction et cette contraction entraîne une vasoconstriction. L'interruption de l'activité tonique des nerfs sympathiques (par exemple par l'administration d'α-bloquants ou en coupant les nerfs sympathiques) conduit à une augmentation significative du flux sanguin dans les vaisseaux de nombreux tissus. La vasodilatation induite par une chute de l'activité des fibres vasoconstrictrices sympathiques est également importante sur le plan physiologique. Elle contribue à la régulation de la pression artérielle via le baroréflexe (voir paragraphe 30.5) et est en partie responsable de la vasodilatation des vaisseaux cutanés lors de la régulation de la température centrale (voir chapitre 42).

Les fibres sympathiques vasodilatatrices sont cholinergiques

Les glandes sudoripares humaines sont innervées par des fibres cholinergiques sympathiques dont la stimulation entraîne à la fois une augmentation de la production de sueur et une vasodilatation des vaisseaux cutanés via les récepteurs muscariniques M_3. La réponse n'est cependant pas totalement bloquée par des antagonistes muscariniques tels que l'atropine, et l'on pense qu'un autre transmetteur, le neuropeptide VIP (peptide intestinal vasoactif), pourrait également jouer un rôle.

Certains auteurs pensent que les fibres cholinergiques vasodilatatrices innervent les artérioles du muscle squelettique humain. Cependant, les preuves de l'importance de ce mécanisme chez l'homme ne sont pas convaincantes et la vasodilatation induite par l'adrénaline circulante, agissant sur les récepteurs β-adrénergiques, est probablement beaucoup plus importante. De nombreuses espèces de mammifères non humains possèdent de telles fibres, et on pense que la vasodilatation est impliquée dans la réponse d'alerte de l'animal (la préparation pour « combattre ou fuir »).

Nerfs parasympathiques vasodilatateurs

Comme décrit au chapitre 11, les fibres préganglionnaires des nerfs parasympathiques quittent le système nerveux central par les voies efférentes crâniennes et de la colonne vertébrale sacrée. Elles font synapse avec les neurones postganglionnaires dans les ganglions situés dans les organes terminaux eux-mêmes (comparer cela avec l'organisation sympathique décrite plus tôt). Les fibres parasympathiques vasodilatatrices innervent les glandes salivaires, le pancréas exocrine, la muqueuse gastro-intestinale, le tissu érectile génital et les artères cérébrales et coronaires. Elles ne sont pas toniques mais libèrent de l'acétylcholine lorsqu'elles sont stimulées. L'acétylcholine agit alors sur les récepteurs muscariniques M_2 du muscle lisse vasculaire pour provoquer une hyperpolarisation et une relaxation de la membrane. Le flux sanguin vers le tissu augmente alors, suite à la vasodilatation. Le rôle de l'innervation parasympathique vasodilatatrice du tissu érectile est décrit au chapitre 48.

Contrôle hormonal des vaisseaux sanguins

Dans les conditions normales, la circulation est sous contrôle nerveux et endocrinien. La régulation à long terme de la pression artérielle nécessite la coopération d'un certain nombre de mécanismes hormonaux qui travaillent aux côtés des contrôles neuronaux pour réguler à la fois le volume plasmatique et le tonus vasculaire. Les principales hormones régulatrices sont l'adrénaline, la vasopressine (ADH), le peptide atrial natriurétique (ANP) et le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Les hormones de la médullosurrénale – adrénaline et noradrénaline

Les catécholamines adrénaline et noradrénaline (épinéphrine et norépinéphrine) sont sécrétées par la médullosurrénale lors de stress de toutes sortes, y compris l'exercice. Chez l'homme, environ 80 % de la sécrétion est de l'adrénaline. L'adrénaline et la noradrénaline agissent toutes deux sur les **récepteurs adrénergiques**, qui sont de deux types principaux appelés récepteurs α et β-adrénergiques (voir chapitres 6 et 11). L'interaction des catécholamines avec les récepteurs α-adrénergiques entraîne une vasoconstriction, tandis que leur interaction avec les récepteurs β-adrénergiques entraîne une vasodilatation.

La noradrénaline a une affinité beaucoup plus grande pour les α- que pour les β-récepteurs et provoque donc normalement une vasoconstriction. L'adrénaline interagit avec les β-récepteurs présents dans le muscle lisse vasculaire du muscle squelettique, le cœur et le foie pour produire une vasodilatation. Pour cette raison, une stimulation sympathique du type observé pendant la réaction d'alerte permet aux vaisseaux sanguins du cœur et du muscle squelettique de se dilater, augmentant ainsi le flux sanguin vers ces tissus, alors qu'ailleurs, les vaisseaux se contractent. Le sang est ainsi détourné préférentiellement vers les tissus ayant un rôle important à jouer dans la réponse d'alerte et tout exercice ultérieur (c'est-à-dire qu'il prépare le corps à « combattre ou fuir »).

Vasopressine (hormone antidiurétique [ADH])

Bien que la vasopressine (ADH) soit principalement impliquée dans la régulation de l'excrétion liquidienne par les reins, elle exerce également de puissants effets sur le système vasculaire. Elle est sécrétée dans la circulation de la glande pituitaire postérieure en réponse à la chute de la pression sanguine qui suit une hémorragie importante (voir chapitre 40). Dans cette situation, la vasopressine provoque une vasoconstriction puissante dans de nombreux tissus, ce qui aide à maintenir la pression artérielle (d'où son nom). Cependant, dans les vaisseaux cérébraux et coronariens, la vasopressine semble provoquer une vasodilatation. L'effet net est

une redistribution du sang vers les organes vitaux : le cœur et le cerveau. De plus amples détails sur la sécrétion et les actions de cette hormone peuvent être trouvés dans les chapitres 21 et 39.

Système rénine-angiotensine-aldostérone

La rénine est une enzyme protéolytique qui est sécrétée par les reins en réponse à une chute de la concentration de sodium dans le tubule distal. Elle agit sur un peptide inactif dans le sang appelé angiotensinogène pour former l'angiotensine I, qui est ensuite transformée dans les poumons en sa forme active, l'angiotensine II. Cette hormone a deux actions importantes : elle stimule la sécrétion d'aldostérone par la corticosurrénale et provoque une vasoconstriction. La première action entraîne la réabsorption d'une quantité accrue de sel et d'eau par le tubule distal, ce qui peut être particulièrement important lorsque le volume sanguin est diminué – par exemple suite à une hémorragie. La dernière action entraîne une augmentation de la pression artérielle. De plus amples détails sur cet important système hormonal peuvent être trouvés aux chapitres 39 et 40.

Peptide atrial natriurétique (ANP)

Cette hormone (également appelée facteur atrial natriurétique [ANF]) est sécrétée par les myocytes atriaux en réponse à des pressions de remplissage cardiaque élevées. Son action est à l'opposé de celle de l'aldostérone en ce qu'elle stimule l'excrétion du sel et de l'eau par les tubules rénaux. Elle a également une faible action vasodilatatrice sur les vaisseaux de résistance. Le rôle de cette hormone dans la régulation du volume liquidien est abordé au chapitre 40.

Résumé

Les nerfs et les hormones exercent un contrôle extrinsèque sur le cœur et la circulation. Dans la plupart des tissus, le calibre des vaisseaux sanguins est contrôlé par des fibres sympathiques vasoconstrictrices. Les fibres sympathiques vasoconstrictrices postganglionnaires sécrètent de la noradrénaline, qui interagit avec les récepteurs α-adrénergiques du muscle lisse vasculaire pour provoquer une vasoconstriction. L'activation généralisée des récepteurs α-adrénergiques entraîne une augmentation de la pression artérielle. Certaines artérioles, comme celles des muscles, du foie et du cœur, possèdent également des récepteurs β-adrénergiques. L'interaction de la noradrénaline avec ces récepteurs provoque une vasodilatation. Un certain nombre d'hormones, notamment l'adrénaline et l'ADH, influencent également le tonus vasculaire.

30.4 Rôle du système nerveux central dans le contrôle de la circulation

L'activité du cœur et le tonus des vaisseaux sanguins sont tous deux contrôlés par le système nerveux autonome, qui est à son tour soumis à un contrôle par les centres supérieurs du cerveau. Les principales régions du cerveau concernées par le contrôle du système cardiovasculaire sont l'hypothalamus et le bulbe rachidien. Les zones de la moelle concernées par le contrôle du système cardiovasculaire sont parfois appelées « centres » de contrôle cardiaque, bien que ce terme soit quelque peu trompeur puisque les neurones médullaires sont eux-mêmes contrôlés par des zones cérébrales supérieures et par des afférences provenant de barorécepteurs. La figure 30.10 montre l'organisation de base des zones concernées par le contrôle du système cardiovasculaire.

Les informations afférentes concernant les pressions dans la circulation sont fournies par deux groupes de récepteurs : les récepteurs à haute pression (**barorécepteurs**) situés dans les parois de l'aorte, les artères carotides et les récepteurs à basse pression (ou **volorécepteurs**) situés dans les parois des atriums et des ventricules. Les fibres afférentes de ces récepteurs relaient vers le tronc cérébral les informations concernant la pression artérielle et la pression de remplissage cardiaque. Cette information, couplée avec d'autres afférences provenant des zones supérieures du cerveau, des chémorécepteurs et d'autres capteurs, est utilisée pour initier des réponses cardiovasculaires via les voies nerveuses parasympathiques et sympathiques appropriées.

La stimulation des barorécepteurs artériels déclenche un réflexe de vasodilatation et une chute de la fréquence cardiaque

La pression artérielle est très étroitement régulée. Chez les jeunes adultes, la pression systolique est maintenue près de 16 kPa (120 mmHg) pendant la journée, bien qu'elle puisse diminuer quelque peu pendant le sommeil. Il existe deux types de mécanismes de régulation : il s'agit de la régulation rapide par les nerfs et les hormones, et du contrôle à long terme du volume sanguin, largement pris en charge par les reins (voir chapitres 39 et 40).

La pression dans la circulation artérielle est détectée par des barorécepteurs, qui sont les plus abondants dans la paroi des sinus carotidiens et de l'arc aortique. Les barorécepteurs sont des mécanorécepteurs qui détectent le degré d'étirement des parois des vaisseaux dans lesquels ils sont situés et qui sont ainsi capables de surveiller la pression sanguine. Les potentiels d'action provenant des barorécepteurs sont transmis au tronc cérébral, jusque dans le noyau du tractus solitaire (NTS ; voir figure 30.10). Les afférences des barorécepteurs de l'arc aortique voyagent dans les nerfs vagues, tandis que celles provenant des récepteurs du sinus carotidien sont véhiculées par les nerfs du sinus carotidien, qui rejoignent les nerfs glossopharyngiens. L'innervation afférente du système des barorécepteurs est illustrée schématiquement dans la figure 30.11.

La réponse des barorécepteurs à une variation de pression artérielle est illustrée à la figure 30.12. Au fur et à mesure que l'onde de pression artérielle augmente, la fréquence de décharge des barorécepteurs augmente, et elle diminue quand la pression diminue. Par conséquent, la fréquence de décharge dans les afférences baroréceptrices varie en phase avec l'onde de pouls artériel. Comme les autres mécanorécepteurs, les barorécepteurs sont des récepteurs dynamiques qui répondent le mieux aux changements de pression. À des niveaux normaux de pression artérielle (PAM = 90 à 100 mmHg), les afférences baroréceptrices montrent un degré d'activité modeste qui est en phase avec l'onde artérielle, mais en dessous d'environ 8 kPa (60 mmHg) elles présentent peu d'activité. Lorsque la pression augmente entre 8 et 24 kPa (60 et 180 mmHg), il y a une forte augmentation de la fréquence de décharge des barorécepteurs (figure 30.13).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

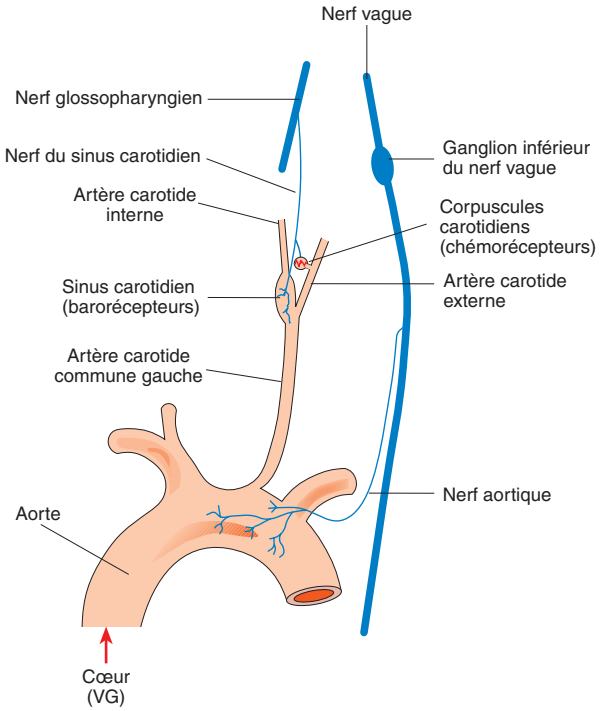


Figure 30.11 Position et innervation des barorécepteurs aortiques et carotidiens.

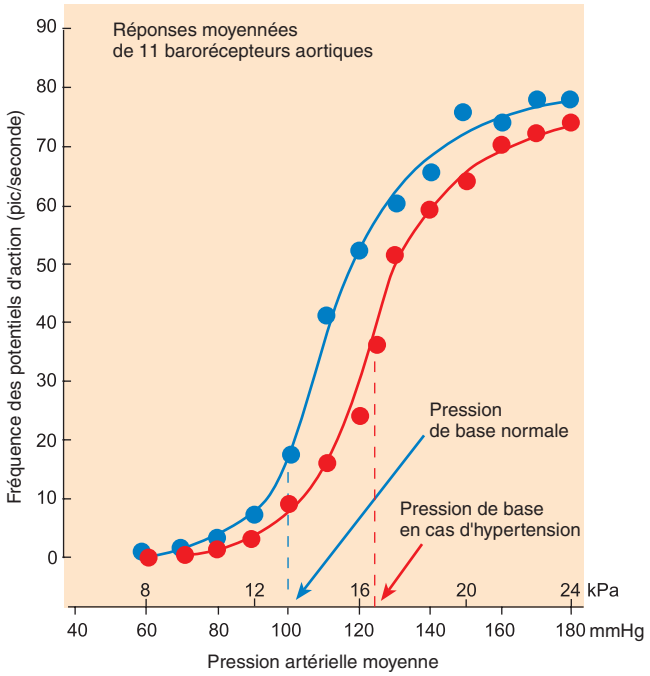


Figure 30.13 Activité des barorécepteurs aortiques enregistrée dans le nerf aortique du chien en fonction de la pression aortique moyenne. La courbe bleue (normotension) et les points de données associés montrent la relation entre la pression brusquement élevée ou abaissée à partir d'une valeur de 100 mmHg (13,3 kPa). La courbe rouge (hypertension) et les points de données associés ont été enregistrés après le maintien de la pression artérielle moyenne à 125 mmHg (16,7 kPa) pendant 20 minutes. Noter le décalage vers la droite dans la relation indiquant une sensibilité réduite des barorécepteurs. (Adapté de la fig. 6 de H.M. Coleridge et al. (1984) *Journal of Physiology* 350, 309–26.)

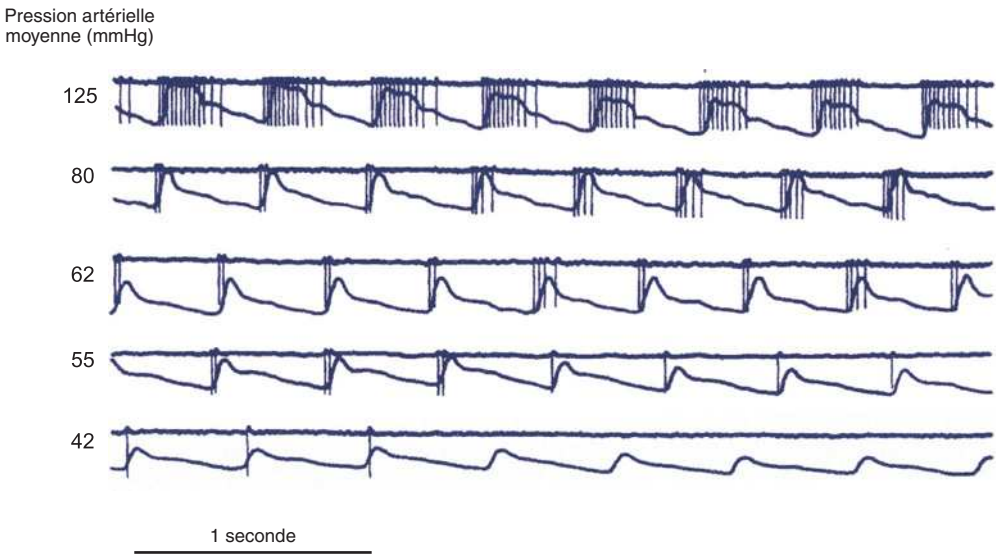


Figure 30.12 Décharges de barorécepteurs carotidiens enregistrées à partir du nerf du sinus carotidien à différentes pressions artérielles. Le tracé supérieur de chaque paire montre la décharge des barorécepteurs et le tracé inférieur indique l'onde de pouls. Noter que la décharge est la plus grande car la pression monte vers sa valeur maximale. (C'est la réponse dynamique des barorécepteurs.) Lorsque la pression artérielle moyenne diminue, les barorécepteurs deviennent moins actifs et, lorsque la pression artérielle moyenne est réduite à 42 mmHg, leur activité cesse presque. (Extrait d'un enregistrement de barorécepteur par le Pr E. Neil.)

Une augmentation brusque de la pression artérielle augmente la décharge des afférences baroréceptrices. Cette information afférente est relayée au tronc cérébral, où elle provoque une inhibition de l'activité sympathique du cœur et du système vasculaire et une augmentation de l'activité vagale qui ralentit le cœur (bradycardie). L'activité réduite des fibres vasoconstrictrices sympathiques entraîne une vasodilatation qui à son tour entraîne une chute de la résistance périphérique. Le résultat net de ces effets est une chute de la pression artérielle qui contrebalance rapidement l'augmentation initiale (figure 30.14). Inversement, une chute de la pression artérielle (hypotension aiguë) entraîne une diminution de la décharge des barorécepteurs qui augmente l'activité des nerfs sympathiques et provoque une chute de l'activité des nerfs parasympathiques. La fréquence cardiaque et la force de contraction du myocarde augmentent. Les vaisseaux alimentant les muscles squelettiques, la peau, les reins et la circulation splanchnique se contractent. En conséquence, la pression artérielle augmente pour contrer la chute initiale. Ces changements de tonus vasculaire périphérique et de force et de fréquence de contraction cardiaque constituent le **baroréflexe**, qui est illustré à la figure 30.14. Les réponses vasomotrices réflexes survenant en réponse à un changement de pression artérielle sont entièrement dues à des altérations de la fréquence de décharge dans les fibres vasoconstrictrices sympathiques. Les fibres vasodilatatrices sympathiques ne sont pas impliquées.

Adaptation du baroréflexe

Comme le montre la figure 30.13, si la pression artérielle augmente pendant une période d'environ 20 minutes, le seuil de déclenchement des barorécepteurs augmente jusqu'à atteindre une valeur plus élevée. Cette propriété rend les barorécepteurs inefficaces dans la surveillance de la pression absolue du sang qui irrigue le cerveau – ce sont des régulateurs de la pression artérielle à court terme plutôt qu'à long terme.

L'adaptation des barorécepteurs se produit pendant l'exercice, par exemple, de sorte que la fréquence cardiaque ne chute pas en réponse à l'augmentation de la pression artérielle systolique qui accompagne l'exercice. Cela permet de maintenir un débit cardiaque élevé tout au long d'un exercice. De même, au cours de la réponse d'alerte dans laquelle l'organisme se prépare à une activité intense, le baroréflexe semble être inhibé et il y a une forte augmentation de la pression artérielle.

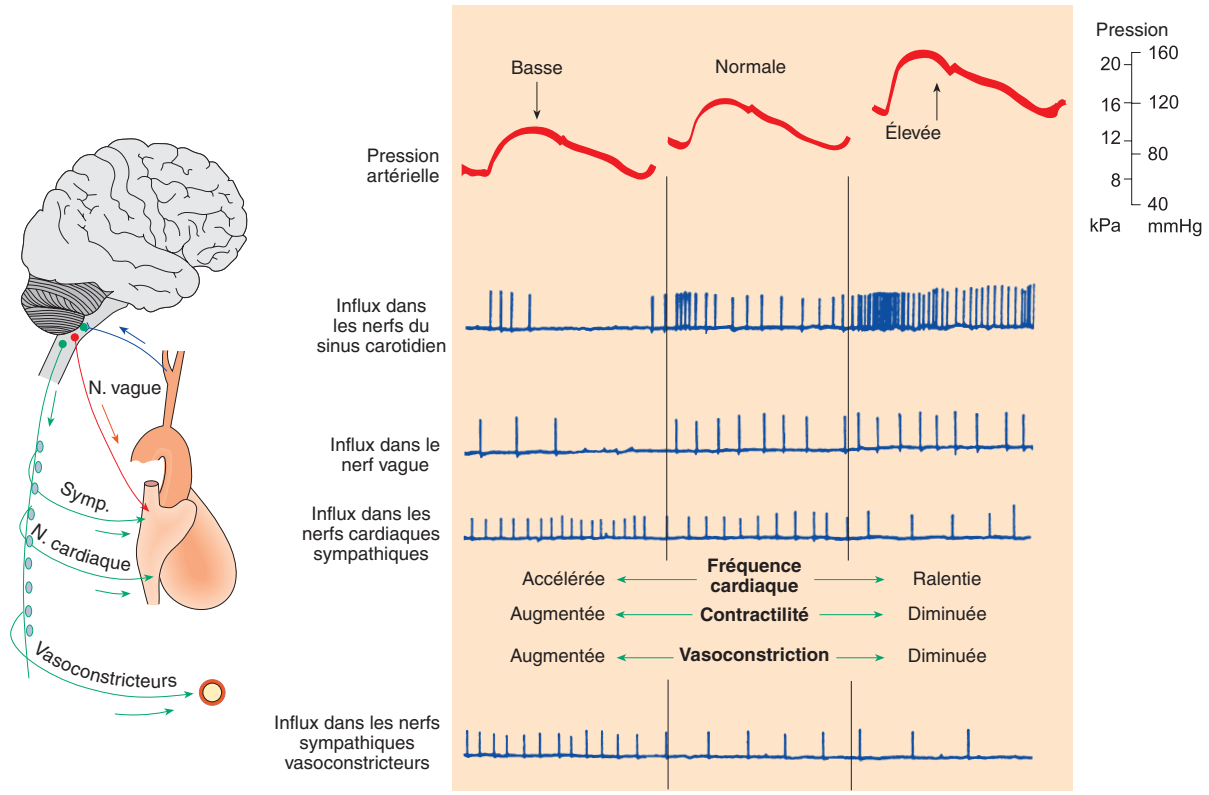


Figure 30.14 Schéma de décharge de fibres nerveuses individuelles dans divers nerfs lors d'une modification de la pression artérielle. L'organisation de base des voies nerveuses est illustrée à gauche. Le panneau supérieur à droite montre l'onde de pression aortique pour une pression artérielle basse, normale et élevée. Au-dessous est indiqué le modèle de décharge pour un barorécepteur donnant une afférence dans le nerf du sinus carotidien, le modèle de décharge d'une fibre nerveuse cardiovagale, le modèle de décharge d'une fibre nerveuse cardiaque sympathique et le modèle pour une fibre nerveuse vasoconstrictrice sympathique (tracé inférieur). À faible pression artérielle, l'activité vagale est inhibée alors que l'activité sympathique augmente, entraînant une augmentation de la fréquence cardiaque et une vasoconstriction. À des pressions élevées, l'activité vagale est augmentée tandis que l'activité sympathique diminue, entraînant un ralentissement de la fréquence cardiaque et une vasodilatation. (D'après la fig. 5.9 de R.F. Rushmer (1976) *Cardiovascular dynamics*, W.B. Saunders & Co, Philadelphia.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Le baroréflexe stabilise la pression sanguine suite à un changement de posture

Lorsqu'une personne passe rapidement de la position couchée à la position debout, se produit une baisse significative du retour veineux vers le cœur (à la suite d'un déplacement du sang du thorax vers les veines des jambes). À son tour, cela entraîne une chute du volume d'éjection systolique (selon la loi de Starling), du débit cardiaque et, par conséquent, de la pression artérielle (figure 30.15). Ce phénomène est appelé **hypotension orthostatique**. Les barorécepteurs jouent un rôle important dans le rétablissement rapide de la pression normale. Lorsque la pression chute, la décharge des barorécepteurs diminue proportionnellement, ce qui entraîne une augmentation de la décharge sympathique vers le cœur et le système vasculaire. La fréquence cardiaque et la résistance périphérique totale augmentent. Ces deux effets rétablissent la pression artérielle à son niveau normal. Parce que le baroréflexe prend normalement quelques secondes pour devenir pleinement efficace, l'apport sanguin au cerveau est brièvement réduit en se levant rapidement et, par conséquent, il est assez fréquent d'éprouver des étourdissements momentanés. Cette séquence d'événements est résumée à la figure 30.16.

Manœuvre de Valsalva

La **manœuvre de Valsalva** est une tentative d'expirer contre une glotte fermée. Elle peut être effectuée volontairement comme lors d'une défécation énergique, d'une levée de poids lourds et de l'accouchement. La manœuvre augmente la pression intrathoracique qui, à son tour, déclenche la réponse cardiovasculaire complexe illustrée à la figure 30.17.

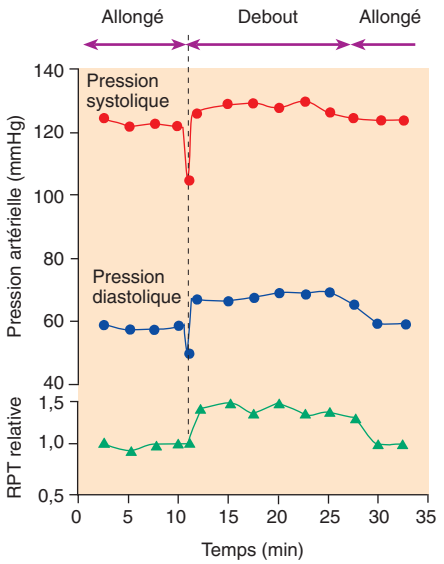


Figure 30.15 Variations de pression artérielle et de résistance périphérique totale (RPT) survenant lorsque l'on passe rapidement d'une position couchée à une position verticale. Noter la chute de pression transitoire qui est rapidement corrigée par une augmentation de la RPT. (D'après des données de Smith, J.J. et al. (1970) *J. Appl Physiol* 29, 133–7.)

L'augmentation initiale de la pression artérielle est due à la contraction normale du ventricule gauche à laquelle s'ajoute l'augmentation de la pression intrathoracique agissant sur le myocarde. Cela entraîne une chute transitoire de la fréquence cardiaque. À ce stade, l'augmentation de la pression intrathoracique empêche le retour veineux, ce qui entraîne une chute du débit cardiaque et de la pression artérielle moyenne. Lorsque la pression artérielle diminue, la fréquence cardiaque augmente et, avec une augmentation de la résistance périphérique totale, stabilise la pression sanguine. Lorsque la pression intrathoracique chute à la suite de l'ouverture de la glotte, la pression artérielle baisse initialement mais, dès que le retour veineux est rétabli, le volume télédiastolique et le débit cardiaque augmentent et la pression artérielle augmente. Cette

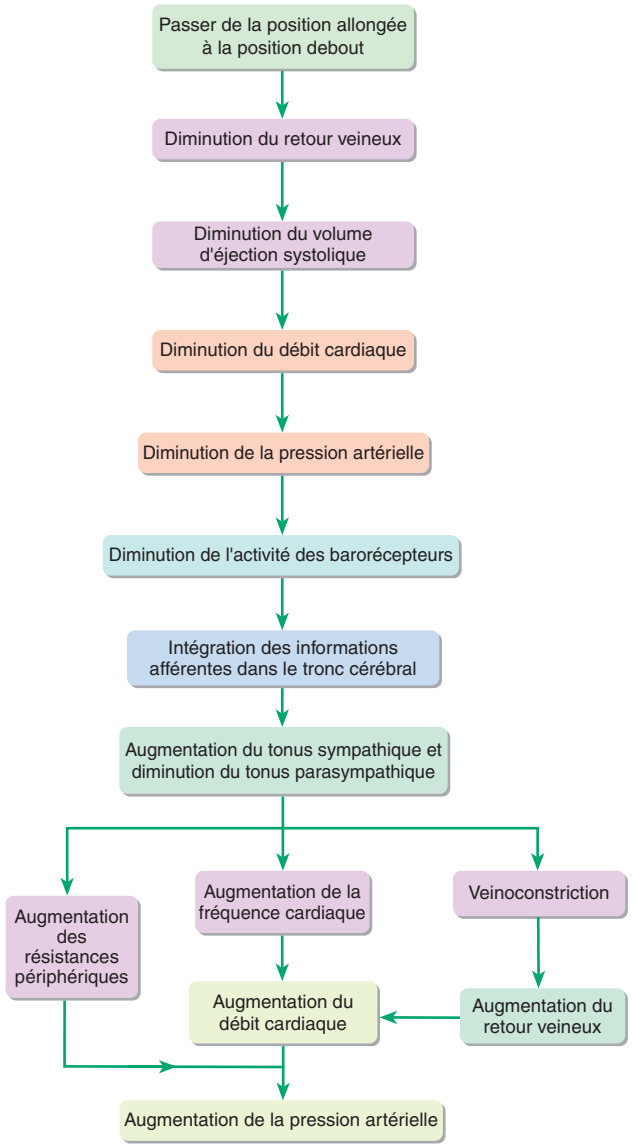


Figure 30.16 Organigramme montrant la séquence des modifications cardiovasculaires initiées par le baroréflexe à la suite d'une chute de la pression artérielle et entraînant la restauration de la pression artérielle normale.

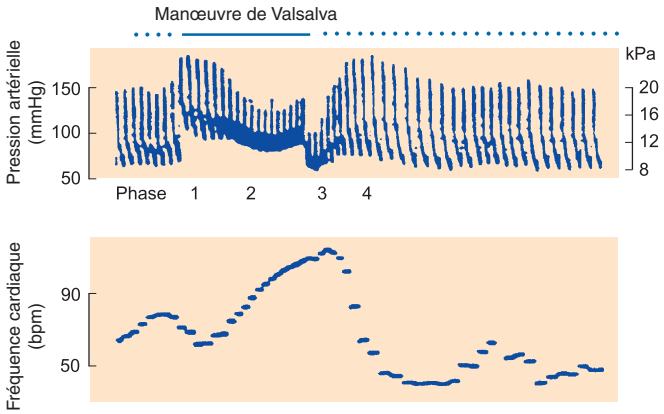


Figure 30.17 Variations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque survenant pendant et après la manœuvre de Valsalva (expiration contre une glotte fermée). Lorsque la pression intrathoracique augmente pour la première fois, la pression artérielle moyenne augmente car le retour veineux est initialement favorisé par la compression des grandes veines (phase 1). Le débit cardiaque et la pression différentielle augmentent. Cela est suivi d'une diminution de la pression artérielle moyenne et de la pression différentielle lorsque le retour veineux est entravé et que le débit cardiaque chute (phase 2). À la fin de la manœuvre, la pression intrathoracique diminue, ce qui entraîne brièvement une chute de la pression artérielle (phase 3). Cela est suivi d'une forte augmentation du retour veineux, entraînant une augmentation du volume d'éjection systolique et de la pression différentielle (phase 4). Les changements de fréquence cardiaque sont une réponse réflexe aux changements de pression. Lorsque la pression augmente, le rythme cardiaque baisse et vice versa.

augmentation est détectée par les barorécepteurs, qui provoquent une bradycardie réflexe. Celle-ci, associée à une chute de la résistance périphérique, rétablit la pression artérielle à la normale.

Les récepteurs basse pression des atriums sont sensibles à la pression veineuse centrale

Des récepteurs à l'étirement sont présents dans les parois des atriums droit et gauche du cœur. Les récepteurs atriaux répondent à la pression veineuse centrale et à la distension cardiaque. Ils sont stimulés lorsque le retour veineux est augmenté. Cela provoque une augmentation réflexe de la fréquence cardiaque et de la contractilité qui est relayée par le système nerveux sympathique. L'activation de ce réflexe réduit rapidement la distension cardiaque initiale. En revanche, l'activation des mécanorécepteurs dans le ventricule gauche induit une bradycardie réflexe et une vasodilatation en réponse à une augmentation de la pression télédiastolique. La fonction exacte de cette réponse n'est pas claire, mais elle peut servir à aider le baroréflexe dans la régulation de la pression artérielle.

La régulation à long terme de la pression artérielle dépend de la régulation hormonale du volume sanguin

Bien que les barorécepteurs soient impliqués dans la régulation à court terme de la pression artérielle, la nature dynamique de leurs réponses les rend inadaptés à la régulation à long terme de la pression artérielle. Cette dernière dépend du maintien d'un volume liquidien extracellulaire normal par les reins. Les principaux mécanismes impliqués sont hormonaux et comprennent le contrôle réflexe de la sécrétion hypophysaire d'ADH par les osmorécepteurs de l'hypothalamus, la mise en jeu du système rénine-angiotensine-aldostérone et la sécrétion du peptide atrial natriurétique par les myocytes auriculaires. Tous ces processus agissent pour maintenir un volume sanguin circulant constant. Les mécanismes impliqués sont abordés plus en détail au chapitre 40.

L'activation des chémorécepteurs artériels périphériques provoque une augmentation de la pression artérielle

Alors que les chémorécepteurs artériels périphériques sont principalement impliqués dans le contrôle de la respiration (voir chapitre 35), ils jouent également un rôle dans l'élévation réflexe de la pression artérielle observée en hypoxie. Aux pressions normales des gaz du sang, ils ont peu d'influence sur la circulation, mais ils provoquent, lors d'une hypoxie ou d'une hypercapnie, une vasoconstriction réflexe dans les vaisseaux de résistance et dans les grosses veines de la circulation splanchnique. La constriction des artérioles et la mobilisation du sang de la circulation splanchnique élèvent la pression artérielle et augmentent la quantité d'oxygène transmise aux tissus, en particulier au cerveau. Ce chémoréflexe est particulièrement puissant à basse pression artérielle lorsque le baroréflexe est relativement inactif.

Arythmie sinusale respiratoire

Pendant l'inspiration, se produit une petite augmentation de la fréquence cardiaque qui est suivie d'une diminution de la fréquence cardiaque pendant l'expiration. Cette variation de la fréquence cardiaque avec le cycle respiratoire est appelée **arythmie sinusale respiratoire** et est presque entièrement due aux variations d'activité des motoneurones vagaux à destinée cardiaque, dont l'activité tonique normale dépend en partie des afférences provenant des barorécepteurs artériels (voir figure 30.10). Au cours de l'inspiration, les motoneurones vagaux sont inhibés par les neurones inspiratoires centraux et par une activité accrue des récepteurs d'étirement à adaptation lente qui sont présents dans les grandes voies respiratoires des poumons. Par conséquent, ils deviennent moins sensibles aux afférences provenant des barorécepteurs. Cela entraîne une diminution du tonus vagal et une augmentation de la fréquence cardiaque. Pendant l'expiration, cet effet est inversé ; l'excitabilité des motoneurones vagaux revient à la normale, le tonus vagal augmente et le cœur ralentit.

L'activation des « ergorécepteurs » provoque une augmentation du débit cardiaque

Le dernier groupe de récepteurs qui peuvent activer des réflexes susceptibles d'influencer le système cardiovasculaire sont les ergorécepteurs présents dans le muscle squelettique. Ils sont de deux types : les chémorécepteurs qui répondent aux ions potassium et hydrogène produits pendant l'effort, et les mécanorécepteurs

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

sensibles à la tension active générée dans un muscle. L'activation de ces récepteurs pendant l'exercice provoque une augmentation de la fréquence cardiaque, une vasoconstriction des vaisseaux autres que ceux qui alimentent les muscles actifs (notamment ceux des circulations rénale et splanchnique) et une augmentation de la contractilité myocardique. Tous ces éléments servent à augmenter la pression artérielle et à augmenter la perfusion des muscles actifs.

Réaction de défense

En réponse à un danger perçu, tous les mammifères, y compris les êtres humains, déclenchent une réaction d'alerte comportementale qui peut mener à un comportement agressif ou défensif si le stimulus est suffisamment fort. Cette réaction s'accompagne de modifications marquées de l'activité sympathique qui surpassent le contrôle réflexe normal. Les pupilles se dilatent, les poils se dressent (pilo-érection), les gencives se rétractent et une posture défensive est adoptée. En outre, on note une augmentation de la fréquence cardiaque, du débit cardiaque et de la pression artérielle. Les réponses cardiovasculaires impliquent une adaptation du réflexe barorécepteur à un niveau de pression plus élevé et une redistribution du flux sanguin : il y a une vasoconstriction dans les viscères et la peau, tandis que le flux sanguin vers les muscles augmente. Chez l'être humain, cette augmentation est due à une inhibition du tonus vasoconstricteur sympathique, tandis que chez d'autres espèces, il peut également y avoir une activation de l'activité sympathique vasodilatatrice cholinergique. Cette séquence complexe d'événements est appelée la réaction de défense. Les changements qui se produisent au cours des réponses d'alerte comportementale sont similaires, mais d'échelle plus modeste.

Résumé

La pression artérielle est régulée par les barorécepteurs présents dans les parois de l'arc aortique et les sinus carotidiens. Une élévation de la pression artérielle à court terme déclenche le baroréflexe par lequel se produisent un ralentissement réflexe du cœur, une vasodilatation périphérique et une chute de la pression artérielle. Les chémorécepteurs artériels et les ergorécepteurs musculaires jouent également un rôle dans le contrôle à court terme de la pression artérielle. La régulation à long terme de la pression artérielle est obtenue par le maintien d'un volume liquidien extracellulaire normal, en grande partie au moyen du système rénine-angiotensine-aldostérone et du peptide atrial natriurétique (ANP).

30.5 Hypertension

L'hypertension artérielle est probablement la plus fréquente de toutes les maladies cardiovasculaires et elle est responsable d'un grand nombre de décès chaque année, principalement par des complications vasculaires entraînant un accident vasculaire cérébral, une maladie coronarienne et une insuffisance rénale chronique. La maladie est caractérisée par une pression artérielle constamment supérieure à la normale (généralement supérieure à 18,7 kPa [140 mmHg] pour la pression systolique et à 12 kPa [90 mmHg] pour la pression diastolique chez un jeune adulte). Il faut se rappeler, cependant, que la pression diastolique est le principal déterminant de la pression artérielle moyenne. En conséquence, la pression diastolique est un indicateur particulièrement important de l'hypertension. Comme le montre la figure 30.18, la pression artérielle systolique augmente normalement avec l'âge et une valeur approximative (en mmHg) de 100 + âge en années peut être considérée comme une pression artérielle systolique « normale » chez l'adulte. Néanmoins, cette augmentation inexorable de la pression artérielle est indésirable.

Bien que l'hypertension puisse être causée soit par une augmentation du débit cardiaque, soit par une augmentation de la résistance vasculaire périphérique totale, en pratique, le débit cardiaque est généralement peu augmenté, de sorte que la pression artérielle élevée est presque entièrement due à une augmentation de la résistance vasculaire. Les artérioles sont particulièrement affectées, les veines, les capillaires et les vaisseaux pulmonaires restant généralement normaux. L'hypertension est généralement divisée en hypertension primaire (ou essentielle) et hypertension secondaire.

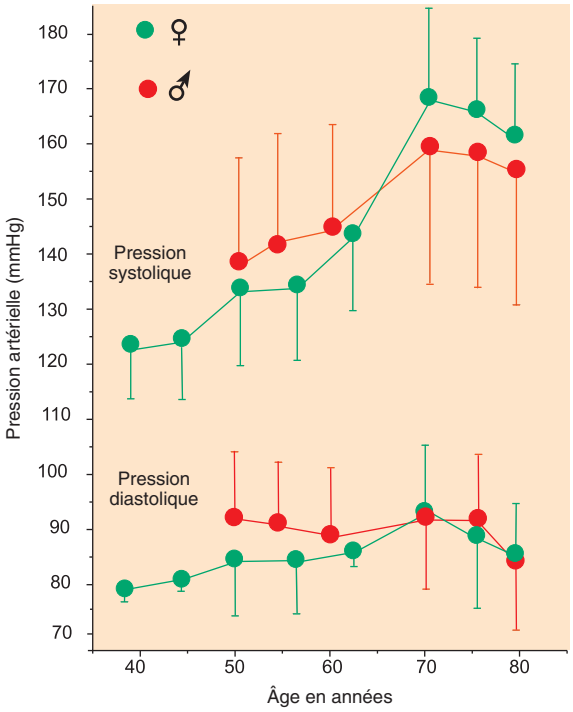


Figure 30.18 Variations des pressions systolique et diastolique avec l'âge. Les données proviennent d'un grand nombre de personnes n'ayant reçu aucun médicament pour le traitement de l'hypertension. Les symboles verts sont des données pour les femmes et les symboles rouges sont des données pour les hommes. Bien qu'il y ait une augmentation progressive de la valeur moyenne des pressions systolique et diastolique avec l'âge, il existe une variation considérable entre les sujets d'âge similaire – les lignes verticales tirées de chaque point de données indiquent un écart-type (68 % des valeurs se situeront à plus ou moins un écart-type et 95 % des valeurs se situeront à plus ou moins deux écarts-types). (D'après les données de S. Landhal et al. (1986) *Hypertension* 8, 1044–9.)

Hypertension primaire

Environ 80 % des patients souffrant d'hypertension artérielle entrent dans ce groupe. L'hypertension primaire est ensuite subdivisée en un certain nombre de catégories classées selon la gravité de la maladie, comme le montre le tableau 30.2. Les types les plus significatifs selon la classification européenne sont :

- hypertension limite, avec des pressions artérielles diastoliques comprises entre 85 et 90 mmHg (12–12,6 kPa) et une pression systolique inférieure à 139 mmHg (18,5 kPa) ;
- hypertension de stade 1, où les pressions diastoliques vont de 90 à 99 mmHg (12,0–13,3 kPa) avec une pression systolique entre 140 et 159 mmHg (18,6–21,2 kPa) ;
- hypertension de stade 2, où les pressions diastoliques varient de 100 à 109 mmHg (13,3–15,2 kPa) avec une pression systolique comprise entre 160 et 179 mmHg (21,3–23,8 kPa) ;
- hypertension sévère, lorsque la pression diastolique dépasse 110 mmHg (15,2 kPa).

Des pressions systoliques inférieures à 130 mmHg et une pression diastolique normale seraient considérées comme normales chez un jeune adulte en bonne santé. Une pression systolique supérieure à 160 mmHg est considérée comme une hypertension sévère. La classification aux États-Unis est globalement similaire (voir tableau 30.2). Néanmoins, il est important de se rappeler qu'une mesure de pression artérielle élevée ne doit pas constituer le diagnostic d'hypertension. Un tel diagnostic doit être fondé sur des observations répétées qui donnent des mesures cohérentes. En effet, la méthode consistant à effectuer une surveillance continue de la pression artérielle sur un patient ambulatoire pendant 24 heures est maintenant jugée plus utile pour déterminer le niveau réel de l'hypertension. Certaines personnes montrent une élévation automatique de la pression artérielle lorsqu'elles sont confrontées à un médecin (« effet blouse blanche ») alors que d'autres le font en réponse à la mesure de la pression artérielle elle-même (« répondeurs du brassard »). Ces patients ont souvent une pression artérielle normale lorsqu'ils sont surveillés sur une période de 24 heures.

Dans tous les cas d'hypertension primaire, la pression artérielle est chroniquement élevée sans signe d'une autre maladie. Les causes de ce type d'hypertension restent peu claires. Les patients ne présentent aucun signe d'augmentation des concentrations de rénine et possèdent des barorécepteurs actifs, bien que la sensibilité de ces réflexes soit souvent réduite. Bien que la cause ou les causes de l'hypertension primaire soient largement inconnues, plusieurs facteurs de risque ont contribué à son développement. Ceux-ci comprennent l'âge avancé, les antécédents familiaux et l'obésité. D'autres facteurs peuvent également contribuer au développement de l'hypertension artérielle, dont un apport nutritionnel élevé en sel, une consommation excessive d'alcool, le stress et l'utilisation de certains types de contraceptifs oraux.

Tableau 30.2 Classification de l'hypertension

Pression artérielle en mmHg		
Systolique	Diastolique	Classification britannique
< 130	< 85	Normale
< 139	85–90	Normale haute (hypertension limite)
140–159	90–99	Stade 1 (hypertension légère)
160–179	100–109	Stade 2 (hypertension modérée)
≥ 180	> 110	Hypertension sévère
140-159	< 90	Hypertension systolique isolée stade 1
≥ 160	< 90	Hypertension systolique isolée stade 2

Pression artérielle en mmHg		
Systolique	Diastolique	Classification américaine
< 120	< 80	Normale
120–139	Ou 80–90	Préhypertension
140–159	Ou 90–99	Hypertension stade 1
> 160	Ou > 100	Hypertension stade 2

Hypertension secondaire

Environ 20 % des patients souffrant d'hypertension artérielle sont classés comme souffrant d'hypertension secondaire, c'est-à-dire d'hypertension résultant d'une autre condition comme la grossesse ou une affection comme des troubles endocriniens, des maladies rénales, des troubles vasculaires et certains types de lésions cérébrales.

Hypertension induite par la grossesse

Environ 10 % des grossesses sont accompagnées d'hypertension. Celle-ci survient normalement après la vingtième semaine de gestation et est souvent associée à l'apparition de protéines dans l'urine et à de l'œdème. Les femmes présentant tous ces symptômes souffrent de **pré-éclampsie**. L'**éclampsie** est une forme exacerbée de pré-éclampsie qui s'est aggravée et inclut des convulsions et parfois le coma (voir encadré 49.3). Il a été difficile d'établir les causes de l'hypertension pendant la grossesse, mais des concentrations élevées d'œstrogènes, de progestérone, de prolactine et d'ADH pourraient entraîner une augmentation de la réponse vasculaire à l'angiotensine II.

Causes endocriniennes de l'hypertension

Diverses perturbations hormonales peuvent entraîner une augmentation de la pression artérielle. Les troubles les plus fréquents (bien que relativement rares) sont le phéochromocytome, le syndrome de Conn et le syndrome de Cushing.

Un phéochromocytome est une tumeur de la médullosurrénale qui, comme le tissu chromaffine normal, produit les catécholamines adrénaline et noradrénaline. L'hypertension résulte de grandes quantités circulantes de ces hormones. Dans de nombreux cas, la libération des catécholamines se produit par poussées plutôt que continuellement, donnant lieu à des épisodes d'hypertension extrême, de tachycardie, de transpiration et d'anxiété. Le diagnostic

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

nécessite la surveillance de l'excrétion de l'acide vanillyl mandélique (VMA) – métabolite des catécholamines – dans l'urine sur une période de 24 heures ou la mesure des concentrations plasmatiques de catécholamines. Le traitement est généralement réalisé par ablation chirurgicale de la tumeur surrénale.

Des niveaux élevés d'hormones adrénocorticostéroïdes peuvent également produire une hypertension secondaire. La production excessive d'aldostérone par une tumeur du cortex surrénalien (syndrome de Conn) entraîne une réabsorption excessive de sodium en échange de potassium dans les tubules distaux du rein. L'eau et les ions chlorures accompagnent le sodium réabsorbé, et le volume du liquide extracellulaire augmente. À son tour, cela conduit à un volume plasmatique accru et une augmentation de la pression artérielle.

Une sécrétion excessive d'hormones glucocorticoïdes à partir du cortex surrénalien (syndrome de Cushing) peut également entraîner une hypertension, car des concentrations élevées de ces hormones ont des effets semblables à l'aldostérone et peuvent favoriser la rétention de sel et d'eau.

Causes rénales de l'hypertension

Les reins jouent un rôle important dans la régulation à long terme de la pression artérielle en régulant le volume du liquide extracellulaire (voir chapitre 40). Il n'est donc pas surprenant que la maladie rénale compte plus de cas d'hypertension secondaire que tout autre trouble. Toute affection qui limite l'apport sanguin au rein peut entraîner une augmentation de la pression artérielle. Une réduction du flux sanguin rénal active le système rénine-angiotensine qui, à son tour, conduit à la rétention de sodium et d'eau. En conséquence, le volume extracellulaire est augmenté et une hypertension se développe.

Causes vasculaires de l'hypertension

Les pathologies vasculaires tendent à produire ou à perpétuer une hypertension artérielle. L'artériosclérose peut entraîner un rétrécissement des vaisseaux, ce qui entraîne une augmentation de la résistance périphérique totale et une augmentation de la pression artérielle. La coarctation de l'aorte (rétrécissement de l'aorte au sortir du cœur) peut également entraîner une augmentation de la pression artérielle systolique et du débit sanguin, en particulier dans la partie supérieure du corps. Dans la polyglobulie (une affection dans laquelle le nombre de globules rouges est élevé), la pression artérielle peut augmenter en raison de l'augmentation de la viscosité du sang.

Causes nerveuses de l'hypertension

Alors que l'hypertension peut être causée par une anomalie dans les parties du cerveau responsables du contrôle de la pression artérielle, la plupart des cas d'hypertension neurogène sont des réponses relativement courtes à une réduction du débit sanguin cérébral (réflexe de Cushing). Une augmentation de la pression intracrânienne aura tendance à comprimer les vaisseaux qui alimentent le cerveau et entraînera une réduction de la perfusion cérébrale, car le cerveau est situé à l'intérieur des limites rigides du crâne sans possibilité d'expansion. En réponse, il y a une augmentation de la pression artérielle provoquée par une vasoconstriction réflexe dans les vaisseaux périphériques, qui agit pour rétablir le flux sanguin cérébral. Si, toutefois, l'apport sanguin au tronc cérébral devient insuffisant, le tonus vasoconstricteur se relâche et la pression sanguine chute.

Effets d'une pression artérielle élevée

Les complications et la mortalité associées à l'hypertension essentielle et secondaire peuvent être expliquées en termes de stress accru (d'« usure ») sur le cœur, les vaisseaux sanguins et les organes (figure 30.19).

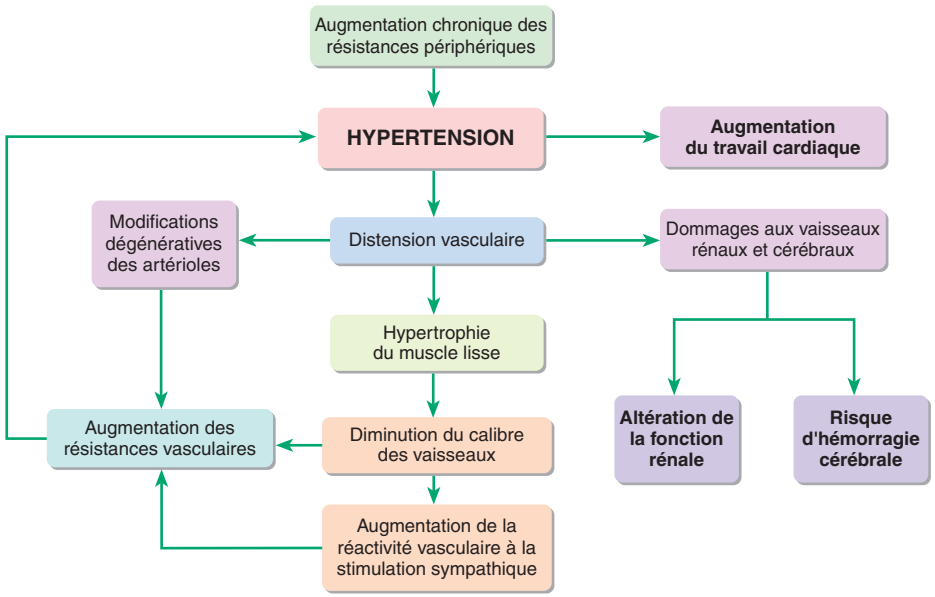


Figure 30.19 Organigramme illustrant l'effet de l'hypertension sur la circulation, le cerveau et les reins.

Modifications cardiaques dans l'hypertension

Lorsque la pression artérielle augmente, le cœur doit travailler plus fort pour éjecter le même volume systolique (voir chapitre 28). En raison du mécanisme de Starling, l'augmentation du volume d'éjection systolique gauche entraîne une augmentation de la pression ventriculaire gauche en fin de diastole. Dans le même temps, le muscle cardiaque s'hypertrophie pour compenser sa charge de travail accrue. Cet effet déplace la courbe de la fonction ventriculaire vers le haut, de sorte que le ventricule soit capable de réaliser un travail plus important à la pression de remplissage normale. À la suite de ces modifications, l'augmentation de la pression de remplissage ventriculaire télédiastolique qui résulterait du fonctionnement du mécanisme de Starling est minimisée. Néanmoins, l'hypertrophie des fibres musculaires cardiaques qui se produit en réponse aux contraintes accrues imposées au cœur dans l'hypertension ne peut que partiellement compenser l'augmentation du travail cardiaque. Elle est limitée par l'efficacité réduite de la diffusion de l'oxygène des capillaires vers les fibres cardiaques hypertrophiées. Graduellement, la courbe de la fonction ventriculaire gauche s'effondre et, lors d'une hypertension prolongée et grave, une défaillance ventriculaire gauche peut se produire.

Effets vasculaires de l'hypertension

L'hypertension est causée par une augmentation des résistances périphériques totales. Cette augmentation des résistances vasculaires affecte le système vasculaire de pratiquement tous les organes. Un rétrécissement des petites artères et des artérioles est observé chez les patients hypertendus. Cela est initialement causé par la réponse myogène du muscle lisse vasculaire en réponse au degré accru d'étirement et reste sensible aux médicaments vasodilatateurs, mais lorsque l'hypertension est présente depuis un certain temps, le muscle lisse de la média du vaisseau commence à s'hypertrophier. L'épaississement des parois des artérioles entraîne un rétrécissement permanent de leur lumière qui ne peut être complètement inversé, même pendant une vasodilatation maximale. De plus, comme la résistance d'un vaisseau varie inversement à la quatrième puissance de son rayon (voir encadré 30.1), la réponse vasculaire des patients chroniquement hypertendus à la stimulation sympathique est plus prononcée que celle des sujets normaux. Par conséquent, un niveau donné d'activité sympathique aura un effet relativement plus important sur les vaisseaux sanguins des personnes hypertendues par rapport à celles ayant une pression artérielle normale. Une deuxième caractéristique du système vasculaire dans l'hypertension chronique sévère est la **raréfaction vasculaire**. Il s'agit d'une réduction du nombre de vaisseaux présents par unité de volume de tissu qui a été observée à la fois dans la rétine et l'intestin des individus souffrant d'hypertension.

On peut s'attendre à ce que le baroréflexe agisse pour rétablir la pression artérielle normale en cas d'hypertension. Cependant, le baroréflexe est un processus dynamique qui s'adapte rapidement, de sorte que, bien qu'il continue de fonctionner chez les patients ayant une pression artérielle élevée, il est réinitialisé pour fonctionner à des pressions plus élevées (voir figure 30.13). De plus, dans les cas sévères, la sensibilité du baroréflexe peut être réduite par la rigidification de la paroi artérielle.

Traitement de l'hypertension

Si elle n'est pas traitée pendant un certain temps, une personne hypertendue présente un risque élevé de souffrir d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale ou de complications cérébrales telles que des accidents vasculaires cérébraux. L'objectif du traitement de l'hypertension est de réduire la pression artérielle systolique à moins de 140 mmHg (< 18,6 kPa) et la pression artérielle diastolique à moins de 90 mmHg (< 12 kPa). Un grand nombre de traitements médicamenteux divers sont utilisés. Les diurétiques sont donnés pour réduire le volume du liquide extracellulaire, habituellement en combinaison avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC, par exemple le captopril) ou un bloqueur du récepteur de l'angiotensine II (par exemple le losartan) pour abaisser la résistance périphérique. Si l'IEC n'est pas bien tolérée, un bêta-bloquant (par exemple le propranolol) peut être administré. Lorsque les patients hypertendus plus âgés ne répondent pas adéquatement aux IEC, un inhibiteur des canaux calciques (par exemple l'amlodipine) est souvent utilisé en association avec un diurétique thiazidique.

Résumé

L'hypertension se définit par une pression artérielle constamment supérieure à la normale. Dans l'hypertension primaire, il y a une élévation chronique de la pression artérielle sans preuve explicite d'autre maladie. Dans l'hypertension secondaire, l'hypertension est le résultat d'un autre processus pathologique.

L'hypertension augmente le travail du cœur et stresse le système vasculaire. Cela conduit à un rétrécissement des vaisseaux, ce qui exacerbe l'hypertension initiale et conduit à une hypertrophie du muscle lisse dans les parois des artérioles. Briser ce cercle vicieux est un enjeu important dans le traitement de l'hypertension.

30.6 Circulations locales

Cette section traite brièvement de la circulation du sang vers des organes spécifiques. Elle illustre les façons dont certains des mécanismes de régulation décrits dans les sections précédentes sont utilisés dans certaines régions du système cardiovasculaire pour faire correspondre le flux sanguin aux besoins tissulaires. Cependant, les caractéristiques de la circulation pulmonaire sont abordées au chapitre 34, celles de la circulation rénale sont examinées au chapitre 39 et celles de l'intestin sont décrites au chapitre 43.

Circulation coronaire

L'apport sanguin au cœur est assuré par les artères coronaires droite et gauche qui naissent à la racine de l'aorte. Le drainage veineux se fait principalement dans l'atrium droit via le sinus coronaire (voir figure 27.3). L'artère coronaire droite se divise en branches descendantes à toutes les parties du ventricule droit et à une partie du septum. L'artère coronaire gauche se divise pour fournir un apport sanguin abondant au ventricule gauche et au

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

septum. L'apport sanguin relatif aux différentes parties du cœur peut être facilement apprécié à partir de l'angiographie de la figure 30.20, qui montre que les ventricules ont un apport sanguin beaucoup plus riche que les atriums, le ventricule gauche ayant l'apport sanguin le plus riche.

Le flux sanguin dans les artères coronaires varie considérablement au cours du cycle cardiaque. L'écoulement vers le myocarde est à son apogée au début de la diastole, lorsque la compression mécanique des vaisseaux coronaires est minime et que la pression aortique reste élevée (figure 30.21). Pendant la phase de contraction isovolumique, les vaisseaux sanguins coronaires sont comprimés à mesure que la pression ventriculaire augmente et le débit sanguin coronaire diminue jusqu'à sa valeur minimale. Au cours de la phase d'éjection systolique, le débit coronaire varie en fonction de la montée et de la chute de la pression aortique. Après un déclin initial, il monte brièvement pendant le pic de l'onde de pression artérielle avant de redescendre une fois de plus avant la relaxation des ventricules. La plus grande partie du flux sanguin coronaire se produit pendant la diastole. Les modifications de la pression diastolique ou systolique affectent le flux sanguin coronaire et, comme l'indique le panneau inférieur de la figure 30.21, une augmentation de la fréquence cardiaque diminue le temps disponible pour alimenter le cœur avec du sang.

Il est évident que le travail effectué par le cœur doit varier considérablement avec les exigences de la circulation et qu'une plus grande charge de travail nécessite une plus grande quantité d'oxygène et de nutriments à fournir au myocarde. En effet, le flux sanguin coronaire peut augmenter d'environ 5 fois son niveau de repos d'environ 75 $ml.min^{-1}.100\ g^{-1}$ tissu jusqu'à 400 $ml.min^{-1}.100\ g^{-1}$ tissu pendant le travail cardiaque maximal. Pendant les périodes de travail cardiaque élevé, le temps disponible pour que le sang circule à travers la circulation coronaire sera considérablement réduit parce que le cœur se contracte plus puissamment et plus souvent.

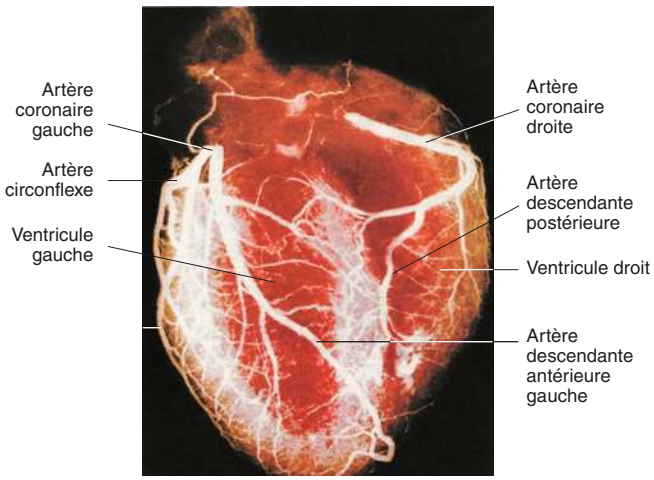


Figure 30.20 Angiographie coronaire montrant l'apport sanguin artériel aux différentes parties du cœur. Noter la circulation relativement faible dans les atriums par rapport à l'apport sanguin riche vers les ventricules (en particulier le ventricule gauche). (Source : fig. 5.4.7 de P.C.B. McKinnon, J.F. Morris *Oxford textbook of functional anatomy*, Oxford University Press, Oxford.)

Dans ces conditions, il est crucial que le flux sanguin vers le myocarde pendant la diastole soit suffisant pour fournir suffisamment d'oxygène pendant tout le cycle cardiaque.

Le sang du sinus coronaire a une PO_2 d'environ 2,7 kPa (20 mmHg). L'extraction d'oxygène est donc très élevée. Alors que la myoglobine présente dans les fibres musculaires cardiaques peut fournir une autre source d'oxygène pendant la systole, celle-ci doit être reconstituée pendant la diastole. Alors, comment le flux sanguin est-il adapté aux demandes métaboliques ? La mesure directe du débit sanguin coronaire et de la consommation d'oxygène myocardique montre que le débit sanguin augmente à mesure que l'activité métabolique du cœur augmente (figure 30.22). Il y a donc une vasodilatation des vaisseaux coronaires que l'on pense être relayée principalement par l'adénosine, dont la production augmente au cours de l'augmentation de la charge de travail. Des concentrations accrues d'autres métabolites tels que le dioxyde de carbone, les ions hydrogène et les ions potassium peuvent également jouer un rôle, tout comme l'hypoxie interstitielle. L'innervation sympathique des artères coronaires est de moindre importance dans le contrôle du flux sanguin coronaire. Néanmoins, la stimulation de ces fibres provoque une certaine vasodilatation, tout comme l'effet de l'adrénaline circulante sur les récepteurs β_2-adrénergiques du muscle lisse vasculaire.

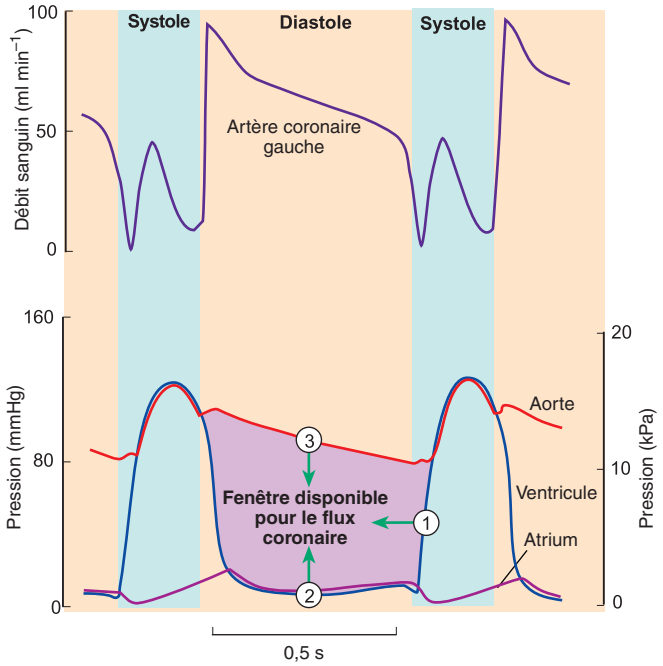


Figure 30.21 Modifications du débit sanguin coronaire pendant le cycle cardiaque. La majeure partie du flux sanguin coronaire se produit pendant la diastole lorsque le cœur est relâché. Il diminue fortement au début de la systole, avec une brève poussée correspondant à l'onde de pression aortique. Le panneau inférieur montre que le temps nécessaire au flux sanguin coronaire est réduit lorsque l'intervalle diastolique est plus court à mesure que la fréquence cardiaque augmente (1). Le flux sanguin coronaire est également affecté par une élévation de la pression ventriculaire télédiastolique (2) ou par une chute de la pression aortique (3). (Adapté de la fig. 13.6 de H.P. Rang, M.M. Dale, J.M. Ritter (1995) *Pharmacology*, 3rd ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh.)

Résumé

La circulation coronaire est adaptée pour fournir au myocarde suffisamment de sang pour satisfaire ses besoins métaboliques, malgré la compression des vaisseaux coronaires qui survient à chaque battement du cœur. Le flux sanguin coronaire est régulé en grande partie par l'hyperémie métabolique et il existe une relation étroite entre le travail du cœur et le flux sanguin coronaire.

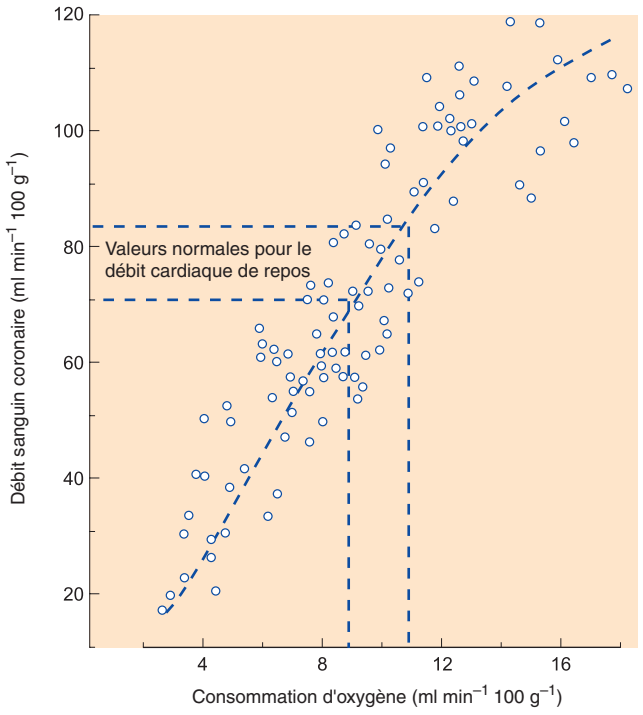


Figure 30.22 Relation entre le métabolisme cardiaque (tel que mesuré par la consommation d'oxygène) et le débit sanguin coronaire chez le chien. Dans ces expériences, le travail cardiaque a été augmenté par l'administration d'adrénaline et diminué en produisant une hémorragie contrôlée. (D'après les données de R.M. Berne, R. Rubio (1979) Coronary Circulation In : *American handbook of physiology*, Section 2, The cardiovascular system, Oxford University Press, New York.)

Circulation cutanée

La peau possède deux types de vaisseaux de résistance : les artérioles, semblables à celles que l'on trouve ailleurs, et les **anastomoses artérioveineuses** (AV) qui permettent au sang de passer directement des artérioles aux veinules en shuntant les capillaires. Les anastomoses AV se trouvent principalement dans la peau des mains, des pieds, des oreilles, du nez et des lèvres. Un schéma simplifié de la circulation cutanée dans une extrémité est montré dans la figure 30.23. Alors que les anastomoses AV sont richement innervées par des fibres sympathiques qui peuvent entraîner une vasoconstriction importante, elles ne semblent pas être sous contrôle métabolique local. En revanche, les artérioles de la peau sont régulées à la fois par les nerfs sympathiques et par des facteurs chimiques locaux.

Le facteur régulateur le plus important du flux sanguin cutané n'est pas l'apport d'oxygène et de nutriments comme c'est le cas dans la plupart des autres tissus ; en effet, ses besoins nutritionnels sont faibles. Au contraire, la circulation cutanée joue un rôle crucial dans la régulation de la température centrale (voir chapitre 42). En réponse à l'information provenant des récepteurs de température dans le SNC et la peau, le niveau d'activité sympathique est ajusté en fonction du besoin de retenir ou de dissiper la chaleur. Comme le montre la figure 30.24, les changements locaux de la température cutanée ont un effet puissant sur le débit sanguin local. Les vaisseaux cutanés ne reçoivent aucune fibre vasodilatatrice parasympathique. Si la température ambiante chute et que la production de chaleur est insuffisante pour maintenir la température centrale normale, l'activité sympathique est augmentée, les anastomoses AV se ferment et les artérioles se contractent. Cette vasoconstriction dévie le sang loin de la surface du corps. Lorsque la température corporelle augmente, la réduction de l'activité sympathique ouvre les anastomoses AV et les artérioles se dilatent. Le flux sanguin vers la peau est augmenté et la perte de chaleur est plus importante. Dans des circonstances qui nécessitent une perte de chaleur encore plus grande, la transpiration est stimulée. Les glandes sudoripares sont innervées par des fibres vasodilatatrices sympathiques cholinergiques. La sueur contient une enzyme dont l'action produit un puissant vasodilatateur, la bradykinine. Celle-ci agit localement pour provoquer la vasodilatation des artérioles. Les artérioles cutanées se dilatent également en réponse à l'augmentation des concentrations locales de métabolites, notamment lorsque la température corporelle est augmentée.

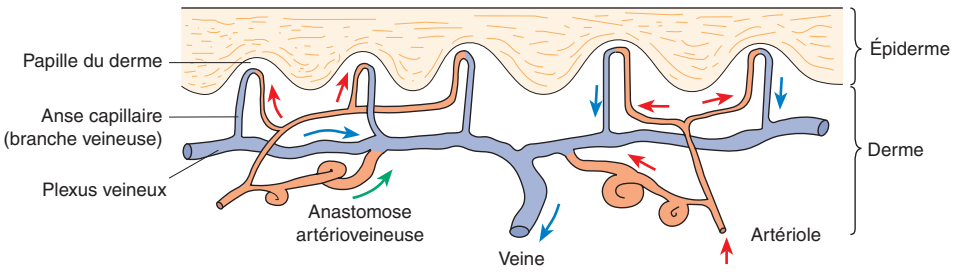


Figure 30.23 Représentation schématique de la circulation cutanée d'une région possédant des anastomoses artérioveineuses. (D'après la fig. 13.6 de J.R. Levick (1995) *An introduction to cardiovascular physiology*, 2nd ed., Butterworth-Heinemann, Oxford.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

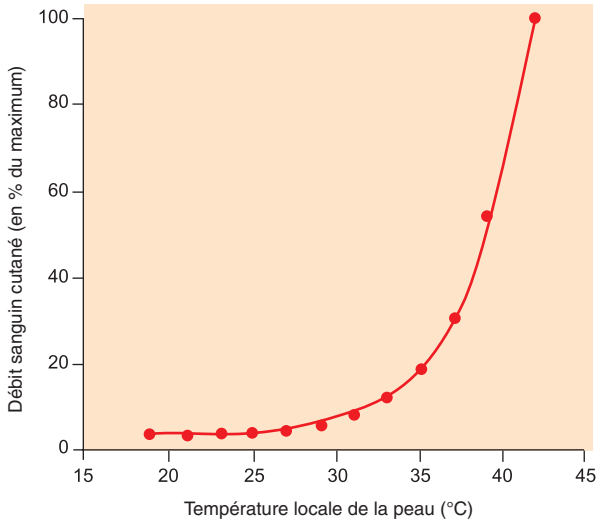


Figure 30.24 Modifications du débit sanguin cutané en fonction de la température cutanée locale. Au-delà de 30 °C, le débit augmente considérablement lorsque la température de la peau augmente. (À partir des données de D.P. Stephens et al (2001) *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 281, R894–R901.)

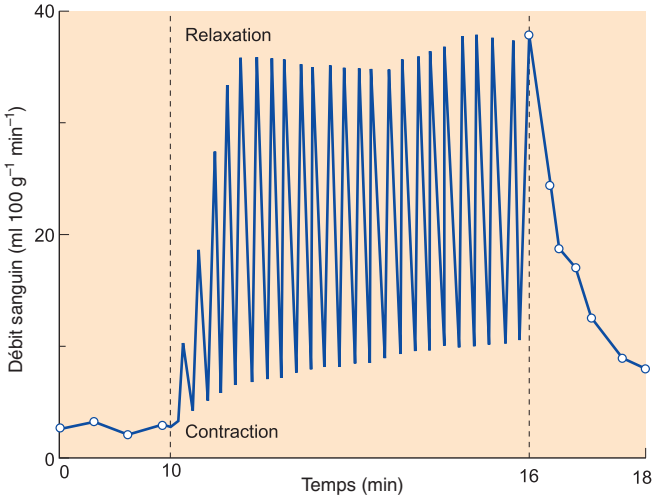


Figure 30.25 Modifications du débit sanguin dans le muscle du mollet pendant de fortes contractions rythmiques. Pendant les périodes de contraction, l'afflux de sang vers les muscles est fortement réduit, mais il y a une augmentation importante du flux sanguin lorsque le muscle est relâché (hyperémie fonctionnelle). Après la période d'exercice, le flux sanguin rediminue rapidement vers son niveau de repos. (Redessiné de H. Barcroft (1953) *Sympathetic control of human blood vessels*, Arnold, London.)

Le débit sanguin cutané varie d'une valeur très faible de 10 ml.min^{-1}.kg^{-1} dans des conditions de froid extrême à 2,0 l.min^{-1}.kg^{-1} dans des environnements chauds. Le flux sanguin vers la peau dans des conditions normales (thermoneutralité) est d'environ 100 ml.min^{-1}.kg^{-1}.

Résumé

La circulation cutanée joue un rôle important dans la thermorégulation en faisant varier le flux sanguin vers la peau. Des vaisseaux spécialisés, les anastomoses artérioveineuses, se contractent en réponse à l'activité nerveuse sympathique pour faire passer le sang des artérioles directement aux veinules. Lorsque cela se produit, le sang shunte les capillaires et est détourné de la surface de la peau. Ce phénomène permet de conserver la chaleur du corps.

Circulation dans le muscle squelettique

Pendant la marche ou la course, les muscles des membres inférieurs doivent alternativement se contracter et se relâcher. Quand ils se contractent, leurs vaisseaux sanguins sont comprimés, ce qui réduit considérablement leur approvisionnement sanguin. Lorsque les muscles se relâchent, la compression des vaisseaux sanguins est soulagée et le flux sanguin est rétabli. Par conséquent, lors d'un exercice cyclique, le flux sanguin vers chaque muscle présente des pics périodiques, comme le montre la figure 30.25. En revanche, lors d'exercices statiques tels que l'haltérophilie, les muscles contractés reçoivent peu de circulation sanguine car leurs vaisseaux sanguins sont comprimés et ils doivent compter sur l'oxygène stocké dans leur myoglobine et sur le métabolisme anaérobie pour maintenir leur contraction (voir chapitre 38). Lorsque le flux sanguin est rétabli, il doit rapidement entraîner la reconstitution des réserves d'énergie et d'oxygène tissulaire et l'élimination des métabolites tissulaires accumulés. Compte tenu de ces considérations, il n'est pas surprenant de constater que le flux sanguin du muscle squelettique est soumis à une régulation par des facteurs locaux, hormonaux et neuronaux.

Les artérioles du muscle squelettique ont un niveau de tonus de repos élevé. Ce tonus est partiellement d'origine myogénique et en partie le résultat de l'activité vasoconstrictrice sympathique tonique, qui est contrôlée par le baroréflexe. Le débit sanguin de repos est faible (30–50 ml.min^{-1}.kg^{-1}). Pendant un exercice cyclique, il y a une vasodilatation marquée des artérioles du muscle actif, ce qui augmente considérablement la perfusion des lits capillaires pendant les périodes de relaxation. Le flux sanguin global peut augmenter de 40 fois au-dessus de son niveau de repos. Cette dilatation prononcée est causée par l'augmentation de la production de métabolites et constitue un exemple caractéristique d'**hyperémie fonctionnelle**. À cela s'ajoute une vasodilatation en réponse à l'activation des récepteurs β_2-adrénergiques par l'adrénaline circulante sécrétée par la médullosurrénale. Par conséquent, lors d'un exercice cyclique continu, tel que la marche, les vaisseaux dilatés disposent d'un temps suffisant pour fournir un apport adéquat de nutriments au muscle entre les contractions.

En revanche, lors d'une forte contraction prolongée, le flux sanguin s'interrompt et les métabolites, en particulier l'acide lactique, s'accumuleront rapidement (voir chapitre 38). Lorsque la contraction cesse, l'accumulation de ces métabolites déclenche une **hyperémie réactionnelle**. Cela est illustré à la figure 30.26 par la modification du flux sanguin dans le membre postérieur d'un chien après une période de compression vasculaire. Après chaque période de compression, le débit sanguin est significativement augmenté au-dessus du niveau de repos normal et l'ampleur de cette augmentation est proportionnelle à la durée de l'occlusion.

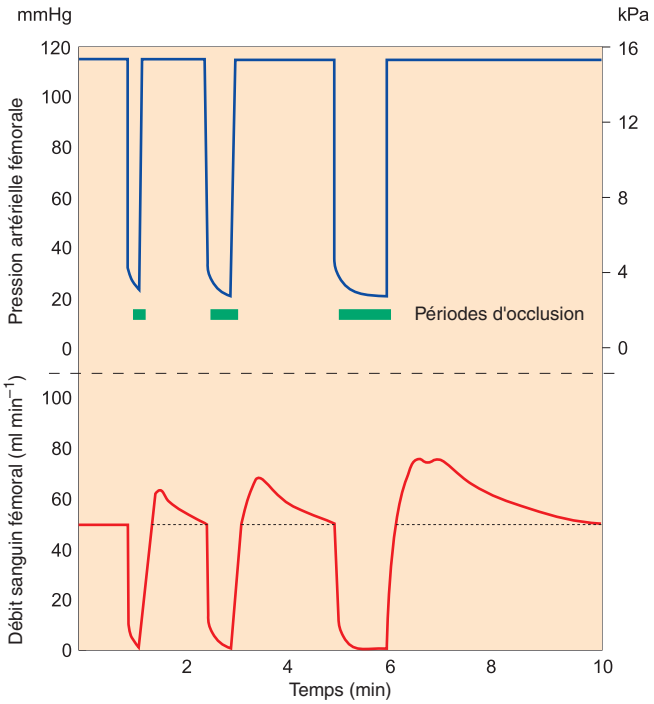


Figure 30.26 Hyperémie réactionnelle dans le membre postérieur du chien après des périodes d'occlusion de l'artère fémorale. Noter que l'ampleur et la durée de l'augmentation du débit sanguin (hyperémie) sont liées à la durée de l'occlusion. (Source : fig. 8.6 de R.M. Berne, M.N. Levy (1992) *Cardiovascular physiology*, Mosby, Baltimore.)

Résumé

Le flux sanguin vers le muscle squelettique varie directement en fonction de l'activité contractile. Pendant l'exercice, une vasodilatation se produit en réponse à l'accumulation locale de métabolites (hyperémie fonctionnelle). Une contraction soutenue peut comprimer les vaisseaux au point que le flux sanguin vers le muscle cesse pratiquement. Les métabolites s'accumulent alors rapidement et provoquent une augmentation rapide du débit sanguin lorsque la circulation est rétablie (hyperémie réactionnelle).

Circulation cérébrale

Le sang circule dans le cerveau via les artères carotides internes et vertébrales. Celles-ci se rejoignent (anastomose) autour du chiasma optique pour former le **cercle de Willis** à partir duquel se développent les artères cérébrales antérieure, moyenne et postérieure (figure 30.27). Ces branches forment les artères piales, qui courent sur la surface du cerveau. De là, de plus petites artères pénètrent dans le tissu cérébral lui-même pour donner naissance à de courtes artérioles et à un vaste réseau capillaire. Le tissu cérébral, en particulier la matière grise, a une densité capillaire très élevée.

Contrairement à la plupart des autres organes, le flux sanguin cérébral est maintenu dans des limites très précises (environ 0,55–0,60 l.min^{-1}.kg^{-1} ou environ 15 % du débit cardiaque de repos). Le cerveau est très sensible à l'ischémie et une perte de conscience

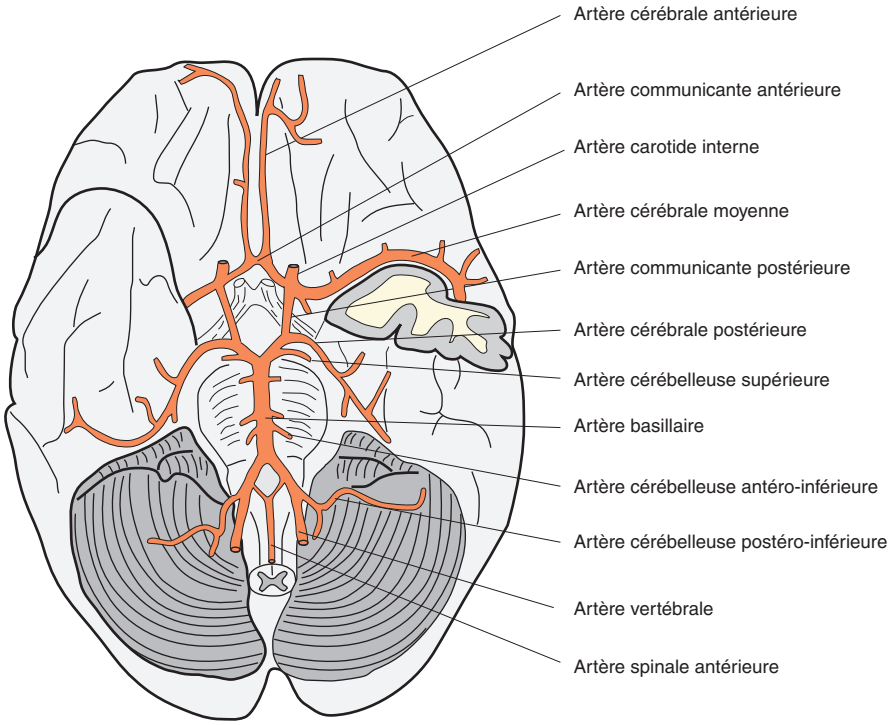


Figure 30.27 Représentation schématique de l'apport sanguin artériel principal au cerveau. Les artères carotides internes et les artères basilaires sont reliées par l'artère communicante antérieure et les artères communicantes postérieures pour former le cercle de Willis à partir duquel les artères cérébrales antérieure, moyenne et postérieure droite et gauche apparaissent. Le lobe temporal gauche a été montré coupé pour révéler le parcours de l'artère cérébrale moyenne gauche. L'artère basilaire relie les deux artères vertébrales au cercle de Willis. (Adapté de la fig. 1.15 de P. Brodal (1992) *The central nervous system. Structure and function*, Oxford University Press, New York.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

se produit si le flux sanguin n'est interrompu que pendant quelques secondes. Des lésions cérébrales irréversibles peuvent survenir si le flux sanguin est arrêté pendant plusieurs minutes. Si le débit cardiaque diminue, par exemple en cas d'hémorragie, le flux sanguin cérébral est maintenu autant que possible, même si la perfusion de nombreux organes périphériques peut être compromise.

Le flux sanguin cérébral est étroitement contrôlé par une combinaison d'autorégulation, de mécanismes régulateurs métaboliques locaux et de réflexes initiés par le cerveau lui-même qui agissent localement ou en modifiant la pression artérielle systémique (par exemple le réflexe de Cushing). Les artères cérébrales reçoivent une innervation vasoconstrictrice sympathique, bien que son effet sur la perfusion cérébrale soit assez faible. Il existe également des fibres vasodilatatrices (qui sont probablement d'origine parasympathique), mais leur rôle n'est pas clair. Comme le cerveau est enfermé dans la structure rigide du crâne, les modifications de volume de sang ou de liquide extracellulaire sont minimes. Tout changement dans le volume de sang circulant vers le cerveau doit être compensé par un changement dans le flux veineux.

L'hyperémie fonctionnelle régionale est bien développée dans le cerveau ; une augmentation de l'activité neuronale déclenche une augmentation locale du débit sanguin. En effet, les techniques modernes de cartographie numérique du flux sanguin régional telles que l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf) et la tomographie par émission de positons (TEP) ont exploité cette propriété pour localiser les sites de fonction mentale ou de foyers épileptiques dans le cerveau de sujets conscients. La cause de l'augmentation du flux sanguin induite par les métabolites serait une augmentation des ions potassium extracellulaires résultant des courants potassiques sortant des neurones actifs. Les augmentations locales de la concentration en ions hydrogène peuvent également jouer un rôle. Le flux sanguin cérébral est également très sensible au dioxyde de carbone artériel. Une augmentation de la PCO_2 (hypercapnie) entraîne une vasodilatation et une augmentation du débit sanguin (figure 30.28a). Une vasoconstriction survient pendant l'hypocapnie (qui est une conséquence de l'hyperventilation). La chute du débit sanguin entraîne une sensation de vertige et peut causer une perturbation de la vision. Il existe également un degré de vasodilatation en réponse à l'hypoxie (figure 30.28b). On pense maintenant que les réponses artérielles à l'hypoxie et à l'hypercapnie dans le cerveau sont relayées par le monoxyde d'azote libéré par l'endothélium vasculaire.

Comme le cerveau est enfermé dans la boîte crânienne, qui constitue une enceinte rigide, sauf chez les très jeunes enfants, tout ce qui augmente le volume du tissu cérébral ou obstrue le drainage du liquide céphalorachidien, comme une tumeur cérébrale ou une hémorragie cérébrale, augmente la pression dans le crâne (**pression intracrânienne**). Cela aura tendance à réduire le flux sanguin vers le cerveau et à pousser le tronc cérébral dans l'ouverture du crâne à travers laquelle passe la moelle épinière (le foramen magnum). La compression résultante du tronc cérébral provoque une augmentation marquée de la pression artérielle, qui intervient pour compenser la chute du débit sanguin cérébral. C'est le **réflexe de Cushing** (ou réaction de Cushing). En plus de l'augmentation de la pression artérielle, il y a une baisse de la fréquence cardiaque du fait du baroréflexe. Cette combinaison d'une augmentation marquée de la pression artérielle et d'une fréquence cardiaque lente est un indicateur clinique important d'une lésion occupant l'espace intracrânien, tel qu'un gliome (une tumeur dérivée de cellules gliales). Si l'augmentation de la pression intracrânienne est très élevée, le débit sanguin cérébral diminue et la personne peut souffrir d'une confusion mentale menant au coma et à la mort, à moins que des mesures rapides ne soient prises.

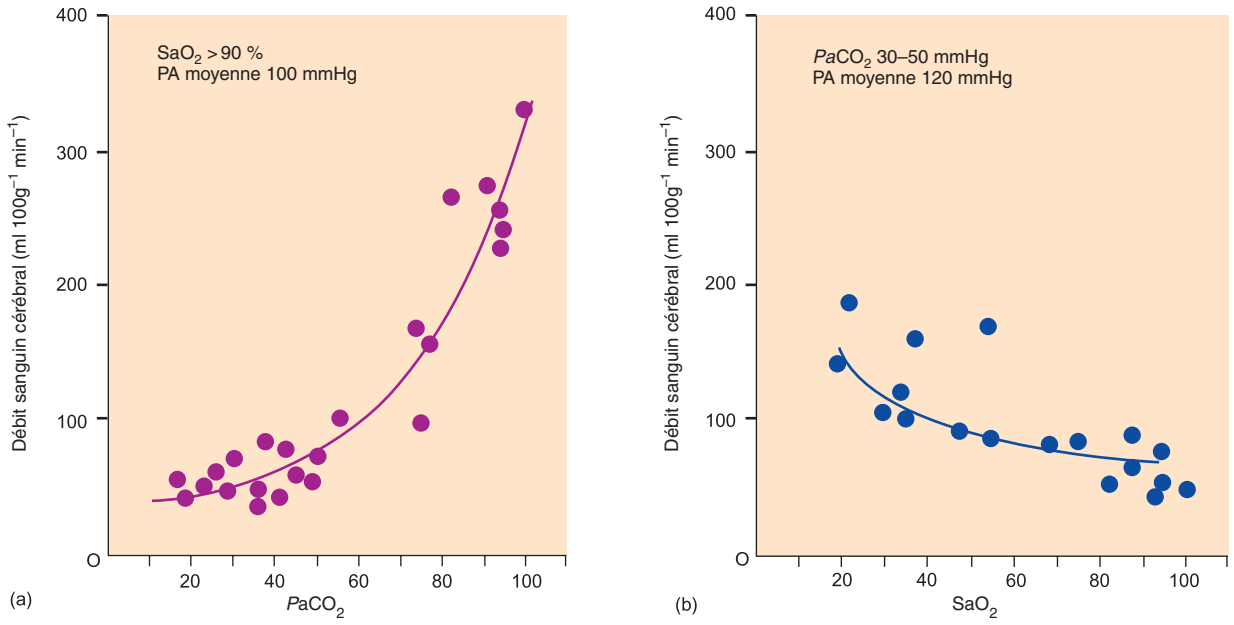


Figure 30.28 Relation entre (a) la PCO_2 artérielle et le débit sanguin cérébral et (b) la SaO_2. Le débit sanguin augmente considérablement lorsque la $PaCO_2$ dépasse 50 mmHg. Il est moins sensible à la SaO_2 mais commence à augmenter de manière significative lorsque la SaO_2 chute en dessous d'environ 60 %. (D'après les données d'E. Haggendal, B. Johansson (1965) *Acta Physiol Scand* 66, Suppl 258, 27–53.)

Barrière hémato-encéphalique

Bien que les molécules liposolubles puissent passer librement du sang à l'interstitium du cerveau, les solutés ioniques sont incapables de le faire. Pour cette raison, l'environnement neuronal peut être étroitement contrôlé et les cellules protégées contre les fluctuations des niveaux d'ions, d'hormones et de métabolites tissulaires circulant dans le plasma. Ce mouvement restreint a été attribué à une barrière « hémato-encéphalique » spécifique. La restriction semble être due au moins en partie à la nature des jonctions serrées entre les cellules endothéliales capillaires de la circulation cérébrale. De plus, les astrocytes se prolongent par des extensions qui entrent en contact avec les cellules endothéliales (pieds astrocytaires), ce qui aide à rendre imperméable l'espace interstitiel du cerveau à partir du sang circulant (figure 30.29).

La barrière hémato-encéphalique est rompue dans quelques endroits le long de la ligne médiane du cerveau. Ces sites sont situés le long des troisième et quatrième ventricules cérébraux et sont appelés **organes circumventriculaires**. Les capillaires y sont fenêtrés, permettant un échange relativement libre entre le plasma et le liquide interstitiel de l'espace neural. Leur fonction est encore à élucider, mais ils semblent jouer un rôle important dans la régulation de l'équilibre hydrique.

Ventricules cérébraux et liquide céphalorachidien

Les espaces remplis de liquide dans le cerveau (les ventricules cérébraux) et le canal central de la moelle épinière contiennent un liquide clair appelé **liquide céphalorachidien** (LCR). Le LCR remplit également l'espace entre la dure-mère (enveloppe externe membraneuse dure du cerveau et de la moelle épinière) et la surface du cerveau et de la moelle épinière (voir figure 9.1). Au total, le volume total du LCR est d'environ 130 ml. Environ 500 ml de LCR sont formés chaque jour par le plexus choroïde dans les ventricules cérébraux, constitué de réseaux de capillaires entourés d'une couche de cellules épithéliales.

Le LCR s'écoule des ventricules latéraux dans le troisième ventricule et de là à travers l'aqueduc cérébral jusqu'au quatrième ventricule, comme le montre la figure 30.30. Il quitte les ventricules cérébraux par des ouvertures pratiquées dans le toit du quatrième ventricule (les foramens de Magendie et de Luschka) et se déverse dans l'espace sous-arachnoïdien situé entre la membrane arachnoïdienne et la pie-mère. À partir de l'espace sous-arachnoïdien, le LCR circule autour du cerveau et de la moelle épinière avant de se drainer dans le sang veineux. Le LCR est renvoyé dans le système veineux par au moins deux voies :

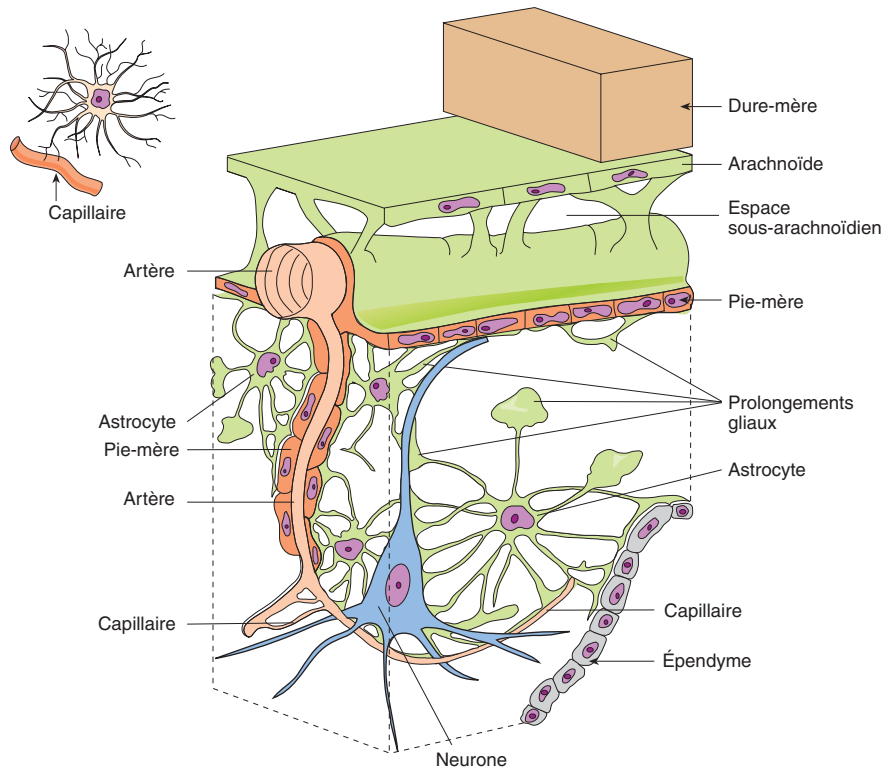


Figure 30.29 Représentation schématique de la disposition des artères piales et de la matière grise du cortex cérébral. La figure en médaillon illustre la relation entre l'endothélium capillaire et les extrémités des astrocytes, qui isolent efficacement les neurones du plasma. C'est la base cellulaire de la barrière hémato-encéphalique. (Adapté de la fig. 2.38 de P. Brodal (1992) *The central nervous system. Structure and function*, Oxford University Press, New York.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

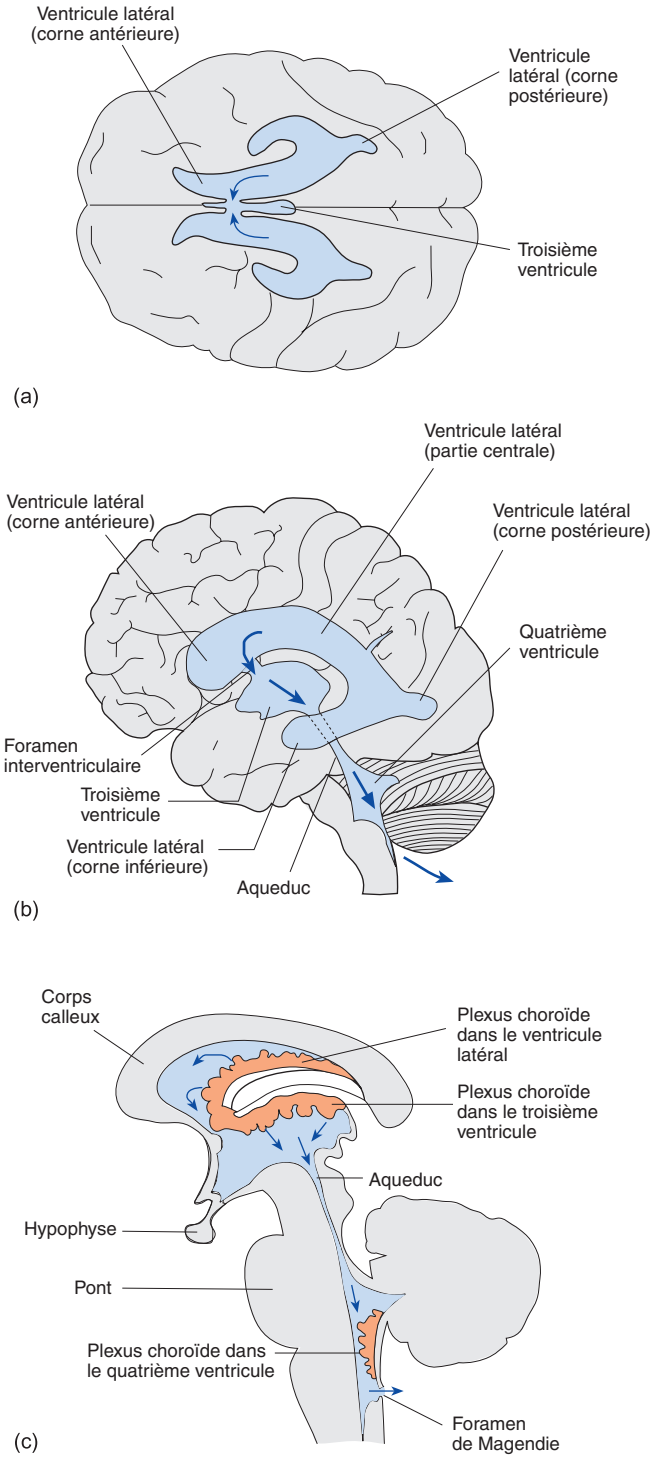


Figure 30.30 Formation et circulation du liquide céphalorachidien (LCR). Le LCR est formé par les plexus choroïdes des ventricules latéraux, et des troisièmes et quatrièmes ventricules (a et c). Dans les ventricules latéraux, le LCR traverse le troisième ventricule et l'aqueduc dans le quatrième ventricule (b), d'où il quitte les ventricules via le foramen de Magendie qui se trouve sur la ligne médiane (c) et les deux foramens latéraux de Luschka (non représenté dans la figure). Il circule ensuite à l'extérieur du cerveau et de la moelle épinière sous la dure-mère avant d'être réabsorbé dans le sang par les granulations arachnoïdiennes et le drainage lymphatique crânien.

- via les **granulations arachnoïdiennes** (également appelées **villosités arachnoïdiennes**) qui se jettent dans les sinus veineux du SNC, comme le montre la figure 30.31 ;
- via les lymphatiques extracrâniens. Dans ce cas, le LCR sort de la cavité du crâne par la plaque cribriforme (une région osseuse perforée à travers laquelle les nerfs olfactifs passent vers la muqueuse nasale). Des expériences suggèrent que la moitié de la production de LCR retourne vers le système veineux de cette manière.

Les veines reliant l'espace sous-arachnoïdien et les sinus veineux sont appelées **veines « en pont »**. Elles font partie des liens entre le cerveau et le crâne et peuvent se rompre lors de blessures à la tête, entraînant un saignement veineux et la formation d'un hématome sous-dural chronique. Au fil du temps, la pression intracrânienne augmente, avec des modifications importantes du comportement telles que de la confusion, des maux de tête et une altération de la fonction motrice.

Composition du LCR

Le LCR n'est pas un ultrafiltrat du plasma car il diffère par sa composition ionique ; il contient relativement moins de potassium et de calcium et il contient plus de chlorure que le plasma (tableau 30.3). Il a également une très faible teneur en protéines, pas de globules rouges et très peu de leucocytes. Des échantillons de LCR peuvent être obtenus en insérant une aiguille dans l'espace sous-arachnoïdien à un niveau inférieur à la troisième ou quatrième vertèbre lombaire. Cela est généralement réalisé avec le sujet couché sur le côté. Bien que la pointe de l'aiguille se trouve dans l'espace sous-arachnoïdien, il n'y a aucun risque de lésion de la moelle épinière, qui s'étend généralement jusqu'à la première vertèbre lombaire. Cette procédure est appelée ponction lombaire.

Fonctions du LCR

Le LCR remplit plusieurs fonctions : il assure la flottabilité du cerveau et de la moelle épinière, réduit le poids effectif du cerveau à environ 50 g et réduit la traction sur les vaisseaux sanguins et les nerfs crâniens. Comme il occupe l'espace entre la surface du

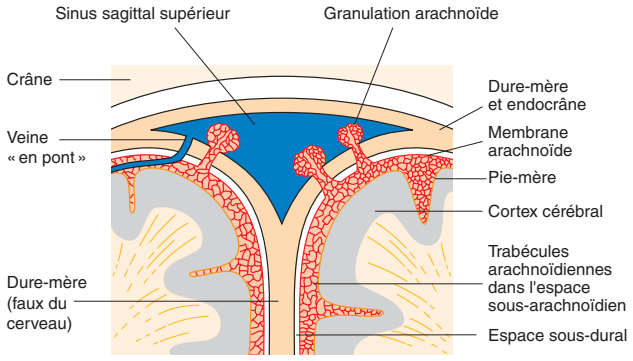


Figure 30.31 Représentation schématique de la relation entre les méninges, les granulations arachnoïdiennes (villosités) et le sinus sagittal supérieur. Le LCR s'écoule dans le sang veineux par les granulations arachnoïdiennes qui pénètrent dans les grands sinus veineux formés par les plis de la dure-mère. (D'après la fig. 184 de G.J. Romanes (ed.) (1978) *Cunningham's Practical Anatomy* 3, 14th ed. Oxford University Press, Oxford.)

Tableau 30.3 Composition du plasma et du liquide céphalorachidien (LCR)

	LCR	Plasma	Rapport LCR/plasma
Na^+ (mmol.l^{-1})	141	141	1,0
K^+ (mmol.l^{-1})	3,0	4,5	0,67
Ca^{2+} (mmol.l^{-1})	1,15	1,5	0,77
Mg^{2+} (mmol.l^{-1})	1,12	0,8	1,4
Cl^- (mmol.l^{-1})	120	105	1,14
HCO_3^- (mmol.l^{-1})	23,6	24,9	0,95
Glucose (mmol.l^{-1})	3,7	4,5	0,82
Protéines (g.l^{-1})	0,18	75	0,002
pH	7,35	7,42	–

cerveau et l'intérieur du crâne, le LCR est capable d'agir comme un tampon hydraulique pour amortir le cerveau contre les dommages résultant des mouvements de la tête. En outre, comme il peut traverser le foramen magnum, il peut, dans certaines limites, contrer toute élévation de la pression intracrânienne. Le LCR est en contact direct avec le liquide extracellulaire du cerveau et il existe des preuves suggérant que certains agents chimiques sont activement sécrétés dans le LCR pour moduler l'activité de neurones situés ailleurs, à proximité de la surface ventriculaire. Par exemple, l'hormone mélatonine est sécrétée par la glande pinéale dans le LCR pour agir sur les neurones de l'hypothalamus concerné par le maintien des rythmes circadiens. Il existe également des preuves que les peptides inducteurs du sommeil sont sécrétés dans le LCR. Enfin, le LCR peut également contribuer à la stabilité de l'environnement ionique pour la fonction neuronale, au moins pour les neurones proches des parois des ventricules cérébraux.

Conséquences d'une pression intracrânienne élevée

Comme pour la circulation du sang, la circulation du LCR est déterminée par la différence de pression entre les ventricules cérébraux (le site de production) et les sinus veineux. La pression hydrostatique du LCR mesurée par ponction lombaire est normalement d'environ 0,5–1,5 kPa (environ 4-12 mmHg), tandis que la pression dans les sinus cérébraux est sous-atmosphérique (environ –2 kPa ou –30 mmHg).

L'obstruction du drainage du LCR ou la surproduction de LCR entraîne une accumulation de liquide et une augmentation de la pression intracrânienne. C'est l'**hydrocéphalie** qui, si elle n'est pas traitée, peut causer des dommages au cerveau. L'hydrocéphalie peut être soit congénitale (c'est-à-dire présente à la naissance), soit acquise plus tard à la suite d'une hémorragie cérébrale, d'une blessure à la tête, d'une inflammation de l'aqueduc ou de la croissance d'une tumeur. Chez les bébés et les jeunes enfants (où les sutures du crâne ne sont pas fusionnées), la pression accrue conduit à une augmentation disproportionnée de la taille de la tête. Chez un adulte, la pression intracrânienne élevée déclenche le réflexe de Cushing. L'hydrocéphalie est habituellement traitée en installant un shunt se composant d'un tube et d'une valve positionnés de manière appropriée pour permettre à l'excès de LCR de s'écouler des ventricules dans l'atrium droit ou dans la cavité abdominale.

Une autre cause d'hypertension intracrânienne est la **méningite**, dans laquelle les membranes couvrant le cerveau (les méninges) sont envahies par des virus ou des bactéries. Dans ces circonstances, les méninges subissent une inflammation qui peut devenir potentiellement mortelle. Dans la méningite, la pression intracrânienne est augmentée en raison du drainage restreint du LCR, ce qui donne lieu à des signes cliniques caractéristiques tels que maux de tête, vomissements, photophobie et rigidité du cou. Dans les cas graves, des convulsions et un coma peuvent survenir. Comme le LCR circule librement autour du cerveau et de la moelle épinière, un échantillon obtenu par ponction lombaire peut être utilisé pour déterminer la nature du micro-organisme envahisseur.

Résumé

Le flux sanguin cérébral est maintenu dans des limites étroites par autorégulation, contrôle métabolique local et réflexes initiés par le cerveau lui-même. L'hyperémie fonctionnelle survient en réponse à une augmentation de l'activité dans des régions spécifiques du cerveau, probablement en réponse à une augmentation locale des ions potassium et hydrogène. L'hypercapnie provoque également une vasodilatation et une augmentation du flux sanguin.

Les ventricules cérébraux et le canal central de la moelle épinière sont remplis de liquide céphalorachidien (LCR), formé en permanence par le plexus choroïde. Le LCR fournit un soutien physique au cerveau et le protège des dommages qui pourraient résulter d'un mouvement brusque de la tête. L'obstruction de la circulation du LCR augmente la pression intracrânienne et a de graves conséquences sur la fonction cérébrale.

✱ Liste des termes et concepts clés

Pression artérielle

- Le débit sanguin dans les artères est pulsatile et les pressions maximale et minimale de chaque onde sont les pressions systolique et diastolique, respectivement.
- La différence entre les pressions systolique et diastolique est appelée pression différentielle.
- La pression artérielle moyenne est une moyenne pondérée dans le temps, calculée comme la somme de la pression diastolique plus un tiers de la pression différentielle.
- La pression artérielle est déterminée à la fois par le débit cardiaque et la résistance périphérique totale.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Débit sanguin et résistance vasculaire

- La résistance périphérique totale est la résistance de la circulation systémique au flux sanguin.
- Les artérioles constituent la source principale de la résistance vasculaire.
- Le calibre des artérioles alimentant un lit capillaire donné détermine la circulation sanguine dans ce lit capillaire. Les capillaires eux-mêmes offrent peu de résistance à la circulation sanguine.
- L'hyperhémie est une augmentation du flux sanguin vers une partie du corps, telle que la peau ou un ensemble spécifique de muscles. Elle est causée par la vasodilatation d'un lit vasculaire particulier.
- L'ischémie survient lorsque le débit sanguin local n'est pas suffisant pour fournir la quantité requise d'oxygène aux tissus.
- Les veines contiennent environ les deux tiers du volume sanguin total et sont les vaisseaux capacitifs.
- Le flux sanguin de la circulation vers le cœur s'appelle le retour veineux.
- Le retour veineux est influencé par la respiration, la gravité et la pompe musculaire squelettique.
- La pression veineuse au niveau du cœur s'appelle la pression veineuse centrale.
- La différence entre la pression artérielle et la pression veineuse centrale constitue la source d'énergie qui fait circuler le sang dans le corps.

Contrôle des vaisseaux sanguins

- Le tonus du muscle lisse dans la paroi d'un vaisseau sanguin contrôle le diamètre du vaisseau.
- Le tonus de repos d'un vaisseau peut être altéré par des mécanismes intrinsèques ou extrinsèques pour provoquer une vasoconstriction ou une vasodilatation.
- La stabilité relative du flux sanguin lorsque la pression de perfusion change est appelée autorégulation.
- Les facteurs responsables de l'autorégulation du flux sanguin sont intrinsèques à la circulation locale et comprennent la contraction myogénique observée en réponse à l'étirement d'un vaisseau, les actions vasodilatatrices des métabolites tissulaires et les effets des substances vasoactives locales.
- L'hyperémie fonctionnelle est une augmentation du flux sanguin local en réponse à une activité métabolique accrue. L'hyperémie fonctionnelle est également appelée hyperémie active ou hyperémie métabolique.
- L'hyperémie réactionnelle est l'augmentation marquée du débit sanguin qui suit une période d'ischémie. Le débit sanguin peut être de plusieurs fois supérieur à son niveau de repos normal. Cela peut être dû à l'arrêt par occlusion de l'approvisionnement en sang ou à un exercice statique.
- Les nerfs et les hormones exercent un contrôle extrinsèque sur le cœur et la circulation, qui peut prendre le dessus sur l'autorégulation intrinsèque.
- Ce contrôle permet d'ajuster le flux sanguin en fonction des besoins physiologiques de l'organisme dans son ensemble.
- La plupart des vaisseaux sanguins sont contrôlés par des fibres vasoconstrictrices sympathiques.
- Les hormones qui jouent un rôle dans la régulation extrinsèque de la circulation comprennent l'adrénaline et la vasopressine (ADH).

Régulation de la pression artérielle

- La pression artérielle moyenne est régulée par les nerfs autonomes, par les hormones et par les variations du volume sanguin.
- Elle est surveillée par les barorécepteurs présents dans les parois de la crosse aortique et des sinus carotidiens.
- Les barorécepteurs sont les capteurs d'un réflexe, le baroréflexe, qui agit comme régulateur à court terme de la pression artérielle.
- Une augmentation rapide de la pression artérielle active le baroréflexe, qui ralentit le cœur et provoque une vasodilatation périphérique. Il s'ensuit une diminution de la pression artérielle.
- Une baisse de la pression artérielle entraîne une augmentation à la fois de la fréquence cardiaque et de la résistance périphérique totale, ce qui contribue à la stabilisation de la pression artérielle.
- Le baroréflexe s'adapte aux modifications prolongées de la pression artérielle et peut être annulé dans des situations de stress, telles que l'exercice physique.
- La régulation à long terme de la pression artérielle est obtenue par le maintien d'un volume et d'une composition extracellulaires normaux.
- Les chémorécepteurs artériels et les ergorécepteurs musculaires jouent également un rôle dans le contrôle de la pression artérielle.

Hypertension

- L'hypertension se produit lorsque la pression artérielle est constamment supérieure à la normale.
- Dans l'hypertension artérielle primaire, il existe une élévation chronique de la pression artérielle en l'absence d'autres maladies.
- En cas d'hypertension secondaire, l'hypertension est provoquée par une autre cause ou un processus pathologique.
- L'hypertension est hautement indésirable car elle augmente le travail du cœur et exerce un stress important sur le système vasculaire.
- L'hypertension entraîne une hypertrophie du muscle lisse dans les parois des vaisseaux résistants, ce qui exacerbe l'augmentation de la pression artérielle.
- L'hypertension augmente le risque d'insuffisance cardiaque, d'insuffisance rénale et d'accident vasculaire cérébral.

Circulation coronaire

- La circulation coronaire s'adapte pour fournir au cœur suffisamment de sang pour satisfaire ses besoins métaboliques, malgré la compression des vaisseaux coronaires qui se produit pendant chaque systole.
- Le facteur déterminant le plus important du débit sanguin coronaire est l'hyperémie métabolique.
- Il existe un parallèle étroit entre le travail du cœur et le débit sanguin coronaire.

Circulation dans le muscle squelettique

- La circulation sanguine dans le muscle squelettique varie directement en fonction de l'activité contractile.
- Au cours de l'exercice musculaire, la vasodilatation se produit en réponse à l'accumulation locale de métabolites (hyperémie fonctionnelle).
- Une contraction soutenue peut comprimer les vaisseaux à un point tel que le flux sanguin vers le muscle cesse presque totalement. Les métabolites s'accumulent alors rapidement et entraînent une augmentation rapide du débit sanguin lorsque la circulation est rétablie (hyperémie réactionnelle).

Circulation dans la peau

- La circulation cutanée joue un rôle important dans la thermorégulation en faisant varier le débit sanguin dans la peau.
- La circulation cutanée est contrôlée par des facteurs extrinsèques, en particulier le système nerveux sympathique.
- La peau des extrémités possède des vaisseaux spécialisés, les anastomoses artérioveineuses, qui se contractent en réponse à l'activité nerveuse sympathique.
- Au froid, les anastomoses AV détournent le sang des artérioles directement vers les veinules pour que le sang n'aille pas sous la surface de la peau. Ce mécanisme permet de conserver la chaleur du corps.
- Quand le corps a besoin de perdre de la chaleur, les anastomoses AV se ferment et le sang est détourné vers les veines superficielles. La chaleur en excès peut alors être éliminée dans l'environnement à partir de la surface de la peau.

Circulation cérébrale

- Le débit sanguin cérébral est maintenu dans une fourchette étroite par un mécanisme d'autorégulation, un contrôle métabolique local et des réflexes initiés par le cerveau lui-même.
- Une hyperhémie fonctionnelle survient en réponse à une augmentation d'activité de certaines régions spécifiques du cerveau.
- Une hypercapnie provoque une vasodilatation et une augmentation du débit sanguin cérébral.
- Les cellules nerveuses sont protégées des modifications de composition du plasma par la barrière hémato-encéphalique.
- Les ventricules cérébraux et le canal central de la moelle épinière sont remplis de liquide céphalorachidien (LCR), formé en permanence par les plexus choroïdes.
- Le LCR est formé par des processus de transport spécifiques et a une composition différente de celle du plasma.
- Le LCR apporte un soutien hydrostatique au cerveau et, conjointement avec les méninges, limite le déplacement du cerveau dans le crâne, le protégeant ainsi des dommages pouvant résulter des mouvements brusques de la tête.
- Une obstruction de la circulation du liquide céphalorachidien augmente la pression intracrânienne et a de graves conséquences sur la fonction cérébrale.

Lectures recommandées

Brodal, P., 2004. The central nervous system, 3rd edn. Oxford University Press, New York, pp. 90–102.

D'Alchée, E.P., 2008. Comprendre la physiologie cardiovasculaire, 3e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.

Drake, R.L., 2017. Gray's atlas d'anatomie humaine. Elsevier Masson, Paris.

Drake, R.L., 2018. Gray's anatomie : les fondamentaux. Elsevier Masson, Paris.

Ganong, W.F., 2012. Physiologie médicale, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Grahame-Smith, D.G., Aronson, J.K., 2002. Oxford textbook of clinical pharmacology, 3rd edn. Oxford University Press, Oxford, pp. 226–233. Chapter 23.

Levick, J.R., 2010. An introduction to cardiovascular physiology, 5th edn. Hodder Arnold, London, pp. 13–15. Chapters 8.

Noble, A., 2005. The Cardiovascular System : Systems of the Body Series. Churchill Livingtsone, Edinburgh.

Silbernagl, S., 2017. Atlas de poche de physiologie, 5e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.

Widmaier, E.P., 2013. Physiologie humaine Vander, 6e éd. Maloine, Paris.

Articles de revue

Damkier, H.H., Brown, P.D., Praetorius, J., 2013. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. Physiological Review **93**, 1847–1892.

Duncker, D.J., Bache, R.J., 2008. Regulation of coronary blood flow during exercise. Physiological Review **88**, 1009–1086.

Guyenet, P.G., 2006. The sympathetic control of blood pressure. Nature Neuroscience Reviews **7**, 335–346.

Joyner, M.J., Casey, D.P., 2015. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise : A hierarchy of competing physiological needs. Physiological Review **95**, 549–601.

Mancia, G., Mark, A.L., 2011. Arterial baroreflexes in humans. *Comprehensive Physiology* 2011. Handbook of physiology, the cardiovascular system, peripheral circulation and organ blood flow (Supplement 8)755–793.

Victor, R.G., 2015. Carotid baroreflex activation therapy for resistant hypertension. Nature Reviews Cardiology **12**, 451–463. https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.96

Ward, M., Langton, J.A., 2007. Blood pressure measurement. Continuing Éducation in Anaesthesia, Critical Care & Pain **7**, 122–126.

Willie, C.K., Tzeng, Y.-C., Fisher, J.A., Ainslie, P.N., 2014. Integrative regulation of human brain blood flow. Journal of Physiology **592**, 841–859.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 31

La microcirculation et le système lymphatique

Sommaire

31.1 Introduction 513
31.2 Organisation de la microcirculation 513
31.3 Échange de solutés entre les capillaires et les tissus 514
31.4 Échange de liquide entre les capillaires et l'interstitium 517
31.5 Organisation et rôle du système lymphatique 520

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- L'organisation de la microcirculation
- Le rôle du tonus artériolaire dans la régulation de la perfusion capillaire
- Les principes qui régissent l'échange de solutés entre le sang et les tissus
- La différence entre les échanges limités par la diffusion et limités par le débit
- Le rôle des forces de Starling dans l'équilibre des liquides tissulaires
- L'importance du système lymphatique dans le maintien de l'équilibre des liquides tissulaires

31.1 Introduction

La fonction principale de la circulation est l'échange de liquides, de nutriments et de métabolites entre le sang et les tissus. De manière générale, le sang circule des artérioles aux veinules via les capillaires, qui sont les principaux vaisseaux d'échange. Au cours des échanges tissulaires, un petit volume de liquide passe des capillaires vers l'espace interstitiel. Alors qu'une petite fraction de ce liquide est renvoyée directement dans la circulation, le reste passe dans les vaisseaux lymphatiques afférents. Pour cette raison, l'organisation de base du **système lymphatique** sera abordée ici ainsi que son rôle dans la régulation du volume du liquide interstitiel.

31.2 Organisation de la microcirculation

Les artérioles qui proviennent directement de la ramification des artères sont appelées artérioles primaires ; elles sont largement innervées par des fibres nerveuses sympathiques. Les artérioles primaires donnent progressivement naissance à des artérioles secondaires et tertiaires, qui ont moins de muscle lisse et sont moins innervées. Le degré final de ramification donne naissance aux **artérioles terminales**, qui ont une innervation très raréfiée, leur calibre étant largement contrôlé par la concentration locale de métabolites tissulaires (voir chapitre 30). Les artérioles terminales ont un diamètre de 10 à 40 µm et chaque artériole donne directement naissance à un groupe de capillaires ou réseau capillaire, comme dans l'exemple de la figure 31.1 ; le débit à travers un lit capillaire est contrôlé par le calibre des artérioles terminales qui le fournissent.

Les capillaires ont un diamètre de 5 à 8 µm et une longueur d'environ 0,5 à 1 mm. Comme le flux de plasma est le plus grand au centre du capillaire et le plus lent près de la paroi (voir chapitre 30), les globules rouges se déforment en une forme caractéristique de « parapluie » lorsqu'ils traversent les capillaires et d'autres petits vaisseaux, comme le montre la figure 31.2. (Rappelons que les globules rouges ont un diamètre de 7 à 8 µm, c'est-à-dire comparable à celui des capillaires eux-mêmes.)

Comme nous l'avons vu au chapitre 27, il existe trois types de capillaires : les **capillaires continus**, les **capillaires fenêtrés** et les **capillaires discontinus**, dont chacun présente des adaptations structurelles spécifiques. Les parois de tous les types de capillaires consistent en une seule couche de cellules endothéliales

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

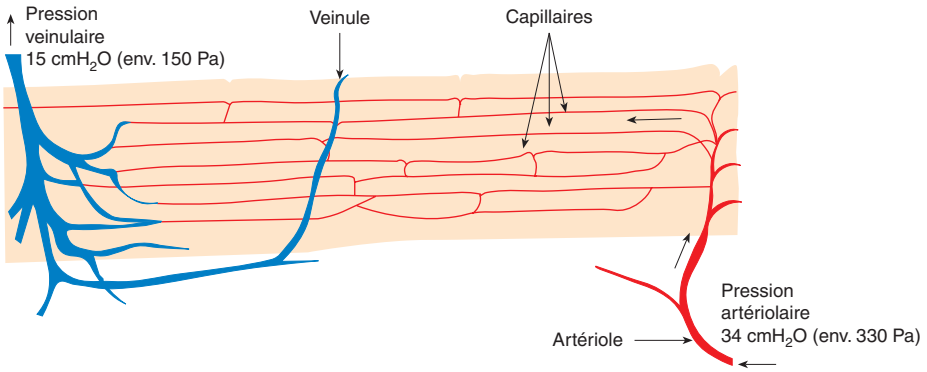


Figure 31.1 Diagramme du lit capillaire dans un muscle crémaster relâché d'un rat. Une artériole donne naissance à une artériole terminale qui alimente un réseau de capillaires. Les capillaires se vident dans des veinules postcapillaires qui, à leur tour, se déversent dans les veinules collectrices. Noter la différence de pression entre l'artériole et la veinule. (D'après la fig. 5 de L.H. Smaje et al. (1970) *Microvasc Res* 2, 96–110).

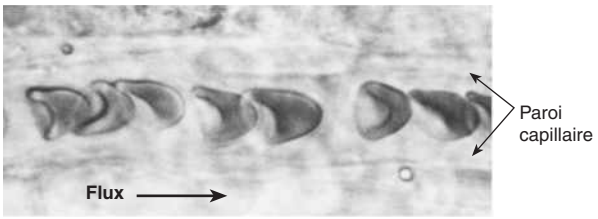


Figure 31.2 Aspect caractéristique des globules rouges circulant en une seule file à travers un petit vaisseau sanguin. La faible profondeur de champ a flouté le contour du vaisseau sanguin. (Source : fig. 1 de R. Skalak, P.I. Branemark (1969) *Science* 164, 717–9).

aplaties (voir figure 27.6). Leur surface interne est recouverte d'un réseau de glycoprotéines appelé **glycocalyx** qui agit comme un tamis moléculaire, permettant le passage de petites molécules mais empêchant celui de grosses molécules telles que les protéines. Les parois des capillaires continus sont en partie recouvertes de cellules appelées **péricytes**, et la structure entière est entourée d'une membrane basale fragile. La paroi capillaire est si mince (environ 0,5 µm) que la distance de diffusion entre le plasma et le liquide tissulaire est extrêmement courte.

Dans la plupart des lits vasculaires, les capillaires s'écoulent dans des veinules postcapillaires dont les parois ne contiennent pas de muscle lisse. Les parois de ces vaisseaux étant partiellement enveloppées de péricytes, ces petites veinules sont également appelées **veinules péricytiques**. Leurs parois, comme celles des capillaires, sont suffisamment minces pour permettre le passage de liquide entre le plasma et l'espace interstitiel. Ainsi, comme les capillaires, les veinules péricytiques peuvent agir comme vaisseaux d'échange. Les veinules postcapillaires fusionnent en veinules plus grandes. Celles ayant un diamètre supérieur à environ 30 µm ont un muscle lisse dans leurs parois et sont parfois appelées **veinules collectrices**. Celles-ci fusionnent progressivement et finissent par se vider dans les veines.

L'activité vasomotrice des artérioles fait varier le flux sanguin dans les capillaires

L'observation directe de la circulation sanguine dans le lit capillaire montre que celle-ci varie constamment : le flux sanguin alterne entre la quasi-stase et le débit rapide en fonction de l'évolution du calibre des artérioles. Cette variation de calibre est appelée **vasomotricité**. Lorsque l'activité métabolique augmente, la demande en oxygène et en nutriments augmente et les artérioles (en particulier les artérioles terminales) se dilatent sous l'action des métabolites locaux. Cela se traduit par le recrutement de plus de capillaires et une augmentation de la surface d'échange. Ce contrôle local des artérioles terminales (et de la perfusion capillaire) peut être neutralisé par les facteurs extrinsèques décrits au chapitre 30.

Résumé

Les capillaires ont des parois minces constituées d'une seule couche de cellules endothéliales. Ils fournissent une grande surface pour l'échange de solutés entre le sang et les tissus. Leur flux sanguin est régi en permanence par une activité vasomotrice dans les artérioles (vasomotricité).

31.3 Échange de solutés entre les capillaires et les tissus

Les capillaires étant les principaux vaisseaux d'échange, leur densité détermine la surface totale d'échange entre les tissus et le sang. La densité capillaire varie considérablement entre les tissus, reflétant leurs rôles physiologiques différents. Dans les poumons, les alvéoles sont presque entièrement entourées de capillaires, comme le montre la figure 32.6. La densité capillaire est également très élevée dans le muscle cardiaque et dans le cortex cérébral (environ 1 000 capillaires par mm^2 de section transversale de tissu). Elle est beaucoup plus basse dans la peau et le tissu conjonctif (environ 50 capillaires par mm^2). La surface disponible pour l'échange est énorme dans les poumons (environ 3 à 4 m^2 par gramme de tissu), reflétant son rôle crucial dans les échanges gazeux (voir chapitre 34). Parmi les autres tissus, le cerveau et le myocarde ont une surface capillaire d'environ 500 cm^2 par gramme, tandis que le muscle squelettique a une surface capillaire d'environ 100 cm^2 par gramme de tissu. De toute évidence, plus la densité des capillaires est élevée, plus la surface d'échange est grande et plus la distance entre les capillaires est courte. Cela garantit un apport adéquat d'oxygène, de glucose et d'autres nutriments dans ces tissus.

Dans tous les tissus, la loi de Fick s'applique au débit de diffusion de toute substance vers le liquide interstitiel (voir encadré 31.1). Dans une solution libre, trois facteurs suffisent à décrire le débit de diffusion

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Encadré 31.1 La loi de Fick pour la diffusion

Les substances se déplacent du plasma vers les tissus ou des tissus vers le plasma par diffusion selon leurs gradients de concentration. La diffusion est un processus passif et résulte du mouvement aléatoire des molécules. La loi de diffusion de Fick, qui stipule que la quantité de substance déplacée dépend de la surface disponible pour la diffusion, du gradient de concentration et d'une constante appelée coefficient de diffusion, peut exprimer la quantité de substance qui se déplace d'une région à l'autre. Ainsi :

$$\text{quantitée déplacée} = \text{surface} \times \text{gradient de concentration} \times \text{coefficient de diffusion}$$

Avec des symboles :

$$J = -D \cdot A \cdot \frac{dC}{dx}$$

où J est la quantité déplacée, D le coefficient de diffusion, A la surface à travers laquelle la diffusion peut se produire, et dC/dx le gradient de concentration. Le signe négatif indique que la diffusion se produit d'une région de forte concentration à une région de faible concentration. Le coefficient de diffusion diminue à mesure que la taille moléculaire augmente, de sorte que les grosses molécules diffusent plus lentement que les petites.

Dans les tissus, la situation est plutôt compliquée car la diffusion libre est limitée par la présence de filaments de protéines, de prolongements cellulaires, etc. Ces éléments limitent considérablement le chemin de diffusion. Pour corriger à la fois le volume occupé par les éléments qui bloquent la diffusion et le chemin sinueux que tout soluté est obligé de prendre, l'équation de Fick est modifiée par l'inclusion de deux paramètres. Le premier est appelé fraction volumique et représente la fraction du volume dans lequel le soluté diffuse qui est occupé par les éléments qui obstruent son chemin. Le second est appelé tortuosité, qui prend en compte la trajectoire sinueuse que doit prendre le soluté lorsqu'il diffuse à travers les tissus. Ces deux paramètres sont généralement regroupés avec le coefficient de diffusion (D) de la solution libre pour former une constante appelée coefficient de diffusion apparent (D^*), qui reflétera évidemment les caractéristiques spécifiques de chaque tissu.

d'une substance particulière : la surface, le gradient de concentration et le coefficient de diffusion. Les substances ayant une faible masse moléculaire (telles que l'oxygène) diffusent plus facilement (c'est-à-dire qu'elles ont des coefficients de diffusion plus élevés) que celles ayant une masse moléculaire élevée, telles que les protéines. De plus, la diffusion entre le plasma dans les capillaires et le liquide des tissus environnants est également limitée par la perméabilité de la paroi capillaire pour chaque soluté. Les substances très lipophiles, telles que le dioxyde de carbone et l'oxygène, traversent les cellules endothéliales relativement librement (**échange transcellulaire**) et, par conséquent, les capillaires leur sont très perméables. Les substances hydrosolubles telles que les électrolytes et le glucose ne sont pas solubles dans les lipides des membranes cellulaires et ne traversent pas les cellules endothéliales elles-mêmes. Elles diffusent plutôt à travers les petits espaces entre les cellules (**échange paracellulaire**) et à travers les fenestrations lorsque celles-ci sont présentes (figure 31.3).

À l'exception importante de la circulation cérébrale, l'échange de solutés entre le sang et les tissus environnants est entièrement passif et se produit par simple diffusion physique à travers la paroi capillaire. Des mesures effectuées avec des traceurs radioactifs indiquent que les capillaires permettent un échange relativement libre de l'eau et de petites molécules solubles dans l'eau entre le plasma et le liquide interstitiel. Noter que l'eau passe dans l'espace interstitiel par un écoulement par voie paracellulaire (y compris par les fenestrations lorsqu'elles sont présentes) et non par diffusion, qui est un processus à double sens.

Comme le montre le tableau 31.1, la perméabilité de la paroi capillaire aux solutés diminue fortement avec l'augmentation de la masse moléculaire et les protéines plasmatiques passent très lentement du plasma vers l'espace interstitiel. Sauf dans les capillaires discontinus, l'étroitesse des espaces intercellulaires avec la barrière formée par le glycocalyx limite leur diffusion à travers la paroi capillaire. Néanmoins, le passage de protéines du plasma vers l'interstitium est important du point de vue fonctionnel car il permet la délivrance à leurs tissus cibles d'hormones peptidiques (par exemple l'hormone de croissance) et de substances liées aux protéines ayant une faible hydrosolubilité. On pense que ces protéines sont transportées à travers les parois capillaires par transport vésiculaire. Les hormones stéroïdiennes (par exemple l'œstradiol-17β, la testostérone), la thyroxine et les acides gras essentiels sont des exemples de substances liées à des protéines porteuses.

Les capillaires du cerveau et de la moelle épinière sont beaucoup moins perméables aux solutés que ceux de la plupart des autres tissus. Cela reflète la présence des jonctions serrées entre les cellules endothéliales et la barrière formée par les terminaisons des astrocytes, qui constituent la base morphologique de la barrière hémato-encéphalique décrite au chapitre 30. Certaines substances, en particulier les ions inorganiques, le glucose et les acides aminés, sont transportées activement à travers l'endothélium des capillaires du cerveau. Comme le cerveau dépend du glucose pour sa principale source d'énergie, le transport du glucose y est essentiel. Des molécules plus grandes telles que les facteurs de croissance atteignent probablement les neurones par un transport lié à un récepteur similaire au transport vésiculaire déjà discuté. Le cerveau exporte des acides organiques (par exemple du lactate) et des molécules liposolubles vers le plasma via des transporteurs spécifiques.

Débit sanguin et transfert de solutés

L'influence du flux sanguin sur le transfert des solutés entre le plasma et les tissus dépend en grande partie de la perméabilité des capillaires pour chaque soluté. La fraction d'un soluté qui est

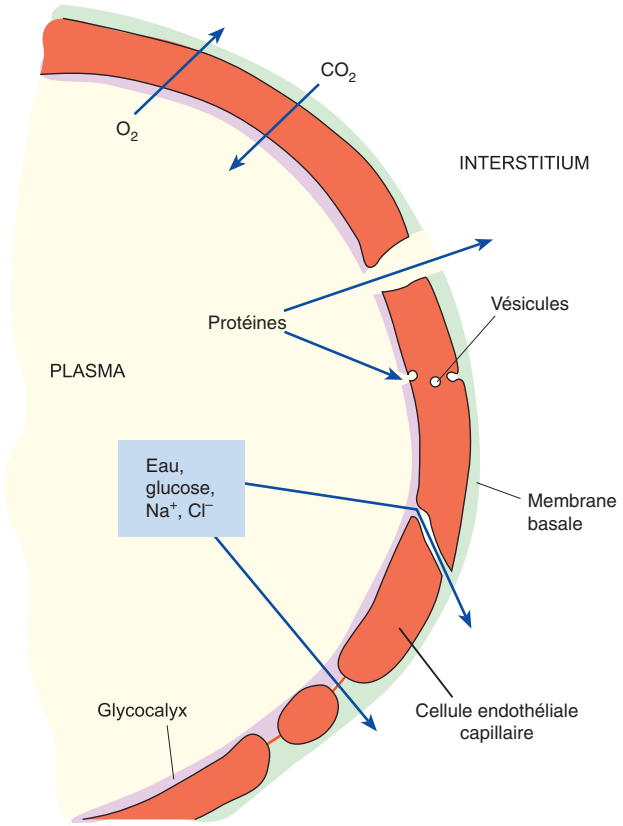


Figure 31.3 Schéma illustrant comment différents types de molécules traversent les parois des capillaires. Les gaz et les petites molécules lipophiles pénètrent directement dans les cellules endothéliales de la paroi capillaire pour s'échanger avec le liquide extracellulaire (échange transcellulaire). L'eau et les petites molécules solubles dans l'eau, telles que le glucose et les ions inorganiques, s'échangent avec le liquide extracellulaire via de petits pores dans la paroi capillaire (les jonctions intercellulaires et les fenestrages). C'est ce qu'on appelle l'échange paracellulaire. La perméabilité des capillaires continus aux grosses molécules telles que les protéines est faible et peut dépendre d'un transport vésiculaire. Cependant, dans les capillaires discontinus, tels que ceux du foie, les protéines peuvent traverser par de grands espaces intercellulaires.

éliminée du plasma lorsqu'il traverse les capillaires et les veinules est appelée **extraction**. Par conséquent :

$$\text{Extraction} = (\text{concentration artérielle} - \text{concentration veineuse}) \div \text{concentration artérielle}$$

Comme l'échange tissulaire est passif, la concentration veineuse ne peut pas être inférieure à la concentration dans le liquide interstitiel ; mais si la paroi capillaire est relativement imperméable au soluté, sa concentration dans le sang veineux peut être nettement supérieure à celle du liquide interstitiel. Dans ce cas, l'échange est dit **limité par la diffusion** et une augmentation du débit sanguin aura peu d'effet sur le transfert de soluté. De nombreux grands solutés tels que l'insuline se comportent de cette façon. L'échange limité par la diffusion est illustré par la ligne bleue de la figure 31.4. Inversement, lorsque la paroi capillaire est très perméable à un soluté, il y a un équilibre rapide entre le plasma et le tissu environnant, de sorte que la concentration veineuse est égale à celle du liquide interstitiel. Ce type d'échange est dit **limité par le débit** et est caractéristique des petites molécules lipophiles telles que les gaz respiratoires (O_2 et CO_2) et de certains médicaments tels que les anesthésiques volatils généraux. Dans les échanges limités par le débit, une augmentation du débit sanguin augmentera la quantité de soluté échangée avec les tissus environnants, comme le montre la figure 31.5. Les échanges à débit limité et à diffusion limitée sont aux deux extrémités d'un continuum, tandis que les molécules de taille moyenne ont un comportement intermédiaire.

Les petits solutés peuvent présenter des échanges à la fois limités par le débit et par la diffusion, en fonction du flux sanguin. Aux faibles débits, le soluté (par exemple le glucose) a suffisamment de temps pour s'équilibrer complètement avec les tissus environnants. Cependant, lorsque le débit sanguin est élevé et que le flux sanguin à travers les capillaires est rapide, il peut ne pas y avoir suf-

Tableau 31.1 Perméabilité relative des capillaires continus à différentes molécules

Substance	Masse moléculaire relative	Perméabilité relative du soluté par rapport à l'eau
Oxygène	32	≈ 3 000
Eau	18	1,00
NaCl	58	0,96
Urée	60	0,8
Glucose	180	0,6
Inuline	5 000	0,2
Albumine	69 000	0,0001

Note : Les substances hydrosolubles traversent les espaces entre les cellules endothéliales et leur perméabilité est liée à leur poids moléculaire. Les substances lipophiles telles que l'oxygène et les autres gaz diffusent librement à travers les parois des cellules endothéliales (voir figure 31.3).

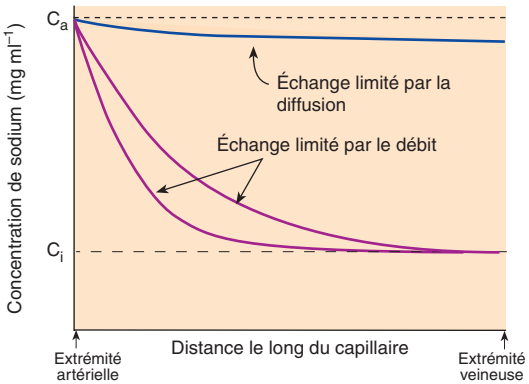


Figure 31.4 Variation de la concentration plasmatique des solutés le long d'un capillaire pour les solutés dont l'échange est limité par la diffusion (courbe bleue) et par le débit (courbes mauves). Lors d'un échange limité par la diffusion, la concentration en soluté dans le plasma ne s'équilibre pas complètement avec celle du liquide interstitiel. Dans les échanges limités par le débit, il existe un équilibre rapide entre le plasma et le liquide interstitiel et une augmentation du débit sanguin augmente la délivrance de soluté aux tissus.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

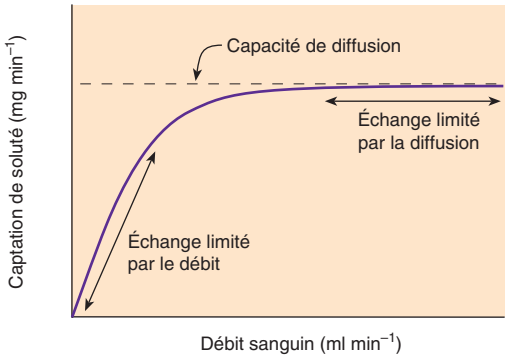


Figure 31.5 Effet de l'augmentation du flux sanguin sur l'échange de soluté. Aux faibles débits, l'absorption du soluté (par exemple le glucose) augmente proportionnellement à l'augmentation du débit sanguin. Au fur et à mesure que le débit augmente, le temps de transit à travers les capillaires diminue et l'augmentation du taux d'absorption se réduit progressivement jusqu'à ce qu'un point soit atteint où la capacité maximale de diffusion du lit capillaire est atteinte et l'absorption devient alors limitée par la diffusion.

fisamment de temps pour une équilibration complète et la quantité de soluté échangée devient limitée par la capacité de diffusion (voir figure 31.5). Noter que la quantité de soluté échangée entre le plasma et les tissus environnants est égale à la différence de concentration entre le sang artériel et le sang veineux multipliée par le débit sanguin (ml.min^{-1}). C'est le principe de Fick qui a été abordé au chapitre 28 en relation avec le débit cardiaque.

Résumé

L'échange de solutés entre le sang et les tissus se produit par diffusion à travers les parois capillaires. Les substances lipophiles diffusent à travers les cellules endothéliales et s'équilibrent rapidement avec les tissus environnants (échange transcellulaire). Les substances hydrosolubles s'équilibrent avec les tissus environnants par diffusion à travers les espaces entre les cellules (échange paracellulaire). La paroi capillaire est hautement perméable aux petites molécules, en particulier aux gaz respiratoires, mais elle est relativement imperméable aux protéines qui atteignent le liquide interstitiel par transport vésiculaire, permettant ainsi aux hormones liées aux protéines d'atteindre leurs tissus cibles.

31.4 Échange de liquide entre les capillaires et l'interstitium

Le mouvement net de liquide à travers la paroi capillaire est déterminé par des gradients de pression. La direction du mouvement du liquide entre un capillaire et le liquide interstitiel environnant dépend de quatre pressions :

1. la pression dans le capillaire (pression capillaire P_c) ;
2. la pression dans le tissu entourant le capillaire (pression interstitielle P_i) ;
3. la pression osmotique exercée par les protéines plasmatiques (la pression oncotique π_p) ;
4. la pression osmotique exercée par les protéines présentes dans le liquide interstitiel (π_i).

La différence entre la pression capillaire et celle du liquide interstitiel est la pression hydrostatique agissant sur les liquides. Plus cette valeur est grande, plus le liquide a tendance à passer du capillaire vers l'interstitium. Pour la plupart des tissus, ce mouvement physique du liquide représente environ 0,1 ml par minute pour chaque kg de tissu et doit être distingué de l'échange tissulaire par diffusion, qui est un processus à double sens dans lequel il n'y a pas de mouvement net du liquide.

Les forces qui régissent les mouvements de liquide entre les capillaires et l'interstitium sont souvent appelées **forces de Starling** (voir l'encadré 31.3 pour plus de détails). Comme les parois de la plupart des capillaires ont une faible perméabilité pour les protéines, elles se comportent comme des membranes semi-perméables et la pression osmotique exercée par les protéines plasmatiques (la **pression oncotique** – encadré 31.2) s'oppose à la pression hydrostatique qui tend à « pousser » le liquide des capillaires vers tissus environnants. Ce mécanisme est partiellement compensé par la pression osmotique liée aux protéines présentes dans le liquide interstitiel, qui agit pour « aspirer » le liquide des capillaires. La somme algébrique des différentes pressions est appelée **pression nette de filtration**. Pour la plupart des tissus, la pression nette de filtration est positive et les forces hydrostatiques favorisent le mouvement du liquide du capillaire vers l'interstitium, un processus appelé **filtration**. Si la pression nette de filtration est négative, les forces osmotiques favorisent le mouvement du liquide de l'interstitium vers le capillaire. Le mouvement de liquide dans cette direction est appelé **absorption** et résulte généralement d'une chute de la pression capillaire (par exemple après une hémorragie – voir chapitre 40).

Le taux de filtration d'un liquide dépend à la fois de la pression nette de filtration et du coefficient de filtration qui tient compte de la perméabilité de la paroi capillaire (encadré 31.3). Les capillaires continus ont de faibles coefficients de filtration et le taux de filtration est par conséquent modeste. Dans les lits capillaires où il existe un mouvement transépithélial significatif de liquide (par exemple les glandes sécrétrices exocrines et le **glomérule rénal**), les capillaires sont fenêtrés et présentent de grands coefficients de filtration. Cette spécialisation permet le mouvement relativement rapide du liquide du plasma vers l'espace interstitiel.

La pression capillaire dépend de la résistance des artérioles et de la pression veineuse

De toute évidence, pendant la perfusion d'un réseau capillaire, la pression à l'extrémité artériolaire des capillaires sera supérieure à celle de l'extrémité se terminant dans les veinules (extrémité veineuse). Dans la plupart des lits capillaires, tels que ceux de la peau et du muscle squelettique, la pression capillaire est supérieure à la pression oncotique du plasma, la pression nette de filtration est positive et les forces de Starling favorisent la filtration (voir encadré 31.3 et figure 31.6).

1 2 3 Encadré 31.2 La pression oncotique plasmatique et les équilibres de Donnan

La pression oncotique du plasma est d'environ 3,5 kPa (25 mmHg). Un calcul simple montre que la pression osmotique des protéines plasmatiques ne peut représenter qu'environ 60 % du total. L'albumine, la plus petite et la plus abondante des protéines plasmatiques, contribue à environ 1,6 kPa, alors que toutes les autres protéines plasmatiques ne contribuent que pour environ 0,5 kPa au maximum, en partie à cause de leur abondance relativement faible (par exemple, la masse moléculaire relative des γ-globulines [IgG] est d'environ 150 000, tandis que celle du fibrinogène est de 340 000).

Comment les 40 % manquants peuvent-ils être pris en compte ? Les protéines plasmatiques, en particulier l'albumine, sont chargées négativement au pH sanguin normal. Pour maintenir l'électroneutralité, elles doivent être associées à un ion positif qui, dans le cas du plasma, est le sodium. C'est la clé pour comprendre pourquoi la pression oncotique du plasma est supérieure à ce que peuvent expliquer les protéines plasmatiques seules.

Un type d'équilibre particulier connu sous le nom d'**équilibre de Donnan** existe lorsque deux compartiments sont séparés par une membrane perméable à l'eau et aux ions (par exemple Na^+ et Cl^-), mais pas aux grosses molécules telles que les protéines. C'est le cas pour l'équilibre qui existe de part et d'autre des parois de la plupart des capillaires. Les ions peuvent diffuser librement entre les deux compartiments, donc en l'absence de protéines, la composition des deux compartiments finira par devenir la même. Si une protéine chargée négativement est présente dans un compartiment (compartiment I) mais pas dans l'autre, la situation change. Comme précédemment, les ions peuvent se déplacer librement entre les compartiments, mais leur distribution est affectée par la présence de la protéine dans le compartiment I. À l'équilibre, la concentration du cation diffusible (Na^+ dans cet exemple) est plus grande dans le compartiment I qui contient les protéines, tandis que celle du chlorure plus faible. Dans le compartiment II, la situation est inversée, la concentration en sodium est moindre, tandis que celle du chlorure est plus élevée. Des principes thermodynamiques démontrent que la relation entre les concentrations des ions dans les compartiments I et II est donnée par :

$$[Na^+]_I \times [Cl^-]_I = [Na^+]_{II} \times [Cl^-]_{II}$$

En d'autres termes, le produit des concentrations de toute paire d'ions diffusibles est le même de chaque côté de la membrane. Cependant, la somme des concentrations des ions diffusibles est supérieure dans le compartiment I, le côté contenant la protéine. Ainsi, la pression osmotique du compartiment I doit être supérieure à celle du compartiment II, non seulement à cause de la présence de la protéine, mais aussi à cause de la plus grande concentration des ions diffusibles. En fait, la concentration en cations diffusibles est d'environ 0,5 mmol.l^{-1} plus élevée dans le plasma que dans le liquide interstitiel. Cela correspond à une pression osmotique d'environ 1,3 kPa et porte la pression oncotique totale à environ 3,5 kPa. Le texte principal et l'encadré 31.3 expliquent l'importance de la pression oncotique dans l'échange de liquide entre le plasma et les tissus.

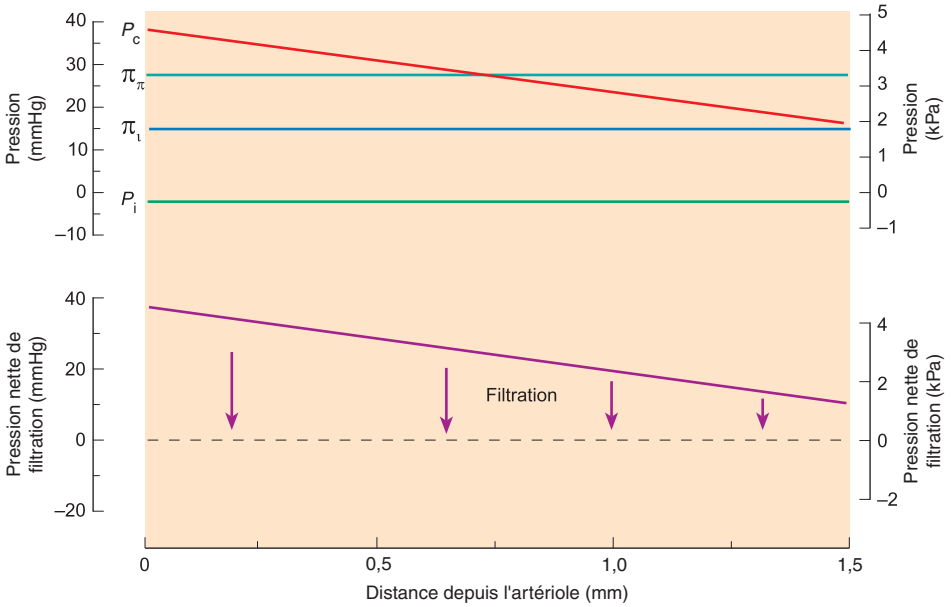


Figure 31.6 Diagramme représentant les facteurs qui déterminent la direction du mouvement du liquide à travers la paroi d'un capillaire dans la peau de la main. À l'extrémité artériolaire, la pression hydrostatique dans les capillaires (P_c) est élevée, mais lorsque le sang passe le long du capillaire, la pression diminue progressivement. Néanmoins, la filtration est favorisée sur toute la longueur du capillaire (indiqué par les flèches vers le bas). Voir encadré 31.3 pour plus de détails.

Cette différence est accentuée par la gravité. La pression dans les capillaires du pied augmente considérablement lorsque l'on se tient debout. Lorsqu'un sujet est allongé, la pression capillaire moyenne dans les orteils est d'environ 4 kPa (30 mmHg). Au repos, elle augmente à environ 13 kPa (environ 98 mmHg). Noter que les pressions capillaires au-dessus du cœur ne diminuent pas en proportion car la pression veineuse reste proche de zéro (figure 30.7).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

123 Encadré 31.3 Calcul des forces de Starling pour la filtration capillaire

Les pressions exercées sur les capillaires de la peau humaine peuvent être mesurées et fournissent un exemple clair des forces qui déterminent la pression de filtration nette (P_f) dans un lit capillaire.

Au niveau du cœur, la pression hydrostatique à l'extrémité artériolaire des capillaires des doigts (P_c) est d'environ 5 kPa (environ 37 mmHg). À l'extrémité veineuse, la pression est d'environ 2 kPa (environ 15 mmHg). La pression oncotique du plasma humain (π_p) est d'environ 3,5 kPa (environ 26 mmHg) et celle du liquide interstitiel (π_i) est d'environ 2 kPa (15 mm Hg). La pression hydrostatique du liquide interstitiel (P_i) est d'environ 0,2 kPa (1,5 mmHg) inférieure à celle de l'atmosphère (c'est-à-dire –0,2 kPa ou –1,5 mmHg). La pression de filtration est égale à la différence entre la pression qui pousse le liquide hors du capillaire et celle qui tend à s'opposer à la filtration et est donnée par l'équation suivante :

$$P_f = (P_c - P_i) - (\pi_p - \pi_i)$$

À l'extrémité artériolaire :

$$P_f = (5 - (-0{,}2)) - (3{,}5 - 2) = +3{,}7\,\text{kPa}\,(\text{env.} + 28\,\text{mmHg})$$

À l'extrémité veinulaire :

$$P_f = (2{,}0 - (-0{,}2)) - (3{,}5 - 2) = +0{,}7\,\text{kPa}\,(\text{env.} + 5\,\text{mmHg})$$

Ainsi, au niveau du cœur, la pression dans les capillaires favorise la filtration tout au long de leur longueur (lorsque la pression nette de filtration est positive) et se produit ainsi un mouvement du liquide des capillaires vers le liquide interstitiel. Si la pression capillaire tombe à zéro (comme lorsque les artérioles se contractent complètement lors d'une vasoconstriction ou d'une hémorragie), la pression de filtration devient négative (environ –1,5 kPa) et l'absorption de liquide est favorisée. Cependant, la réabsorption de liquide est rapidement limitée par l'augmentation de la pression oncotique du liquide interstitiel. Ainsi, dans ce cas, l'absorption de liquide est transitoire.

Dans les tissus où l'absorption continue de liquide par les capillaires est une partie importante de leur fonction (par exemple les capillaires péritubulaires du néphron ou les capillaires de l'intestin grêle), les pressions de filtration nettes sont négatives, au moins à l'extrémité veineuse. Par exemple, lorsque du liquide isotonique est réabsorbé de la lumière intestinale, la pression de filtration à l'extrémité veineuse des capillaires est d'environ –0,5 à –1 kPa (environ –7 mmHg). La pression oncotique interstitielle est maintenue à un niveau bas car le liquide absorbé est éliminé par les capillaires et est remplacé par un liquide transporté à travers l'épithélium de l'intestin.

De tels calculs mettent en évidence les forces qui tendent à déplacer le liquide dans une direction ou une autre à travers la paroi capillaire, en supposant un état stable et une paroi capillaire imperméable aux protéines plasmatiques. Les quantités de liquide qui entrent ou sortent d'un capillaire dépendent de la perméabilité hydraulique de la paroi capillaire, de la surface disponible pour le mouvement des liquides et de sa perméabilité aux protéines plasmatiques. La relation complète peut être exprimée mathématiquement comme suit :

$$J_v = L_p A\{(P_c - P_i) - \sigma(\pi_p - \pi_i)\}$$

où J_v est le volume de liquide filtré ou absorbé par unité de temps ; L_p est une constante qui reflète la perméabilité hydraulique de la paroi capillaire ; A est l'aire de la paroi capillaire ; σ est le coefficient de réflexion, qui est une mesure de la facilité avec laquelle les protéines peuvent traverser la paroi capillaire. Si la paroi capillaire est complètement imperméable aux protéines $\sigma = 1$ et si elle est totalement perméable aux protéines $\sigma = 0$. Dans la plupart des capillaires, σ vaut environ 0,9. P_c, P_i sont les pressions capillaires et interstitielles et π_p, π_i sont respectivement les pressions oncotiques du plasma et du liquide interstitiel.

La **microcirculation** d'un organe donné ayant un rôle particulier, il n'est pas surprenant de constater que la pression moyenne dans les capillaires varie d'un organe à l'autre. Dans certains organes, les capillaires absorbent de grandes quantités de liquide, par exemple les capillaires de la muqueuse intestinale et les capillaires péritubulaires des reins. Dans ces tissus, la pression capillaire est faible. De plus, le débit du liquide à travers l'épithélium adjacent maintient la pression oncotique interstitielle basse. En conséquence, les forces de Starling favorisent l'absorption de liquide par ces capillaires (voir encadré 31.3).

Comment les capillaires réabsorbent-ils le liquide interstitiel ? Pour la plupart des lits capillaires, la pression de filtration nette est positive sauf lorsque les artérioles se contractent. Pendant ces périodes, la pression dans les capillaires diminue vers zéro et la pression nette de filtration devient négative. Dans ces conditions, le liquide est réabsorbé dans le capillaire principalement parce que la pression oncotique du plasma est supérieure à celle du liquide interstitiel. Cependant, à mesure que le liquide est réabsorbé, la pression oncotique du liquide interstitiel augmente et la force motrice de l'absorption diminue vers zéro. Ainsi, la réabsorption de liquide est transitoire, non soutenue. Il semble donc qu'une des fonctions de la vasomotricité soit de générer des périodes d'absorption de liquide, réduisant ainsi l'accumulation de liquide dans l'espace interstitiel.

Si l'on considère l'organisme dans son ensemble, seule une très petite fraction du plasma passant dans les capillaires continus est filtrée (environ 0,1 à 0,2 %). Cependant, étant donné que chaque jour environ 4 000 litres de plasma circulent dans les capillaires systémiques, cela entraîne le déplacement d'environ 4 à 8 litres de liquide des capillaires vers l'espace interstitiel. Les estimations suggèrent qu'entre la moitié et les deux tiers de ce liquide sont réabsorbés dans les ganglions lymphatiques et que le reste est renvoyé dans la circulation via la lymphe efférente (voir ci-après).

31.5 Organisation et rôle du système lymphatique

Le système lymphatique est intimement lié au système circulatoire et au système immunitaire. Il consiste en une série de vaisseaux (lymphatiques) qui drainent le liquide (lymphe) des tissus et le renvoient dans le sang. Le système lymphatique remplit trois fonctions principales.

- Premièrement, il préserve l'équilibre des liquides en renvoyant le liquide des tissus vers le sang. Comme indiqué ci-dessus, dans la majorité des lits capillaires, la filtration dépasse l'absorption de liquide par les capillaires et les veinules péricytiques. Si l'excès de liquide n'était pas éliminé, il s'accumulerait dans les tissus et provoquerait un gonflement. Un tel gonflement se produit dans certains états pathologiques et est appelé **œdème** (voir chapitre 40).
- Deuxièmement, la circulation lymphatique joue un rôle important dans la défense contre l'infection, en transportant les antigènes dans les ganglions lymphatiques (voir chapitre 26).
- Troisièmement, le système lymphatique joue un rôle crucial dans l'absorption des graisses via les lactates de l'intestin grêle (voir chapitre 43).

La lymphe provenant directement des tissus est appelée **lymphe afférente**, car elle s'écoule vers les ganglions lymphatiques. La lymphe afférente a la même composition que le liquide interstitiel, c'est-à-dire qu'elle a la même composition ionique que le plasma mais une teneur en protéines plus faible. Elle a aussi peu de cellules. Après que la lymphe a traversé les ganglions lymphatiques, on parle alors de **lymphe efférente** qui retourne finalement dans la circulation par le canal thoracique et le canal lymphatique droit. Ceux-ci se déversent dans les veines sous-clavières, comme le montrent les figures 31.7 et 31.8.

Les plus petits vaisseaux lymphatiques sont les **capillaires lymphatiques**, qui commencent soit sous la forme de petits tubes fermés à leur extrémité distale (comme dans les lactates de l'intestin grêle), soit sous la forme d'un réseau de petits diamètres compris entre 10 et 50 µm. Leurs parois sont très minces et consistent en une seule couche de cellules endothéliales sur une membrane basale. Comme les capillaires discontinus de la circulation principale, les jonctions intercellulaires des parois des capillaires lymphatiques présentent des fentes suffisamment grandes pour permettre le passage des protéines plasmatiques.

Les capillaires lymphatiques fusionnent pour former des vaisseaux collecteurs qui, à leur tour, se transforment en troncs lymphatiques afférents analogues aux veines de la circulation principale. La structure des lymphatiques afférents diffère quelque peu de celle des veines : ils ont des parois plus minces et les valves semi-lunaires sont plus fréquentes sur leur longueur. Comme la lymphe coule vers l'un des troncs lymphatiques principaux, elle est rejointe par d'autres vaisseaux lymphatiques afférents avant de passer par les ganglions lymphatiques centraux. Le système lymphatique est disposé de telle sorte que la lymphe drainant toute zone du corps passe par au moins un ganglion lymphatique avant d'atteindre la circulation principale. Cela garantit qu'il y a de très fortes chances qu'une particule antigénique présente dans les tissus (comme une bactérie) soit absorbée dans un ganglion lymphatique et déclenche une réponse immunitaire appropriée (voir chapitre 26). Finalement, les vaisseaux lymphatiques fusionnent pour former les principaux troncs lymphatiques, dont chacun draine la lymphe d'une région donnée du corps, comme le montre la figure 31.8.

Les principaux troncs lymphatiques sont :

- les troncs lombaires droit et gauche, qui drainent la lymphe du bas du corps, des reins, des organes reproducteurs et des viscères du bassin ;
- le tronc intestinal, qui reçoit la lymphe de l'estomac et de l'intestin ainsi que des principaux organes abdominaux tels que le foie, le pancréas et la rate ;
- les troncs bronchomédiastinaux droits et gauches qui drainent les bronches et les structures du médiastin ;
- les troncs sous-claviers droit et gauche, qui reçoivent la lymphe des glandes mammaires, de la paroi thoracique et des bras ;
- les troncs jugulaires droit et gauche, qui reçoivent la lymphe de la tête et du cou.

La lymphe provenant de la partie inférieure du corps et de l'abdomen s'écoule dans une région dilatée appelée citerne du chyle, qui forme la partie inférieure du canal thoracique. Lorsque le canal thoracique monte, il reçoit également de la lymphe provenant des lymphatiques intercostaux avant de se vider dans la veine

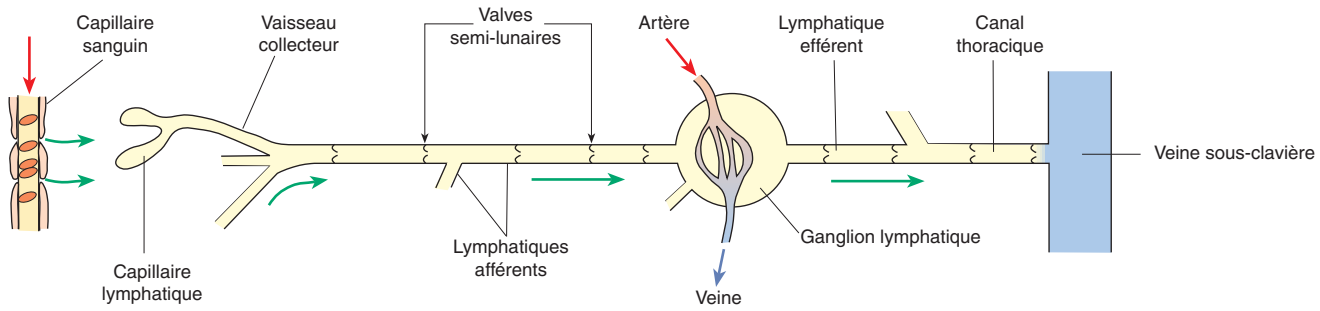


Figure 31.7 Diagramme simple illustrant les relations entre les tissus, les vaisseaux lymphatiques et les ganglions lymphatiques. Noter la fréquence des valves semi-lunaires le long des principaux vaisseaux lymphatiques.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

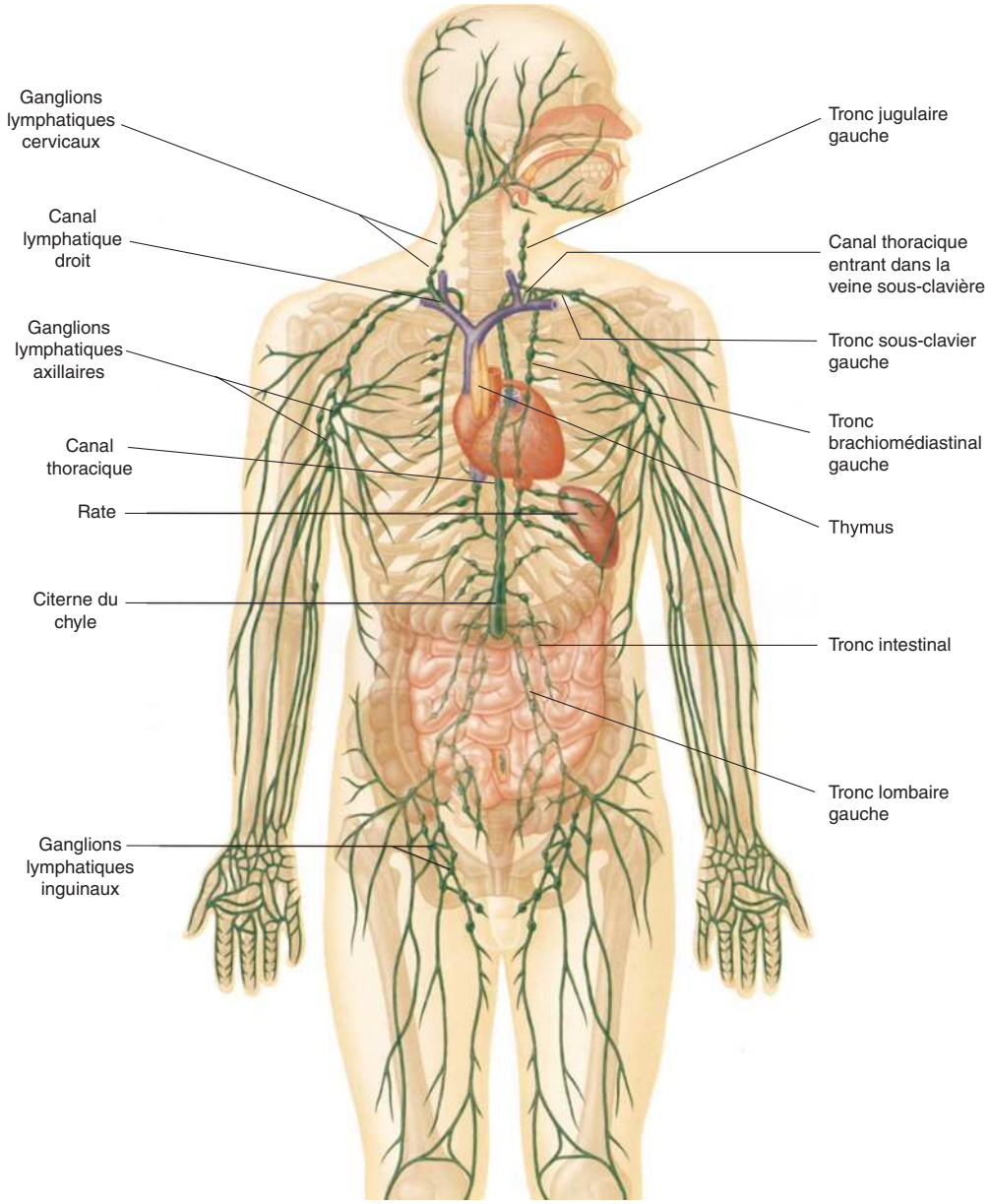


Figure 31.8 Principaux vaisseaux lymphatiques et position des principaux ganglions lymphatiques. La majeure partie de la lymphe formée dans les tissus s'écoule dans le sang par le canal thoracique. La lymphe du quadrant supérieur droit est renvoyée dans le sang par le tronc jugulaire droit, le tronc sous-clavier droit et le tronc bronchomédiastinal droit. Chez certaines personnes, elles se rejoignent pour former le canal lymphatique droit indiqué sur la figure. Noter la large distribution des ganglions lymphatiques. (Source : planche 4 de C. Blakemore, S. Jennett (eds) (2001) *Oxford companion to the body*, Oxford University Press, Oxford.)

sous-clavière gauche à sa jonction avec la veine jugulaire gauche. Sur le côté droit du corps, la lymphe du haut du corps est renvoyée dans le sang par le tronc jugulaire droit, le tronc sous-clavier droit et le tronc bronchomédiastinal droit, qui se confondent parfois pour former un seul canal appelé canal lymphatique droit. Les vaisseaux lymphatiques sont généralement plutôt étroits par rapport aux veines. Par exemple, le canal thoracique, qui draine la lymphe de la plus grande partie du corps, n'a que 2 mm de diamètre environ. Noter que le cerveau et la moelle épinière ne présentent pas de drainage lymphatique – la circulation du LCR remplit cette fonction à sa place.

Le flux de lymphe ne peut pas être un processus passif car la pression interstitielle dans la plupart des tissus est inférieure à celle des veines sous-clavières – environ –1,5 mmHg (–200 Pa) contre + 3 mmHg (400 Pa). Certains mécanismes actifs sont nécessaires pour conduire la lymphe dans les veines centrales. Deux processus fournissent la force nécessaire.

1. Les parois des gros vaisseaux lymphatiques contiennent du muscle lisse circulaire qui se contracte en rythme pour pomper la lymphe vers les veines centrales, tandis que les valves semi-lunaires empêchent le reflux de la lymphe.

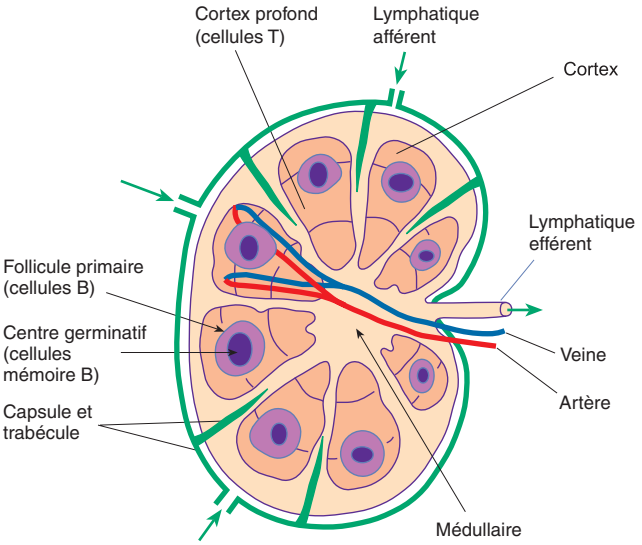


Figure 31.9 Schéma d'un ganglion lymphatique typique. Noter que la lymphe afférente doit traverser la masse centrale du tissu (la moelle) avant de rejoindre le lymphatique efférent. Les lymphocytes B et T sont situés dans différentes régions du cortex lymphatique. (D'après la fig. 13.1 de J.H. Playfair (1995) *Infection and immunity*, Oxford University Press, Oxford.)

2. L'activité des muscles entourant les vaisseaux lymphatiques les comprime et favorise la circulation de la lymphe. La dilatation subséquente des lymphatiques au fur et à mesure que les muscles se relâchent attire la lymphe des régions les plus distales.

Comme les capillaires lymphatiques sont fermés à l'extrémité distale et ne peuvent se vider que dans les plus gros vaisseaux lymphatiques, le processus de remplissage des capillaires lymphatiques est quelque peu analogue au remplissage d'une poire de caoutchouc avec du liquide après en avoir expulsé l'air.

Le débit de la lymphe est lié au débit de filtration capillaire, de sorte que plus le débit de filtration est élevé, plus le débit de lymphe est élevé. Ce parallèle entre débit de filtration et débit lymphatique est nécessaire au maintien de l'équilibre hydrique dans les tissus. Cependant, comme les lymphatiques ont un diamètre relativement petit, le volume qu'ils peuvent transporter dans un temps donné est limité. Lorsque cette limite est dépassée, le liquide s'accumule dans les tissus, provoquant un œdème.

Ganglions lymphatiques

Les ganglions lymphatiques sont répartis dans tout le corps à l'exception du cerveau et de la moelle épinière. Comme le montre la figure 31.8, les ganglions lymphatiques sont principalement situés dans le cou, l'aisselle, l'aine, le thorax et l'abdomen. Les ganglions eux-mêmes sont à peu près ovoïdes ou en forme de haricot et leur taille varie considérablement, le plus petit mesurant environ 1 mm de long et le plus grand 25 mm. Sur un côté, on note une petite indentation (le hile) à travers laquelle une petite artère entre et la veine correspondante quitte le ganglion, avec le lymphatique efférent.

Chaque ganglion lymphatique est recouvert d'une capsule externe qui projette des prolongements de soutien de tissu conjonctif (trabécules) dans le cortex. Sous la capsule se trouve un espace appelé sinus sous-capsulaire alimenté par les vaisseaux lymphatiques afférents (figure 31.9). Le cortex est organisé en follicules primaires (qui contiennent des cellules B) et en follicules secondaires, également appelés centres germinatifs, qui contiennent une classe de cellules B appelées cellules mémoire. L'espace entre les follicules s'appelle le paracortex et est peuplé par les lymphocytes T. Au centre de chaque ganglion se trouve la moelle, qui contient des cellules B et des macrophages sécrétant des anticorps. La structure maillée des ganglions lymphatiques permet à la lymphe afférente de s'infiltrer lentement dans le tissu nodal jusqu'à ce qu'elle pénètre dans le lymphatique efférent. De cette manière, tous les antigènes qui peuvent être présents sont exposés à des cellules capables de générer une réponse immunitaire appropriée. Les ganglions lymphatiques individuels peuvent grossir considérablement lorsqu'ils rencontrent un antigène ou s'ils sont infiltrés par des cellules cancéreuses.

Les ganglions lymphatiques modifient le volume et la composition protéique de la lymphe. La lymphe afférente présente généralement une faible pression oncotique, mais après avoir traversé les ganglions lymphatiques, la concentration en protéines augmente sensiblement, probablement en raison de l'absorption d'eau et d'électrolytes par les capillaires vasculaires des ganglions lymphatiques. Il a été démontré expérimentalement que la moitié de la lymphe afférente est réabsorbée lors de son passage dans les ganglions lymphatiques.

Résumé

Le flux de liquide entre le plasma et le liquide interstitiel est déterminé par la pression nette de filtration, qui varie quelque peu d'un lit capillaire à l'autre. Le mouvement du liquide dépend à la fois de la pression nette de filtration et de la perméabilité de la paroi capillaire. La filtration se produit lorsque la pression nette de filtration est positive et l'absorption du liquide interstitiel est favorisée lorsque la pression nette de filtration est négative. Dans la plupart des lits capillaires, la filtration dépasse l'absorption et l'excès de liquide est renvoyé dans la circulation par la lymphe.

La lymphe qui s'écoule vers les ganglions lymphatiques est appelée lymphe afférente, tandis que la lymphe qui quitte les ganglions est la lymphe efférente. Les lymphes afférente et efférente ont une composition ionique similaire à celle du liquide interstitiel et du plasma mais possèdent beaucoup moins de cellules. La lymphe efférente possède beaucoup plus de cellules que la lymphe afférente. Le flux de lymphe à travers les ganglions lymphatiques garantit que la plupart des antigènes, sinon tous, stimuleront une réponse immunitaire.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Liste des termes et concepts clés

- La plupart des échanges de solutés entre le sang des capillaires et les tissus se font par diffusion.
- L'oxygène et le dioxyde de carbone diffusent à travers les cellules endothéliales et s'équilibrent rapidement par échange transcellulaire.
- Les substances hydrosolubles diffusent à travers les espaces entre les cellules endothéliales capillaires. Cela s'appelle l'échange paracellulaire.
- Dans la plupart des lits vasculaires, la paroi capillaire est pratiquement imperméable aux protéines.
- Le débit sanguin capillaire est régi par le tonus artériolaire.
- Il varie de façon continue à la suite des modifications de l'activité vasomotrice des artérioles (vasomotricité).
- Un flux net de liquide se produit entre le plasma et le liquide interstitiel.
- Le débit de liquide dépend à la fois de la pression nette de filtration et de la perméabilité des capillaires qui desservent chaque lit vasculaire.
- La filtration se produit lorsque la pression nette de filtration est positive et l'absorption du liquide interstitiel est favorisée lorsque la pression nette de filtration est négative.
- Dans la plupart des lits capillaires, la filtration dépasse l'absorption et l'excès de liquide est renvoyé dans la circulation via le système lymphatique.
- La lymphe afférente a une composition similaire à celle du liquide interstitiel, tandis que la lymphe efférente (qui quitte les ganglions lymphatiques) contient plus de cellules et présente une concentration plus élevée de protéines.
- La lymphe s'écoule des tissus vers les veines sous-clavières, où elle pénètre dans le sang.
- La circulation de la lymphe est facilitée par la contraction rythmique du muscle circulaire présent dans les gros vaisseaux lymphatiques et par la contraction périodique des muscles somatiques.
- Le reflux de la lymphe est empêché par les valves semi-lunaires des troncs lymphatiques afférents et efférents.
- L'œdème survient lorsqu'il y a une accumulation anormale de liquide dans les tissus.

Lectures recommandées

D'Alchée, E.P., 2008. Comprendre la physiologie cardiovasculaire, 3e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.
Lacour, B., Belon, J.-P., 2016. Physiologie humaine. Elsevier Masson, Paris.
Levick, J.R., 2010. An introduction to cardiovascular physiology, 5th edn. Hodder Arnold, London. Chapters 10 et 11.
Noble, A., 2005. The cardiovascular system : systems of the body series. Churchill Livingtsone, Edinburgh.

Articles de revue

Gutterman, D.D., Chabowski, D.S., Kadlec, A.O., Durand, M.J., Freed, J.K., Ait-Aissa, K., Beyer, A.M., 2016. The human microcirculation : Regulation of flow and beyond. Circulation Research **118**, 157–172.
Mehta, D., Malik, A.B., 2006. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. Physiological Review **86**, 279. 67.
Popel, A.S., Johnson, P.C., 2005. Microcirculation and hemorheology. Annual Review of Fluid Mechanics **37**, 43–69.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 32

Introduction au système respiratoire

Sommaire

32.1 Introduction 527
32.2 Application des lois sur les gaz à la physiologie respiratoire 528
32.3 Structure du système respiratoire 531

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- La distinction entre respiration interne et respiration externe
- Les lois des gaz et leur application à la physiologie respiratoire
- La loi de Henry et la solubilité des gaz respiratoires
- Le concept de capacité de diffusion
- La composition du gaz alvéolaire, expiré et inspiré
- Le quotient respiratoire
- La structure du système respiratoire :
  - la structure détaillée des voies aériennes
  - l'unité alvéolocapillaire et son importance dans les échanges gazeux
  - les muscles respiratoires
  - les membranes pleurales
- L'innervation somatique et autonome du système respiratoire

32.1 Introduction

L'énergie nécessaire aux animaux pour développer leurs activités normales provient principalement de la dégradation oxydative des aliments, en particulier des glucides et des graisses décrits au chapitre 4. Pendant ce processus, appelé **respiration interne ou cellulaire**, les mitochondries oxydent les glucides et les acides gras pour générer de l'ATP. L'oxygène nécessaire à ce métabolisme énergétique est capté dans l'atmosphère par le processus de **respiration externe**, qui sert également à éliminer le dioxyde de carbone produit par les cellules. Le processus clé de la respiration externe est l'échange de gaz entre les poumons et le sang qui les perfuse. En plus de leur rôle dans les échanges gazeux, les poumons ont diverses fonctions non respiratoires, telles que leur rôle dans le piégeage des particules véhiculées par le sang (par exemple de petits fragments de caillots sanguins) et le métabolisme de diverses substances vasoactives.

Une compréhension complète des processus de respiration et d'échange gazeux nécessite des réponses aux questions suivantes :

1. Quels mécanismes sont utilisés pour faire entrer et sortir l'air des poumons ?
2. Comment l'oxygène absorbé dans les poumons est-il transporté dans le sang ?
3. Comment le dioxyde de carbone est-il transporté dans le sang et éliminé du corps par les poumons ?
4. Quelle est l'efficacité des poumons à adapter leur ventilation à leur circulation sanguine ?
5. Comment le rythme respiratoire est-il généré ?
6. Quels facteurs déterminent le rythme et l'amplitude de la respiration ?
7. Quels mécanismes empêchent les poumons de s'obstruer avec des particules présentes dans l'air ?

Ce chapitre et les quatre suivants traitent des questions 1 et 4 à 7, tandis que le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone par le sang (questions 2 et 3) est abordé au chapitre 31. Le rôle des poumons dans l'équilibre acidobasique est abordé dans le chapitre 41.

La physiologie respiratoire utilise un grand nombre d'abréviations standard qui sont souvent utilisées pour calculer les variables respiratoires. Les plus courantes sont données dans l'encadré 32.1, avec la convention d'utilisation.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Encadré 32.1 Symboles utilisés en physiologie respiratoire

La physiologie respiratoire utilise largement des symboles standard pour exprimer des concepts de manière concise et permettre des manipulations algébriques simples. Les variables primaires sont données en lettres majuscules en italique (par exemple, pression *P* ou volume *V*), tandis que l'emplacement auquel elles s'appliquent est indiqué par un suffixe (par exemple, PaO_2 est la pression partielle de l'oxygène dans le sang artériel, alors que P_AO_2 est la pression de l'oxygène dans le gaz alvéolaire). De plus, le préfixe s est utilisé pour spécifique, par exemple sRaw est la résistance spécifique des voies respiratoires.

Variable	Symbole utilisé
Pression, pression partielle	P
Volume de gaz	V
Débit de gaz (l.min^{-1})	$\dot{V}$
Volume de sang	Q
Débit de sang (l.min^{-1})	$\dot{Q}$
Fraction de concentration de gaz sec	F
Résistance	R
Conductance	G

Variable	Suffixe
Artériel	a
Capillaire	c
Veineux	v
Veineux mêlé	$\bar{v}$
Alvéolaire	A
Inspiré	I
Expiré	E
Gaz de fin d'expiration (= gaz alvéolaire)	E′
Courant	T
Poumon	L
Barométrique	B
Espace mort	D
Espace pleural	pl
Voies aériennes	aw
Paroi thoracique	w
Élastique	el
Résistive	res
Total	tot

32.2 Application des lois sur les gaz à la physiologie respiratoire

La respiration externe implique l'échange d'oxygène et de dioxyde de carbone entre le sang et l'air dans les poumons. Pour comprendre les facteurs qui déterminent l'absorption et le rejet des gaz respiratoires dans les poumons, il est utile de connaître leurs propriétés physiques.

La **loi d'Avogadro** stipule que des volumes égaux de gaz différents à la même pression et à la même température contiennent le même nombre de molécules. Une mole de toute substance a une masse égale à sa masse moléculaire en grammes (voir chapitre 2). Le nombre de molécules dans une mole (nombre d'Avogadro) est de $6{,}0232 \times 10^{23}$, ce qui, pour un gaz idéal, occupe un volume de 22,4 litres à 0 °C et 101 kPa (température et pression standard, ou *standard temperature and pressure* [STP] – abordée plus loin dans cette section).

La **loi de Boyle** indique que la pression exercée par un gaz est inversement proportionnelle à son volume, de sorte que

$$P \propto 1/V$$

La **loi de Charles** indique que le volume occupé par un gaz est proportionnel à la température absolue (T) :

$$V \propto T$$

Ces deux lois sont combinées avec la loi d'Avogadro dans la **loi des gaz parfaits**, qui stipule que

$$PV = nRT$$

où n est le nombre de moles de gaz et R la constante des gaz (8,31 joules.K^{-1}.mol^{-1}).

De la loi des gaz parfaits, la pression et le volume d'une masse de gaz donnée (1 ou 2) sont liés à la température absolue par la relation suivante :

$$\frac{P_1V_1}{T_1} = \frac{P_2V_2}{T_2}$$

qui indique clairement que le volume de gaz dépend à la fois de la température et de la pression de ce gaz.

Quand un liquide ou un solide est en équilibre avec un volume de gaz, il exerce une pression dans la phase gazeuse appelée **pression de vapeur** qui ne dépend que de la température : plus la température est élevée, plus la pression de vapeur est élevée. Dans le cas du système respiratoire, seule la pression de vapeur d'eau est importante. Dans les poumons, la pression de vapeur d'eau est de 6,2 kPa (47,1 mmHg) à 37 °C (température corporelle normale). La pression de vapeur d'eau dans l'air inspiré dépend de l'humidité relative qui est généralement inférieure à la pression de vapeur d'eau saturée.

L'air que nous respirons est un mélange de gaz composé principalement d'azote, d'oxygène, de dioxyde de carbone et de vapeur d'eau. La **loi de Dalton** des pressions partielles stipule que la pression totale est la somme des pressions que chacun des gaz exercerait s'il était présent seul dans le même volume. Ainsi :

$$P_T = P_{N_2} + P_{O_2} + P_{CO_2} + P_{H_2O}$$

où P_T est la pression totale du mélange gazeux et P_{N2}, P_{O2}, P_{CO2} *et* P_{H2O} sont les pressions partielles d'azote, d'oxygène, de dioxyde de carbone et de vapeur d'eau respectivement.

Ainsi, un volume de gaz recueilli chez un sujet dans un sac de prélèvement (appelé sac de Douglas) dépendra à la fois de la pression atmosphérique, de la température ambiante et de la pression de vapeur d'eau. Pour pouvoir comparer des échantillons de gaz collectés dans différentes conditions, le volume d'un gaz peut être exprimé de deux manières :

- en STPD, pour *standard temperature pressure dry* (température et pression standard, gaz sec). Cela donne le volume de gaz après élimination de la vapeur d'eau à la température standard (273 K ou 0 °C) et la pression standard (101 kPa ou 760 mmHg) ;
- en BTPS, pour *body temperature and pressure saturated*, c'est-à-dire à 37 °C (310 K) et une pression de vapeur d'eau saturée à 6,2 kPa (47 mmHg). Cela s'applique au volume de gaz expiré des poumons.

Comme une masse donnée de gaz occupe des volumes significativement différents à 0 °C et à 37 °C, il est essentiel d'indiquer quelle norme est utilisée. L'encadré 32.2 donne les formules pour convertir un volume de gaz à température et pression ambiantes (ATP) en BTPS ou STPD.

Comme les liquides, les gaz s'écoulent de régions à haute pression vers des régions à plus basse pression (les deux sont des liquides). De plus, étant donné que la pression partielle d'un gaz est une mesure directe de sa concentration molaire, un gaz diffuse également d'une région de haute pression partielle vers une pression partielle inférieure, même si la pression totale dans la phase gazeuse est uniforme. Le taux de diffusion dans ces circonstances est inversement proportionnel à la masse moléculaire relative du gaz, c'est-à-dire que plus la masse moléculaire est grande, plus le taux de diffusion est lent. C'est ce qu'on appelle la **loi de Graham**. Cependant, les masses moléculaires relatives d'oxygène, de dioxyde de carbone et d'azote étant respectivement de 32, 44 et 28, les trois gaz diffusent dans la phase gazeuse à des taux très similaires.

1 2 3 Encadré 32.2 Conversion des volumes gazeux de BTPS en STPD

Conversion des conditions de température et pression ambiantes vers les conditions BTPS

Lorsque l'air est inspiré, il est réchauffé et humidifié. Cela conduit à une augmentation de son volume qui peut être calculée à partir de la loi universelle sur les gaz :

$$\frac{P_{ATP}.V_{ATP}}{T_{ATP}} = \frac{P_{BTPS}.V_{BTPS}}{T_{BTPS}}$$

L'équation suivante peut être dérivée de cette relation :

$$V_{BTPS} = V_{ATP} \times \frac{273+37}{273+T_A} \times \frac{P_B - P_{H_2O}}{P_B - 6}$$

où :

V_{BTPS}	est le volume à la température et pression du corps, saturé en vapeur d'eau
V_{ATP}	est le volume de l'air inhalé à la température et la pression ambiantes
T_A	est la température ambiante
P_B	est la pression barométrique
P_{H2O}	est la pression de vapeur d'eau dans l'air ambiant

Les constantes numériques 37 et 6 sont la température du corps en degrés Celsius et la pression de vapeur d'eau saturée en kPa (équivalent à 47 mmHg). Ainsi, pour un litre d'air ambiant inhalé à une température de 20 °C, la pression barométrique est de 100 kPa (env. 750 mmHg) et la pression de vapeur d'eau est de 2 kPa (environ 17 mmHg), le volume du thorax deviendra :

$$V_{BTPS} = 1 \times \frac{310}{293} \times \frac{100-2}{100-6} = 1{,}103 \text{ litre}$$

Ainsi, l'expansion du thorax sera juste un peu plus de 10 % supérieure au volume de gaz inhalé.

Conversion des conditions de température et pression ambiantes vers les conditions STPD

Le volume d'oxygène absorbé ou de dioxyde de carbone exhalé est exprimé en STPD car, dans ce cas, il est nécessaire d'exprimer le nombre de moles de gaz échangées. Le volume d'une mole de gaz est de 22,4 litres à STP (0 °C et 101 kPa ou 760 mmHg). Dans ce cas, la conversion utilise la formule :

$$V_{STPD} = V_{ATP} \times \frac{273}{273+T_A} \times \frac{P_B - P_{H_2O}}{101}$$

Ainsi, 1 litre d'oxygène humidifié à la même température ambiante et à la même pression ambiante que l'exemple précédent occuperait un volume STPD de :

$$V_{STPD} = 1 \times \frac{273}{298} \times \frac{100-2}{101} = 0{,}89 \text{ litre}$$

Les calculs ci-dessus concernent l'air saturé en vapeur d'eau. C'est généralement le cas pour les échantillons de gaz prélevés dans un spiromètre. Pour l'air ambiant, le pourcentage de saturation de l'air (humidité relative) doit être pris en compte. Pour ce faire, il suffit de multiplier la pression de vapeur d'eau saturée pour la température ambiante par l'humidité relative exprimée en fraction (70 % d'humidité est de 0,7, etc.).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Solubilité des gaz

La quantité d'oxygène dissoute est proportionnelle à sa pression partielle en phase gazeuse. C'est la **loi de Henry**, qui peut être écrite comme suit :

$$V = s \times P$$

où s est le coefficient de solubilité ($ml.l^{-1}.kPa^{-1}$ ou $ml.l^{-1}.mm\ Hg^{-1}$), V est le volume de gaz dissous dans un litre de la phase liquide et P est la pression partielle du gaz considéré. Pour l'oxygène, à la température du corps (37 °C), s est de 0,225 $ml^{-1}.kPa^{-1}$ (0,03 $ml^{-1}.mmHg^{-1}$). Ainsi, le volume (V) d'oxygène dissous dans un litre d'eau ou de plasma lorsque la PO_2 est de 13,33 kPa (100 mmHg) est :

$$V = 0{,}225 \times 13{,}33 = 3\ ml$$

Des calculs similaires peuvent être faits pour le dioxyde de carbone, où s = 5,1 $ml.l^{-1}.kPa^{-1}$ (0,68 $ml.l^{-1}.mmHg^{-1}$) et pour l'azote, où s = 0,112 $ml.l^{-1}.kPa^{-1}$ (0,015 $ml.l^{-1}.mmHg^{-1}$).

Noter que cette relation s'applique uniquement aux gaz dissous. Lorsque le gaz entre en combinaison chimique, la quantité totale dans la phase liquide est la somme de celle liée chimiquement à celle dissoute dans le liquide.

En physiologie respiratoire, la concentration des gaz dissous est généralement donnée sous la forme de leurs pressions partielles, même lorsqu'ils sont présents dans une solution sans phase gazeuse (par exemple dans le sang artériel). La pression partielle d'un gaz peut facilement être convertie en concentration molaire équivalente en utilisant la loi d'Avogadro. Par exemple, lorsque le dioxyde de carbone a une pression partielle de 5,33 kPa (40 mmHg), chaque litre de plasma contient en solution

$$5{,}33 \times 5{,}1 \times 10^{-3} = 2{,}72 \times 10^{-2}\ \text{litres}\ (27{,}2\ ml)$$

Puisqu'en conditions STP, 1 mole de CO_2 occupe 22,4 litres, cela correspond à

$$2{,}72 \times 10^{-2} / 22{,}4 = 1{,}2 \times 10^{-3}\ moles.l^{-1}\ (1{,}2\ mmol.l^{-1})$$

Diffusion des gaz dissous dans les poumons

Lorsque l'oxygène, par exemple, est absorbé par le sang, il doit d'abord se dissoudre dans la phase aqueuse qui tapisse les alvéoles et ensuite diffuser à travers la membrane alvéolaire dans le sang. La vitesse de diffusion de l'oxygène et du dioxyde de carbone à partir du revêtement aqueux des alvéoles vers le sang est régie par la **loi de diffusion de Fick** (voir encadré 31.1).

L'extrême finesse des membranes alvéolaires et leur grande surface permettent d'optimiser la diffusion des gaz respiratoires. Outre ces facteurs, le taux de diffusion des gaz respiratoires dépendra de leur solubilité et de leur gradient de concentration. L'importance de la solubilité dans la détermination du taux de diffusion est évidente avec le dioxyde de carbone. Ce gaz est environ 20 fois plus soluble dans les membranes alvéolaires que l'oxygène. Ainsi, bien qu'il présente un gradient de concentration 10 fois plus faible que celui de l'oxygène, le dioxyde de carbone diffuse du sang dans le gaz alvéolaire environ deux fois plus vite que l'oxygène diffuse des alvéoles vers le sang. La capacité d'un gaz donné de diffuser entre le gaz alvéolaire et le sang est mesurée par sa **capacité de diffusion**, également appelée **facteur de transfert**, dont il est question au chapitre 34 (paragraphe 34.6).

Composition du gaz expiré

Le gaz expiré contient moins d'oxygène et plus de dioxyde de carbone que l'air inspiré. Les valeurs standard des pressions partielles des gaz présents dans l'air inspiré, expiré et alvéolaire sont indiquées dans le tableau 32.1. Noter que, bien que l'azote ne soit pas échangé avec le sang, sa pression partielle change à mesure qu'il se dilue avec la vapeur d'eau et le dioxyde de carbone des poumons.

Le rapport entre le dioxyde de carbone éliminé et l'oxygène absorbé s'appelle le **quotient respiratoire** (R) qui, à l'état d'équilibre, est égal au quotient respiratoire métabolique (QR) – voir le chapitre 47 pour plus de détails.

$$\text{Quotient respiratoire} = \frac{[\text{Volume de } CO_2 \text{ éliminé}]}{[\text{Volume d'}O_2 \text{ absorbé}]}$$

Dans des conditions de repos normales, le quotient respiratoire varie selon le type d'aliment métabolisé pour produire de l'ATP. Il varie de 0,7 lorsque les graisses sont le substrat principal à 1,0 lorsque ce sont les glucides. Habituellement, R se situe autour de 0,75–0,85, car des glucides et des graisses sont métabolisés. Pendant le jeûne prolongé, les protéines deviennent une source d'énergie importante et R a une valeur d'environ 0,8.

Résumé

Le volume d'une quantité donnée de gaz dépend à la fois de sa température et de sa pression. En physiologie respiratoire, le volume d'un gaz est donné soit en conditions de température standard et de pression sèche (STPD), soit en conditions de température corporelle et de pression saturée de vapeur d'eau (BTPS). La quantité de gaz en solution est proportionnelle à sa pression partielle en phase gazeuse (loi de Henry) et son taux de diffusion dans les liquides corporels est régi par la loi de Fick.

Le gaz expiré a moins d'oxygène et plus de dioxyde de carbone que l'air ambiant. Le rapport entre la quantité de dioxyde de carbone expirée et la quantité d'oxygène absorbée est appelé quotient respiratoire ; il dépend de la nature des aliments métabolisés.

Tableau 32.1 Valeurs standard des gaz respiratoires

	N_2	O_2	CO_2	H_2O
Air inspiré (kPa)	79,6	21,2	0,04	0,5
(mmHg)	597	159	0,3	3,7
% total	78,5	20,9	0,04	0,5
Gaz expiré (kPa)	75,5	16	3,6	6,3
(mmHg)	566	120	27	47
% total	74,5	15,8	3,5	6,2
Gaz alvéolaire (kPa)	75,9	13,9	5,3	6,3
(mmHg)	569	104	40	47
% total	74,9	13,7	5,2	6,2

32.3 Structure du système respiratoire

Les poumons sont les principaux organes du système respiratoire et un schéma de leur disposition dans le thorax est illustré à la figure 32.1. Ils sont alimentés en sang par la circulation pulmonaire (voir chapitre 33) et fournissent la surface à travers laquelle l'oxygène est absorbé et le dioxyde de carbone est éliminé.

Comme les poumons sont situés dans le thorax, l'air de l'atmosphère doit traverser le nez ou la bouche et pénétrer dans les voies respiratoires avant de pouvoir être dirigé vers la surface respiratoire où se produisent les échanges gazeux. Lors d'une respiration calme, l'air est normalement absorbé par le nez, mais pendant un exercice intense, l'air est également aspiré par la bouche, ce qui offre beaucoup moins de résistance au flux d'air. Bien que les voies nasales offrent une résistance élevée à la circulation de l'air, elles humidifient et réchauffent l'air pendant son passage vers les poumons. Après avoir pénétré dans le nez ou la bouche, l'air passe par le pharynx jusqu'au larynx qui, comme le nez, constitue une source importante de résistance à la circulation de l'air. Cette propriété est exploitée dans la vocalisation.

Les voies respiratoires commencent par la paire de narines (**narines antérieures**) qui mènent aux cavités nasales, séparées le long de la ligne médiane par le septum nasal. Trois saillies des parois latérales des cavités nasales forment les **cornets nasaux**, chacun constitué d'une fine couche d'os recouverte d'une couche d'épithélium respiratoire cilié. Cet arrangement divise le flux d'air de chaque narine en quatre courants étroits et expose l'air entrant à une grande zone de muqueuse nasale. L'épithélium olfactif, l'organe périphérique servant à l'odorat, est situé dans le toit de la cavité nasale au-dessus des cornets supérieurs. Les cavités nasales communiquent avec le **pharynx** via les narines internes. L'oropharynx fait partie des systèmes digestif et respiratoire et est relié au **larynx** par une ouverture appelée glotte protégée par un volet de cartilage appelé épiglotte qui empêche les particules alimentaires d'entrer dans le larynx (voir chapitre 43). Au-dessous du larynx se trouve la **trachée**, qui est la première des voies aériennes inférieures ; les voies respiratoires au-dessus de la trachée forment les voies aériennes supérieures.

Chez un homme adulte, la trachée a un diamètre d'environ 1,8 cm et une longueur de 12 cm. C'est le premier composant de l'arbre respiratoire – ensemble ramifié de tubes qui relient la surface respiratoire à l'atmosphère. Dans la partie supérieure du thorax, les branches de la trachée forment les deux **bronches** principales, une pour chaque poumon. La bronche droite a un diamètre plus grand que la gauche. À leur tour, les bronches se ramifient pour donner naissance à deux branches plus petites à gauche et trois à droite, correspondant aux lobes du poumon. (Le poumon droit a trois lobes tandis que le gauche en a deux.) Dans chaque lobe, les bronches se divisent en deux branches plus petites et ces branches plus petites se divisent également en deux, jusqu'à ce que les dernières branches atteignent la surface respiratoire. Les voies respiratoires de la trachée aux bronchioles respiratoires reçoivent leur apport sanguin via la circulation bronchique, ce qui est traité au chapitre 34.

Au total, il y a 23 générations de voies aériennes entre l'atmosphère et les alvéoles. La trachée est la génération 0. Elle bifurque de

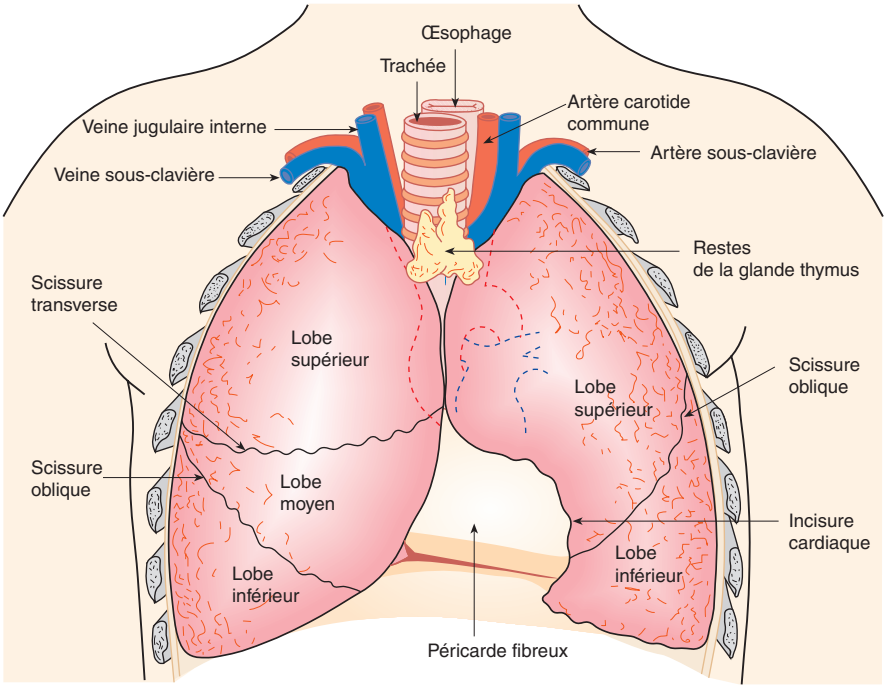


Figure 32.1 Représentation schématique de la disposition des poumons dans le thorax. Les lignes pointillées indiquent les positions de la crosse aortique et des artères pulmonaires. Noter que le poumon droit a trois lobes tandis que le poumon gauche en a deux. Le cœur repose sur le côté gauche, dans le péricarde. (D'après la fig. 5.3.2 du vol. 2 de P.C.B. McKinnon, J.F. Morris (2005) *Oxford textbook of functional anatomy*, 2nd ed., Oxford University Press, Oxford.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

manière asymétrique pour donner naissance aux deux bronches principales, qui forment la génération 1 (figure 32.2). Les bronches desservant les lobes des poumons (**bronches lobaires**) forment les générations 2 et 3. La génération 4 dessert les segments au sein des lobes (bronches segmentaires). Les petites bronches forment de la 5e à la 11e génération. De la 12e à la 19e génération, les voies respiratoires sont appelées **bronchioles**. La 16e génération qui relie les bronchioles à la surface respiratoire constitue les **bronchioles terminales**.

Les voies respiratoires, jusqu'aux bronchioles terminales, réalisent le réchauffement et l'humidification de l'air sur son chemin vers la surface respiratoire. Ce sont des **conduits aériens** qui ne jouent aucun rôle important dans les échanges de gaz. De la génération 17 à la génération 19, les voies respiratoires commencent à participer aux échanges gazeux ; ce sont les **bronchioles respiratoires**. Celles-ci finissent par donner naissance aux **canaux alvéolaires** à partir desquels les principales structures d'échange de gaz apparaissent. Ce sont les **sacs alvéolaires**, qui consistent en deux ou plusieurs **alvéoles**. Les bronchioles respiratoires, les canaux alvéolaires et les alvéoles constituent les **voies respiratoires transitoires** et **respiratoires proprement dites**, qui fournissent une surface totale d'échange gazeux d'environ 60 à 80 m^2 chez un adulte.

Voies aériennes

La structure de la trachée, des bronches et des bronchioles est illustrée dans les figures 32.3 et 32.4. La trachée et les bronches primaires sont maintenues ouvertes par des anneaux de cartilage en forme de C. Dans les bronches plus petites, ce rôle est rempli par des plaques de cartilage qui se chevauchent. Les bronchioles, d'un diamètre inférieur à 1 mm, n'ont pas de cartilage. L'absence de cartilage des bronchioles leur permet de s'affaisser facilement lorsque la pression à l'extérieur des poumons dépasse la pression dans les

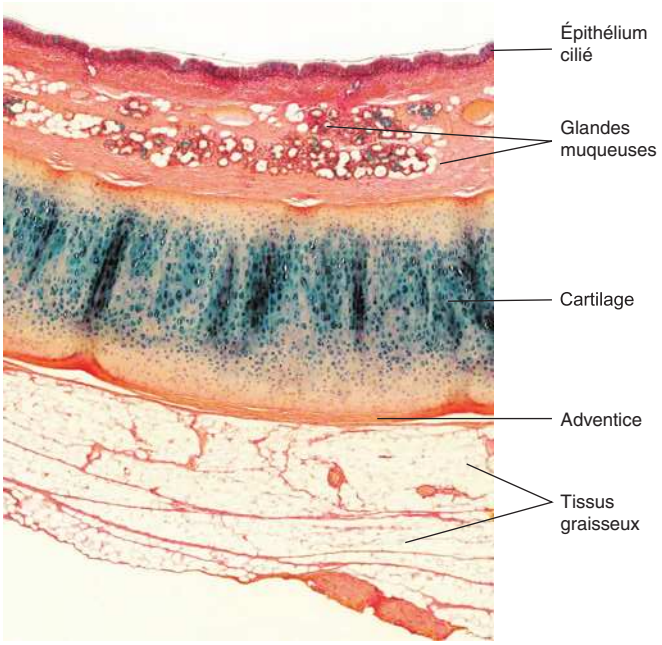


Figure 32.3 Coupe à travers la trachée de chien qui montre les principales couches de tissu. Noter l'épaisse couche de cartilage (teintée en vert) et le grand nombre de glandes sécrétoires juste sous l'épithélium.

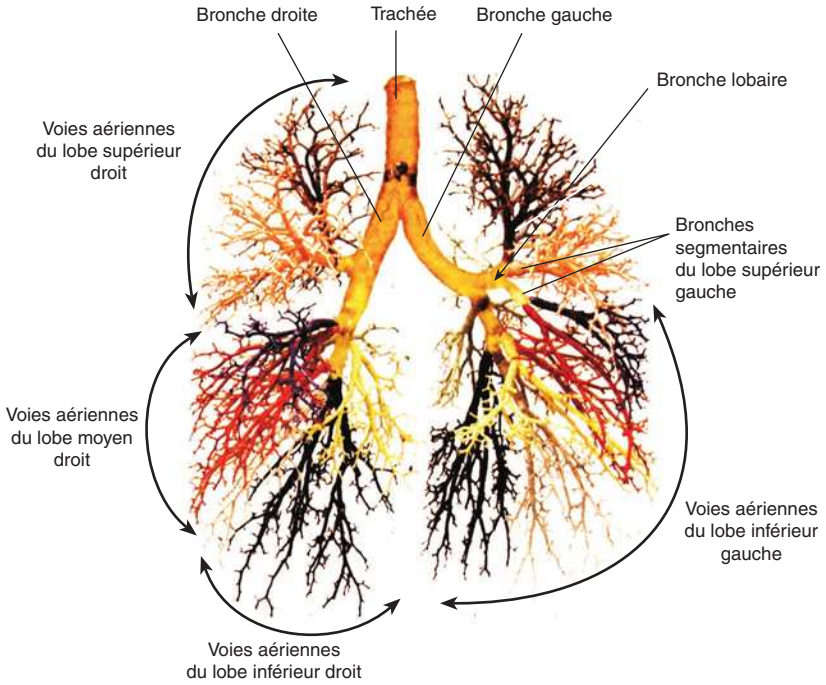


Figure 32.2 Moule en plâtre de la trachée, des bronches et des segments bronchopulmonaires. Les différents segments de chaque lobe ont une couleur différente. Noter la ramification asymétrique de la trachée. (D'après la fig. 5.3.7 du vol. 2 de P.C.B. McKinnon, J.F. Morris (2005) *Oxford textbook of functional anatomy*, 2nd ed., Oxford University Press, Oxford.)

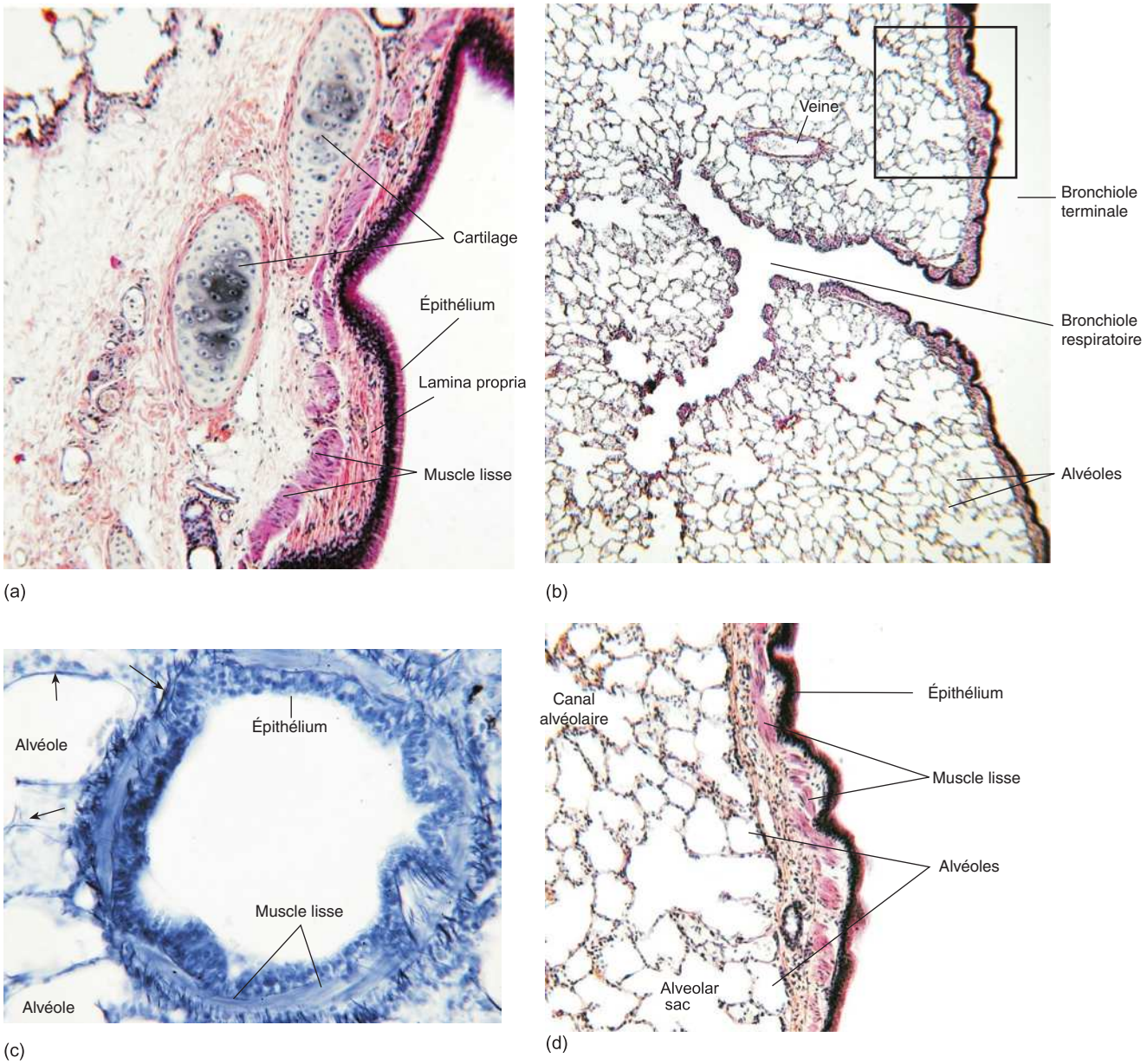


Figure 32.4 Structure des voies respiratoires. (a) Coupe transversale d'une bronche avec ses plaques de cartilage sous la couche de muscle lisse. (b) Coupe horizontale à travers une bronchiole terminale où elle se ramifie pour donner naissance à une bronchiole respiratoire ; noter l'absence de cartilage. La zone délimitée est représentée avec un plus fort grossissement en dessous du panneau (d), où la mince couche de muscle lisse dans la bronchiole terminale est clairement visible. La couche externe du tissu conjonctif contient des fibres élastiques qui sont plus évidentes dans le panneau (c), où l'échantillon a été traité avec la coloration de Verhoeff. Les flèches indiquent les fibres élastiques dans les parois des alvéoles et des bronchioles.

voies respiratoires. Cela se produit lors d'une expiration forcée (voir chapitre 33). Du muscle lisse se trouve dans les parois de toutes les voies respiratoires inférieures, y compris les canaux alvéolaires, mais pas dans les parois des alvéoles elles-mêmes. Dans les bronchioles terminales, le muscle lisse représente une grande partie de l'épaisseur de la paroi. La partie la plus externe de la paroi bronchiolaire – la couche adventitielle – est composée de tissu conjonctif dense comprenant des fibres élastiques (voir figure 32.4c).

Des voies nasales aux petites bronches, les voies respiratoires sont recouvertes d'un épithélium cilié cylindrique pseudo-stratifié contenant de nombreuses cellules caliciformes sécrétant du mucus (figure 32.5). Sous la couche épithéliale, de nombreuses glandes sous-muqueuses libèrent des sécrétions séreuses dans la lumière bronchique (voir figure 32.3). Dans les bronchioles, l'épithélium change progressivement pour devenir un simple épithélium cubique cilié. Les cils battent continuellement et déplacent lentement le mucus sécrété par les cellules caliciformes et les glandes

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

sous-muqueuses vers la bouche. Cet arrangement est appelé **ascenseur mucociliaire**, qui joue un rôle important dans l'élimination des particules inhalées (voir chapitre 36). L'épithélium des bronchioles contient également des cellules non ciliées qui ont probablement une fonction sécrétoire. Les caractéristiques des différentes voies respiratoires sont résumées dans le tableau 32.2

Le site des échanges gazeux est l'**unité alvéolocapillaire**. Il y a environ 300 millions d'alvéoles dans le poumon adulte, chacune d'entre elles étant presque entièrement enveloppée par des capillaires pulmonaires (figure 32.6), ce qui fournit une vaste zone d'échange gazeux par diffusion. Les parois des alvéoles (septums alvéolaires) consistent en une mince couche épithéliale comprenant deux types de cellules : les cellules alvéolaires de type I et de type II (figure 32.7a). Les cellules de type I sont des cellules épithéliales pavimenteuses, tandis que les cellules de type II sont plus épaisses et produisent la couche de liquide qui tapisse les alvéoles. Les cellules de type II synthétisent et sécrètent également le **surfactant pulmonaire** (voir paragraphe 33.4).

Sous l'épithélium alvéolaire se trouvent les capillaires pulmonaires. Les membranes cellulaires des cellules épithéliales alvéolaires et des cellules endothéliales des capillaires pulmonaires sont étroitement apposées et le sang pulmonaire est séparé du gaz alvéolaire de 0,5 µm, comme le montre la figure 32.7. Entre les capillaires

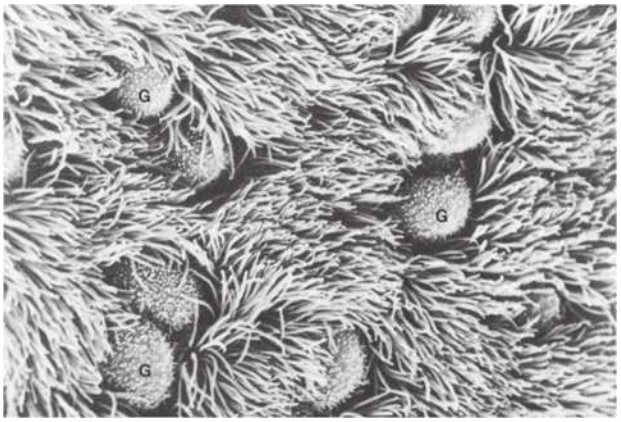


Figure 32.5 Micrographie électronique à balayage de l'épithélium cilié de la trachée de rat. Noter les cils abondants et les cellules caliciformes intercalées (marquées G). (Source : P. Andrews (1974) *American J Anatomy* 139, 421.)

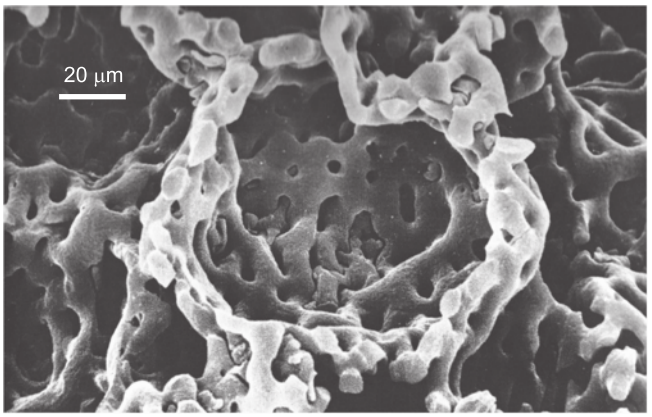


Figure 32.6 Micrographie électronique à balayage d'un moulage en résine du réseau capillaire des alvéoles. Le moulage a été préparé en injectant une résine dans l'artère pulmonaire. Après la polymérisation de la résine, le tissu biologique a été digéré pour laisser un moulage des vaisseaux sanguins dans leur position d'origine entourant l'espace précédemment occupé par les alvéoles. Noter que les capillaires enveloppent presque complètement l'espace alvéolaire. (Source : R.G. Kessel, R.H. Kardon (1979) *Tissues and organs*, W.H. Freeman © Dr. Kessel & Kardon/Visuals Unlimited, Inc.)

Tableau 32.2 Structure des diverses générations de voies aériennes

Nom anatomique	Génération de voie aérienne	Cartilage	Type d'épithélium	Muscle lisse	Échanges gazeux
Trachée	0	Anneaux en forme de C	Cilié pseudostratifié cylindrique	Espace entre les anneaux du cartilage	Aucun
Bronches	1–4	Anneaux en forme de C	Cilié pseudostratifié cylindrique	Faisceaux de fibres en spirale	Aucun
Petites bronches	5–11	Plaques de cartilage	Cilié pseudostratifié cylindrique	Faisceaux de fibres en spirale	Aucun
Bronchioles	12–15	0	Cilié pseudostratifié cylindrique	Faisceaux de fibres en spirale	Aucun
Bronchioles terminales	16	0	Cilié cylindrique	Faisceaux de fibres en spirale	Aucun
Bronchioles respiratoires	17–19	0	Cilié cuboïde	Faisceaux de fibres	+
Conduits alvéolaires	20–22	0	Pavimenteux	0	++
Alvéoles	23	0	Pavimenteux	0	+++

Note : Les générations 0 à 16 ne jouent aucun rôle important dans les échanges gazeux et forment la zone de conduction, tandis que les générations 17 à 23 participent aux échanges gazeux et forment la zone respiratoire. La transition d'une génération de voies aériennes à la suivante est progressive et l'épaisseur de la couche de muscle lisse dans les bronchioles diminue progressivement à chaque génération successive de voies aériennes. Les épithéliums des voies respiratoires contiennent généralement plus d'un type de cellule (c'est-à-dire qu'ils ont une composition hétérogène). L'épithélium cilié des voies respiratoires supérieures contient également une population relativement importante de cellules caliciformes productrices de mucus. Les parois des alvéoles sont tapissées de cellules pavimenteuses alvéolaires (cellules de type I), mais possèdent également des cellules appelées cellules alvéolaires de type II, qui sécrètent le surfactant pulmonaire.

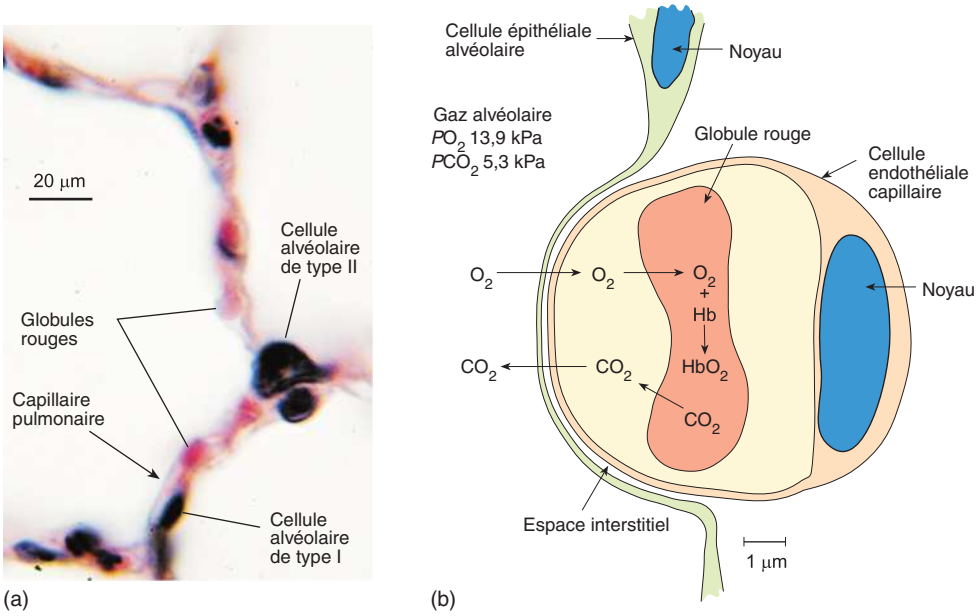


Figure 32.7 Le panneau (a) montre une partie des parois de plusieurs alvéoles à fort grossissement (échelle : 20 µm). Noter la finesse des parois et la proximité des globules rouges avec les espaces aériens. Les cellules alvéolaires de type I sont minces avec un noyau aplati et sont difficiles à distinguer des cellules endothéliales capillaires. Les cellules de type II (ou grandes cellules alvéolaires) ont une forme approximativement cubique et ont des noyaux plus arrondis. Comme on le voit, elles ont tendance se situer là où les parois alvéolaires se rejoignent. Dans des coupes minces, on peut voir qu'elles possèdent un cytoplasme vésiculaire, compatible avec leur rôle sécrétoire. Le panneau (b) montre une représentation schématique des couches séparant le gaz alvéolaire du sang dans les capillaires pulmonaires.

des parois des alvéoles sont intercalées des fibres élastiques et de collagène qui forment le tissu conjonctif du poumon. Ce tissu conjonctif relie les alvéoles pour former le **parenchyme** pulmonaire, qui ressemble à une éponge. Les alvéoles voisines sont interconnectées par de petits passages d'air appelés les **pores de Köhn**.

Paroi thoracique

Les poumons ne sont pas capables de se gonfler par eux-mêmes. L'inflation est obtenue en modifiant les dimensions de la paroi thoracique au moyen des muscles respiratoires (voir paragraphe 33.3). Les principaux muscles respiratoires sont le **diaphragme** et les **muscles intercostaux internes et externes**. Les muscles intercostaux externes sont disposés de telle sorte qu'ils soulèvent les côtes vers le haut et vers l'extérieur lorsqu'ils se contractent. Les muscles intercostaux internes tirent les côtes vers le bas, contrairement aux muscles intercostaux externes. De plus, d'autres muscles, qui ne sont pas impliqués lors d'une respiration calme et normale, peuvent être sollicités pendant l'exercice. Ce sont les **muscles accessoires** (les scalènes et les sternocléidomastoïdiens), qui aident à l'inspiration, et les **muscles abdominaux** (le muscle droit de l'abdomen et les muscles abdominaux obliques externes), qui aident à l'expiration (figure 32.8).

La paroi thoracique est bordée d'une paire de membranes séreuses appelées plèvres, qui se rejoignent à l'apex et à la base des poumons. Elles se composent chacune de cellules mésothéliales recouvrant une couche fine de tissu conjonctif contenant des fibres collagènes et élastiques. La **plèvre pariétale** est la plus externe de ces membranes (figure 32.9) et est séparée de la membrane interne, la **plèvre viscérale**, par une fine couche de liquide (le liquide

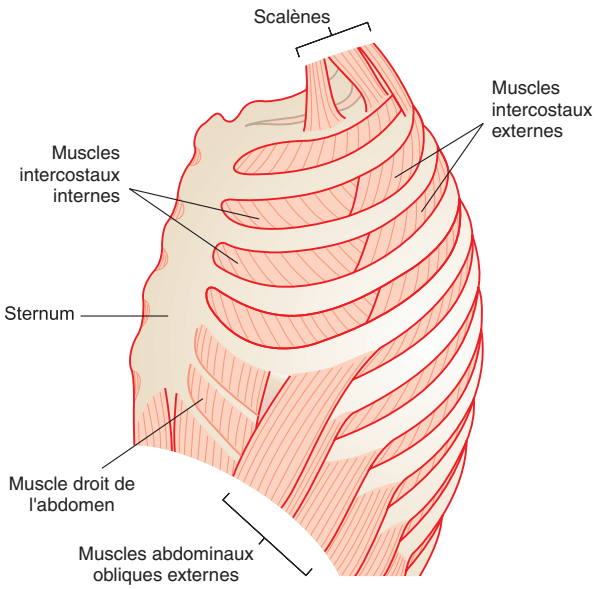


Figure 32.8 Disposition des muscles respiratoires dans la paroi thoracique humaine. Entre chaque paire de côtes, il y a deux couches de muscle : les muscles intercostaux externes et les muscles intercostaux internes. La figure illustre l'orientation des fibres musculaires dans ces groupes de muscles. Noter que l'angle des muscles intercostaux externes leur permet de soulever la cage thoracique lorsqu'ils se contractent, élargissant ainsi la poitrine. Les muscles intercostaux internes agissent pour abaisser la cage thoracique. La contraction des muscles accessoires agit également pour soulever la cage thoracique, tandis que la contraction des muscles abdominaux a tendance à forcer le diaphragme (non représenté) vers le haut dans le thorax, favorisant ainsi l'expiration.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

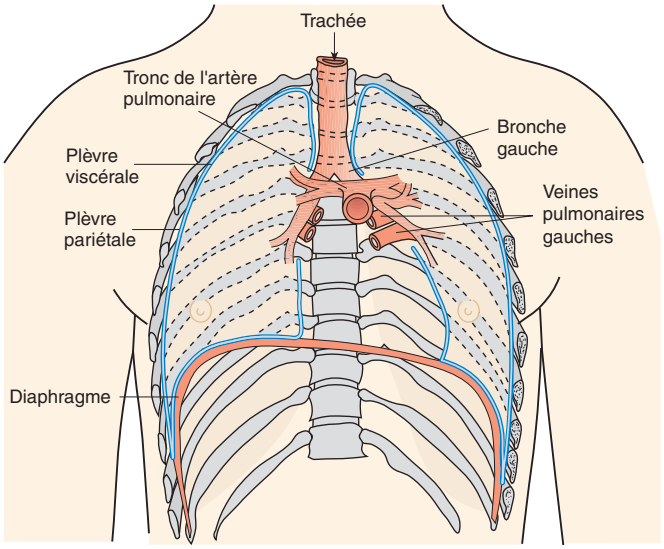


Figure 32.9 Disposition du diaphragme et des membranes pleurales. Seule une fine couche de liquide sépare normalement la plèvre viscérale et pariétale. Le diaphragme forme un feuillet continu qui sépare les cavités thoracique et abdominale. Il est constitué de tissu conjonctif dans la région centrale et de tissu musculaire à la périphérie. Bien que le diaphragme se comporte normalement comme une seule unité, chaque moitié (ou hémidiaphragme) est séparément innervée par les nerfs phréniques gauche et droit. (D'après la fig. 5.3.3 du vol. 2 de P.C.B. McKinnon, J.F. Morris (2005) *Oxford textbook of functional anatomy*, 2nd ed., Oxford University Press, Oxford.)

pleural) qui sert à lubrifier leur mouvement pendant la respiration. Chez les adultes en bonne santé, le volume total du liquide intrapleural n'est que d'environ 10 ml. C'est un ultrafiltrat du plasma qui est normalement drainé par le système lymphatique situé sous la plèvre viscérale. Sous la plèvre viscérale se trouve la membrane limitante du poumon lui-même, qui consiste en un tissu conjonctif dense en continuité avec les membranes qui divisent les poumons en différents lobes. Ce tissu conjonctif, associé à la plèvre viscérale, assure une étanchéité aux gaz et limite la dilatation des poumons. Comme les poumons ne sont séparés de la paroi thoracique que par les membranes pleurales, ils occupent toute la cavité thoracique sauf le médiastin (qui contient le cœur et les gros vaisseaux). Si la paroi thoracique est soumise à une blessure pénétrante, la cavité pleurale du côté affecté se dilatera en raison de l'accumulation d'air et le poumon du côté affecté s'effondrera partiellement ou totalement, une pathologie appelée **pneumothorax**. Dans certains états pathologiques, la cavité pleurale peut se développer considérablement à mesure que le liquide s'accumule, entraînant un **épanchement pleural**.

Le système respiratoire reçoit à la fois des nerfs somatiques et autonomes

Les muscles respiratoires ne se contractent pas spontanément. La respiration rythmique dépend de l'influx nerveux dans les nerfs phréniques et intercostaux, qui sont les nerfs moteurs somatiques innervant le diaphragme et les muscles intercostaux. La décharge rythmique de ces nerfs est déterminée par l'activité de groupes spécifiques de cellules nerveuses du tronc cérébral, dont l'activité est abordée au chapitre 35.

Le muscle lisse des bronches et des bronchioles est innervé par les fibres parasympathiques qui atteignent les poumons par les nerfs vagues. L'activation de ces fibres nerveuses provoque un rétrécissement des bronches (bronchoconstriction), une dilatation des vaisseaux sanguins bronchiques et une sécrétion de mucus. La substance P et la neurokinine A sont d'autres substances qui contractent les voies respiratoires. Chez l'homme, le muscle lisse bronchique est faiblement innervé par les fibres sympathiques et la bronchodilatation résultant de la stimulation des nerfs sympathiques semble résulter de l'activité des fibres non cholinergiques non adrénergiques qui sécrètent le peptide intestinal vasoactif et le monoxyde d'azote. Cependant, il se produit une bronchodilatation en réponse à l'adrénaline et la noradrénaline circulantes, qui agissent sur les récepteurs β-adrénergiques pour provoquer une relaxation du muscle lisse. L'inhalation de médicaments β-adrénergiques tels que le salbutamol est utilisée pour surmonter le **bronchospasme** qui survient lors de crises d'asthme. L'adrénaline et la noradrénaline circulantes agissent sur les récepteurs α-adrénergiques pour provoquer une vasoconstriction pulmonaire, mais les artérioles pulmonaires ne sont pas soumises à un contrôle autonome significatif. Au contraire, elles sont principalement régulées par la PO_2 et la PCO_2 alvéolaires, comme indiqué au chapitre 34, paragraphe 34.4.

En plus des nerfs moteurs somatiques et des nerfs autonomes, les poumons ont également des récepteurs à l'étirement, des récepteurs à l'irritation et des terminaisons de fibres C pulmonaires qui s'adaptent lentement. Celles-ci envoient des informations au SNC via des fibres viscérales afférentes dans les nerfs vagues et jouent un rôle essentiel dans les réflexes respiratoires dont il est question au chapitre 34.

Résumé

Les voies respiratoires sont le nasopharynx, le larynx, la trachée, les bronches et les bronchioles et elles sont recouvertes d'un épithélium mucociliaire. La trachée et les bronches sont maintenues ouvertes par des anneaux ou des plaques de cartilage. Les bronchioles n'ont pas de cartilage et leurs parois sont principalement constituées de muscle lisse.

À partir de la trachée, les voies aériennes se divisent de façon dichotomique pendant 23 générations pour atteindre les alvéoles. Les 16 premières générations ne jouent aucun rôle important dans les échanges gazeux et sont appelées voies respiratoires de conduction. Les sept générations restantes (bronchioles respiratoires, canaux alvéolaires et alvéoles) constituent les voies respiratoires transitoires et respiratoires proprement dites. Les alvéoles sont le principal site d'échange de gaz. Leurs parois consistent en un épithélium très mince sous lequel repose un réseau dense de capillaires pulmonaires. Les parois alvéolaires contiennent également du tissu conjonctif.

La paroi thoracique est formée par la cage thoracique, les muscles intercostaux et le diaphragme. Elle est bordée par les membranes pleurales et forme un grand compartiment étanche aux gaz qui contient les poumons. La paroi thoracique fait donc partie intégrante du système respiratoire. Les muscles de la respiration reçoivent leur innervation motrice par les nerfs phréniques et intercostaux.

Liste des termes et concepts clés

Propriétés des gaz

- En physiologie respiratoire, le volume d'un gaz est donné soit en conditions de température standard et de pression à sec (STPD), soit en conditions de température corporelle et de pression saturée de vapeur d'eau (BTPS).
- La quantité de gaz en solution est proportionnelle à sa pression partielle en phase gazeuse (loi de Henry).
- Le gaz expiré contient moins d'oxygène et plus de dioxyde de carbone que l'air ambiant.
- Le rapport entre la quantité de dioxyde de carbone expirée et la quantité d'oxygène absorbée est appelé quotient respiratoire.
- Le quotient respiratoire dépend de la nature des aliments métabolisés.

Structure du système respiratoire

- Les voies respiratoires supérieures sont le nez, le nasopharynx et le larynx.
- Les voies respiratoires inférieures comprennent la trachée, les bronches, les bronchioles, les canaux alvéolaires et les alvéoles.
- Au-dessous de la trachée, les voies aériennes se répartissent de manière dichotomique sur 23 générations pour atteindre les alvéoles.
- Les 16 premières générations ne jouent aucun rôle important dans les échanges gazeux. Ce sont les voies respiratoires de conduction.
- Les bronchioles respiratoires, les canaux alvéolaires et les alvéoles sont appelés voies aériennes respiratoires.
- Les voies respiratoires sont bordées d'un épithélium cilié contenant de nombreuses cellules sécrétant du mucus. Celui-ci est soutenu par la lamina propria, qui consiste en du tissu conjonctif. Sous la lamina propria se trouve une couche de muscle lisse qui repose sur une sous-muqueuse de tissu conjonctif.
- La lamina propria de la trachée et des bronches contient de nombreuses glandes qui sécrètent un liquide riche en mucus qui sert à piéger les particules étrangères et à humidifier l'air qui pénètre dans les poumons.
- La trachée et les bronches sont maintenues ouvertes par des anneaux ou des plaques de cartilage.
- Les bronchioles n'ont pas de cartilage et leurs parois sont constituées de muscle lisse et de tissu conjonctif.
- Les alvéoles sont les principaux sites d'échange de gaz. Leurs parois consistent en un épithélium très mince sous lequel repose un réseau dense de capillaires pulmonaires.
- Le muscle lisse des bronches et des bronchioles est innervé par des fibres parasympathiques cholinergiques.
- Le parenchyme pulmonaire et l'arbre bronchique ont des récepteurs à l'étirement et des récepteurs qui répondent aux irritations.

Lectures recommandées

Badier, M., 2013. Vademecun d'explorations fonctionnelles respiratoires. De Boeck Université, Bruxelles.

Dejours, P., 1966. Respiration. Chapters 2 and 3, Oxford University Press, New York.

Drake, R.L., 2017. Gray's atlas d'anatomie humaine. Elsevier Masson, Paris.

Drake, R.L., 2018. Gray's anatomie : les fondamentaux. Elsevier Masson, Paris.

Hlastala, M.P., Berger, A.J., 2001. Physiology of respiration, 2nd edn. Oxford University Press, New York. Chapters 1 et 2.

Lacour, B., Belon, J.-P., 2016. Physiologie humaine. Elsevier Masson, Paris.

Lumb, A.B., 2017. Nunn's applied respiratory physiology, 8th edn. Churchill-Livingstone, London. Chapter 1.

Martin, C., Riou, B., Vallet, B., 2017. Physiologie humaine appliquée, 2e éd. Arnette, Paris.

Articles de revue

Kummer, W., 2011. Pulmonary vascular innervation and its role in responses to hypoxia— Size matters. Proceedings of the American Thoracic Society **8**, 471–476.

Paredi, P., Barnes, P.J., 2009. The airway vasculature : Recent advances and clinical implications. Thorax **64**, 444–450.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 33

La mécanique ventilatoire

Sommaire

33.1 Introduction 538
33.2 Volumes pulmonaires 538
33.3 Processus d'inspiration et d'expiration 539
33.4 Quelle quantité de travail est réalisée par les muscles respiratoires ? 544
33.5 Tests de fonction ventilatoire 546

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les volumes pulmonaires : volume courant, capacité vitale, volume résiduel et capacité pulmonaire totale
- La mécanique de l'inspiration et de l'expiration
- La pression intrapleurale
- Les changements de pression pendant le cycle respiratoire
- La résistance des voies aériennes
- Le travail ventilatoire
- Le surfactant pulmonaire et son rôle dans la réduction du travail ventilatoire
- Les tests de fonction ventilatoire

33.1 Introduction

Il est bien établi que la respiration est associée à des modifications du volume du thorax. Pendant l'inspiration, le thorax se dilate et l'air pénètre dans les poumons. Au cours de l'expiration, le volume du thorax diminue et l'air est expulsé des poumons. Ce mouvement d'air qui entre et sort des poumons est appelé **ventilation**. Le volume d'air entrant et sortant des poumons chaque minute est appelé la **ventilation minute** et est le produit de l'air pris à chaque respiration (le **volume courant**) et le nombre de respirations réalisées chaque minute (la **fréquence respiratoire**). Comme la fréquence cardiaque, la fréquence respiratoire au repos est très variable. Le rythme de repos est le plus élevé chez les nouveau-nés (30 à 60 respirations par minute) et chez les jeunes enfants (20 à 30 respirations par minute). Chez les enfants plus âgés et les adultes, la fréquence respiratoire au repos est de 12 à 20 respirations par minute. Dans ce chapitre, les mécanismes responsables des modifications des dimensions du thorax seront examinés, suivis d'une discussion sur les facteurs régissant le flux d'air dans les voies respiratoires.

33.2 Volumes pulmonaires

Le volume d'air qui entre et sort du thorax pendant la respiration peut être mesuré à l'aide d'un **spiromètre**, constitué d'une cloche inversée munie d'un joint hydraulique pour former une chambre étanche à l'air. La cloche est libre de se déplacer dans le sens vertical et les mouvements sont imprimés sur un traceur ou enregistrés dans un ordinateur (figure 33.1).

La relation entre les différents volumes pulmonaires est illustrée à la figure 33.2. Lorsque le thorax est distendu au maximum et qu'on laisse les poumons se gonfler complètement, la quantité d'air qu'ils contiennent est maximale. C'est la **capacité pulmonaire totale**. Si cela est suivi d'une expiration maximale, les poumons contiendront toujours un volume d'air qui ne peut être expulsé. Celui-ci s'appelle le **volume résiduel** (VR). La quantité d'air expirée pendant une expiration maximale suivant une inspiration maximale est appelée **capacité vitale** (CV).

L'air inspiré et expiré à chaque respiration est appelé le volume courant (V_T). Au repos, avec une respiration calme et normale, le volume courant est beaucoup moins important que la capacité vitale (généralement 500 à 600 ml contre environ 5,0 litres pour la capacité vitale chez un homme adulte). La différence entre le volume pulmonaire à la fin d'une inspiration normale et la capacité vitale est appelée **volume de réserve inspiratoire** (VRI), et la quantité d'air pouvant être expulsée des poumons après une expiration normale est appelée **volume de réserve expiratoire** (VRE). La **capacité résiduelle fonctionnelle** (CRF) est le volume d'air laissé dans les poumons à la fin d'une expiration normale. Les différents volumes pulmonaires dépendent de la taille (ils sont plus grands chez les personnes de grande taille), de l'âge et du sexe (les volumes ont tendance à être plus petits chez les femmes que chez les hommes de taille similaire) et du niveau d'entraînement.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Le volume courant varie selon les besoins de l'organisme en oxygène. Par conséquent, les volumes de réserve inspiratoire et expiratoire sont également variables – plus le volume courant est important, plus les volumes de réserve inspiratoire et expiratoire sont faibles. En revanche, la capacité vitale et le volume résiduel sont relativement fixes car ils sont limités par la capacité pulmonaire totale. À l'exception du volume résiduel et de la capacité résiduelle fonctionnelle, tous les volumes pulmonaires peuvent être directement mesurés par spirométrie. La capacité résiduelle fonctionnelle et le volume résiduel peuvent être mesurés par la méthode de dilution à l'hélium décrite dans l'encadré 33.1.

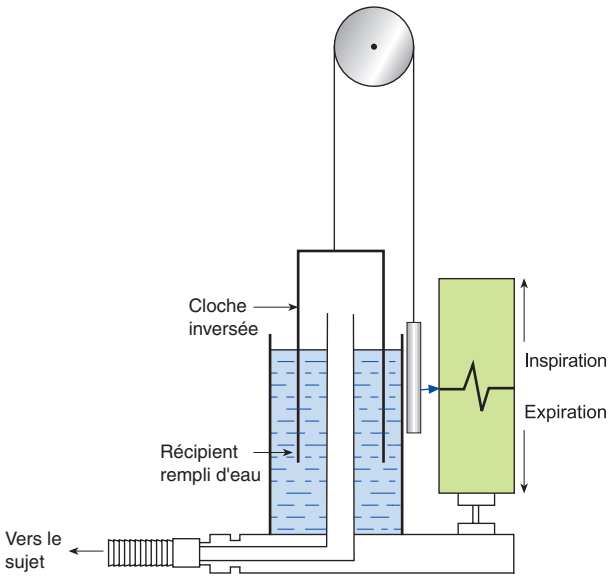


Figure 33.1 Schéma simplifié d'un spiromètre enregistreur. Le sujet inspire et expire par la bouche via le tube flexible montré en bas à gauche. L'inspiration aspire l'air de la cloche et le volume d'air emprisonné dans la cloche diminue. Il augmente pendant l'expiration. Ces changements de volume sont enregistrés sur un traceur étalonné comme indiqué ou dans un ordinateur. En utilisation réelle, le spiromètre est normalement connecté à un circuit de gaz plus élaboré avec une cartouche de chaux sodée pour absorber le dioxyde de carbone expiré.

Résumé

La ventilation est le volume d'air entrant et sortant des poumons. Elle est provoquée par des changements dans les dimensions du thorax résultant de la contraction et de la relaxation des muscles ventilatoires. Le volume d'air entrant et sortant des poumons chaque minute s'appelle la ventilation minute, et le nombre de respirations prises chaque minute est la fréquence respiratoire.

La capacité pulmonaire totale est le plus grand volume d'air pouvant être absorbé par les poumons. Si l'air est expulsé des poumons par une expiration maximale, il reste un volume d'air résiduel. La différence entre le volume résiduel et la capacité pulmonaire totale est la capacité vitale. Le volume courant est le volume d'air inhalé et expiré à chaque respiration. La différence entre le volume pulmonaire à la fin d'une inspiration normale et la capacité vitale est appelée volume de réserve inspiratoire, et la quantité d'air qui peut être encore expulsée des poumons après une expiration normale est appelée volume de réserve expiratoire.

33.3 Processus d'inspiration et d'expiration

Les différents muscles ventilatoires sont sollicités à différents moments. Le diaphragme est le principal muscle ventilatoire. Il forme un feuillet continu qui sépare le thorax de l'abdomen. Au repos, il prend la forme d'un dôme, mais lorsqu'il se contracte pendant l'inspiration, le dôme du diaphragme descend, augmentant ainsi le volume intrathoracique. Au cours de l'expiration, le diaphragme se relâche en douceur et la rétraction élastique de la paroi thoracique et des poumons entraîne une expiration passive.

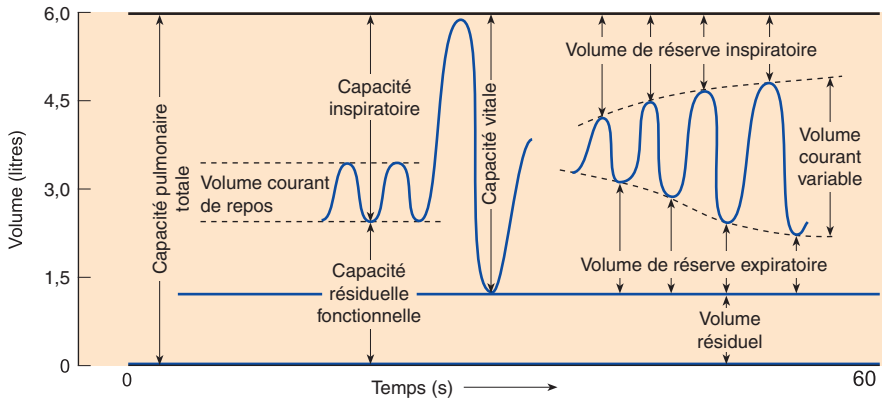


Figure 33.2 Subdivisions des volumes pulmonaires. Le schéma montre un enregistrement spirométrique simplifié des variations de volume pulmonaire au cours de la respiration normale au repos (volume courant au repos) suivi d'une grande inspiration jusqu'à la capacité pulmonaire totale suivie d'une expiration complète jusqu'au volume résiduel. Cela permet de mesurer la capacité vitale. Noter que le volume résiduel et la capacité résiduelle fonctionnelle ne peuvent pas être mesurés par spirométrie. Ils sont mesurés par la méthode de dilution à l'hélium (voir encadré 33.1). Comme le montre le côté droit de la figure, le volume courant est sujet à des variations considérables, par exemple pendant l'exercice. Les volumes de réserve inspiratoire et expiratoire diminuent à mesure que le volume courant augmente.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Encadré 33.1 Détermination de la capacité résiduelle fonctionnelle et du volume résiduel par la méthode de dilution à l'hélium

Les diverses subdivisions des volumes pulmonaires présentent un intérêt dans un certain nombre de maladies respiratoires. Il est donc souhaitable qu'elles puissent être mesurées avec une certaine précision. Alors que l'évolution du volume des poumons lors de diverses manœuvres de respiration peut être directement mesurée par un spiromètre, le volume d'air laissé dans les poumons à la fin d'une expiration normale (la capacité résiduelle fonctionnelle [CRF]) et le volume résiduel (VR) ne peuvent pas être mesurés de cette manière. Au lieu de cela, ils sont mesurés par la méthode de dilution à l'hélium.

Pour déterminer la CRF, on demande à un sujet de respirer normalement, puis on lui demande d'inspirer à partir d'un spiromètre rempli d'un volume d'air connu contenant une concentration connue d'hélium (He), un gaz inerte. Au fur et à mesure que le gaz contenant de l'hélium est inspiré et expiré, l'hélium est dilué par le volume d'air restant dans les poumons. Une mesure finale de la concentration en hélium permet de calculer ce volume supplémentaire à partir de la formule suivante :

$$CRF = \left(\frac{\textit{concentration initiale en He}}{\textit{concentration finale en He}} - 1 \right) \times \textit{volume du spiromètre} \quad [1]$$

Pour mesurer le VR, une procédure similaire est utilisée, mais le sujet est invité à effectuer une expiration maximale avant de respirer à partir du spiromètre contenant de l'hélium.

La différence entre CRF et VR est le volume de réserve expiratoire (VRE), tandis que la capacité pulmonaire totale (CPT) est atteinte après une inspiration complète. Le volume prélevé sur la CRF pour atteindre la CPT est appelé capacité inspiratoire (CI). Le volume de réserve inspiratoire (VRI) est le volume maximal d'air pouvant être inspiré après une inspiration normale. Ces paramètres sont liés par les équations suivantes :

$$CRF = VRE + VR \quad [2]$$

$$CPT = CRE + CI \quad [3]$$

$$CI = V_T + VRI \quad [4]$$

où V_T est le volume courant. La capacité vitale (CV) est le volume d'air qui peut être expiré à partir de la capacité pulmonaire totale.

$$CV = CI + CRF \quad [5]$$

Si l'on connaît la CRF ou le VR, toutes les autres subdivisions des volumes pulmonaires (y compris la capacité pulmonaire totale) peuvent être déterminées à l'aide d'un spiromètre.

Lorsque la demande d'oxygène augmente, les autres muscles inspiratoires sont mis en jeu. La paroi thoracique est soulevée vers le haut et vers l'extérieur par l'activité des muscles intercostaux externes et le diaphragme se contracte plus fortement pour que le volume du thorax augmente davantage. En cas d'exercice physique intense, les muscles accessoires (par exemple les scalènes illustrés à la figure 32.8) sont sollicités et ils agissent en soulevant davantage la paroi thoracique. Les muscles intercostaux internes se contractent également pour aider à diminuer le volume du thorax, de sorte que, dans ces conditions, l'expiration devient un processus actif. Une expiration puissante peut également être assistée par la contraction des muscles abdominaux, qui forcent le contenu abdominal contre le diaphragme, le poussant vers le haut et réduisant le volume du thorax.

Le diaphragme humain adulte présente des proportions égales de fibres musculaires lentes (type 1) et rapides (type 2) (voir chapitre 8), tandis que les muscles intercostaux présentent une proportion plus élevée de fibres musculaires rapides. Les fibres du diaphragme ont un petit diamètre, une grande capacité aérobie et un réseau capillaire dense. Cela leur donne la grande résistance à la fatigue requise par leur activité continue. La proportion plus élevée de fibres musculaires de type 2 dans les muscles intercostaux leur permet à la fois de développer une tension et de se relâcher rapidement pour augmenter et diminuer le volume du thorax à des fréquences respiratoires élevées, mais les rend moins résistants à la fatigue.

Pression intrapleurale

Chez un sujet sain, les poumons se gonflent et remplissent la cavité thoracique car la pression entre la paroi thoracique et les poumons (**pression intrathoracique**) est inférieure à celle de l'air dans les alvéoles. La pression intrathoracique, également appelée **pression intrapleurale**, est mesurée cliniquement comme décrit dans l'encadré 33.2. À la fin d'une expiration calme, elle est d'environ 0,5 kPa (5 cmH_2O) au-dessous de celle de l'atmosphère. Par convention, les pressions inférieures à celle de l'atmosphère sont appelées pressions négatives et celles supérieures à la pression atmosphérique sont appelées pressions positives. Ainsi, la pression intrathoracique à la fin d'une expiration calme est de –0,5 kPa ou –5 cmH_2O. Pendant l'inspiration, la paroi thoracique se dilate et la pression intrathoracique devient plus négative, atteignant un maximum d'environ –1 kPa (–10 cmH_2O).

Si la paroi thoracique est perforée par une aiguille creuse de sorte que la pointe de l'aiguille se trouve dans l'espace entre la paroi thoracique et les poumons, se produit un afflux d'air de l'atmosphère dans la cavité thoracique (**pneumothorax**). Dans ces conditions, la pression intrapleurale devient égale à celle de l'atmosphère et les poumons se collapsent. Cela montre que la valeur négative de la pression intrapleurale est due à la rétraction élastique des poumons (c'est-à-dire leur tendance à s'affaisser).

1 2 3 Encadré 33.2 Mesure de la pression intrapleurale et absorption des gaz de l'espace intrapleural

En principe, la pression intrapleurale peut être directement mesurée en insérant une aiguille creuse dans l'espace intrapleural et en enregistrant la pression. Cela est techniquement difficile et invasif. Une méthode plus simple et moins invasive dépend du fait que la pression dans la lumière de la région intrathoracique de l'œsophage est la même que la pression intrapleurale. Cette situation se produit parce que l'œsophage est un tube collabable et qui, lorsqu'il passe dans le thorax, subit la même pression que l'extérieur des poumons – la pression intrapleurale (pression intrathoracique).

Pour mesurer la pression intrapleurale, un petit ballon rempli d'air est généralement placé dans le tiers inférieur de l'œsophage et relié à un manomètre. Avec cette technique, la pression intrapleurale à la fin d'une expiration calme se trouve être d'environ –0,5 kPa (–5 cmH_2O) par rapport à celle de l'atmosphère (qui est par convention considérée comme nulle). Pendant l'inspiration, la paroi thoracique se dilate et la pression intrapleurale devient plus négative, atteignant un maximum d'environ –1 kPa (–10 cmH_2O). Lors de l'expiration forcée, la pression intrapleurale peut devenir positive et atteindre des valeurs de 10 kPa (100 cmH_2O).

Il peut paraître surprenant que la pression intrapleurale soit toujours inférieure à celle de la pression alvéolaire. Pourquoi n'y a-t-il pas d'accumulation de gaz dans l'espace intrapleural ? Pourquoi le gaz d'un pneumothorax finit-il par disparaître de l'espace intrapleural ? La pression totale des gaz dans le sang veineux (environ 93 kPa ou 700 mmHg) est inférieure à celle des alvéoles (101 kPa ou 760 mmHg), car il y a une chute considérable de la PO_2 mais seulement une légère augmentation de la PCO_2. La PN_2 est inchangée. Dans l'air piégé dans l'espace pleural, la PO_2 et la PCO_2 s'équilibrent avec le tissu environnant et la PN_2 augmente lorsque l'oxygène est absorbé. Cela favorise l'absorption de l'azote selon son gradient de concentration. La conséquence de l'absorption de l'azote est une augmentation des pressions partielles d'oxygène et de dioxyde de carbone, qui s'équilibrent à nouveau avec les tissus environnants, ce qui augmente encore la PN_2. Le cycle se répète jusqu'à ce que tout le gaz ait été réabsorbé. À strictement parler, une fois le gaz absorbé, il n'y a plus de pression intrapleurale, car les membranes pleurales sont maintenues ensemble par des forces intermoléculaires. Cependant, le concept de pression intrapleurale fournit un moyen pratique de décrire l'ampleur des forces agissant sur les poumons lors de la respiration normale.

L'équilibre des forces de Starling explique pourquoi il n'y a normalement presque pas de liquide dans l'espace intrapleural. La pression osmotique des protéines plasmatiques est supérieure à la pression capillaire transmurale (la pression capillaire moins la pression intrapleurale). La pression de filtration nette favorise donc l'absorption de liquide. Dans certaines maladies, cependant, les forces de Starling favorisent le mouvement des liquides vers l'espace intrapleural, entraînant un épanchement pleural.

Changements de pression pendant le cycle respiratoire

Comme pour tous les liquides et les gaz, l'air s'écoule d'une région de haute pression vers une région de basse pression. Il s'ensuit donc que l'air pénètre dans les poumons lors de l'inspiration car la pression dans les poumons (**pression alvéolaire** ou **pression intrapulmonaire**) est inférieure à celle de l'atmosphère. Inversement, lors de l'expiration, la pression alvéolaire dépasse la pression atmosphérique et l'air est expulsé. La **pression transpulmonaire** (P_L) est, comme son nom l'indique, la différence de pression de part et d'autre du poumon – c'est-à-dire la différence entre la pression alvéolaire (P_A) et la pression intrapleurale (P_{pl}) :

$$P_L = P_A - P_{pl}$$

Cette pression est une mesure de la force de rétraction élastique du poumon, de sorte que son amplitude à tout niveau du thorax est déterminée par la distension et l'élasticité du poumon à ce niveau. La pression transpulmonaire est toujours positive et correspond à la pression nécessaire pour maintenir les poumons gonflés.

La figure 33.3 montre la variation de pression dans les poumons pendant un cycle respiratoire. À mesure que le thorax se dilate, la pression intrapleurale diminue, entraînant une augmentation de la pression transpulmonaire et une expansion des poumons. À mesure que les poumons se dilatent, la pression alvéolaire tombe en dessous de celle de l'atmosphère et l'air pénètre dans les poumons jusqu'à ce que la pression alvéolaire soit égale à celle de l'atmosphère. À ce moment, la pression intrapleurale reste la plus négative. Au cours de l'expiration, la pression intrapleurale augmente (c'est-à-dire qu'elle devient moins négative) et la mise en tension des fibres élastiques du parenchyme pulmonaire entraîne une diminution du volume des poumons. Cela entraîne une

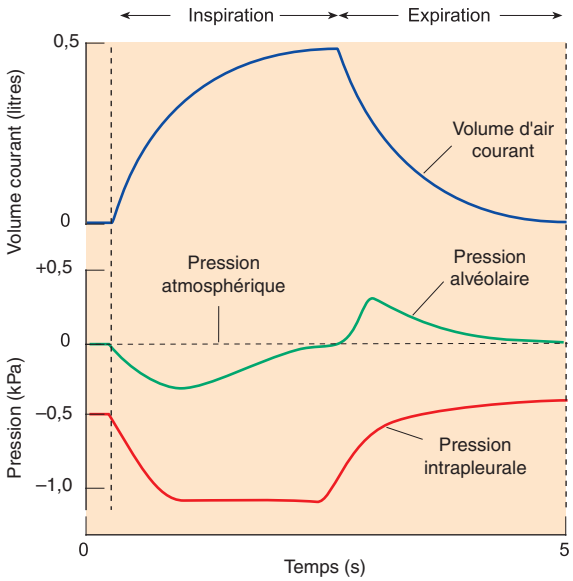


Figure 33.3 Modifications de la pression intrapleurale et alvéolaire au cours d'un cycle respiratoire. Noter que les changements de pression intrapleurale se produisent avant le changement de pression alvéolaire.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

augmentation de la pression alvéolaire qui force l'air à sortir des poumons. Au fur et à mesure que l'air est expulsé, la pression alvéolaire diminue jusqu'à ce qu'elle atteigne la pression atmosphérique et le cycle recommence avec la respiration suivante.

De combien la pression intrapleurale doit-elle changer pour qu'une quantité d'air donnée pénètre dans les poumons ?

La modification du volume du thorax résultant d'un changement donné de pression intrapleurale est appelée **compliance** (C) :

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P}$$

La compliance est une mesure de la facilité avec laquelle le volume thoracique peut être modifié et est déterminée lorsqu'il n'y a pas de mouvement d'air dans les, ou hors des poumons (**compliance statique** – figure 33.4). Si la compliance est élevée, il y a peu de résistance à l'expansion du thorax ; inversement, si elle est basse, le thorax ne se dilate que difficilement. La compliance dépend du volume du thorax ; elle diminue au fur et à mesure que le volume du thorax augmente (figure 33.5). Cela dépend du niveau d'étirement du tissu élastique de la paroi thoracique et du parenchyme pulmonaire. En pratique, la compliance est mesurée à des volumes courants normaux (c'est-à-dire près de la CRF). Pour les sujets jeunes en bonne santé, la compliance statique a une valeur typique de 1,0 litre kPa^{-1} (0,1 litre cmH_2O^{-1}), comme le montre la ligne droite noire de la figure 33.4.

Au cours de la respiration normale, le changement de pression nécessaire pour déplacer un volume d'air donné dans le thorax est plus grand que ce que l'on pourrait attendre, compte tenu de la compliance statique du thorax. Cela est illustré par la courbe d'inspiration de la figure 33.4. Une pression supplémentaire est nécessaire pour surmonter les **résistances non élastiques** supplémentaires, qui sont :

- la résistance des voies aériennes au mouvement de l'air (**résistance des voies aériennes**) ;
- les forces de frottement dérivant de la viscosité des poumons et de la paroi thoracique (résistance tissulaire) ;
- l'inertie de l'air et des tissus.

Parmi celles-ci, la résistance des voies aériennes est de loin la plus importante. La résistance des tissus représente environ un cinquième du total, tandis que l'inertie des voies respiratoires (air et tissus) n'est significative que lorsque le flux d'air subit de fortes variations soudaines, par exemple en toussant ou en éternuant. Au cours de l'expiration, un volume pulmonaire donné est atteint à une pression plus faible qu'à l'inspiration. La relation

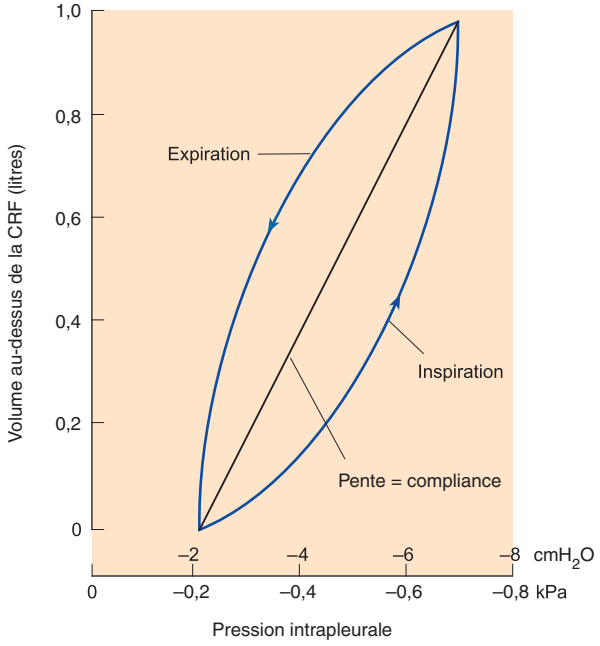


Figure 33.4 Relation pression-volume pendant un cycle respiratoire. La compliance du système respiratoire est donnée par la pente de la diagonale qui relie la CRF au volume pulmonaire en fin d'inspiration. Ce schéma représente le changement de volume si le travail de respiration était contre des résistances purement élastiques. En fait, pendant l'inspiration, une pression supplémentaire est nécessaire pour vaincre la résistance au flux d'air et d'autres forces résistives. Cela est indiqué par la courbe bleue à droite de la ligne de compliance. La courbe bleue à gauche de la ligne de compliance montre le travail résistif effectué lors de l'expiration passive.

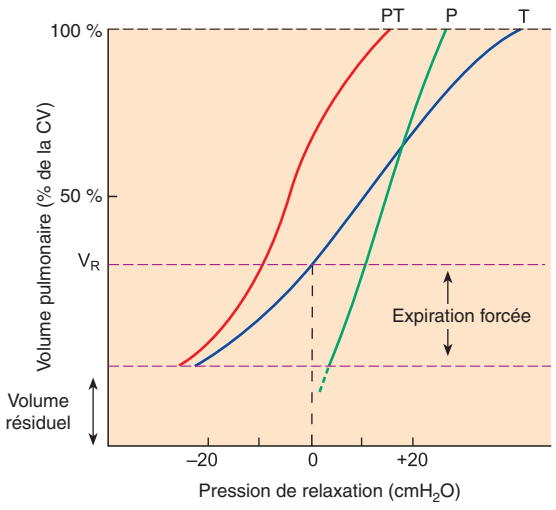


Figure 33.5 Relations pression-volume pour le thorax intact (T), la paroi thoracique (PT) et les poumons (P). Les ordonnées donnent les volumes en pourcentage de la capacité vitale, tandis qu'en abscisses est indiquée la pression relative à la pression barométrique. Noter que le gonflement des poumons seuls nécessite des pressions positives, mais la paroi thoracique prend naturellement environ les deux tiers de son volume maximal. De plus petits volumes thoraciques nécessitent des pressions négatives. La pression requise pour maintenir un volume donné du thorax intact est donnée par la somme des pressions requises pour maintenir le même volume de la paroi thoracique et des poumons (c'est-à-dire que la courbe T est la somme des courbes PT et P). Au volume de relaxation (V_R), la pression dans les poumons équilibre exactement celle de la paroi thoracique. De plus petits volumes thoraciques ne peuvent être obtenus que par une expiration forcée. (D'après H. Rahn et al. (1946) *Am J Physiol* 146, 161.)

pression-volume pendant un cycle respiratoire est donc une boucle fermée, comme le montre la figure 33.4. La raison physiologique de cette propriété (appelée **hystérésis**) sera indiquée au paragraphe 33.4.

La compliance de la cage thoracique est déterminée par l'élasticité de la paroi thoracique et celle des poumons. (Un corps élastique est un corps qui reprend ses dimensions d'origine après le retrait de la force externe qui l'a déformé.) Si les muscles respiratoires sont relâchés et la glotte est ouverte, le volume du thorax représente environ 30 % du total de la capacité vitale. Cela est appelé volume de relaxation de la cage thoracique intacte. Les volumes thoraciques supérieurs ou inférieurs à cette valeur ne peuvent être atteints que par un effort musculaire. Si l'on pratique une ouverture dans la paroi thoracique lorsqu'elle est à son volume de relaxation, les côtes ressortent et les poumons se replient vers l'intérieur. Le volume pris alors par la paroi thoracique est plus grand et celui des poumons est plus petit que celui de la cage thoracique intacte. Cela montre que les dimensions du thorax au repos reflètent l'équilibre des forces agissant sur la paroi thoracique et les poumons. L'élasticité de la paroi thoracique (et donc sa compliance) est déterminée principalement par celle des muscles, des ligaments et des tendons. Celle des poumons est déterminée par deux facteurs majeurs : les fibres élastiques du parenchyme pulmonaire et la tension superficielle du film liquidien qui recouvre les alvéoles. Pour cette raison, les relations pression-volume de la paroi thoracique et des poumons diffèrent de manière significative, comme le montre la figure 33.5.

Quels sont les sites de résistance des voies aériennes ?

Dans un ensemble de tubes hautement ramifiés tels que l'arbre bronchique humain, il est difficile de connaître de façon précise les caractéristiques du flux d'air dans toute la structure. Tout comme le flux sanguin dans le système circulatoire, le flux d'air à travers les voies respiratoires peut être soit laminaire, soit turbulent. L'écoulement laminaire se produit à des débits linéaires faibles (débit en volume par seconde divisé par la surface totale de section transversale), mais lorsque le débit linéaire augmente au-delà d'une vitesse critique, la forme du flux s'altère, des tourbillons se forment et l'écoulement devient turbulent.

Un écoulement turbulent est plus susceptible de se produire dans les tubes de grand diamètre et à ramification irrégulière lorsque le débit est élevé. Contrairement à l'écoulement laminaire, dans lequel la résistance à l'écoulement est constante pour un tube de dimensions données (voir encadré 30.1), lorsque le débit d'air est turbulent, la résistance augmente avec le débit. C'est la situation dans les voies respiratoires supérieures (cavités nasales, pharynx et larynx), qui représentent environ un tiers de la résistance totale des voies respiratoires. La résistance des voies respiratoires supérieures peut être considérablement réduite en respirant par la bouche, un fait largement exploité au cours d'un exercice intense. Les deux tiers restants de la résistance des voies respiratoires sont situés dans l'arbre trachéobronchique. La plus grande résistance au flux d'air dans les voies respiratoires inférieures se trouve dans les bronches segmentaires (génération 4), où la section transversale totale est relativement faible et le flux d'air élevé (et turbulent). Au fur et à mesure que les voies respiratoires se ramifient, leur section totale augmente et le débit linéaire diminue. Au moment où l'air atteint les plus petites voies respiratoires, le flux est laminaire et la résistance devient très faible (figure 33.6).

La résistance des voies aériennes diminue à mesure que le volume des poumons augmente. Ce changement est principalement dû aux forces agissant sur les bronchioles (qui n'ont pas de cartilage dans leurs parois – voir tableau 32.2). Ces voies respiratoires sont attachées au parenchyme pulmonaire et, quand les poumons se dilatent, le tissu conjonctif du parenchyme tire sur les bronchioles, augmentant leur diamètre et diminuant leur résistance à l'écoulement de l'air.

Résumé

L'inspiration est un processus actif qui dépend de la contraction du diaphragme et des muscles intercostaux externes. L'expiration est en grande partie passive. L'air pénètre dans les poumons lors de l'inspiration car la pression dans les poumons (la pression alvéolaire) est inférieure à celle de l'atmosphère. La pression transpulmonaire est la pression requise pour maintenir les poumons gonflés et représente la différence entre la pression alvéolaire et la pression intrapleurale. C'est une mesure de la force de rétraction élastique du poumon.

Le changement de volume du thorax résultant d'un changement donné de pression intrapleurale est appelé compliance et mesure la facilité avec laquelle le volume thoracique peut être modifié. Celle-ci est déterminée à la fois par les éléments élastiques du parenchyme pulmonaire et par la tension superficielle de l'interface air-liquide des alvéoles.

Pendant la respiration, la pression totale requise pour gonfler la cage thoracique est la pression requise pour dilater les éléments élastiques du thorax (mesurée par la compliance), plus la pression requise pour surmonter la résistance des voies respiratoires.

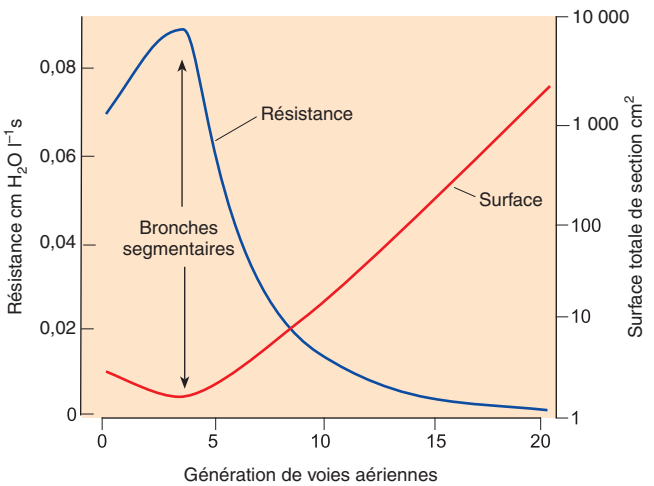


Figure 33.6 Résistance des voies aériennes tracée en fonction du numéro de génération des voies aériennes. Noter que la résistance est la plus élevée dans les bronches segmentaires, qui ont également la plus petite surface transversale totale. La résistance diminue fortement à mesure que la surface totale de section augmente.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

33.4 Quelle quantité de travail est réalisée par les muscles respiratoires ?

L'inflation et la déflation des poumons et de la paroi thoracique exigent que le travail soit effectué par les muscles respiratoires. Le travail mécanique est effectué lorsqu'une charge est déplacée sur une distance (voir chapitre 8). Pour un système tridimensionnel tel que le système respiratoire, le travail effectué correspond au changement de pression multiplié par le changement de volume (figure 33.7). Lors d'une respiration calme, les changements de volume sont modestes et le travail effectué est faible. Si la profondeur de la respiration augmente, comme à l'exercice, la boucle pression-volume a une plus grande surface et le coût énergétique de chaque respiration augmente.

Pendant l'inspiration, le travail respiratoire comprend deux composantes : le travail nécessaire pour vaincre les forces élastiques de la paroi thoracique et des poumons et le travail nécessaire pour vaincre les résistances non élastiques. Pendant l'inspiration, les éléments élastiques des poumons et de la paroi thoracique sont étirés ; le travail effectué pendant cette phase de respiration est indiqué par la zone A dans la figure 33.7a. Le travail supplémentaire requis pour vaincre la résistance des voies respiratoires est indiqué par la zone B. En expiration calme, les muscles respiratoires se relâchent progressivement, de sorte qu'une grande partie de l'énergie requise provient des éléments élastiques du thorax qui ont été étirés pendant l'inspiration. Le travail de l'expiration calme se fait donc par les muscles inspiratoires. En cas d'expiration forcée, un effort musculaire supplémentaire est requis, tel que celui indiqué pour une maladie pulmonaire obstructive à la figure 33.7c. Si la compliance du thorax est diminuée, comme le montre la figure 33.7d, une pression intrapleurale supérieure sera nécessaire pour provoquer un changement donné de volume pulmonaire, de sorte que le travail respiratoire est augmenté.

Pour déplacer un volume d'air donné dans les, et hors des poumons, la respiration peut être profonde et lente ou superficielle et rapide. Une respiration profonde et lente entraîne une augmentation du travail contre les forces élastiques des poumons et de la paroi thoracique (résistance élastique), tandis qu'une respiration

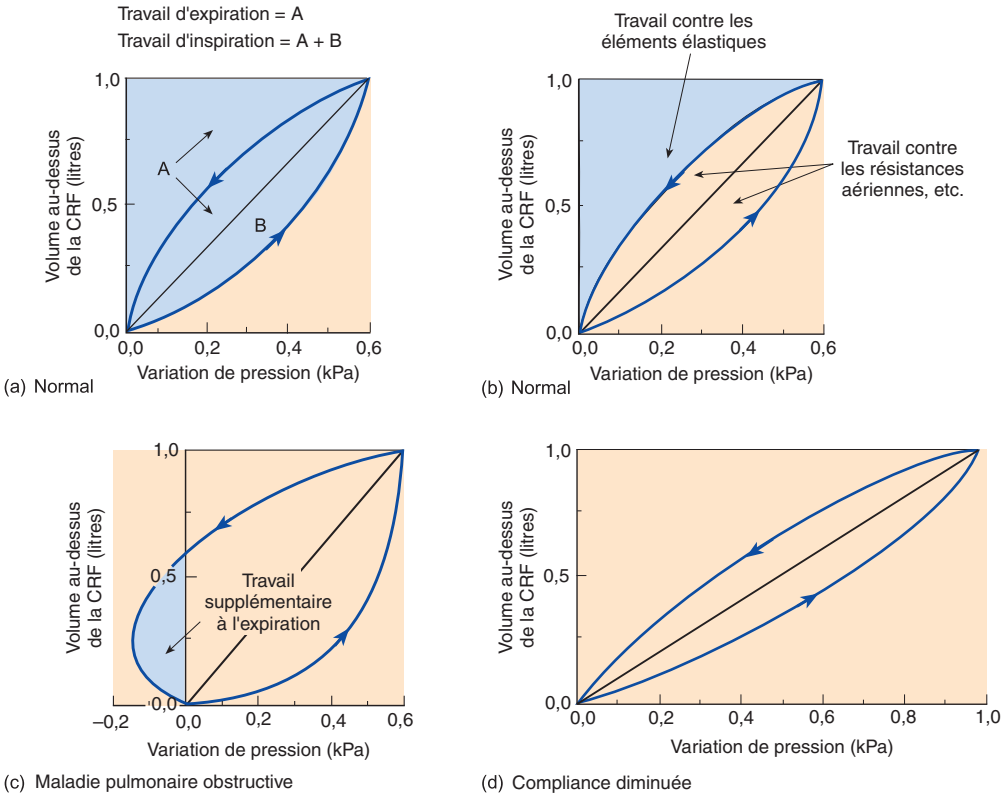


Figure 33.7 Travail ventilatoire. La figure montre l'augmentation de volume au-dessus de la CRF en fonction du changement de pression intrapleurale. Le travail impliqué dans la modification du volume du thorax est donné par l'aire de la courbe pression-volume. Comme le montre le panneau (a), le travail d'inspiration est plus important que le travail d'expiration. L'aire de la boucle B représente l'énergie nécessaire pour vaincre la résistance des voies respiratoires lors de l'inspiration. L'énergie nécessaire à l'expiration provient en grande partie de l'étirement des éléments élastiques des poumons et du thorax lors de l'inspiration. Le panneau (b) montre les deux composantes principales du travail d'inspiration. Les personnes atteintes d'une maladie pulmonaire obstructive doivent respirer contre une résistance accrue des voies aériennes. Ainsi, un changement de pression plus important est nécessaire pour déplacer un volume d'air donné dans les poumons. Cela se traduit par un travail supplémentaire, comme indiqué dans le panneau (c). Si la compliance du thorax diminue, un changement de pression plus important est nécessaire pour déplacer un volume d'air donné, ce qui nécessite un travail supplémentaire, comme indiqué dans le panneau (d). Comparer la surface de cette courbe pression-volume avec celle indiquée dans le panneau (a). (Redessiné d'après la fig. 2.4 de J. Widdicombe et A. Davies (1991) *Respiratory physiology*, Edward Arnold, London.)

rapide et superficielle augmente la résistance au flux d'air. Par conséquent, le travail respiratoire est au minimum quand la diminution du travail contre les forces élastiques exercées par les respirations moins profondes est compensée par l'augmentation du travail contre la résistance des voies respiratoires résultant de l'augmentation du volume courant, comme le montre la figure 33.8. Chez les sujets normaux, cela se produit lorsque la fréquence respiratoire est d'environ 12 à 15 respirations par minute. Si la résistance élastique augmente (comme dans la fibrose pulmonaire), le travail de respiration est minimisé en augmentant la fréquence et en diminuant la profondeur de la respiration. Si la résistance à la circulation de l'air est augmentée, le travail de respiration est minimisé en augmentant la profondeur de la respiration et en diminuant la fréquence (figure 33.8).

La tension superficielle dans les alvéoles contribue à l'élasticité des poumons

Pendant les premiers stades d'inflation avec de l'air, des poumons collabés ont besoin d'une pression considérable avant de commencer à augmenter de volume (environ 0,8–1,0 kPa : phase 1 de la figure 33.9). Les poumons se dilatent alors à peu près en proportion de l'augmentation de pression (phase 2) jusqu'à ce qu'ils atteignent leur capacité maximale (phase 3). Une fois qu'ils se sont complètement dilatés, les poumons changent lentement de volume pendant le dégonflage jusqu'à ce que la pression qui les maintient s'abaisse à environ 0,8 kPa (phase 4), leur volume diminuant avec la pression. La pression différente requise pour maintenir un volume pulmonaire donné pendant l'inflation avec l'air, par opposition à la déflation, explique l'hystérésis dans la relation pression-volume observée pendant le cycle respiratoire (voir figure 33.4). Si les poumons sont gonflés avec une solution saline isotonique (0,9 % de NaCl), les pressions requises pour gonfler les poumons à un volume donné sont très réduites et il y a peu ou pas d'hystérésis.

Pourquoi est-il plus difficile de gonfler les poumons avec de l'air qu'avec une solution saline isotonique ? Lorsque les poumons sont gonflés avec une solution saline, la seule force qui s'oppose à l'expansion est la tension dans les éléments élastiques du parenchyme qui s'étirent lorsque les poumons se dilatent. Lorsque les poumons sont gonflés avec de l'air, la tension superficielle à l'interface air-liquide dans les alvéoles s'oppose également à leur expansion. Comme dans le cas des bulles de gaz dans un liquide, l'amplitude de la tension superficielle dans les alvéoles est donnée par la **loi de Laplace**, qui stipule que la pression (P) à l'intérieur d'une sphère creuse est égale à 2 fois la tension superficielle (T) divisée par le rayon (r) :

$$P = \frac{2T}{r}$$

Les alvéoles ont un diamètre d'environ 100 µm après une expiration normale et calme. Si elles étaient tapissées de liquide interstitiel normal, qui a une tension de surface d'environ 70 $mN.m^{-1}$, la loi de Laplace prédit que le gradient de pression à travers la paroi alvéolaire devrait être d'environ 3 kPa pour empêcher l'affaissement des poumons– l'expansion nécessitera toujours des pressions plus élevées. Comme le montre la figure 33.9, les poumons peuvent être gonflés avec des pressions beaucoup plus faibles. L'inflation maximale est atteinte à moins de 2 kPa et les poumons peuvent être maintenus ouverts pendant la déflation sous des

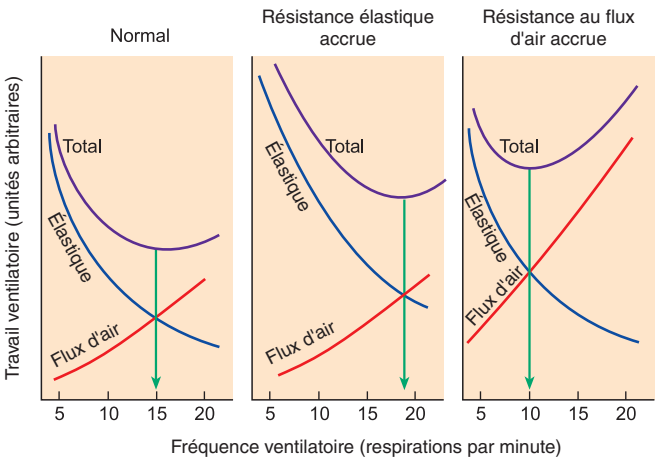


Figure 33.8 Le travail ventilatoire à différentes fréquences chez des sujets normaux, ceux avec une résistance élastique accrue et ceux avec une résistance accrue au flux d'air. Chez les sujets normaux, le travail respiratoire est minimisé avec une fréquence respiratoire d'environ 15 respirations par minute. Lorsque la résistance élastique est augmentée, le travail est minimisé par une fréquence élevée et une respiration peu profonde. En revanche, une respiration lente et profonde minimise le travail requis lorsque la résistance à la circulation d'air est augmentée. (D'après la fig. 6.7 de J.F. Nunn (1993), *Nunn's applied respiratory physiology*, 4th ed., Butterworth-Heinemann, Oxford.)

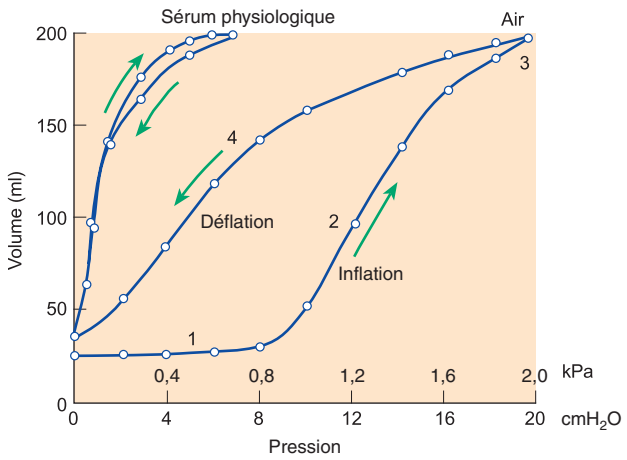


Figure 33.9 Relations pression-volume pour des poumons de chat isolés lorsqu'ils sont gonflés à l'air ou avec une solution salée isotonique. Noter les faibles pressions nécessaires pour gonfler les poumons remplis de solution saline ; la courbe d'inflation est pratiquement la même que celle de la déflation. Pour les poumons remplis d'air, des pressions beaucoup plus importantes sont nécessaires pour un changement de volume donné. La courbe montre une hystérésis prononcée, une pression plus importante étant nécessaire pour gonfler les poumons à un volume donné par rapport à la pression requise pour maintenir ce volume pendant la déflation. Voir le texte pour plus d'explications.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

pressions bien inférieures à 1 kPa. Ainsi, les alvéoles ne peuvent pas être recouvertes de liquide interstitiel. Cette anomalie a été résolue lorsque l'on a découvert que les alvéoles étaient recouvertes d'une couche de liquide contenant le **surfactant pulmonaire**, sécrété par les cellules de type 2 des alvéoles. Le surfactant abaisse la tension superficielle du liquide recouvrant les espaces aériens du poumon. Par conséquent, les pressions nécessaires pour maintenir les alvéoles ouvertes sont très réduites.

Le surfactant pulmonaire stabilise les alvéoles en réduisant la tension superficielle de l'interface air-liquide

En abaissant la tension superficielle, le surfactant pulmonaire minimise la tendance des petites alvéoles à s'affaisser et tend à stabiliser la structure alvéolaire. De plus, l'abaissement de la tension superficielle augmente la compliance des poumons, ce qui réduit le travail respiratoire. Cet effet du surfactant pulmonaire sur la tension superficielle est particulièrement important à la naissance, lorsque les poumons se gonflent pour la première fois (voir figure 50.5). Enfin, le surfactant, en abaissant la tension superficielle, empêche la formation de liquide dans les alvéoles et joue donc un rôle important pour maintenir sec l'espace alvéolaire.

Le surfactant pulmonaire est principalement constitué de molécules phospholipidiques, qui forment une phase distincte dans l'interface air-liquide sur l'épithélium alvéolaire. Les phospholipides sont alignés de telle sorte que leurs groupes de tête polaires restent dans la phase aqueuse, tandis que leurs longues chaînes hydrocarbonées sont orientées vers l'espace aérien des alvéoles. Lorsque les alvéoles se ferment au moment de l'expiration, les molécules de phospholipides sont comprimées les unes contre les autres pour former une monocouche, les molécules d'eau sont exclues et la tension de surface chute considérablement (figure 33.10). Une fois la monocouche formée, une augmentation ultérieure de la surface provoque une augmentation assez rapide de la tension superficielle. Au cours de cette étape, les molécules de phospholipides ont tendance à rester serrées en bloc. Au fur et à mesure que la surface augmente, elles commencent à se séparer et la tension de surface augmente plus lentement jusqu'à ce qu'elle atteigne sa valeur maximale. Cette propriété du surfactant pulmonaire explique l'hystérésis des poumons gonflés à l'air (voir figure 33.9).

Résumé

Le travail ventilatoire est déterminé par le changement de pression requis pour un changement de volume donné (c'est-à-dire la compliance thoracique). Il est égal au changement de pression multiplié par le changement de volume et comporte deux composantes : le travail nécessaire pour vaincre les forces élastiques de la paroi thoracique et des poumons et le travail nécessaire pour vaincre la résistance des voies respiratoires. Le travail de la respiration est considérablement réduit par la présence de surfactant pulmonaire.

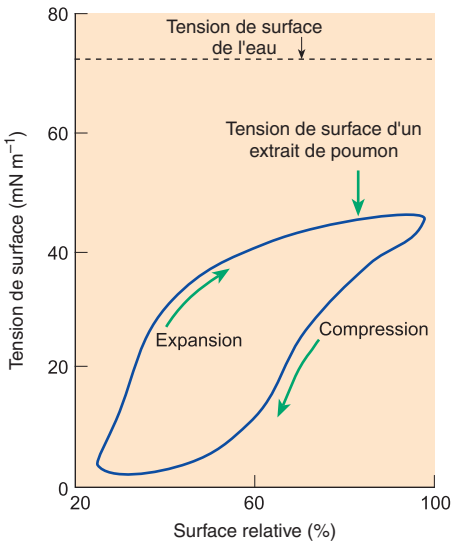


Figure 33.10 Relation entre la tension de surface et la surface relative, pour l'eau et le surfactant pulmonaire. Noter que le surfactant pulmonaire réduit considérablement la tension superficielle et que la réduction de la tension superficielle est la plus grande pendant la compression (équivalente à la déflation pulmonaire). La tension superficielle de l'eau ne varie pas avec la surface.

33.5 Tests de fonction ventilatoire

Dans le diagnostic et le traitement des maladies respiratoires, l'évaluation de la fonction pulmonaire revêt une importance considérable. Les tests clés de la fonction ventilatoire permettent d'évaluer les paramètres suivants :

- la capacité vitale ;
- la capacité vitale forcée ;
- le débit expiratoire maximal (ou débit expiratoire de pointe) ;
- le volume ventilatoire maximal.

Pour mesurer la **capacité vitale** (CV), un sujet est invité à faire une inspiration maximale puis à expirer le plus d'air possible. Le volume d'air expiré est mesuré par spirométrie (voir paragraphe 33.2). Noter que, dans ce test, le temps nécessaire pour expulser l'air n'est pas pris en compte, et il est habituel d'estimer la capacité vitale pendant l'expiration plutôt que l'inspiration. Les valeurs normales dépendent de l'âge, du sexe et de la taille. Pour un homme adulte en bonne santé, de taille moyenne et âgé de 30 ans, la capacité vitale est d'environ 5 litres. Pour les femmes du même âge, la capacité vitale est légèrement inférieure à environ 3,5 litres.

Pour la mesure de la **capacité vitale forcée** (CVF), le sujet est invité à faire une inspiration maximale puis à expirer le plus rapidement possible. L'air expulsé des poumons est mesuré en fonction du temps (avec un instrument appelé **pneumotachographe**). Une fois la quantité finale d'air expulsée des poumons, seul le volume résiduel (VR) reste dans les poumons. Chez les jeunes sujets en bonne santé, environ 85 % de la capacité vitale est expulsée des

poumons au cours de la première seconde. Cela est appelé **volume expiratoire maximal en une seconde** (**VEMS**). Le volume restant est expiré au cours des secondes qui suivent (voir figure 33.11). Le VEMS diminue avec l'âge. Cependant, un homme de 60 ans en bonne santé devrait avoir une valeur d'environ 70 %. En revanche, une personne présentant une obstruction des voies respiratoires (par exemple lors d'une crise d'asthme) peut présenter un VEMS beaucoup plus faible. Dans les cas graves, le VEMS peut être inférieur à 40 %.

Le test de CVF est également utile dans le diagnostic des maladies pulmonaires restrictives telles que la fibrose pulmonaire. Dans les troubles restrictifs, la capacité du poumon de se développer normalement est compromise. En conséquence, le VEMS peut être normal, mais la capacité vitale est considérablement réduite.

Le **débit expiratoire de pointe** (DEP) est également utilisé pour distinguer les maladies obstructives et restrictives. Le débit d'air maximal est mesuré avec un pneumotachographe lors d'une expiration forcée suite à une inspiration jusqu'au volume pulmonaire total. Le débit maximal est normalement atteint dans les premiers dixièmes de seconde de l'expiration forcée et est mesuré en litres par seconde. Les jeunes adultes en bonne santé peuvent atteindre des débits de 8 à 10 $l.s^{-1}$. Comme avec le VEMS, une maladie obstructive des voies respiratoires entraîne une diminution du débit de pointe, alors que ce n'est pas le cas dans les maladies pulmonaires restrictives.

Courbes débit-volume

La relation entre le débit d'air et la quantité d'air restant dans les poumons est décrite par une courbe illustrée à la figure 33.12. Dans ces courbes (appelées courbes débit-volume), le flux d'air est tracé en fonction du volume pulmonaire. Pour construire de telles courbes, on demande à un sujet d'inspirer jusqu'à son volume pulmonaire total, puis d'expirer complètement avec divers degrés d'effort. À l'effort maximal, le débit maximal augmente rapidement et diminue progressivement. À un moindre degré d'effort, le débit augmente plus lentement jusqu'à son maximum et diminue ensuite jusqu'à zéro. Dans la première phase, la pente de la courbe débit-volume devient plus forte avec un effort croissant – le flux d'air est *dépendant de l'effort*. Lorsque le volume pulmonaire diminue en dessous d'environ 70 % de la capacité vitale, le débit d'air diminue au même rythme, quel que soit l'effort déployé, c'est-à-dire qu'il est *indépendant de l'effort*. Cette limitation du débit d'air à mesure que le volume pulmonaire diminue peut être attribuée à une diminution du diamètre des voies respiratoires et au collapsus des voies respiratoires plus petites. (Rappelons que le débit d'un fluide – liquide ou gaz – à travers un tube est inversement proportionnel à la puissance quatrième du rayon du tube : loi de Poiseuille, abordée dans l'encadré 30.1.)

Comme les anomalies de la compliance pulmonaire ou de la résistance des voies aériennes affectent leur apparence, les courbes débit-volume fournissent une mesure de la fonction ventilatoire très sensible. Certains exemples sont illustrés à la figure 33.13. Lorsque la compliance pulmonaire diminue (par exemple dans la fibrose pulmonaire), l'expansion des poumons est compromise, ce qui entraîne une diminution de la capacité vitale. Cela s'accompagne d'une diminution du volume résiduel et la courbe débit-volume est déplacée vers la droite (volumes pulmonaires inférieurs). Le débit de pointe est également réduit par rapport à celui d'un sujet normal de taille similaire. En revanche, l'emphysème augmente la compliance pulmonaire et la capacité pulmonaire totale (voir paragraphe 36.3).

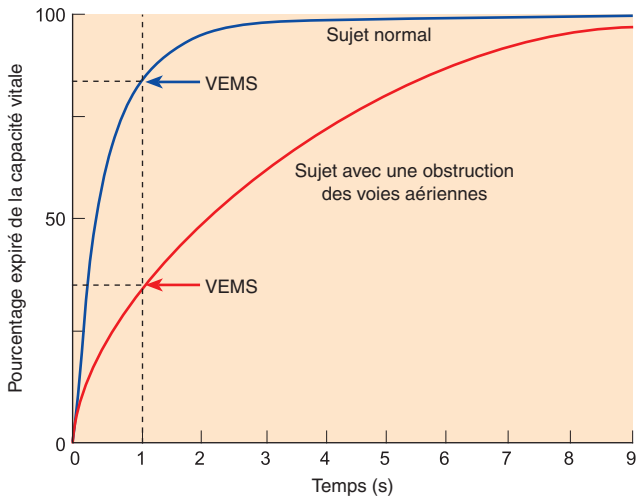


Figure 33.11 Test de capacité vitale forcée pour un sujet normal et un sujet présentant des voies respiratoires obstruées. Noter la différence marquée dans les valeurs de VEMS.

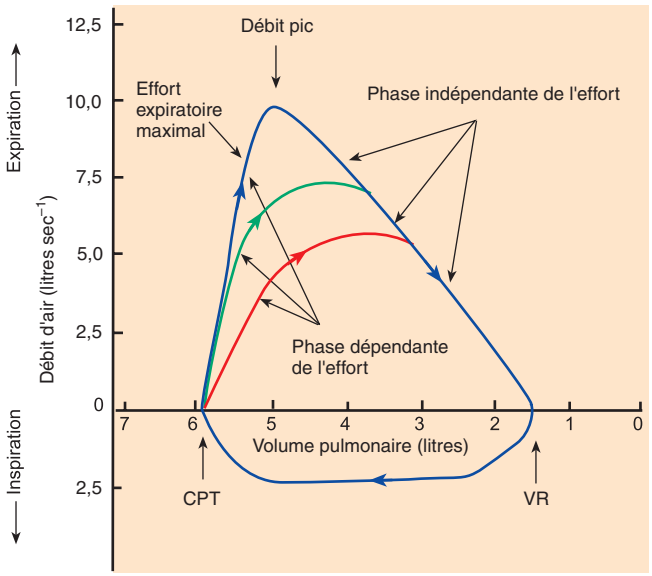


Figure 33.12 Courbes débit-volume pour un individu normal. Le sujet est invité à remplir complètement ses poumons puis à expirer jusqu'au volume résiduel avec un effort maximal (courbe bleue), avec un effort moyen (courbe verte) et avec un léger effort (courbe rouge). Noter que le débit initial dépend du degré d'effort mais qu'en dessous de 60 à 70 % de la capacité pulmonaire totale, le débit d'air est indépendant de l'effort. CPT : capacité pulmonaire totale ; VR : volume résiduel. (D'après la fig. 4.9 de J.F. Nunn (1993), *Nunn's applied respiratory physiology*, 4th ed., Butterworth-Heinemann, Oxford.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

La perte du parenchyme pulmonaire se traduit par une fermeture précoce des voies aériennes plus petites, en particulier celles qui manquent de cartilage, et le volume résiduel est ainsi sensiblement augmenté. Globalement, il y a un décalage de la courbe débit-volume vers la gauche (à savoir vers des volumes pulmonaires plus élevés). La pente de la phase ascendante est affectée par une obstruction des voies aériennes telle que celle provoquée par une tumeur, une inflammation de la muqueuse respiratoire ou des lésions traumatiques des voies respiratoires elles-mêmes.

Volume de fermeture

La résistance des voies respiratoires augmente à mesure que le volume pulmonaire diminue. Cette situation se produit parce que la diminution du volume pulmonaire s'accompagne d'une réduction du volume des alvéoles et des voies respiratoires. Pour atteindre la capacité résiduelle, cependant, les muscles intercostaux internes et les muscles abdominaux génèrent une pression intrapleurale positive, qui peut dépasser 10 kPa (100 cmH_2O). Cette pression s'ajoute à la pression alvéolaire pour libérer l'air des alvéoles. Cependant, lorsque la pression intrathoracique dépasse la pression dans les voies respiratoires, les petites voies respiratoires sont comprimées parce qu'elles ne sont pas soutenues par du cartilage. Par conséquent, l'air est piégé dans les poumons. Cela est appelé **compression dynamique des voies respiratoires**. Le volume pulmonaire à partir duquel les voies respiratoires commencent à se collaber lors d'une expiration forcée est appelé **capacité de fermeture**. Le **volume de fermeture** est égal à la capacité de fermeture moins le volume résiduel.

Chez les jeunes en bonne santé, le volume de fermeture mesuré par cette méthode est d'environ 10 % de la capacité vitale (environ 500 ml). Il est plus grand en position couchée et augmente avec l'âge. À l'âge de 65 ans, le volume de fermeture peut atteindre 40 % de la capacité vitale. Dans l'emphysème, la perte du tissu parenchymateux entraîne une diminution de la traction exercée sur les voies respiratoires, de sorte que les petites voies respiratoires commencent à s'affaisser à un volume pulmonaire supérieur à la normale. Ainsi, un volume de fermeture accru est un signe précoce de maladie des petites voies respiratoires.

Le volume de fermeture peut être mesuré comme suit : le sujet est invité à expirer jusqu'à son volume résiduel, puis à inspirer de l'oxygène pur jusqu'à sa capacité vitale. On demande ensuite au sujet d'expirer à nouveau jusqu'au volume résiduel pendant que la fraction en azote dans son air expiré est mesurée, comme le montre la figure 33.14. Au début, l'oxygène provient de l'espace mort et la teneur en azote est nulle (phase 1). Lorsque l'oxygène est éliminé des voies aériennes conductrices, la teneur en azote augmente rapidement (phase 2) jusqu'à atteindre un plateau légèrement ascendant (phase 3). La lente augmentation de la teneur en azote

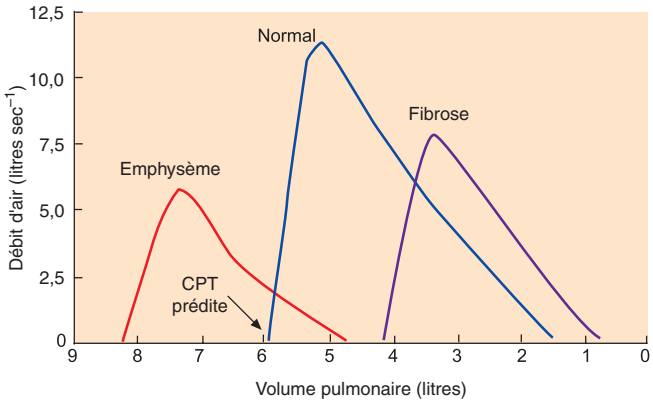


Figure 33.13 Courbes débit-volume à l'effort maximal chez un individu normal (courbe bleue) et chez deux patients : l'un souffrant d'emphysème (courbe rouge) et l'autre de fibrose pulmonaire (courbe violette). (Adapté de la fig. 7.7 de N.B. Slonim, L.H. Hamilton (1987) *Respiratory physiology*, 5th ed., Mosby, St Louis.)

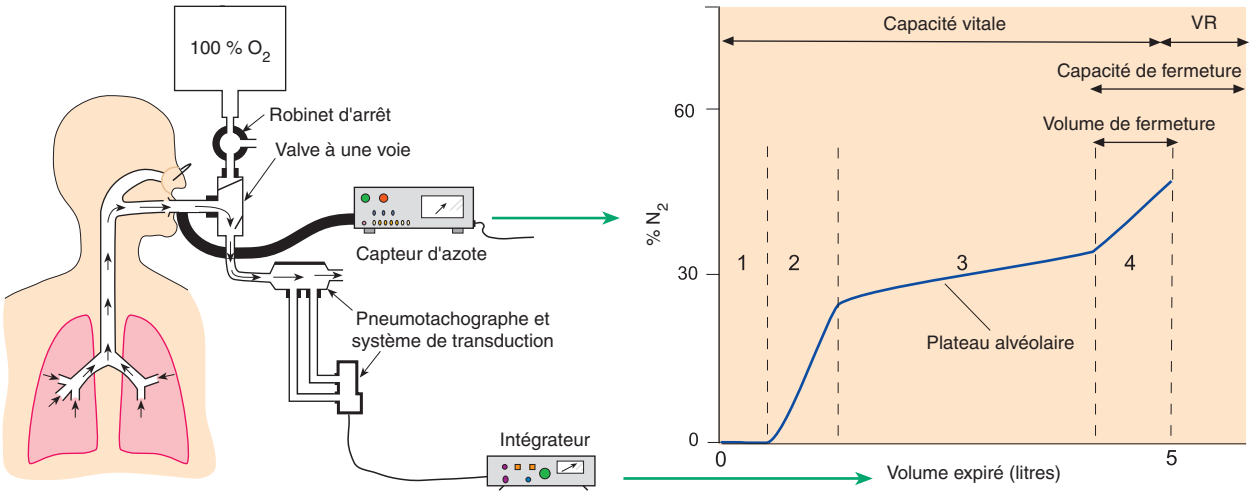


Figure 33.14 Détermination du volume de fermeture à partir de la courbe de lavage à l'azote lors d'une seule respiration. D'abord, le sujet expire jusqu'au volume résiduel et on lui demande ensuite d'inspirer de l'oxygène pur jusqu'à ce qu'il atteigne sa capacité vitale. Enfin, le sujet expire jusqu'au volume résiduel tandis que la fraction en azote de l'air expiré est mesurée en continu. Le volume de fermeture est indiqué par la remontée finale de la courbe de lavage à l'azote (voir le texte pour plus d'explications). (Adapté de la fig. 3.8 de M.G. Levitsky (1991) *Pulmonary physiology*, 3rd ed., McGraw-Hill, New York.)

reflète les différences de ventilation dans différentes parties des poumons. À mesure que le volume pulmonaire se rapproche du volume résiduel, les voies respiratoires inférieures sont comprimées et la plus grande partie des gaz expirés provient de la partie supérieure des poumons, dont la teneur en azote est plus faible parce qu'ils sont moins bien ventilés. (Les raisons de la différence de ventilation entre les parties supérieure et inférieure du poumon sont examinées au chapitre 34 ; voir paragraphe 34.3). La teneur en azote commence donc à augmenter plus fortement (phase 4). Le point auquel cette augmentation commence à se produire marque le volume de fermeture.

Capacité respiratoire maximale

Le volume maximal minute pouvant être atteint par hyperventilation volontaire est appelé ventilation maximale minute (VMM) ou **ventilation maximale volontaire** (VMV). On demande au sujet d'inspirer et d'expirer le plus rapidement et le plus profondément possible dans un circuit à faible résistance pendant 15 à 30 secondes. Ce test implique l'ensemble du système respiratoire pendant l'inspiration et l'expiration. Comme pour les autres variables respiratoires, la VMV varie avec l'âge et le sexe du sujet. Les jeunes hommes en bonne santé de 20 ans peuvent atteindre une VMV égale à 150 $l.min^{-1}$. À l'âge de 60 ans, cependant, le VMV pour les hommes en bonne santé chute à environ 100 $l.min^{-1}$. Pour les femmes, les valeurs équivalentes sont de 100 $l.min^{-1}$ à 20 ans et diminuent à environ 75 $l.min^{-1}$ à l'âge de 60 ans. Le VMV dépend de la résistance des voies aériennes, de la compliance des poumons et de la paroi thoracique, et de l'activité des muscles ventilatoires. Par conséquent, il s'agit d'une mesure très sensible aux modifications de la fonction ventilatoire. Elle est profondément réduite chez les patients présentant des voies respiratoires obstruées (par exemple l'asthme) et chez ceux présentant une compliance pulmonaire réduite (par exemple une fibrose pulmonaire).

Résumé

L'évaluation fonctionnelle de la ventilation peut être effectuée à l'aide d'une variété de tests. Ceux-ci comprennent la mesure de la capacité vitale, du VEMS, du débit expiratoire de pointe, des courbes débit-volume et de la ventilation maximale volontaire. L'atteinte des petites voies aériennes peut être évaluée en mesurant le volume de fermeture.

Liste des termes et concepts clés

Mécanique ventilatoire

- La cavité thoracique est un grand compartiment étanche au gaz formé par la cage thoracique, les muscles intercostaux et le diaphragme. C'est une partie intégrante du système respiratoire.
- Le mouvement de l'air entrant et sortant des poumons se produit en réponse aux changements de dimensions du thorax résultant de l'activité des muscles de la respiration.
- À mesure que le diaphragme descend et que les muscles intercostaux externes se contractent, le thorax se dilate et la pression dans les alvéoles est inférieure à celle de l'atmosphère. Cela fait entrer de l'air dans les poumons. Le processus est inversé à l'expiration.
- Au cours de l'expiration, la pression alvéolaire est supérieure à celle de l'atmosphère.
- La pression transpulmonaire est la différence entre la pression alvéolaire et la pression intrapleurale. C'est la pression nécessaire pour maintenir gonflés les poumons.
- L'inspiration est un processus actif, mais l'expiration est essentiellement passive et est due à la rétraction élastique des poumons et de la paroi thoracique.

Travail ventilatoire

- La pression totale requise pour gonfler le thorax est la pression requise pour étirer les éléments élastiques du thorax, plus la pression requise pour vaincre la résistance des voies aériennes. La majeure partie de la résistance à la circulation de l'air se situe dans les voies aériennes supérieures.
- Le travail ventilatoire est égal à la variation de pression multipliée par la variation de volume.
- La compliance du système respiratoire est une mesure de la facilité avec laquelle le thorax peut être distendu et les poumons gonflés.
- Les maladies qui réduisent la compliance respiratoire augmentent le travail ventilatoire.
- La compliance respiratoire est déterminée à la fois par l'élasticité du thorax et par la tension superficielle de l'interface air-liquide des alvéoles.
- La tension de surface est inférieure à celle de l'eau grâce au surfactant pulmonaire sécrété par les cellules alvéolaires de type II.
- La présence de surfactant pulmonaire dans les alvéoles réduit considérablement le travail ventilatoire.
- L'évaluation fonctionnelle de la ventilation peut être réalisée à l'aide d'une variété de tests, y compris la mesure de la capacité vitale, du VEMS et du débit expiratoire de pointe (DEP).

https://www.univers-medecine.com

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Lectures recommandées

Badier, M., 2013. Vademecum d'explorations fonctionnelles respiratoires. De Boeck Université, Bruxelles.

Dejours, P., 1966. Respiration. Chapter 5, Oxford University Press, New York.

Ganong, W.F., 2012. Physiologie médicale, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Lumb, A.B., 2017. Nunn's applied respiratory physiology, 8th edn. Churchill-Livingstone, London. Chapters 2, 3.

Silbernagl, S., 2015. Atlas de poche de physiopathologie, 3e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.

West, J.-B., Luks, A.M., 2017. Physiologie respiratoire. L'essentiel. Maloine, Paris.

Widmaier, E.P., 2013. Physiologie humaine Vander, 6e éd. Maloine, Paris.

Articles de revue

Bossé, Y., Riesenfeld, E.P., Paré, P.D., Irvin, C.G., 2010. It's not all smooth muscle : Non-smooth-muscle elements in control of resistance to airflow. Annual Review of Physiology **72**, 437–462.

Perez-Gil, J., Weaver, T.E., 2010. Pulmonary surfactant pathophysiology : Current models and open questions. Physiology **25**, 132–141.

Polla, B., D'Antona, G., Bottinelli, R., Reggiani, C., 2004. Respiratory muscle fibres : specialisation and plasticity. Thorax **59**, 808–817.

Widdicombe, J.H., Wine, J.J., 2015. Airway gland structure and function. Physiological Review **95**, 1241–1319.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 34

Ventilation alvéolaire et échanges gazeux entre les alvéoles et le sang

Sommaire

34.1 Introduction 551
34.2 Ventilation alvéolaire et espace mort 551
34.3 La ventilation alvéolaire n'est pas uniforme dans l'ensemble des poumons 553
34.4 Circulations bronchique et pulmonaire 554
34.5 Adéquation entre flux sanguin pulmonaire et ventilation alvéolaire 556
34.6 Les échanges gazeux à travers la membrane alvéolaire se font par le processus physique de diffusion 557
34.7 Échanges de liquides dans les poumons 559
34.8 Fonctions métaboliques de la circulation pulmonaire 559
34.9 Modifications de la fonction respiratoire avec l'âge 559

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- La ventilation alvéolaire et l'espace mort
- La non-uniformité de la ventilation alvéolaire et ses causes
- Les échanges de gaz dans les alvéoles
- Les circulations bronchique et pulmonaire
- Les facteurs qui déterminent le rapport entre la ventilation et la perfusion dans les différentes parties du poumon
- Les échanges de liquide dans les poumons
- Le rôle métabolique des poumons

34.1 Introduction

La fonction principale du système respiratoire est de fournir de l'oxygène aux cellules du corps pour générer de l'énergie métabolique et éliminer le dioxyde de carbone produit par le métabolisme oxydatif. Pour ce faire, il doit pouvoir transporter ces deux gaz vers les tissus et à partir d'eux et les échanger avec l'air atmosphérique. Ce chapitre concerne principalement les échanges de gaz dans les alvéoles et l'adaptation du débit sanguin à la disponibilité de l'oxygène (relation ventilation-perfusion). Le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone par le sang est abordé au chapitre 25.

34.2 Ventilation alvéolaire et espace mort

D'une manière générale, le système respiratoire peut être considéré comme composé de deux parties : les voies aériennes conductrices et la zone d'échange de gaz. En divisant le système respiratoire de cette manière, il devient évident que tout l'air atmosphérique pris au cours d'une inspiration n'atteint pas la surface alvéolaire, car une partie de cet air occupe les voies aériennes reliant l'atmosphère à la surface respiratoire au fond des poumons. Cet air ne participe pas aux échanges gazeux et est appelé **espace mort**. La fraction restante du volume courant pénètre dans les alvéoles. Ainsi :

Volume courant = espace mort + volume d'air entrant dans les alvéoles

ou :

$$V_T = V_D + V_A$$

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

où V_T est le volume courant, V_D est le volume de l'espace mort, et V_A est le volume d'air entrant dans les alvéoles – noter que les indices T et D couramment utilisés viennent de l'anglais *tidal* (courant) et *dead* (mort) (NdT).

Puisque tout l'air qui pénètre dans les alvéoles ne participe pas aux échanges gazeux, on distingue deux types d'espace mort :

1. l'**espace mort anatomique**, c'est-à-dire le volume d'air inhalé lors d'une inspiration qui ne se mélange pas à l'air dans les alvéoles ;
2. l'**espace mort physiologique**, c'est-à-dire le volume d'air inhalé lors d'une inspiration qui ne participe pas aux échanges gazeux.

Comme avec d'autres volumes pulmonaires, tels que la capacité vitale, les espaces morts anatomiques et physiologiques dépendent de la taille du corps ainsi que de l'âge et du sexe de l'individu. Chez un jeune en bonne santé, les espaces morts anatomique et physiologique sont à peu près identiques : environ 150 ml pour un volume courant de 500 ml. Cependant, dans certaines maladies pulmonaires telles que l'emphysème, l'espace mort physiologique peut largement dépasser l'espace mort anatomique (voir paragraphe 36.3).

L'espace mort anatomique peut être mesuré d'une manière similaire au volume de fermeture. On demande au sujet de respirer de l'oxygène pur et de le retenir une seconde avant de l'exhaler. Par cette simple manœuvre, le gaz contenu dans les voies respiratoires a une composition différente de celui des alvéoles. Le gaz dans les voies de conduction est de l'oxygène pur, tandis que celui dans les alvéoles contient également de l'azote. Pour déterminer l'espace mort, il est demandé au sujet d'expirer pendant que la teneur en azote et le volume de gaz expiré sont mesurés en permanence (figure 34.1). Les voies aériennes contiennent de l'oxygène pur et ce volume doit d'abord être évacué avant que le gaz alvéolaire soit expiré. Ainsi, le niveau d'azote augmentera de zéro pour atteindre une valeur de plateau, qui correspond à celle des alvéoles. L'espace mort anatomique est pris comme le volume exhalé entre le début de l'expiration et le point médian entre le niveau zéro et la valeur du plateau (figure 34.1).

L'espace mort physiologique est égal au volume des voies aériennes non respiratoires plus le volume d'air qui pénètre dans les alvéoles qui ne sont pas perfusées avec du sang, car ces alvéoles ne peuvent pas participer aux échanges gazeux. L'espace mort physiologique peut être estimé en mesurant la teneur en dioxyde de carbone du gaz expiré et alvéolaire à l'aide de l'**équation de Bohr** (encadré 34.1).

La quantité d'air absorbée lors de chaque respiration (le volume courant V_T) multipliée par la fréquence respiratoire (f) est appelée ventilation minute ($\dot{V}_E$).

$$\dot{V}_E = f \times V_T$$

La fraction de la ventilation minute qui ventile les alvéoles est appelée ventilation alvéolaire ($\dot{V}_A$). Ainsi :

$$f.V_T = f.V_D + f.V_A$$

ou

$$\dot{V}_E = \dot{V}_D + \dot{V}_A$$

où $\dot{V}_D$ est la ventilation de l'espace mort. Noter que les points sur les volumes indiquent un débit en litres par minute.

Dans le cas d'un sujet respirant un volume courant de 0,5 litre, 12 fois par minute,

$$\dot{V}_E = 12 \times 0{,}5 = 6 \text{ litres par minute}$$

Si l'espace mort est de 150 ml, la ventilation alvéolaire est :

$$12 \times (0{,}50 - 0{,}15) = 12 \times 0{,}35 = 4{,}2 \text{ litres par minute}$$

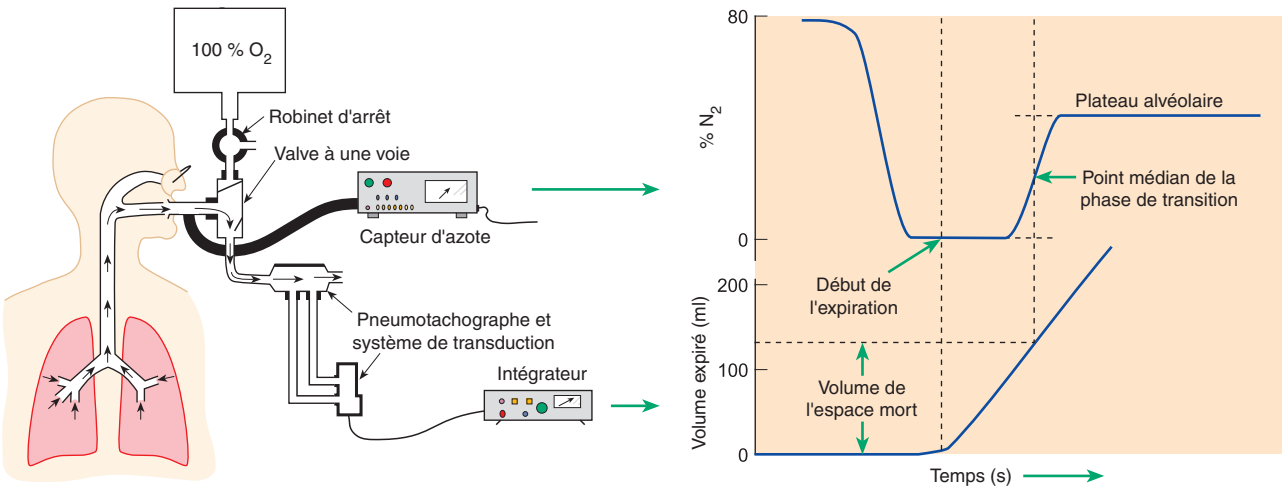


Figure 34.1 Méthode de Fowler pour la détermination de l'espace mort anatomique. On demande au sujet de prendre une inspiration d'oxygène pur puis d'expirer. La concentration d'azote dans le gaz expiré est mesurée en continu et passe de zéro à une valeur de plateau. Le volume expiré au point médian de la transition entre oxygène pur et gaz alvéolaire est pris comme le volume de l'espace mort.

Encadré 34.1 Dérivation de l'équation de Bohr pour calculer l'espace mort physiologique

Tout le CO_2 présent dans le gaz expiré provient des alvéoles. La quantité de CO_2 dans tout volume de gaz est simplement la fraction de CO_2 dans l'échantillon (F) multipliée par le volume. Puisque le volume de gaz expiré (V_E) est la somme du gaz déplacé de l'espace mort (V_D) et du gaz expulsé des alvéoles (V_A),

$$V_E = V_D + V_A \quad [1]$$

et

$$F_E.V_E = F_D.V_D + F_A.V_A \quad [2]$$

Sachant qu'il n'y a pas de CO_2 dans l'espace mort (car il est rempli d'air atmosphérique qui a une teneur en CO_2 négligeable), $F_D = 0$ et l'équation 2 devient

$$F_E.V_E = F_A.V_A \quad [3]$$

qui peut être reformulé ainsi

$$V_A = \frac{V_E.F_E}{F_A} \quad [3a]$$

Mais, puisque $V_A = V_E - V_D$ (équation 1), alors

$$V_E - V_D = \frac{V_E.F_E}{F_A} \quad [4]$$

qui peut être réécrit sous la forme de l'équation de Bohr :

$$V_D = V_E\left(1 - \frac{F_E}{F_A}\right) \quad [4a]$$

L'espace mort physiologique peut donc être calculé à partir du volume et de la fraction en CO_2 du gaz expiré et de la fraction de CO_2 dans le gaz alvéolaire.

Le volume et la fraction en CO_2 de l'air expiré peuvent être facilement mesurés, et un échantillon de gaz alvéolaire peut être obtenu en demandant à un sujet d'expirer complètement à travers un long tube mince. La dernière partie du volume expiré aura la même composition que le gaz alvéolaire. Ce gaz peut être échantillonné et sa fraction FCO_2 déterminée, qui constitue la fraction moyenne en CO_2 pour le gaz alvéolaire. Une mesure plus précise de FCO_2 de l'air alvéolaire peut être obtenue en mesurant la PCO_2 du sang artériel.

Un exemple pratique

Si les pourcentages de CO_2 dans les gaz expiré et alvéolaire sont de 3,6 % et 5,2 % et que le volume courant est de 500 ml, quel est l'espace mort physiologique ?

Utilisant l'équation de Bohr :

$$\begin{aligned} V_D &= 500 \times (1 - (3,,6 \div 5,,2)) \\ &= 500 \times (1 - 0,69) \\ &= 155 \text{ml} \end{aligned}$$

De fait, il apparaît que seulement environ 70 % (4,2 ÷ 6) de l'air prélevé pendant la respiration normale ventilent les alvéoles.

34.3 La ventilation alvéolaire n'est pas uniforme dans l'ensemble des poumons

La ventilation pulmonaire est la variation de volume par rapport au volume de repos pendant un seul cycle respiratoire ; plus la variation relative de volume est importante, plus la ventilation est importante. Des mesures avec des gaz traceurs montrent que l'air inspiré n'est pas distribué uniformément dans toutes les parties du poumon. Le mode de ventilation dépend de la posture (c'est-à-dire si le sujet est debout ou couché), de la vitesse d'inspiration et de la quantité d'air inspiré. Chez un sujet debout, lors d'une inspiration lente après une expiration normale, la base de chaque poumon est ventilée environ 50 % de plus que l'apex (figure 34.2). Si le sujet inspire après une expiration forcée jusqu'au volume résiduel, la base du poumon est ventilée près de 3 fois plus que l'apex. Cette différence est réduite si le sujet se couche. Jusqu'à récemment, la variation de la ventilation était attribuée à l'influence de la gravité sur le parenchyme pulmonaire. Cependant, des mesures récentes sur des astronautes pendant un vol spatial ont montré qu'une certaine hétérogénéité de la ventilation persiste en apesanteur.

Quelles sont les causes de cette hétérogénéité de la ventilation pulmonaire ? Premièrement, pendant l'inspiration, le volume de la partie inférieure du thorax augmente beaucoup plus que celui de la partie supérieure. Cela se produit parce que les côtes inférieures sont plus incurvées et plus mobiles que les côtes supérieures, de sorte que cette partie du thorax se dilate relativement plus que le sommet. Deuxièmement, la descente du diaphragme élargit davantage les lobes inférieurs des poumons que les lobes supérieurs, qui sont attachés aux bronches principales. (Les bronches sont beaucoup moins facilement étirées que le parenchyme pulmonaire.) Troisièmement, la compliance du poumon n'est pas uniforme. Le tissu pulmonaire périphérique est plus souple que le tissu plus profond, qui est attaché aux voies aériennes plus rigides. Quatrièmement, l'effet de la gravité sur les poumons entraîne une diminution progressive de la pression intrapleurale de l'apex vers la base du thorax. La pression alvéolaire étant égale à celle de l'atmosphère lorsque les voies respiratoires sont ouvertes, il n'y a pas de flux d'air, et la pression transpulmonaire est plus faible dans les régions inférieures des poumons que dans les régions supérieures.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

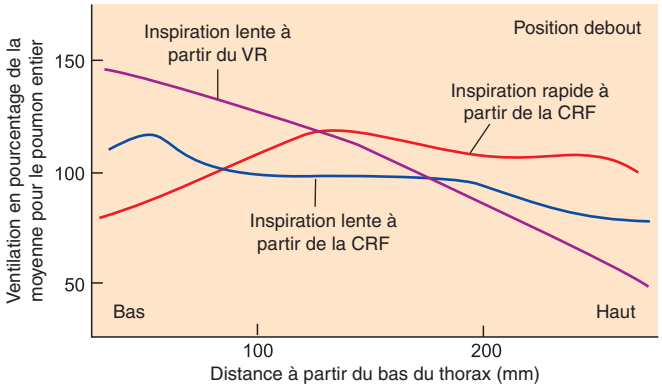


Figure 34.2 La distribution de la ventilation dans le poumon humain normal, en position verticale. Les données montrent la distribution suite à une inspiration lente suivant une expiration normale (CRF ; courbe bleue), une inspiration rapide après une expiration normale (courbe rouge) et une inspiration lente à partir du volume résiduel (courbe mauve). Dans tous les cas, la ventilation est hétérogène. Lors d'une inspiration lente, elle est plus grande à la base qu'à l'apex du poumon. Lors d'une inspiration rapide, l'apex est mieux ventilé que la base. Lorsque le sujet est en décubitus dorsal, un modèle similaire est observé, bien que la différence de ventilation entre l'apex et la base soit plus faible.

Les régions inférieures sont donc un peu moins gonflées à la CRF et augmentent de volume pendant l'inspiration. La combinaison de ces quatre facteurs entraîne une inégalité de ventilation entre des régions différentes du poumon.

Résumé

L'espace mort anatomique est le volume d'air pris lors d'une inspiration qui ne se mélange pas à l'air dans les alvéoles, tandis que l'espace mort physiologique est le volume d'air capté lors d'une inspiration qui ne participe pas aux échanges gazeux. Chez les sujets sains, les espaces morts physiologique et anatomique sont très similaires. Dans certaines maladies, l'espace mort physiologique peut dépasser largement l'espace mort anatomique.

La ventilation minute est égale au volume courant multiplié par la fréquence respiratoire. La ventilation alvéolaire est le volume d'air entrant dans les alvéoles par minute. Chez les sujets debout, la ventilation pulmonaire n'est pas uniforme : elle est un peu plus grande à la base qu'au sommet. Cette différence est réduite en position couchée.

34.4 Circulations bronchique et pulmonaire

Les poumons reçoivent du sang provenant de deux sources : la circulation bronchique et la circulation pulmonaire (figure 34.3).

Circulation bronchique

Les artères bronchiques proviennent de la crosse aortique, de l'aorte thoracique ou de leurs branches (principalement les artères intercostales). Ces artères fournissent du sang oxygéné au muscle lisse des principales voies aériennes (trachée, bronches et bronchioles

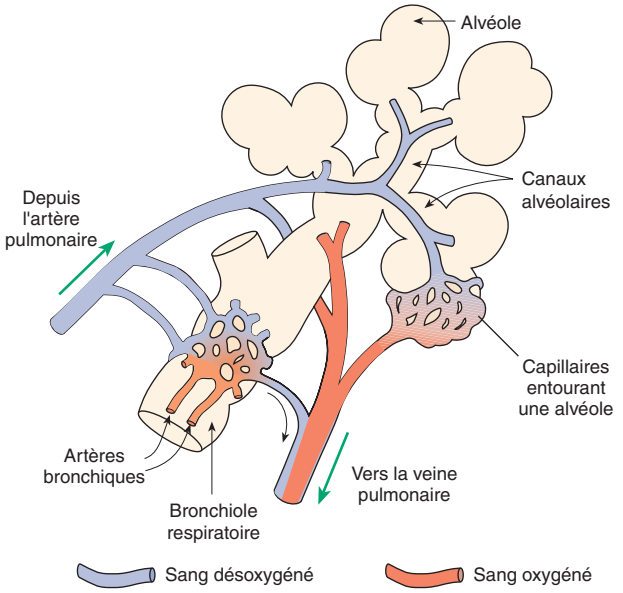


Figure 34.3 Schéma montrant la disposition des circulations pulmonaire et bronchique en relation avec les alvéoles. Noter que la circulation bronchique n'alimente pas les alvéoles mais se déverse dans les veines pulmonaires après avoir contourné les alvéoles. (Remerciements au Pr M. De Burgh-Daly.)

jusqu'aux bronchioles respiratoires), aux nerfs intrapulmonaires, aux ganglions nerveux et au tissu pulmonaire interstitiel. Le sang drainant les voies aériennes est désoxygéné. Le sang des voies aériennes supérieures (jusqu'aux bronches du second ordre) s'écoule dans l'atrium droit du côté droit par les veines bronchiques. Le retour veineux des dernières générations de voies aériennes se déverse dans les veines pulmonaires, où il se mélange avec le sang oxygéné des alvéoles. La circulation bronchique ne représente normalement qu'une très petite partie du débit fourni par le ventricule gauche (environ 2 %), mais dans certaines maladies rares, elle peut atteindre 20 %.

Circulation pulmonaire

La débit sanguin sortant du ventricule droit passe dans l'artère pulmonaire, qui se ramifie ensuite pour alimenter chaque lobe pulmonaire. Les artères pulmonaires se ramifient le long de l'arbre bronchique jusqu'à ce qu'elles atteignent les bronchioles respiratoires. Elles forment alors un réseau capillaire dense pour alimenter une vaste zone d'échange gazeux dont l'étendue est similaire à celle de la surface alvéolaire, comme le montre la figure 34.3 (voir également figure 32.6). Les capillaires se drainent dans les veinules pulmonaires, qui naissent dans le septum des alvéoles. Les petites veines se rejoignent pour former des veines plus grandes disposées par segment. Enfin, deux grandes veines pulmonaires sortent de chaque poumon pour se vider dans l'atrium gauche.

Le débit sanguin pulmonaire et sa régulation

Le débit du ventricule droit est pratiquement égal à celui du ventricule gauche de sorte que, au repos, environ 5 litres de sang passent dans les vaisseaux pulmonaires chaque minute. Comme les capillaires pulmonaires ne contiennent qu'environ 100 ml de sang et

que le volume d'éjection systolique est d'environ 70 ml (voir chapitre 27), une grande partie du sang dans le lit capillaire pulmonaire est remplacée à chaque battement du cœur.

Les artérioles pulmonaires ne semblent pas être soumises à une régulation autonome significative. Au lieu de cela, le calibre des petits vaisseaux est contrôlé par la PO_2 et la PCO_2 alvéolaires. Dans les zones du poumon présentant une hypoxie (PO_2 faible) ou une hypercapnie (PCO_2 élevée), les artérioles se contractent et le sang est dévié vers les zones bien oxygénées. Cette réponse est à l'opposé de celle observée dans les autres lits vasculaires (où une faible PO_2 provoque une dilatation des artérioles) et n'est pas supprimée par la section des nerfs autonomes. Il s'agit donc d'une réponse locale.

Le flux sanguin est plus grand à la base qu'au sommet des poumons, en position debout

Comme dans les autres lits vasculaires, le débit sanguin dans les poumons est déterminé par la pression de perfusion et la résistance vasculaire. Par rapport à la circulation systémique, cependant, les pressions dans les artères pulmonaires sont plutôt faibles, les pressions systolique et diastolique étant respectivement d'environ 3,3 et 1,0 kPa (environ 25/8 mmHg). Comme une colonne de sang de 1 cm de haut exerce une pression d'environ 0,1 kPa, la pression dans l'artère pulmonaire pendant la systole est suffisante pour supporter une colonne de sang de 33 cm de hauteur. Au cours de la diastole, cependant, la pression est suffisante pour supporter une colonne de seulement 10 cm de hauteur. En conséquence, les différences de pressions hydrostatiques du sang dans diverses parties de la circulation pulmonaire exercent une influence considérable sur la distribution du débit sanguin pulmonaire lorsque le corps est en position debout. De plus, les pressions dans la circulation pulmonaire étant faibles, la pression du gaz dans les alvéoles a un effet marqué sur la résistance vasculaire et donc sur le débit sanguin. Ainsi, le flux de sang vers chaque partie du poumon est déterminé par trois pressions :

1. la pression hydrostatique dans les artères pulmonaires des différentes parties des poumons ;
2. la pression dans les veines pulmonaires ;
3. la pression du gaz dans les alvéoles.

En position debout, la base du poumon se situe au-dessous de l'origine de l'artère pulmonaire et la pression hydrostatique du sang s'ajoute à la pression dans l'artère pulmonaire principale. Au-dessus de l'origine de l'artère pulmonaire, la pression diminue jusqu'à l'apex du poumon, situé à environ 15 cm de l'artère pulmonaire. Le sang ne circule que pendant la systole et non pendant la diastole. L'influence de ces pressions sur la distribution du flux sanguin dans le poumon droit est illustrée à la figure 34.4.

Pour simplifier, nous supposerons que la pression dans les veines pulmonaires (P_v) est égale à celle de l'atmosphère (prise égale à zéro par convention), de sorte que la pression de perfusion sera égale à la pression dans les artères pulmonaires (P_a).

- À l'apex du poumon, la pression alvéolaire (P_A) est similaire à celle de la pression dans les branches des artères pulmonaires (P_a). Les capillaires pulmonaires sont relativement comprimés et la résistance vasculaire est élevée. Par conséquent, le débit sanguin est faible (zone 1 de la figure 34.4). En effet, si la pression artérielle tombe en dessous de la pression alvéolaire, les capillaires seront collabés (puisque $P_A > P_a$) et il n'y aura pas de flux sanguin. Cela peut arriver pendant la diastole.
- Dans la zone médiane (zone 2 de la figure 34.4), la pression dans les artères pulmonaires est plus élevée et dépasse la pression alvéolaire, de sorte que le débit sanguin augmente progressivement plus on descend dans cette zone.

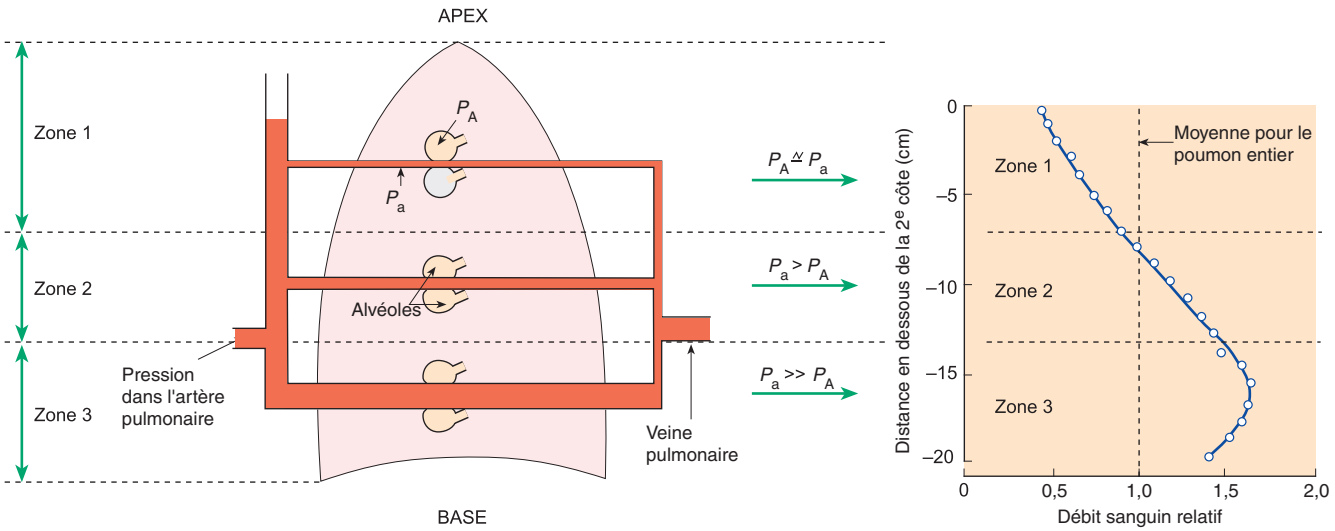


Figure 34.4 Influence des pressions hydrostatique et alvéolaire sur la distribution du flux sanguin dans le poumon, en position debout. Le débit sanguin dépend de la pression de perfusion (ici supposée proportionnelle à la pression dans les artères pulmonaires P_a pour simplifier) et de la résistance vasculaire. Lorsque la pression de perfusion est faible et similaire à la pression alvéolaire (P_A), les vaisseaux pulmonaires sont partiellement comprimés, la résistance vasculaire augmente (zone 1) et le débit sanguin est d'autant plus faible. Lorsque la pression de perfusion dépasse la pression alvéolaire P_A, la résistance vasculaire est faible et le débit sanguin élevé (zone 3). La zone 2 montre la transition entre la zone 1 et la zone 3 en fonction de la distance sous la 2e côte.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- À la base du poumon (zone 3 sur la figure 34.4), la pression artérielle dépasse de beaucoup la pression alvéolaire et les vaisseaux pulmonaires sont complètement ouverts. Le débit sanguin est relativement élevé.

Il est important de comprendre que la variation régionale du débit sanguin est principalement due à l'effet de la gravité. Elle disparaît lorsque le sujet se couche, car la différence de pression antéropostérieure est beaucoup plus faible. De plus, lorsque la gravité est réduite lors de vols spatiaux simulés dans un avion, le débit sanguin apical augmente.

Lorsque le débit cardiaque augmente, la résistance vasculaire pulmonaire diminue

Comme dans les autres lits vasculaires, le débit sanguin dans les poumons dépend de la pression de perfusion et de la résistance vasculaire. Pendant l'exercice, le débit cardiaque augmente considérablement, mais la pression dans les artères pulmonaires n'augmente que légèrement. Par exemple, si le débit cardiaque est multiplié par trois, la pression moyenne dans l'artère pulmonaire augmente de moins de 1 kPa (environ 7,5 mmHg). Étant donné que pression = débit × résistance, la faible augmentation de pression associée à la forte augmentation du débit indique que la résistance des vaisseaux pulmonaires doit diminuer quand le débit cardiaque augmente.

Cette diminution de la résistance du système vasculaire pulmonaire n'est pas due à un réflexe autonome ou aux hormones circulantes, mais semble être une réponse passive à la pression de perfusion accrue. Deux mécanismes seraient responsables : le recrutement de vaisseaux supplémentaires et la distension des vaisseaux déjà ouverts.

Le recrutement passif des vaisseaux pulmonaires est possible car beaucoup sont fermés aux valeurs de pression de repos dans les artères pulmonaires. Cela se produit parce que la pression du gaz dans les alvéoles agit directement sur les parois des capillaires pulmonaires, ce qui tend à les collaber, comme on l'a vu plus haut dans ce chapitre. Au fur et à mesure que le débit cardiaque augmente pendant l'exercice, la pression dans les vaisseaux pulmonaires dépasse celle des alvéoles, ce qui entraîne le recrutement d'un plus grand nombre de capillaires. De plus, la distribution du flux sanguin vers les différentes parties des poumons devient plus uniforme.

Résumé

Les poumons sont perfusés via les circulations bronchique et pulmonaire. La circulation bronchique fait partie de la circulation systémique et fournit du sang oxygéné à la trachée, aux bronches et aux bronchioles jusqu'aux bronchioles respiratoires.

La circulation pulmonaire est assurée par le ventricule droit et participe aux échanges gazeux. Les pressions dans l'artère pulmonaire sont d'environ 25/8 mmHg (3,3/1,0 kPa), très inférieures à celles dans l'aorte. En conséquence, les effets de la gravité sur le débit sanguin pulmonaire sont très importants et, en position verticale, il existe une variation considérable du flux sanguin dans le poumon, la base du poumon étant relativement bien perfusée par rapport à l'apex.

34.5 Adéquation entre flux sanguin pulmonaire et ventilation alvéolaire

En position verticale, la ventilation et la perfusion diminuent de la base vers l'apex du poumon. Étant donné que le débit sanguin local chute plus rapidement que la ventilation, le rapport entre la ventilation alvéolaire et le débit sanguin (rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$) augmente. Puisque la ventilation du poumon sert à favoriser les échanges gazeux entre le sang et le gaz alvéolaire, cette variation a une signification physiologique considérable. Pour les poumons dans leur ensemble, la ventilation alvéolaire est d'environ 4,2 $l.min^{-1}$ tandis que le débit cardiaque au repos est d'environ 5,0 $l.min^{-1}$, de sorte que la valeur moyenne du rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ est de 4,2 ÷ 5,0 = 0,84. La base du poumon est relativement bien perfusée et ventilée, et les estimations suggèrent un rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ d'environ 0,6. Le rapport augmente lentement en s'éloignant de la base (mesurée par le numéro de côtes de la figure 34.5). À peu près aux deux tiers, le rapport est proche de 1, ce qui est théoriquement parfait. Au-dessus de cela, le rapport augmente fortement, atteignant une valeur d'environ 3 dans l'apex. Ce sont des valeurs moyennes pour les différents segments du poumon, mais elles ne sont pas constantes. À l'exercice, par exemple, la ventilation à la base des poumons augmente beaucoup plus que le flux sanguin, tandis qu'au sommet des poumons, le débit sanguin augmente plus que la ventilation et que le rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ devient plus uniforme (voir chapitre 38).

Le rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ peut varier considérablement, de l'infini (alvéoles ventilées non perfusées) à zéro (quand du sang passe dans les poumons sans entrer en contact avec le gaz alvéolaire). En fait, il convient de distinguer trois situations :

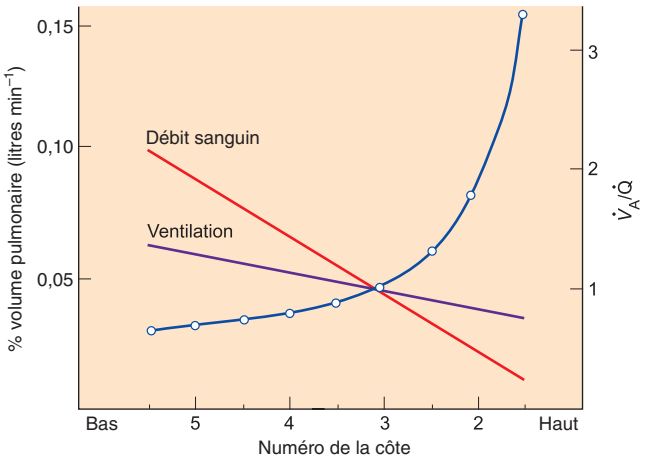


Figure 34.5 Distribution de la ventilation, du débit sanguin et du rapport ventilation-perfusion dans le poumon normal d'un individu au repos en position debout. Des lignes droites ont été tracées en suivant les données de ventilation et de débit sanguin (données présentées dans les figures 34.2 et 34.4). Noter que le rapport ventilation-perfusion augmente d'abord lentement, puis rapidement du bas vers le haut du poumon. (D'après la figure 19 de J.B. West *Ventilation/blood flow and gas exchange*, Blackwell Science, Oxford.)

1. Alvéoles bien ventilées et bien perfusées ($\dot{V}_A/\dot{Q} \approx 1$). Dans cette situation, le sang s'équilibre avec le gaz alvéolaire et devient artérialisé (c'est-à-dire qu'il présente une PO_2 et une PCO_2 du sang artériel). C'est l'adéquation optimale entre la ventilation et la perfusion.
2. Alvéoles mal ventilées et bien perfusées ($\dot{V}_A/\dot{Q} << 1$). Dans ce cas, la PO_2 et la PCO_2 alvéolaires auront tendance à s'équilibrer avec le sang. En conséquence, la PO_2 sera inférieure à la normale mais la PCO_2 sera proche de la normale. Le niveau de cet équilibre dépend évidemment de la valeur de la ventilation alvéolaire, mais lorsque celle-ci est nulle, le gaz alvéolaire a les mêmes PO_2 et PCO_2 que le sang veineux mêlé.
3. Alvéoles bien ventilées et mal perfusées ($\dot{V}_A/\dot{Q} >> 1$). Dans ce cas, le sang sortant des alvéoles a une PCO_2 faible car le gradient de pression favorise le passage de CO_2 du sang vers les alvéoles. Cependant, alors que le sang est complètement oxygéné, le *contenu en oxygène* du sang n'est pas significativement supérieur à la normale, car l'hémoglobine est complètement saturée.

La baisse de la PO_2 du sang à la sortie des parties mal ventilées des poumons n'est pas compensée par la bonne oxygénation du sang provenant des parties surventilées. Cette situation se produit parce que le contenu en oxygène du sang des alvéoles surventilées n'est pas significativement plus élevé que celui provenant des alvéoles normalement ventilées, tandis que celui des zones mal ventilées est sensiblement inférieur à la normale. Ainsi, lorsque le sang des régions bien ventilées et mal ventilées se mélange dans le côté gauche du cœur, le contenu en oxygène des deux flux de sang est moyenné, mais la PO_2 du sang artériel mélangé est inférieure à la moyenne en raison de la forme de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (voir figure 25.11). Ainsi, le rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ dans les différentes parties des poumons est le principal facteur qui détermine la PO_2 du sang artériel, et non le rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ moyen pour l'ensemble des poumons.

Le mélange de sang veineux avec du sang oxygéné est appelé **effet shunt** ou admission veineuse. Il se produit naturellement lorsque le sang provenant de la circulation bronchique s'écoule dans les veines pulmonaires. Lorsque le sang veineux court-circuite complètement les poumons, on parle de shunt droit-gauche ; cela est fréquemment observé dans les maladies cardiaques congénitales où le sang désoxygéné du côté droit du cœur se mélange au sang oxygéné des veines pulmonaires. Dans le cas où le sang des alvéoles mal ventilées se mélange en quantités significatives avec le sang artérialisé des alvéoles bien ventilées, un shunt droit-gauche réduit la PO_2 et le contenu en oxygène du sang atteignant la circulation systémique. L'encadré 34.2 montre comment calculer l'amplitude du shunt.

L'inadéquation du rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ et l'effet shunt ont pour effet d'abaisser la PO_2 artérielle en dessous de la PO_2 alvéolaire. Cette **différence alvéolo-artérielle en PO_2** (différence A-a) ne dépasse normalement pas 2 kPa (15 mmHg) chez les jeunes adultes en bonne santé, bien qu'elle augmente avec l'âge (voir paragraphe 34.9). Toute maladie pulmonaire causant un déséquilibre dans le rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ou augmentant le shunt augmente la différence alvéolo-artérielle en PO_2.

Résumé

Le rapport entre la ventilation alvéolaire et le débit sanguin ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) est une mesure importante de la fonction respiratoire. En position debout, la ventilation des alvéoles et leur perfusion diminuent de la base jusqu'au sommet du poumon, avec des effets significatifs sur le rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$. La valeur du $\dot{V}_A/\dot{Q}$ est d'environ 0,6 à la base du poumon, atteignant une valeur de 1,0 environ aux deux tiers de la distance entre la base et l'apex (adéquation ventilation/perfusion théoriquement parfaite) avant d'augmenter rapidement jusqu'à une valeur d'environ 3,0 à l'apex. Le sang complètement oxygéné sortant des parties du poumon bien ventilées ne peut pas compenser la faible teneur en PO_2 du sang sortant des régions mal ventilées, avec pour résultat une PO_2 du sang artériel légèrement inférieure à celle des alvéoles. Dans certaines maladies pulmonaires, la différence peut être considérable. Le mélange de sang veineux avec du sang oxygéné est appelé admission veineuse ou shunt.

34.6 Les échanges gazeux à travers la membrane alvéolaire se font par le processus physique de diffusion

Au fur et à mesure que l'air inspiré traverse les voies aériennes, sa vitesse diminue fortement à chaque génération de voies aériennes jusqu'à ce qu'il atteigne les alvéoles où il s'équilibre par simple diffusion avec le gaz déjà présent dans les alvéoles. Le flux de diffusion à travers les membranes alvéolaires est régi par la loi de diffusion de Fick (voir encadré 31.1). Pour pouvoir oxygéner le sang, une molécule d'O_2 doit d'abord se dissoudre dans la couche aqueuse recouvrant l'épithélium alvéolaire. Elle diffuse ensuite à travers les membranes minces qui séparent les espaces alvéolaires du sang avant de se combiner avec l'hémoglobine dans les globules rouges. Quand un sujet est au repos, le sang met environ 1 seconde à traverser les capillaires pulmonaires, mais lors d'un exercice intense, il peut ne prendre que 0,3 seconde. Malgré le peu de temps disponible, chez les sujets sains, la diffusion est si efficace que le sang s'équilibre totalement avec le gaz alvéolaire pendant son trajet dans les capillaires pulmonaires.

La capacité des poumons d'assurer l'équilibre entre le sang des capillaires pulmonaires et le gaz alvéolaire est mesurée par sa ***capacité de diffusion*** (parfois appelée ***facteur de transfert***), définie comme le volume de gaz diffusant par seconde à travers les membranes alvéolaires pour une différence de pression d'un kPa. La définition formelle est donnée par l'équation suivante :

$$D_{LX} = \frac{V_X}{(P_{AX} - P_{CX})}$$

où D_{LX} est la capacité de diffusion d'un gaz X ($ml.min^{-1}.kPa^{-1}$), V_X le volume de gaz diffusant entre les alvéoles et le sang, P_{AX} la pression partielle du gaz dans l'alvéole, et P_{CX} la pression partielle moyenne du gaz dans les capillaires pulmonaires.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

1 2 3 Encadré 34.2 Le calcul du shunt

Alors que les poumons sont très efficaces pour oxygéner le sang, même chez les sujets sains, il y a toujours une petite fraction du sang qui pénètre dans l'atrium gauche et qui n'est pas complètement oxygénée. Dans divers états pathologiques, cette fraction, appelée shunt pulmonaire, peut devenir très importante. En toutes situations, l'ajout de ce sang veineux (c'est-à-dire l'admission veineuse ou shunt) abaisse le contenu en oxygène du sang artériel. L'intensité de ce shunt peut être calculée à partir de l'équation suivante (**équation du shunt**) :

$$\frac{\dot{Q}_S}{\dot{Q}_T} = \frac{Cc_{o_2} - Ca_{o_2}}{Cc_{o_2} - C\bar{v}_{0_2}}$$

où Cco_2 est le contenu en oxygène du sang qui a traversé les capillaires des alvéoles ventilées, Cao_2 le contenu en oxygène du sang artériel, et $C\bar{v}_{o_2}$ le contenu en oxygène du sang veineux mêlé. Noter que ce calcul fournit une mesure du degré d'altération de la fonction d'oxygénation du sang par les poumons.

Chez les individus en bonne santé, une petite quantité de sang veineux se mélange avec le sang qui sort des capillaires pulmonaires avant d'atteindre le côté gauche du cœur. Ce sang veineux comprend le sang provenant de la circulation bronchique, qui contribue normalement à environ 1 %, et celui qui draine le muscle cardiaque via les veines thébésiennes, qui représente environ 0,3 %. Néanmoins, le shunt peut être considérable dans les maladies cardiaques congénitales et dans des états pathologiques tels que l'œdème pulmonaire et la pneumonie.

Un exemple pratique

L'hémoglobine totale d'un échantillon de sang est de 14 $g.dl^{-1}$. Le sang veineux mêlé du même sujet est saturé à 40 % d'oxygène, le sang artériel est saturé à 75 % et le sang qui sort des capillaires est saturé à 97 %. Ainsi, les contenus en oxygène sont de 7,6, 14,2 et 18,3 $mlO_2.dl^{-1}$. (Rappelons que chaque g d'hémoglobine fixe 1,34 ml d'O_2 et à 13,3 kPa, chaque 100 ml de sang contient 0,3 ml d'oxygène dissous.). La fraction du shunt est alors :

$$\frac{\dot{Q}_S}{\dot{Q}_T} = \frac{18{,}3 - 14{,}2}{18{,}3 - 7{,}6} = 0{,}38$$

Une autre façon de considérer le shunt consiste à se demander quelle proportion de sang veineux mêlé (x) serait nécessaire pour se mélanger avec du sang entièrement oxygéné afin de rendre compte du contenu en oxygène observé dans un échantillon de sang artériel.

$$Ca_{O_2} = Cc_{O_2} \times (1 - x) + \left(C\bar{v}_{O_2} \times x\right)$$

En utilisant les valeurs ci-dessus :

$$\begin{aligned} 14{,}2 &= 18{,}3 - 18{,}3x + 7{,}6x \\ &= 18{,}3 - 10{,}7x \\ 10{,}7x &= 18{,}3 - 14{,}2 = 4{,}1 \\ x &= 0{,}38 \end{aligned}$$

Ce qui donne la même valeur que la fraction de shunt calculée précédemment.

La valeur numérique de la capacité de diffusion dépend de la façon dont elle est mesurée. Elle est normalement estimée en demandant au sujet de respirer un mélange de gaz contenant une petite quantité de monoxyde de carbone. Comme ce gaz se lie fortement à l'hémoglobine, la pression partielle dans les capillaires alvéolaires chez les non-fumeurs est pratiquement nulle et l'équation de calcul de la capacité de diffusion devient:

$$D_{LCO} = \frac{V_{CO}}{P_{ACO}}$$

Chez les jeunes en bonne santé, la capacité de diffusion du monoxyde de carbone mesurée par la méthode de la respiration unique est en moyenne de 225 $ml.min^{-1}.kPa^{-1}$ (30 $ml.min^{-1}$ $mm.Hg^{-1}$) au repos. La capacité de diffusion de l'oxygène est égale à celle du monoxyde de carbone multipliée par 1,23.

La capacité de diffusion du CO_2 est environ 20 fois supérieure à celle de l'O_2, car il est beaucoup plus soluble dans les membranes alvéolaires. Néanmoins, la quantité globale de CO_2 diffusant entre le sang et le gaz alvéolaire est similaire à celle de l'O_2. C'est en partie parce que le gradient de pression du CO_2 est beaucoup plus faible (0,8 kPa ou 6 mmHg) et en partie parce que la majeure partie du CO_2 du sang est en combinaison chimique (sous forme de composés carbaminés et de bicarbonate).

La capacité de diffusion augmente avec la taille et le volume des poumons. (La capacité de diffusion dépend directement de la surface disponible pour l'échange de gaz, contrairement aux pressions partielles des gaz respiratoires.) Elle augmente de manière significative à l'exercice, lorsque des capillaires pulmonaires précédemment fermés s'ouvrent. Elle augmente également lorsqu'un sujet se met en position allongée. Ce changement est probablement dû à une distribution plus uniforme du débit sanguin pulmonaire. La capacité de diffusion diminue avec l'âge. Quand les membranes alvéolaires s'épaississent lors d'une maladie, comme l'emphysème ou la fibrose, ou si elles se remplissent de liquide (œdème pulmonaire), la capacité de diffusion est considérablement réduite.

Résumé

La capacité des poumons d'assurer l'équilibre entre le sang des capillaires pulmonaires et le gaz alvéolaire est mesurée par sa capacité de diffusion. La capacité de diffusion dépend directement de la surface de la zone disponible pour l'échange de gaz et augmente avec la taille d'un individu. Alors que la capacité de diffusion du dioxyde de carbone est environ 20 fois supérieure à celle de l'oxygène, le plus grand gradient de pression partielle pour l'oxygène garantit qu'à l'équilibre la quantité globale qui diffuse est similaire pour les deux gaz.

34.7 Échanges de liquides dans les poumons

Chez un sujet sain, les alvéoles ne contiennent aucun liquide. Qu'est-ce qui empêche la fuite de liquide des capillaires pulmonaires vers les alvéoles ? Comme pour les autres lits vasculaires, l'échange de liquide entre les capillaires et le liquide interstitiel est régi par les forces de Starling (voir encadré 31.3). La pression dans l'artère pulmonaire est faible : la pression moyenne n'est que d'environ 1,5 kPa (12 mmHg) et la pression dans les capillaires pulmonaires est encore plus faible, entre 0 et 2 kPa (0 à 15 mmHg) en fonction de la distance au-dessus du cœur. La pression interstitielle est d'environ 0,5 kPa (3,8 mmHg) inférieure à celle de l'atmosphère. Bien que la pression oncotique du plasma soit la même que celle de la circulation systémique (environ 3,6 kPa ou 27 mmHg), celle du liquide interstitiel pulmonaire est relativement élevée (environ 2,2 kPa ou 16 mmHg). Par conséquent, la pression nette de filtration est d'environ 1 kPa (environ 7,5 mmHg) dans la partie inférieure des poumons. Normalement, le liquide filtré est renvoyé dans la circulation par les vaisseaux lymphatiques pulmonaires. Le flux lymphatique pulmonaire est d'environ 10 $ml.h^{-1}$, empêchant du liquide de s'accumuler dans les alvéoles.

Comme la pression capillaire dans la partie supérieure des poumons est faible, il y a peu de formation de liquide dans cette partie du poumon. Cependant, les forces de Starling favorisent la filtration et ainsi une légère augmentation de la pression dans les capillaires pulmonaires entraîne une filtration plus importante de liquide. Si elle dépasse la capacité de drainage des vaisseaux lymphatiques, le liquide s'accumule dans l'interstitium, entraînant finalement un **œdème pulmonaire**. Cela se produit lors d'une insuffisance cardiaque gauche et est également une conséquence possible d'altérations mécaniques ou chimiques de la muqueuse des alvéoles. Le liquide s'accumule d'abord dans l'interstitium pulmonaire et les vaisseaux lymphatiques. Puis, au-delà d'une pression critique, le liquide pénètre dans les alvéoles elles-mêmes, les inondant et compromettant gravement leur capacité de participer aux échanges gazeux.

34.8 Fonctions métaboliques de la circulation pulmonaire

Tout le retour veineux de la circulation systémique passe par les poumons en direction du côté gauche du cœur. En conséquence, la circulation pulmonaire est idéalement située pour métaboliser les substances vasoactives libérées par certains lits vasculaires périphériques. De nombreuses substances telles que la bradykinine, la noradrénaline et la prostaglandine E_1 sont presque complètement éliminées en un seul passage à travers les poumons. En revanche, les poumons possèdent une enzyme (enzyme de conversion de l'angiotensine [ACE]) qui convertit l'angiotensine I en sa forme active, l'angiotensine II, qui stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien (voir chapitre 39). Le site de cette activité métabolique est l'endothélium de la circulation pulmonaire.

34.9 Modifications de la fonction respiratoire avec l'âge

Bien que certaines personnes âgées souffrent de maladies respiratoires chroniques dues au tabagisme ou à une maladie professionnelle, la fonction alvéolaire est relativement inchangée avec l'âge. Les modifications les plus notables du système respiratoire comprennent une réduction progressive de la compliance pulmonaire associée à une perte d'élasticité et une diminution de la force des muscles de la cage thoracique. Par conséquent, le travail respiratoire augmente, la capacité vitale diminue et le volume résiduel augmente, comme le montre la figure 34.6. Le volume de fermeture augmente avec l'âge et peut empiéter sur le volume courant normal. La capacité pulmonaire utilisable chute généralement à environ 82 % de sa valeur maximale à l'âge de 45 ans, à 62 % à l'âge de 65 ans et à environ 50 % à l'âge de 85 ans.

Au fil du temps, certaines alvéoles sont remplacées par du tissu fibreux et les échanges gazeux sont réduits, de sorte que la PO_2 artérielle diminue avec l'âge (figure 34.7). On peut également observer une légère augmentation de la PCO_2 artérielle, en particulier à l'exercice. Dans l'ensemble, les modifications respiratoires observées chez les personnes âgées ont tendance à limiter leur capacité d'augmenter la ventilation et l'apport d'oxygène aux tissus pendant les périodes de demande métabolique accrue, comme lors d'un exercice physique.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

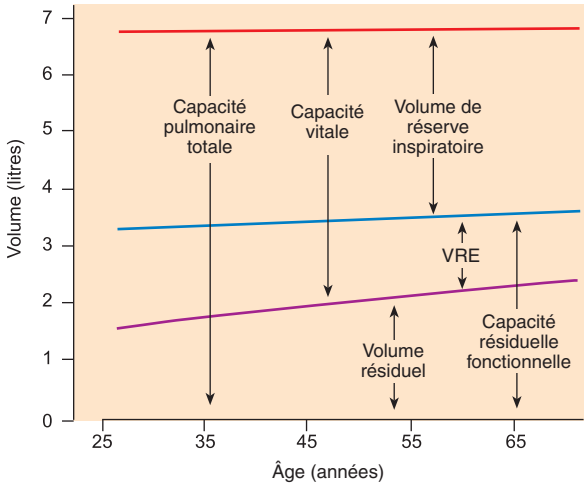


Figure 34.6 Évolution des volumes statiques des poumons avec l'âge chez des adultes non fumeurs en bonne santé âgés de 25 à 65 ans. Le VRE est le volume de réserve expiratoire. Noter que le volume pulmonaire total est relativement inchangé mais que le volume résiduel diminue progressivement avec l'âge. (Adapté de la figure 1 de J.P. Janssens et al. (1999) *Eur Respir J* 13, 197–205.)

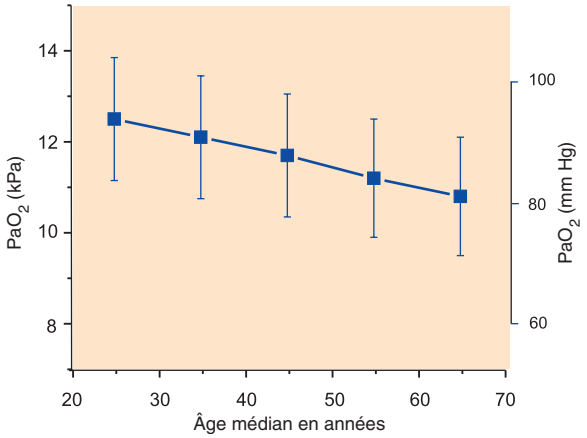


Figure 34.7 Variations de la PO_2 artérielle avec l'âge. Noter que la plupart des sujets jeunes en bonne santé n'atteignent pas la valeur théorique de PO_2 de 13,3 kPa (100 mmHg). Cependant, même lorsque la PO_2 chute à environ 10,6 kPa (80 mmHg), l'oxygénation du sang artériel reste adéquate. (D'après les données du tableau 11.3 de J.F. Nunn (1993), *Nunn's applied respiratory physiology*, 4th ed., Butterworth-Heinemann, Oxford.)

Liste des termes et concepts clés

Ventilation alvéolaire

- L'espace mort anatomique est le volume d'air capté lors d'une inspiration qui ne se mélange pas avec l'air des alvéoles. C'est une mesure du volume des voies aériennes.
- L'espace mort physiologique est le volume d'air capté lors d'une inspiration qui ne participe pas aux échanges gazeux.
- Chez les sujets sains, les espaces morts anatomique et physiologique sont similaires.
- La ventilation minute est égale au volume courant multiplié par la fréquence respiratoire.
- La ventilation alvéolaire est le volume d'air entrant dans les alvéoles par minute.
- La ventilation du poumon n'est pas uniforme, étant un peu plus grande à la base qu'au sommet car la base des poumons se dilate proportionnellement plus que le sommet.

Circulations bronchique et pulmonaire

- Les poumons reçoivent du sang via les circulations bronchique et pulmonaire.
- La circulation bronchique fait partie de la circulation systémique et fournit du sang oxygéné à la trachée, aux bronches et aux bronchioles jusqu'aux bronchioles respiratoires.
- La circulation pulmonaire est fournie par le ventricule droit et le sang de ce lit vasculaire participe aux échanges gazeux.
- Les pressions dans l'artère pulmonaire sont beaucoup plus faibles que dans l'aorte. La pression systolique est d'environ 25 mmHg, tandis que la pression diastolique n'est que d'environ 8 mmHg.
- Comme les pressions systoliques et diastoliques dans les artères pulmonaires sont faibles, les effets de la gravité sur le flux sanguin régional dans les poumons sont très importants et, en position verticale, la base du poumon présente un débit sanguin plus élevé que l'apex.

Rapports ventilation/perfusion ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) et capacité de diffusion

- En position debout, la ventilation ($\dot{V}_A$) et la perfusion ($\dot{Q}$) pulmonaire diminuent plus on s'éloigne de la base, mais le débit sanguin chute beaucoup plus rapidement que la ventilation. Cela se traduit par une augmentation du rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ de la base vers l'apex du poumon.
- Dans les régions sous-ventilées ou surperfusées, le sang a tendance à avoir une PO_2 inférieure à la normale.
- Dans des poumons sains, une PO_2 faible a tendance à provoquer une vasoconstriction locale, détournant le sang vers les zones mieux ventilées.
- La capacité des poumons d'assurer l'équilibre entre le sang des capillaires pulmonaires et le gaz alvéolaire est mesurée par sa capacité de diffusion.
- Bien que la capacité de diffusion du dioxyde de carbone soit environ 20 fois supérieure à celle de l'oxygène, la quantité totale qui diffuse, à l'équilibre, est similaire pour les deux gaz.
- La circulation pulmonaire joue un rôle important dans le métabolisme de nombreuses substances vasoactives.

Lectures recommandées

Badier, M., 2013. Vademecun d'explorations fonctionnelles respiratoires. De Boeck Université, Bruxelles.
Dejours, P., 1966. Respiration. Chapter 9, Oxford University Press, New York.
Ganong, W.F., 2012. Physiologie médicale, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.
Levitzky, M.G., 2003. Pulmonary physiology, 6th edn. McGraw-Hill, New York.
Silbernagl, S., 2015. Atlas de poche de physiopathologie, 3e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.
Slonim, N.B., Hamilton, L.H., 1987. Respiratory physiology. Mosby, St Louis.
West, J.-B., Luks, A.M., 2017. Physiologie respiratoire. In : L'essentiel. Maloine, Paris.
West, J.B., Luks, A.M., 2017. West's pulmonary pathophysiology : the essentials, 9th ed. Lippincott Company, Philadelphia.
Widmaier, E.P., 2013. Physiologie humaine Vander, 6e éd. Maloine, Paris.

Articles de revue

Cotes, J.E., Chinn, D.J., Ouanjer, P.H., Roca, J., Yernault, J.-C., 1993. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). European Respiratory Journal **6** (Suppl. 16), 41–52.
Janssens, J.P., Pache, J.C., Nicod, L.P., 1999. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. European Respiratory Journal **13**, 197–205.
Kummer, W., 2011. Pulmonary vascular innervation and its role in responses to hypoxia— Size matters. Proceedings of the American Thoracic Society **8**, 471–476.
Paredi, P., Barnes, P.J., 2009. The airway vasculature : Recent advances and clinical implications. Thorax **64**, 444–450.
Prisk, G.K., Fine, J.M., Cooper, T.K., West, J.B., 2006. Vital capacity, respiratory muscle strength, and pulmonary gas exchange during long-duration exposure to microgravity. Journal of Applied Physiology **101**, 439–447.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 35
Le contrôle de la respiration

Sommaire

35.1 Introduction 562
35.2 Origine du rythme respiratoire 562
35.3 Régulation réflexe de la respiration 564
35.4 Gaz du sang et contrôle de la ventilation 566
35.5 Effets de la respiration de différents mélanges gazeux 568

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- L'origine du rythme respiratoire
- Les réflexes respiratoires
- Le rôle des gaz du sang dans le contrôle de la ventilation
- Les chémorécepteurs artériels périphériques
- Les chémorécepteurs centraux
- Les effets de la respiration de différents mélanges de gaz sur la ventilation et l'importance de la PCO_2 artérielle dans le contrôle de la respiration

35.1 Introduction

Aucune personne en bonne santé ne doit penser à respirer, ni à quelle profondeur. La respiration est un processus automatique et rythmé qui est constamment ajusté pour répondre aux exigences quotidiennes de la vie comme lors de l'exercice ou de la parole. Pour rendre compte de ce fait remarquable, il est nécessaire d'examiner trois questions importantes :

1. Où prend naissance cette activité rythmique ?
2. Comment est-elle générée ?
3. Comment la fréquence et l'amplitude de la respiration sont-elles contrôlées ?

35.2 Origine du rythme respiratoire

Rôle du tronc cérébral

Le rythme respiratoire de base est maintenu même si tous les nerfs afférents sont coupés. Si le tronc cérébral d'un animal anesthésié est complètement coupé au-dessus du pont, le rythme de base de la respiration continue. Une section de la moelle épinière au-dessous de la sortie du nerf phrénique (C3-C5) entraîne une paralysie des muscles intercostaux mais pas du diaphragme (innervé par les nerfs phréniques). Cependant, une section à travers la région inférieure du bulbe rachidien (ou moelle allongée) bloque tous les mouvements respiratoires. De ces observations, deux choses sont claires :

1. les muscles respiratoires n'ont pas d'activité rythmique intrinsèque ;
2. la partie caudale du tronc cérébral possède tous les mécanismes neuronaux nécessaires pour générer et maintenir un rythme respiratoire de base.

Après une section des nerfs vagues, la respiration devient plus lente et plus profonde. Si le tronc cérébral est ensuite coupé entre le bulbe et le pont, le modèle respiratoire change peu. Une section du pont, cependant, modifie le type de respiration de sorte que l'inspiration se prolonge relativement longtemps avec de brefs épisodes d'expiration. La stimulation de groupes spécifiques de cellules nerveuses dans le pont synchronise la décharge des nerfs phréniques avec le stimulus. À partir de ces observations expérimentales et d'autres, il a été démontré que le pont joue un rôle important dans le contrôle du rythme respiratoire. C'est vraisemblablement ici que les informations afférentes sur l'état des poumons agissent pour moduler le rythme et la profondeur de la respiration.

Génération du rythme respiratoire

Deux groupes de neurones dans le bulbe déchargent des potentiels d'action avec un rythme intrinsèque qui correspond à celui du cycle respiratoire. Ce sont le **groupe respiratoire dorsal** et le

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

groupe respiratoire ventral. Les neurones du groupe respiratoire dorsal sont actifs juste avant et pendant l'inspiration et sont donc principalement des neurones inspiratoires. Le groupe respiratoire ventral se compose de neurones inspiratoires et expiratoires et reçoit des afférences du groupe respiratoire dorsal. Les neurones des deux groupes sont les motoneurones des voies aériennes supérieures.

Les neurones des groupes respiratoires dorsal et ventral reçoivent diverses afférences provenant des centres supérieurs du cerveau, y compris le cortex cérébral et le pont. Ils reçoivent également des afférences des corps carotidiens (qui sont les chémorécepteurs périphériques qui détectent la PO_2, la PCO_2 et le pH du sang artériel – voir paragraphe 35.4), et du nerf vague (qui porte les fibres nerveuses afférentes des voies aériennes). Il semble que l'inspiration soit initiée par les neurones du groupe respiratoire dorsal. Cette activité intrinsèque se cumule ensuite avec une activité afférente provenant des récepteurs d'étirement des poumons pour arrêter l'inspiration et initier l'expiration.

Les neurones du groupe respiratoire dorsal se projettent sur les motoneurones respiratoires inférieurs du nerf phrénique du côté opposé (nerf phrénique controlatéral), tandis que ceux du groupe respiratoire ventral sont les motoneurones respiratoires supérieurs à destination des nerfs phrénique et intercostaux controlatéraux. La figure 35.1 montre une représentation schématique de la disposition des principaux nerfs respiratoires.

L'activité des motoneurones expiratoires dans la moelle épinière (les motoneurones respiratoires inférieurs) est inhibée pendant l'inspiration, tandis que celle des motoneurones inspiratoires est inhibée pendant l'expiration. Ce schéma d'inhibition réciproque a son origine dans les groupes respiratoires dorsal et ventral et n'est pas un réflexe médullaire local. Cela est illustré dans la figure 35.2, qui montre l'activité électrique des neurones respiratoires thoraciques qui innervent les muscles intercostaux et celle des motoneurones respiratoires cervicaux qui innervent le diaphragme via les nerfs phréniques. Tout au long du cycle respiratoire, l'activité des motoneurones inspiratoires alterne avec celle des motoneurones expiratoires. Au cours de l'inspiration, l'activité du diaphragme et des muscles intercostaux externes augmente progressivement à mesure que des unités motrices supplémentaires sont recrutées et que les muscles se raccourcissent progressivement, augmentant ainsi le volume du thorax (voir chapitre 33). Au cours de l'expiration, l'activité des nerfs phréniques diminue progressivement et celle des nerfs intercostaux externes cesse. Les muscles inspiratoires se relâchent, permettant au thorax de revenir en douceur vers son volume de repos (capacité résiduelle fonctionnelle [CRF]). Les motoneurones intercostaux internes présentent un modèle d'activité inverse, l'activité augmentant pendant l'expiration mais s'interrompant pendant l'inspiration. La modulation progressive du tonus du nerf phrénique permet une transition en douceur entre expiration et inspiration et fait partie du travail respiratoire.

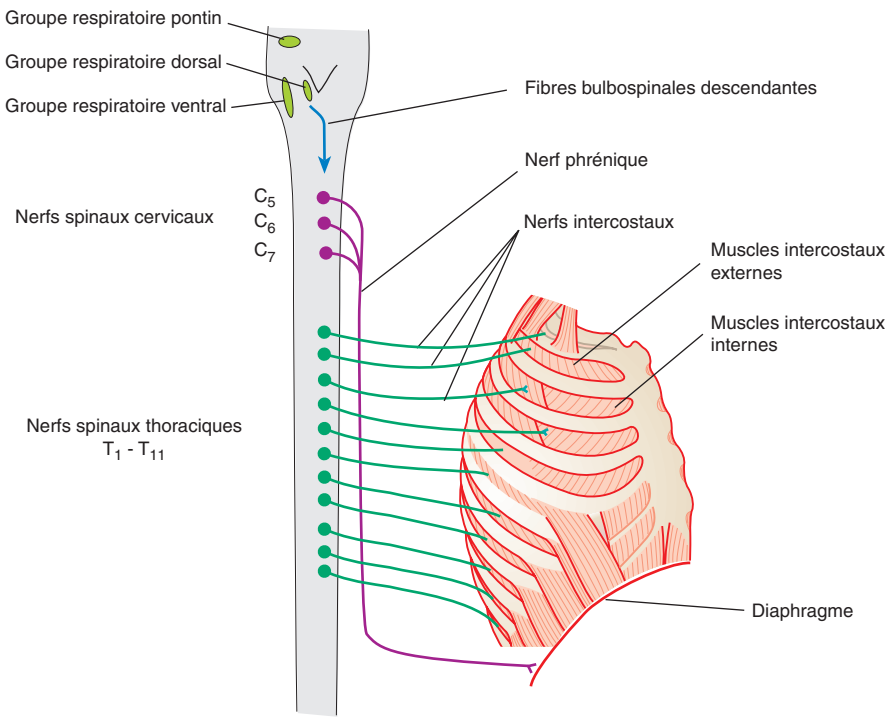


Figure 35.1 Schéma des voies nerveuses impliquées dans la respiration. Les neurones du pont et du bulbe (moelle allongée) établissent le rythme respiratoire, qui est ensuite transmis par les fibres descendantes appelées fibres bulbospinales aux motoneurones des segments cervicaux et thoraciques de la moelle épinière. Les nerfs phréniques proviennent des segments C5, C6 et C7 et innervent le diaphragme. Ils sont principalement actifs pendant l'inspiration. Les fibres motrices qui innervent les muscles intercostaux externes et internes proviennent des segments thoraciques T1 à T11.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

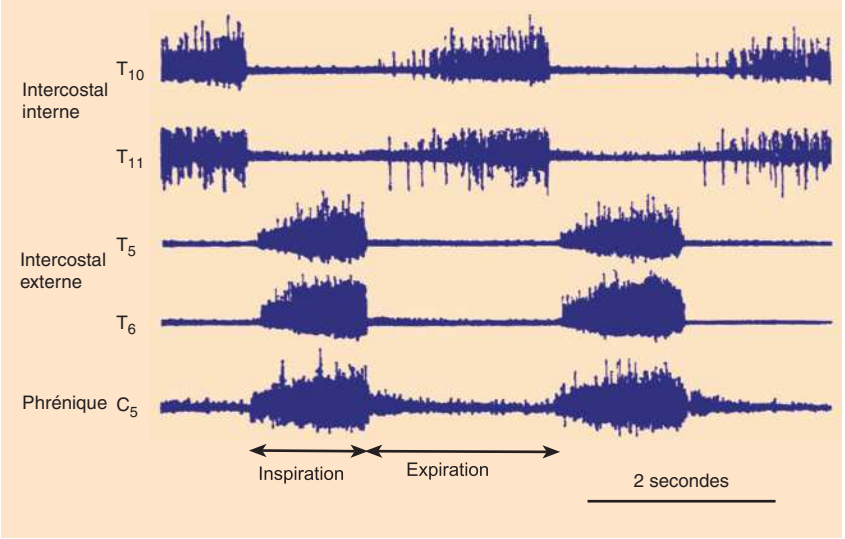


Figure 35.2 Exemple d'activité motrice réciproque dans le diaphragme et les muscles intercostaux internes et externes. Les deux enregistrements supérieurs montrent l'activité des potentiels d'action des fibres nerveuses motrices des segments thoraciques 10 et 11, qui innervent les muscles intercostaux internes entre les côtes 10 et 12. Noter l'activité accrue pendant l'expiration et l'arrêt net au début de l'inspiration. La deuxième paire d'enregistrements montre l'activité électrique des fibres nerveuses motrices des segments T5 et T6 qui innervent les muscles intercostaux externes entre les côtes 5 et 7. Noter l'activité accrue pendant l'inspiration et l'arrêt net au début de l'expiration. L'activité des nerfs inspiratoires et expiratoires est alternée. L'enregistrement final montre l'activité du nerf phrénique, qui innerve le diaphragme. On note une augmentation progressive de l'activité au cours de l'inspiration qui diminue progressivement au début de l'expiration avant d'augmenter au début de la phase d'inspiration suivante. (Adapté de la fig. 9.7 de M.P. Hlastala, A.J. Berger (1996) *Physiology of respiration*, Oxford University Press, New York.)

Contrôle volontaire de la respiration

La respiration régulière normale (ou **eupnée**) est un processus automatique, bien que le rythme et la profondeur de la respiration puissent être facilement ajustés de façon volontaire. Par exemple, il est possible de suspendre la respiration pendant une courte période : il s'agit de l'**apnée volontaire** et sa durée est normalement limitée par l'augmentation de la PCO_2 artérielle. De même, il est possible d'augmenter la vitesse et la profondeur de la respiration délibérément pendant l'**hyperventilation volontaire** (ou **hyperpnée volontaire**). Ce contrôle volontaire affecte les deux poumons – il n'est pas possible de reposer volontairement le poumon gauche en ventilant le droit. Les voies impliquées dans le contrôle volontaire ne sont pas connues avec certitude mais ont probablement leur origine dans le cortex moteur. Un contrôle précis des muscles de la respiration est possible, par exemple pendant la parole, le chant ou le jeu d'instruments à vent.

Résumé

Le diaphragme et les muscles intercostaux n'ont aucune activité rythmique intrinsèque mais se contractent en réponse à une activité efférente dans les nerfs phréniques et intercostaux. Le rythme respiratoire de base prend sa source dans le bulbe rachidien, d'où les neurones des voies respiratoires supérieures des groupes dorsal et ventral déchargent des potentiels d'action dont le rythme intrinsèque correspond à celui du cycle respiratoire. Les neurones respiratoires dorsaux et ventraux reçoivent de nombreuses afférences provenant des centres supérieurs du cerveau, des chémorécepteurs périphériques et de fibres afférentes provenant des poumons. Ces afférences modulent la vitesse et la profondeur de la respiration.

La respiration normale régulière (ou eupnée) est sous contrôle volontaire. L'arrêt volontaire de la respiration est appelé apnée volontaire ; sa durée est normalement limitée par l'augmentation progressive de la PCO_2 artérielle. Le rythme et la profondeur de la respiration peuvent être volontairement augmentés par une hyperventilation volontaire (hyperpnée volontaire).

35.3 Régulation réflexe de la respiration

Le muscle lisse des voies aériennes supérieures (trachée, bronches et bronchioles) possède des récepteurs à l'étirement qui s'adaptent lentement. Lorsque le poumon est gonflé, ces récepteurs envoient des influx au groupe respiratoire dorsal via les nerfs vagues. Cette information afférente a tendance à inhiber l'activité respiratoire et à limiter l'inspiration. Ce mécanisme est appelé **réflexe d'inflation pulmonaire de Hering-Breuer**. Si les poumons sont gonflés par une pression positive, la fréquence des mouvements respiratoires diminue et peut cesser complètement (**apnée**). Le **réflexe de déflation de Hering-Breuer** permet de raccourcir l'expiration lorsque le poumon est dégonflé et est initié par la stimulation des propriocepteurs actifs pendant la déflation pulmonaire. En ce qui concerne le réflexe d'inflation pulmonaire de Hering-Breuer, les potentiels d'action de ces récepteurs atteignent le tronc cérébral au moyen de fibres afférentes du nerf vague, où elles se terminent sur les neurones du groupe respiratoire dorsal.

Chez les animaux tels que le chat et le lapin, les réflexes de Hering-Breuer semblent jouer un rôle important dans le contrôle du rythme respiratoire. Chez l'homme, le réflexe d'inflation n'est activé que lorsque le volume courant dépasse environ 0,8 à 1 litre. Pour cette raison, on pense que le réflexe d'inflation de Hering-Breuer peut jouer un rôle dans la régulation de l'inspiration au cours de l'exercice, plutôt que dans une respiration calme et normale. Le rôle du réflexe de déflation de Hering-Breuer est moins clair, bien qu'il puisse jouer un rôle important dans le maintien de la CRF des nouveau-nés.

Outre leurs récepteurs à l'étirement, les voies respiratoires possèdent des récepteurs qui répondent à l'irritation. L'activation de ces récepteurs provoque des réflexes de **toux** et d'**éternuement**. Lorsque les récepteurs à l'irritation de la trachée et des bronches sont stimulés, ils provoquent une toux (figure 35.3). Les récepteurs à l'irritation stimulant la muqueuse nasale provoquent un éternuement. La phase initiale de l'une ou l'autre réponse est une inspiration profonde suivie d'une expiration forcée contre une glotte fermée. Lorsque la pression dans les voies aériennes augmente, la glotte s'ouvre soudainement et l'air emprisonné est expulsé à grande vitesse. Cela déloge une partie du mucus recouvrant l'épithélium des voies aériennes et aide à évacuer l'élément irritant par la bouche ou le nez.

Déglutition

Pendant la déglutition, la respiration est inhibée. Cela découle d'un schéma réflexe complexe : lorsque la nourriture ou la boisson passe dans l'oropharynx, le nasopharynx est fermé par le mouvement ascendant du voile du palais et la contraction des muscles pharyngés supérieurs. La respiration est inhibée en même temps et les muscles laryngés se contractent pour fermer la glotte. Le résultat est que l'aspiration de nourriture dans les voies aériennes est évitée. L'acte de déglutition est suivi d'une expiration qui sert à déloger toutes les particules d'aliments situées près de la glotte. Ces actions sont coordonnées par des réseaux de neurones bulbaires. Si des particules de nourriture sont inhalées accidentellement, elles stimulent les récepteurs à l'irritation des voies aériennes supérieures et provoquent un réflexe de toux. Si de l'eau est aspirée dans le larynx, il se produit une apnée prolongée qui empêche l'eau de pénétrer dans les voies aériennes inférieures. Pour plus de détails sur le réflexe de déglutition, voir le chapitre 43.

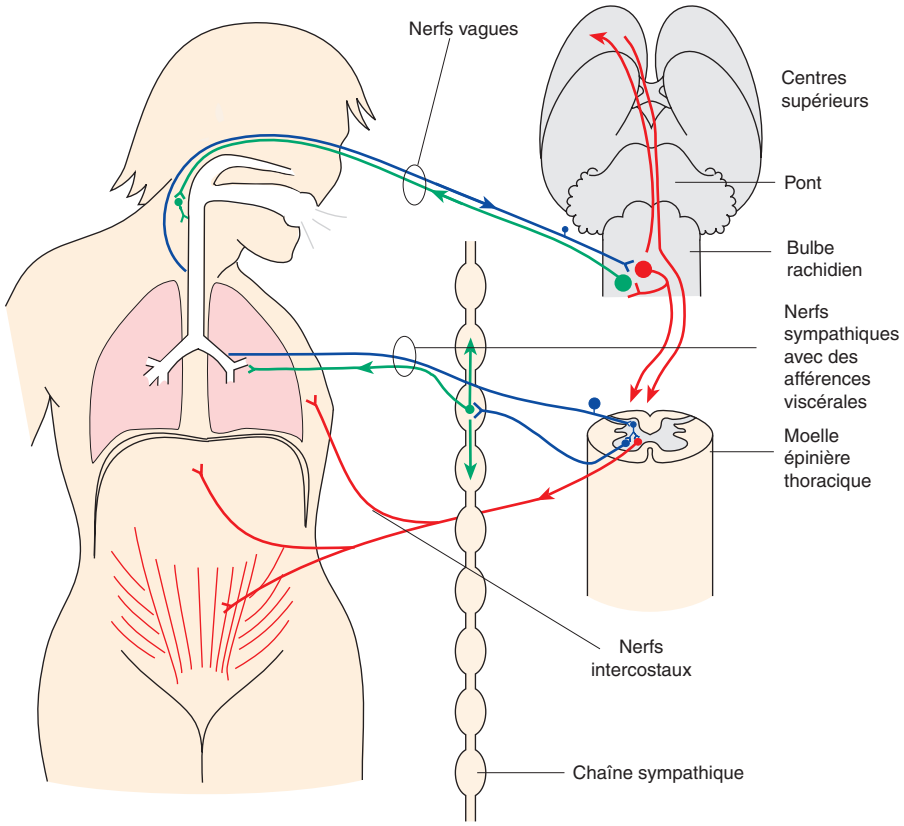


Figure 35.3 Voies qui sous-tendent le réflexe de la toux. L'irritation de la trachée ou des bronches stimule les terminaisons nerveuses du nerf vague et des fibres afférentes viscérales (qui côtoient les fibres motrices sympathiques). Les influx passent dans la moelle épinière et le bulbe, d'où l'excitation se propage aux régions supérieures du cerveau. La glotte est fermée par l'activité dans les afférences vagales puis par la contraction des muscles intercostaux et abdominaux. La glotte est soudainement ouverte et le flux d'air résultant du changement rapide de pression des voies respiratoires déloge le matériau irritant. (D'après la fig. 8.1 de P.C.B. McKinnon, J.F. Morris (2005) *Oxford textbook of functional anatomy*, Vol. 2. Oxford University Press, Oxford.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Chémoréflexes pulmonaires

L'inhalation de fumée et de gaz nocifs tels que le dioxyde de soufre et l'ammoniac stimule les récepteurs à l'irritation (également appelés récepteurs à adaptation rapide) de l'arbre trachéobronchique et provoque un puissant réflexe pulmonaire, avec constriction du larynx et des bronches et sécrétion de mucus. Si les poumons deviennent congestionnés, la respiration devient superficielle et rapide (**tachypnée pulmonaire**). Les récepteurs qui interviennent dans cette réponse sont des terminaisons de fibres C situées dans l'espace interstitiel des parois alvéolaires, appelées auparavant récepteurs J (pour récepteurs capillaires juxtapulmonaires). Le rôle que jouent ces récepteurs dans la respiration normale n'est pas connu.

Autres modulations réflexes de la respiration

Le modèle de respiration normal est modifié par de nombreux autres facteurs. Par exemple, les mouvements passifs des membres entraînent une augmentation de la ventilation qui pourrait résulter de la stimulation des propriocepteurs des muscles et des articulations (figure 35.4). Ce réflexe peut jouer un rôle important dans l'augmentation de la ventilation pendant l'exercice. La douleur entraîne des altérations de la respiration normale. La douleur abdominale (par exemple la douleur postopératoire) peut être si grave qu'elle provoque une inhibition réflexe de l'inspiration allant jusqu'à l'apnée. Une douleur intense et prolongée est associée à une respiration rapide et superficielle ainsi qu'à d'autres signes de stress. L'immersion du visage dans l'eau froide provoque le réflexe d'immersion, caractérisé par une apnée, une bradycardie et une vasoconstriction périphérique (voir chapitre 37).

Résumé

Un certain nombre de réflexes influencent directement le modèle respiratoire. Parmi eux, on note le réflexe de toux, les réflexes d'inflation et de déflation pulmonaires de Hering-Breuer, et la déglutition. Ce sont tous des réflexes protecteurs. La ventilation augmente pendant le mouvement passif des membres, du fait de la stimulation des propriocepteurs des muscles et des articulations. L'augmentation réflexe de la ventilation pendant l'exercice est adaptative et permet de maintenir la stabilité des gaz du sang.

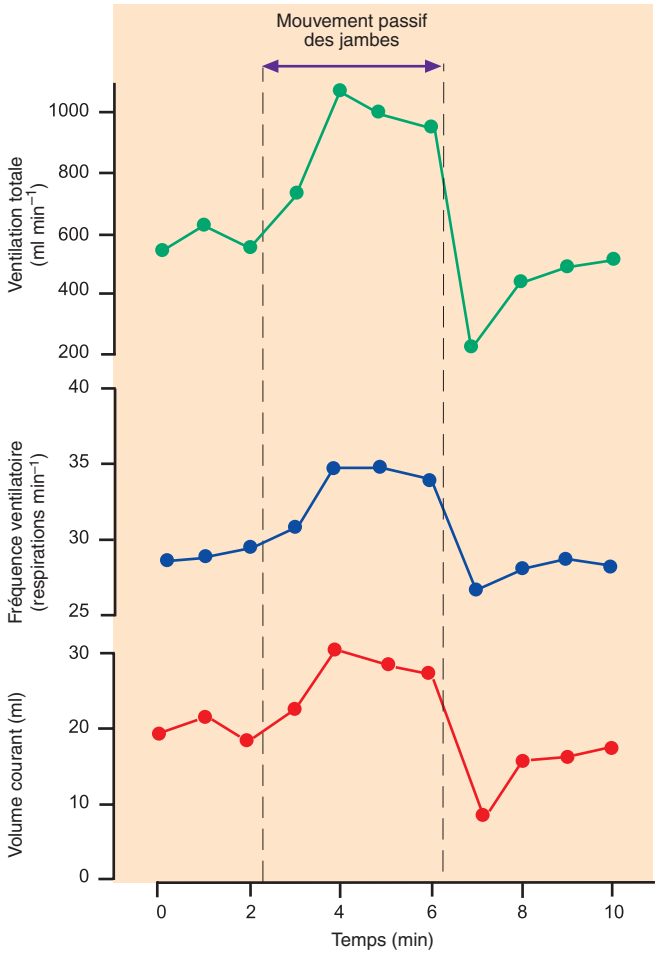


Figure 35.4 Les réflexes proprioceptifs augmentent la ventilation. Dans cette expérience (sur un chat anesthésié), les nerfs moteurs des jambes ont été coupés, laissant les fibres afférentes intactes. Des mouvements vigoureux des membres ont entraîné une augmentation marquée de la ventilation, qui a diminué pour se stabiliser après la fin des mouvements. (D'après des données de W. Barron et J.H. Coote (1973) *Journal of Physiology* 235, p. 423–36.)

35.4 Gaz du sang et contrôle de la ventilation

La respiration régule la PCO_2 et la PO_2 du sang artériel (c'est-à-dire la $PaCO_2$ et la PaO_2 – souvent appelées gaz du sang artériel [GDS]), qui sont maintenues dans des limites très proches tout au long de la vie. En effet, la $PaCO_2$ et la PaO_2 varient peu entre le sommeil profond et les exercices intenses, où la consommation d'oxygène et la production de dioxyde de carbone du corps peuvent être multipliées par dix. Clairement, pour atteindre une stabilité aussi remarquable, le corps a besoin de moyens de détection de la $PaCO_2$ et la PaO_2. Ce rôle est exercé par les chémorécepteurs (ou chimiorécepteurs) périphériques et centraux. Les informations provenant de ces chémorécepteurs sont transmises aux neurones respiratoires, qui déterminent ensuite la vitesse et la profondeur de la ventilation.

Chémorécepteurs artériels périphériques

Les chémorécepteurs artériels périphériques – les **corpuscules ou glomus carotidiens** – sont de petits organes d'environ 7 × 5 mm situés juste au-dessus de la bifurcation carotidienne de chaque côté du cou. Les **corpuscules aortiques** sont des îlots de tissu diffus dispersés autour de la crosse de l'aorte et présentant une structure microscopique similaire à celle des corpuscules carotidiens. Il n'y a cependant aucune preuve

suggérant qu'ils agissent comme chémorécepteurs chez l'homme, bien qu'ils puissent le faire chez d'autres espèces.

Les corpuscules carotidiens sont séparés anatomiquement et fonctionnellement des barorécepteurs artériels situés dans la paroi du sinus carotidien (figure 35.5). Néanmoins, les fibres afférentes provenant du corpuscule carotidien et du sinus carotidien ipsilatéral se situent dans le même nerf, le nerf du sinus carotidien, qui est une branche du nerf glossopharyngien (IX^{e} paire de nerfs crâniens). Les corpuscules carotidiens reçoivent un débit sanguin très élevé par rapport à leur masse (environ 20 litres.kg^{-1}.min^{-1}), en provenance des artères carotides externes.

Les corpuscules carotidiens répondent aux variations de PaO_2, $PaCO_2$ et du pH du sang artériel. Les afférences provenant des corpuscules carotidiens augmentent de manière très significative leur taux de décharge lorsque la PaO_2 chute en dessous d'environ 8 kPa (60 mmHg), et cette sensibilité à une faible PaO_2 est accrue si elle s'accompagne d'une augmentation de la $PaCO_2$ – voir figure 35.6a. Elles augmentent également leur taux de décharge en réponse à une augmentation de $PaCO_2$ indépendante de l'effet du CO_2 sur le pH, comme le montre la figure 35.6b. De plus, comme le montre la figure 35.6c, elles répondent aux variations de la concentration d'ions hydrogène dans le sang (pH sanguin) indépendantes de tout changement de $PaCO_2$.

Chez l'être humain, les corpuscules carotidiens sont les seuls récepteurs capables de déclencher une réponse ventilatoire à l'hypoxie. Ainsi, s'ils ont été enlevés chirurgicalement pour des raisons thérapeutiques, la réponse ventilatoire à l'hypoxie est perdue, même si les corpuscules aortiques restent intacts. Lorsque l'on respire de l'air ambiant normal, l'influence des corpuscules carotidiens sur la ventilation est faible. Par exemple, si un sujet passe soudainement de l'air ambiant à la respiration d'oxygène à 100 %, la ventilation minute diminue d'environ 10 % pendant une brève période avant de revenir au niveau précédent. La nature transitoire de cette réponse peut s'expliquer comme suit : la respiration de l'oxygène pur réduit l'activité des chémorécepteurs périphériques, ce qui a pour effet de réduire la ventilation minute.

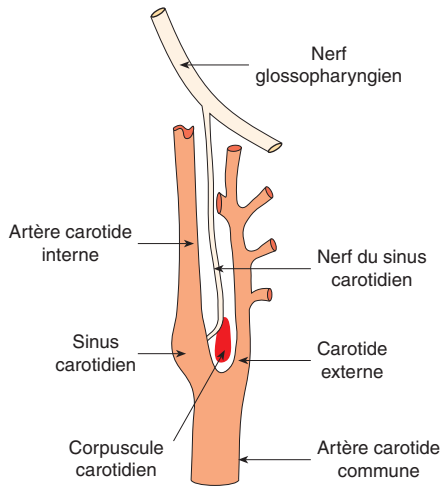


Figure 35.5 Schéma simplifié pour montrer les positions relatives des corpuscules carotidiens et du sinus carotidien.

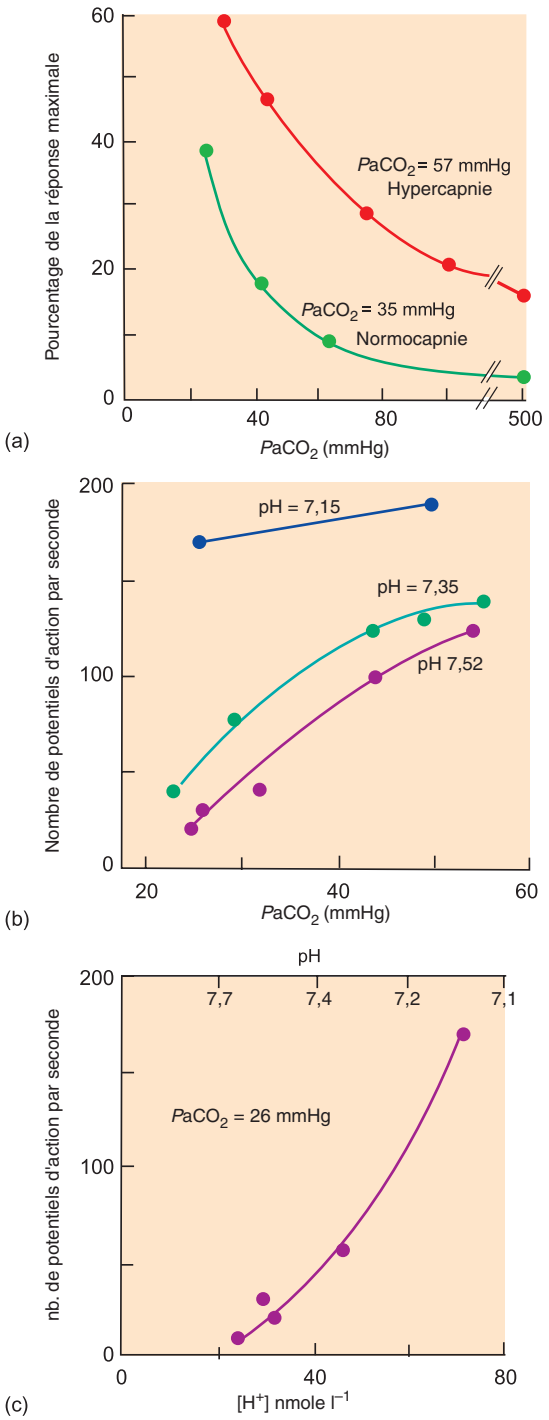


Figure 35.6 Réponses des chémorécepteurs (corpuscules carotidiens) à la $PaCO_2$, la PaO_2 et au pH. (a) Les cercles verts indiquent la réponse aux changements de PaO_2 à $PaCO_2$ normale (normocapnie), tandis que les cercles rouges indiquent la réponse accrue lorsque la $PaCO_2$ est élevée (hypercapnie). (b) La réponse des chémorécepteurs carotidiens aux variations de $PaCO_2$ à pH normal (pH 7,35 – cercles verts), à pH 7,52 (alcalose – cercles violets) et à pH 7,15 (acidose – cercles bleus). La réponse à la $PaCO_2$ est accrue en cas d'acidose et réduite en cas d'alcalose. (c) La réponse des chémorécepteurs carotidiens aux ions hydrogène à $PaCO_2$ constante. (D'après la fig. 10.3 de M.P. Hlastala, A.J. Berger (1996) *Physiology of respiration*, Oxford University Press, New York.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Pendant cette période, la $PaCO_2$ augmente légèrement, activant les chémorécepteurs centraux pour ramener la ventilation minute à sa valeur initiale.

En hypoxie, cependant, les chémorécepteurs périphériques jouent un rôle important dans la stimulation de la ventilation. Cela peut être montré chez des animaux anesthésiés, respirant spontanément. Si la PO_2 artérielle est abaissée en donnant à respirer à un animal un mélange gazeux de 8 % d'O_2 et de 92 % de N_2, la ventilation minute augmente d'environ 50 %. C'est une réponse réflexe qui peut être bloquée en sectionnant les nerfs des sinus aortiques et carotidiens. L'augmentation de la ventilation minute observée après administration d'un mélange gazeux contenant 5 % de CO_2 (dans 21 % d'O_2 et 74 % de N_2) est essentiellement inchangée en sectionnant ces nerfs, montrant que la réponse à l'hypercapnie dépend principalement des chémorécepteurs centraux.

Chémorécepteurs centraux

Les chémorécepteurs centraux sont situés sur ou à proximité de la surface ventrale du bulbe, près de l'origine des nerfs glossopharyngiens et vagues. Ils répondent aux variations du pH du LCR résultant des altérations de la $PaCO_2$ et fournissent la majeure partie du stimulus chimique de la respiration dans des conditions normales de repos. Le mécanisme par lequel ils détectent la $PaCO_2$ est illustré à la figure 35.7 : une augmentation de la $PaCO_2$ entraîne une augmentation de la PCO_2 du LCR et la réaction d'hydratation du dioxyde de carbone est dirigée vers la droite. Cela conduit à la libération accrue d'ions hydrogène comme suit :

$$CO_2 + H_2O \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

À la différence du sang, le LCR contient peu de protéines et pas de globules rouges, de sorte que les ions hydrogène produits par cette réaction ne sont pas tamponnés de façon significative. En conséquence, le pH diminue proportionnellement à l'augmentation de la PCO_2 et cette baisse du pH stimule les chémorécepteurs. Inversement, pendant l'hyperventilation, la PCO_2 chute dans le sang, ce qui entraîne une réduction de la PCO_2 du LCR. La réaction d'hydratation est dirigée vers la gauche, le pH du LCR augmente et la ventilation diminue.

Quand la $PaCO_2$ est constamment supérieure ou inférieure à sa valeur normale de 5,3 kPa (40 mmHg), les chémorécepteurs centraux deviennent moins sensibles aux variations de $PaCO_2$. Dans ces conditions, la concentration en bicarbonate du LCR est régulée par échange avec des ions chlorure issus du plasma. Cette compensation est importante lors de modifications chroniques de $PaCO_2$ résultant d'un séjour en haute altitude (où la $PaCO_2$ diminue – voir chapitre 38) ou d'une maladie respiratoire chronique (où la $PaCO_2$ augmente).

Les rôles des récepteurs à l'étirement des voies aériennes et des chémorécepteurs périphériques et centraux dans le contrôle de la ventilation pulmonaire sont résumés dans la figure 35.8. Les récepteurs à l'étirement pulmonaire agissent pour inhiber l'inspiration, tandis que les chémorécepteurs agissent pour maintenir la stabilité de la PaO_2, de la $PaCO_2$ et du pH sanguins dans la mesure où les conditions environnementales le permettent.

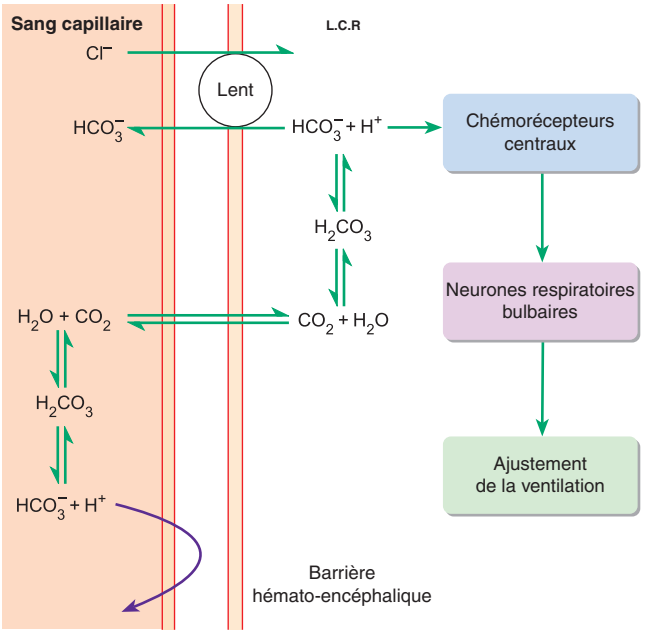


Figure 35.7 Schéma illustrant comment la PCO_2 du sang capillaire dans le cerveau stimule les chémorécepteurs centraux. Une augmentation du CO_2 plasmatique entraîne une augmentation de l'absorption de CO_2 dans le cerveau, où il est converti en bicarbonate et en ions hydrogène via l'acide carbonique. Les ions hydrogène stimulent les chémorécepteurs centraux, ce qui augmente la vitesse et la profondeur de la respiration. Une chute de CO_2 dans le plasma a l'effet contraire.

Résumé

Les pressions partielles des gaz du sang sont détectées par les chémorécepteurs périphériques et centraux. Les chémorécepteurs périphériques chez l'homme sont les corpuscules carotidiens, qui répondent aux baisses de PaO_2 et du pH artériel ou à une augmentation de $PaCO_2$. Les chémorécepteurs centraux répondent aux modifications de la $PaCO_2$ artérielle et sont responsables de la majeure partie du stimulus chimique de la respiration.

35.5 Effets de la respiration de différents mélanges gazeux

Lorsque de l'air contenant une quantité importante de CO_2 est inhalé, sa pression partielle dans les alvéoles et le sang artériel augmente. Cette condition est appelée **hypercapnie**. Si un sujet hyperventile délibérément pendant une brève période, la pression partielle du dioxyde de carbone dans les alvéoles et le sang artériel

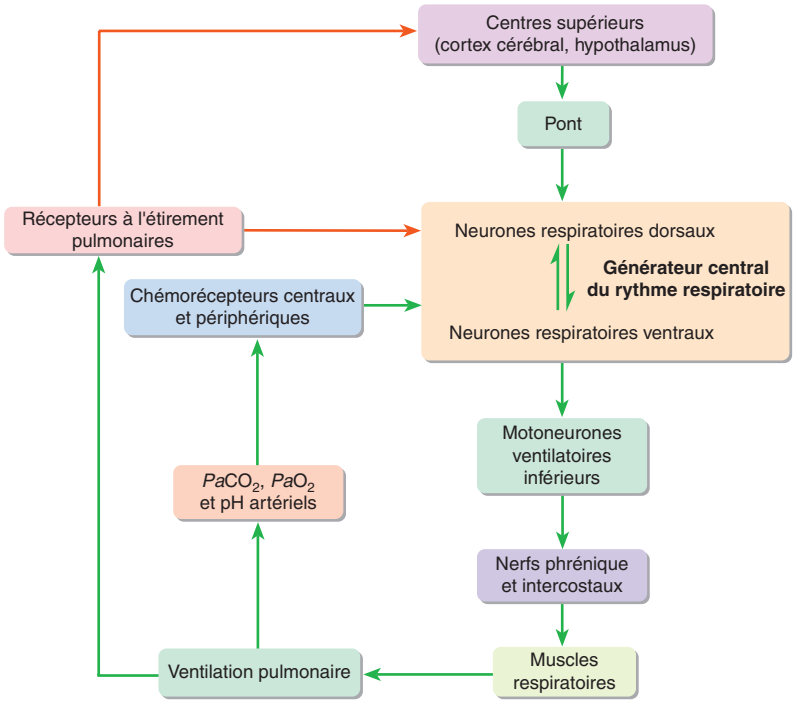


Figure 35.8 Organigramme montrant les interrelations entre les principaux éléments neuronaux qui contrôlent le rythme et la profondeur de la respiration. L'activation des récepteurs à l'étirement pulmonaires inhibe l'inspiration (réflexe d'inflation pulmonaire de Hering-Breuer).

diminue, car il sort plus rapidement des poumons qu'il n'est produit par les tissus. Cette chute de la pression partielle de CO_2 est appelée **hypocapnie**.

Quand un sujet respire un mélange gazeux dont la PO_2 est inférieure à la normale (21,2 kPa ou 159 mmHg), la PO_2 artérielle diminue. Cette condition est appelée **hypoxémie**. Si le contenu en oxygène est insuffisant pour les besoins du corps, le sujet est alors en **hypoxie**. L'absence totale d'oxygène est l'**anoxie**.

L'importance relative du CO_2 et de l'O_2 dans la détermination du débit ventilatoire s'observe facilement en demandant aux sujets de respirer différents mélanges de gaz. Si un sujet en bonne santé respire un mélange de gaz contenant 21 % d'oxygène, 5 % de dioxyde de carbone et 74 % d'azote pendant quelques minutes, sa ventilation augmente d'environ trois fois. Une fraction plus élevée de dioxyde de carbone dans le mélange de gaz inhalé stimulera encore plus la respiration. Même une seule respiration contenant un taux élevé de dioxyde de carbone suffit à augmenter la ventilation pendant une courte période. Inversement, si un sujet hyperventile pendant une brève période, la ventilation ultérieure est temporairement diminuée. Ainsi, toute manœuvre qui modifie la pression partielle de CO_2 dans le gaz alvéolaire (P_ACO_2) entraîne une modification de la ventilation qui tend à ramener la P_ACO_2 à sa valeur normale (environ 5,3 kPa ou 40 mmHg). La relation entre la pression partielle de CO_2 dans l'air inspiré et la ventilation est illustrée à la figure 35.9.

En revanche, si le même sujet respire un mélange de 15 % d'oxygène dans 85 % d'azote, la ventilation, pour une pression barométrique normale, varie peu. En effet, l'hypoxie a tendance à stimuler la ventilation uniquement lorsque la PO_2 alvéolaire chute en

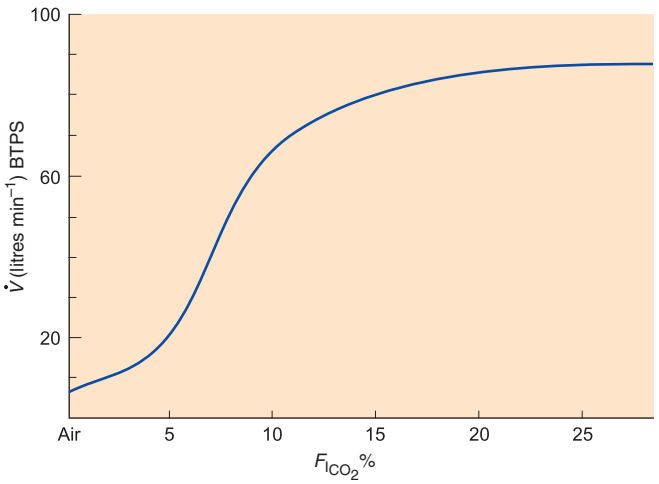


Figure 35.9 Effet de la respiration de dioxyde de carbone sur la ventilation. La figure montre la relation entre la concentration de CO_2 dans l'air inspiré (F_ICO_2) et la ventilation totale chez un sujet normal. Noter la forte augmentation de la ventilation lorsque F_ICO_2 passe de 5 % à 10 %. (D'après la fig. 39 de P. Dejours (1966) *Respiration*, Oxford University Press, New York.)

dessous d'environ 8 kPa (60 mmHg) – figure 35.10. À mesure que la P_AO_2 diminue, la ventilation augmente fortement.

À partir de ces observations, il apparaît que le principal stimulus chimique pour la respiration est la PCO_2 alvéolaire plutôt que la PO_2. Au début, cela peut sembler étrange, car le principal objectif

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

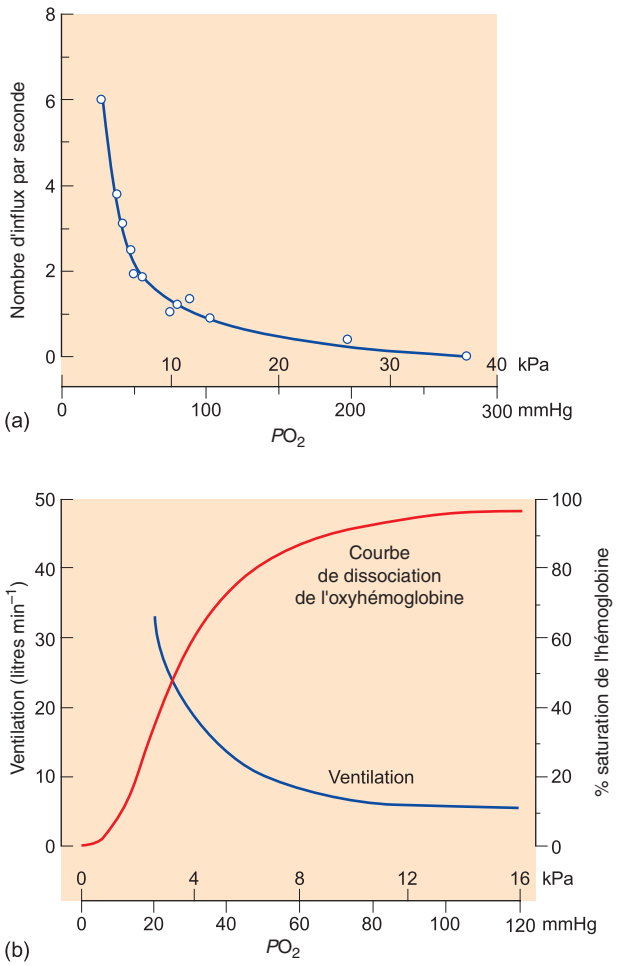


Figure 35.10 (a) Taux de décharge de chémorécepteurs carotidiens (impulsions.s^{-1}) en fonction de la PO_2 inspirée. Noter que le taux de décharge augmente progressivement au-dessous de 13 kPa (100 mmHg). La décharge montre peu d'adaptation. (b) L'effet de l'hypoxie aiguë sur la ventilation pulmonaire (en bleu) mis en rapport avec la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (en rouge). La ventilation devient beaucoup plus sensible à la PO_2 inspirée au-dessous d'environ 8 kPa (60 mmHg), qui est le point en dessous duquel la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine devient très raide.

des échanges gazeux est de maintenir l'oxygénation des tissus. On peut comprendre la raison de l'effet ventilatoire relativement faible de l'hypoxie légère en examinant la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (voir figure 35.10), qui montre qu'à une PO_2 de 8 kPa (60 mmHg) l'hémoglobine est encore saturée à environ 90 %. En dessous de cette valeur, le pourcentage de saturation diminue rapidement. Par conséquent, à une pression atmosphérique normale (101 kPa ou 760 mmHg), une hypoxie légère constitue un stimulus relativement faible pour la ventilation.

Comme le montre la figure 35.11, l'augmentation de la ventilation avec l'augmentation de PCO_2 alvéolaire devient plus forte à mesure que la PO_2 diminue, de sorte que la sensibilité de la commande respiratoire au CO_2 est plus élevée que lorsque la PO_2 est normale. Les effets de l'hypoxie et de l'hypercapnie ne sont pas

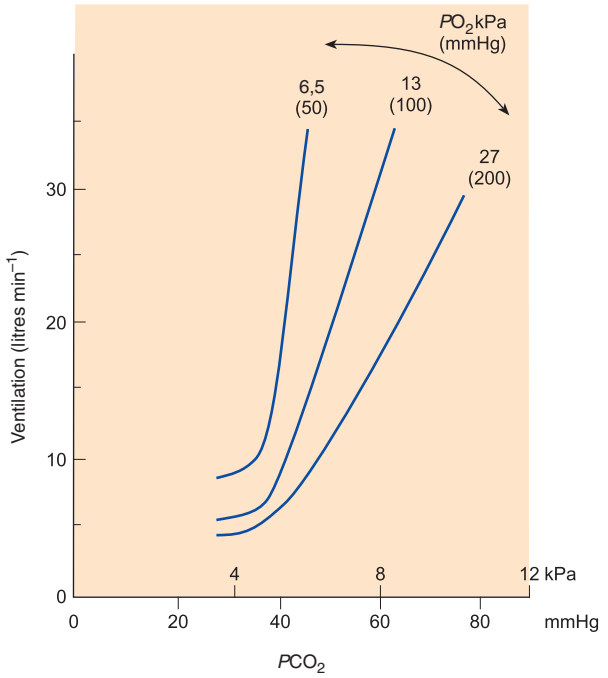


Figure 35.11 Réponse ventilatoire à l'hypercapnie pour différentes valeurs de P_AO_2. Noter le niveau basal élevé de ventilation lorsque la PO_2 diminue, et l'augmentation de la ventilation qui devient plus sensible à la P_ACO_2 lorsque la PO_2 passe de 27 kPa (200 mmHg) à 6,5 kPa (50 mmHg). (D'après la fig. 8.5 de J.G. Widdicombe, A. Davies (1991) *Respiratory physiology*, 2nd ed., Edward Arnold, London.)

simplement additifs ; ils présentent une forte interaction synergique. Cela est important pendant l'apnée et l'asphyxie, où l'hypoxie et l'hypercapnie se produisent simultanément. Dans ce contexte, il convient de noter que respirer de l'air contenant plus de 5 % de dioxyde de carbone est désagréable et peut entraîner une confusion mentale. Une respiration prolongée de l'air contenant une forte concentration de dioxyde de carbone ou une faible concentration d'oxygène peut entraîner une perte de conscience.

Bien que l'accent ait été mis dans cette section sur le rôle de la PCO_2 artérielle ($PaCO_2$) en tant que stimulus ventilatoire, il est important de comprendre que des modifications de $PaCO_2$ entraînent des modifications très importantes du pH sanguin. En effet, une des conséquences importantes des modifications de la ventilation en réponse à une $PaCO_2$ altérée est que la variation du pH dans le sang est limitée. Le contrôle pulmonaire du pH sanguin et son rôle dans l'équilibre acidobasique sont examinés en détail au chapitre 41.

Résumé

Lorsqu'un sujet sain respire un mélange de gaz contenant une concentration élevée de dioxyde de carbone, sa ventilation augmente de manière significative. Une réduction modeste (<5 %) de la pression partielle d'oxygène a peu d'effet sur la ventilation. La ventilation n'augmente que lorsque la PO_2 alvéolaire chute en dessous d'environ 8 kPa. Cela montre que, dans des circonstances normales, le principal stimulus chimique pour la respiration est la PCO_2 alvéolaire plutôt que la PO_2.

Liste des termes et concepts clés

Contrôle de la respiration

- Le diaphragme et les muscles intercostaux n'ont pas d'activité rythmique intrinsèque, mais se contractent en réponse à une activité efférente dans les nerfs phréniques et intercostaux. Le rythme respiratoire de base provient du bulbe rachidien.
- Un certain nombre de réflexes influencent directement le modèle respiratoire, dont le réflexe de toux, le réflexe d'inflation pulmonaire de Hering-Breuer et la déglutition.
- De manière générale, la respiration est stimulée par un manque d'oxygène (hypoxie) et par une augmentation du dioxyde de carbone (hypercapnie).
- Les pressions partielles des gaz du sang sont détectées par les chémorécepteurs périphériques et centraux.
- Les chémorécepteurs périphériques chez l'homme sont les corpuscules carotidiens. Ils répondent aux variations de PaO_2, $PaCO_2$ et du pH du sang artériel et sont les seuls récepteurs pouvant répondre à l'hypoxie.
- Les chémorécepteurs centraux sont situés dans le tronc cérébral et sont responsables de la majeure partie du stimulus chimique de la respiration. Ils répondent aux modifications du pH du LCR provoquées par des modifications de la PCO_2 artérielle.

Lectures recommandées

Calas, A., Perrin, J.-F., Plas, C., Vanneste, P., 2016. Précis de physiologie, 2e éd. Doin, Paris.

Dejours, P., 1966. Respiration. Chapters 7–8 Oxford University Press, New York.

Hlastala, M.P., Berger, A.J., 2001. Physiology of respiration, 2nd ed. Oxford University Press, New York. Chapters 9–11.

Lacour, B., Belon, J.-P., 2016. Physiologie humaine. Elsevier Masson, Paris.

Martin, C., Riou, B., Vallet, B., 2017. Physiologie humaine appliquée, 2e éd. Arnette, Paris.

Silbernagl, S., 2015. Atlas de poche de physiopathologie, 3e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.

Articles de revue

Nishino, T., 2013. The swallowing reflex and its significance as an airway defensive reflex. Mini review. Frontiers in Physiology **3**. article 489, doi : 10.3389/fphys.2012.00489.

Teppema, L.J., Dahan, A., 2010. The ventilatory response to hypoxia in mammals : Mechanisms, measurement, and analysis. Physiological Review **90**, 675–754.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 36

Mécanismes de défense pulmonaire et maladies du système respiratoire

Sommaire

36.1 Introduction 572
36.2 Mécanismes de défense des voies aériennes 572
36.3 Quelques maladies respiratoires courantes 574
36.4 Insuffisance d'apport d'oxygène aux tissus – l'hypoxie et ses causes 577
36.5 Insuffisance respiratoire 579

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les systèmes de défense pulmonaires
  - les réflexes des voies aériennes
  - la clairance du mucus (l'ascenseur mucociliaire)
- Quelques maladies respiratoires courantes
  - rhume des foins (rhinite allergique)
  - asthme
  - emphysème
  - bronchopneumopathie chronique obstructive
  - fibrose pulmonaire
  - mucoviscidose
  - apnées du sommeil
- L'hypoxie, ses origines et ses conséquences
- L'oxygénothérapie
- L'insuffisance respiratoire

36.1 Introduction

Comme tous les citadins le savent, l'air est rempli de particules, dont certaines sont inhalées à chaque respiration. Même si la concentration en particules ne devait être que de 0,001 % (10 parties par million), un débit respiratoire de 6 $l.min^{-1}$ entraîne l'inhalation de plus de 8 500 litres d'air chaque jour, ce qui inclurait 85 ml de particules. De toute évidence, à moins qu'un mécanisme existe pour éliminer cette matière, les poumons se boucheraient rapidement avec de la poussière et des débris. De plus, tous les matériaux inhalés ne sont pas biologiquement inertes. Certains seront des agents infectieux (bactéries, spores fongiques et particules virales) et certains seront allergéniques (par exemple le pollen). Le système respiratoire doit donc éliminer les matériaux inertes et inactiver les agents infectieux et les allergènes.

36.2 Mécanismes de défense des voies aériennes

Dans la cavité nasale se trouvent trois saillies osseuses incurvées, les cornets nasaux, recouverts d'épithélium respiratoire (voir paragraphe 32.3). Ceux-ci perturbent la fluidité de l'air et le rendent turbulent en le forçant dans des passages étroits où il est réchauffé et humidifié. Parallèlement, les plus grosses particules en suspension dans l'air (> 10–15 µm) sont mises en contact avec le mucus recouvrant l'épithélium nasal et sont piégées par ce dernier, les filtrant dans l'air avant qu'elles n'atteignent la trachée. Comme dans la cavité nasale, le flux d'air dans la trachée et les bronches est turbulent, ce qui amène une grande partie du flux d'air entrant en contact direct avec les parois de ces voies aériennes. En conséquence,

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

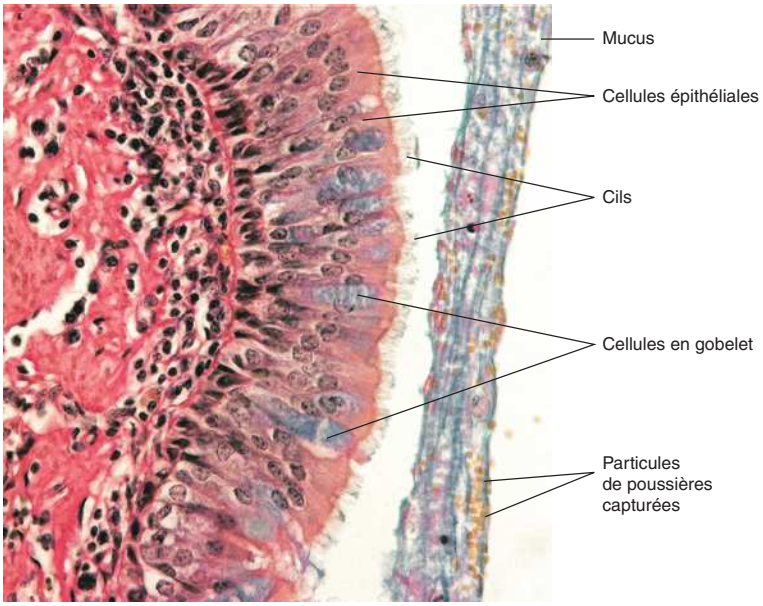


Figure 36.1 Vue de l'épithélium cilié de la trachée montrant le grand nombre de cellules caliciformes sécrétant du mucus et l'épithélium cilié proéminent. Les particules de poussière piégées sont clairement visibles dans la couche de mucus sus-jacente.

la plupart des grosses particules restantes (5–10 µm) sont piégées dans la muqueuse de l'arbre respiratoire supérieur, comme le montre la figure 36.1. Plus bas dans les voies aériennes, le flux d'air se ralenti et devient et laminaire. Dans ces régions du poumon, des particules plus petites (0,2–5 µm) se déposent sur les parois des voies aériennes sous l'influence de la gravité. Seules les plus petites particules atteignent les alvéoles, où la plupart restent en suspension sous forme d'aérosols qui sont ensuite expirés. Néanmoins, environ un cinquième de ces petites particules peuvent se déposer dans les canaux alvéolaires ou dans les alvéoles elles-mêmes, où elles sont phagocytées par les macrophages alvéolaires.

Rôle protecteur des réflexes respiratoires

Le matériel piégé dans le mucus des voies nasales et des voies aériennes supérieures peut stimuler des récepteurs qui provoquent un réflexe protégeant les voies respiratoires. Les éléments irritant les voies nasales provoquent un éternuement, alors que plus profondément dans les voies aériennes, ils provoquent généralement une toux. Les éternuements et la toux expulsent le matériel irritant par les voies réflexes décrites au chapitre 35 (voir paragraphe 35.3). Le réflexe de déglutition a pour effet d'empêcher les particules alimentaires ou les liquides d'entrer dans les voies respiratoires. Parfois, ce reflexe ne parvient pas à empêcher les petites particules de nourriture d'entrer dans le larynx. Cela se traduit par une toux réflexe pour éliminer le matériel incriminé.

Ascenseur mucociliaire et clairance des voies aériennes

Comme le montre la figure 36.1, le tractus respiratoire, à partir des voies aériennes supérieures jusqu'aux bronchioles terminales, est tapissé d'un épithélium cilié recouvert d'une couche de mucus. Les cellules ciliées représentent environ la moitié de l'épithélium des voies aériennes supérieures (trachée et bronches), mais cette proportion diminue à mesure que les voies aériennes se divisent. À la cinquième génération, les cellules ciliées ne représentent qu'environ 15 % du total.

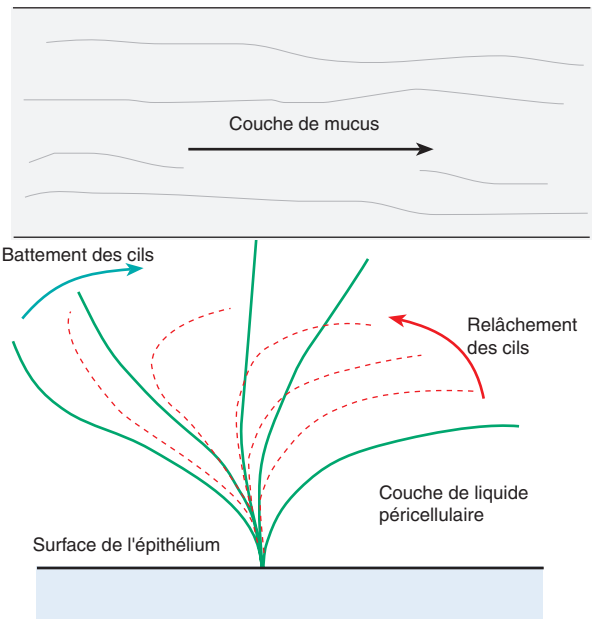


Figure 36.2 Représentation schématique de l'action propulsive des cils des voies aériennes. La couche péricellulaire a une viscosité similaire à celle du liquide extracellulaire, permettant le libre mouvement des cils. La progression constante de cette couche transporte la couche de mucus sus-jacente vers l'oropharynx. Le battement des cils est indiqué en vert et le relâchement en rouge. (Modifié et redessiné à partir de la figure 3d de M.R. Knowles, R.C. Boucher (2002) *J Clin Invest* 109, 571–7.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

La couche de mucus est sécrétée par les cellules caliciformes et repose sur une couche de liquide appelée couche de liquide péricellulaire, qui est sécrétée par les cellules épithéliales (figure 36.2). La faible viscosité de la couche de liquide péricellulaire permet aux cils de battre librement et de propulser la couche de mucus sus-jacente vers la bouche. Lorsque le mucus atteint le pharynx, il est avalé ou craché et expectoré.

Les glycoprotéines du mucus ont la capacité de se lier à une très large gamme d'antigènes. Cela rend l'ascenseur mucociliaire très efficace pour piéger les particules inhalées lorsque l'air passe du nez et de la bouche aux alvéoles. En utilisant de petites particules marquées avec un traceur radioactif, il a été montré que la quasi-totalité des particules inhalées sont éliminées dans les 24 heures (figure 36.3). Le mucus agit non seulement comme un piège physique, mais il contient également de petites protéines antimicrobiennes appelées **défensines** qui protègent les voies respiratoires contre les bactéries, les spores fongiques et les virus (voir paragraphe 26.5).

Résumé

Les particules entrant dans les voies aériennes sont piégées dans la muqueuse de l'arbre respiratoire. Dans les voies aériennes supérieures, le matériel allergénique peut provoquer un éternuement ou une toux qui le force à sortir des voies respiratoires. La majeure partie de la matière restante est éliminée par l'ascenseur mucociliaire. La matière qui se dépose dans les canaux alvéolaires ou dans les alvéoles est ingérée par les macrophages alvéolaires.

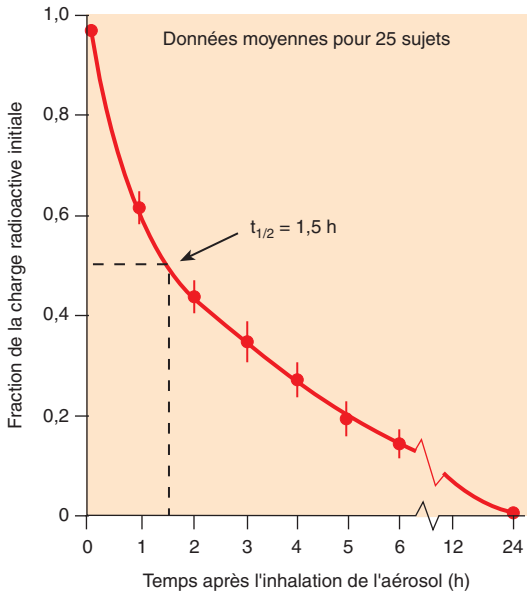


Figure 36.3 Clairance des particules radiomarquées des voies respiratoires de 25 sujets normaux. Les sujets ont été invités à inhaler un aérosol finement dispersé de particules marquées avec un traceur radioactif. La radioactivité a ensuite été mesurée pendant 6 heures et également un jour plus tard. La clairance initiale était d'environ une heure et demie de demi-vie d'élimination et toute la matière radioactive était éliminée en 24 heures. Noter l'interruption dans l'axe des temps. Les barres d'erreur représentent les erreurs types des valeurs moyennes. (D'après des données de D. Pavia et al. (1985) *Thorax* 40, 175.)

Les bronchioles respiratoires, les canaux alvéolaires et les alvéoles ne possèdent pas d'épithélium cilié. Les particules atteignant ces régions du poumon sont phagocytées par les macrophages alvéolaires, qui se trouvent dans la muqueuse des voies aériennes. Les bactéries et autres substances biologiquement actives telles que les grains de pollen sont ingérées par les macrophages et digérées dans leurs lysosomes. Les macrophages ingèrent également de petites particules de matière minérale (par exemple des particules de poussière de silice) qu'ils ne peuvent pas digérer. Dans ces cas, le matériel est stocké dans la cellule et est retiré via l'ascenseur mucociliaire lorsque la cellule meurt. Si des bactéries ou des virus percent ces défenses et pénètrent dans l'espace interstitiel, ils sont pris en charge par le système immunitaire (voir chapitre 26).

36.3 Quelques maladies respiratoires courantes

Normalement, la respiration se fait sans que l'on y prête attention et sans incident. Ce n'est que lorsque les choses tournent mal que nous prenons conscience de notre respiration. La difficulté à respirer provoque une détresse appelée **dyspnée**. C'est un phénomène subjectif au cours duquel une personne peut se sentir essoufflée. Cela peut être tout à fait normal – comme chez un sujet qui a rapidement atteint une altitude élevée (où la PO_2 atmosphérique est faible) – ou cela peut être dû à une maladie organique. Dans les deux cas, c'est la sensation d'essoufflement qui limite la capacité de faire de l'exercice. La capacité des poumons de fournir suffisamment d'air pour les besoins de l'organisme est appelée **capacité ventilatoire**. Si celle-ci est inférieure à la normale, une forme de trouble respiratoire apparaît. Ces troubles peuvent être divisés en ceux dans lesquels les voies aériennes sont obstruées, ceux dans lesquels l'expansion des poumons est restreinte et ceux dans lesquels les muscles respiratoires sont affaiblis et incapables de dilater complètement le thorax. Les sections suivantes traitent des processus physiopathologiques sous-jacents à certains troubles respiratoires courants.

Rhinite allergique

La rhinite allergique (rhume des foins) résulte souvent d'une réaction allergique aux pollens, aux spores fongiques ou aux acariens. Elle affecte un pourcentage important de la population (environ 15 %) et se caractérise par des démangeaisons nasales avec des éternuements, un gonflement de la muqueuse nasale (congestion nasale) et un écoulement nasal. Les symptômes sont déclenchés lorsqu'un allergène active les mastocytes dans la muqueuse nasale. Les mastocytes activés dégranulent et libèrent une large gamme de médiateurs inflammatoires, comme l'histamine, les leucotriènes et la prostaglandine D_2. À leur tour, ces médiateurs provoquent une réponse inflammatoire dans la muqueuse nasale, entraînant les symptômes décrits ci-dessus. Pour un compte-rendu plus détaillé du processus d'inflammation, voir le chapitre 26 (paragraphe 26.6).

Asthme

L'asthme est une affection dans laquelle une personne éprouve des difficultés à respirer, en particulier lors de l'expiration. Les crises d'asthme sont caractérisées par l'apparition soudaine d'une dyspnée. Celle-ci est le résultat d'un bronchospasme, qui se produit généralement en réponse à un allergène présent dans l'environnement, bien qu'il puisse également se produire en réponse à d'autres facteurs tels que l'exercice ou le stress. La phase initiale est probablement déclenchée par une interaction entre un allergène et les anticorps IgE présents sur les mastocytes de l'interstitium pulmonaire. Une fois activés, les mastocytes sécrètent un certain nombre de médiateurs inflammatoires, notamment l'histamine et les leucotriènes. Ceux-ci provoquent un spasme des muscles lisses bronchiques et une sécrétion accrue de mucus dans les voies aériennes, ce qui réduit sensiblement le diamètre des voies aériennes. Lors d'une crise d'asthme, la CRF et le VR sont augmentés, bien que la capacité vitale soit normale. Le VEMS et le débit de pointe sont nettement réduits – dans les cas graves, de plus de la moitié (figure 36.4). Cela limite la capacité ventilatoire et entraîne une dyspnée.

Le bronchospasme qui survient dans la phase initiale d'une crise d'asthme est de durée relativement courte. Pour cette raison, l'obstruction des voies aériennes dans l'asthme est considérée comme réversible, même si l'état inflammatoire des bronches persiste longtemps après la fin de la crise aiguë. Dans l'asthme chronique, il y a destruction de l'épithélium bronchique et la CRF et le VR restent définitivement élevés. Si l'asthme n'est pas traité, l'inflammation pulmonaire chronique peut entraîner une obstruction permanente des voies aériennes du fait d'un épaississement irréversible de la paroi bronchique.

Les médicaments utilisés pour traiter l'asthme agissent pour réduire l'un des facteurs suivants qui contribuent à l'augmentation de la résistance des voies aériennes observée dans l'asthme bronchique :

- constriction excessive des bronches (bronchoconstriction) ;
- sécrétion de quantités excessives de mucus par les bronches ;
- œdème bronchique (gonflement de la muqueuse bronchique).

Les agonistes β_2-adrénergiques tels que le salbutamol et la terbutaline agissent directement sur le muscle lisse bronchique pour le relâcher et ont peu d'effet sur le cœur. Le salmétérol et le formotérol sont des médicaments à action prolongée dont le mode d'action est similaire. Les médicaments anticholinergiques dérivés de l'atropine, tels que l'ipratropium et l'oxitropium, inhibent l'action bronchoconstrictrice des nerfs vagues et présentent l'avantage supplémentaire de réduire la sécrétion de mucus. L'inflammation des bronches peut être traitée par des corticostéroïdes tels que la béclométasone et le budésonide. D'autres médicaments qui ont été utilisés sont les dérivés des xanthines (par exemple la théophilline) et les cromones (par exemple le cromoglicate de sodium). La plupart de ces médicaments peuvent être administrés par inhalation, ce qui permet leur administration directe dans les voies aériennes. Ce mode d'administration permet de limiter leur action à la sphère pulmonaire et évite l'implication d'autres organes, en particulier du cœur. Parmi les produits énumérés, seuls les xanthines ne peuvent pas être administrées par inhalation.

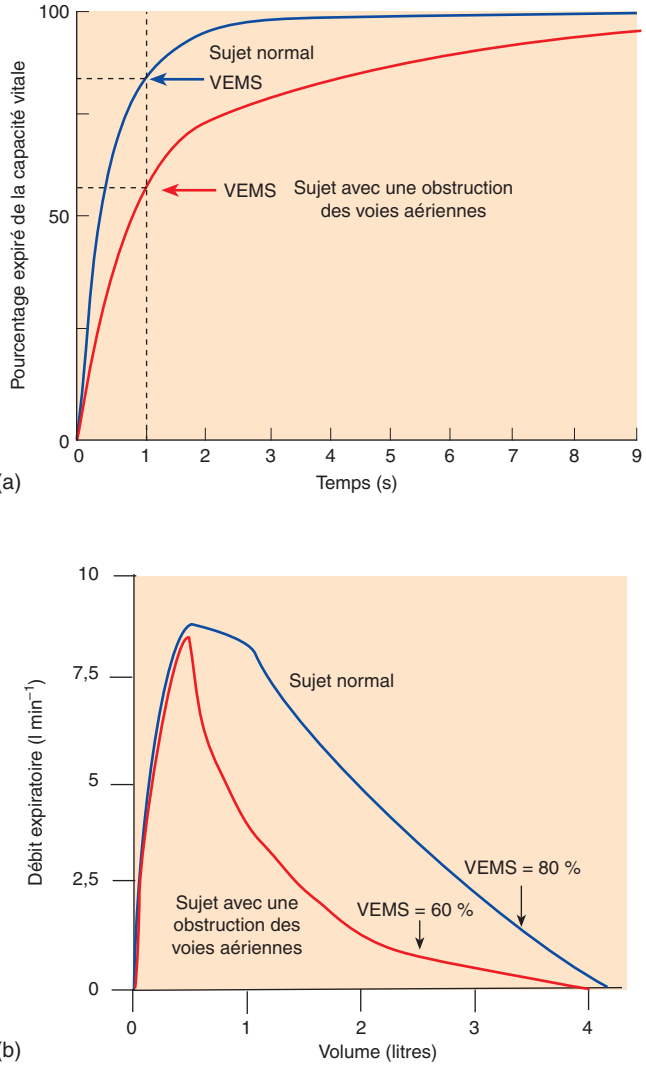


Figure 36.4 Effet de l'asthme sur le volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) (a) et la relation débit-volume (b). L'asthme réduit le VEMS et modifie la relation débit-volume.

Emphysème

L'emphysème est une pathologie dans laquelle la taille des alvéoles augmente en raison de la destruction du parenchyme pulmonaire. Il est fréquemment (mais pas toujours) causé par la consommation de tabac. La physiopathologie de la maladie n'est pas tout à fait claire. Un lavage bronchique montre que les espaces aériens des poumons des fumeurs sont envahis par des neutrophiles. On pense maintenant que ces cellules sécrètent des enzymes protéolytiques telles que l'élastase qui endommagent le parenchyme pulmonaire. De plus, la fumée inhibe le mouvement des cils bronchiques, ce qui ralentit l'élimination des particules dans les voies aériennes. L'effet irritant de la fumée est la cause probable de la sécrétion accrue de mucus dans les grandes voies aériennes. Ces effets se combinent pour augmenter les risques d'infection, entraînant une inflammation chronique de l'épithélium bronchiolaire. En conséquence, le diamètre des voies aériennes est réduit et, comme dans l'asthme, il devient difficile d'expirer, entraînant le piégeage de l'air dans les

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

poumons. En raison de la perte de tissu parenchymateux, la traction sur les voies aériennes diminue et, à mesure qu'elles se rétrécissent, leur résistance augmente. Ce mécanisme limite déjà la ventilation, mais le problème est aggravé par la destruction des alvéoles. Il en résulte une réduction significative de la capacité de diffusion pulmonaire. De plus, la destruction des alvéoles n'étant pas uniforme, les rapports s'altèrent dans différentes parties du poumon et l'espace mort physiologique augmente. Il en résulte des échanges gazeux inadéquats, une hypoxémie (mauvaise oxygénation du sang) et une dyspnée chronique.

Comme dans l'asthme, l'évolution de la maladie s'évalue par des tests de la fonction respiratoire. Le piégeage de l'air entraîne une augmentation des volumes pulmonaires, mais la capacité vitale, le débit de pointe et le VEMS sont tous réduits (voir figure 33.13). Parce que la cause sous-jacente est la destruction du parenchyme, la résistance à l'écoulement de l'air est toujours accrue, contrairement à ce qui se passe dans les stades aigus de l'asthme, où l'augmentation de la résistance est réversible. Au fur et à mesure que la maladie progresse, le patient peut expirer avec les lèvres pincées, ce qui produit une contre-pression (pression positive de fin d'expiration) qui aide à garder les voies aériennes ouvertes et empêche leur collapsus.

Bronchopneumopathie chronique obstructive

La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est l'une des affections respiratoires les plus courantes et une des principales causes de décès. Elle se caractérise par une obstruction chronique du flux d'air pulmonaire qui n'est pas complètement réversible, de sorte qu'elle interfère avec la respiration normale. La BPCO comprend diverses maladies pulmonaires évolutives telles que l'emphysème, la bronchite chronique (inflammation des bronches), l'asthme chronique et certaines formes de bronchectasie. Les personnes souffrant de BPCO ont un débit de pointe réduit et une augmentation de la production de mucus. Comme dans l'asthme, le VEMS est nettement inférieur à la normale (c'est-à-dire moins de 70 % de la capacité vitale). Les principaux objectifs du traitement sont de prévenir les infections et de soulager la bronchoconstriction et l'accumulation de mucus dans les voies respiratoires par inhalation d'un bronchodilatateur tel que l'ipratropium.

Fibrose pulmonaire

Dans la fibrose pulmonaire, la paroi alvéolaire s'épaissit, ce qui diminue la capacité de diffusion pulmonaire et altère les échanges gazeux. La capacité de diffusion est également réduite dans la **pneumonie**. Dans ce cas, l'infection bactérienne entraîne une accumulation de liquide dans les alvéoles. Dans les cas graves, un lobe pulmonaire peut être rempli de liquide (« consolidation ») contenant des toxines bactériennes, ce qui entraîne une augmentation locale du débit sanguin et des anomalies du rapport.

Mucoviscidose

La mucoviscidose (ou fibrose kystique) est une maladie héréditaire récessive dans laquelle le mucus des voies respiratoires est anormalement épais et difficile à déplacer. Elle résulte d'un défaut d'un canal chlorure épithélial à s'ouvrir normalement en réponse à l'AMP cyclique. Il s'ensuit une diminution de la sécrétion de sodium et de chlorure dans la lumière des voies aériennes, et une baisse du passage d'eau à travers les membranes épithéliales. Par conséquent, la couche péricellulaire est plus mince et la viscosité de la couche de mucus est fortement accrue. Cette combinaison entraîne une réduction de la clairance des particules via l'ascenseur mucociliaire illustré à la figure 36.5. Il en résulte des infections bronchiques fréquentes et une obstruction des petites voies aériennes.

Apnées du sommeil

Les apnées du sommeil correspondent à un certain nombre de situations dans lesquelles la respiration s'arrête temporairement pendant le sommeil profond. Deux types principaux sont décrits : les apnées obstructives et les apnées centrales.

Apnées obstructives du sommeil

Les apnées obstructives résultent d'une obstruction physique des voies aériennes supérieures. Pendant le sommeil profond, les muscles de la bouche, du larynx et du pharynx se détendent. En conséquence, le pharynx a tendance à s'affaisser et à obstruer les voies respiratoires. Les périodes d'obstruction croissante s'accompagnent de ronflements forts suivis d'une période de silence lorsque l'obstruction est terminée. La PaO_2 chute et la $PaCO_2$ augmente. Les deux stimulent l'activation des muscles ventilatoires. Les mouvements respiratoires augmentent ensuite en intensité jusqu'à ce que la pression intrathoracique surmonte l'obstruction et que la ventilation reprenne, souvent avec un ronflement fort. Lorsque la période

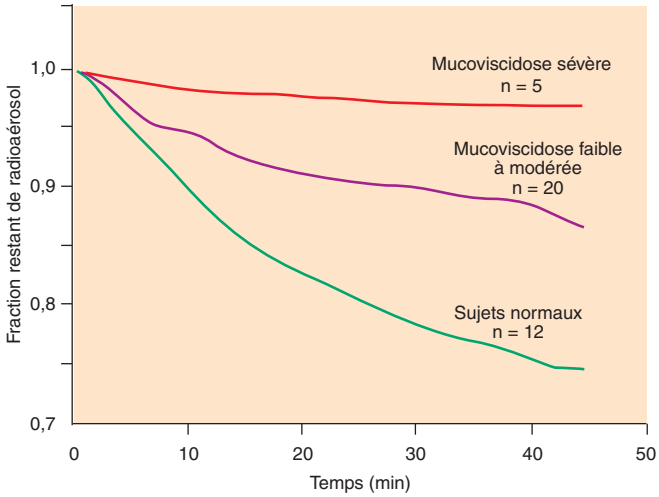


Figure 36.5 Clairance de particules radiomarquées par les voies aériennes chez 12 sujets normaux (ligne verte), 20 patients atteints de mucoviscidose légère à modérée (ligne mauve) et 5 patients atteints de mucoviscidose sévère (ligne rouge). Les sujets atteints de mucoviscidose éliminent les particules marquées de façon moins efficace. Les personnes avec une atteinte sévère sont beaucoup moins efficaces. La procédure d'inhalation de l'aérosol radioactif était similaire à celle décrite pour la figure 36.3. (D'après des données de J.A. Regnis et al. (1994) *Am J Respir Crit Care Med* 150, 66–71.)

d'apnée est prolongée (elle peut durer jusqu'à 2 minutes), le patient se réveille et respire de nouveau, mais le rythme du sommeil a été interrompu. Si cela se produit fréquemment pendant la nuit, des signes caractéristiques de privation de sommeil apparaissent, notamment l'irritabilité et la perte de concentration.

Apnées centrales du sommeil

Les apnées centrales du sommeil se produisent lorsque la commande respiratoire n'est pas capable d'initier des mouvements respiratoires. Au cours de la phase d'apnée, le $PaCO_2$ augmente et le patient se réveille. Une fois réveillé, le patient reprend sa respiration, sa $PaCO_2$ redevient normale et il s'endort de nouveau. Comme ce cycle peut être répété plusieurs fois pendant la nuit, le sommeil peut être gravement perturbé.

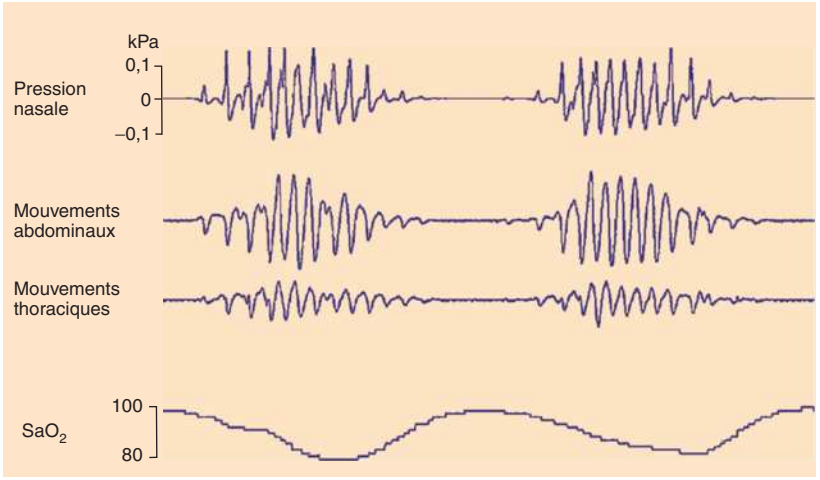
Respiration périodique

L'importance du contrôle chimique de la respiration est révélée par un modèle anormal appelé **respiration de Cheyne-Stokes**, où la respiration alterne entre apnée et légère hyperventilation. La respiration commence par des respirations lentes et peu profondes ; la fréquence et le volume courant augmentent jusqu'à un maximum avant de se calmer et d'aboutir à une apnée. Ce modèle cyclique s'observe chez des patients en phase terminale ou qui ont subi des lésions cérébrales. On le voit parfois chez des personnes normales pendant le sommeil, surtout en haute altitude (figure 36.6).

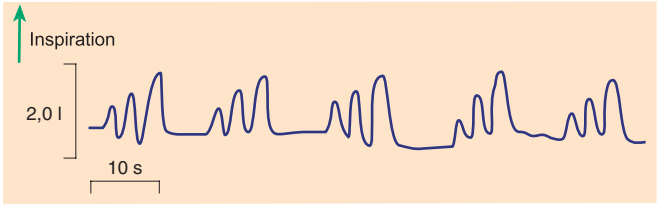
Chez les patients en phase terminale, le phénomène est expliqué comme suit : pendant la période de faible ventilation, la $PaCO_2$ augmente, ce qui stimule les chémorécepteurs centraux qui augmentent progressivement la commande respiratoire de sorte que la fréquence et l'amplitude augmentent. L'augmentation de la ventilation entraîne une chute de la $PaCO_2$ et une diminution de la commande respiratoire, de sorte que la fréquence et l'amplitude de la respiration diminuent. La $PaCO_2$ augmente et le cycle recommence. Pour que cette tendance se produise, il doit exister un retard anormal dans la capacité des chémorécepteurs centraux de répondre au changement de $PaCO_2$. Cela peut être dû à une sensibilité réduite au dioxyde de carbone ou à un débit sanguin cérébral diminué, par exemple en cas d'insuffisance cardiaque. La respiration périodique en haute altitude ne témoigne pas d'un état pathologique. Elle peut être induite par une brève période d'hyperventilation et est supprimée par l'inhalation d'oxygène pur.

36.4 Insuffisance d'apport d'oxygène aux tissus – l'hypoxie et ses causes

Le système respiratoire concerne principalement les échanges gazeux – l'absorption d'oxygène à partir de l'air ambiant et l'élimination du dioxyde de carbone à partir du sang pulmonaire. Si le



(a)



(b)

Figure 36.6 Documents illustrant une respiration de Cheyne-Stokes. (a) Enregistrement obtenu chez un patient souffrant d'apnées centrales du sommeil. Noter l'effort respiratoire qui augmente puis qui décline et est suivi d'une période d'apnée pendant laquelle il n'y a aucun effort respiratoire. La chute de la saturation en oxygène du sang artériel (SaO_2) est déphasée par rapport à l'effort respiratoire. (b) Enregistrement obtenu chez un sujet masculin en bonne santé qui s'est récemment déplacé en haute altitude. L'échelle de temps s'applique aux deux enregistrements. (Source fig. a : fig. 2 de T. Bekfani, W.T. Abraham (2016) Current and future developments in the field of central sleep apnoea. *Europace* 18(8) : 1123–34. Reproduit avec l'autorisation de Oxford University Press, au nom de l'European Society of Cardiology.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

contenu en oxygène du sang est réduit, l'oxygène peut être insuffisant pour subvenir au métabolisme aérobie des tissus. Cet état est appelé l'**hypoxie**. Il existe quatre principaux types d'hypoxie : l'hypoxie hypoxique, l'hypoxie anémique, l'hypoxie de stase et l'hypoxie histotoxique. Parmi ceux-ci, l'hypoxie hypoxique et l'hypoxie d'origine circulatoire sont les plus fréquentes en médecine clinique.

L'**hypoxie hypoxique** fait référence à une forme d'hypoxie résultant d'une faible PO_2 artérielle. Il en existe un certain nombre de causes, mais chacune entraîne une diminution du contenu en oxygène du sang artériel systémique. Quand la PO_2 alvéolaire est faible, la PO_2 artérielle suivra inévitablement, de même que le contenu en oxygène. En conséquence, plus d'oxygène doit être extrait du sang pour subvenir au métabolisme oxydatif des tissus (figure 36.7b,c). Cela est tout à fait normal lors d'une montée en haute altitude, car la pression barométrique et la PO_2 diminuent toutes deux avec l'altitude (voir chapitre 37).

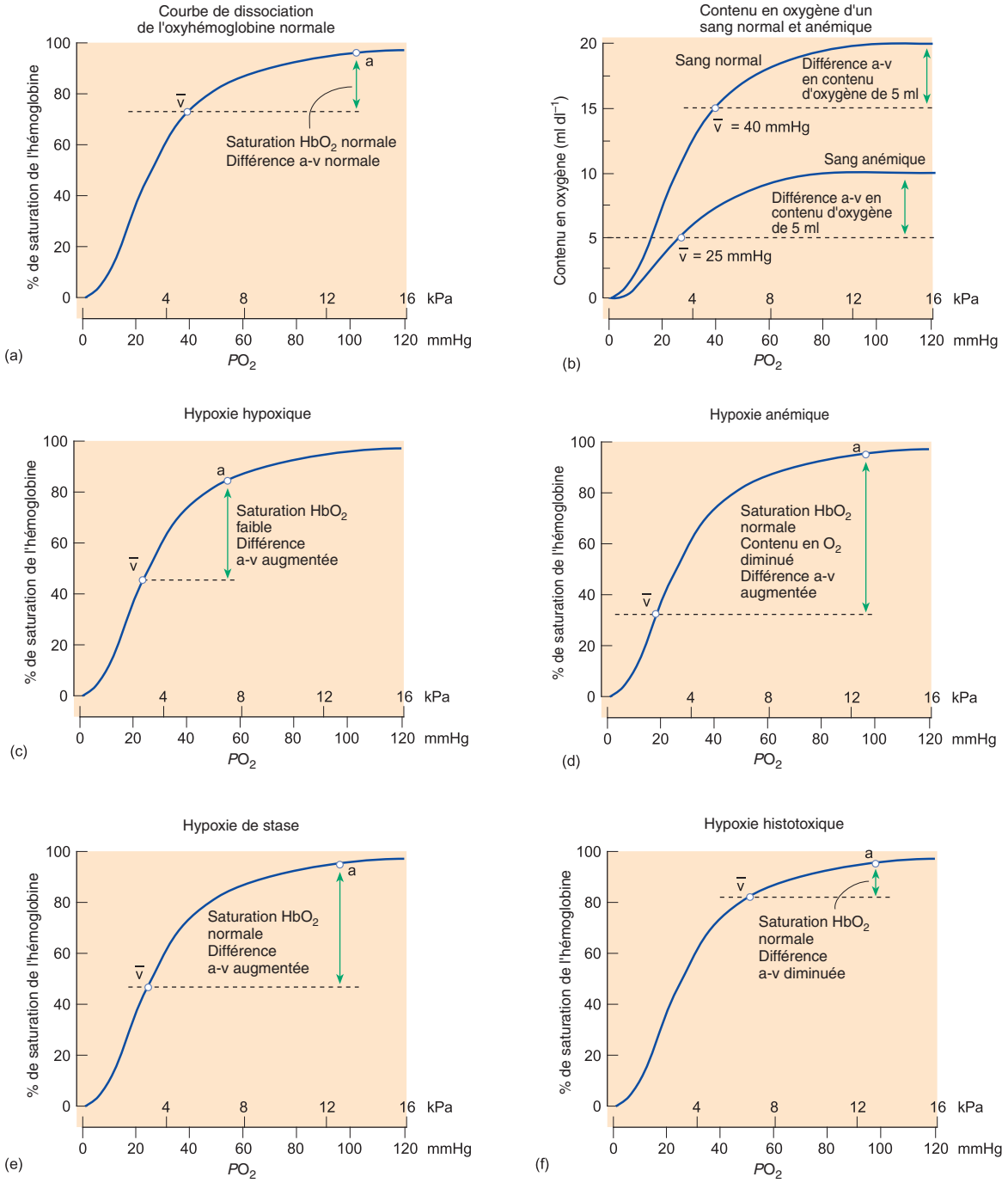


Figure 36.7 Effet de différents types d'hypoxie sur le pourcentage de saturation de l'hémoglobine dans le sang artériel et veineux. Noter que, dans l'hypoxie anémique, le contenu total en oxygène du sang artériel est inférieur à la normale malgré une saturation en oxygène maximale : comparer le panneau (c) (saturation en oxygène) avec le panneau (b) (contenu en oxygène).

Comme on le verra plus loin dans le paragraphe sur l'**insuffisance respiratoire**, une ventilation réduite (hypoventilation) entraîne une réduction de la PO_2 alvéolaire et une augmentation de la PCO_2 (hypercapnie). L'hypoventilation peut résulter d'une dépression respiratoire causée par une surdose de médicament (par exemple lors d'une intoxication aux barbituriques). Cela peut également être dû à un affaiblissement sévère des muscles ventilatoires, par exemple en cas de poliomyélite ou de myasthénie. L'obstruction des voies respiratoires entraîne également une hypoventilation.

Un shunt droit-gauche permet au sang veineux de contourner complètement les poumons. (Un shunt est le passage de sang à travers un canal qui le détourne de son chemin normal.) Alors que l'hémoglobine du sang qui a traversé les alvéoles est pratiquement saturée en oxygène, le sang du shunt a la même PO_2 que le sang veineux mêlé. En conséquence, la PO_2 et le contenu en oxygène du sang dans les artères systémiques sont réduits. De même, une inégalité ventilation-perfusion entraîne une hypoxie hypoxique si le rapport est diminué dans une partie significative du poumon. Cela se produit dans de nombreuses maladies respiratoires et est la cause la plus courante de cyanose centrale (c'est-à-dire une cyanose provoquée par une oxygénation inadéquate du sang). Une autre cause importante d'hypoxie hypoxique est la diminution de la capacité de diffusion due à une fibrose du parenchyme pulmonaire ou à un œdème pulmonaire.

L'**hypoxie anémique** est causée par une diminution de la quantité d'hémoglobine disponible pour fixer l'oxygène, avec pour résultat une diminution anormale du contenu en oxygène du sang artériel (figure 36.7b, d). Elle peut être due à une perte de sang (hémorragie), à une diminution de la production de globules rouges ou à la synthèse d'une forme anormale d'hémoglobine en raison d'un défaut génétique, comme dans l'anémie falciforme (voir paragraphe 25.7). Elle peut également être causée par une intoxication au monoxyde de carbone, car l'affinité de l'hémoglobine pour ce gaz est beaucoup plus grande que son affinité pour l'oxygène (voir paragraphe 25.6).

En cas d'hypoxie anémique, la PO_2 artérielle est normale, mais comme le contenu en oxygène du sang est faible, une plus grande proportion d'oxygène doit être extraite de l'hémoglobine pour subvenir aux besoins du métabolisme tissulaire. Par conséquent, la PO_2 veineuse est alors beaucoup plus faible que la normale (figure 36.7b, d).

L'**hypoxie d'origine circulatoire** (hypoxie de stase) est le résultat d'un faible débit sanguin. Elle peut survenir en périphérie en raison d'une vasoconstriction locale (par exemple exposition des extrémités au froid) ou peut résulter d'une réduction du débit cardiaque. Dans ce cas, les PO_2 alvéolaire et artérielle peuvent être normales, mais comme le flux sanguin dans les tissus métaboliquement actifs est très lent, une extraction excessive de l'oxygène disponible dans le sang capillaire se produit et la PO_2 veineuse est très faible (figure 36.7e). Cela entraîne une cyanose périphérique.

L'**hypoxie histotoxique** désigne l'empoisonnement des enzymes oxydatives des cellules, par exemple par le cyanure. Dans cette situation, l'apport d'oxygène aux tissus est normal, mais les tissus sont incapables d'en tirer pleinement parti. Par conséquent, la PO_2 veineuse est anormalement élevée (figure 36.7f).

Oxygénothérapie en hypoxie

L'administration d'une pression partielle élevée d'oxygène peut être bénéfique dans le traitement de l'hypoxie hypoxique. En augmentant la pression partielle de l'oxygène dans les alvéoles, le contenu en oxygène du sang sortant des poumons est augmenté. Cela diminue toute cyanose centrale et atténue toute dyspnée. L'oxygénothérapie aura moins d'intérêt dans d'autres formes d'hypoxie. Noter que les nouveau-nés ne doivent pas être exposés à des pressions partielles d'oxygène supérieures à environ 40 kPa (environ 300 mmHg), car ils sont particulièrement sensibles à ses effets toxiques (voir paragraphe 37.3).

Pour augmenter sa quantité physiquement dissoute dans le plasma, de l'oxygène est parfois administré pendant de courtes périodes à des pressions supérieures à celles de l'atmosphère. Cela est appelé **oxygénothérapie hyperbare** et peut être utile dans le traitement de l'intoxication au monoxyde de carbone. La PO_2 élevée agit pour déplacer le monoxyde de carbone lié à l'hémoglobine et fournit l'oxygène nécessaire aux tissus.

Résumé

L'hypoxie (réduction de la PO_2) peut avoir plusieurs causes : mauvaise ventilation (hypoxie hypoxique), anémie (hypoxie anémique), mauvaise circulation sanguine (hypoxie de stase), et empoisonnement métabolique (hypoxie histotoxique). Dans l'hypoxie hypoxique, la faible PO_2 artérielle peut provenir d'un certain nombre de causes, mais elle peut être traitée par l'administration d'oxygène pur. L'administration d'oxygène n'est pas bénéfique dans les autres formes d'hypoxie et doit être évitée chez les très jeunes bébés.

36.5 Insuffisance respiratoire

L'insuffisance respiratoire se produit lorsque le système respiratoire ne parvient pas à maintenir les valeurs normales de PO_2 et de PCO_2 artérielles. La PaO_2 dépend de la PO_2 inspirée (en haute altitude, la pression partielle d'oxygène est réduite). Au niveau de la mer, la $PaCO_2$ normale est de 5,1 ± 1,0 kPa (38,5 ± 7,5 mmHg). Cette fourchette englobe 95 % de la population normale. La PaO_2 diminue avec l'âge : pour les sujets jeunes en bonne santé (< 30 ans) au niveau de la mer, la valeur moyenne est de 12,5 ± 1,3 kPa (94 ± 10 mmHg). Cependant, chez les sujets sains de plus de 60 ans, cette valeur moyenne est nettement inférieure à 10,8 ± 1,3 kPa (81 ± 10 mmHg), bien que la forme de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine permette une saturation adéquate de l'hémoglobine en oxygène (voir figure 36.7a).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Un diagnostic d'insuffisance respiratoire est posé si la PaO_2 est inférieure à 8 kPa (60 mmHg) ou si la $PaCO_2$ est supérieure à 7 kPa (55 mmHg).

- En cas d'**insuffisance respiratoire de type I**, la PaO_2 est faible alors que la $PaCO_2$ est normale ou faible. Cela se produit quand il y a un shunt droit-gauche important de sang désoxygéné ou lorsque le rapport est anormal (voir les cas 2 et 3 dans le paragraphe 34.5). Une telle situation peut survenir lors d'une pneumonie, d'un œdème pulmonaire ou d'un syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA), dont il est question dans la sous-section suivante.
- En cas d'**insuffisance respiratoire de type II**, la PaO_2 est faible alors que la $PaCO_2$ est élevée. Cette situation se produit lorsque la ventilation alvéolaire n'est pas suffisante pour éliminer le dioxyde de carbone produit par le métabolisme normal de l'organisme (c'est-à-dire qu'il y a une défaillance de la ventilation). La cause la plus fréquente est la BPCO, abordée au paragraphe 36.3.

L'insuffisance respiratoire de type II et ses causes

Une insuffisance ventilatoire peut survenir à la suite de l'un ou de plusieurs des mécanismes suivants :

- défaut du contrôle neural des muscles respiratoires ;
- maladie neuromusculaire ;
- pneumothorax et épanchement pleural ;
- diminution de la compliance du thorax ou des poumons ;
- résistance accrue des voies aériennes ;
- augmentation de l'espace mort physiologique.

L'activité des muscles respiratoires est d'origine neurogène et provient des neurones du bulbe (voir chapitre 35). Elle peut être inhibée pendant l'hypoxie ou l'exposition à des dépresseurs respiratoires tels que les anesthésiques généraux ou la morphine. Dans ce cas, la ventilation est inévitablement diminuée. Les lésions traumatiques de la colonne vertébrale au-dessous du segment cervical C4 peuvent interrompre le flux d'informations provenant du bulbe vers les motoneurones respiratoires inférieurs, entraînant une paralysie des muscles intercostaux, tandis que les lésions supérieures à C4 peuvent altérer l'activité phrénique. La perte de motoneurones respiratoires inférieurs à la suite d'une poliomyélite ou d'autres maladies neurologiques (par exemple une maladie du motoneurone) peut également entraîner une insuffisance ventilatoire. Une diminution de la transmission neuromusculaire causée par la myasthénie peut avoir le même effet.

La ventilation est réduite après un pneumothorax et lors d'un épanchement pleural, car les poumons ne peuvent pas se dilater correctement. La compliance thoracique dépend de l'élasticité des poumons (voir chapitre 33) et de celle de la paroi thoracique elle-même. La compliance thoracique est réduite quand l'élasticité des poumons diminue, quand la cavité pleurale est infiltrée de tissu fibreux ou si l'élasticité de la paroi thoracique est réduite. Une diminution de l'élasticité de la paroi thoracique peut survenir dans divers troubles posturaux tels que la **scoliose** (courbure latérale de la colonne vertébrale) et la **cyphose** (courbure anormale de la colonne vertébrale vers l'arrière). Ce sont des exemples de troubles restrictifs.

Une résistance accrue des voies aériennes peut résulter de la présence de corps étrangers dans les voies aériennes (par exemple du contenu gastrique refluant dans le larynx) ou du rétrécissement des voies aériennes elles-mêmes, comme dans l'asthme et l'emphysème.

L'insuffisance respiratoire consécutive à la chirurgie est un sous-type d'insuffisance de type I et survient pendant la période post-opératoire ; la cause la plus fréquente est une atélectasie (collapsus partiel ou inflation incomplète des poumons). Un autre type d'insuffisance respiratoire se produit lors d'un choc circulatoire (voir paragraphe 40.5). Celui-ci est d'abord traité en ventilant le patient afin de réduire le travail des muscles respiratoires jusqu'à ce que la cause du choc soit identifiée et corrigée.

Le **syndrome de détresse respiratoire de l'adulte** (SDRA) est une affection dans laquelle le parenchyme pulmonaire est gravement endommagé, à tel point que plus de la moitié des cas sont mortels. Il n'y a pas de définition entièrement satisfaisante, mais le SDRA se caractérise par une hypoxémie sévère (d'où son nom alternatif de **syndrome de détresse respiratoire aiguë** ou d'**insuffisance respiratoire aiguë**), la présence d'opacités diffuses dans les clichés thoraciques (probablement dues à des zones d'accumulation de liquide), une faible compliance pulmonaire, et un œdème pulmonaire qui n'est pas dû à une insuffisance cardiaque gauche. Les causes du SDRA comprennent le choc septique (voir chapitre 40), l'inspiration du contenu gastrique, la quasi-noyade et l'inhalation de gaz ou de fumées toxiques. Malgré son nom, l'affection ne se limite pas aux adultes et est probablement le résultat de dommages infligés aux membranes alvéolocapillaires amenant à l'accumulation de liquide dans les espaces aériens. Cela conduit à une redistribution du flux sanguin pulmonaire, en partie à cause de la réponse vasoconstrictrice normale à l'hypoxie locale et en partie du fait de la compression des vaisseaux pulmonaires par l'œdème local. Par la suite, la libération de médiateurs chimiques peut entraîner une vasoconstriction pulmonaire supplémentaire et le développement d'une hypertension pulmonaire. Une semaine après l'apparition de la maladie, les poumons sont infiltrés par des fibroblastes, qui déposent du tissu fibreux dans l'interstitium pulmonaire. Se produit alors une perte de tissu élastique et l'emphysème se développe. Cela se traduit par une augmentation de l'espace mort physiologique.

Résumé

Une insuffisance respiratoire se produit lorsque le système respiratoire ne parvient pas à maintenir les valeurs normales de PO_2 et PCO_2 artérielles. L'insuffisance respiratoire de type I peut résulter d'un shunt droit-gauche important de sang désoxygéné ou d'un rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$anormal. L'insuffisance respiratoire de type II (ou insuffisance ventilatoire) se produit lorsque la ventilation alvéolaire n'est pas suffisante pour éliminer le dioxyde de carbone d'origine métabolique. Dans le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte, le parenchyme pulmonaire est gravement endommagé. Il se caractérise par une hypoxémie sévère.

Liste des termes et des concepts clés

Mécanismes de défense pulmonaire

- Les poumons sont protégés des particules présentes dans l'air par des réflexes respiratoires et par les sécrétions de mucus des glandes sous-muqueuses et des cellules caliciformes.
- Les particules entrant dans les voies aériennes sont piégées dans la muqueuse de l'arbre respiratoire. Dans les voies nasales, elles peuvent être évacuées par l'éternuement.
- La majeure partie du matériel inhalé est éliminée par l'ascenseur mucociliaire et par la toux.
- En plus de constituer une barrière aux infections, le mucus possède des propriétés antimicrobiennes.
- L'épithélium des alvéoles et celui des bronchioles respiratoires n'ont pas de cils et le matériel qui se dépose dans cette partie de l'arbre respiratoire est ingéré par les macrophages alvéolaires.

Quelques maladies respiratoires courantes

- Les allergènes aériens provoquent une réaction inflammatoire dans la muqueuse nasale appelée rhinite allergique ou rhume des foins.
- La difficulté à respirer provoque une détresse appelée dyspnée.
- L'asthme est une affection dans laquelle une personne a des difficultés à respirer (dyspnée), en particulier lors de l'expiration. C'est le résultat d'un bronchospasme, souvent déclenché par l'inhalation d'un allergène.
- Lors d'une crise d'asthme, le VEMS et le débit expiratoire maximal sont réduits par rapport à ceux des individus normaux.
- L'emphysème est une affection dans laquelle la taille des alvéoles augmente en raison de la destruction du parenchyme pulmonaire.
- En cas de fibrose pulmonaire, la paroi alvéolaire s'épaissit, ce qui diminue la capacité de diffusion du poumon.
- La bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) est caractérisée par une obstruction chronique du flux d'air pulmonaire qui n'est pas complètement réversible. Elle résulte de diverses atteintes pathologiques, dont la bronchite chronique et l'emphysème.
- La mucoviscidose (fibrose kystique) est une maladie héréditaire récessive dans laquelle le mucus des voies aériennes est anormalement épais et difficile à déplacer. Il résulte du défaut d'un canal chlorure épithélial qui ne peut pas s'ouvrir normalement en réponse à l'AMP cyclique.
- Les apnées du sommeil décrivent un certain nombre d'affections dans lesquelles la respiration s'arrête temporairement pendant le sommeil. Deux types principaux peuvent être identifiés : les apnées obstructives du sommeil et les apnées centrales du sommeil.
- La respiration de Cheyne-Stokes (ou respiration périodique) consiste en une variation périodique de la fréquence respiratoire et du volume courant dans laquelle la respiration alterne entre apnée et légère hyperventilation.

Hypoxie

- En cas d'hypoxie hypoxique, la PO_2 artérielle est faible pour diverses raisons. L'hypoxie hypoxique peut être traitée par l'administration d'oxygène pur.
- En cas d'hypoxie anémique, il y a une diminution de la quantité d'hémoglobine disponible pour fixer l'oxygène, de sorte que le contenu en oxygène est abaissé, malgré une PaO_2 normale. La différence artérioveineuse en PO_2 est plus grande que chez les sujets normaux.
- Dans l'hypoxie d'origine circulatoire, le flux sanguin dans les tissus est diminué, ce qui entraîne une extraction excessive de l'oxygène du sang.
- Dans l'hypoxie histotoxique, les enzymes oxydatives des cellules sont inhibées et incapables de fonctionner. La PO_2 veineuse est anormalement élevée.

Insuffisance respiratoire

- L'insuffisance respiratoire survient lorsque le système respiratoire ne parvient pas à maintenir des valeurs normales de PO_2 et PCO_2 artérielles.
- L'insuffisance respiratoire de type I peut résulter d'un shunt droit-gauche important de sang désoxygéné ou d'un rapport $\dot{V}_A/\dot{Q}$ anormal.
- En cas d'insuffisance respiratoire de type II (ou insuffisance ventilatoire), la PaO_2 est faible et la $PaCO_2$ élevée. Dans ce cas, la ventilation alvéolaire n'est pas suffisante pour éliminer le dioxyde de carbone produit par le métabolisme.
- Le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte se caractérise par une hypoxémie sévère résultant de lésions étendues du parenchyme pulmonaire. C'est une pathologie où le risque vital est engagé.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Lectures recommandées

Aubier, M., Crestani, B., Fournier, M., Mal, H., 2009. Traité de pneumologie, 2e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.
Ganong, W.F., 2012. Physiologie médicale, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.
Levitzky, M.G., 2013. Pulmonary physiology, 8th edn. McGraw-Hill, New York. Chapter 10.
Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G., 2015. Pharmacology, 8th edn. Churchill-Livingstone, Edinburgh. Chapter 28.
Silbernagl, S., 2015. Atlas de poche de physiopathologie, 3e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.
Silbernagl, S., 2017. Atlas de poche de physiologie, 5e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.
West, J.B., Luks, A.M., 2017. West's pulmonary pathophysiology : the essentials, 9th edn. Lippincott Company, Philadelphia.
Widmaier, E.P., 2013. Physiologie humaine Vander, 6e éd. Maloine, Paris.

Articles de revue

Dempsey, J.A., Veasey, S.C., Morgan, B.J., O'Donnell, C.P., 2010. Pathophysiology of sleep apnea. Physiological Review **90**, 47–112.
Hansell, D.M., 2001. Small airways diseases : Detection and insights with computed tomography. European Respiratory Journal **17**, 1294–1313.
Knowles, M.R., Boucher, R.C., 2002. Mucus clearance as a primary innate defense mechanism for mammalian airways. Journal of Clinical. Investigation **109**, 571–577.
Pilewski, J.M., Frizzell, R.A., 1999. Role of CFTR in airway disease. Physiological Review **79** (Suppl), S215–S255.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 37

La physiologie de la haute altitude et de la plongée

Sommaire

37.1 Introduction 583
37.2 Effets physiologiques de la haute altitude 583
37.3 Effets des hautes pressions environnementales 589
37.4 Plongée en apnée 591

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les modifications physiologiques qui se produisent lors d'une montée en altitude
- Les effets de l'hypoxie aiguë et chronique
- Les problèmes physiologiques associés à un environnement de haute pression
- La plongée en apnée et la réponse physiologique à l'immersion

37.1 Introduction

La physiologie des systèmes cardiovasculaire et respiratoire a été abordée dans les chapitres précédents. Ce chapitre concerne principalement la physiologie du système respiratoire sous les contraintes imposées par les variations de la pression ambiante. Il abordera d'abord les adaptations physiologiques qui se produisent lorsqu'une personne est exposée à la pression atmosphérique réduite des hautes altitudes, puis envisagera les problèmes respiratoires associés aux fortes pressions atmosphériques ambiantes telles que celles rencontrées par les plongeurs.

37.2 Effets physiologiques de la haute altitude

La pression atmosphérique diminue avec l'altitude et, comme la fraction d'oxygène dans l'air (20,9 %) ne change pas, la pression partielle de l'oxygène dans l'air inspiré diminue également progressivement avec l'altitude (figure 37.1). Cela découle directement de la loi de Dalton sur les pressions partielles (voir paragraphe 32.2). Par conséquent, la pression partielle et le contenu en oxygène du sang vont diminuer et ce manque d'oxygène limitera finalement la capacité de l'organisme d'effectuer un travail.

L'hypoxie d'altitude peut être divisée en hypoxie aiguë, quand les sujets sont exposés à la haute altitude pendant quelques minutes ou heures, et l'hypoxie chronique, qui concerne les personnes vivant en haute altitude ou les alpinistes qui se sont **acclimatés** à la haute altitude. En médecine de haute altitude, il est souvent pratique de considérer les effets dans les trois zones suivantes :

- la haute altitude (1 500–3 000 mètres) ;
- la très haute altitude (3 000–5 500 mètres) ;
- l'altitude extrême (> 5 500 mètres).

Hypoxie aiguë

Bien que la pression partielle de l'oxygène dans l'air inspiré diminue avec l'altitude, la PO_2 artérielle reste un stimulus relativement faible de la respiration (voir paragraphe 35.4). Ce n'est que lorsque la pression partielle alvéolaire de l'oxygène chute en dessous d'environ 8 kPa (60 mmHg) que la fréquence et la profondeur de la respiration augmentent considérablement. Ainsi, jusqu'à 2 500 à 3 000 mètres environ, la respiration n'est que peu affectée par la réduction de la pression atmosphérique. Au-dessus de cette altitude, la ventilation minute augmente progressivement à mesure

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

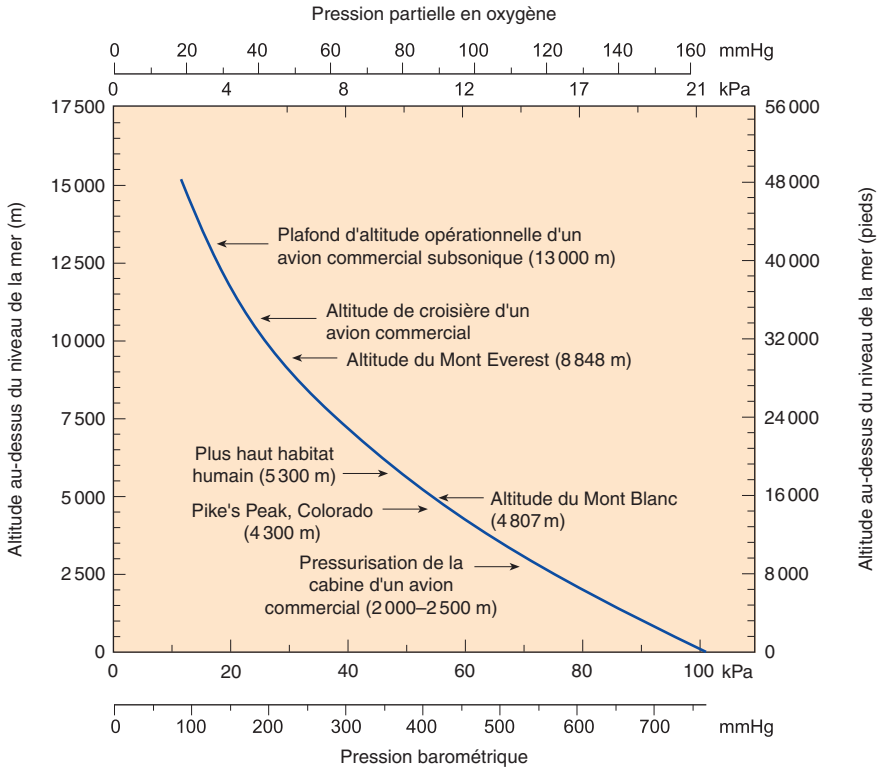


Figure 37.1 Évolution de la pression barométrique et de la pression partielle d'oxygène avec l'altitude.

que la PO_2 alvéolaire diminue en dessous de 60 mmHg (8 kPa) – (figure 37.2 : panneau supérieur, ligne bleue). Le stimulus de cette augmentation de la ventilation provient des corpuscules carotidiens, qui détectent la chute de la PO_2 artérielle. Comme expliqué au paragraphe 35.4, les corpuscules carotidiens sont les seuls organes capables de déclencher une réponse ventilatoire à l'hypoxie, bien qu'ils répondent également à une augmentation de la PCO_2 artérielle et à une chute du pH artériel.

À mesure que la ventilation augmente, le dioxyde de carbone est éliminé des poumons plus rapidement qu'il n'est produit par l'organisme. La PCO_2 alvéolaire diminue progressivement proportionnellement à l'augmentation de la ventilation (figure 37.2, panneau inférieur et tableau 37.1). Cette chute de la PCO_2 alvéolaire entraîne une diminution de la stimulation respiratoire due aux chémorécepteurs centraux, ce qui tend à compenser la stimulation respiratoire activée par l'effet de l'hypoxie sur les corpuscules carotidiens. De plus, la chute de la PCO_2 alvéolaire entraîne une augmentation du pH du sang artériel (figure 37.3, ligne verte), c'est-à-dire une **alcalose respiratoire**, qui sera abordée plus en détail dans le chapitre 41 (voir paragraphe 41.5).

Alors que les corpuscules carotidiens ont peu d'influence sur la circulation sanguine à des pressions gazeuses normales, ils provoquent, en hypoxie, une vasoconstriction réflexe dans les vaisseaux résistants (artérioles) et dans les grandes veines de la circulation splanchnique. De plus, la fréquence cardiaque et le débit cardiaque augmentent. À la suite de ces modifications, le sang est détourné de la peau et de la circulation splanchnique, ce qui entraîne une augmentation de la pression artérielle. Ces modifications cardiovasculaires permettent d'augmenter la quantité d'oxygène disponible pour une utilisation par le cerveau et les muscles à l'exercice.

À très haute altitude, les facultés mentales sont altérées : on observe une euphorie initiale, mais s'accompagnant de processus de pensée plus lents avec des erreurs élémentaires dans les tâches mentales simples. Le manque d'oxygène entraîne une dyspnée lors d'exercices même légers. Après quelques heures passées en très haute altitude, l'euphorie est suivie d'une confusion mentale accompagnée de maux de tête et, chez certains individus, de nausées et de vomissements (mal des montagnes, abordée plus loin dans cette section) ; plus l'hypoxie est sévère, plus les symptômes sont marqués. Même à des altitudes modérées, on peut noter parfois des modifications psychologiques qui peuvent entraîner une altération du jugement et des erreurs élémentaires. Pour cette raison, les avions commerciaux maintiennent une pression de cabine équivalente à 2 500 mètres au maximum. Si la pression dans la cabine diminue, de l'oxygène est immédiatement disponible.

Hypoxie aiguë sévère

Une montée rapide dans un avion ou un ballon non pressurisé entraîne un changement rapide de la PO_2 inspirée, et la PO_2 alvéolaire diminue fortement en parallèle. Les aviateurs dans les avions non pressurisés et les aéronautes sont soumis à une hypoxie aiguë sévère au fur et à mesure de leur ascension, à moins qu'ils ne respirent de l'oxygène supplémentaire. Lorsque des sujets sont rapidement exposés à une PO_2 inspirée faible et ainsi deviennent hypoxiques, ils ressentent d'abord une faiblesse physique, qui évolue vers une paralysie complète des membres lorsque la PO_2 alvéolaire est inférieure à 2,5 kPa (environ 18 mmHg). Cela se produit lorsque la PO_2 inspirée est inférieure à environ 8 kPa (60 mmHg), ce qui correspond à une altitude de 6 000 mètres. Lorsque la PO_2

alvéolaire chute encore davantage (c'est-à-dire à une altitude extrême), il y a perte de conscience et la mort s'ensuit rapidement à moins que des mesures correctrices urgentes ne soient prises. C'est le premier risque que l'on rencontre lors d'une ascension rapide en ballon. Une hypoxie aiguë se produit également si la cabine pressurisée d'un avion se rompt à une altitude extrême.

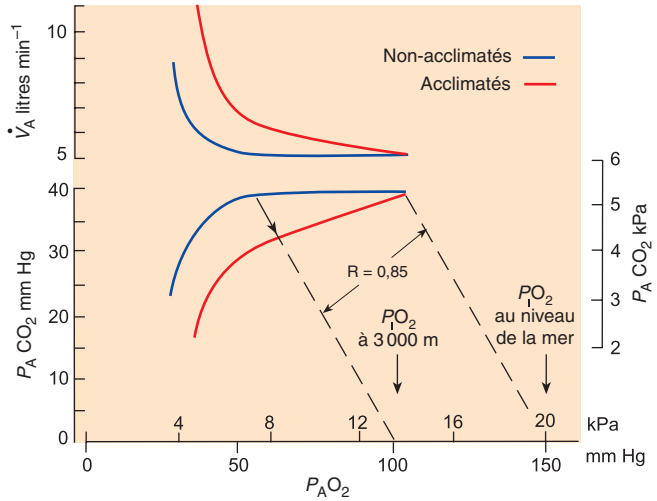


Figure 37.2 Panneau supérieur : ventilation alvéolaire en fonction de la pression partielle de l'oxygène dans le gaz alvéolaire (P_AO_2) chez les sujets normaux au niveau de la mer (bleu) et chez ceux acclimatés à une altitude de 3 000 mètres (rouge). Panneau inférieur : pression partielle de dioxyde de carbone dans le gaz alvéolaire en fonction de la pression partielle d'oxygène dans le gaz alvéolaire chez des sujets normaux acclimatés au niveau de la mer (bleu) et acclimatés en haute altitude (3 000 mètres, rouge). Noter que, chez les individus non acclimatés à la haute altitude, l'augmentation de la ventilation ne se produit que lorsque la P_AO_2 chute en dessous d'environ 60 mmHg (8 kPa), ce qui se produit lorsque la pression partielle inspirée d'oxygène (P_IO_2) chute en dessous de 100 mmHg (13,3 kPa). Ces valeurs supposent que le quotient respiratoire est de 0,85. À l'arrivée en haute altitude, la ventilation augmente en réponse à la faible P_IO_2, ce qui entraîne une modification de la composition du gaz alvéolaire. Après quelques jours de résidence en altitude, les individus s'acclimatent (ici représentés par les courbes rouges) et la ventilation est plus élevée pour une P_AO_2 donnée. Cette ventilation accrue augmente la P_AO_2, une adaptation cruciale pour réaliser des exercices physiques en haute altitude. (D'après la fig. 48 de P. Dejours (1966) *Respiration*, Oxford University Press, Oxford.)

Le niveau d'hypoxie atteint lors d'une ascension rapide à une altitude donnée peut être calculé à partir de l'équation des gaz alvéolaires (encadré 37.1) en supposant que la PCO_2 alvéolaire n'a pas changé par rapport au niveau de la mer : 5,3 kPa.

Effets de la réduction de P_IO_2 sur le contenu en oxygène du sang

Bien que la baisse de P_IO_2 lors d'une montée rapide à très haute altitude réduise la saturation et le contenu en oxygène du sang, elle ne modifie pas sa capacité de transport de l'oxygène (figure 37.4). Néanmoins, la stimulation de la ventilation par une PO_2 artérielle basse entraîne une chute progressive de la PCO_2 alvéolaire car le CO_2 est éliminé de l'organisme plus rapidement que les tissus ne le produisent. Comme le prévoit la loi de Dalton, cette baisse de la PCO_2 alvéolaire permet une légère augmentation de la PO_2

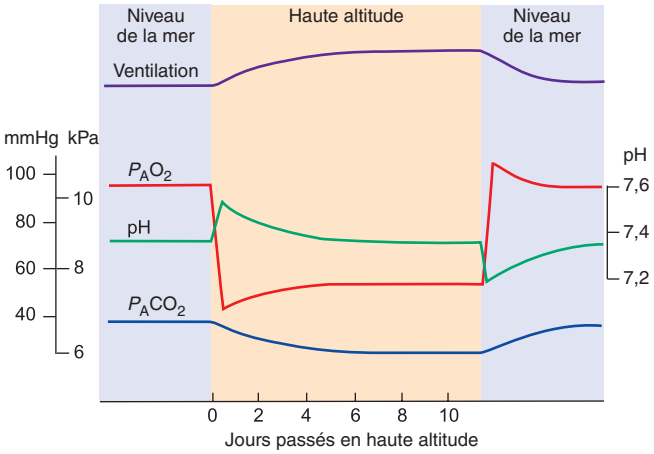


Figure 37.3 Évolution de la ventilation, du pH artériel, de la PO_2 et de la PCO_2 alvéolaires en fonction du temps passé à une altitude d'environ 3 000 mètres. Noter la chute initiale rapide de P_AO_2 et l'augmentation du pH par rapport à la modification plus lente de P_ACO_2 et de la ventilation. L'augmentation initiale de la ventilation se produit en réponse à la chute de P_AO_2, mais elle est compensée par la chute de P_ACO_2 (qui réduit la stimulation des chémorécepteurs centraux) et l'augmentation du pH sanguin. Lorsque les ions bicarbonates sont transportés hors du LCR, la stimulation ventilatoire par les chémorécepteurs centraux est rétablie et un niveau de ventilation élevé est maintenu. La baisse de P_ACO_2 permet une légère augmentation de P_AO_2 par rapport à son faible niveau initial. (D'après la fig. 51 de P. Dejours (1966) *Respiration*, Oxford University Press, Oxford.)

Tableau 37.1 L'effet de l'altitude sur les pressions partielles de dioxyde de carbone et d'oxygène dans les alvéoles

Lieu	Altitude (m)	Pression barométrique kPa (mmHg)	P_ACO_2 kPa (mmHg)	P_AO_2 kPa (mmHg)
Niveau de la mer	0	101 (760)	5,3 (40)	13,3 (100)
Colorado Springs	1 800	82 (620)	4,8 (36)	10,5 (79)
Pike's Peak, Colorado	4 300	61 (460)	3,7 (28)	7 (53)
Col nord de l'Everest	6 400	45 (355)	2,5 (19)	5,1 (39)
Sommet de l'Everest	8 848	32 (240)	2,0 (15)	3,2 (24)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

1 2 3 Encadré 37.1 L'équation des gaz alvéolaires

La relation entre la PO_2 et la PCO_2 alvéolaire est donnée par l'équation des gaz alvéolaires :

$$P_{A_{O_2}} = F_{I_{O_2}}(P_B - 47) - P_{A_{CO_2}}\left[F_{I_{O_2}} + \frac{(1 - F_{I_{O_2}})}{R_A}\right]$$

où $F_{I_{O_2}}$ est la fraction d'oxygène dans l'air inspiré (normalement 0,209), $P_{A_{O_2}}$ la pression partielle alvéolaire en oxygène, $P_{A_{CO_2}}$ la pression partielle alvéolaire en dioxyde de carbone et R_A est le quotient respiratoire alvéolaire ; 47 mmHg (6,26 kPa) est la pression de vapeur d'eau saturée à la température du corps (qui est prise à 37 °C).

Un exemple pratique

À 3 050 mètres, la pression barométrique est de 523 mm Hg (69,7 kPa). Si nous supposons que le quotient respiratoire est de 0,85 (une valeur commune pour un régime alimentaire normal) et que la P_ACO_2 est de 40 mmHg (5,33 kPa), la P_AO_2 peut être calculée comme suit :

$$\begin{aligned} P_AO_2 &= 0,209 \times (523 - 47) - 40 \times (0,209 + 0,791 / 0,85) \\ &= 99,484 - 40 \times 1,14 \\ &= 53,9 \text{ mm Hg } (7,18 \text{ kPa}) \end{aligned}$$

Si, après plusieurs jours d'acclimatation, la P_ACO_2 a chuté à 30 mmHg :

$$\begin{aligned} P_AO_2 &= 0,209 \times (523 - 47) - 30 \times (0,209 + 0,791 / 0,85) \\ &= 65,3 \text{ mm Hg } (8,7 \text{ kPa}) \end{aligned}$$

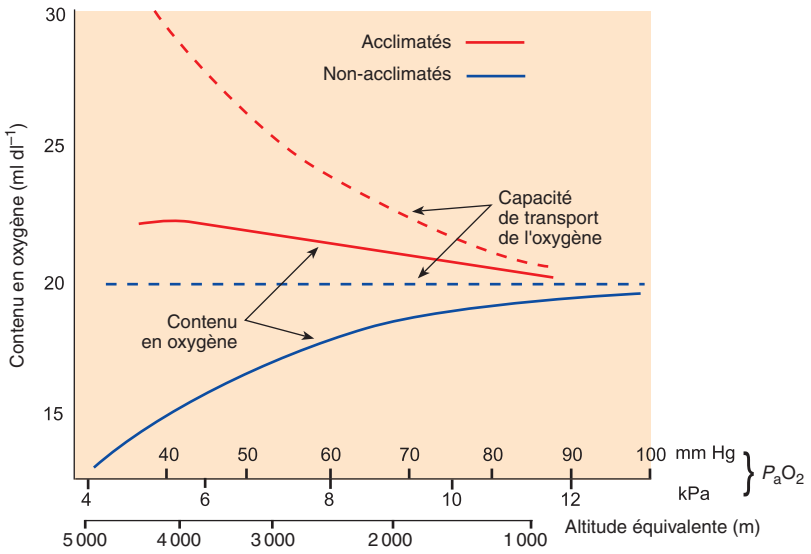


Figure 37.4 Capacité totale du sang en oxygène et contenu en oxygène pour les sujets acclimatés au niveau de la mer (bleu) et ceux adaptés à la haute altitude (> 3 000 mètres, rouge). Noter que l'altitude n'affecte pas la capacité en oxygène des individus non acclimatés, contrairement à leur contenu en oxygène dans le sang, qui diminue. Chez les individus acclimatés à l'altitude, la capacité d'oxygène dans le sang et le contenu en oxygène sont augmentés pour une altitude donnée. Ainsi, pour un individu non acclimaté à 4 000 mètres, le contenu en oxygène du sang est d'environ 15 ml.dl^{-1} alors qu'une personne complètement acclimatée a un contenu en oxygène d'environ 22 ml.dl^{-1}, supérieur à celui d'un sujet normal au niveau de la mer. Cette augmentation du contenu en oxygène est due à deux facteurs : une augmentation de la concentration d'hémoglobine dans le sang et une augmentation de la ventilation. (L'échelle inférieure montre la PaO_2 équivalente pour un individu non acclimaté à diverses altitudes.) (D'après la fig. 52 de P. Dejours (1966) *Respiration*, Oxford University Press, Oxford.)

alvéolaire (voir figures 37.2 et 37.3 et encadré 37.1). Cette augmentation modeste de la PO_2 alvéolaire, associée à la chute de la PCO_2 et à l'augmentation du pH artériel, augmente la capacité de l'hémoglobine de se lier à l'oxygène en raison de l'inversion de l'effet Bohr. (Lorsque la $PaCO_2$ diminue et que le pH augmente, la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine se déplace vers la gauche – voir figure 25.12.) Par conséquent, pour une PaO_2 donnée, l'hémoglobine est plus saturée que si la $PaCO_2$ était restée à 5,3 kPa (40 mmHg), valeur du niveau de la mer. Malgré cela, au-dessus d'environ 3 000 mètres, le contenu en oxygène du sang est nettement inférieur à celui du niveau de la mer (voir figure 37.4). Pour répondre à la demande des tissus, plus d'oxygène est prélevé dans le sang, ce qui réduit la PO_2 du sang veineux, augmentant la différence artérioveineuse en PO_2.

Mal aigu des montagnes et autres effets de la très haute altitude

Au début d'une exposition à l'hypoxie de l'altitude, se développe souvent une maladie appelée **mal aigu des montagnes**. Les symptômes typiques sont des maux de tête, des nausées, des sensations vertigineuses, des troubles gastro-intestinaux, de la lassitude et

une perte d'appétit. Une dyspnée survient à l'effort, car la circulation est incapable de fournir aux tissus des quantités suffisantes d'oxygène. Le mal aigu des montagnes peut rapidement évoluer vers un œdème pulmonaire (abordé plus loin dans cette sous-section) chez les personnes sensibles.

Des apnées du sommeil, généralement associées à une respiration périodique, se produisent fréquemment à des altitudes supérieures à 4 000 mètres. Dans une étude à des altitudes plus élevées (plus de 6 000 mètres environ), une respiration périodique pendant le sommeil a été observée chez tous les sujets. La principale cause de la respiration périodique est l'hypoxémie (faible P_aO_2) due à la baisse de la PO_2 inspirée. Au niveau de la mer, la respiration est principalement stimulée par la réponse des chémorécepteurs centraux à la PCO_2 artérielle (P_aCO_2). Comme expliqué ci-dessus, l'augmentation de la ventilation qui se produit après une montée en haute altitude entraîne une réduction de la PCO_2 alvéolaire (P_ACO_2) et la stimulation ventilatoire par les chémorécepteurs centraux diminue. En conséquence, la respiration n'est pas suffisamment stimulée par la P_aCO_2 et la ventilation devient périodique. Les périodes d'apnée exacerbent l'hypoxémie déjà présente du fait de la baisse de la PO_2 inspirée et apparaissent de nettes variations cycliques de la saturation en oxygène, comme le montre la figure 37.5. Chez ces sujets, la respiration périodique était également associée à des variations cycliques de la fréquence cardiaque.

L'œdème pulmonaire peut se produire lorsque des alpinistes atteignent des altitudes très élevées (supérieures à 3 000 mètres) sans une bonne acclimatation. La cause de cet œdème n'est pas claire et il est probable que plusieurs facteurs interviennent. Le facteur le plus important est peut-être l'hypertension artérielle pulmonaire résultant de la vasoconstriction hypoxique des vaisseaux pulmonaires (voir chapitre 34). De plus, l'hypertension pulmonaire est exagérée pendant l'exercice. En conséquence, l'équilibre des forces de Starling dans les capillaires pulmonaires favorise le mouvement du liquide vers l'espace interstitiel et, finalement, vers les alvéoles, réduisant la capacité de diffusion et altérant les échanges gazeux.

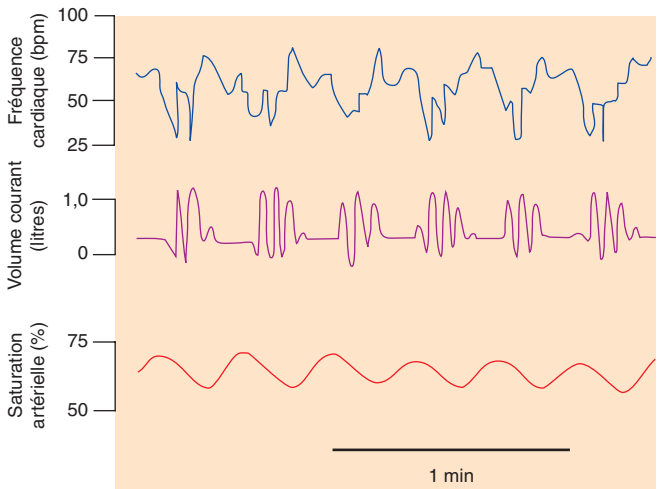


Figure 37.5 Exemple de respiration périodique pendant le sommeil enregistrée chez un sujet à une altitude de 6 300 mètres. Noter les périodes d'apnée et les variations de la fréquence cardiaque et de la saturation en oxygène. La fréquence cardiaque a été calculée à partir de l'intervalle R-R de l'ECG et la saturation en oxygène a été mesurée avec un oxymètre au lobe de l'oreille. Les variations de la saturation en oxygène sont déphasées par rapport au cycle respiratoire, la saturation artérielle la plus faible étant observée juste après le pic de ventilation maximale. (D'après les données de la fig. 1 de J. West et al. (1986) *J Appl Physiol* 61, 280–7.)

La susceptibilité au mal des montagnes est très variable d'une personne à l'autre. Certains sont affectés à une altitude relativement basse (environ 2 500 mètres), tandis que d'autres affichent peu de symptômes. Cette susceptibilité individuelle a été reliée à la sensibilité des corpuscules carotidiens à l'hypoxie et peut être évaluée par un test d'effort en hypoxie. Néanmoins, très peu de sujets peuvent s'aventurer à des altitudes extrêmes (c'est-à-dire plus de 5 500 mètres) sans éprouver des symptômes parfois graves. L'hypoxie est bien sûr la cause principale du mal des montagnes, mais la déshydratation peut aggraver les symptômes. Dans les cas graves, les premières étapes du traitement nécessitent une descente urgente et immédiate vers une altitude plus basse et l'administration d'oxygène.

Pour réduire l'incidence du mal aigu des montagnes, l'acétazolamide (inhibiteur de l'anhydrase carbonique) est parfois utilisé par les alpinistes, en commençant un jour avant leur ascension en haute altitude. Cela est souvent recommandé pour ceux qui montent du niveau de la mer à 3 000 mètres en une journée. Il est également recommandé pour ceux qui commencent à grimper à plus de 3 000 mètres et qui ont l'intention de monter de plus de 400 mètres entre deux nuits consécutives. L'acétazolamide est aussi utilisé en prophylaxie chez les alpinistes ayant des antécédents de mal aigu des montagnes. L'utilisation de l'acétazolamide était à l'origine fondée sur le fait qu'il augmente l'excrétion par les reins des bicarbonates en excès et rétablit le pH plasmatique à des valeurs normales, mais des travaux récents suggèrent qu'un certain nombre d'autres facteurs contribueraient à ses effets bénéfiques.

Acclimatation à l'hypoxie chronique

Lors d'un séjour prolongé en altitude, l'organisme s'acclimate progressivement aux nouvelles conditions environnementales. En effet, beaucoup de personnes vivent en permanence en haute altitude et leur physiologie s'est tellement bien adaptée qu'elles sont capables d'accomplir les tâches quotidiennes de la vie aussi facilement que celles qui vivent au niveau de la mer. Même pour les sujets nouvellement arrivés en haute altitude, le processus d'acclimatation commence presque immédiatement. Les principales modifications survenant lors de l'acclimatation en haute altitude sont les suivantes :

- augmentation de la ventilation minute : cela se produit malgré une faible $PaCO_2$. L'alcalose respiratoire associée à l'hyperventilation est progressivement compensée par l'excrétion par les reins de bicarbonates en excès. Une compensation similaire se produit dans le liquide céphalorachidien (LCR), et on pense que cela rétablit la stimulation respiratoire par les chémorécepteurs centraux en réponse au dioxyde de carbone. En conséquence, la ventilation minute augmente rapidement au début, puis plus lentement pour atteindre son niveau final (voir figure 37.3). L'ajustement du pH du LCR se produit dans les 24 heures environ, tandis que le pH du plasma redevient presque normal en une semaine ;

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- augmentation du nombre de globules rouges et de la concentration d'hémoglobine : en haute altitude, le nombre de globules rouges augmente de manière significative. Cette tendance se poursuit pendant plusieurs semaines (figure 37.6) et un nombre de globules rouges atteignant $8 \times 10^{12}.l^{-1}$ a été mesuré après de longues périodes d'acclimatation (le nombre de globules rouges normal est de 4 à $5 \times 10^{12}.l^{-1}$). L'érythropoïèse est stimulée par l'hormone **érythropoïétine**, sécrétée par les reins en réponse à la faible PO_2 sanguine (voir paragraphe 25.4). L'augmentation de la concentration en hémoglobine du sang entraîne une augmentation de sa capacité de transport de l'oxygène. De plus, la faible PO_2 entraîne une augmentation de la production de 2,3-disphosphoglycérate (2,3-DPG) par les globules rouges, ce qui contribue au déplacement vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine (effet Bohr) et facilite la libération d'oxygène dans les tissus. Par exemple, lors d'une expédition simulée dans une chambre hypobare (Everest II), la concentration de 2,3-DPG a augmenté d'environ 1,7 mmol.l^{-1} à une P_IO_2 de 150 mmHg (niveau de la mer) à 3,8 mmol.l^{-1} à une altitude simulée de 8 540 mètres ;
- augmentation du débit cardiaque : l'augmentation de la fréquence cardiaque observée au début de l'hypoxie aiguë est partiellement maintenue pendant l'acclimatation et entraîne une augmentation du débit cardiaque. Cela entraîne un plus grand apport de sang dans les tissus, améliorant ainsi leur oxygénation. L'amélioration de l'apport d'oxygène dans les tissus est tellement efficace que la PO_2 du sang veineux mêlé de personnes acclimatées à la très haute altitude n'est que légèrement inférieure à celle de personnes vivant au niveau de la mer (figure 37.7). Pendant un séjour prolongé en haute altitude, le débit cardiaque diminue lentement pour atteindre des valeurs proches de celles du niveau de la mer ;
- augmentation de la vascularisation des tissus : le nombre de capillaires augmente et ils deviennent plus tortueux dans les tissus. Le volume total de globules rouges dans le sang augmente. Ces modifications augmentent considérablement la capacité du sang de fournir aux tissus l'oxygène dont ils ont besoin pour leur métabolisme. Cependant, la numération érythrocytaire élevée augmente la viscosité du sang (voir figure 23.3), ce qui, associé à l'augmentation du débit cardiaque, pourrait entraîner une augmentation de la pression artérielle. En fait, les personnes qui vivent en permanence en haute altitude ne présentent pas d'élévation de leur pression artérielle par rapport aux personnes vivant au niveau de la mer. L'augmentation de la section vasculaire transversale totale disponible pour le flux sanguin à travers les tissus entraîne une diminution de la résistance périphérique totale qui compense l'augmentation du débit cardiaque et conduit à une valeur normale de la pression artérielle.

Malgré ces adaptations, la capacité de faire un exercice est de plus en plus compromise au fur et à mesure que l'altitude augmente. Dans l'ascension simulée du mont Everest (Everest II) mentionnée plus haut, les sujets ont pu atteindre un niveau maximal d'exercice de 300 à 360 watts avec une PO_2 inspirée de 150 mmHg (équivalente à celle du niveau de la mer). Quand ils réalisaient un exercice avec une PO_2 inspirée de 80 mmHg (équivalente à une altitude simulée d'environ 4 270 mètres), ils ne pouvaient atteindre qu'un maximum de 240 à 270 watts. Lorsque la

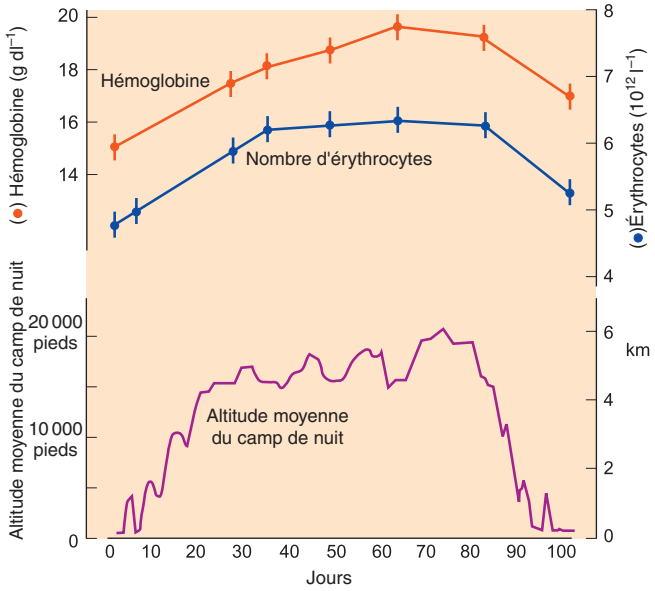


Figure 37.6 Variation du nombre de globules rouges en fonction du temps passé en altitude. Les données ont été recueillies pendant une période de 62 jours passés en continu au-dessus de 4 600 mètres. Noter que le nombre de globules rouges (en rouge) et la concentration d'hémoglobine dans le sang (en bleu) ont augmenté au cours de plusieurs semaines après l'arrivée en altitude. La récupération lors de la descente au niveau de la mer est beaucoup plus rapide. Les symboles et les barres verticales indiquent la moyenne ± l'erreur type de la moyenne. (Adapté de la figure 1 de N. Pace, B. Meyer, B.E. Vaughan (1956) *Journal of Applied Physiology* 9, 141–4.)

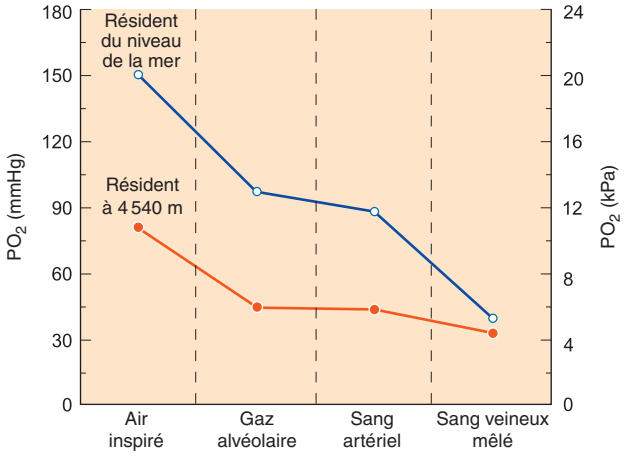


Figure 37.7 Pression partielle en oxygène dans l'air inspiré, les alvéoles, le sang artériel et le sang veineux mêlé chez des sujets acclimatés au niveau de la mer et à 4 540 mètres. Bien que l'air inspiré à haute altitude ait une PO_2 beaucoup plus basse qu'au niveau de la mer, les individus acclimatés présentent une différence artérioveineuse plus faible que ceux résidant au niveau de la mer. Cela est dû à une concentration plus élevée de leur hémoglobine dans le sang.

PO_2 était de 43 mmHg (équivalent à la PO_2 inspirée au sommet du mont Everest – 8 848 mètres), ils n'ont pu atteindre qu'un niveau d'exercice maximal de 120 watts. Bien entendu, dans la réalité, cette réduction de la puissance maximale à l'exercice est aggravée par la faible température ambiante et par les intempéries subies par les alpinistes.

Résumé

En hypoxie aiguë, la baisse de la PO_2 inspirée avec l'altitude entraîne une augmentation de la ventilation et du débit cardiaque. La ventilation accrue entraîne une diminution de la PCO_2 alvéolaire et une alcalose respiratoire. À la suite de l'acclimatation à l'hypoxie chronique, la ventilation est maintenue accrue, la vascularisation des tissus est accrue et la capacité de transport de l'oxygène dans le sang augmente. L'alcalose respiratoire résultant de l'hyperventilation est compensée par l'excrétion rénale de bicarbonates. Le débit cardiaque revient lentement à des valeurs proches de la normale.

37.3 Effets des hautes pressions environnementales

L'exposition à des pressions atmosphériques élevées se produit pendant la plongée. La pression atmosphérique au niveau de la mer est de 1 atmosphère, mais pour chaque 10 mètres de descente sous la surface de la mer, la pression augmente de 1 atmosphère. Ainsi, à une profondeur de 30 mètres, la pression totale est de 1 + 3 = 4 atmosphères. Les personnes qui travaillent dans des tunnels subissent également des pressions environnementales accrues, car l'air doit être maintenu sous pression pour empêcher l'eau de s'infiltrer dans les chantiers. Dans les deux cas, l'augmentation de la pression atmosphérique augmente la quantité de gaz dissous dans le sang et les tissus, conformément à la loi d'Henry (voir paragraphe 32.2). Comme la PCO_2 alvéolaire reste presque constante dans ces circonstances, l'augmentation des pressions partielles et des quantités d'oxygène et d'azote dissous sont des préoccupations majeures.

Toxicité de l'oxygène

Bien qu'il soit essentiel à la vie, l'oxygène est un gaz très réactif. Il n'est donc peut-être pas surprenant que certains dangers soient associés à la respiration d'oxygène pur. Respirer de l'oxygène jusqu'à une pression partielle de 60 kPa (60 % d'O_2 dans l'air inspiré à la pression normale) est parfaitement sûr pour un adulte, même pendant de longues périodes. Cependant, les prématurés et les nouveau-nés sont particulièrement sensibles aux effets toxiques des pressions partielles accrues d'oxygène. Pour cette raison, la pression d'oxygène à laquelle sont exposés les nouveau-nés ne doit pas dépasser 40 kPa (environ 300 mmHg ou 40 % de la pression atmosphérique normale). Le risque est que ces nourrissons deviennent aveugles de façon permanente si cette valeur de PO_2 est dépassée. En effet, des pressions partielles élevées en oxygène provoquent une constriction intense des vaisseaux rétiniens immatures, entraînant une ischémie rétinienne et à des altérations secondaires permanentes dans la rétine.

Même chez les adultes, respirer de l'oxygène à la pression atmosphérique normale (101 kPa, 760 mmHg) pendant plus de 8 heures entraîne une pharyngite, une trachéite et une toux. La respiration continue d'un tel niveau de PO_2 provoque une congestion pulmonaire et un ralentissement de l'activité mentale. Dans l'hyperoxie modérée (augmentation de la PO_2 alvéolaire), seuls les alvéoles, les vaisseaux pulmonaires et les artères systémiques présentent des valeurs de PO_2 significativement élevées (100–150 kPa), car la PO_2 chute rapidement une fois que le sang atteint les tissus. Il n'est donc pas surprenant que les poumons soient très vulnérables aux effets d'une hyperoxie prolongée.

Respirer de l'oxygène à des pressions supérieures à environ 1,7 à 2 atmosphères (170 à 200 kPa) entraîne des signes évidents de toxicité de l'oxygène. Ces signes comprennent des nausées, des étourdissements, des sensations ébrieuses, des tremblements et même des convulsions ou des syncopes. Après quelques heures à respirer de l'oxygène pur à une pression de 3 atmosphères, les gens présentent une réduction de leur champ visuel et une altération de la vision. Il est donc clair que l'utilisation en toute sécurité de 100 % d'oxygène en plongée doit être extrêmement limitée (figure 37.8). Pour cette raison, la pression partielle d'oxygène doit être soigneusement contrôlée en plongée profonde.

Problèmes liés à la respiration d'air comprimé pendant la plongée

L'inhalation d'air comprimé à haute pression (condition **hyperbare**) peut également être dangereuse. Bien que l'azote soit moins soluble dans l'eau que l'oxygène ou le dioxyde de carbone, il est environ 5 fois plus soluble dans les graisses que dans le sang. Une exposition prolongée à de l'air comprimé (c'est-à-dire à une P_IN_2 élevée) entraîne donc une accumulation d'azote dans les tissus. À moins que des précautions appropriées ne soient prises lorsqu'un plongeur revient à une pression ambiante normale, tout gaz dissous passe sous forme gazeuse et forme des bulles dans les tissus, provoquant des lésions traumatiques et une douleur intense. Ce trouble, l'**accident de décompression**, était autrefois commun chez les plongeurs et les ouvriers travaillant dans des caissons. Il peut être évité par une remontée lente en fonction des temps et des profondeurs de plongée. Si un accident de décompression survient à la fin d'une plongée, il doit être traité par une recompression immédiate dans une caisson hyperbare suivie d'une décompression plus lente selon des tables de décompression spécifiques.

Il est souvent plus pratique de placer ceux qui plongent régulièrement en grandes profondeurs dans un caisson sec hyperbare à bord d'un navire ou d'une plate-forme pétrolière. Cette procédure est appelée **plongée en saturation**, car les tissus se saturent ainsi complètement avec le mélange de gaz inerte requis (généralement des mélanges d'hélium et d'oxygène, abordés plus loin).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

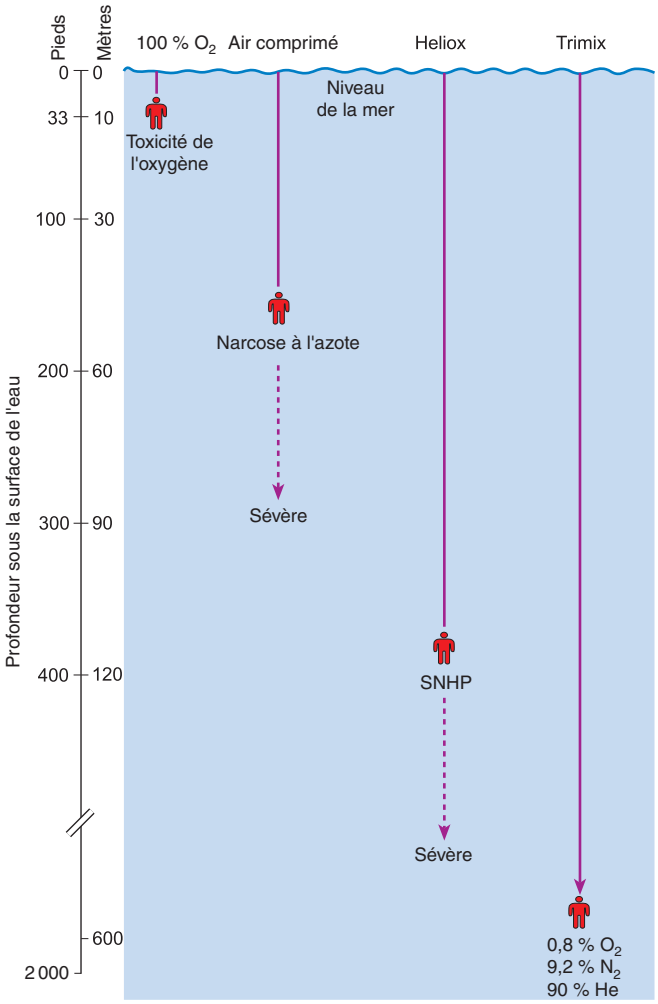


Figure 37.8 Utilisation de divers gaz en plongée. La toxicité de l'oxygène limite la respiration de 100 % d'oxygène aux plongées de seulement 10 mètres. Si de l'air (environ 20 % O_2, 80 % N_2) est fourni sous pression, il est possible d'atteindre des profondeurs d'environ 50 mètres avant que ne survienne un risque de narcose à l'azote. (Noter qu'avec de l'air comprimé, ce risque intervient avant le risque de toxicité de l'oxygène.) Des profondeurs plus importantes sont possibles avec les mélanges hélium-oxygène (héliox) et les mélanges hélium-oxygène-azote (trimix). Voir le texte pour plus d'informations. SNHP : syndrome nerveux des hautes pressions. (Remerciements au Pr M. de Burgh Daly.)

Les plongeurs sont maintenus à une pression similaire à celle de l'environnement de travail. Pour atteindre le chantier sous-marin, ils sont rapidement transférés dans un caisson plus petit pouvant être descendu à la profondeur requise avant de quitter ce caisson pour commencer le travail. Ils restent connectés au caisson, qui fournit le gaz approprié pour respirer. Une fois leur tâche terminée, ils retournent à la surface dans le petit caisson avant d'être transférés dans le caisson de rétention, où ils se reposent avant leur prochaine descente. Le séjour dans le caisson hyperbare dure environ 3 semaines. À la fin de leur service, les plongeurs passent plusieurs jours dans un caisson de décompression avant de retourner à la pression atmosphérique normale.

Narcose à l'azote

Respirer un mélange de gaz contenant de l'azote à haute pression présente un deuxième danger, celui de la narcose. Respirer de l'air à une pression supérieure à environ 5 atmosphères (ce qui correspondrait à une profondeur d'environ 50 mètres) entraîne des premiers signes d'anesthésie. On observe un sentiment d'euphorie (« ivresse des profondeurs »), une confusion mentale et un défaut de coordination motrice. Ces symptômes s'aggravent avec la profondeur. Pour ces raisons, la respiration d'air ayant les mêmes concentrations de gaz que l'air normal, pendant la plongée, est limitée à des profondeurs inférieures à 50 mètres (voir figure 37.8).

Utilisation de mélanges d'hélium et d'oxygène en plongée

La narcose à l'azote peut être surmontée en substituant l'hélium à l'azote du gaz inhalé. L'hélium évite le problème de la narcose et est moins soluble dans les tissus, de sorte que la décompression à partir d'une profondeur donnée peut être un peu plus rapide. Pour ces raisons, les mélanges d'oxygène et d'hélium (appelés **héliox**) sont largement utilisés dans la plongée commerciale (voir figure 37.8). L'hélium présente l'inconvénient d'être un conducteur de chaleur très efficace ; il faut donc prendre des précautions contre l'hypothermie. Il présente l'inconvénient supplémentaire que sa faible densité entraîne une modification du timbre de la voix (qui devient plus aigu). En conséquence, la parole devient moins intelligible, ce qui peut rendre difficile la communication entre le plongeur et la surface.

Syndrome nerveux des hautes pressions

L'exposition à des pressions très élevées, même avec des mélanges d'hélium et d'oxygène, constitue un danger. Pour éviter la toxicité de l'oxygène, la fraction d'oxygène dans l'air inspiré est maintenue autour de 50 kPa (0,5 atmosphère) comme expliqué ci-dessus. De plus, la pression a des effets directs sur la performance. Des pressions supérieures à environ 1 200 kPa (correspondant à une profondeur d'environ 130 mètres) provoquent des manifestations pathologiques regroupées sous le terme de **syndrome nerveux des hautes pressions** (SNHP). On observe des tremblements des mains et des bras, des vertiges et des nausées. La performance intellectuelle est beaucoup moins affectée. La sévérité des symptômes semble être liée à la vitesse à laquelle s'est réalisée la compression.

Les effets excitants du SNHP peuvent être contrés par une descente lente et en ajoutant une petite quantité d'azote (5 à 10 %) au mélange hélium-oxygène. Ce mélange de gaz (appelé

« trimix ») a été développé pour exploiter l'effet dépresseur connu de l'azote sur le système nerveux qui compense les effets excitants de la haute pression. Avec ce mélange, des plongées réussies à plus de 650 mètres de profondeur ont été réalisées (voir figure 37.8).

Barotraumatismes

Il s'agit de la maladie professionnelle la plus répandue chez les plongeurs. Elle est causée par la contraction ou l'expansion des espaces gazeux dans le corps qui, pour une raison ou une autre, ne peuvent pas s'équilibrer avec l'air ambiant. L'air emprisonné dans les sinus et même dans les cavités des dents peut provoquer des douleurs lors de la compression ou la décompression. Si la trompe d'Eustache est obstruée, les variations de pression qui en résultent dans l'oreille moyenne provoquent des douleurs et peuvent entraîner la rupture de la membrane tympanique. Lorsqu'un plongeur remonte, il doit expirer continuellement pour s'assurer que les gaz pulmonaires ne distendent pas trop les poumons. De plus, les gaz piégés dans le tractus intestinal peuvent causer un inconfort abdominal lors de la décompression.

Plongée avec bouteille et plongée avec tuba

Contrairement aux plongeurs conventionnels qui sont approvisionnés en air de façon continue par une pompe dans le casque de leur combinaison, les plongeurs avec bouteille (encore appelés SCUBA, pour *self-contained underwater breathing apparatus*) transportent leur propre alimentation en gaz. Ils respirent via une soupape à la demande qui adapte la pression des bouteilles de gaz comprimé à la pression ambiante avant de la livrer au plongeur. Le système peut soit libérer l'air expiré dans l'eau environnante sous forme de bulles, soit utiliser un circuit de ré-inspiration (recycleur) avec un absorbeur de chaux sodée. Les plongeurs avec bouteilles fonctionnent généralement à des profondeurs de 30 mètres ou moins, bien qu'il soit possible d'utiliser ce système à des profondeurs plus importantes si des précautions sont prises contre les accidents de décompression pendant la remontée. Le grand avantage de la plongée en bouteille par rapport à la plongée avec une ligne fixe est la mobilité et la capacité de manœuvrer dans des endroits restreints (par exemple à l'intérieur des épaves).

La plongée avec tuba utilise un petit tube respiratoire en forme de J avec un embout buccal à une extrémité. Il y a parfois une valve à l'autre extrémité pour empêcher la pénétration de l'eau. Un tuba permet à un plongeur de respirer de l'air tout en nageant face tournée vers le bas. Il est parfois utilisé en complément d'un équipement de plongée pour ne pas consommer de l'air tout en localisant la meilleure position pour une plongée, mais il est également largement utilisé avec un masque pour examiner la vie sous-marine dans les eaux peu profondes. Le tuba a généralement une longueur d'environ 0,3 mètre et un diamètre de 1,5 à 2,5 cm. Comme il est en série avec les voies respiratoires, un tuba de plongée augmente l'espace mort d'environ 150 ml à plus de 250 ml. Avec un volume courant normal de 600 ml, une telle augmentation de l'espace mort présente l'inconvénient évident de limiter les échanges gazeux alvéolaires. Un tuba plus long avec un diamètre plus étroit pourrait contenir le même volume d'air, mais cela augmenterait la résistance totale des voies respiratoires et le travail respiratoire. De plus, il ne permettrait pas de respirer en plongée avec tuba à des profondeurs bien supérieures à environ 0,5 mètre, car l'inspiration serait limitée par la pression inspiratoire maximale pouvant être développée par les muscles respiratoires contre la pression hydrostatique exercée sur le thorax par l'eau environnante.

Résumé

Respirer de l'oxygène pur à des pressions supérieures à 1 atmosphère provoque des signes de toxicité de l'oxygène. Cela limite son utilisation en plongée. Dans la plupart des cas, l'air comprimé est utilisé pour plonger à des profondeurs allant jusqu'à 50 mètres. Cependant, à des pressions élevées, la quantité d'azote dissoute dans les tissus augmente et une décompression rapide peut entraîner la formation de bulles dans les tissus, ce qui provoque des douleurs et des lésions tissulaires. Cela peut être évité par une décompression progressive. La narcose à l'azote est un autre problème lié à la respiration de l'air à pression élevée. Ce problème est largement surmonté par la respiration de mélanges d'hélium et d'oxygène, mais la pression partielle de l'oxygène doit être maintenue en dessous de 1 atmosphère. La plongée profonde (supérieure à 130 mètres) peut provoquer le syndrome nerveux des hautes pressions (SNHP), évitable par l'ajout d'une petite quantité d'azote au mélange hélium-oxygène.

37.4 Plongée en apnée

Dans la plongée en apnée, le corps est soumis à un certain nombre de modifications environnementales. La respiration doit être suspendue, la pression ambiante est augmentée, les effets de la gravité sont compensés par la flottabilité du corps, le contact avec l'eau augmente les pertes de chaleur et les stimuli somatosensoriels normaux sont altérés. Il est remarquable que, malgré ces contraintes, l'être humain puisse mener à bien de nombreuses activités sous l'eau.

La plongée en apnée est pratiquée par un grand nombre de plongeurs professionnels qui opèrent au large des côtes du Pacifique en collectant des perles et des éponges. Ils peuvent plonger à des profondeurs de 20 mètres et rester immergés pendant une minute, plongeant jusqu'à 20 fois par heure. Lorsqu'ils plongent, ils présentent le **réflexe d'immersion**, qui consiste en un arrêt respiratoire, une bradycardie profonde et une vasoconstriction périphérique sélective. La vasoconstriction se produit dans les organes qui peuvent supporter le manque d'oxygène pendant de courtes périodes en utilisant le métabolisme anaérobie, tel que la peau, les muscles, les reins et le tractus gastro-intestinal. Le cerveau, cependant, repose entièrement sur le métabolisme oxydatif et nécessite un apport constant en oxygène. Lors du réflexe d'immersion, l'apport

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

d'oxygène est maintenu par la redistribution du débit cardiaque vers la circulation cérébrale. Une réponse similaire est observée chez les mammifères aquatiques (par exemple les phoques et les baleines) où les modifications circulatoires sont souvent très importantes. Un enregistrement des modifications cardiovasculaires produites par un plongeon simulé est indiqué à la figure 37.9.

La stimulation initiale du réflexe d'immersion semble être l'immersion de la peau du visage dans l'eau (en particulier l'eau froide). Les fibres afférentes responsables de cette réponse se situent dans le nerf trijumeau. Immédiatement après l'immersion du visage, le rythme cardiaque diminue de moitié. Cette bradycardie est le résultat d'une activité vagale accrue. En dépit de la baisse de la fréquence cardiaque, il existe généralement une augmentation de la pression artérielle résultant d'une vasoconstriction périphérique profonde due à une augmentation de l'activité nerveuse sympathique. L'apnée est induite en partie par la suppression volontaire de la respiration et en partie par une inhibition réflexe de la respiration provoquée par la stimulation des récepteurs de la voie du trijumeau.

Au cours d'une apnée prolongée, il y a hypoxie et hypercapnie. Des niveaux de PaO_2 aussi bas que 4–4,6 kPa (30–35 mmHg) ont été enregistrés chez des nageurs synchronisés à la fin de leur performance. La chute de PaO_2 et l'augmentation de $PaCO_2$ constituent une **asphyxie**. Ces variations de PaO_2 et $PaCO_2$ stimulent les chémorécepteurs des corpuscules carotidiens. Cette activation des chémorécepteurs ne conduit pas, du moins initialement, à une stimulation de la respiration, mais contribue à la bradycardie et à la vasoconstriction périphérique du réflexe d'immersion. Dans ces conditions, le stimulus chémorécepteur de la respiration est fortement inhibé par l'activation des récepteurs du trijumeau. Finalement, l'hypoxie et l'hypercapnie deviennent si intenses que l'inhibition du trijumeau est surmontée et le « besoin de respirer » devient irrésistible.

Au cours de la phase de descente d'une plongée en apnée, le volume pulmonaire diminue et les gaz alvéolaires sont comprimés. Cela augmente leur pression partielle et facilite leur transport dans le sang. Noter que même pour une plongée de seulement 10 mètres, la pression totale du gaz double. La pression partielle d'oxygène et de dioxyde de carbone augmente. L'augmentation de la pression n'élève cependant pas de manière très significative le contenu en oxygène du sang. L'augmentation de la PCO_2 artérielle au cours de la plongée stimule le besoin de respirer (le « point de rupture ») et limite la durée de la plongée.

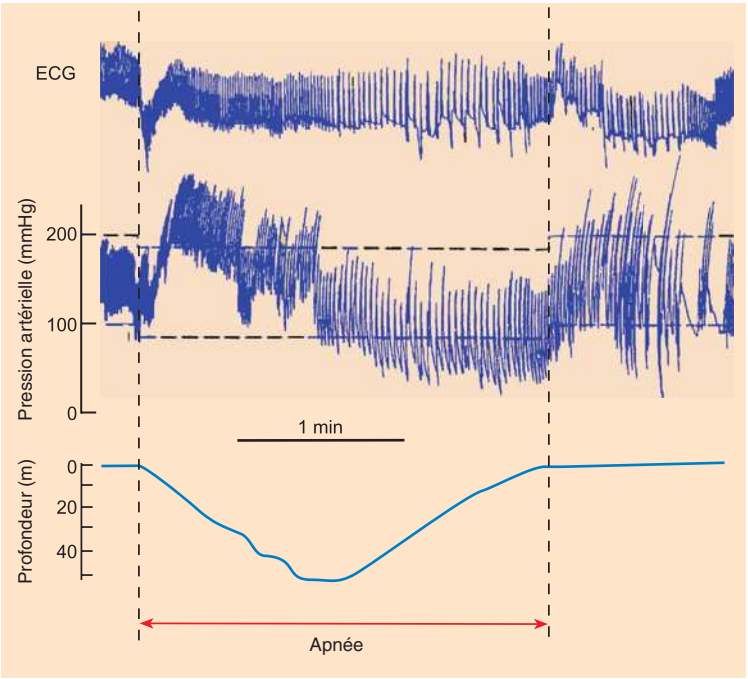


Figure 37.9 Enregistrement de la dérivation D2 à l'ECG et de la pression artérielle lors d'une plongée simulée à une profondeur de 50 mètres. L'expérience a eu lieu dans un caisson hyperbare dans une piscine suffisamment profonde pour couvrir le sujet jusqu'à sa taille. La température de l'eau a été maintenue à 25 °C. La pression sanguine a été mesurée directement en utilisant un cathéter dans l'artère radiale. Le sujet était une femme de 30 ans qui effectuait régulièrement des plongées profondes en mer. Le protocole était le suivant : après une période initiale de 5 minutes d'hyperventilation, le sujet était immergé et la pression dans l'air au-dessus de la piscine était progressivement augmentée (enregistrement inférieur) jusqu'à ce que la profondeur simulée souhaitée soit atteinte. Il a été maintenu à cette pression pendant 15 secondes avant de commencer la remontée simulée, au cours de laquelle l'ECG et la pression artérielle ont été surveillés, puis la phase de récupération. (D'après la fig. 5 de Ferrigno et al. (1997) *Journal of Applied Physiology* 83, 1282–90. Reproduit avec l'autorisation de l'American Physiological Society.)

Avant de plonger, beaucoup de personnes hyperventilent. Cela a relativement peu d'effet sur la PO_2 alvéolaire mais réduit fortement la PCO_2 alvéolaire. En conséquence, la stimulation respiratoire par les chémorécepteurs centraux est très réduite, ce qui augmente le temps nécessaire pour atteindre le « point de rupture » où le besoin de respirer devient irrépressible. Cette pratique est potentiellement dangereuse. Si la PCO_2 artérielle ne monte pas suffisamment pour stimuler la respiration avant que l'hypoxie cérébrale ne survienne, on peut perdre conscience, ce qui peut avoir des conséquences fatales. Rappelez-vous que, pendant le réflexe d'immersion, la stimulation respiratoire par les chémorécepteurs périphériques (qui détectent PaO_2) est fortement inhibée.

Résumé

Pendant la plongée en apnée, il se produit un ralentissement réflexe du cœur, une vasoconstriction périphérique et une apnée. La durée d'une plongée est limitée par le point de rupture, qui est largement déterminé par le niveau de PCO_2 artérielle.

Liste des termes et concepts clés

Hypoxie et haute altitude

- L'hypoxie aiguë correspond à une exposition à court terme (quelques heures à quelques jours) à une faible pression partielle d'oxygène.
- L'hypoxie chronique correspond à une exposition à plus long terme (de quelques jours à quelques semaines) à une faible pression partielle d'oxygène.
- La montée en haute altitude se traduit par la diminution de la pression partielle en oxygène dans l'air inspiré.
- Au-delà de 3 000 mètres, la baisse de la PO_2 inspirée entraîne une augmentation de la ventilation et du débit cardiaque.
- La ventilation accrue entraîne une diminution de la PCO_2 alvéolaire et une alcalose respiratoire.
- Ces modifications physiologiques peuvent être accompagnées de symptômes du mal aigu des montagnes.
- En haute altitude, la capacité de réaliser un exercice est diminuée et tout effort est accompagné de dyspnée.

Acclimatation

- L'acclimatation à la haute altitude fait référence aux changements physiologiques qui se produisent à la suite d'un séjour prolongé en haute altitude. Sauf à très haute altitude, ces changements permettent une tolérance accrue à la baisse de la pression partielle d'oxygène dans l'air inspiré.
- Après acclimatation à l'hypoxie chronique, le nombre de globules rouges et la concentration d'hémoglobine sanguine augmentent progressivement. Ces modifications entraînent une augmentation de la capacité de transport de l'oxygène dans le sang.
- En haute altitude, la ventilation continue d'augmenter, ce qui provoque une alcalose respiratoire.
- Cette alcalose respiratoire est progressivement compensée par une excrétion rénale de bicarbonates.
- Le débit cardiaque augmente dès l'arrivée en haute altitude, mais plus tard, il revient lentement à des valeurs presque normales.
- Un séjour prolongé en haute altitude entraînerait une augmentation de la vascularisation des tissus.

Conséquences physiologiques d'une exposition à une pression ambiante élevée (hyperbarie)

- À des pressions ambiantes élevées, la quantité de gaz dissous est directement liée à la pression. Ainsi, lorsque les plongeurs ou les ouvriers en tunnel travaillent dans une atmosphère d'air comprimé, la quantité d'azote dissous dans leurs tissus augmente.
- Une décompression rapide peut entraîner la formation de bulles dans les tissus, ce qui entraîne des lésions tissulaires. Cela peut être évité par une décompression progressive en suivant des tables de plongée.
- Un second problème lié à la respiration d'air sous une pression élevée est la narcose à l'azote.
- Respirer de l'oxygène pur à des pressions supérieures à 1 atmosphère entraîne des effets toxiques, de sorte que l'oxygène ne peut pas être utilisé comme alternative sûre en plongée.
- Les problèmes associés à la respiration d'air sous haute pression sont largement surmontés par la respiration de mélanges d'hélium et d'oxygène. Cependant, la pression partielle d'oxygène doit être maintenue en dessous de 1 atmosphère pour éviter les problèmes de toxicité de l'oxygène. (Elle est généralement maintenue à 0,5 atmosphère ou 50 kPa.)

Plongée en apnée

- Pendant la plongée en apnée, il se produit un ralentissement réflexe du cœur, une vasoconstriction périphérique et une apnée.
- La durée d'une plongée est limitée par le « point de rupture », qui est largement déterminé par le niveau de PCO_2 artérielle.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Lectures recommandées

Broussolle, B., Méliet, J.-L., Coulange, M., 2006. Physiologie et médecine de la plongée. Ellipses, Paris.

Levitzky, M.G., 2013. Pulmonary physiology, 8th edn. McGraw-Hill, New York. Chapter 11.

Lumb, A.B., 2016. *Nunn's applied respiratory physiology*n, 8th edn. Butterworth-Heineman, Oxford. Chapters 15–18.

Richalet, J.P., Herry, J.P., 2017. Médecine de montagne : Alpinisme et sports de montage, 5e éd. Elsevier-Masson, Paris.

Rochcongar, P., 2013. Médecine du sport pour le praticien, 5e éd. Elsevier Masson, Paris.

Articles de revue

Grocott, M., Montgomery, H., Vercueil, A., 2007. High-altitude physiology and pathophysiology : Implications and relevance for intensive care medicine. Critical Care **11**, 203.

Richalet, J.P., Lhuissier, F.J., Larmignat, P., Canouï-Poitrine, F., 2015. Évaluation de la tolérance à l'hypoxie et susceptibilité aux pathologies de haute altitude. Science et Sports **30**, 355–363.

Grocott, M., et al., 2009. Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest. New England Journal of Medicine **360**, 140–149.

Leaf, D.E., Goldfarb, D.S., 2007. Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. Journal of Applied Physiology **102**, 1313–1322.

Lindholm, P., Lundgren, C.E., 2009. The physiology and pathophysiology of human breath-hold diving. Journal of Applied Physiology **106**, 284–292.

Panneton, W.M., 2013. The mammalian diving response : An enigmatic response to preserve life ? Physiology **28**, 284–297.

Westerterp, K.R., 2001. Energy and water balance at high altitude. News in Physiological Sciences **16**, 134–137.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 38
La physiologie de l'exercice

Sommaire

38.1 Introduction 595
38.2 Travail et exercice 595
38.3 Métabolisme à l'exercice 596
38.4 Ajustements cardiovasculaires et respiratoires à l'exercice 598
38.5 Ajuster le débit cardiaque et la ventilation aux exigences de l'exercice 601
38.6 Effets de l'entraînement 603

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- La classification de l'intensité du travail physique
- Les sources d'énergie utilisées à l'exercice
- Les ajustements circulatoires qui accompagnent l'exercice
- La relation entre le travail musculaire et la ventilation
- Les effets de l'entraînement sur la performance

38.1 Introduction

Les chapitres précédents ont décrit séparément la physiologie des systèmes endocrinien, circulatoire et respiratoire. Ce chapitre traite de leurs interactions dans la réalisation d'une activité physique quotidienne, car le corps tout entier réagit au stress de l'exercice. Quatre questions principales se posent :

1. Combien d'énergie est dépensée pour différentes intensités d'exercice ?
2. Quelle est la source de cette énergie ?
3. Comment les systèmes cardiovasculaire et respiratoire s'adaptent-ils aux exigences de l'exercice ?
4. Dans quelle mesure la performance peut-elle être améliorée par l'entraînement ?

38.2 Travail et exercice

L'intensité de l'exercice varie évidemment de très légère, comme une promenade tranquille par exemple, à très élevée, comme lors d'un sprint ou d'autres activités sportives. Nous avons expérimenté quotidiennement le fait que la capacité de maintenir une activité physique dépend de son intensité. Au repos, les muscles squelettiques ont des besoins métaboliques relativement faibles. Chez l'adulte, bien que les muscles squelettiques représentent environ 40 % du poids total, ils n'utilisent qu'environ 20 à 30 % de l'oxygène capté par l'organisme. À l'exercice, les muscles effectuent un travail et leurs besoins métaboliques augmentent. La consommation d'oxygène de la masse musculaire squelettique peut augmenter d'environ 75 ml.min^{-1} à 3 000 ml.min^{-1} lors d'un exercice intense, soit 40 fois plus. De plus, le glucose et les graisses sont mobilisés à partir des réserves corporelles et oxydés afin de produire l'ATP nécessaire à la contraction musculaire. Pour répondre à ces besoins métaboliques, il existe des ajustements majeurs des systèmes cardiovasculaire, respiratoire et endocrinien.

L'unité de mesure principale en physiologie de l'exercice est le **joule**, unité d'énergie ou de travail du système international (SI). Un joule est le travail effectué par une force d'un newton agissant pour déplacer un objet sur une distance d'un mètre. Dans la littérature ancienne, l'énergie est souvent exprimée en calories ou en kilocalories (généralement utilisées pour indiquer la valeur énergétique des aliments). Ces unités sont maintenant obsolètes et l'énergie utilisée dans des tâches spécifiques est donnée en joules, sachant qu'une calorie est égale à 4,186 joules. La **puissance** est la capacité d'effectuer un travail, exprimée en travail par unité de temps (joules.s^{-1} ou **watts** – voir encadré 8.1).

L'énergie nécessaire au travail musculaire étant fournie par l'oxydation des aliments, la quantité de travail effectuée lors de l'exécution de différentes tâches peut être évaluée en mesurant l'augmentation de la consommation d'oxygène par rapport à celle de l'organisme au repos. Plus la quantité de travail effectuée est importante, plus la consommation d'oxygène est importante. L'intensité du métabolisme pour une période de temps quelconque peut être obtenue en multipliant la consommation d'oxygène (en litres.min^{-1}) par l'**équivalent énergétique de l'oxygène**

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

pour l'aliment métabolisé qui varie d'environ 18,9 kJ par litre d'oxygène pour les protéines à 20,93 kJ par litre d'oxygène pour les glucides purs – voir chapitre 47.

Catégories de travail et d'exercice

Pour pouvoir comparer l'intensité relative de l'exercice chez des personnes d'âge, de sexe et de taille différents, le concept d'**équivalent métabolique de la tâche** (MET) a été introduit. Un équivalent métabolique (1 MET) est défini comme le volume d'oxygène consommé au repos et, par convention, fixé à 3,5 ml d'O_2 par kg de poids corporel par minute (équivalent à 245 ml d'O_2 pour un adulte de 70 kg). Pour estimer le coût énergétique de toute activité, il faut multiplier la valeur du métabolisme de repos par la valeur appropriée en MET de l'activité considérée indiquée dans des tableaux spécifiques. Par exemple, une personne qui marche à 4 km/h consomme près de 3 fois plus d'énergie qu'elle ne le fait au repos (la valeur en MET est en fait de 2,9). Si son métabolisme de repos est de 80 watts, elle dépense donc environ 230 watts (environ 1,4 kcal.min^{-1}).

Un **travail léger ou modéré** est celui qui nécessite une consommation moyenne d'oxygène inférieure à quatre fois la consommation d'oxygène au repos (c'est-à-dire jusqu'à 4 MET). Cela correspond à une consommation d'oxygène comprise entre environ 300 ml.min^{-1} pour les tâches les plus légères et 1 l.min^{-1} lors d'un travail modéré. Cela correspond à une dépense énergétique de 6 à 20 kJ.min^{-1} (environ 100 à 300 W) et comprend la plupart des tâches quotidiennes telles que s'habiller, se laver, marcher, etc. De toute évidence, ce type de travail peut être effectué pendant plusieurs heures sans se fatiguer.

Un **travail intense** nécessite une consommation d'oxygène de 1 à 2 l.min^{-1}, soit 4 à 8 fois le MET et une consommation d'énergie de 20 à 40 kJ.min^{-1} (300 à 600 W). Cette catégorie comprend la plupart des emplois à forte intensité manuelle dans l'industrie lourde tels que la construction et l'exploitation minière. Alors que ces niveaux de dépense énergétique peuvent être maintenus par des individus très en forme pour une journée moyenne de 8 heures, ceux qui ne sont pas en bonne forme physique ne peuvent pas supporter de tels niveaux d'activité sans périodes de repos.

Un **travail très intense** est défini comme un travail nécessitant une consommation d'oxygène supérieure à 2 l.min^{-1} (environ 8 MET). Ces niveaux de travail ne peuvent être soutenus que par des individus très en forme. Des niveaux très élevés de consommation d'oxygène peuvent être atteints pendant de courtes périodes (comme dans les compétitions d'athlétisme). Par exemple, une consommation d'oxygène supérieure à 5 l.min^{-1} peut être maintenue pendant plusieurs minutes par les cyclistes d'élite. Cela équivaut à une consommation d'énergie totale supérieure à 1 000 W (16 à 20 MET).

D'autres classifications de l'intensité du travail ont pu être proposées.

Dans la vie courante, l'exercice prend deux formes, dynamique et statique. Dans les **exercices dynamiques** tels que la marche, se produit un mouvement rythmique des membres avec flexion des articulations et alternance de périodes de contraction et de relaxation des muscles squelettiques. Dans les **exercices statiques** tels que le porter une charge, des muscles spécifiques sont maintenus pendant une période de contraction isométrique et les muscles ne font aucun travail externe. Néanmoins, le corps réagit aux deux types d'exercices en ajustant les systèmes cardiovasculaire et respiratoire.

Résumé

L'unité d'énergie ou du travail est le joule dans le système international. Le watt est une mesure du travail effectué par unité de temps (joules.s^{-1}). Le travail effectué dans différentes tâches peut être évalué en mesurant la consommation d'oxygène. Plus la quantité de travail effectuée est importante, plus la consommation d'oxygène est importante. Le travail peut être classé en léger à modéré (consommation d'oxygène de 0,3 à 1 l.min^{-1}), intense (consommation d'oxygène de 1 à 2 l.min^{-1}) ou très intense (>2 l.min^{-1}). L'exercice impliqué dans tout travail peut être de nature dynamique ou statique.

38.3 Métabolisme à l'exercice

Sources d'énergie à l'exercice

L'énergie nécessaire à la contraction musculaire est fournie par l'ATP, rapidement reconstituée par le transfert d'un groupe phosphate de la créatine phosphate (voir chapitre 8). L'ATP peut être produite par le métabolisme oxydatif via le **cycle de Krebs** et la chaîne de transport d'électrons, ou par la dégradation anaérobie du glucose via la glycolyse (voir chapitre 4). Le métabolisme anaérobie, cependant, est beaucoup moins efficace pour générer de l'ATP que le métabolisme oxydatif et il entraîne la production de grandes quantités d'acide lactique.

La proportion de métabolisme aérobie et anaérobie varie avec l'intensité et la durée de l'exercice. Les contributions relatives du métabolisme aérobie et anaérobie au cours d'exercice maximal d'une heure sont présentées à la figure 38.1. Noter la proportion croissante d'énergie apportée par le métabolisme aérobie lors de périodes d'exercice plus longues. Lors d'un exercice prolongé, la quasi-totalité de l'énergie requise est dérivée du métabolisme aérobie, mais lors de courtes périodes d'exercices intenses tels que le sprint, le métabolisme anaérobie (y compris la dégradation de l'ATP et de la créatine phosphate) peut représenter plus de la moitié de l'énergie totale dépensée. L'ATP et la créatine phosphate utilisées pendant la phase anaérobie sont ensuite reconstituées par le métabolisme aérobie.

Les glucides fournissent la plus grande partie de l'énergie nécessaire à l'exercice musculaire

Les besoins énergétiques de l'exercice musculaire sont principalement satisfaits par l'oxydation des glucides, avec une contribution moindre de l'oxydation des graisses. Chez les personnes ayant une alimentation normale, équilibrée, les protéines ne sont pas utilisées comme source importante de carburant à l'exercice.

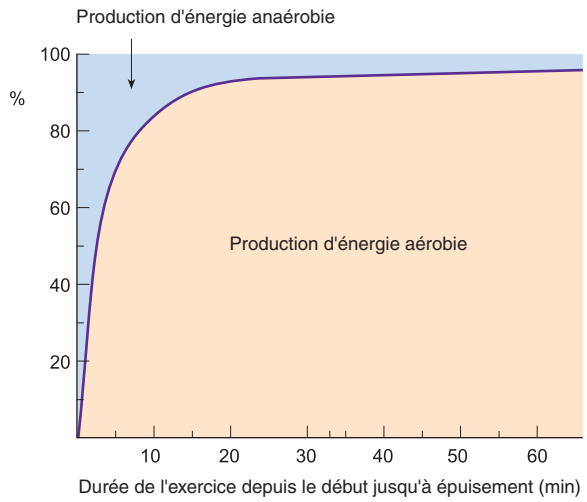


Figure 38.1 Contribution relative du métabolisme anaérobie et aérobie à la consommation d'énergie lors d'efforts maximaux de différentes durées. Noter que, pendant de courtes périodes d'exercice de haute intensité, la production énergétique d'origine anaérobie est très élevée par rapport à sa contribution lors de périodes d'exercice prolongé. (Redessiné à partir de la fig. 7.10 de P.-O. Astrand, K. Rohdal (1986) *Textbook of work physiology. Physiological basis of exercise*, 3rd ed., McGraw-Hill, New York.)

Au cours de l'exercice, la glycémie chute très peu, à moins que l'exercice soit à la fois intense et prolongé. Même après 3 heures d'exercice continu réalisé à la moitié de la puissance maximale, la glycémie diminue de moins de 10 %. Le glucose utilisé pendant l'exercice est dérivé du glycogène stocké dans les muscles squelettiques et le foie. La dégradation du glycogène en glucose (glycogénolyse) est stimulée par une augmentation de l'adrénaline circulante dans le foie et les muscles (voir figure 6.6). Lors d'exercices prolongés, les réserves de glycogène s'épuisent et le glucose est généré dans le foie à partir de précurseurs non glucidiques (néoglucogenèse – voir chapitre 4). Ce processus est stimulé par l'augmentation des concentrations circulantes de cortisol, d'adrénaline et d'hormone de croissance pendant l'exercice. De plus, ces hormones stimulent la dégradation des triglycérides pour mobiliser les acides gras libres pour l'oxydation (lipolyse).

La proportion de glucides et de graisses utilisés peut être évaluée en mesurant le quotient respiratoire (QR) (voir chapitres 32 et 47). Sa valeur dépend du type d'exercice (continu ou intermittent) et du régime alimentaire, de la forme physique et de l'état de santé de l'individu. Néanmoins, avec l'intensité croissante de l'exercice, l'oxydation des glucides fournit une part croissante des besoins énergétiques. Pour les courses d'endurance en athlétisme, l'entraînement peut augmenter l'utilisation des graisses pendant un exercice prolongé.

La consommation d'oxygène augmente proportionnellement à l'intensité du travail effectué

Dès que l'exercice commence, les muscles commencent à dépenser de l'énergie proportionnellement au travail accompli. La consommation d'oxygène, cependant, n'augmente pas immédiatement avec les besoins énergétiques. Au lieu de cela, elle s'élève progressivement sur plusieurs minutes jusqu'à ce qu'elle corresponde aux besoins des muscles en activité. Au fur et à mesure que le travail se poursuit, la consommation d'oxygène se maintient à un niveau adapté à l'intensité de l'exercice. Ainsi, au début de l'exercice, l'organisme accumule un **déficit en oxygène** (figure 38.2a).

À l'état stable, la consommation d'oxygène est proportionnelle au travail effectué jusqu'à ce que l'intensité du travail atteigne sa capacité maximale. Dans le cas de l'exemple illustré à la figure 38.2c, le travail effectué a été mesuré à l'aide d'un cycloergomètre et représente donc le travail externe effectué et non la dépense énergétique totale. La consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_2$ max) est de 3,5 l.min^{-1}, ce qui constitue la **puissance maximale aérobie** pour cet individu. L'énergie nécessaire pour augmenter encore le travail effectué (de 250 à 300 watts) ne s'est pas accompagnée d'une consommation supplémentaire d'oxygène, mais de l'intervention du métabolisme anaérobie, comme l'indique la forte augmentation du lactate dans le sang. Les concentrations de lactate dans le sang ont commencé à dépasser 1 à 2 mmol.l^{-1} (concentration plasmatique normale) lorsque la consommation d'oxygène a dépassé environ 2 l.min^{-1}. Cela est appelé le **seuil anaérobie**.

À la fin d'une période d'exercice, la consommation d'oxygène diminue rapidement mais n'atteint pas le niveau de repos avant 60 minutes. Pendant cette période de récupération, l'organisme paye sa **dette d'oxygène** qui correspond au déficit accumulé au début de l'exercice. La première phase de la baisse de la consommation d'oxygène est très rapide, avec une diminution de moitié en environ 30 secondes. Pendant cette période, l'ATP et la créatine phosphate sont resynthétisées via des voies oxydatives. Cela est suivi d'une baisse plus lente de la consommation d'oxygène qui dure environ 15 minutes. L'excès de lactate est resynthétisé en glucose et en glycogène pendant cette période. Après un exercice intense et prolongé, la consommation d'oxygène reste élevée pendant plusieurs heures, peut-être en raison de la stimulation du métabolisme du fait de la chaleur générée pendant la période d'exercice.

Résumé

Pendant de courtes périodes d'exercice intense, les concentrations d'ATP dans les muscles à l'exercice sont maintenues par le transfert d'un groupe phosphate de la créatine phosphate. De plus, le glycogène est dégradé en glucose, qui peut être métabolisé de manière anaérobie ou aérobie pour générer de l'ATP. Le métabolisme aérobie est beaucoup plus efficace pour générer de l'ATP que le métabolisme anaérobie. Au début d'une période d'exercice aérobie, la consommation d'oxygène augmente de façon exponentielle jusqu'à sa valeur d'état stable, qui est directement proportionnelle à l'intensité du travail fourni. À la fin de la période d'exercice, la consommation d'oxygène diminue rapidement, mais n'atteint les valeurs de repos qu'une heure ou plus après la fin de l'exercice.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

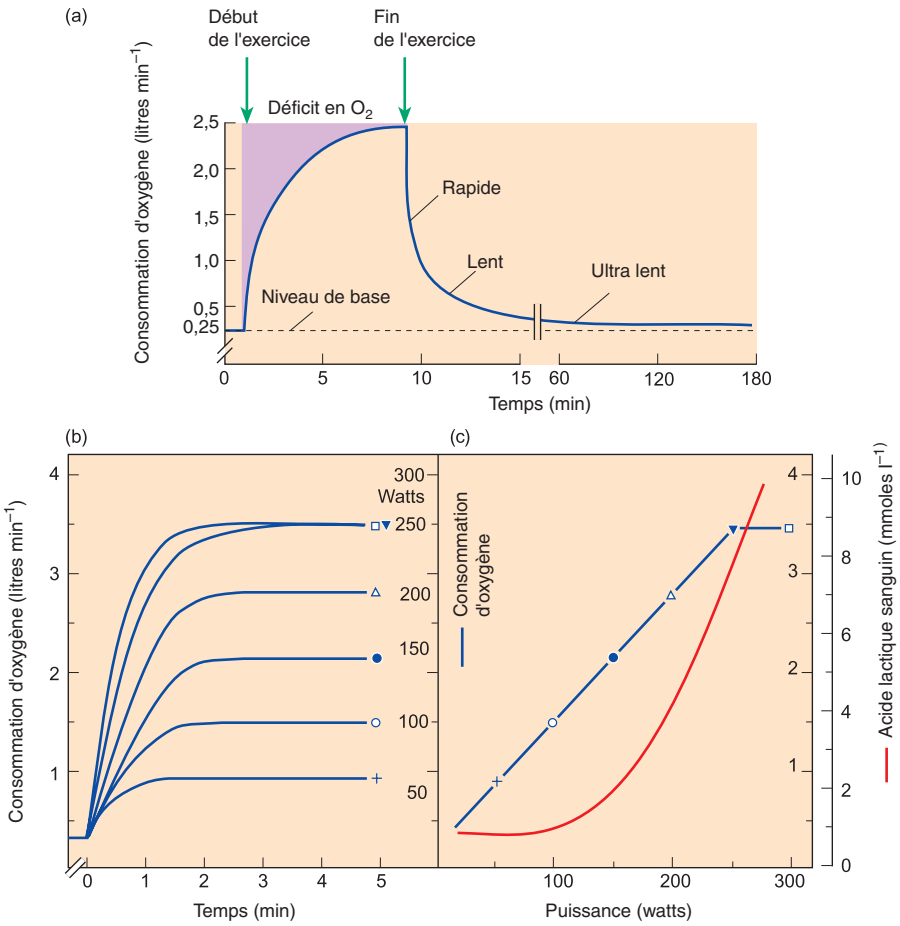


Figure 38.2 Consommation d'oxygène pendant et après une période d'exercice. (a) Augmentation de la consommation d'oxygène après le début d'une période d'exercice et les étapes ultérieures de la récupération. (b) et (c) Relation entre la consommation d'oxygène et la dépense énergétique. Les niveaux les plus élevés d'exercice sont associés à de fortes augmentations des concentrations de lactate dans le sang. (Redessiné à partir de la fig. 7.3 de P.O. Astrand, K. Rohdal (1986) *Textbook of work physiology. Physiological basis of exercise*, 3rd ed., McGraw-Hill, New York.)

38.4 Ajustements cardiovasculaires et respiratoires à l'exercice

Lorsque l'exercice est entrepris par une personne en bonne santé, les systèmes circulatoire et respiratoire sont ajustés pour répondre aux besoins métaboliques accrus. Le débit cardiaque augmente à la suite d'une augmentation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique. Se produit une redistribution du débit cardiaque, avec une proportion plus élevée allant aux muscles actifs (figure 38.3), et la consommation d'oxygène augmente proportionnellement à la quantité de travail effectuée. Les niveaux élevés de consommation d'oxygène lors d'exercices intenses sont rendus possibles à la fois par une augmentation de la ventilation et du débit cardiaque et par une plus grande extraction de l'oxygène à partir du sang circulant. Dans cette section, les mécanismes par lesquels ces ajustements sont effectués sont décrits en détail.

Modifications cardiovasculaires à l'exercice

Au repos, le débit cardiaque est d'environ 5 l.min^{-1}. De ce débit total, seuls 15 à 20 % sont distribués aux muscles squelettiques (soit 0,75 à 1 l.min^{-1}). Lors d'exercices intenses, le débit cardiaque peut atteindre 25 l.min^{-1} ou plus, dont environ 80 % sont distribués aux muscles actifs (plus de 20 l.min^{-1}). En revanche, le flux

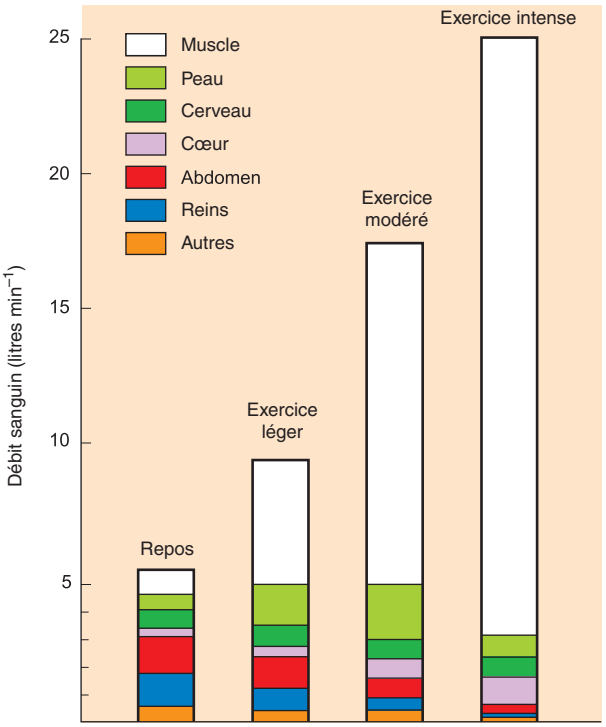


Figure 38.3 Valeurs estimées de la distribution du débit cardiaque dans les divers tissus au repos et pendant des exercices légers, modérés et intenses chez l'homme.

sanguin vers le cerveau reste pratiquement constant, tandis que celui des circulations splanchnique et rénale diminue. Le flux sanguin dans le lit splanchnique passe de 1 à 1,2 $l.min^{-1}$ au repos à environ 0,75 $l.min^{-1}$ à l'exercice, tandis que le débit sanguin rénal passe d'environ 1 $l.min^{-1}$ à moins de la moitié de cette valeur (voir figure 38.3).

Effets sur la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique

Au repos, la fréquence cardiaque est maintenue par l'activité des nerfs vagues, et la plupart des vaisseaux sanguins sont partiellement contractés par l'activité des nerfs sympathiques (voir chapitre 30). À mesure que l'exercice commence, l'activité vagale diminue et l'activité sympathique augmente. Cela se traduit par une augmentation de la fréquence cardiaque et la mobilisation du sang des grandes veines. L'activité sympathique accrue a un effet inotrope positif qui entraîne une augmentation du volume d'éjection systolique. En plus de la réponse inotrope, le volume d'éjection systolique augmente parce que le retour veineux augmente, ce qui entraîne une élévation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche et, selon la loi de Starling, une augmentation du volume d'éjection systolique. La réponse inotrope positive permet d'augmenter le travail d'éjection pour une même pression de remplissage (voir figure 28.17). En conséquence, le volume télédiastolique augmente peu à l'exercice. L'augmentation du volume d'éjection systolique est essentiellement obtenue par une vidange plus complète des ventricules, de sorte que le volume télésystolique diminue. L'augmentation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique contribue à l'augmentation du débit cardiaque. À des niveaux modérés d'exercice (jusqu'à environ 40 % de la consommation maximale d'oxygène), la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique augmentent proportionnellement au travail effectué. Au-dessus de ce niveau, l'augmentation du volume systolique commence à se stabiliser et l'augmentation supplémentaire de débit cardiaque est principalement due à l'augmentation de la fréquence cardiaque (figure 38.4c, d).

Effets sur les débits sanguins locaux

L'augmentation de l'activité sympathique qui précède et accompagne une période d'exercice entraîne une vasoconstriction dans la plupart des lits vasculaires, en partie à cause des effets directs des nerfs sympathiques et en partie à cause de l'augmentation des catécholamines circulantes sécrétées par la médullosurrénale.

Au repos, le calibre des artérioles du muscle squelettique est principalement contrôlé par l'activité de leurs nerfs sympathiques et par leur activité myogénique. Par conséquent, le tonus musculaire lisse au repos est élevé, de sorte que les artérioles sont maintenues dans un état de constriction partielle. Par conséquent, le débit sanguin est faible. À l'exercice, se produit une vasodilatation marquée des artérioles des muscles actifs. Cela est principalement dû à la production accrue de métabolites et représente un exemple d'hyperémie fonctionnelle (voir paragraphe 30.3). En outre, il y a une vasodilatation en réponse à l'adrénaline circulante sécrétée par la médullosurrénale. Au total, la dilatation artériolaire permet une forte augmentation de la perfusion des lits capillaires dans les muscles actifs.

Le muscle actif à l'exercice a un problème similaire à celui du myocarde en ce qui concerne sa perfusion : il ne lui est pas possible de maintenir un flux sanguin stable. Un muscle du mollet qui se contracte fortement, par exemple, comprime ses vaisseaux sanguins à chaque contraction, réduisant ainsi la quantité de sang qui peut y circuler. Dans les exercices rythmiques continus tels que la marche, la perfusion se fait de façon cyclique. Pendant la phase de contraction musculaire, le sang dans les muscles est pompé vers le cœur pour augmenter le retour veineux. Cette propulsion du sang vers l'avant est facilitée par les valvules des veines des membres. Les modifications périodiques de la circulation sanguine dans un muscle en activité pendant un tel exercice sont schématisées à la figure 38.5.

Pression artérielle à l'exercice

À l'exercice, la force accrue de contraction ventriculaire entraîne une augmentation de la pression systolique, qui devient plus marquée à mesure que l'exercice s'intensifie. Lors d'un exercice

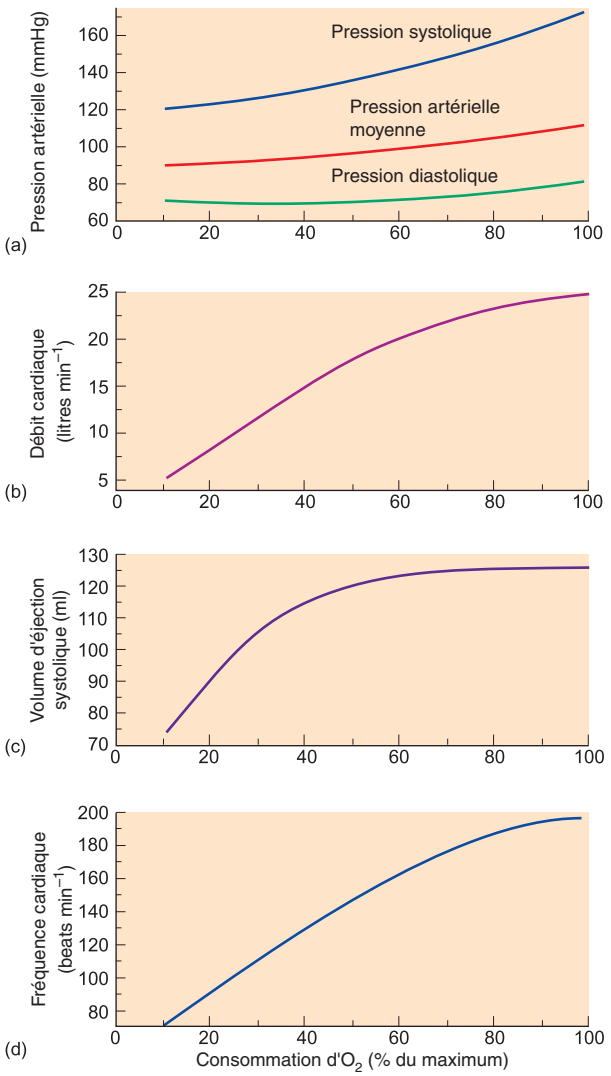


Figure 38.4 Modifications typiques des principales variables cardiovasculaires en fonction de la consommation d'oxygène (prise comme mesure de l'intensité de l'exercice).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

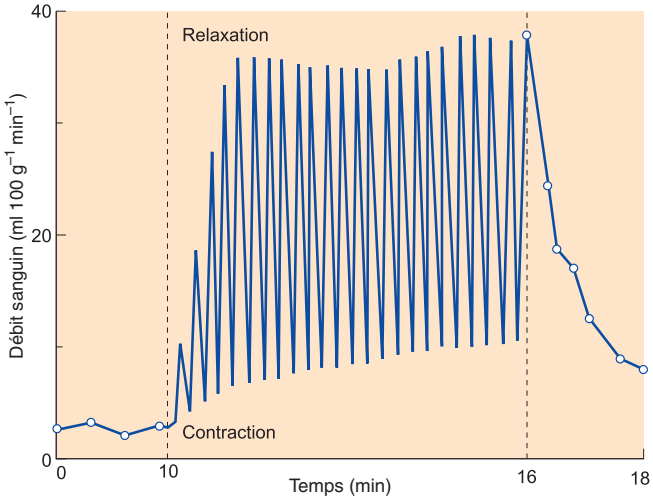


Figure 38.5 Variations du débit sanguin dans un muscle du mollet pendant de fortes contractions rythmiques. Noter la forte augmentation du débit sanguin (hyperémie fonctionnelle) pendant la période d'exercice et son déclin rapide pendant la phase de récupération. Pendant les périodes de contraction, le sang présent dans les muscles est pompé vers le cœur et l'afflux de sang vers les muscles est considérablement réduit. (D'après H. Barcroft, H.J.C. Swann (1953) *Sympathetic control of human blood vessels*, Edward Arnold, London.)

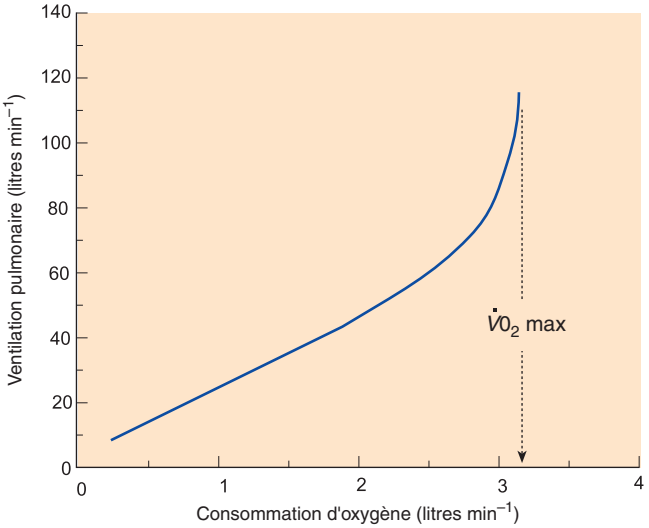


Figure 38.6 Relation entre la ventilation pulmonaire et la consommation d'oxygène à l'exercice. Noter la forte augmentation de la ventilation lorsque la consommation d'oxygène approche de son maximum. (Dessiné à partir des données de la figure 5.9 de P.O. Astrand, K. Rohdal (1986) *Textbook of work physiology. Physiological basis of exercise*, 3rd ed., McGraw-Hill, New York.)

dynamique, la pression diastolique reste relativement stable et peut même diminuer à mesure que la résistance périphérique diminue en raison de la dilatation des artérioles dans les muscles squelettiques. Par conséquent, dans ces conditions, la pression artérielle moyenne augmente très peu et peut même légèrement diminuer. Lors d'un exercice statique, la contraction des muscles comprime les vaisseaux sanguins et réduit le flux sanguin. Il en résulte une augmentation marquée de la pression artérielle, avec une augmentation brusque de la fréquence cardiaque. Les résistances périphériques, la pression diastolique et la pression artérielle moyenne augmentent toutes. Lorsque de grands groupes de muscles sont impliqués, comme lors de l'haltérophilie, la pression systolique peut atteindre brièvement 40 kPa (300 mmHg) et la pression diastolique peut atteindre 20 kPa (150 mmHg).

À l'exercice, les grosses molécules (notamment le glycogène et la créatine phosphate) se dégradent en petites molécules, augmentant ainsi la pression osmotique dans les muscles actifs. Lors d'un exercice prolongé, il en résulte un mouvement de liquide du plasma vers l'espace interstitiel et les cellules musculaires actives. Par conséquent, lors d'un exercice physique intense, l'hématocrite et la capacité de transport du sang en oxygène augmentent. La viscosité du sang augmente également. Ce phénomène est appelé l'**hémoconcentration**. Bien que cela augmente la capacité de transport de l'oxygène du sang, la diminution du temps utile pour les échanges gazeux dans les poumons limite l'augmentation du contenu en oxygène du sang artériel à quelques pour cent.

La ventilation augmente en proportion du travail effectué

Au repos, la ventilation pulmonaire est d'environ 6 à 8 l.min^{-1}, mais lors d'exercices intenses, elle peut atteindre 100 l.min^{-1} ou plus. Lorsque quelqu'un commence un exercice, sa ventilation pulmonaire augmente dès le début de l'exercice puis augmente progressivement jusqu'à atteindre un nouvel état stable adapté au travail effectué. À la fin de l'exercice, la ventilation diminue rapidement, même si l'exercice a été intense.

À des puissances d'exercice modérées, la ventilation à l'état stable est directement proportionnelle au travail effectué, tel que mesuré par la consommation d'oxygène. Pour des exercices très intenses, l'augmentation de la ventilation est disproportionnée par rapport à la consommation d'oxygène. La consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_2$ max) peut constituer un facteur limitant de la capacité de réaliser un exercice (figure 38.6).

Gaz du sang à l'exercice

Au repos, le contenu en oxygène du sang artériel est de 19,8 ml.dl^{-1} et la saturation en oxygène de l'hémoglobine est d'environ 97 %. Le sang veineux mêlé est saturé à environ 75 % et a un contenu en oxygène de 15,2 ml.dl^{-1}, ce qui montre qu'environ 4,6 ml d'oxygène sont extraits de chaque dl de sang lorsqu'il traverse les tissus.

Pour des charges de travail inférieures au seuil anaérobie, la PaO_2, la $PaCO_2$ et le pH du sang artériel restent relativement constants, ce qui soulève la question intrigante du mécanisme par lequel la ventilation pulmonaire est augmentée. Néanmoins, la PO_2 du sang veineux drainant les muscles actifs et celle du sang

veineux mêlé diminue progressivement à mesure que l'intensité de l'exercice augmente. Au même moment, la PCO_2 du sang veineux mêlé augmente au-dessus de sa valeur normale de 46 mmHg. L'augmentation de la PCO_2 et la baisse associée de pH favorisent la libération d'oxygène aux tissus actifs (effet Bohr). Aux charges de travail supérieures au seuil anaérobie, on note une réduction progressive de la PO_2 et du pH du sang artériel (figure 38.7a–c). De plus, la quantité d'oxygène extraite du sang augmente avec l'intensité de l'exercice, comme le montre la figure 38.7c.

Résumé

À l'exercice, le débit cardiaque augmente proportionnellement à la demande métabolique. L'augmentation est due à la fois à une augmentation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique. Le flux sanguin est redistribué de la circulation splanchnique vers les muscles actifs. Bien que la pression artérielle systolique augmente, la pression diastolique est stable et peut même diminuer légèrement en raison de la vasodilatation du lit vasculaire des muscles squelettiques. En conséquence, la pression artérielle moyenne n'augmente que légèrement.

Lors d'exercices légers et modérés, la ventilation pulmonaire augmente en proportion directe du travail effectué, mais à mesure que l'exercice devient plus intense, l'augmentation supplémentaire de la ventilation devient disproportionnée. La capacité de réaliser un exercice soutenu est probablement limitée par la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_2$ max). Les besoins en oxygène des muscles exerçant une activité physique sont satisfaits grâce à une augmentation du débit cardiaque, de la ventilation et de l'extraction d'oxygène à partir du sang circulant.

38.5 Ajuster le débit cardiaque et la ventilation aux exigences de l'exercice

Pendant l'exercice, le débit cardiaque et la ventilation pulmonaire sont ajustés précisément pour répondre aux besoins métaboliques jusqu'à ce que la fatigue s'installe. Comment ce remarquable exploit est-il atteint ? C'est le problème central de la physiologie de l'exercice, qui n'est toujours pas complètement résolu. Deux facteurs principaux semblent être impliqués : les commandes provenant du cerveau – la **commande centrale** – et les réflexes déclenchés en réponse à l'exercice lui-même. En considérant comment ces différents processus interagissent, il convient de diviser un exercice en trois phases :

- phase 1, au cours de laquelle l'exercice commence, la ventilation augmente et les pressions partielles d'oxygène et de dioxyde de carbone dans le sang veineux mêlé commencent à se modifier ;
- phase 2, pendant laquelle la ventilation, le débit cardiaque et les pressions partielles des gaz respiratoires dans le sang veineux mêlé se rapprochent de leurs valeurs à l'état d'équilibre ;

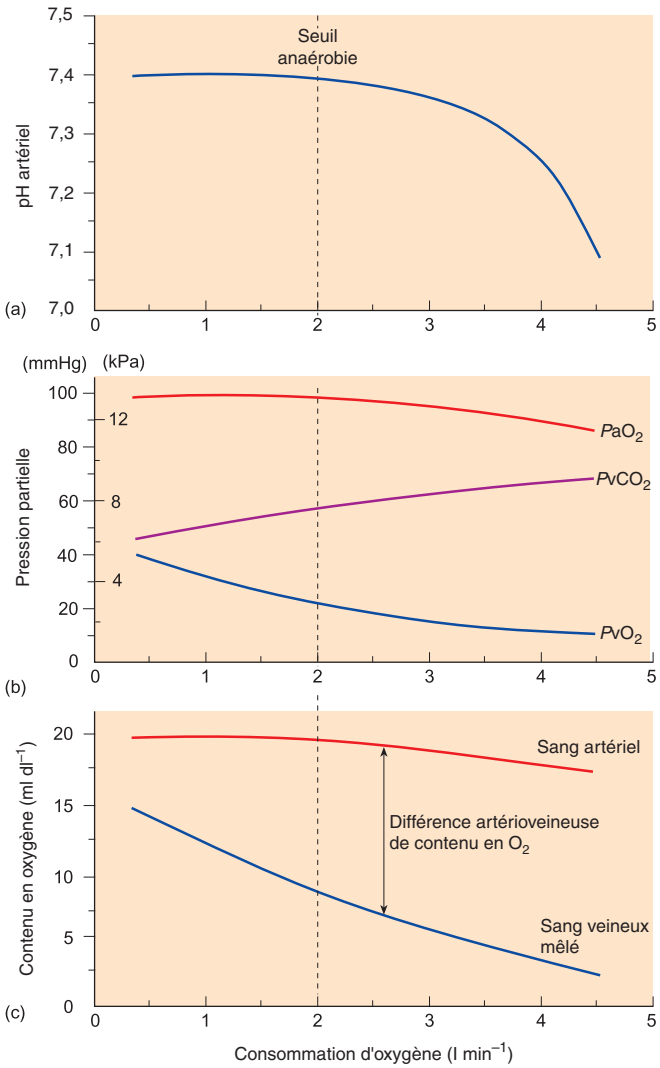


Figure 38.7 Variations des gaz du sang et du pH artériel à l'exercice. (a) Le pH artériel diminue lorsque l'intensité de l'exercice augmente. (b) À mesure que la consommation d'oxygène augmente, la pression partielle en oxygène dans le sang veineux mêlé ($P\bar{v}O_2$) diminue pendant que la $P\bar{v}CO_2$ augmente. À des niveaux d'exercice élevés, la pression d'oxygène dans le sang artériel diminue légèrement. (c) Le contenu en oxygène du sang artériel diminue légèrement, mais la différence artérioveineuse de contenu en oxygène augmente considérablement.

- phase 3, pendant laquelle les niveaux de la ventilation, du débit cardiaque, de la PaO_2, de la $PaCO_2$ et du pH artériel sont maintenus dans un état stable. Cette phase n'est pas atteinte tant que l'exercice n'atteint pas sa capacité maximale stable. Lors d'exercices intenses, le pH continue de baisser à mesure que les lactates s'accumulent.

Contrôle de la circulation

Pendant la phase 1, ou même avant que l'exercice ne commence, la fréquence et la force des contractions cardiaques augmentent.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Ces changements sont dus à une inhibition de l'activité parasympathique et à une augmentation de l'activité sympathique (y compris la sécrétion d'adrénaline par les glandes surrénales). L'activité sympathique accrue provoque une vasoconstriction dans la plupart des lits vasculaires. Chez certains animaux, il existe une vasodilatation des muscles squelettiques due à l'activité de fibres vasodilatatrices cholinergiques sympathiques, bien que cela ne se produise probablement pas chez l'homme. On pense que ces modifications sont dues aux signaux provenant des centres supérieurs du cerveau vers les régions du tronc cérébral impliquées dans la régulation du système cardiovasculaire. Cette commande centrale agit également pour réduire la sensibilité du réflexe barorécepteur.

Au cours de la phase 2 et de la phase 3, la commande centrale est renforcée par des réflexes déclenchés par une activité accrue dans les nerfs afférents des membres actifs. Lors d'expériences sur des animaux, des mouvements passifs des membres postérieurs entraînent une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle (figure 38.8 et voir figure 35.4). Cette augmentation peut être bloquée en coupant les nerfs des articulations. Il semble donc que l'activité afférente provenant des articulations contribue au maintien de la réponse cardiovasculaire à l'exercice. De plus, des **métaborécepteurs** (un type de chémorécepteur) présents dans les muscles actifs réagissent à la chute du pH extracellulaire et à l'augmentation du potassium extracellulaire en renforçant la réponse cardiovasculaire. Ces réflexes sont probablement responsables de l'ajustement précis du débit cardiaque aux besoins métaboliques de l'exercice.

Les métabolites libérés par les muscles actifs et l'augmentation des concentrations d'adrénaline circulante provoquent une vasodilatation des artérioles qui augmente le débit sanguin local. À mesure que l'exercice se poursuit, la température du corps commence à augmenter et les thermorécepteurs hypothalamiques sont activés. L'activation de ces récepteurs provoque une vasodilatation réflexe dans les vaisseaux cutanés pour favoriser la dissipation de la chaleur générée par les muscles actifs (voir figure 38.3). Lors d'exercices très intenses, le flux sanguin vers la peau diminue, comme indiqué dans la colonne de droite de la figure 38.3. L'augmentation de la température corporelle qui en résulte est probablement un facteur limitant la durée de l'exercice intense.

Contrôle de la ventilation pulmonaire à l'exercice

L'augmentation de la ventilation à l'exercice serait due à des facteurs neuronaux et humoraux. Des mécanismes neuronaux activent les muscles respiratoires, mais le réglage fin de la ventilation en fonction de l'utilisation d'oxygène semble être accompli par divers agents chimiques.

La ventilation augmente dès le début de l'exercice. Cela ne peut s'expliquer que par une commande centrale associée à l'initiation de l'activité motrice à partir de la zone prémotrice du cortex cérébral. Pendant la phase 2, la ventilation pulmonaire augmente proportionnellement à l'intensité de l'exercice. Les facteurs responsables de cette augmentation ont été difficiles à établir. Comme les gaz du sang artériel et le pH sanguin changent très peu au cours de cette phase, il est clair que les variations des pressions partielles des gaz respiratoires ne peuvent pas expliquer facilement la concordance étroite entre la consommation d'oxygène et la ventilation. Cependant, les valeurs mesurées de PO_2 et de PCO_2 artérielles sont moyennées sur une courte période et ne tiennent pas compte des fluctuations de PaO_2 dues à la respiration. Des fluctua-

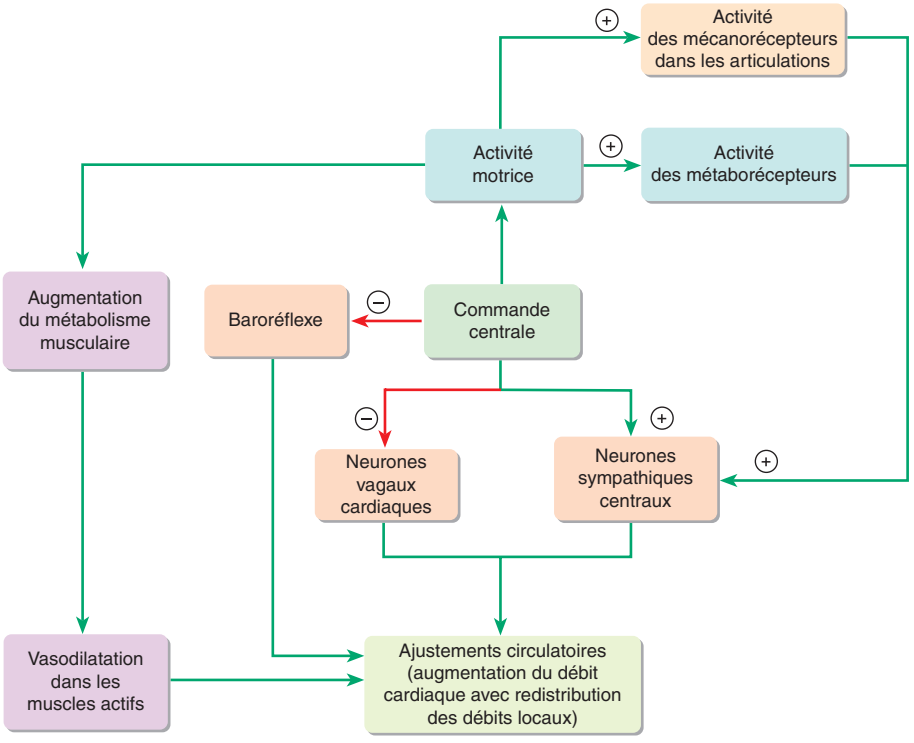


Figure 38.8 Facteurs qui contrôlent la réponse cardiovasculaire à l'exercice. + indique une augmentation de l'activité ou activation ; – indique une diminution de la sensibilité ou inhibition.

tions rapides similaires du pH artériel ont également été observées. Le modèle de décharge du sinus carotidien montre des fluctuations similaires au cours du cycle respiratoire. Il est donc possible qu'une partie de l'augmentation de la ventilation pendant la phase 2 soit provoquée par des signaux provenant des chémorécepteurs périphériques. À l'appui de cette hypothèse, on sait que les sujets présentant des corpuscules carotidiens dénervés présentent une réponse ventilatoire à l'exercice plus lente que les sujets sains. En outre, l'activité neuronale afférente provenant des articulations augmente à l'exercice, ce qui stimule la ventilation (voir figure 35.4) et peut aider à expliquer la réponse ventilatoire retardée.

Quels autres signaux chimiques pourraient être impliqués ? À mesure que les métabolites s'accumulent dans les muscles actifs, ils sont transportés vers les chémorécepteurs périphériques via le sang veineux puis artériel. De plus, on sait que, pendant les exercices intenses, la concentration de potassium dans le sang est élevée. En fait, chez l'homme, l'augmentation de la ventilation pendant l'exercice est corrélée à l'augmentation de la concentration plasmatique de potassium. Chez des animaux anesthésiés, des concentrations similaires de potassium provoquent une réponse ventilatoire puissante initiée par les corpuscules carotidiens. Il est donc possible que le potassium plasmatique constitue un stimulus supplémentaire pour les chémorécepteurs périphériques.

À la phase 3 de l'exercice, la ventilation est stable et adaptée aux besoins métaboliques. Comme indiqué à la figure 38.9, les stimuli chimiques et neuronaux sont probablement impliqués dans le maintien de l'effort respiratoire. L'augmentation de la température corporelle qui accompagne une période d'exercice peut également contribuer à la commande respiratoire. La $PaCO_2$ est plus étroitement régulée que la PaO_2, et l'élimination du CO_2 est étroitement reliée à la production du CO_2 par les muscles actifs. La façon dont cela est réalisé n'est pas bien connue, mais il est prouvé que la relation entre la ventilation et la $PaCO_2$ est réajustée, de sorte qu'une ventilation plus élevée est maintenue pour une $PaCO_2$ donnée. L'implication des mécanismes neuronaux dans la phase 2 et la phase 3 de l'exercice est suggérée par l'adaptation du rythme respiratoire au rythme de l'exercice. Les influx afférents provenant des fuseaux musculaires et des mécanorécepteurs dans les muscles et les articulations contribuent également à l'activation des motoneurones respiratoires.

Résumé

À l'exercice, le débit cardiaque et la ventilation pulmonaire sont ajustés de façon précise pour répondre aux besoins métaboliques. La réponse cardiovasculaire à l'exercice est déclenchée par des signaux provenant des centres supérieurs du cerveau, qui inhibent l'activité parasympathique et augmentent l'activité sympathique. En conséquence, la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique augmentent et la circulation sanguine est redistribuée préférentiellement vers les muscles impliqués dans l'exercice.

Des signaux afférents provenant des articulations actives et des métaborécepteurs musculaires activent des réflexes qui agissent pour maintenir les réponses cardiovasculaires et ventilatoires à des niveaux appropriés pour l'intensité de l'exercice. L'augmentation associée de la température corporelle déclenche une vasodilatation réflexe des vaisseaux cutanés qui favorise la perte de chaleur, mais cette réponse est dépassée lors d'exercices très intenses.

38.6 Effets de l'entraînement

La performance à l'exercice peut être améliorée par l'entraînement. Cela nécessite une activité physique régulière, d'intensité, de durée et de fréquence appropriées. Pour obtenir des résultats

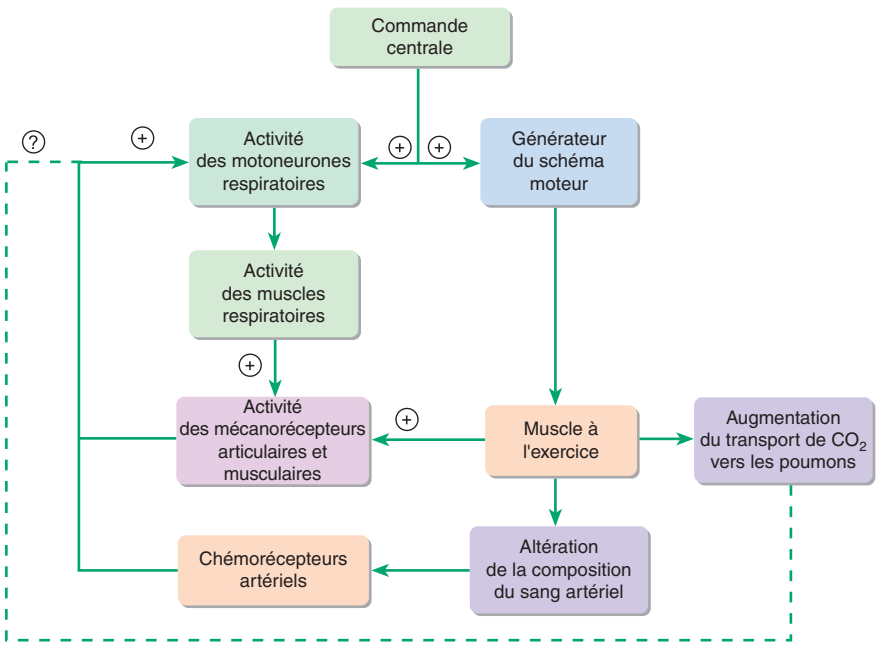


Figure 38.9 Organigramme résumant les facteurs neuronaux et chimiques impliqués dans le contrôle de la respiration à l'exercice. + indique une augmentation de l'activité ou activation ; ? indique une interaction possible mais non confirmée.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

optimaux, l'intensité de l'entraînement doit augmenter à mesure que les performances s'améliorent. Néanmoins, la charge doit être adaptée à la forme physique et à la force de l'individu. Un exercice fréquent et régulier d'un type approprié est important si l'on veut améliorer les performances.

Un entraînement régulier avec des exercices intenses réduit la fréquence cardiaque de repos et augmente la taille du cœur et l'épaisseur de la paroi ventriculaire. À mesure que le volume télédiastolique et le volume d'éjection systolique augmentent, le débit cardiaque de repos se maintient malgré la chute de la fréquence cardiaque. Le débit cardiaque maximal peut augmenter de 20 à 25 $l.min^{-1}$ chez des jeunes adultes non entraînés à des valeurs pouvant dépasser 35 $l.min^{-1}$ chez des sportifs bien entraînés. Les modifications cardiovasculaires induites par l'entraînement augmentent la consommation maximale d'oxygène et la capacité de travail physique s'en trouve accrue. En plus de ses effets sur le système cardiovasculaire, l'entraînement améliore l'efficacité des échanges gazeux et les sportifs présentent une ventilation beaucoup plus grande pour une fréquence respiratoire donnée. Par exemple, lors d'un exercice intense, un adulte normal peut atteindre une ventilation minute de 50 à 55 litres à 40 respirations par minute, tandis qu'un sportif entraîné pourra atteindre une ventilation minute d'environ 90 litres pour la même fréquence respiratoire.

L'entraînement affecte également l'os, les tissus conjonctifs et la masse musculaire des membres impliqués dans le type d'exercice entrepris. En réponse au stress de l'exercice, l'os est remodelé de sorte que les zones subissant une forte contrainte présentent un degré de minéralisation plus élevé et donc une plus grande résistance. L'importance de l'exercice dans le maintien de la structure osseuse est démontrée par les effets d'une immobilité prolongée, où l'os se déminéralise progressivement et devient plus fragile. Pendant l'entraînement, le cartilage des articulations devient plus épais, ce qui le rend plus souple. Sa zone de contact augmente et, étant donné que la pression est la force par unité de surface, les pressions générées dans les articulations sont plus faibles pour une tâche donnée.

Aux premiers stades de l'entraînement, la force générée par les muscles s'améliore sans hypertrophie des fibres musculaires elles-mêmes. On pense que cela reflète une amélioration du recrutement des unités motrices au cours d'un type spécifique d'exercice (c'est-à-dire que le système nerveux central apprend à exécuter la tâche plus efficacement). Au fur et à mesure que l'entraînement se poursuit, les tissus conjonctifs et les muscles impliqués s'hypertrophient. La croissance de la masse musculaire ne reflète pas une augmentation du nombre de fibres musculaires, qui reste constant. Au contraire, on observe une augmentation du diamètre des fibres musculaires. L'augmentation de la masse des tendons et du tissu conjonctif des muscles améliore leur capacité de transmettre au squelette la force générée par les fibres musculaires. Un entraînement de plus longue durée entraîne une plus grande hypertrophie des fibres musculaires et, lors d'un exercice dynamique (par exemple une course), la densité capillaire du muscle augmente progressivement. Ce processus améliore le transfert d'oxygène du sang vers les tissus.

Facteurs limitant la performance à l'exercice

Différentes personnes ont des capacités de travail physique différentes ; pour toute personne, la capacité de travail dépend de la taille, de l'âge, du sexe, de la composition génétique et de l'état de santé général. De plus, la performance lors d'un exercice intense est fortement influencée par le niveau de motivation.

La capacité de réaliser un exercice musculaire dépend en fin de compte de la capacité des muscles de générer suffisamment d'ATP pour maintenir leur activité contractile. Les besoins métaboliques des muscles actifs sont satisfaits en partie par leurs réserves de glycogène et, pour les muscles à contraction lente, par la petite réserve d'oxygène stockée dans la myoglobine. En fin de compte, cependant, les besoins énergétiques des muscles dépendent de l'apport de glucose et d'oxygène par la circulation. Aux faibles niveaux de travail, les besoins énergétiques sont principalement satisfaits par le métabolisme aérobie et l'exercice peut être maintenu pendant de longues périodes. À des cadences de travail élevées, le métabolisme anaérobie contribue à une fraction croissante des besoins énergétiques et la fatigue s'installe relativement rapidement (voir figure 38.1). La fatigue associée à un exercice intense est due, au moins en partie, à l'accumulation de lactates.

L'activité physique réduit les maladies cardiovasculaires

Des études menées sur un certain nombre de groupes de personnes ont montré que se maintenir dans un bon état de forme physique réduit le risque de maladie coronarienne. Dans une étude approfondie sur des employés de bureau, on a constaté que chez ceux qui pratiquaient un exercice régulier et vigoureux, la maladie coronarienne était plus de 2 fois moins fréquente que chez ceux qui n'en pratiquaient pas. Le groupe entraîné présentait également un plus faible taux de mortalité par maladie coronarienne. Les avantages de l'exercice ont été démontrés pour tous les groupes de sujets, y compris les obèses et les fumeurs.

Une étude récente menée auprès de sujets sédentaires soumis pendant 3 mois à un programme d'activité physique modeste a montré que leur capacité aérobie augmentait et que leur pression artérielle systolique et diastolique diminuait. L'exercice régulier a entraîné une diminution de la fréquence cardiaque de repos et une augmentation de l'humeur positive. Ces effets bénéfiques ont été obtenus avec seulement une réduction modeste du poids corporel.

Résumé

La performance physique est améliorée par un entraînement régulier, qui a pour effet de réduire la fréquence cardiaque de repos et d'augmenter la taille et l'épaisseur de la paroi du cœur. Malgré la baisse de la fréquence cardiaque de repos, le débit cardiaque de repos est maintenu ; le volume télédiastolique et le volume d'éjection systolique sont augmentés. L'entraînement affecte également l'os, les tissus conjonctifs et la masse musculaire. L'entraînement à l'exercice dynamique augmente progressivement de la densité capillaire des muscles. Maintenir une bonne condition physique réduit le risque de maladie coronarienne.

Liste des principaux termes et concepts

Travail et exercice

- L'unité de travail physique est le joule, tandis que la puissance est le travail effectué par unité de temps en joules.s^{-1} ou en watts.
- Les niveaux de travail sont classés en légers, modérés, intenses et très intenses en fonction des besoins métaboliques correspondants.
- L'exercice peut être dynamique ou statique.
- Dans l'exercice dynamique, se produit un mouvement rythmique des membres avec flexion des articulations et alternance de périodes de contraction et de relaxation des muscles squelettiques.
- Dans un exercice statique, des muscles spécifiques sont maintenus en contraction isométrique pendant un certain temps et les muscles ne font aucun travail externe.
- Le corps réagit à un exercice à la fois dynamique et statique en ajustant les systèmes cardiovasculaire et respiratoire.

Métabolisme à l'exercice

- L'ATP dérivée de la glycolyse et du métabolisme oxydatif fournit l'énergie nécessaire à la contraction musculaire.
- Le métabolisme aérobie est beaucoup plus efficace pour générer de l'ATP que le métabolisme anaérobie.
- La proportion de métabolisme aérobie et anaérobie varie en fonction de l'intensité et de la durée de l'exercice.
- Pendant de courtes périodes d'exercices intenses tels que le sprint, les niveaux d'ATP dans les muscles actifs sont maintenus grâce au transfert d'un groupe phosphate à partir de la créatine phosphate.
- Au début d'une période d'exercice aérobie, la consommation d'oxygène augmente de façon exponentielle jusqu'à sa valeur à l'état stable.
- Pendant l'exercice, la consommation d'oxygène est directement proportionnelle à la puissance fournie.
- À la fin d'une période d'exercice, la consommation d'oxygène diminue rapidement, mais peut mettre plus d'une heure à atteindre les valeurs de repos.
- Les principales sources d'énergie pour l'exercice musculaire prolongé sont les réserves de glycogène dans les muscles et le foie, avec une faible contribution de l'oxydation des graisses.

Ajustements cardiovasculaires et respiratoires pendant l'exercice

- À l'exercice, le débit cardiaque augmente proportionnellement à la demande métabolique.
- L'augmentation est due à la fois à une augmentation de la fréquence cardiaque et à une augmentation du volume d'éjection systolique.
- Le flux sanguin est redistribué de la circulation splanchnique vers les muscles actifs.
- La pression artérielle systolique augmente mais la pression diastolique est stable, ce qui fait que la pression artérielle moyenne n'augmente que légèrement.
- Dans les exercices légers et modérés, la ventilation pulmonaire augmente en proportion directe du travail effectué.
- À mesure que l'exercice devient plus intense, l'augmentation de la ventilation devient disproportionnée et peut constituer un facteur limitant la durée des exercices très intenses.
- À des charges de travail inférieures au seuil anaérobie, la PO_2 et la PCO_2 du sang artériel ne changent pas de manière significative.
- Les besoins en oxygène des muscles actifs sont satisfaits grâce à une augmentation du débit cardiaque, du débit sanguin musculaire et de l'extraction de l'oxygène du sang circulant.

Contrôle du débit cardiaque et de la ventilation pendant l'exercice

- À l'exercice, le débit cardiaque et la ventilation pulmonaire sont ajustés de façon précise pour répondre aux besoins métaboliques.
- La réponse cardiovasculaire à l'exercice est déclenchée par des signaux provenant des centres supérieurs du cerveau, qui prennent effet avant même le début de l'exercice.
- L'activité parasympathique est inhibée, tandis que l'activité sympathique augmente.
- En conséquence, la fréquence cardiaque et le volume d'éjection systolique augmentent et la circulation sanguine est redistribuée préférentiellement vers les muscles actifs.
- Des signaux afférents, issus des articulations sollicitées et des métaborécepteurs musculaires, activent des réflexes cardiovasculaires qui permettent de maintenir la réponse cardiovasculaire à un niveau approprié pour l'intensité de l'exercice.
- L'augmentation de la température corporelle au cours de l'exercice déclenche une vasodilatation réflexe des vaisseaux cutanés qui favorise la perte de chaleur.
- La réponse ventilatoire à l'exercice est déclenchée par des signaux provenant des centres supérieurs du cerveau.
- Pendant l'exercice, l'activation neurale est maintenue par des signaux provenant des fuseaux musculaires et des mécanorécepteurs présents dans les muscles et les articulations.
- Les pressions artérielles des gaz respiratoires et le pH artériel ne changent guère, sauf en cas d'exercice intense.

Effets de l'entraînement

- Un entraînement régulier améliore la performance physique.
- Un entraînement régulier réduit la fréquence cardiaque de repos et augmente la taille du cœur.
- Malgré la diminution de la fréquence cardiaque de repos, le débit cardiaque de repos est maintenu ; le volume télédiastolique et le volume d'éjection systolique sont tous les deux augmentés.
- L'entraînement affecte également l'os, les tissus conjonctifs et la masse musculaire.
- L'entraînement à l'exercice dynamique entraîne une augmentation progressive de la densité capillaire des muscles.
- Maintenir une bonne condition physique réduit le risque de maladie coronarienne.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Lectures recommandées

Astrand, P.-O., Rodahl, K., Dahl, H.A., Stromme, S., 2003. Textbook of work physiology : Physiological bases of exercise, 4th edn. Human Kinetics, Champaign, IL.

Calas, A., Perrin, J.-F., Plas, C., Vanneste, P., 2016. Précis de physiologie, 2e éd. Doin, Paris.

D'Alchée, E.P., 2008. Comprendre la physiologie cardiovasculaire, 3e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.

Monod, H., Flandrois, R., Vandewalle, H., 2007. Physiologie du sport. Bases physiologiques des activités physiques et sportives. Elsevier Masson, Paris.

Rochcongar, P., et al., 2013. Médecine du sport pour le praticien, 5e éd. Elsevier Masson, Paris.

Articles de revue

Joyner, M.J., Coyle, E.F., 2008. Endurance exercise performance : The physiology of champions. Journal of Physiology **586**, 35–44.

Joyner, M.J., Casey, D.P., 2015. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise : A hierarchy of competing physiological needs. Physiological Reviews **95**, 549–601.

Paterson, D.J., 2014. Defining the neurocircuitry of exercise hyperpnoea. Journal of Physiology **592**, 433–444.

Powers, S.K., Jackson, M.J., 2008. Exercise-induced oxidative stress : Cellular mechanisms and impact on muscle force production. Physiological Reviews **88**, 1243–1276.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 39

Le système rénal

Sommaire

39.1 Introduction 609

39.2 Organisation anatomique des reins et des voies urinaires 610

39.3 Le débit sanguin rénal est maintenu constant par autorégulation 613

39.4 Le néphron régule le milieu intérieur par ultrafiltration suivie d'une modification sélective du filtrat 616

39.5 Réabsorption et sécrétion tubulaires 623

39.6 Transport tubulaire dans l'anse de Henlé 631

39.7 Les tubules distaux régulent l'équilibre ionique de l'organisme 632

39.8 Les reins régulent l'osmolalité du plasma en ajustant la quantité d'eau réabsorbée par les canaux collecteurs 635

39.9 Collecte et émission de l'urine 640

39.10 Modifications de la fonction rénale avec l'âge et insuffisance rénale 643

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- L'anatomie des reins et de la circulation rénale
- La structure du néphron et l'organisation de son approvisionnement en sang
- Le concept d'autorégulation et la régulation du débit sanguin rénal
- La formation du filtrat glomérulaire
- Le concept de clairance rénale
- Les processus de transport dans le rein : réabsorption et sécrétion par les tubules rénaux
- Le rôle du tubule distal dans la régulation de l'équilibre ionique dans l'organisme
- L'établissement du gradient osmotique dans la médullaire rénale et son rôle dans la régulation de l'osmolalité plasmatique
- La fonction de la vessie

39.1 Introduction

Les êtres humains, comme tous les animaux, se nourrissent d'autres organismes à la fois pour fournir de l'énergie et pour se doter des ressources nécessaires à leur croissance et à leur reproduction. Ce mode de vie conduit inévitablement à l'ingestion de quantités variables de constituants essentiels du corps tels que le sodium, le potassium et l'eau et à la production de déchets métaboliques. Tout au long de ces processus, l'organisme a besoin de garder un contrôle étroit sur la composition des liquides corporels, et c'est le rôle principal des reins. Ceux-ci y parviennent en régulant la composition du sang et, puisque le plasma s'équilibre avec le liquide interstitiel des tissus, les reins régulent également efficacement la composition du liquide extracellulaire. Ce faisant, les reins excrètent l'excès d'eau et de sels ainsi que les déchets métaboliques. La production d'une urine de composition variable est donc une partie nécessaire du rôle homéostasique du rein.

Environ 1 à 1,5 litre d'urine contenant 50 à 70 g de solides, principalement de l'urée et du chlorure de sodium, sont normalement produits chaque jour par un adulte. Le volume urinaire et l'osmolalité varient en fonction de l'apport en liquide et de la perte de liquide due à la transpiration et aux fèces. De plus, la composition chimique de l'urine est très variable et varie avec le régime alimentaire. Bien que l'urine contienne des traces de la plupart des constituants du plasma, certaines substances telles que les protéines, le glucose et les acides aminés n'y sont normalement pas détectées. D'autres substances sont beaucoup plus concentrées dans l'urine que dans le plasma (par exemple la créatinine, le phosphate et l'urée – voir tableau 39.1).

L'urine est normalement un peu acide comparée au plasma ou au liquide extracellulaire. Son pH peut varier entre 4,8 et 8,0, mais il se situe généralement entre 5 et 6 chez les personnes qui suivent un régime alimentaire mixte normal (la norme plasmatique est comprise entre 7,35 et 7,4). Une urine fraîche normale a une légère odeur qui peut facilement être masquée par des composés aromatiques provenant de certains aliments (par exemple asperges et ail), mais une odeur fétide désagréable est due à la production bactérienne d'ammoniac et d'autres amines. La couleur jaune typique de l'urine est principalement due à la présence de pigments appelés urochromes. Dans diverses maladies, la couleur et la composition des urines changent de manière caractéristique, donnant des

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 39.1 Comparaison entre les compositions du plasma et de l'urine

	Plasma	Urine	Unités
Na^+	140–150	50–130	$mmol.l^{-1}$
K^+	3,5–5	20–70	$mmol.l^{-1}$
Ca^{++}	1,35–1,50	10–24	$mmol.l^{-1}$
HCO_3^-	22–28	0	$mmol.l^{-1}$
Phosphate	0,8–1,25	25–60	$mmol.l^{-1}$
Cl^-	100–110	50–130	$mmol.l^{-1}$
Créatinine	0,06–0,12	6–20	$mmol.l^{-1}$
Urée	4–7	200–400	$mmol.l^{-1}$
NH_4^+	0,005–0,02	30–50	$mmol.l^{-1}$
Protéines	65–80	0	$g.l^{-1}$
Acide urique	0,1–0,4	0,7–8,7	$mmol.l^{-1}$
Glucose	3,9–5,2	0	$mmol.l^{-1}$
pH	7,35–7,4	4,8–7,5	$(-\log_{10}[H^+])$
Osmolalité	281–297	50–1 300	$mOsmol.kg^{-1}$

Note : Les données figurant dans le tableau correspondent aux valeurs qui concerneraient 95 % d'une population d'adultes en bonne santé. Noter que si la concentration des principaux constituants du plasma est maintenue relativement constante, la composition de l'urine est sujette à des variations considérables. De plus, certains constituants importants du plasma, tels que les protéines, le glucose et le bicarbonate, sont pratiquement absents des urines normales. D'autres, tels que la créatinine, le NH_4^+, le phosphate et l'urée, sont présents dans des concentrations beaucoup plus élevées dans les urines.

indices diagnostiques importants (encadré 39.1). Par exemple, elle est presque incolore dans le diabète insipide (voir paragraphe 21.8), mais elle est fortement colorée lors d'infections et présente une couleur rouge brunâtre en présence d'hémoglobine.

Outre leurs principaux rôles régulateurs et excréteurs, les reins produisent une hormone, l'**érythropoïétine**, qui contrôle la production de globules rouges (voir paragraphe 25.4) et une enzyme, la **rénine**, qui joue un rôle important dans la régulation de l'équilibre sodique par la sécrétion d'aldostérone (voir paragraphe 40.3). Ils synthétisent le **1,25-dihydroxycholécalciférol** (également appelé calcitriol) à partir de la vitamine D, qui stimule l'absorption du calcium dans l'intestin et la calcification de l'os (voir paragraphe 22.3). Avec le foie, ils sont aussi capables de synthétiser du glucose à partir d'acides aminés pendant le jeûne (néoglucogenèse – voir paragraphe 4.6).

39.2 Organisation anatomique des reins et des voies urinaires

Les reins se trouvent en haut de l'abdomen, sur sa paroi postérieure, de chaque côté de la colonne vertébrale (T11-L3 – figure 39.1). Chez l'adulte, chaque rein mesure environ 11 cm de long et 6 cm de large et pèse environ 140 g. Un schéma simple de la structure brute du rein est présenté à la figure 39.2. Face à la ligne médiane du corps se trouve une indentation appelée **hile**, à travers laquelle entre l'artère rénale et sortent la veine rénale et l'uretère. Chaque rein est recouvert d'une capsule dure, fibreuse et inélastique qui en limite les changements de volume en réponse à une augmentation de la pression artérielle.

Encadré 39.1 L'analyse de l'urine et son rôle dans le diagnostic

L'**analyse d'urine** est un outil de diagnostic utilisé pour détecter divers troubles métaboliques et rénaux. L'analyse de routine de l'urine par une simple méthode de « bandelette réactive » est réalisée lors de l'admission à l'hôpital, lors des rendez-vous prénatals et lors des chirurgies et des consultations ambulatoires. Pour minimiser la contamination de l'urine par les débris urétraux, les tests sont généralement effectués sur un échantillon d'urine à mi-flux. La couleur, la clarté et l'odeur de l'échantillon fournissent des informations initiales sur la santé de la personne concernée – par exemple, une odeur de poisson ou une apparence trouble suggèrent fortement la présence d'une infection des voies urinaires.

La densité spécifique est une mesure du nombre de particules dissoutes dans l'urine. Une urine fortement colorée avec une densité élevée indique une déshydratation, tandis qu'une urine diluée avec une faible densité indique que la personne est bien hydratée. Une faible densité associée à des symptômes de déshydratation peut indiquer un diabète insipide, dans lequel il existe une défaillance de la sécrétion d'ADH par l'hypophyse postérieure (voir paragraphe 21.8).

L'urine normale a un pH qui se situe généralement entre 5 et 7, selon le régime alimentaire. Cependant, certains états pathologiques donnent une urine de pH extrêmement élevé ou faible. Un pH très alcalin, par exemple, peut indiquer une défaillance des tubules rénaux à sécréter de l'acide normalement (acidose tubulaire rénale). Les vomissements prolongés entraînent également un pH élevé dans l'urine, car les reins compensent la perte d'acide gastrique en sécrétant moins d'ions hydrogène (voir chapitre 44).

Le glucose n'est pas détectable dans l'urine d'une personne en bonne santé et la présence de glucose dans l'urine (glycosurie) est fortement évocatrice de diabète, bien que des tests sanguins et un test de tolérance au glucose soient nécessaires pour confirmer le diagnostic (voir chapitre 24). Les protéines ne sont normalement pas présentes dans l'urine à plus de quelques traces. Le sang dans l'urine (**hématurie**) peut avoir plusieurs origines : il peut y avoir contamination due aux menstruations, à un cathétérisme ou à toute lésion mineure de l'urètre ou du tissu environnant. Pour des raisons qui ne sont pas claires, l'exercice physique intense peut également entraîner l'apparition transitoire de sang dans les urines (en particulier chez les

(*Suite*)

Encadré 39.1 Suite

jeunes). Les causes les plus graves de l'hématurie sont les infections, les tumeurs du rein ou des voies génito-urinaires ou la présence de calculs rénaux. Les nitrites sont absents de l'urine d'une personne en bonne santé et leur présence suggère une infection des voies urinaires.

La présence de bilirubine dans l'urine peut indiquer un problème associé à la fonction hépatique ou au transport de la bile dans l'intestin grêle (comme la présence de calculs dans les voies biliaires). Le syndrome de Gilbert (également appelé syndrome de Gilbert-Meulengracht) est une cause héréditaire courante d'une valeur élevée de bilirubine plasmatique qui n'a normalement pas de conséquences graves. On l'observe dans 5 à 10 % de la population. L'urobilinogène apparaît dans les urines normales à des concentrations inférieures à 17 µmol.l^{-1}. Il provient des actions de la flore intestinale sur le glucuronide de bilirubine et la plus grande partie est éliminée du corps par les fèces. Une augmentation de la concentration urinaire en urobilinogène peut indiquer une fonction hépatique altérée ou une dégradation excessive des globules rouges.

Les cétones sont dérivées du métabolisme des graisses et leur présence dans l'urine abaisse le pH urinaire, car ces métabolites sont acides. Les cétones apparaissent dans l'urine (**cétonurie**) en quantités mesurables uniquement lorsque le corps utilise les graisses comme source principale d'énergie plutôt que les glucides. Cela peut se produire lors du jeûne chez un individu sain ou chez quelqu'un qui suit un régime pauvre en glucides (comme le régime Atkins). Cela peut également se produire dans les derniers stades de la grossesse, lorsque le fœtus consomme de grandes quantités de glucose et que l'énergie disponible pour la mère doit provenir des graisses. Ces conditions représentent des adaptations physiologiques normales. Cependant, une cétonurie prolongée ou excessive est plus susceptible d'être associée au diabète sucré, dans lequel le glucose ne peut pas être utilisé normalement. Dans de tels cas, la concentration de cétones dans le sang peut devenir suffisamment élevée pour provoquer une acidocétose, un état grave et potentiellement mortel.

Bien que l'analyse d'urine soit sans aucun doute un outil clinique très utile, il est important de se rappeler que, seule, elle ne peut confirmer aucun diagnostic. Une investigation plus approfondie sera nécessaire.

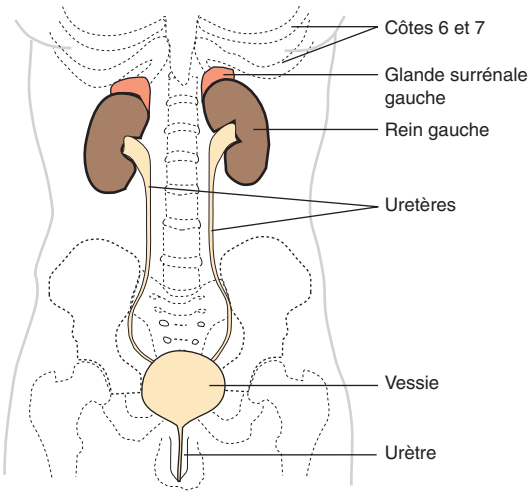


Figure 39.1 Les principales structures du système rénal masculin, montrant leur position par rapport au thorax et au bassin.

Lorsque l'on ouvre un rein, deux régions sont facilement identifiables : un cortex brun foncé et une région interne pâle, divisée en deux parties ; la **médullaire** et le **bassinet** rénal. Le bassinet rénal contient les principaux vaisseaux sanguins rénaux et est la région d'origine de l'uretère. La médullaire de chaque rein humain est divisée en une série de grandes masses coniques appelées **pyramides rénales** qui ont pour origine la frontière entre le cortex et la médullaire. L'apex ou la **papille** de chaque pyramide se situe dans l'espace central du bassinet rénal, qui collecte l'urine avant son passage dans la vessie. L'espace central peut être divisé en deux ou trois grandes zones appelées **calices majeurs** qui se divisent en deux **calices mineurs** qui recueillent l'urine des papilles rénales.

Pour assurer leur rôle de régulateur de l'environnement interne, les reins reçoivent un apport sanguin abondant de l'aorte abdominale via les artères rénales. Le drainage veineux se fait par les veines rénales dans la veine cave inférieure. La circulation rénale est contrôlée par les nerfs parasympathiques et sympathiques du système nerveux autonome (voir plus loin). Les reins forment la partie supérieure des voies urinaires et l'urine qu'ils produisent est délivrée à la vessie par deux uretères. La vessie accumule continuellement de l'urine et vide périodiquement son contenu via l'urètre sous le contrôle d'un sphincter externe – un processus appelé **miction** (voir paragraphe 39.9). Comme les reins, les voies urinaires inférieures reçoivent l'innervation des deux branches du système nerveux autonome.

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein

Chaque rein contient environ 1,25 million de **néphrons**, qui sont les unités fonctionnelles du rein. Chaque néphron consiste en un **corpuscule rénal** ou **malpighien** attaché à un long tubule mince tortueux, ainsi que son apport sanguin associé (voir figures 39.3 et 39.7). Le corpuscule rénal a un diamètre d'environ 200 µm, tandis que les tubules ont un diamètre d'environ 55 µm et une longueur de 50 à 70 mm. Cet agencement fournit une très grande surface pour l'échange de solutés entre le liquide tubulaire et les cellules de l'épithélium tubulaire. Le corpuscule rénal est constitué d'une sphère invaginée (**capsule de Bowman**) qui enveloppe une touffe de capillaires appelée **glomérule**. Les capillaires glomérulaires naissent d'une artériole afférente et se recombinent pour former une artériole efférente (voir figure 39.4). Entre les capillaires glomérulaires se trouvent des amas de phagocytes appelés **cellules mésangiales**.

Le **tubule proximal** provient directement de la capsule de Bowman. Il a environ 30 à 60 µm de diamètre et 15 mm de longueur.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

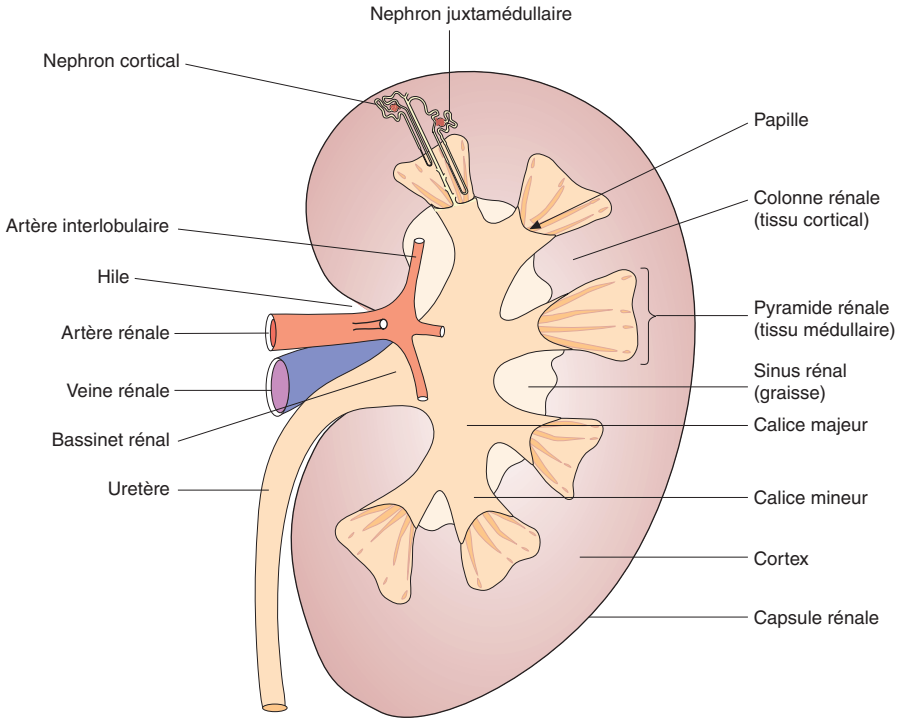


Figure 39.2 Coupe du rein gauche montrant les principales caractéristiques anatomiques.

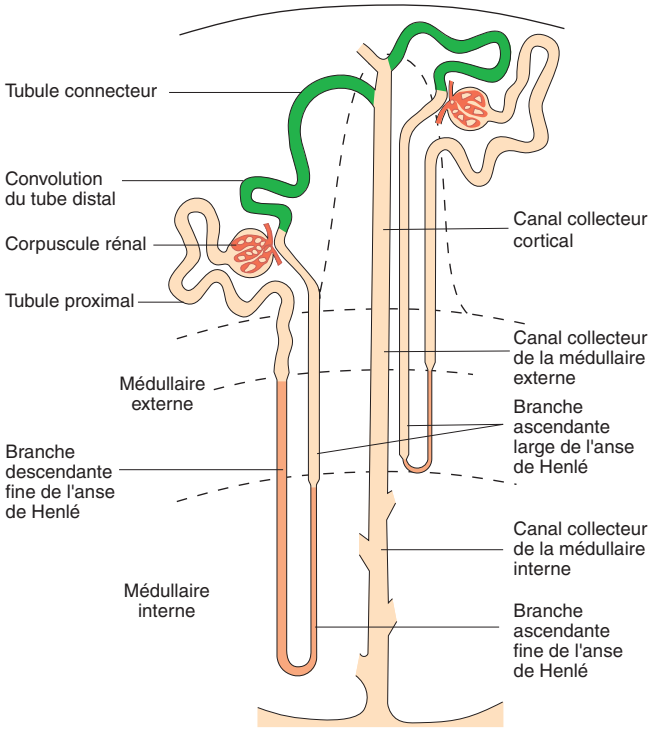


Figure 39.3 Néphron à boucle courte (cortical) et à boucle longue (juxtamédullaire) montrant leur organisation de base. Noter que la partie initiale du tubule distal de chaque type de néphron est en contact avec l'artériole afférente de son propre glomérule. (D'après la fig. 1 de W. Kritz, L. Bankir (1988) *American Journal of Physiology* 254, F1–F8.)

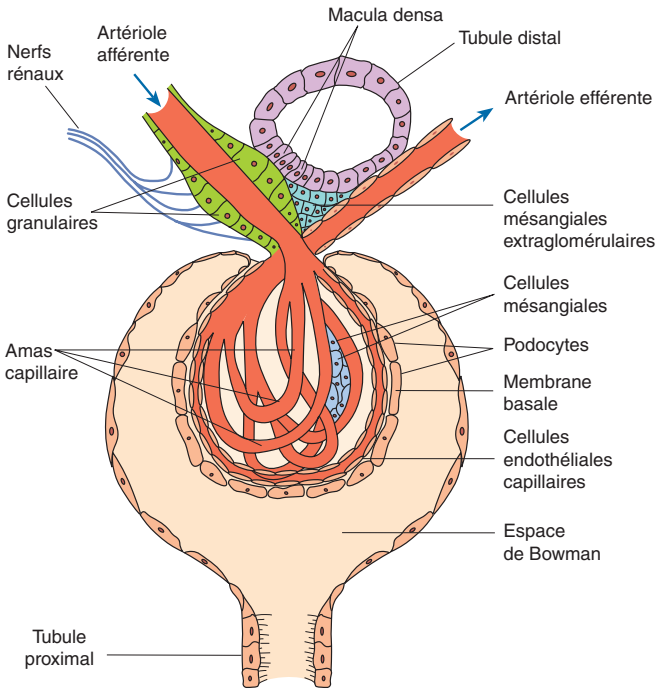


Figure 39.4 Principales caractéristiques d'un glomérule rénal et de l'appareil juxtaglomérulaire. La paroi de l'artériole afférente est épaissie près du point de contact avec le tubule distal où se trouvent les cellules juxtaglomérulaires (ou granulaires). Ces cellules sécrètent l'enzyme rénine en réponse à une faible teneur en sodium dans le tubule distal.

Les cellules épithéliales du tubule proximal sont cubiques et riches en mitochondries. Elles sont étroitement fusionnées les unes aux autres par des jonctions serrées près de leur surface apicale, qui est densément recouverte de microvillosités donnant naissance à une bordure en brosse proéminente (voir figure 39.5). Comme chaque micron carré de la surface apicale présente environ 100 microvillosités dont chacune mesure environ 3 µm de hauteur, la bordure en brosse augmente d'environ 200 fois la surface disponible pour le transport. Les surfaces latérales des membranes basolatérales s'adaptent également pour augmenter considérablement leur surface par le biais d'une série de nombreux replis profonds de la membrane plasmique. L'espace entre les régions basolatérales des cellules s'appelle l'**espace intercellulaire latéral**.

Le tubule proximal est relié au **tubule intermédiaire**, également appelé **anse descendante de Henlé**. Ici, les cellules épithéliales sont minces et aplaties (l'épaisseur de la paroi n'est que de 1 à 2 µm). Comparées aux cellules du tubule proximal, ces cellules ont peu de mitochondries. La branche descendante mince tourne et remonte vers le cortex, fusionnant finalement avec un segment épais, qui mesure environ 12 mm de long. Les cellules du segment épais sont cuboïdes avec des invaginations étendues de la membrane basolatérale. Comme les cellules du tubule proximal, elles sont riches en mitochondries, signe d'un rôle majeur dans le transport actif. Les néphrons du cortex rénal externe (les **néphrons corticaux ou superficiels**) présentent de courtes anses de Henlé (le segment mince est long d'à peine 2 mm), dont certaines se trouvent entièrement dans le cortex. En revanche, les néphrons les plus proches de la médullaire (les **néphrons juxtamédullaires**) ont de longues anses qui pénètrent profondément dans la médullaire (figure 39.3). Chez l'homme, seulement environ 15 % des néphrons présentent de longues anses, et dans ces néphrons, les segments minces (qui peuvent atteindre 14 mm de longueur) pénètrent profondément dans les papilles rénales.

La partie terminale de la branche ascendante large de l'anse de Henlé et le segment initial du tubule distal sont en contact avec l'artériole afférente à proximité du glomérule d'où provient le tubule. L'épithélium tubulaire est modifié pour former la **macula densa** et la paroi de l'artériole afférente est plus épaisse en raison de la présence de **cellules juxtaglomérulaires** (également appelées cellules granulaires). Ce sont des cellules musculaires lisses modifiées contenant des granules de sécrétion. Les cellules juxtaglomérulaires, la macula densa et les cellules mésangiales associées forment l'**appareil juxtaglomérulaire** (figure 39.4). Les cellules juxtaglomérulaires de l'artériole sécrètent de la **rénine**, qui joue un rôle important dans la régulation de la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénal. De ce fait, l'appareil juxtaglomérulaire joue un rôle important dans la régulation de l'équilibre du sodium (voir paragraphe 39.7 et chapitres 23 et 40).

Le **tubule distal** naît de la partie ascendante de l'anse de Henlé et mesure environ 5 mm de long. Ici, la paroi tubulaire est composée de cellules cuboïdes d'aspect similaire à celles de la branche ascendante large. Les tubules distaux d'un certain nombre de néphrons se rejoignent par des **tubules de connexion** pour former des **canaux collecteurs**, qui mesurent jusqu'à 20 mm de long et traversent le cortex et la médullaire jusqu'au bassinet rénal. L'épithélium des canaux collecteurs comprend deux types de cellules : les cellules principales (cellules P) qui jouent un rôle important dans la régulation de l'équilibre sodique et les cellules intercalaires (cellules I) qui jouent un rôle important dans la régulation de l'équilibre acidobasique. Des micrographies électroniques des tubules proximaux et distaux sont montrées dans la figure 39.5.

La circulation rénale est organisée de manière très ordonnée

L'artère rénale pénètre dans le hile et se divise en formant les **artères interlobaires**. Celles-ci donnent ensuite naissance aux **artères arquées**, qui longent la médullaire externe. Les artères arquées conduisent à des artères radiales corticales (parfois appelées artères interlobulaires) qui montent vers la capsule rénale, se ramifiant en cours de route pour former les artérioles afférentes de la capsule de Bowman (figure 39.6). Les artérioles afférentes donnent naissance à un bouquet de capillaires dans la capsule de Bowman qui se recombinent pour former les artérioles efférentes.

Les artérioles efférentes du cortex externe donnent naissance à un riche réseau de capillaires qui recouvrent les tubules rénaux (les **capillaires péritubulaires** – figure 39.7). Le sang des capillaires péritubulaires se draine d'abord dans les veines étoilées et, de là, dans les veines radiales corticales et les veines arquées. En revanche, les artérioles efférentes à proximité de la médullaire (les artérioles efférentes juxtamédullaires) donnent naissance à une série de vaisseaux droits appelés **vasa recta** (du latin, «vaisseau droit») descendants qui assurent l'approvisionnement en sang des régions médullaires externes et internes. Le sang des vasa recta ascendants se déverse dans les veines arquées.

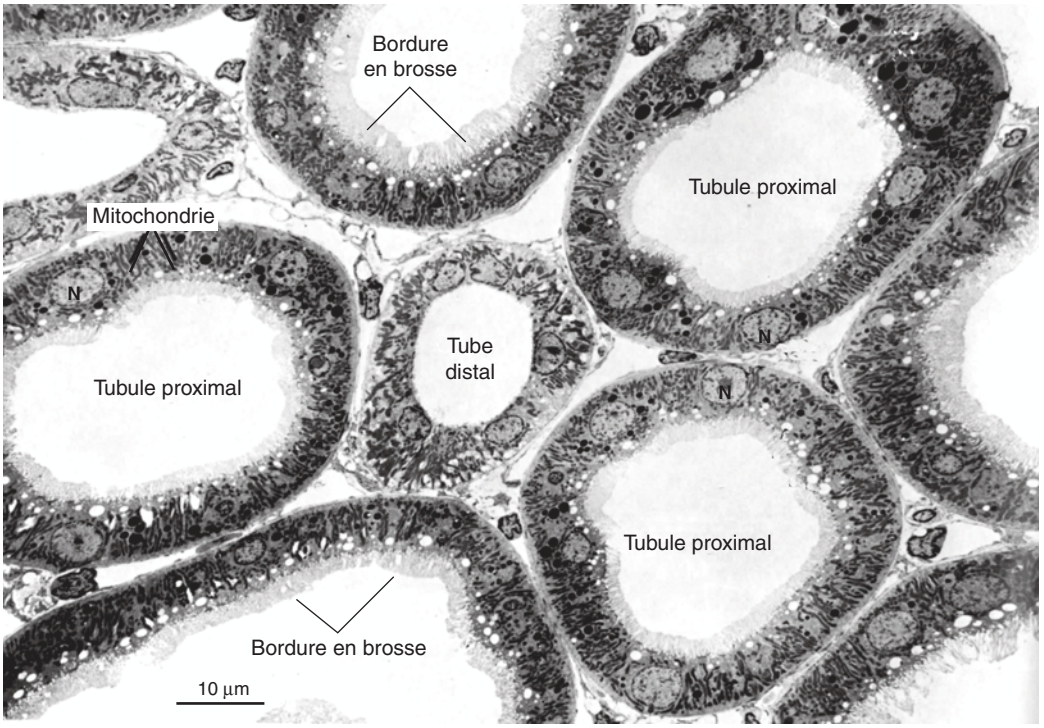
Les reins sont innervés par des fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques

Les reins ont une innervation riche, à la fois par les fibres postganglionnaires sympathiques de la chaîne sympathique paravertébrale (T12-L2) et par les fibres efférentes du nerf vague. Les fibres nerveuses sympathiques postganglionnaires voyagent le long des principales artères, innervant le cortex rénal jusqu'aux artérioles afférentes. Les fibres parasympathiques vagales font synapse dans un ganglion du hile et semblent innerver les artérioles efférentes. L'innervation sympathique est adrénergique alors que les fibres parasympathiques sont cholinergiques. Cette innervation permet un contrôle extrinsèque de la circulation rénale qui peut neutraliser l'autorégulation intrinsèque du flux sanguin.

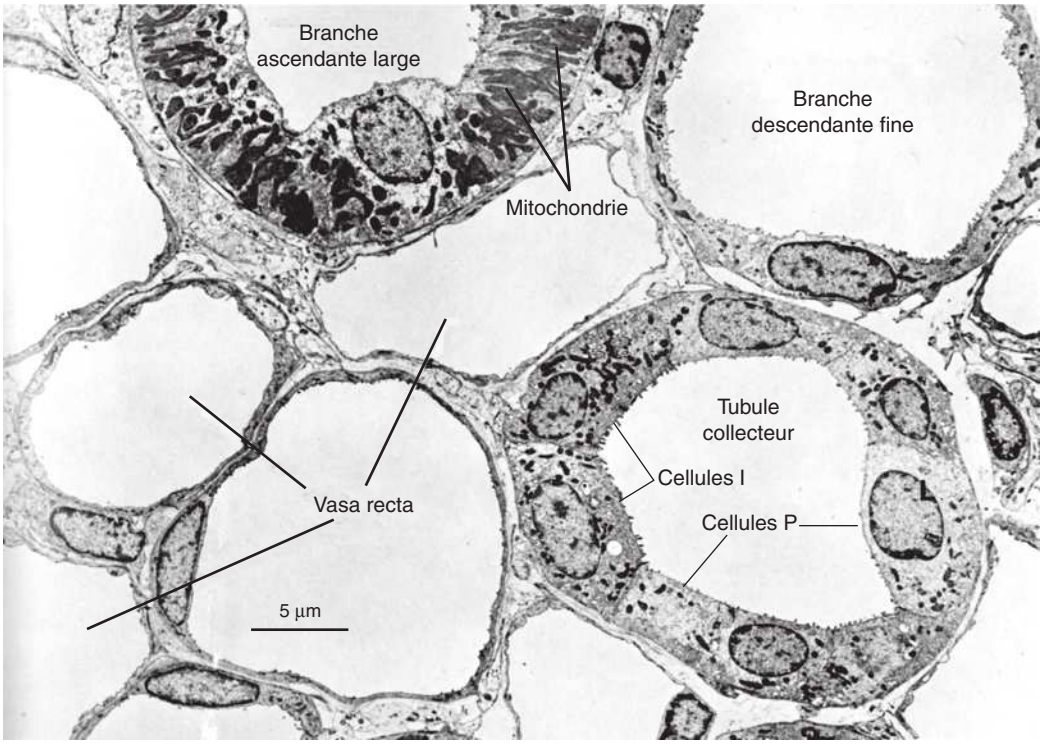
39.3 Le débit sanguin rénal est maintenu constant par autorégulation

Chez un adulte sain, le débit sanguin rénal total (c'est-à-dire le débit sanguin des deux reins) peut être mesuré par un certain nombre de méthodes et est d'environ 1,25 $l.min^{-1}$ ou environ 25 % du débit cardiaque de repos. Le cortex rénal présente le débit sanguin le plus élevé – environ 5 fois celui de la médullaire externe et 20 fois celui de la médullaire interne. Quand la pression artérielle systémique varie entre 10 et 26 kPa (80 à 200 mmHg), le débit sanguin rénal reste remarquablement constant (figure 39.8). Cette stabilité du débit

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com



(a)



(b)

Figure 39.5 Micrographies électroniques montrant l'ultrastructure des cellules qui constituent le néphron. (a) Coupe du cortex rénal. Noter la bordure en brosse proéminente des tubules proximaux, qui est absente dans le tubule distal. Les cellules tubulaires proximales ont un grand nombre de mitochondries. (b) Coupe de la médullaire rénale dans laquelle les traits caractéristiques des branches descendantes fines et ascendantes larges sont clairement visibles. Noter la différence de coloration entre les cellules I du canal collecteur (avec des noyaux fortement colorés) et les cellules P (principales) (pâles avec des noyaux légèrement colorés). Les barres d'échelle mesurent 10 µm en (a) et 5 µm en (b). (Source : fig. 1 p. 236 et fig. 1 p. 237 de R.G. Kessel, R.H. Kardon (1979) *Tissues and organs – an atlas of scanning electron microscopy*, WH Freeman, New York.)

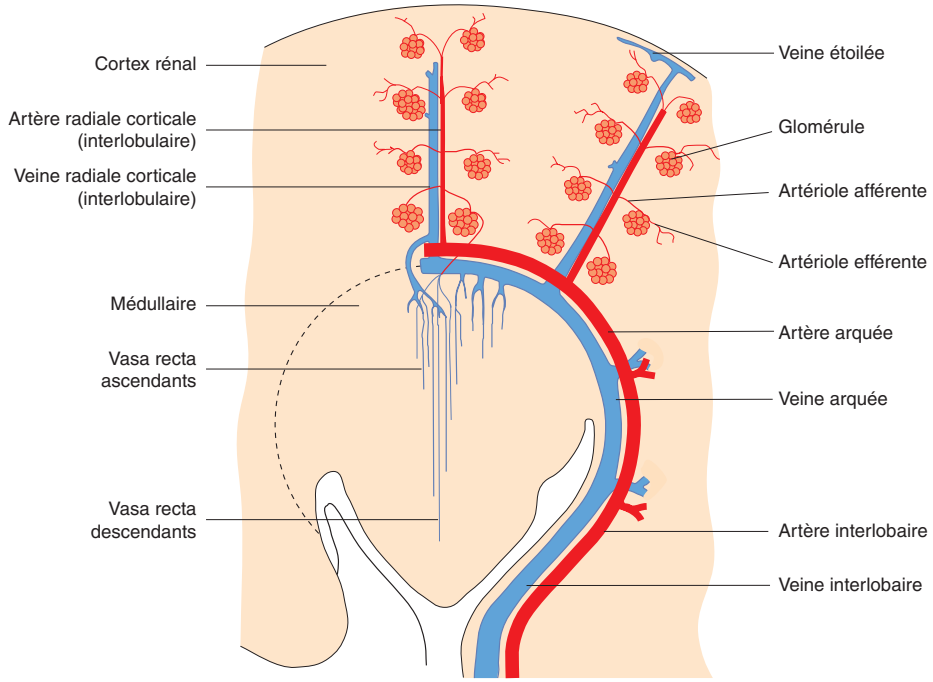


Figure 39.6 Principales caractéristiques de la circulation rénale, montrant la circulation après la ramification de l'artère rénale pour former l'artère interlobulaire. Rouge : sang artériel ; bleu : sang veineux. Notons que les artérioles efférentes des néphrons superficiels donnent naissance aux capillaires péritubulaires, tandis que celles des néphrons juxtamédullaires donnent naissance à des vaisseaux droits qui pénètrent profondément dans la médullaire rénale (les vasa recta). (D'après la fig. 2 de W. Kritz et L. Bankir (1988) *American Journal of Physiology* 254, F1–F8.)

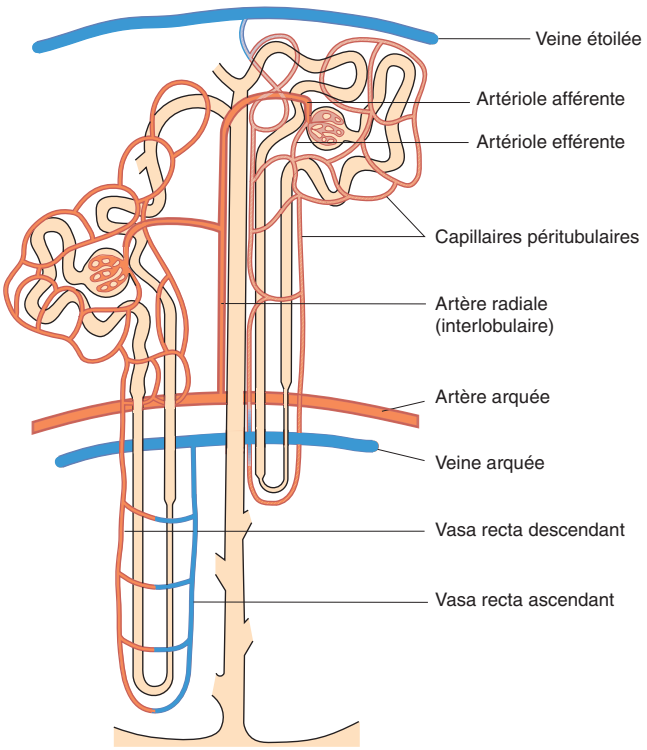


Figure 39.7 Vascularisation des néphrons corticaux et juxtamédullaires.

sanguin rénal persiste même après la section des nerfs rénaux et peut être observée dans des reins perfusés isolés. Elle est donc due à des mécanismes intrinsèques aux reins et s'appelle une **autorégulation**.

Quels sont les mécanismes qui sous-tendent l'autorégulation ? Deux hypothèses ont été avancées, l'**hypothèse myogénique** et l'**hypothèse métabolique**. L'hypothèse myogénique propose que l'autorégulation est due à la réponse des artérioles rénales à l'étirement. Une augmentation de la pression va distendre la paroi artériolaire et étirer les fibres musculaires lisses, qui se contractent après un court délai. La vasoconstriction qui en résulte augmente la résistance vasculaire et diminue le flux sanguin (voir paragraphe 30.2). L'hypothèse métabolique propose que les métabolites du tissu rénal maintiennent un degré de vasodilatation. Une augmentation de la pression de perfusion entraîne une augmentation du débit sanguin, ce qui entraîne une élimination de plus de métabolites et diminue ainsi la vasodilatation. Outre les métabolites tissulaires, des facteurs humoraux tels que les prostaglandines et le monoxyde d'azote peuvent également agir comme vasodilatateurs. De plus, la macula densa de l'appareil juxtaglomérulaire est supposée jouer un rôle dans le maintien du tonus vasomoteur des artérioles afférentes et efférentes du glomérule (voir paragraphe 39.5). En bref, il est probable qu'à la fois les facteurs myogéniques et humoraux soient responsables de la régulation du flux sanguin rénal.

Malgré une autorégulation puissante, le débit sanguin rénal est également soumis à une modulation par des facteurs extrinsèques. Cette régulation supplémentaire est obtenue à la fois par l'activité

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

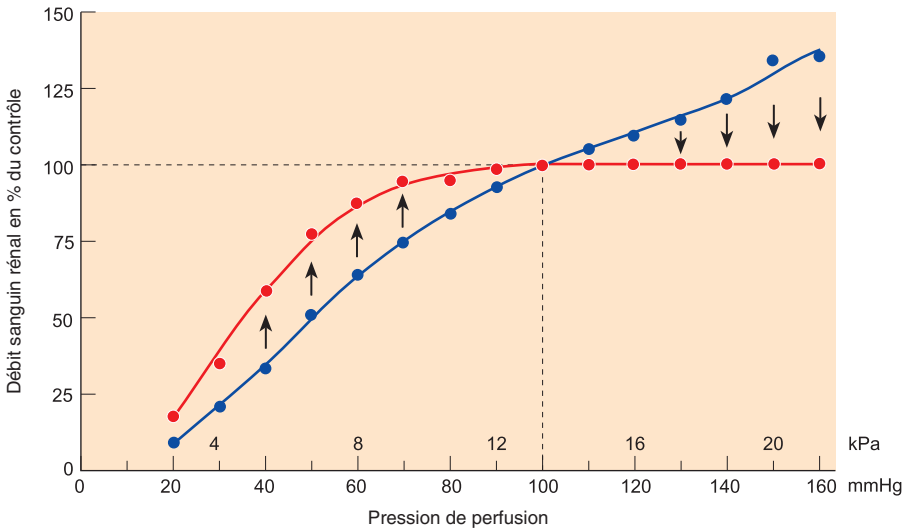


Figure 39.8 Autorégulation du flux sanguin rénal. Le débit sanguin rénal pour un rein isolé de chien a d'abord été stabilisé à une pression de perfusion de 13,3 kPa (100 mmHg). La pression de perfusion a ensuite été brusquement modifiée et le débit sanguin a été mesuré immédiatement après le changement de pression (bleu). Après une courte période, le flux sanguin s'est stabilisé à un nouveau niveau (rouge). Les données montrent que le débit sanguin rénal à l'état d'équilibre reste essentiellement constant si la pression dans l'artère rénale dépasse environ 10 kPa (75 mmHg). (D'après les données de la fig. 6 de C.F. Rothe et al. (1971) *Am J Physiol* 220, 621–6.)

des nerfs rénaux et par des facteurs humoraux circulant dans le sang. La stimulation sympathique provoque une vasoconstriction des artérioles afférentes et réduit ainsi le débit sanguin rénal. L'adrénaline (épinéphrine) et la noradrénaline (norépinéphrine) circulantes provoquent également une vasoconstriction de la circulation rénale, mais la noradrénaline agit principalement sur le cortex rénal. L'activation sympathique intense est responsable de la chute du débit sanguin rénal observée pendant l'exercice. L'angiotensine II et l'hormone antidiurétique (vasopressine) sont d'autres puissants vasoconstricteurs, qui jouent un rôle important dans la régulation du débit sanguin rénal, en particulier après une hémorragie grave. Le rôle des fibres nerveuses parasympathiques cholinergiques est moins évident, mais celles-ci peuvent agir comme vasodilatateurs.

Les pressions moyennes aux points clés de la circulation rénale sont illustrées dans la figure 39.9. Noter que la vasoconstriction dans les artérioles afférentes réduit la pression dans les capillaires glomérulaires, alors que la vasoconstriction dans les artérioles efférentes l'augmente.

39.4 Le néphron régule le milieu intérieur par ultrafiltration suivie d'une modification sélective du filtrat

La régulation de la composition du plasma se fait par trois processus clés :

1. filtration ;
2. réabsorption ;
3. sécrétion.

Tout d'abord, une partie du plasma circulant dans les capillaires glomérulaires est filtrée à travers la paroi capillaire jusque dans l'espace de Bowman grâce à la pression hydrostatique du sang (filtration). Puis, quand ce liquide – le **filtrat glomérulaire** – passe dans les tubules rénaux, sa composition se modifie à la fois par la réabsorption de certaines substances et par la sécrétion d'autres substances. La **réabsorption** est définie comme le mouvement d'une substance du liquide tubulaire vers le sang, et la **sécrétion** tubulaire est définie comme le mouvement d'une substance du sang vers le liquide tubulaire. Ces deux processus peuvent se produire via les cellules tubulaires, la **voie transcellulaire** ou entre les cellules, la **voie paracellulaire** (figure 39.10). La réabsorption et la sécrétion via la voie transcellulaire résultent en grande partie du transport actif secondaire des solutés par les cellules tubulaires. La réabsorption paracellulaire est le résultat de gradients de concentrations ou de gradients électriques qui favorisent le mouvement de certains solutés hors du liquide tubulaire. La sécrétion paracellulaire se produit lorsque ces forces favorisent le mouvement vers le liquide tubulaire.

Les principales étapes de la formation de l'urine sont illustrées dans la figure 39.11 et peuvent être résumées comme suit. Premièrement, environ un cinquième du plasma est filtré dans l'espace de Bowman d'où il passe dans le tubule proximal. Ici, de nombreuses substances sont réabsorbées tandis que d'autres sont sécrétées. Le tubule proximal résorbe tout le glucose et les acides aminés filtrés, ainsi que la majeure partie du sodium, du chlorure et du bicarbonate. La réabsorption de ces substances s'accompagne de la réabsorption d'un équivalent osmotique d'eau, de sorte qu'à la fin du tubule proximal, environ deux tiers du liquide filtré ont été réabsorbés. Comme cette phase de réabsorption n'est pas étroitement liée à l'équilibre ionique du corps, on l'appelle parfois la **phase obligatoire** de réabsorption. La branche suivante du néphron, l'anse de Henlé, vise à établir et à maintenir un gradient osmotique dans la médullaire rénale. Pour ce faire, elle transporte le chlorure de sodium du liquide tubulaire vers le tissu entourant les tubules (l'**interstitium**) sans permettre l'absorption osmotique de l'eau. En conséquence, l'osmolalité du liquide sortant de l'anse de Henlé est

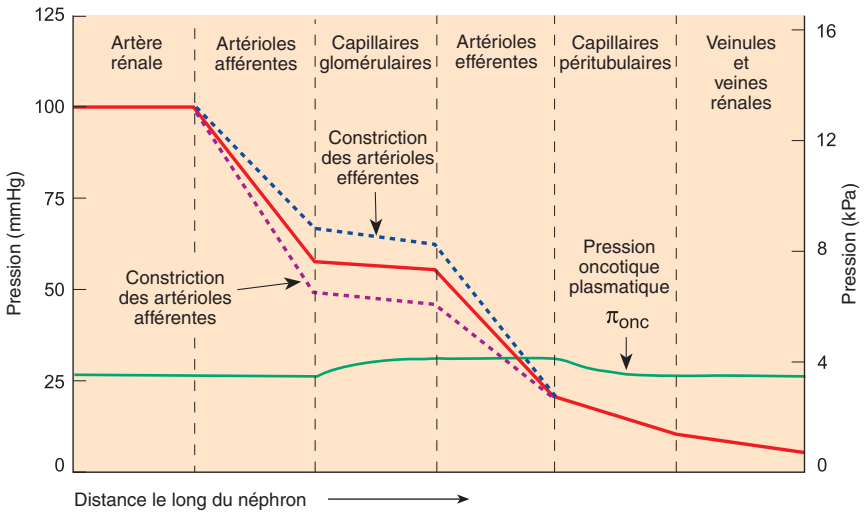


Figure 39.9 Chute de pression le long de la circulation rénale. Noter que la pression est relativement élevée dans les capillaires glomérulaires et que, dans les capillaires péritubulaires, elle est inférieure (2 kPa ou 15 mmHg) à la pression oncotique plasmatique. Par conséquent, la réabsorption de liquide se produit tout au long des capillaires glomérulaires, contrairement aux capillaires des autres lits vasculaires. Noter également que, lorsque les artérioles afférentes se contractent, la pression dans les capillaires glomérulaires diminue et, lorsque les artérioles efférentes se contractent, la pression dans les capillaires glomérulaires augmente. La pression oncotique du plasma augmente au fur et à mesure que le liquide est filtré.

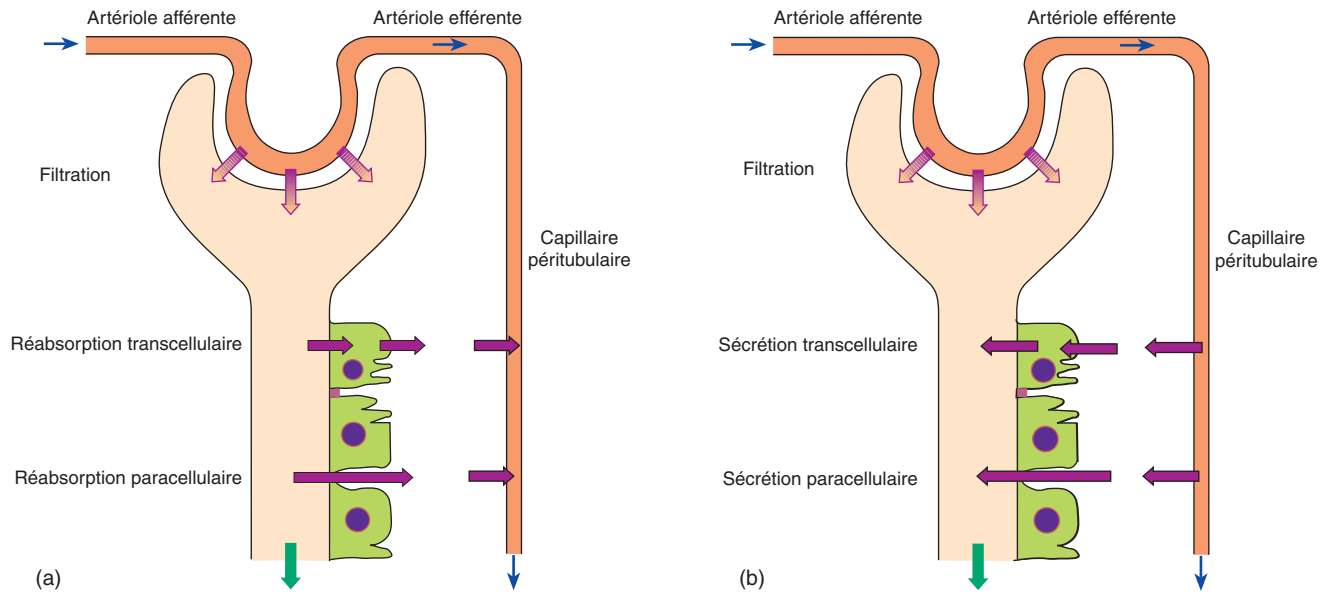


Figure 39.10 Processus clés se produisant lorsque le liquide circule dans un néphron. Le processus commence par la filtration d'une partie du plasma circulant dans les capillaires glomérulaires. Par la suite, certaines substances sont réabsorbées, comme indiqué dans le panneau (a), tandis que d'autres sont sécrétées, comme le montre le panneau (b). Noter que la réabsorption et la sécrétion peuvent avoir lieu via les cellules (voie transcellulaire) ou via les jonctions entre les cellules (voie paracellulaire). La sécrétion et la réabsorption peuvent se produire par transport passif ou actif.

inférieure à celle du plasma, tandis que celle de l'interstitium est plus élevée. Le tubule distal régule l'équilibre ionique du corps en ajustant la réabsorption de sodium et des autres ions en fonction des besoins de l'organisme. Il sécrète également des ions hydrogène qui acidifient l'urine. Le liquide sortant du tubule distal est relativement dilué. En traversant les canaux collecteurs, l'eau est absorbée sous l'influence de l'hormone antidiurétique (ADH). Si l'osmolalité des liquides corporels est relativement élevée (> 290 mOsmol.kg^{-1}), une urine concentrée est excrétée. Si l'osmolalité des liquides corporels est relativement faible (< 285 mOsmol.kg^{-1}), peu d'ADH est sécrétée et une urine diluée est excrétée.

En 1921, J.T. Wearn et A.N. Richards ont prouvé que le néphron fonctionne de cette manière en prélevant des échantillons de liquide dans la capsule de Bowman par microponction (encadré 39.2). L'analyse de ce liquide montre qu'il présente la même composition ionique que le plasma mais contient très peu de protéines.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

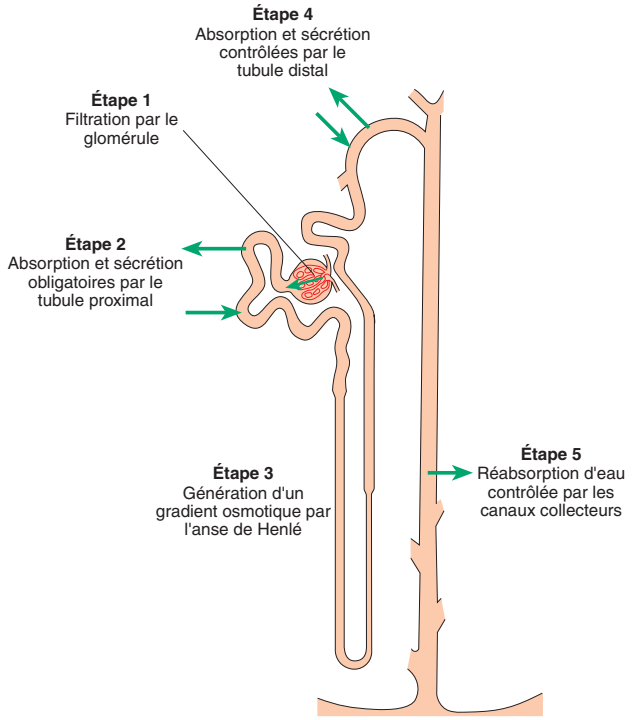


Figure 39.11 Principales étapes de la formation d'urine par le rein. Le liquide est d'abord filtré par le glomérule. En traversant le tubule proximal, il est modifié par réabsorption et sécrétion sélectives. La réabsorption d'ions par l'anse de Henlé sans équivalent osmotique d'eau entraîne la génération d'un gradient osmotique dans la médullaire, qui est utilisé pour réguler l'absorption d'eau par les canaux collecteurs.

L'explication la plus simple de cette observation clé est que le liquide capsulaire est formé en bloquant les protéines plasmatiques tout en permettant le libre passage des ions et des petites molécules telles que le sodium et le glucose. Le rôle des segments suivants du néphron a été étudié en obtenant de petits échantillons de liquide tubulaire par microponction, qui peuvent ensuite être analysés. Dans une variante de cette approche, des segments isolés du néphron sont perfusés avec un petit volume de liquide, qui peut ensuite être analysé pour déterminer quelles substances ont été réabsorbées ou sécrétées.

Formation du filtrat glomérulaire

Comme déjà décrit, la pression dans les capillaires glomérulaires fait passer une petite partie du plasma dans l'espace de Bowman. Pendant ce processus, de petites molécules et des ions traversent la paroi capillaire, laissant les protéines plasmatiques derrière elles. Ce processus est appelé **ultrafiltration** et le liquide ainsi formé est le **filtrat glomérulaire**. Le débit avec lequel les reins forment l'ultrafiltrat est appelé le **débit de filtration glomérulaire** (DFG) dont l'unité est les millilitres par minute.

La barrière qui limite le passage du liquide des capillaires glomérulaires vers la capsule de Bowman se compose de trois éléments (figure 39.12). Premièrement, se trouve la paroi capillaire elle-même constituée de cellules endothéliales percées de petites ouvertures appelées fenestrae, d'environ 60 à 80 $\times 10^{-9}$ m de diamètre (c'est-à-dire beaucoup plus petites que les plaquettes ou les cellules sanguines). Cette disposition rend les capillaires glomérulaires beaucoup plus perméables à l'eau et aux solutés que les capillaires des autres lits vasculaires. Deuxièmement, les cellules

Encadré 39.2 Des mesures directes de la composition du liquide tubulaire peuvent être obtenues par des méthodes de microponction

Des informations importantes sur la fonction des tubules rénaux peuvent être obtenues en connaissant la composition du liquide tubulaire en différentes parties du néphron. Cela peut être réalisé en pénétrant dans la paroi du tubule avec une très petite micropipette et en aspirant un échantillon du liquide pour effectuer une analyse chimique (microponction). Si l'on introduit des capteurs de pression dans les micropipettes, il est possible de mesurer les pressions dans les artérioles afférentes et efférentes ainsi que dans l'espace de Bowman. Ces méthodes de microponction ont été largement utilisées pour étudier la fonction tubulaire in situ chez des animaux anesthésiés.

Lors de la première application de cette méthode, une gouttelette d'huile a été injectée au sommet du tubule proximal et une micropipette a été insérée dans la capsule de Bowman (voir figure 39.2.1). Le liquide dans l'espace de Bowman a été aspiré et analysé pour détecter la présence de protéines et d'électrolytes. Des variantes ultérieures de la technique ont utilisé des gouttelettes d'huile pour isoler des sections de tubule ; un liquide de composition connue est ensuite injecté dans le segment isolé et aspiré après une période de temps définie. Enfin, ce liquide est analysé pour détecter des changements dans sa composition.

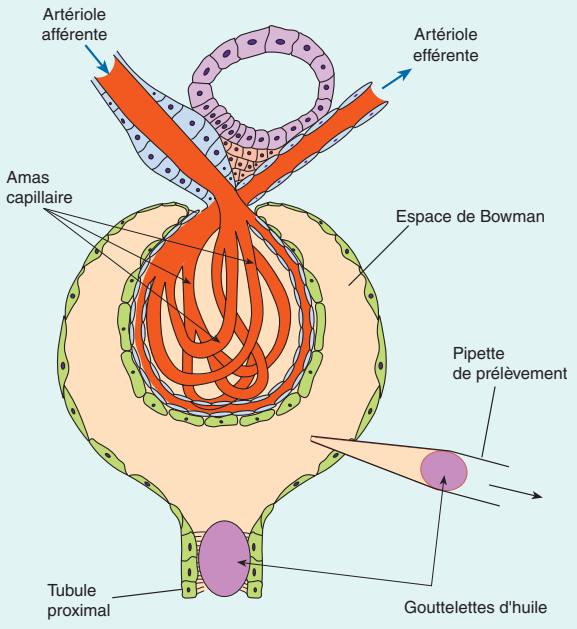


Figure 39.2.1 Schéma simple illustrant le principe de la microponction.

(*Suite*)

Encadré 39.2 Suite

Les méthodes ci-dessus ont fourni de nombreuses informations sur la fonction des néphrons superficiels mais, par leur nature, elles ne peuvent pas fournir d'informations sur les segments plus profonds du néphron ou sur les néphrons juxtamédullaires. Pour surmonter cette difficulté, des méthodes ont été développées qui permettent d'isoler des segments particuliers de néphrons isolés. Les processus de transport se produisant dans ces segments isolés peuvent alors être étudiés par des techniques de microperfusion similaires à celles employées dans les néphrons intacts.

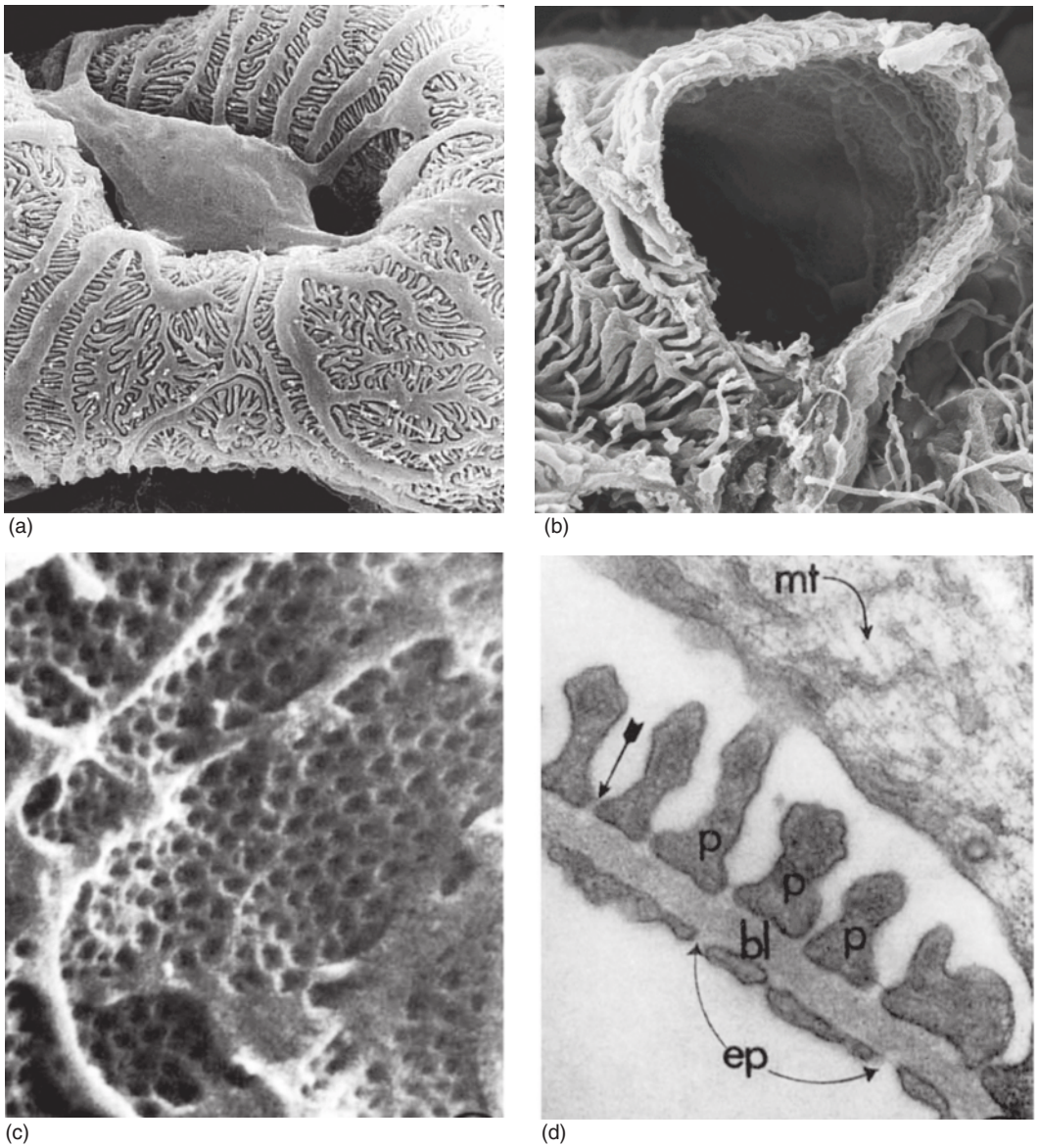


Figure 39.12 Ultrastructure des capillaires glomérulaires. (a) Un podocyte et ses processus digitaux couvrant un capillaire glomérulaire. (b) Un capillaire glomérulaire rompu avec sa couverture de pédicelles (extrémité des podocytes). Les fenestrae de l'endothélium capillaire peuvent simplement être devinés mais sont plus évidentes dans (c). (d) La structure de la barrière de filtration. ep : pores endothéliaux ; p : pédicelle ; bl : lame basale ; mt : microtubule. La flèche pointe une fente de filtration. (Compilé à partir de la fig. 3 de P. Andrews (1988) *Journal Electron Microscopy Techniques* 9, 115–44 (a) ; Creative commons, domaine public (b) ; planches 11 et 12 de P. Andrews, K.R. Porter (1975) *American Journal of Anatomy* 140, 81–116 (c), (d).)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

endothéliales sont adjacentes à une membrane basale constituée de fibrilles de glycoprotéines chargées négativement. Enfin, les cellules épithéliales ou **podocytes** de la membrane capsulaire ne forment pas une couche continue, mais étendent des processus minces appelés **pédicelles** au-dessus de la membrane basale, laissant des espaces constituant des fentes permettant la filtration.

Les mesures de filtration glomérulaire ont montré que les substances de faible poids moléculaire sont librement filtrées, tandis que le passage de grosses molécules est fortement restreint (tableau 39.2). La myoglobine (M_r 17 kDa) traverse le filtre relativement facilement – le filtre glomérulaire présente pour la myoglobine une perméabilité des trois quarts de celle pour une petite molécule comme le glucose (M_r 180 Da). L'hémoglobine (M_r 68 kDa) ne traverse le filtre que très difficilement, et la perméabilité pour l'albumine, la plus petite des protéines plasmatiques (M_r 69 kDa), est environ un dixième de celle pour l'hémoglobine, soit moins d'un centième de la perméabilité pour une petite molécule comme le glucose.

Même la plus grande des protéines plasmatiques est beaucoup plus petite que les fentes de filtration visibles au microscope électronique. L'obstacle au passage des protéines semble être constitué par le maillage des fibrilles de protéines qui forment la membrane basale. Des expériences avec des dextrans chargés et neutres (glucides à poids moléculaire élevé) montrent que la barrière dépend à la fois de la taille d'une molécule et de sa charge électrique. Cette barrière est plus perméable aux molécules neutres ou chargées positivement qu'à celles chargées négativement. Ainsi, l'albumine, qui présente une forte charge négative au pH physiologique, est retenue dans le plasma à la fois par sa taille et par sa répulsion mutuelle entre sa charge négative et celle des glycoprotéines de la membrane basale. En revanche, l'hémoglobine, qui a une taille moléculaire similaire mais n'est pas fortement chargée au pH physiologique, traverse le filtre glomérulaire 5 fois plus facilement que l'albumine. Heureusement, contrairement à l'albumine, l'hémoglobine est contenue dans les globules rouges et n'est normalement pas présente dans le plasma.

Tableau 39.2 Relation entre le rayon moléculaire et la perméabilité glomérulaire

Substance	Masse moléculaire (Da)	Rayon efficace (nm)	Filtrat/plasma
Eau	18	0,1	1,0
Urée	60	0,16	1,0
Glucose	180	0,36	1,0
Sucrose	342	0,44	1,0
Inuline	5 200	1,48	0,98
Myoglobine	17 000	1,95	0,75
Hémoglobine	68 000	3,25	0,03
Albumine sérique	69 000	3,55	≈ 0,005

Note : Le rapport entre la concentration d'une substance dans le filtrat et celle dans le plasma est une mesure directe de la facilité avec laquelle elle passe à travers le filtre glomérulaire. Un rapport de 1 indique un passage libre et un rapport de 0 indique une incapacité complète de passer le filtre.

Le débit de liquide qui passe dans la capsule de Bowman d'un seul néphron est appelé débit de filtration glomérulaire à néphron unique (snGFR). Il est régi par l'équilibre des forces agissant sur les capillaires glomérulaires (figure 39.13 et encadré 39.3). La pression hydrostatique agit pour forcer le plasma à sortir des capillaires, mais, comme nous l'avons déjà vu, les protéines plasmatiques ne peuvent pas passer dans le glomérule et sont retenues dans le sang. La pression osmotique exercée (la **pression oncotique**) s'oppose à la force hydrostatique due à la pression dans les capillaires. En outre, il existe une petite pression dans la capsule elle-même qui s'oppose également à la pression hydrostatique capillaire. La somme de ces pressions opposées est appelée **pression nette de filtration**.

La pression dans la capsule de Bowman (pression capsulaire) est d'environ 2,6 kPa (20 mmHg) et fournit la force nécessaire pour propulser le filtrat à travers le néphron. Elle résulte de la pression hydrostatique qui force l'ultrafiltrat à partir des capillaires glomérulaires et du mouvement limité du liquide à travers les tubules. (Cela est directement comparable à la relation pression-débit pour le flux sanguin – voir chapitre 30).

La clairance de l'inuline peut être utilisée pour mesurer le débit de filtration glomérulaire

La mesure du DFG est importante pour la compréhension de la physiologie rénale, mais sa valeur ne peut être obtenue directement, sauf dans un modèle de néphrons isolés. On peut cependant l'estimer en mesurant le taux d'excrétion de substances filtrées librement mais qui ne sont alors ni absorbées, ni sécrétées par les tubules rénaux. En outre, ces substances ne doivent avoir aucune influence sur les paramètres physiologiques susceptibles d'altérer la fonction rénale, tels que la pression artérielle ou la circulation sanguine. Ces critères sont satisfaits par l'**inuline**, un polysaccharide d'origine végétale (M_r 5,2 kDa), qui est excrétée par les reins en proportion directe de sa concentration plasmatique sur une très large gamme (figure 39.14a).

Le raisonnement suivant explique pourquoi l'excrétion de ces substances peut être utilisée pour mesurer le DFG. Le débit avec lequel une substance est excrétée est simplement sa concentration dans l'urine (U_c) multipliée par la quantité d'urine produite par minute ($\dot{V}$) :

$$\text{Débit massique excrété} = U_c \times \dot{V} \text{ mg.min}^{-1}$$

Pour une substance qui n'est ni réabsorbée ni sécrétée par les tubules rénaux, le débit d'excrétion doit être identique à la concentration plasmatique (P_c) multipliée par le débit volumique auquel il a été filtré :

$$P_c \times DFG = U_c \times \dot{V}$$

$$\text{Débit massique filtré} = P_c \times DFG \text{ mg.ml}^{-1}$$

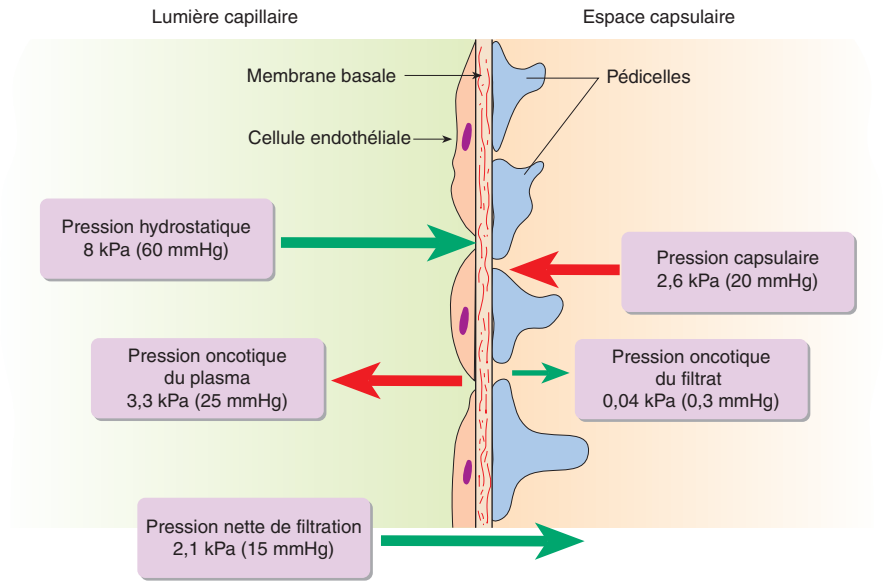


Figure 39.13 La barrière de filtration dans le glomérule et les forces hydrodynamiques qui déterminent le taux d'ultrafiltration. (Voir encadré 39.3 pour le calcul des forces de Starling.) Le liquide est expulsé du plasma par la pression dans les capillaires glomérulaires, mais la pression dans la capsule de Bowman et la pression osmotique exercée par les protéines plasmatiques (la pression oncotique) s'y opposent.

1 2 3 Encadré 39.3 Calcul des forces de Starling régissant la formation du filtrat glomérulaire

La relation entre le débit de filtration glomérulaire (DFG) et les forces hydrodynamiques responsables de la formation du filtrat est donnée par la relation :

$$DFG = K_f.\left((P + \Pi_{CB}) - (P_{CB} + \Pi_{onc})\right)$$

où K_f est le coefficient de filtration et représente la quantité de liquide filtrée pour chaque unité de pression en une minute. P est la pression hydrostatique dans les capillaires et Π_{CB} la pression osmotique exercée par les protéines dans le liquide capsulaire. P_{CB} est la pression dans la capsule de Bowman et Π_{onc} correspond à la pression oncotique du plasma. La pression nette de filtration (P_f) est le résultat des forces tendant à faire sortir le liquide du glomérule moins celles opposées à la filtration :

$$P_f = (P + \Pi_{CB}) - (P_{CB} + \Pi_{onc})$$

et

$$DFG = K_f . P_f$$

La pression dans les capillaires glomérulaires est d'environ 8 kPa (60 mmHg) – notablement supérieure à celle des capillaires des autres organes internes, où les pressions capillaires moyennes varient entre 1,3 et 4 kPa (environ 10 à 30 mmHg). La pression dans la capsule de Bowman est d'environ 2,6 kPa (environ 20 mmHg) et la pression oncotique dans le plasma normal est d'environ 3,3 kPa (25 mmHg) lorsque le sang pénètre dans l'artériole afférente et environ 4,7 kPa quand il quitte le glomérule via l'artériole efférente. La pression osmotique attribuable aux protéines dans la capsule de Bowman est d'environ 0,04 kPa (0,3 mmHg) chez les sujets normaux. Ainsi, la pression de filtration nette à l'extrémité afférente des capillaires glomérulaires (c'est-à-dire la pression qui fait sortir le liquide des capillaires glomérulaires) est de (8 + 0,04) – (2,6 + 3,3) = 2,14 kPa (environ 15 mmHg). Lorsque le sang traverse les capillaires glomérulaires, la pression nette de filtration diminue à mesure que la pression oncotique augmente. Au moment où le sang quitte le glomérule, la pression nette de filtration est beaucoup moins importante à mesure que les forces tendant à faire passer le liquide du sang vers l'espace capsulaire s'opposent à l'augmentation de la pression oncotique. De plus, la pression dans les capillaires glomérulaires diminue progressivement le long de leur parcours et atteint environ 7,75 kPa (58 mmHg) au moment où ils se rejoignent pour former l'artériole efférente. Ainsi, la pression nette de filtration à l'extrémité des capillaires glomérulaires est de (7,75 + 0,04) – (4,7 + 2,6) = 0,49 kPa (environ 4 mmHg). De ces calculs, il s'ensuit que si la pression capillaire chute en dessous d'environ 6 kPa (45 mmHg), les forces qui feront sortir le liquide des capillaires seront équilibrées par celles qui s'opposent à la filtration. Cela peut se produire lors de la vasoconstriction des artérioles afférentes (voir figure 39.9). Lorsque la chute de la pression capillaire est importante pendant une hémorragie, par exemple, peu ou pas de plasma est filtré et la production d'urine diminue.

Comme le DFG chez l'homme est d'environ 125 ml.min^{-1}, K_f a une valeur d'environ 100 ml.min^{-1}.kPa^{-1} (ou 12,5 ml.min^{-1}. mmHg^{-1}). Cela est plus de 100 fois supérieur à la perméabilité des lits vasculaires sans capillaires fenêtrés.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

C'est la **charge filtrée**. En combinant et réorganisant les deux équations, cela donne :

$$DFG = \frac{U_c \times \dot{V}}{P_c} ml.min^{-1}$$

Le DFG mesuré par le débit d'excrétion de l'inuline est appelé **clairance de l'inuline**. Celle-ci est généralement d'environ 120 à 130 ml.min^{-1} pour les hommes adultes et d'environ 10 % inférieur pour les femmes de taille similaire. Malgré ses avantages, l'utilisation de l'inuline n'est pas très pratique à des fins cliniques, car il faut maintenir une concentration constante d'inuline dans le plasma pour obtenir des mesures précises. Pour cette raison, il est souhaitable d'utiliser une substance qui est normalement présente dans le plasma et qui est filtrée, mais ni sécrétée ni réabsorbée par les tubules rénaux. De plus, la concentration plasmatique d'une telle substance ne devrait pas fluctuer rapidement. Ces critères sont largement satisfaits par la créatinine (un métabolite de la créatine), et la **clairance de la créatinine** est généralement utilisée pour mesurer le DFG en pratique clinique. Néanmoins, comme une petite composante de la créatinine excrétée est sécrétée par les tubules, la clairance de la créatinine surestime le DFG lorsque le débit sanguin rénal est faible. Lors d'un examen clinique de routine, la créatinine plasmatique est utilisée comme mesure substitutive du DFG, bien que ce ne soit pas très précis, car les concentrations sanguines varient avec l'âge, le régime alimentaire, l'origine ethnique et la taille. Les valeurs supérieures à 0,12 mmol.l^{-1} (1,4 mg.dl^{-1}) chez l'homme et à 0,10 mmol.l^{-1} (1,2 mg.dl^{-1}) chez la femme sont prises comme indicateurs précoces d'une insuffisance rénale.

Le concept de clairance peut être étendu à d'autres substances sécrétées ou réabsorbées par les tubules rénaux. Comme nous l'avons déjà vu, le débit massique d'excrétion ou taux d'excrétion d'une substance est simplement sa concentration dans l'urine (U_c) multipliée par la quantité d'urine produite par minute ($\dot{V}$). Le rapport entre le taux d'excrétion et la concentration plasmatique (P_c) représente le volume minimal de plasma à partir duquel les reins

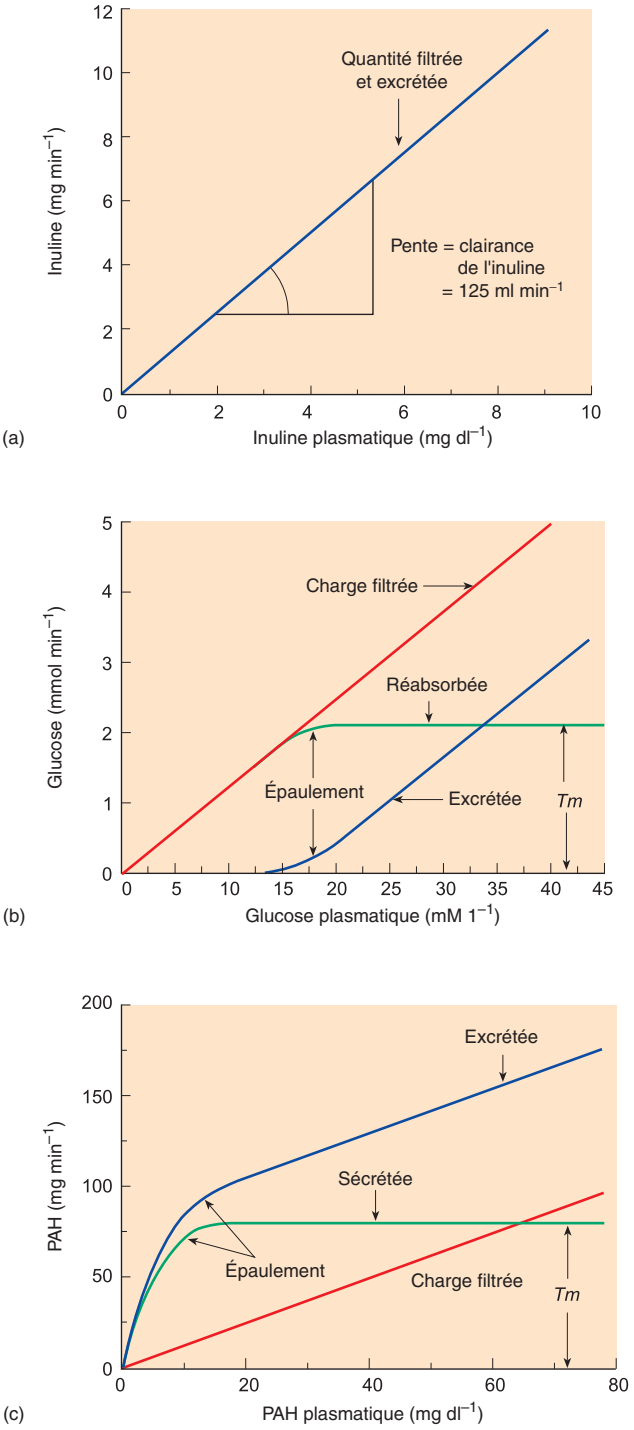


Figure 39.14 Relation entre la concentration plasmatique et la quantité excrétée dans l'urine pour les substances soumises uniquement à la filtration (a), à la filtration suivie d'une réabsorption (b) et à la filtration plus une sécrétion (c). (a) Quantité d'inuline excrétée en fonction de la concentration plasmatique d'inuline. La quantité excrétée est la concentration urinaire multipliée par le débit urinaire ($U \times \dot{V}$) et la pente de la ligne est la clairance (C), qui est de 125 ml.min^{-1} dans ce cas. Noter que la quantité d'inuline excrétée est directement proportionnelle à la concentration plasmatique. (b) Quantités de glucose réabsorbée et excrétée en fonction de la concentration plasmatique. La ligne bleue montre que le glucose apparaît dans l'urine lorsque la concentration plasmatique dépasse environ 12 mmol.l^{-1}. C'est le seuil rénal pour le glucose. Au-dessus de 18 mmol.l^{-1}, la quantité supplémentaire de glucose excrétée est directement proportionnelle à la concentration plasmatique. La ligne rouge montre la charge filtrée en mmol.min^{-1}, calculée à partir du DFG (ici 120 ml.min^{-1}) et de la concentration plasmatique. La ligne verte indique la quantité de glucose réabsorbée par les tubules, soit la différence entre la charge filtrée et la quantité excrétée. La réabsorption atteint son maximum lorsque la charge de glucose dépasse 2 mmol (360 mg) par minute. C'est le transfert maximal pour le glucose ou le Tm_g. (c) Quantité de PAH excrétée en fonction de la concentration plasmatique. La ligne bleue indique la quantité excrétée (en mg. min^{-1}) tandis que la ligne rouge indique la charge filtrée. La quantité sécrétée par les tubules (indiquée par la ligne verte) est donnée par la différence entre la charge filtrée et la quantité excrétée. La sécrétion tubulaire de PAH atteint son maximum lorsque la concentration plasmatique est d'environ 18 mg.dl^{-1}, le Tm_{PAH} est d'environ 80 mg.min^{-1}.

auraient pu obtenir la même quantité excrétée. Ce volume est appelé la clairance (C) et est exprimé en ml par minute. Ainsi :

$$C = \frac{U_C \times \dot{V}}{P_C} \text{ ml.min}^{-1}$$

La clairance rénale d'une substance peut donc être définie comme le volume de plasma complètement épuré d'une substance donnée en une minute. Si une substance a une clairance inférieure au DFG, c'est que les reins la réabsorbent (par exemple le glucose) ou qu'elle n'est pas filtrée librement (par exemple les protéines plasmatiques). Si une substance a une clairance supérieure au DFG, elle est sécrétée par les tubules rénaux.

Résumé

Le néphron régule le milieu intérieur en filtrant d'abord le plasma, puis en réabsorbant ou sécrétant des substances dans le liquide tubulaire. La barrière qui limite le passage du liquide des capillaires glomérulaires vers la capsule de Bowman est constituée des cellules endothéliales capillaires, d'une membrane basale et des podocytes des cellules épithéliales de la membrane capsulaire. Ces composants empêchent le passage de substances à poids moléculaire élevé tout en permettant la filtration libre de substances à faible poids moléculaire.

La quantité de liquide passant dans la capsule de Bowman est régie par la pression nette de filtration, qui est déterminée par l'équilibre des forces hydrodynamiques agissant sur les capillaires glomérulaires. La somme des pressions opposées est appelée pression nette de filtration. Le taux avec lequel les reins forment l'ultrafiltrat est appelé débit de filtration glomérulaire ou DFG (en ml par minute).

La clairance rénale est définie comme le volume de plasma complètement épuré d'une substance donnée en une minute. La clairance de l'inuline ou de la créatinine est couramment utilisée pour estimer le DFG.

39.5 Réabsorption et sécrétion tubulaires

Lorsqu'une substance est simplement filtrée et excrétée sous forme inchangée, la quantité excrétée est directement proportionnelle à la concentration plasmatique (figure 39.14a) et la quantité excrétée représente la charge filtrée. Si une substance est réabsorbée, la quantité excrétée sera inférieure à la charge filtrée (figure 39.14b) et si la filtration est suivie d'une sécrétion tubulaire, la quantité apparaissant dans l'urine sera supérieure à la charge filtrée (figure 39.14c). Comme indiqué dans l'encadré 39.4, la différence entre la charge filtrée et la quantité excrétée par le rein est la quantité qui a été réabsorbée ou sécrétée. Par exemple, le glucose et les acides aminés sont librement filtrés, mais les personnes en bonne santé n'ont pratiquement pas de glucose ni d'acides aminés libres dans leur urine. Il doit donc exister des mécanismes tubulaires de réabsorption de ces substances (la charge filtrée est égale à la concentration plasmatique multipliée par le DFG). Inversement, jusqu'à 70 % du colorant phénolsulfonephtaléine est éliminé du sang en une seule fois par les reins. Étant donné que 75 % sont liés aux protéines plasmatiques, seuls 5 % du colorant pourraient apparaître dans les urines par filtration. Le reste doit avoir été sécrété dans le tubule. Les sections suivantes décrivent en détail les mécanismes cellulaires par lesquels les substances individuelles sont absorbées ou sécrétées.

Lorsque des substances polaires telles que le glucose sont réabsorbées par voie transcellulaire, des molécules porteuses sont nécessaires pour permettre leur déplacement à travers les membranes apicales et basales des cellules tubulaires. Chaque cellule ayant un nombre limité de transporteurs, il est possible de saturer la capacité de transport du tubule si la concentration plasmatique dépasse son niveau physiologique. La quantité de soluté délivrée au tubule par minute qui sature son processus de transport s'appelle le **transfert maximal (Tm)**.

Le fait que la clairance du glucose dépende de sa concentration plasmatique fournit un exemple clair du concept de Tm appliqué au transport tubulaire. Si du glucose est perfusé dans le sang, sa concentration plasmatique dépasse son niveau normal (environ 4,5 mmol.l^{-1}). Au départ, aucun glucose n'apparaît dans l'urine.

1 2 3 Encadré 39.4 Calcul de la quantité de substance transportée par les tubules rénaux

La différence entre la charge filtrée et la quantité excrétée par les reins est la quantité d'une substance qui a été réabsorbée ou sécrétée par les tubules et qui peut être simplement calculée à l'aide des relations suivantes :

$$T_s = \left(U_s \times \dot{V}\right) - \left(DFG \times P_s\right) \left(mg.min^{-1}\right)$$

où T_s est la quantité de substance (par exemple du glucose) transportée, le DFG est le débit de filtration glomérulaire, P_s et U_s sont les concentrations plasmatiques et urinaires (mg.ml^{-1}) et $\dot{V}$ est le débit urinaire. Si T_s est négatif, la substance a été réabsorbée ; lorsque T_s est positif, la substance a été sécrétée dans le liquide tubulaire.

Considérons les données relatives à l'excrétion du phosphate et du PAH résumées dans le tableau 39.4.1. La quantité de phosphate transportée est la suivante : (30 × 1) – (0,9 × 100) = –60 mg.min^{-1}. La quantité de phosphate excrétée est donc inférieure de 60 mg.min^{-1} à la charge filtrée. Cette différence représente le phosphate qui a été réabsorbé par les tubules.

Pour le PAH, la quantité transportée est : (25 × 1) – (0,05 × 100) = 20 mg.min^{-1}. Dans ce cas, 20 mg.min^{-1} de PAH apparaissent dans l'urine en plus de ce que peut expliquer une simple filtration. Ainsi, il doit avoir été sécrété dans les tubules.

(*Suite*)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

1 2 3 Encadré 39.4 Suite

Tableau 39.4.1 Résumé des données concernant l'excrétion du phosphate et du PAH

	Phosphate	PAH	Unités
Concentration plasmatique (P)	0,9	0,05	$mg.ml^{-1}$
Concentration urinaire (U)	30	25	$mg.ml^{-1}$
Débit urinaire ($\dot{V}$)	1,0	1,0	$ml.min^{-1}$
Clairance de l'inuline (DFG)	100	100	$ml.min^{-1}$

Cependant, lorsque la concentration plasmatique dépasse 10 à 12 $mmol.l^{-1}$, du glucose commence à apparaître. Cette valeur est appelée **seuil rénal**. Au-dessus du seuil rénal, la quantité de glucose apparaissant dans l'urine augmente lentement au début. Ensuite, lorsque le processus de transport responsable de la réabsorption du glucose devient totalement saturé (au-dessus d'environ 17 $mmol.l^{-1}$), l'augmentation du glucose urinaire devient proportionnelle à l'augmentation de la concentration plasmatique, comme le montre la figure 39.14b.

Le transfert maximal de glucose (Tm_G) peut être déterminé par un simple calcul. Supposons que le DFG soit de 120 $ml.min^{-1}$ et que le glucose plasmatique soit de 20 $mmol.l^{-1}$. Supposons en outre que le débit urinaire soit de 1,6 $ml.min^{-1}$ et que la concentration dans l'urine soit de 200 $mmol.l^{-1}$. Dans ces conditions, les transporteurs de glucose sont totalement saturés et la quantité réabsorbée est égale au transfert maximal. Celui-ci est égal à la charge filtrée moins la quantité excrétée dans l'urine :

$$\text{Charge filtrée} = 20 \times 120 \times 10^{-3} = 2{,}4\ \text{mmol.min}^{-1}$$

et

$$\text{Quantité excrétée} = 200 \times 1{,}6 \times 10^{-3} = 0{,}32\ \text{mmol.min}^{-1}$$

Il en résulte :

$$Tm_G = \text{quantité réabsorbée} = 2{,}4 - 0{,}32$$
$$= 2{,}08\ \text{mmol.min}^{-1} \left(\text{ou } 374\ \text{mg.min}^{-1}\right)$$

Des valeurs de glycémie capables de saturer la capacité de transport des reins surviennent souvent chez les patients présentant un diabète sucré mal contrôlé (voir paragraphe 24.6). Cela conduit à l'apparition de glucose dans les urines (**glycosurie**). Comme le glucose excrété est accompagné d'un équivalent osmotique d'eau, la glycosurie est associée à une augmentation de la production d'urine appelée diurèse osmotique. La courbe reliant la quantité de glucose absorbée à la concentration plasmatique s'infléchit à son extrémité supérieure (voir figure 39.14b). Cette courbure est appelée **épaulement**. Des différences dans la capacité de transport des différents néphrons peuvent expliquer en partie ce phénomène d'épaulement, qui constitue une caractéristique inhérente au déplacement d'une substance par le biais d'un transporteur.

La clairance du para-aminohippurate peut être utilisée pour estimer le débit plasmatique rénal

Comme discuté précédemment, la sécrétion tubulaire (mouvement d'une substance du sang vers la lumière tubulaire) peut être soit active, soit passive. La sécrétion tubulaire active se produit par des processus transporteur-dépendants analogues à ceux décrits ci-dessus pour la réabsorption du glucose, mais qui opèrent dans la direction opposée. On sait que de nombreuses substances organiques sont sécrétées par les tubules, notamment le para-aminohippurate (PAH), la pénicilline et d'autres anions et cations organiques. Les relations entre la filtration, la sécrétion et l'excrétion du PAH sont illustrées dans la figure 39.14c. De plus, l'analyse du sang artériel et du sang prélevé dans la veine rénale montre que le PAH est presque totalement éliminé du plasma lors de son passage dans la circulation rénale. Cette propriété est exploitée pour estimer le débit plasmatique rénal (DPR) de manière relativement non invasive en utilisant le principe de Fick (voir encadré 31.1).

$$\text{DPR} = \frac{\text{quantité apparaissant dans l'urine par minute}}{\text{différence artérioveineuse de PAH}}\ \text{ml.min}^{-1}$$

La quantité d'urine produite par minute et la concentration de PAH dans l'urine pouvant être facilement mesurées, la quantité de PAH excrétée par unité de temps peut être calculée. La concentration de PAH dans un échantillon de sang veineux prélevé dans une veine périphérique peut être mesurée et sera la même que celle du plasma artériel. Si la faible quantité de PAH dans le sang veineux sortant du rein est négligée, le DPR total (c'est-à-dire le total pour les deux reins) peut être calculé. Il convient de noter cependant que cette manière d'estimer le DPR n'est fiable que lorsque le mécanisme de transport tubulaire n'est pas saturé – une situation qui ne s'applique que lorsque la concentration plasmatique de PAH est faible (le Tm_{PAH} est d'environ 80 $mg.min^{-1}$; encadré 39.5). À partir des estimations du DFG et du DPR, nous pouvons déterminer la proportion de plasma filtré : la **fraction de filtration**. Si le DFG est de 125 $ml.min^{-1}$ et le DPR est de 625 $ml.min^{-1}$, la fraction de filtration est de 125 ÷ 625 = 0,20.

Encadré 39.5 Utilisation de la clairance de l'inuline et du PAH pour estimer le DFG et le débit plasmatique rénal

Deux expériences ont été réalisées sur le même sujet afin de déterminer le DFG et le débit plasmatique rénal. Les données sont résumées dans le tableau 39.5.1; le tableau 39.5.2 montre le calcul des clairances de l'inuline et du PAH.

Dans l'expérience 1, des valeurs normales sont obtenues pour le DFG (clairance de l'inuline) et le débit plasmatique rénal (clairance du PAH; voir texte); dans l'expérience 2, le DFG est normal mais le débit plasmatique est à 60 % de la normale. De toute évidence, l'hypothèse que la clairance du PAH est une mesure du débit plasmatique rénal doit être remise en question. L'inspection des données montre que le PAH plasmatique est presque 5 fois plus élevé dans l'expérience 2 que dans l'expérience 1. Voici le problème. La quantité de PAH qui arrive aux reins est de 50 mg.min^{-1} dans l'expérience 1 et de 225 mg.min^{-1} dans l'expérience 2. Dans l'expérience 1, tout le PAH est excrété, mais dans l'expérience 2, seulement 125 mg.min^{-1} sont excrétés. De cette quantité, 45 mg.min^{-1} ont été filtrés. La différence est une mesure de la capacité totale de transport du PAH – dans ce cas, 80 mg.min^{-1}.

Tableau 39.5.1 Résumé des données provenant de deux expériences réalisées sur le même sujet pour déterminer le DFG et le flux plasmatique rénal

		Inuline	PAH
Expérience 1			
	Plasma (mg.ml^{-1})	0,25	0,08
	Urine (mg.ml^{-1})	12,5	20,0
	Débit urinaire (ml.min^{-1})	2,5	2,5
Expérience 2			
	Plasma (mg.ml^{-1})	0,24	0,36
	Urine (mg.ml^{-1})	6,0	25,0
	Débit urinaire (ml.min^{-1})	5,0	5,0

Tableau 39.5.2 Calcul de la clairance de l'inuline et du PAH dans les expériences 1 et 2

Expérience 1	Clairance de l'inuline = (12, 5 × 2, 5)/0, 25 = 125 ml.min^{-1}
	Clairance du PAH = (20, 0 × 2, 5)/0, 08 = 625 ml.min^{-1}
Expérience 2	Clairance de l'inuline = (6, 0 × 5, 0)/0, 24 = 125 ml.min^{-1}
	Clairance du PAH = (25, 0 × 5, 0)/0, 36 = 347 ml.min^{-1}

Le DFG est régulé par un rétrocontrôle tubuloglomérulaire; l'activité nerveuse sympathique peut l'emporter sur cette régulation

Pour un fonctionnement efficace du rein, le DFG doit être bien adapté à la capacité de transport des tubules. Si le DFG est trop faible, les reins peuvent être incapables de réguler le milieu intérieur; si le DFG est trop important, la capacité de transport des acides aminés, du glucose et des ions sera dépassée, ce qui entraînera la perte dans l'urine de nutriments vitaux pour l'organisme.

Les variations du DFG modifient sensiblement la charge filtrée du sodium en particulier. Dans des conditions normales, la charge filtrée de sodium est d'environ 26 moles par jour (180 litres de plasma sont filtrés quotidiennement et la concentration plasmatique de sodium est d'environ 145 mmol^{-1}; en multipliant ces deux grandeurs, on obtient : 180 × 145 = 26 100 mmoles). Moins de 1 % de cette quantité est habituellement excrétée et l'équilibre du sodium est maintenu (c'est-à-dire que l'apport en sodium via l'alimentation est égal à la perte de sodium dans la sueur, les fèces et l'urine). Si le DFG augmente, la charge filtrée en sodium augmente. Par exemple, supposons que le DFG passe de 125 à 130 ml.min^{-1}, la charge filtrée totale en sodium augmentera à 27 moles par jour. À moins que les tubules ne puissent transporter la mole supplémentaire de sodium qui est filtrée, celle-ci sera perdue dans l'urine. De toute évidence, à moins que la charge filtrée ne soit régulée ou que la capacité de transport ne soit ajustée, l'équilibre du sodium sera grandement perturbé.

L'ajustement de la capacité de transport et de la charge filtrée est appelé **balance glomérulotubulaire**. Parmi les facteurs contribuant à la balance glomérulotubulaire figurent les forces de Starling dans les capillaires péritubulaires. À mesure que le filtrat se forme, la pression oncotique du plasma augmente (voir figure 39.9). L'amplitude de cette augmentation dépend de la fraction de filtration. Une plus grande fraction de filtration entraîne une plus grande pression oncotique dans les capillaires péritubulaires et les forces de Starling dans les capillaires péritubulaires favorisent alors un plus grand mouvement du liquide de la lumière tubulaire vers les capillaires via les espaces intercellulaires latéraux.

Des expériences avec des néphrons isolés perfusés ont montré que, lorsqu'une augmentation du DFG d'un néphron isolé (snDFG) est simulée par un taux accru de perfusion de l'anse de Henlé, le snDFG de ce néphron diminue. Si le taux de perfusion est réduit, le snDFG augmente. Cette relation entre le débit de liquide et la filtration glomérulaire est appelée **rétrocontrôle tubuloglomérulaire**. Ce phénomène, qui contribue probablement à la balance glomérulotubulaire, est contrôlé par les cellules de la macula densa, qui font partie de l'appareil juxtaglomérulaire (voir paragraphe 39.2 et figure 39.4). L'identité de la variable qui est détectée par ces cellules (osmolalité ou concentration de sodium) n'est pas claire, tout comme le mécanisme qui entraîne la variation de snDFG.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

En réponse à une augmentation de pression artérielle systémique, le débit sanguin rénal et le DFG restent remarquablement stables. Comme cela a déjà été expliqué, une augmentation du diamètre des artérioles afférentes à la suite d'une élévation de la pression artérielle entraîne rapidement une vasoconstriction artériolaire (autorégulation). Cela compense l'augmentation de la pression et maintient la pression nette de filtration et le DFG presque constants. À l'inverse, à la suite d'une chute modeste de la pression artérielle, le débit sanguin rénal diminue, ce qui est contré par une vasodilatation des artérioles afférentes, entraînant une augmentation compensatoire de la pression capillaire. L'effet net sera de maintenir la pression de filtration et le DFG à des valeurs proches de la normale, comme précédemment. L'autorégulation du flux sanguin rénal est donc essentielle au maintien du DFG.

Il existe cependant des circonstances dans lesquelles le débit sanguin rénal et le DFG sont réduits. Par exemple, pendant l'exercice, une activité accrue des nerfs sympathiques et une augmentation de la concentration des catécholamines circulantes (adrénaline et noradrénaline) entraînent une vasoconstriction des artérioles afférentes. La pression nette de filtration diminue et avec elle le DFG. Une hémorragie entraîne également une vasoconstriction prononcée des artérioles afférentes et une diminution du DFG. En cas d'hémorragie sévère, la libération d'hormone antidiurétique (ADH) de l'hypophyse postérieure augmente l'effet vasoconstricteur de l'activation sympathique (pour cette raison, l'ADH est souvent appelée vasopressine). La vasoconstriction intense qui en résulte peut entraîner une défaillance complète de la production d'urine, appelée **anurie**. Les actions de l'ADH au cours d'une hémorragie (augmentation de la réabsorption d'eau et vasoconstriction) contribuent au maintien d'un volume plasmatique circulant adéquat et s'opposent à la chute de la pression artérielle qui pourrait s'ensuivre.

Le tubule proximal réabsorbe les solutés par transport actif et par diffusion facilitée

Le tubule proximal résorbe environ deux tiers de l'eau, du sodium, du potassium, du chlorure, du bicarbonate et d'autres solutés filtrés. Dans des circonstances normales, il élimine du filtrat pratiquement tout le glucose, le lactate et les acides aminés. La pompe à sodium (Na^+,K^+-ATPase) de la surface basolatérale des cellules épithéliales du tubule proximal constitue le moteur de la réabsorption de toutes ces substances. Les protéines transporteuses spécifiques situées dans la membrane (bordure en brosse) réabsorbent le glucose et d'autres substances organiques. Certains de ces transporteurs ont maintenant été clonés et leur structure primaire déterminée. Ils se comportent à bien des égards comme des enzymes : ils peuvent être saturés par de grandes quantités de substrat et peuvent être inhibés par des agents appropriés. Par exemple, le transport du glucose peut être inhibé par d'autres sucres tels que le galactose (exemple d'inhibition compétitive). En plus des transporteurs de glucose, il existe cinq transporteurs différents pour les acides aminés, un transporteur de lactate et au moins un transporteur pour des anions inorganiques tels que le phosphate et le sulfate. L'existence de ces transporteurs et leur similitude avec les enzymes ont fourni une explication simple et logique à l'existence d'un transfert maximal pour la réabsorption et la sécrétion de nombreuses substances.

Comment fonctionnent ces transporteurs ? Si l'on prend le glucose comme exemple, il est clair que son absorption n'est pas favorisée par un gradient transépithélial, car le filtrat sortant du glomérule a la même concentration de glucose que le plasma. De plus, le glucose étant une molécule neutre, il ne peut pas être absorbé seul le long d'un gradient électrique. Des expériences ont montré que l'absorption du glucose dépend du sodium. Comme la concentration de sodium dans les cellules du tubule proximal est d'environ 10 à 20 $mmol.l^{-1}$, le mouvement du sodium dans ces cellules à partir de la lumière tubulaire (où la concentration de sodium est d'environ 145 $mmol.l^{-1}$) peut se faire selon un gradient électrochimique favorable. C'est ce gradient qui est exploité par les cellules tubulaires pour permettre l'absorption du glucose, même s'il n'y a pas de gradient de concentration en sa faveur. Le glucose et le sodium se lient d'abord à un transporteur sur la surface apicale avant d'être transportés dans les cellules tubulaires. Le mouvement entrant du glucose est donc couplé au mouvement du sodium le long de son gradient électrochimique. Le glucose quitte la cellule via une protéine porteuse non dépendante du sodium. La Na^+, K^+-ATPase de la membrane basolatérale pompe le sodium absorbé vers les espaces extracellulaires latéraux et basaux. La disposition de ces transporteurs sur la cellule permet donc le transport actif secondaire du glucose (figure 39.15).

Dans la première partie du tubule proximal, le glucose et le sodium se lient à un transporteur à faible affinité sur la surface apicale appelé SGLT2. Dans le dernier segment du tubule proximal, les cellules expriment un transporteur de haute affinité différent (SGLT1) capable de transporter les 10 % restants de glucose du liquide tubulaire. Il existe une expression séquentielle similaire des transporteurs du glucose dans la membrane basolatérale : dans la première partie du tubule, les cellules expriment un transporteur de glucose de faible affinité, GLUT2, tandis qu'un transporteur de glucose à haute affinité, GLUT1, est exprimé par les cellules du segment final En bref, SGLT2 fonctionne conjointement avec GLUT2, tandis que SGLT1 fonctionne conjointement avec GLUT1. Cette disposition séquentielle de transporteurs à faible et haute affinité est une adaptation qui permet une récupération presque complète du glucose du liquide tubulaire.

La réabsorption des acides aminés se produit également via des molécules porteuses liées au sodium, comme le montre la figure 39.16. Au moins cinq différents transporteurs d'acides aminés sont exprimés sur les membranes apicales : un pour les acides aminés anioniques (excitateurs), un pour la cystine et les acides aminés cationiques, un pour la glycine, l'alanine et la proline, un pour les acides aminés neutres et un transporteur spécifique pour la proline. Tous sont membres de la superfamille des transporteurs de soluté et nécessitent un cotransport de sodium. Il existe un nombre similaire de transporteurs d'acides aminés dans la membrane basolatérale qui ne dépendent pas du sodium (voir GLUT1 et GLUT2 ci-dessus). Les petits peptides sont également

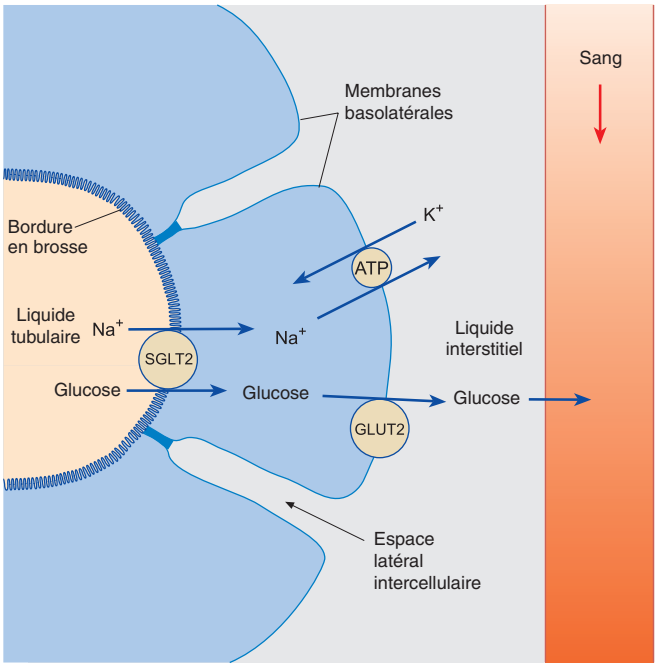


Figure 39.15 Processus responsables de la réabsorption du glucose dans le tubule proximal. Le glucose et le sodium traversent la membrane apicale via une protéine porteuse. Le gradient de sodium qui fournit l'énergie nécessaire au processus d'absorption est maintenu par l'activité de la pompe à sodium (Na^+, K^+–ATPase) des membranes basolatérales. Dans la première partie du néphron (illustré ici dans une coupe transversale partielle), le glucose est transporté hors de la lumière via un transporteur à faible affinité appelé SGLT2, tandis qu'un transporteur de glucose à haute affinité, SGLT1, est exprimé par les cellules du segment terminal. Le glucose quitte les cellules tubulaires via différentes protéines porteuses (GLUT2 dans les deux premiers tiers du tubule proximal et GLUT1 dans le segment terminal), qui ne sont pas liées au transport du sodium. L'absorption rénale du glucose est donc un exemple de transport actif secondaire.

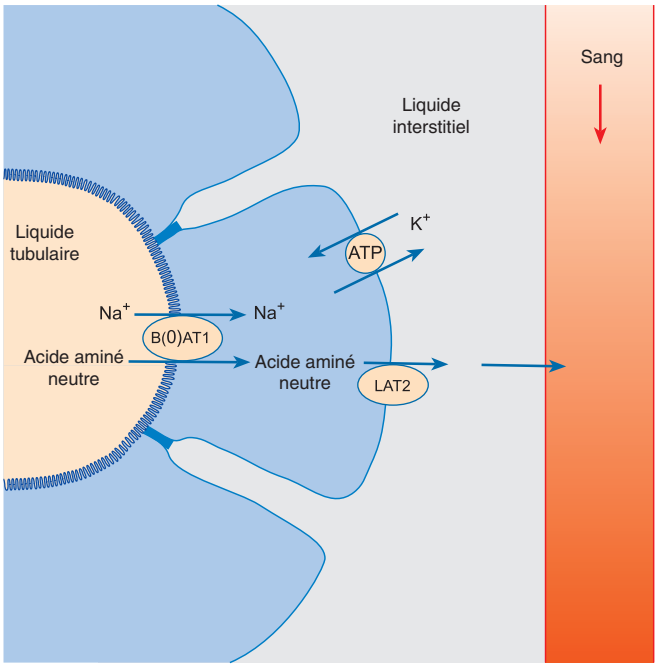


Figure 39.16 Processus responsables de la réabsorption des acides aminés neutres dans le tubule proximal. Les acides aminés neutres et le sodium traversent la membrane apicale via une protéine porteuse appelée B(0)AT1 qui est (AE1) codée par un gène nommé *SLC6A19* (pour *SoLute Carrier family 6, subfamily A, member 19*). Le gradient de sodium fournit l'énergie nécessaire au processus d'absorption. Les acides aminés quittent la cellule via une autre protéine porteuse non liée au transport du sodium, LAT2 (codée par le gène *SLC7A8*).

réabsorbés par le tubule proximal, mais dans ce cas ils sont absorbés en association avec des ions hydrogène.

Le transport actif du glucose et des acides aminés est si efficace que pratiquement tous ces solutés sont normalement éliminés du liquide tubulaire lors de son passage le long du tubule proximal. Quasiment les mêmes processus permettent l'absorption efficace du glucose et des acides aminés par l'intestin grêle (voir chapitre 43).

La réabsorption des ions bicarbonates est également liée à celle du sodium. Un échangeur Na^+/H^+ appelé NHE3 est présent dans la membrane de la bordure en brosse. Celui-ci échange des ions sodium dans le liquide tubulaire contre des ions hydrogène intracellulaires. La sécrétion d'ions hydrogène qui en résulte acidifie la lumière et favorise un déplacement de l'équilibre acide carbonique-bicarbonate vers l'acide carbonique. Celui-ci est ensuite rapidement converti en dioxyde de carbone et en eau par l'enzyme anhydrase carbonique, située sur la bordure en brosse des cellules tubulaires proximales. Il en résulte une augmentation locale de la pression de dioxyde de carbone dans le liquide tubulaire, ce qui favorise sa diffusion dans les cellules tubulaires, où il est retransformé en acide carbonique par l'anhydrase carbonique intracellulaire. Le bicarbonate formé par cette réaction quitte la cellule par la membrane basolatérale en échange de chlorure et passe dans la circulation. Les processus impliqués dans l'absorption du bicarbonate sont résumés dans la figure 39.17.

L'absorption de sodium dans la première moitié du tubule proximal est couplée principalement à l'absorption de solutés organiques et d'anions autres que le chlorure (par exemple le bicarbonate). En conséquence, la concentration de chlorure dans le liquide tubulaire traversant la seconde moitié du tubule proximal s'élève à environ 140 $mmol^{-1}$, contre environ 105 $mmol^{-1}$ pour le plasma. Un peu de chlorure est donc capable de diffuser avec le sodium, à travers les jonctions serrées, le long de son gradient de concentration et dans les espaces intercellulaires latéraux. De plus, le sodium et le chlorure sont transportés dans les cellules tubulaires par l'action parallèle des échangeurs Na^+/H^+ et Cl^-/anion, comme le montre la figure 39.18.

Réabsorption du calcium et du phosphate

Bien que la perméabilité au calcium du tubule proximal soit faible, environ 70 % du calcium filtré est réabsorbé dans ce segment du

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

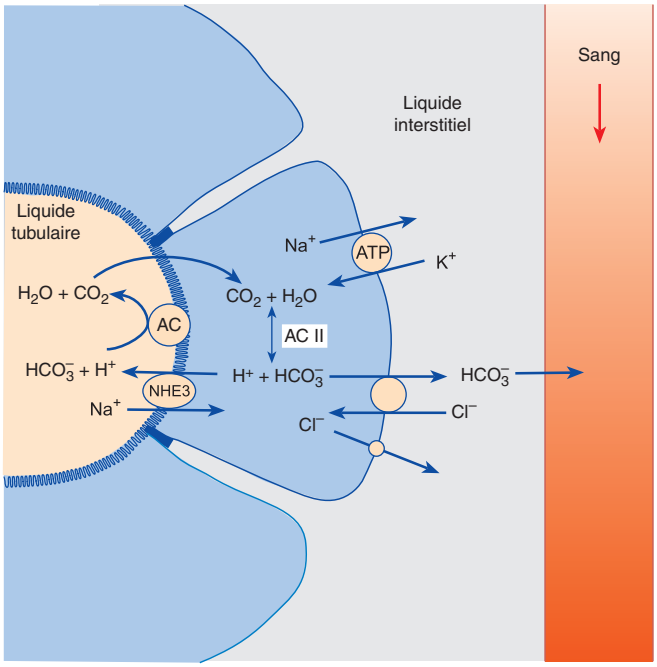


Figure 39.17 Réabsorption du bicarbonate dans le tubule proximal. Les ions hydrogène sécrétés dans la lumière abaissent le pH du liquide tubulaire, ce qui favorise la conversion de HCO_3^- en acide carbonique, qui est à son tour converti en CO_2 et en eau par l'anhydrase carbonique (AC) de la bordure en brosse. Le CO_2 diffuse le long de son gradient de concentration dans les cellules tubulaires où une partie est reconvertie en acide carbonique par l'anhydrase carbonique intracellulaire et s'ionise pour former HCO_3^-, qui quitte la surface basolatérale de la cellule en échange de chlorure. L'ion H^+ généré est sécrété dans la lumière via un échange Na^+–H^+ pour favoriser la réabsorption de HCO_3^-.

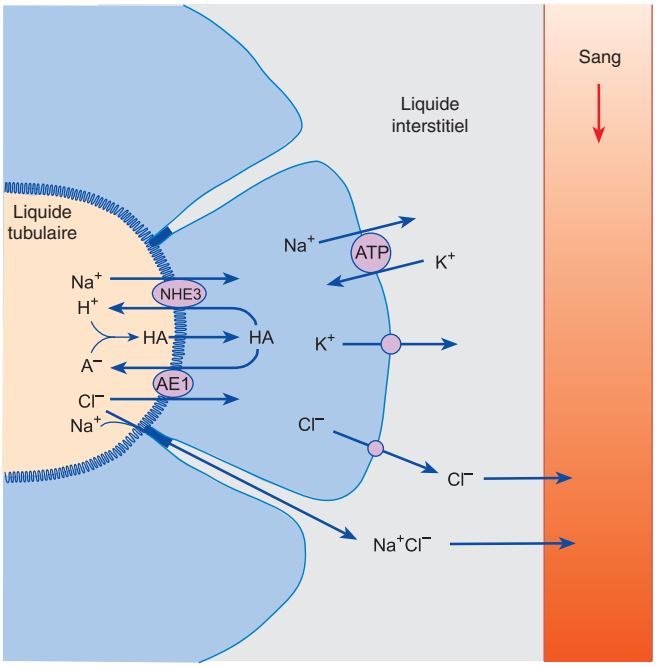


Figure 39.18 Réabsorption de chlorure dans le tubule proximal. Le sodium et le chlorure pénètrent dans la cellule à travers la membrane apicale via l'activité parallèle d'un échangeur Na^+–H^+ (NHE3) et d'un échangeur d'anions (AE1) couplant le mouvement du chlorure au flux d'un anion organique (représenté ici par A^-) qui est recyclé. Le chlorure quitte la cellule par les canaux chlorure de la surface basolatérale. Du sodium et du chlorure sont réabsorbés par la voie paracellulaire en suivant le mouvement de l'eau (entraînement par le solvant).

néphron. Cela se produit principalement par la voie paracellulaire, tandis que le mouvement transcellulaire du calcium représente environ un tiers de son absorption. En revanche, dans le tube distal, toute la réabsorption de calcium se fait par voie transcellulaire (voir paragraphe 39.7).

Chez un sujet sain ayant une concentration plasmatique de phosphate d'environ 1 mmol.l^{-1}, environ 200 mmol de phosphate sont filtrés chaque jour. De ce nombre, environ 80 % sont réabsorbés par le tubule proximal par un processus impliquant un transporteur. Comme l'absorption de glucose et d'acides aminés, la réabsorption de phosphate par les cellules tubulaires est liée au sodium. Deux types de molécules porteuses ont été impliqués dans l'absorption du phosphate à partir du tubule proximal. Les deux appartiennent à la famille de transporteurs de soluté SLC34 et sont situés dans la bordure en brosse. Le phosphate absorbé quitte les cellules via la membrane basolatérale par un processus d'échange d'anions mal caractérisé. Aucun phosphate n'est absorbé par l'anse de Henlé ou les canaux collecteurs et seule la moitié du phosphate restant est réabsorbée par le tube distal, de sorte que, dans des circonstances normales, environ 10 à 15 % de la charge filtrée est excrétée.

Régulation du phosphate plasmatique

Les ions phosphate sont impliqués dans de nombreux aspects de la fonction cellulaire. Une personne ayant un régime alimentaire occidental typique absorbe entre 800 et 1 500 mg (environ 25 à 50 mmol) de phosphate par voie intestinale chaque jour. Pour maintenir l'équilibre du phosphate, les reins en excrètent une quantité similaire. Le phosphate excrété sert également à tamponner les ions hydrogène sécrétés par le tubule distal. De plus, le phosphate en excès peut se lier au calcium plasmatique, ce qui a un certain nombre de conséquences indésirables : il diminue le calcium ionisé dans le plasma ; il entraîne également une baisse de la production de calcitriol, ce qui diminue l'absorption de calcium par l'intestin. La baisse de la concentration plasmatique de calcium entraîne une augmentation de la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne et une déminéralisation de l'os (voir chapitre 22). Pour ces raisons, le phosphate plasmatique doit être étroitement régulé.

Le mécanisme par lequel le rein régule le phosphate plasmatique est inhabituel : le seuil rénal pour le phosphate (environ 1,0 mmol.l^{-1}) est juste en dessous des concentrations

plasmatiques normales et le transfert maximal (Tm_{phos}) est d'environ 0,1 mmol.min^{-1}. Lorsque le phosphate plasmatique est de 1,1 mmol.l^{-1} (c'est-à-dire environ 10 % au-dessus de la concentration plasmatique normale), la charge filtrée est de 0,125 × 1,1 = 0,1375 = 0,14 mmol de phosphate min^{-1}. Le transfert maximal étant de 0,1 mmol.min^{-1} (0,14–0,10) = 0,04 mmol de phosphate sera éliminé par minute. Si le phosphate plasmatique augmente, tout le phosphate en excès est excrété. S'il baisse, moins de phosphate sera excrété.

Le Tm_{phos} varie selon les circonstances physiologiques. L'hormone parathyroïdienne (PTH) contrôle le transport du phosphate par le tubule proximal comme suit : la PTH se lie à ses récepteurs sur la membrane basolatérale des cellules tubulaires et ces récepteurs liés à la protéine G activent la Gs qui stimule la production d'AMPc. À son tour, la protéine kinase A est activée, ce qui déclenche un processus d'endocytose qui élimine les transporteurs de la membrane apicale. Ils sont ensuite transportés vers les lysosomes pour dégradation. Ainsi, lorsque la PTH plasmatique est élevée, la réabsorption du phosphate est inhibée et la sécrétion de phosphate est augmentée. De plus, divers autres facteurs appelés **phosphatonines** sont impliqués dans certains troubles de la perte osseuse et peuvent être impliqués dans la régulation physiologique de l'équilibre du phosphate.

Transport de l'urate par le tubule proximal

L'acide urique est le produit final du métabolisme des purines. Il circule dans le sang sous forme de l'anion urate, dont une très petite partie est liée aux protéines plasmatiques (< 5 %). Il existe des variations considérables dans la façon dont les différentes espèces excrètent l'urate et les données suivantes sont fondées sur des études récentes du transport rénal des urates chez l'homme.

L'urate est filtré librement par le glomérule et est largement réabsorbé dans le tubule proximal, environ 5 à 10 % seulement de la charge filtrée étant excrétée. Il est absorbé à travers la bordure en brosse par un échangeur d'anions pouvant utiliser d'autres anions organiques tels que le lactate et le β-hydroxybutyrate comme ions à échanger. De plus, les cellules tubulaires proximales possèdent un transporteur pour l'urate potentiel-dépendant, qui peut fournir le mécanisme nécessaire à son transport à travers la membrane basolatérale.

La clairance de l'urate chez les sujets sains se situe entre 6 et 9 ml.min^{-1}. Avec un régime sans restriction, l'excrétion d'urate peut dépasser 1 g par jour, mais elle est normalement d'environ la moitié de cette valeur. Si les concentrations plasmatiques d'urates augmentent de manière persistante au-dessus d'environ 0,4 mmol.l^{-1}, des cristaux d'acide urique peuvent se déposer dans les articulations, provoquant la pathologie douloureuse appelée **goutte**. De plus, l'acide urique étant peu soluble à pH faible, des dépôts peuvent se former dans le bassinet du rein sous forme de calculs rénaux. En effet, environ 5 % des calculs rénaux sont des dépôts d'acide urique ou de ses sels.

L'absorption d'eau dans le tubule proximal est directement liée à l'absorption de soluté

L'absorption de sodium, de chlorure, de glucose et d'autres solutés par les cellules tubulaires entraîne un transfert de particules à activité osmotique de la lumière tubulaire vers l'espace extracellulaire. Ce transport ne s'accompagne pas d'un équivalent osmotique complet d'eau. En conséquence, il y a une légère augmentation de l'osmolalité du liquide entourant les tubules rénaux. Pour maintenir l'équilibre osmotique, l'eau passe de la lumière tubulaire vers l'espace extracellulaire. Alors que la majeure partie de cette eau passe par des canaux d'aquaporine dans les membranes apicales et basolatérales (voie transcellulaire), une partie de l'eau atteint apparemment l'espace extracellulaire latéral via les jonctions serrées (voie paracellulaire). Il est important de reconnaître que l'eau absorbée dans le tubule proximal n'est pas régulée indépendamment de la réabsorption des solutés (contrairement à la réabsorption d'eau dans le néphron distal, décrit au paragraphe 39.8) ; elle est donc parfois appelée phase obligatoire de réabsorption de l'eau. Il est en partie démontré que des solutés tels que le potassium, le magnésium et le calcium sont partiellement réabsorbés par la voie paracellulaire, accompagnant l'absorption d'eau selon le gradient osmotique.

Les protéines passées dans le filtrat glomérulaire sont réabsorbées par pinocytose

Bien que l'ultrafiltration dans le glomérule empêche efficacement les protéines de passer dans le filtrat, le filtrat glomérulaire contient néanmoins une petite quantité de protéines (environ 40 mg.l^{-1} contre 65 à 80 g.l^{-1} dans le plasma). Cependant, comme les reins produisent environ 180 litres de filtrat par jour, environ 7 g de protéines atteignent chaque jour les tubules proximaux. Une telle perte a le potentiel d'affecter le bilan azoté de l'organisme. Pour conserver les protéines filtrées, les cellules du tubule proximal captent les protéines du filtrat en gobant un petit volume de filtrat contenant des protéines et en les absorbant dans la cellule par **endocytose à récepteurs**. (Ce processus est également appelé **pinocytose**.) Les protéines filtrées se lient à des récepteurs de la membrane apicale appelés mégaline et cubuline. Ces récepteurs ont la capacité de se lier à une grande variété de protéines et de grands peptides, et une fois liés à une protéine, ils subissent une endocytose pour former des vésicules au sein des cellules tubulaires (vésicules d'endocytose). Ces vésicules sont ensuite dirigées vers les lysosomes avec lesquels elles fusionnent. Les protéines liées sont digérées par les enzymes lysosomales et leurs acides aminés constitutifs sont transportés à travers la membrane basolatérale et absorbés dans la circulation sanguine (figure 39.19). Les molécules de mégaline et de cubuline sont ensuite recyclées vers la membrane apicale pour d'autres cycles d'endocytose.

Dans des circonstances normales, seules des traces de protéines se retrouvent dans l'urine. Si, toutefois, les glomérules deviennent malades, des quantités significatives de protéines peuvent passer

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

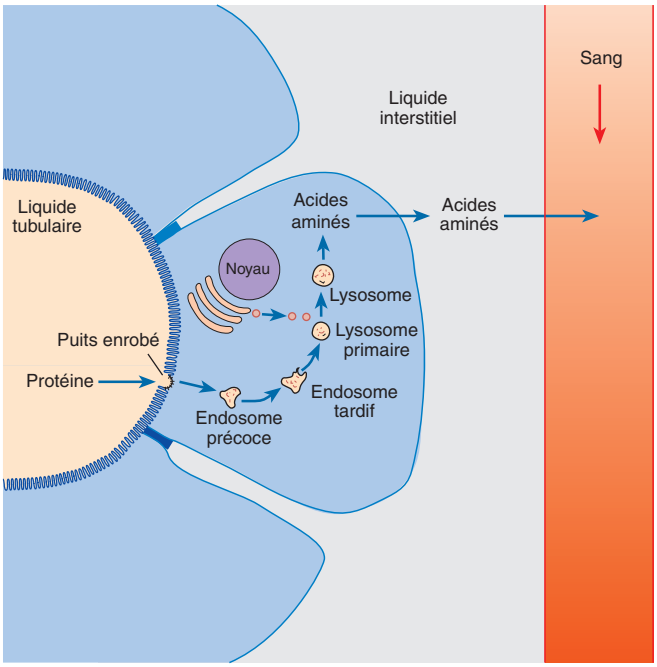


Figure 39.19 Endocytose et dégradation protéique dans une cellule tubulaire proximale. Les protéines plasmatiques s'échappant dans le filtrat se fixent aux protéines réceptrices (mégaline et cubuline) présentes sur la membrane apicale dans des puits enrobés. Les protéines liées sont absorbées dans les cellules des tubules en tant qu'endosomes avant leur dégradation par les enzymes lysosomales.

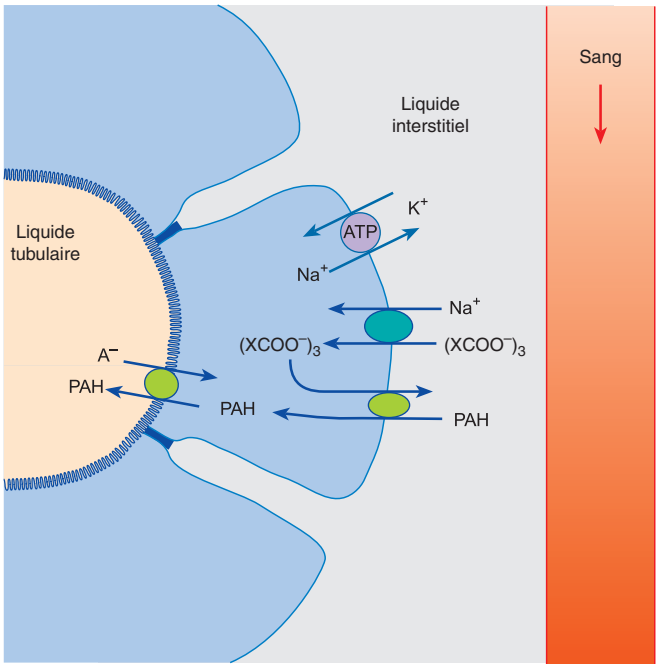


Figure 39.20 Processus par lequel des anions organiques (par exemple PAH) sont sécrétés dans la lumière du tubule proximal. Le PAH traverse la membrane basolatérale en échange d'anions di- et tricarboxylates, ici représentés par $(XCOO^-)_3$, et est sécrété dans la lumière le long de son gradient chimique en échange d'un autre anion organique tel que l'urate. Les di- et tricarboxylates sont réabsorbés dans la cellule via un transporteur dépendant du sodium.

dans le filtrat. Étant donné que le tubule proximal a une capacité très limitée de réabsorber les protéines, certaines seront inévitablement perdues dans l'urine, qui prendra alors un aspect mousseux, car les protéines abaissent la tension superficielle. Cela est appelé **protéinurie**, laquelle peut indiquer la présence d'une infection des voies urinaires, de lésions du glomérule, d'une hypertension ou, pendant la grossesse, d'une prééclampsie. Comme l'hémoglobine est suffisamment petite pour être filtrée par les glomérules, la protéinurie se produit également après une hémolyse des globules rouges, donnant à l'urine un aspect brun rougeâtre.

Sécrétion par les cellules du tubule proximal

Outre leurs activités de réabsorption, les cellules du tubule proximal sécrètent activement diverses substances dans la lumière des tubules. De nombreux métabolites sont éliminés du sang de cette manière, y compris les sels biliaires, la créatinine, les hippurates (par exemple le PAH), les prostaglandines et les urates. En outre, le rein élimine également de nombreuses substances étrangères par sécrétion, y compris des médicaments tels que la pénicilline, la quinine et les salicylates (aspirine). Ces substances sont ionisées à pH physiologique et deux systèmes de transport sont impliqués, un pour les anions tels que le PAH et un pour les cations tels que la créatinine. Comme ceux responsables du transport des acides aminés et du glucose à partir de la lumière vers les cellules tubulaires, ces transporteurs sont des protéines et leur capacité de transport peut être saturée. Étant donné que la perfusion de pénicilline peut réduire la sécrétion de PAH et d'autres anions organiques (et vice versa), ces molécules semblent être sécrétées par le même système de transport. Comme il existe peu de similarité structurelle entre les divers anions organiques, le transport est dit peu spécifique. Les cations organiques sont sécrétés par un système de transporteurs à faible spécificité. La sécrétion active fournit au rein un moyen très efficace d'éliminer les substances liées aux protéines qui ne pourraient être éliminées que très lentement par filtration.

La sécrétion d'anions organiques tels que le PAH se produit en deux étapes. L'anion est capté dans la cellule tubulaire à travers la membrane basolatérale en échange de l'α-cétoglutarate et d'autres anions di- ou tri-carboxylates qui diffusent le long de leurs gradients de concentration. À mesure que la concentration de PAH (ou d'un autre anion organique) dans la cellule augmente, celui-ci passe dans la lumière du tubule via une protéine échangeuse d'anions située dans la membrane apicale. Les di- et tri-carboxylates réintègrent les cellules du tubule proximal via un symporteur dépendant du sodium situé dans la membrane basolatérale (figure 39.20).

Résumé

Lorsque le filtrat passe dans le tube proximal, toutes les protéines, tous les acides aminés et le glucose contenus dans le filtrat sont réabsorbés. L'absorption des acides aminés et du glucose est liée au gradient de sodium à travers la membrane apicale et la force motrice pour leur absorption est la pompe à sodium de la membrane basolatérale.

Presque tous les constituants organiques essentiels du liquide tubulaire sont absorbés dans la première moitié du tubule. En outre, environ 80 % du bicarbonate filtré est réabsorbé dans la première moitié du tubule proximal. En conséquence, l'absorption de sodium dans la seconde moitié du tubule proximal est principalement associée à celle du chlorure.

Le tubule proximal sécrète activement des anions et des cations organiques dans le liquide tubulaire. Comme l'absorption du glucose et des acides aminés, il s'agit de processus liés à des transporteurs, chacun avec son propre transfert maximal.

Le mouvement d'un équivalent osmotique d'eau accompagne l'absorption des solutés, de sorte que le liquide sortant du tubule proximal est isotonique avec le plasma. En volume, environ deux tiers du filtrat sont absorbés dans le tubule proximal. Le mouvement de l'eau se produit à la fois par les cellules épithéliales (voie transcellulaire) et par les jonctions serrées (voie paracellulaire).

39.6 Transport tubulaire dans l'anse de Henlé

En entrant dans la branche fine de l'anse de Henlé, le liquide tubulaire est encore plus ou moins isotonique au plasma. En passant dans la branche descendante, le liquide tubulaire devient de plus en plus hypertonique. Les cellules de l'anse descendante fine sont minces et aplaties et ne transportent pas activement des quantités significatives de sels. Ainsi, la modification de l'osmolalité du liquide tubulaire résulte d'un mouvement passif d'eau hors du tubule vers l'interstitium médullaire, et de sodium, de chlorure et d'urée de l'interstitium vers le tubule. L'eau passe dans l'interstitium par les canaux d'aquaporine 1 (AQP1) et des transporteurs d'urée spécifiques (UT-A2) permettent à l'urée de passer vers le liquide tubulaire. L'osmolalité du liquide tubulaire atteint son maximum au niveau de la boucle en épingle à cheveux. Pour les boucles les plus longues, l'osmolalité peut atteindre 1 200 mOsmol.kg^{-1} à l'extrémité des papilles rénales. Pour les boucles qui ne pénètrent pas aussi profondément dans la médullaire, le pic d'osmolalité au niveau de l'épingle à cheveux est plus faible.

La branche ascendante fine ne pompe pas activement le chlorure de sodium à travers sa paroi. De plus, sa paroi est imperméable à l'eau et le liquide qu'elle contient ne s'équilibre pas avec l'interstitium. Par conséquent, le liquide entrant dans la partie large de l'anse de Henlé est fortement hypertonique par rapport au plasma. Les cellules

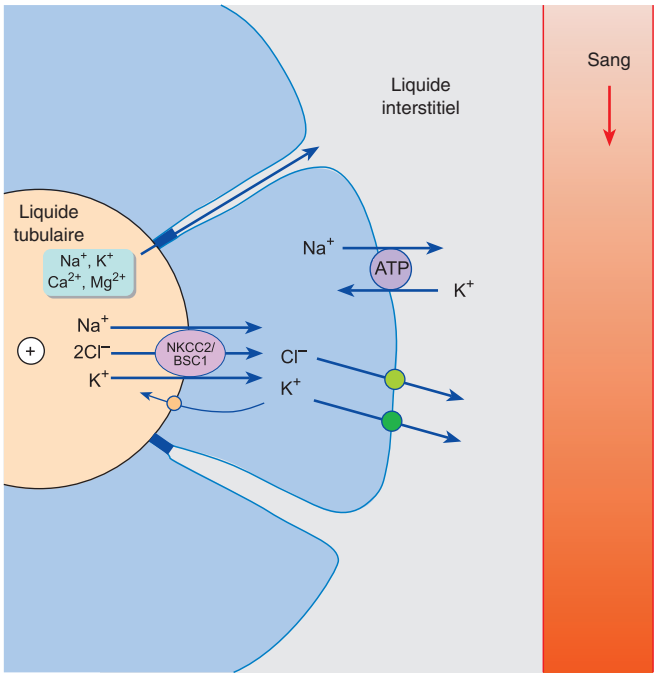


Figure 39.21 Processus de transport responsables de l'absorption du sodium et du chlorure dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Le sodium, le potassium et le chlorure sont transportés dans les cellules tubulaires par un cotransporteur électroneutre appelé NKCC2. (On l'appelle également BSC1, ce qui signifie cotransporteur 1 de sodium (potassium)-chlorure sensible au bumétanide.) La diffusion du potassium des cellules tubulaires vers la lumière par les canaux potassiques entraîne le développement d'un potentiel positif dans la lumière, ce qui fournit la force nécessaire pour l'absorption paracellulaire des cations. Noter que, dans cette coupe du néphron, les mouvements ioniques se produisent sans absorption d'eau par osmose.

épithéliales de la partie large de la branche ascendante possèdent un symporteur électroneutre (appelé NKCC2 ou BSC-1) qui transporte les ions sodium, potassium et chlorure dans la cellule à travers la membrane apicale (figure 39.21). Comme pour la branche ascendante fine, la paroi de la branche ascendante large est imperméable à l'eau. Par conséquent, l'osmolalité du liquide tubulaire diminue lorsque les cellules du segment large réabsorbent le sodium, le potassium et le chlorure vers l'interstitium. Quand le liquide tubulaire atteint le début du tubule distal, il présente une osmolalité d'environ 150 mOsmol.kg^{-1} (c'est-à-dire environ la moitié de celle du plasma). La manière dont ce transport est exploité pour générer le gradient osmotique dans la médullaire rénale sera abordée plus loin dans le chapitre, dans le cadre du processus d'osmorégulation.

Comme pour les autres cellules épithéliales du rein, le gradient de sodium établi par la pompe à sodium de la membrane basolatérale constitue le moteur de l'absorption du sodium, du potassium et du chlorure par les cellules de la branche large de l'anse de Henlé. Certains ions potassium reviennent dans le liquide tubulaire par des canaux potassiques et donnent une charge positive à la lumière tubulaire par rapport à l'espace interstitiel. Ce gradient électrique

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

positif fournit la force motrice pour la réabsorption du sodium, du potassium, du calcium et du magnésium via la voie paracellulaire.

La plupart du magnésium filtré est réabsorbée dans la branche ascendante large

Seulement 10 % environ du magnésium plasmatique est lié aux protéines, le reste étant sous forme de magnésium ionisé (Mg^{2+}) ou chélaté par des anions tels que le citrate et le phosphate. Le magnésium ionisé et chélaté est filtré librement dans le glomérule et la plupart est réabsorbé lorsque le filtrat passe le long du néphron. Environ 2 à 6 % seulement sont excrétés dans les urines. Environ 20 à 25 % du Mg^{2+} filtré est absorbé dans le tubule proximal, 5 à 10 % supplémentaires sont réabsorbés par le tube contourné distal, mais aucune réabsorption significative n'a lieu dans le canal collecteur. La majorité de la réabsorption de Mg^{2+} (environ 65 %) a lieu dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé, passant du liquide tubulaire à l'interstitium via les jonctions serrées entre les cellules tubulaires (voie paracellulaire). Ce mouvement est facilité par le gradient électrochimique entre la lumière tubulaire et l'interstitium, le tubule étant positif d'environ 8 mV par rapport à l'interstitium environnant.

Résumé

Environ 20 % du sodium, du chlorure et de l'eau filtrés sont absorbés par l'anse de Henlé. Les ions sodium, potassium et chlorure sont transportés à partir du liquide tubulaire par un symporteur électroneutre situé dans les cellules de la branche ascendante large. Le calcium, le magnésium et les autres cations sont absorbés par la voie paracellulaire.

Contrairement au tubule proximal, le transport des ions par les cellules de la branche ascendante large n'est pas accompagné d'un équivalent osmotique d'eau. En conséquence, alors que le liquide entrant dans l'anse descendante de Henlé est isotonique avec le plasma, le liquide qui quitte l'anse est hypotonique.

39.7 Les tubules distaux régulent l'équilibre ionique de l'organisme

La réabsorption du sodium, du potassium et de l'eau par le tubule proximal et la boucle ascendante de Henlé se produit en grande partie de façon indépendante de l'équilibre ionique global de l'organisme. Dans les tubules distaux et les canaux collecteurs, cependant, l'absorption et la sécrétion de ces ions sont étroitement régulées. De plus, les tubules distaux et les canaux collecteurs jouent un rôle important à la fois dans l'équilibre acidobasique et le bilan hydrique.

L'absorption des ions sodium par le tubule distal est contrôlée par le système rénine-angiotensine

La partie initiale du tubule distal réabsorbe les ions sodium et chlorure par un symporteur similaire à celui décrit pour la branche ascendante de l'anse de Henlé. La membrane apicale est imperméable à l'eau, de sorte que le liquide tubulaire devient progressivement plus dilué. Dans la dernière partie du tube distal et dans les canaux collecteurs, la réabsorption du sodium est couplée à la sécrétion de potassium par les cellules principales (cellules P). Le sodium pénètre dans les cellules P à travers la membrane apicale via des canaux ioniques. Il est ensuite pompé hors de la cellule dans l'espace intercellulaire latéral par la pompe à sodium de la membrane basolatérale. Le potassium réabsorbé par l'activité de la pompe à sodium quitte la cellule par les canaux potassiques des membranes apicales et basolatérales.

Environ 12 % de la charge filtrée de sodium est réabsorbée dans le tube distal et les canaux collecteurs, et la capacité de ces segments de réabsorber le sodium est contrôlée par l'activité de l'appareil juxtaglomérulaire. Lorsque le sodium du liquide du tubule distal est bas, les cellules de la macula densa entraînent les cellules granulaires de l'artériole afférente à sécréter l'enzyme protéolytique rénine dans le sang. Le processus exact par lequel les cellules de la macula densa stimulent les cellules granulaires à sécréter la rénine n'est pas encore connu. La rénine convertit un peptide plasmatique appelé angiotensinogène en angiotensine I. Celle-ci est à son tour convertie en angiotensine II par l'**enzyme de conversion** qui se trouve sur l'endothélium capillaire des poumons et d'autres lits vasculaires. L'angiotensine II agit sur les cellules de la zone glomérulée du cortex surrénal pour stimuler la sécrétion de l'hormone aldostérone (figure 39.22).

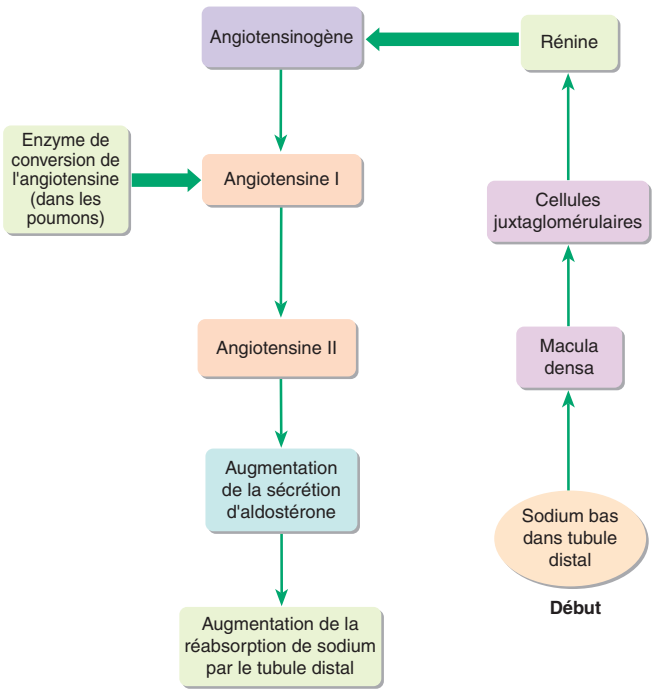


Figure 39.22 Contrôle de la sécrétion d'aldostérone par la charge en sodium dans le tubule distal. Les cellules de la macula densa détectent la charge de sodium délivrée dans le tubule distal et contrôlent le niveau de rénine circulante en fonction des besoins en sodium de l'organisme. Si la concentration de sodium dans le liquide tubulaire est faible, les cellules juxtaglomérulaires augmentent leur sécrétion de rénine. Cela se traduit finalement par une réabsorption de sodium accrue.

L'aldostérone stimule la production de canaux sodiques qui sont insérés dans les membranes apicales des cellules P. Elle stimule également la synthèse de molécules de Na^+, K^+-ATPase, qui sont insérées dans la membrane basolatérale. En augmentant le nombre de canaux disponibles pour l'absorption du sodium, l'aldostérone favorise la réabsorption de cet ion. Le sodium entre dans les cellules en suivant son gradient de concentration et est transporté dans le liquide interstitiel par la pompe à sodium de la membrane basolatérale. L'augmentation de l'activité de la pompe à sodium augmente également le potassium intracellulaire, qui peut passer dans le liquide tubulaire en suivant son gradient de concentration. Ces ajustements agissent pour augmenter la capacité du néphron de réabsorber du sodium et de sécréter du potassium. Comme cette action de l'aldostérone nécessite la synthèse de nouvelles protéines, son effet n'est pas immédiat mais est retardé d'une heure environ et atteint son maximum après environ une journée (figure 39.23).

Lorsque le volume plasmatique augmente en raison d'une augmentation du sodium corporel total, la sécrétion de rénine est inhibée par le peptide natriurétique atrial (ANP). Cela se traduit par une augmentation de l'excrétion de sodium. L'interaction entre le système rénine-angiotensine et l'ANP est importante pour la régulation du volume des liquides organiques (voir chapitre 40).

L'équilibre potassique dans l'organisme est régulé par les tubules distaux et les canaux collecteurs

Une alimentation équilibrée est riche en potassium, environ 4 g (100 mmol) étant normalement ingérés chaque jour. Comme la distribution des ions potassium à travers la membrane plasmique des cellules est le principal déterminant de leur potentiel membranaire, la concentration extracellulaire en potassium doit être étroitement régulée. Cela est réalisé par le tube distal et le canal collecteur, qui contrôlent activement l'excrétion de potassium. La réabsorption de potassium est augmentée en cas de déficience en potassium (**hypokaliémie**) et le potassium est sécrété à l'état normal et en cas d'excès de potassium (**hyperkaliémie**).

Quand le filtrat atteint le tube distal, près de 90 % du potassium filtré a été réabsorbé. Environ deux tiers sont normalement absorbés par le tube proximal par voie paracellulaire et environ 20 % sont absorbés par la branche ascendante large de l'anse de Henlé par cotransport avec des ions sodium et chlorure. Dans le reste du néphron, l'absorption ou la sécrétion de potassium peuvent se produire et l'équilibre entre ces deux transports détermine la quantité de potassium perdue dans l'urine.

La sécrétion de potassium dans le liquide tubulaire se produit via une voie transcellulaire (figure 39.24). Celui-ci est capté dans les cellules P par l'activité de la Na^+, K^+-ATPase située dans la membrane basolatérale et est sécrété dans le liquide tubulaire par des canaux potassiques situés dans la membrane apicale.

Dans des circonstances normales, la quantité de potassium sécrétée est déterminée par sa concentration dans le plasma. Si le potassium plasmatique est élevé, l'absorption de potassium dans les cellules augmente directement, via la Na^+, K^+-ATPase. De plus, si le potassium plasmatique s'élève de 0,2 mmol.l^{-1} seulement, la sécrétion d'aldostérone par les cellules de la zone glomérulée du cortex surrénal augmente. L'aldostérone, à son tour,

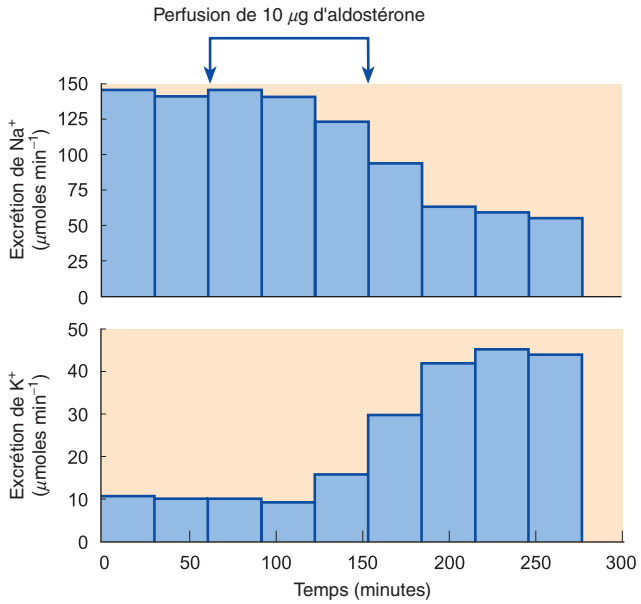


Figure 39.23 Effet d'une perfusion de 10 µg d'aldostérone sur l'excrétion de sodium et de potassium chez le chien surrénalectomisé. Noter le délai avant que des modifications significatives de l'excrétion de sodium et de potassium apparaissent et que l'effet de l'aldostérone se poursuit bien après la période de perfusion.

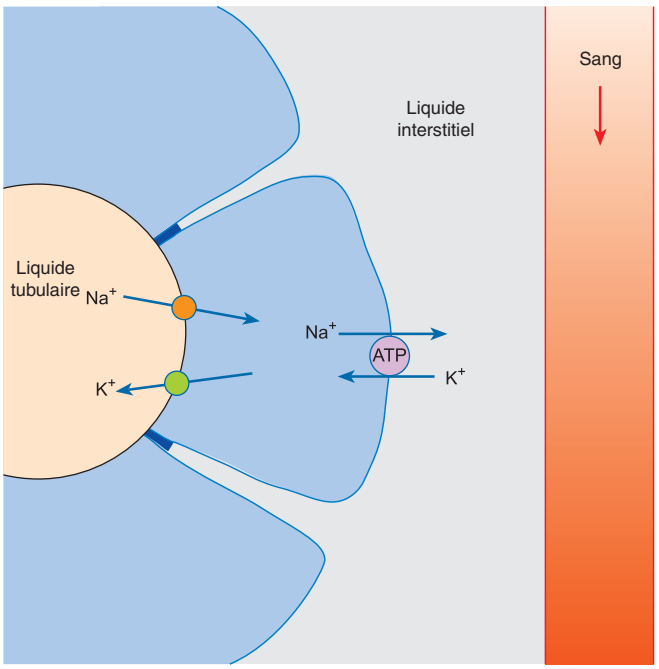


Figure 39.24 Mécanisme de sécrétion des ions potassium dans le liquide du tubule distal et les canaux collecteurs.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

stimule les cellules P pour synthétiser davantage de canaux sodiques et de molécules de Na^+, K^+-ATPase, qui sont insérées respectivement dans les membranes apicales et les membranes basolatérales. Ces modifications augmentent l'absorption de sodium du liquide tubulaire et augmentent la sécrétion de potassium par les cellules P. L'effet est de restaurer le potassium plasmatique à son niveau normal.

Les cellules intercalaires régulent l'équilibre acidobasique en sécrétant des ions hydrogène

Bien que la majeure partie du bicarbonate filtré soit réabsorbée dans le tubule proximal et l'anse de Henlé, sa concentration est de 1 à 2 mmol.l^{-1} dans le liquide entrant dans le tubule distal. Dans des circonstances normales, tout ce bicarbonate est réabsorbé et de l'urine acide est excrétée. La réabsorption du bicarbonate par les cellules intercalaires diffère de celle du tubule proximal. Les cellules intercalaires de type A des canaux collecteurs sécrètent activement des ions hydrogène dans la lumière via une pompe dépendant de l'ATP, comme le montre la figure 39.25. Comme dans le tubule proximal, la diminution du pH du liquide tubulaire favorise la conversion des ions bicarbonate en dioxyde de carbone et en eau. Le dioxyde de carbone libéré diffuse le long de son gradient de concentration dans les cellules intercalaires, où l'anhydrase carbonique soluble (anhydrase carbonique II) catalyse la reformation de l'acide carbonique qui se dissocie ensuite en ions hydrogène et en ions bicarbonate. Les ions hydrogène sont sécrétés dans la lumière et les ions bicarbonate quittent les cellules via un échangeur bicarbonate-chlorure situé dans la membrane basolatérale.

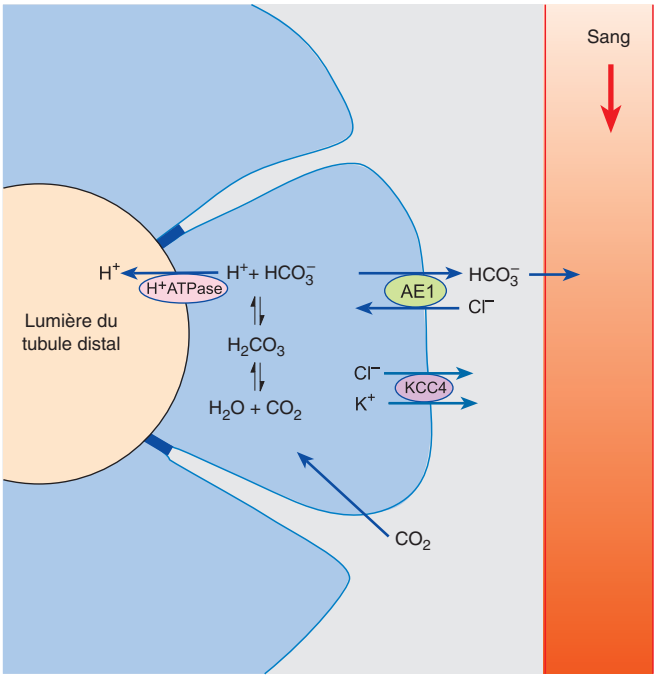


Figure 39.25 Mécanisme par lequel les cellules intercalaires du tubule distal terminal et des canaux collecteurs corticaux sécrètent des ions hydrogène. Le dioxyde de carbone et l'eau sont convertis en acide carbonique par l'anhydrase carbonique intracellulaire (non représentée) et les ions hydrogène formés par dissociation de l'acide carbonique sont pompés dans la lumière du tubule par une H^+-ATPase. Le bicarbonate en excès est remplacé par du chlorure via un échangeur d'anions appelé AE1, présent dans les membranes basolatérales. Le chlorure en excès est exporté de la cellule avec du potassium via un cotransporteur appelé KCC4.

La sécrétion active d'ions hydrogène dans la lumière du tubule distal et des canaux collecteurs entraîne une chute du pH du liquide tubulaire, qui peut atteindre des valeurs aussi faibles que 4 à 4,5, beaucoup plus faibles qu'ailleurs dans le néphron. Les membranes apicales des cellules du tubule distal et des canaux collecteurs ont une très faible perméabilité passive aux protons, qui de ce fait ne peuvent pas diffuser dans les cellules tubulaires. Comme un pH de 4 correspond à une concentration en ions hydrogène libre de seulement 0,1 mmol.l^{-1}, seulement environ 0,15 mmol d'ions d'hydrogène libre peut être excrété chaque jour pour un débit urinaire quotidien normal de 1,5 litre. Néanmoins, le corps produit environ 50 mmol d'acide non volatil par jour, qu'il doit éliminer. L'excrétion de cette quantité d'acide est obtenue par le tamponnement physicochimique des ions hydrogène par les phosphates et par la sécrétion des ions ammonium (voir chapitre 41).

Les ions calcium sont réabsorbés par le tube distal par un processus actif qui peut être stimulé par l'hormone parathyroïdienne

Environ 70 % de la charge filtrée de calcium est réabsorbée dans le tubule proximal, 20 % de celle-ci est absorbée par la branche ascendante de l'anse de Henlé et la majeure partie du reste est absorbée par le tubule distal et le canal collecteur cortical. Seulement environ 1 % est normalement excrété.

La réabsorption du calcium se produit par voie transcellulaire et paracellulaire dans le tubule proximal et la branche ascendante de l'anse de Henlé. Dans les tubules distaux, elle se fait par des canaux de transport calciques spécifiques appelés TRPV5 et TRPV6 (pour *transient receptor potential cation channel subfamily V*, membres 5 et 6). La réabsorption est générée par le flux passif de calcium le long de son fort gradient électrochimique dans les cellules du tube distal, qui pompent alors le calcium à travers leur membrane basolatérale vers l'espace interstitiel.

L'hormone parathyroïdienne (PTH) joue un rôle majeur dans l'homéostasie du calcium (voir chapitre 22). Dans les reins, elle active le récepteur de la PTH, ce qui augmente l'expression des protéines de transport du calcium dans la partie distale du néphron et stimule ainsi directement l'absorption du calcium. De plus, la PTH stimule la conversion du 25-hydroxycholécalciférol (calcifédiol) en 1,25-dihydroxycholécalciférol (calcitriol – voir figure 22.10), stimulant ainsi l'absorption du calcium de l'intestin grêle.

Résumé

La première partie du tubule distal poursuit la dilution du liquide tubulaire qui a commencé dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Dans la deuxième partie du tube distal et dans le canal collecteur, l'épithélium est constitué de deux types de cellules, les cellules P et les cellules I. Les cellules P absorbent le sodium et l'eau. Elles sécrètent également du potassium dans le liquide tubulaire. Les cellules I sécrètent des ions hydrogène et réabsorbent le bicarbonate. L'intensité de l'absorption du sodium et de la sécrétion de potassium est largement contrôlée par l'hormone aldostérone, elle-même contrôlée par la sécrétion de l'enzyme rénine des cellules juxtaglomérulaires des artérioles afférentes.

Bien que le mouvement transcellulaire du calcium représente environ un tiers de l'absorption du calcium dans le tubule proximal, l'absorption totale de calcium se fait par voie transcellulaire dans le tube distal. L'absorption transcellulaire du calcium est provoquée par le flux passif le long de son gradient électrochimique dans les cellules du tubule distal couplé à son extrusion active à travers la membrane basolatérale. L'absorption du calcium est stimulée par l'hormone parathyroïdienne (PTH), qui diminue également la réabsorption du phosphate.

39.8 Les reins régulent l'osmolalité du plasma en ajustant la quantité d'eau réabsorbée par les canaux collecteurs

Chez un individu sain, la consommation d'eau varie considérablement selon les circonstances. En conséquence, l'osmolalité de l'urine peut aller de 50 $mOsmol.kg^{-1}$ après une charge hydrique importante, à environ 1 200 $mOsmol.kg^{-1}$ en cas de déshydratation sévère. Comment les reins produisent-ils de l'urine avec une si large gamme d'osmolalité ?

Trois facteurs clés sont fondamentaux pour comprendre comment le rein régule l'équilibre de l'eau dans l'organisme.

- Entre la bordure externe de la médullaire rénale et la papille des pyramides rénales, l'osmolalité de l'interstitium augmente progressivement d'environ 300 $mOsmol.kg^{-1}$ à 1 200 $mOsmol.kg^{-1}$.
- L'écoulement du liquide dans les différentes parties du néphron se fait dans des directions opposées (c'est-à-dire qu'il existe un dispositif à contre-courant).
- Les canaux collecteurs sont imperméables à l'eau, sauf en présence d'hormone antidiurétique (ADH).

Le rein génère un gradient osmotique dans la médullaire par le transport actif de sodium, de potassium et de chlorure de la lumière de la branche ascendante de l'anse de Henlé vers l'espace interstitiel. Ce gradient est ensuite utilisé pour réabsorber l'eau de l'urine lorsqu'elle traverse la médullaire. La quantité d'eau réabsorbée est contrôlée par le niveau d'ADH (vasopressine) circulant dans le sang. Lorsque l'osmolalité plasmatique est faible, il se forme peu d'ADH et une abondante urine diluée est produite. À l'inverse, lorsque l'osmolalité plasmatique est élevée, la sécrétion d'ADH augmente. Dans de telles circonstances, la réabsorption d'eau dans le néphron distal est augmentée, ce qui produit un petit volume d'urine concentrée. Les sections suivantes traitent des mécanismes responsables de l'établissement du gradient osmotique médullaire avant de déterminer comment l'ADH contrôle la réabsorption de l'eau dans le néphron distal.

Le transport du sel par la branche ascendante de l'anse de Henlé entraîne la génération d'un grand gradient osmotique entre le cortex rénal et la médullaire interne

Alors que le liquide dans l'espace entre les tubules (interstitium) du cortex rénal est approximativement iso-osmotique avec le plasma, l'osmolalité du liquide interstitiel de la médullaire augmente progressivement de la limite avec le cortex jusqu'à la papille rénale. Dans la médullaire externe, l'osmolalité est d'environ 290 $mOsmol.kg^{-1}$, principalement attribuable aux ions sodium et chlorure. Dans la médullaire interne, l'osmolalité de l'interstitium peut atteindre 1 200 $mOsmol.kg^{-1}$, dont environ la moitié est attribuable aux ions sodium et chlorure et l'autre moitié à l'urée. Ce gradient osmotique remarquable est formé principalement par le transport actif de sodium, de potassium et de chlorure par la branche ascendante large de l'anse de Henlé sans réabsorption d'un équivalent osmotique d'eau.

Les facteurs cruciaux pour la génération du gradient osmotique sont les suivants.

- Le liquide dans l'anse de Henlé suit un arrangement à contre-courant, de sorte que le liquide revenant des profondeurs de la médullaire s'écoule dans la direction opposée à celui qui pénètre dans la médullaire (figures 39.26 et 39.27).
- La réabsorption de sodium dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé peut se produire contre un gradient osmotique d'environ 200 $mOsmol.kg^{-1}$.
- Les parois du tubule proximal et de la branche descendante fine sont librement perméables à l'eau et présentent une perméabilité passive élevée au sodium, au chlorure et à l'urée.
- En revanche, la branche ascendante large de l'anse de Henlé, le tubule distal et les canaux collecteurs ont une faible perméabilité passive aux ions ou à l'urée.
- Les branches ascendantes fines et larges de l'anse de Henlé et le premier tiers du tubule distal sont imperméables à l'eau, mais transportent activement le sodium, le potassium et le chlorure. En conséquence, l'eau est séparée du soluté dans cette partie du néphron.

Les mécanismes par lesquels le gradient osmotique de la médullaire est établi sont décrits dans la figure 39.26. Avant l'établissement du gradient, l'osmolalité est la même dans tout le néphron (figure 39.26a). Le transport actif du sodium et du chlorure à

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

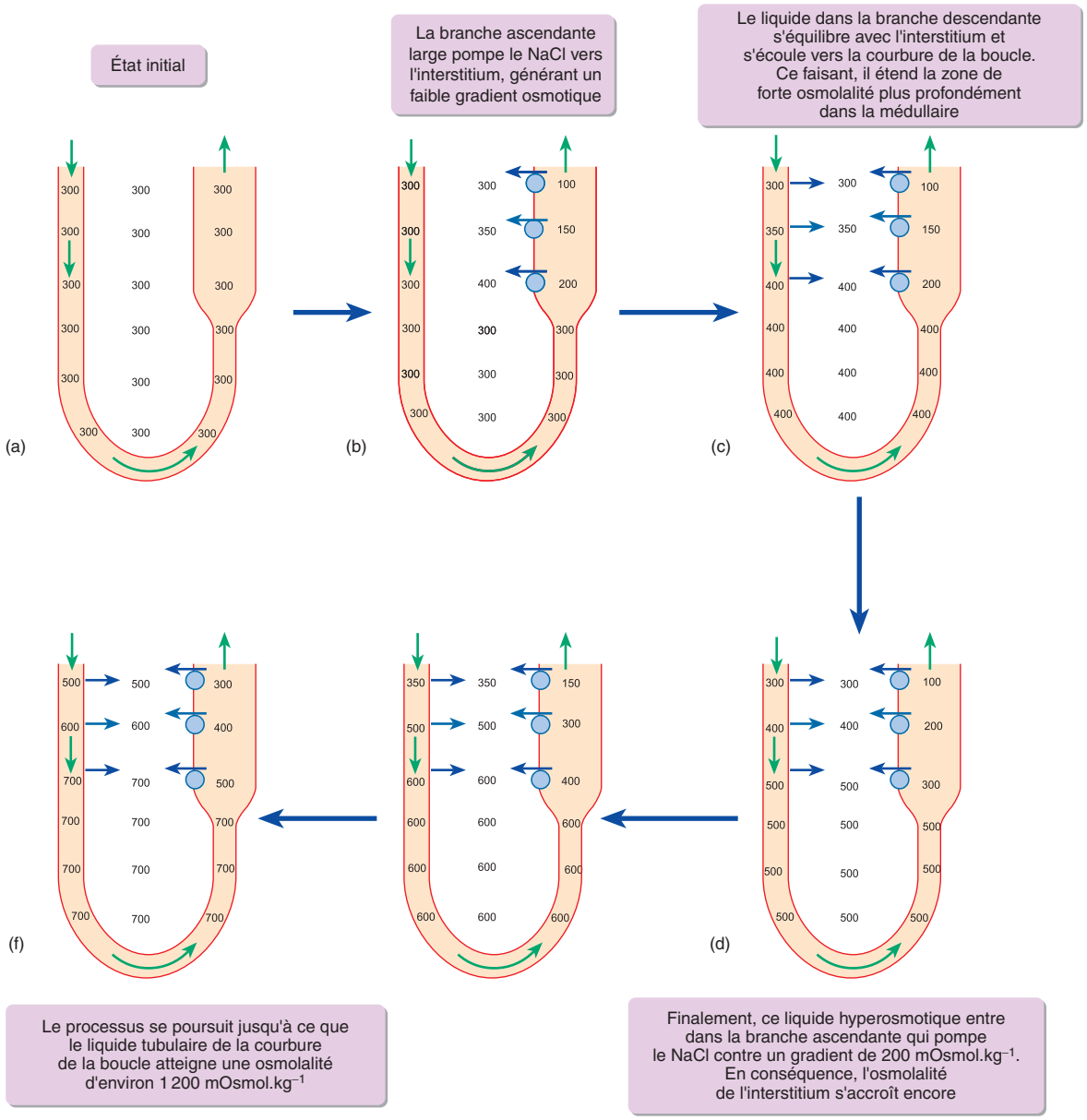


Figure 39.26 Schéma du fonctionnement du multiplicateur à contre-courant dans l'établissement du gradient osmotique de la médullaire rénale (voir texte pour plus de détails).

travers l'épithélium tubulaire de la branche ascendante large de l'anse de Henlé et de la première partie du tubule distal se produit sans mouvement d'eau concomitant. Le résultat de ce transport est une diminution de l'osmolalité du liquide tubulaire dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé et une augmentation de l'osmolalité du liquide entourant le tubule (le liquide de l'interstitium médullaire) (figure 39.26b).

Au fur et à mesure que le liquide tubulaire descend dans la branche descendante de l'anse de Henlé, il perd de l'eau vers l'interstitium médullaire et acquiert des ions sodium et chlorure, de sorte que son osmolalité augmente progressivement vers le bas de la boucle (figure 39.26c). De plus, en s'équilibrant avec l'interstitium, le flux de liquide transporte du sodium et du chlorure plus profondément dans la médullaire, augmentant son osmolalité. Comme la branche ascendante est imperméable à l'eau, le liquide hypertonique (400 mOsmol.kg^{-1}) de la branche ascendante mince pénètre maintenant dans la branche large, qui réabsorbe le sodium et le chlorure vers l'interstitium jusqu'à l'obtention d'un gradient osmotique transépithélial de 200 mOsmol.kg^{-1}. Cela fait passer l'osmolalité de l'interstitium de 400 mOsmol.kg^{-1} à 500 mOsmol.kg^{-1} (figure 39.26d). Comme plus de liquide entre dans la branche descendante, il s'équilibre avec l'interstitium, qui est maintenant plus hypertonique qu'auparavant. Cette solution hypertonique pénètre dans la branche ascendante large, qui réabsorbe du sodium et du chlorure jusqu'à l'obtention de nouveau d'un gradient osmotique transépithélial de 200 mOsmol.kg^{-1} et l'osmolalité

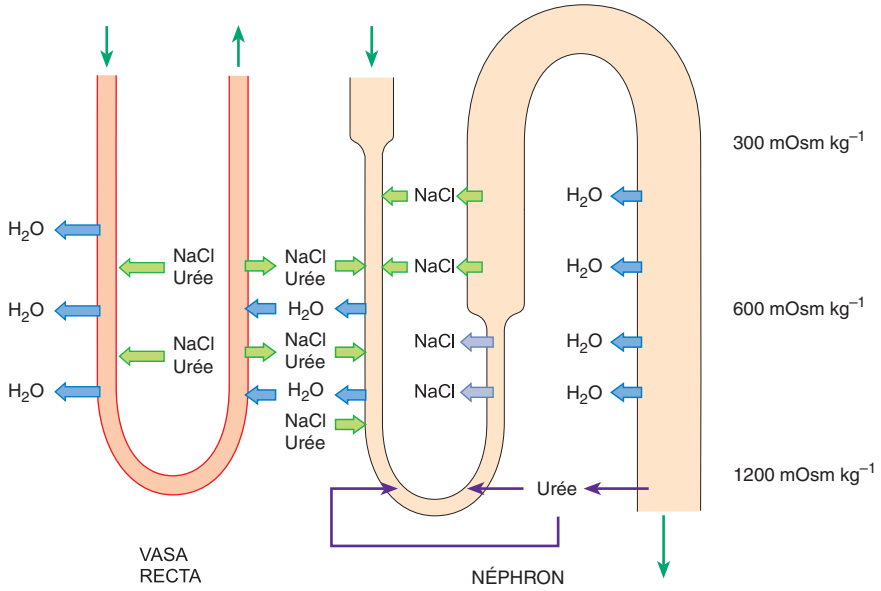


Figure 39.27 Mécanisme de concentration de l'urée dans la médullaire rénale et rôle des vasa recta dans la préservation du gradient osmotique. Lorsque l'urine s'écoule vers le bassinet du rein, l'eau est réabsorbée par les canaux collecteurs sous l'influence de l'ADH. En conséquence, la concentration d'urée dans l'urine augmente jusqu'à ce qu'elle dépasse celle de l'interstitium. Dans les régions internes de la médullaire, l'ADH augmente la perméabilité des canaux collecteurs à l'urée, qui peut ensuite être réabsorbée passivement le long de son gradient de concentration.

de l'interstitium passe de 500 mOsmol.kg^{-1} à 600 mOsmol.kg^{-1} (figure 39.26e). Ce processus se poursuit jusqu'à ce que l'osmolalité du liquide tubulaire au niveau de l'épingle à cheveux atteigne environ 1 200 mOsmol.kg^{-1}. Cette osmolalité élevée est principalement due aux ions sodium et chlorure (1 000 mOsmol.kg^{-1}), mais l'urée contribue à environ 200 mOsmol.kg^{-1}.

Bien que le liquide entrant dans la branche large de l'anse de Henlé soit hypertonique, le sodium, le potassium et le chlorure en sont progressivement éliminés en s'écoulant vers le cortex. Par conséquent, le liquide entrant dans le tubule distal est hypotonique par rapport au plasma. En effet, quand le liquide atteint le milieu du tube distal, il a perdu tellement de chlorure de sodium que son osmolalité est inférieure à 100 mOsmol.kg^{-1} (soit moins du tiers de celle du plasma). Au total, le transport progressif du sodium et du chlorure du liquide tubulaire vers l'interstitium entraîne l'établissement d'un gradient osmotique longitudinal dans la médullaire. La disposition à contre-courant de l'anse de Henlé multiplie ainsi un gradient osmotique transépithélial relativement petit en un grand gradient longitudinal.

L'urée est concentrée dans l'interstitium médullaire par un processus passif

Une analyse montre que la pression osmotique du liquide interstitiel de la médullaire interne (qui peut varier de 1 200 à 1 400 mOsmol.kg^{-1}) est presque également attribuable au chlorure de sodium et à l'urée. (L'osmolalité du liquide tubulaire est toutefois principalement due au sodium et au chlorure.) Comme d'autres petits solutés, l'urée est filtrée librement au niveau du glomérule et une fraction significative de la charge filtrée est réabsorbée passivement avec son équivalent osmotique d'eau dans le tubule proximal. Lorsque le liquide tubulaire atteint l'anse de Henlé, la concentration en urée reste essentiellement la même que celle du plasma, mais au moment où le liquide atteint la courbure en épingle à cheveux, l'urée contribue à environ 200 mOsmol.kg^{-1}. Cette augmentation de la concentration d'urée est due à la sécrétion passive d'urée à partir de l'interstitium médullaire.

Dans la branche ascendante large, le transport du sodium et du chlorure se produit sans mouvement d'eau, de sorte que le liquide dans le tubule distal est hypotonique par rapport au plasma. Lorsque l'urine est concentrée sous l'action de l'ADH sur les canaux collecteurs corticaux, l'osmolalité dans cette partie du néphron peut atteindre celle du plasma (290 mOsmol.kg^{-1}). Cependant, contrairement au liquide entrant dans le néphron, les ions sodium et chlorure contribuent beaucoup moins à l'osmolalité que l'urée car les puissants mécanismes de réabsorption de la branche ascendante large et du tubule distal ont éliminé la plupart des ions sodium et chlorure.

Au fur et à mesure que le liquide s'écoule dans la médullaire interne, une plus grande quantité d'eau est réabsorbée dans les canaux collecteurs sous l'influence de l'ADH et la concentration d'urine dans les canaux collecteurs de la médullaire interne dépasse celle de l'interstitium. Ainsi, l'urée est concentrée par la soustraction d'eau. Lorsque la concentration d'urée dans l'urine est élevée, son passage de l'urine vers l'interstitium médullaire est favorisé, comme le montre la figure 39.27. De plus, dans la médullaire interne, l'ADH augmente non seulement la perméabilité des canaux collecteurs à l'eau, mais également leur perméabilité à l'urée. Cette adaptation optimise la conservation de l'urée osmotiquement active en cas de déshydratation et minimise sa perte par

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

l'interstitium quand la diurèse est augmentée. Cette adaptation présente un autre avantage : bien que l'urée soit le principal produit final du métabolisme de l'azote, elle peut être excrétée en grande quantité sans grandes quantités d'eau. Cette situation se produit parce que l'urée est en équilibre osmotique de part et d'autre de la paroi des canaux collecteurs lorsque l'urine est concentrée.

Les vasa recta apportent le sang à la médullaire sans épuiser le gradient osmotique

Comme décrit dans le paragraphe 39.2, la médullaire rénale reçoit son apport sanguin par les vasa recta. Le débit sanguin y est beaucoup moins important que dans le cortex rénal, mais il est suffisant pour fournir au tissu médullaire des nutriments et de l'oxygène. Les vasa recta jouent un autre rôle important : elles agissent pour maintenir le gradient osmotique de la médullaire tout en éliminant les ions et l'eau qui doivent être réabsorbés. Puisque les vasa recta proviennent des artérioles efférentes des glomérules juxtamédullaires, le sang y est isotonique avec le plasma normal (280 à 290 mOsmol.kg^{-1}). Comme pour la branche descendante de l'anse de Henlé, les parois des vasa recta sont perméables aux sels et à l'eau, de sorte que le sang qu'elles contiennent augmente progressivement d'osmolalité en pénétrant dans la médullaire interne en gagnant du sel et en perdant de l'eau (voir figure 39.27). Quand il atteint les parties les plus profondes de la médullaire, le sang a une osmolalité égale à celle de l'interstitium environnant. Au fur et à mesure que le sang revient vers le cortex, la séquence inverse se produit et le sang sortant des vasa recta n'est que légèrement hyperosmotique par rapport au plasma normal. La disposition à contre-courant des vasa recta et leur débit sanguin relativement faible contribuent ainsi à maintenir l'osmolalité de la médullaire rénale. Au cours de son passage à travers la médullaire, le sang a éliminé l'excès de sel et d'eau ajoutés par les processus de transport survenus dans les régions les plus profondes de la moelle.

L'hormone antidiurétique (ADH) contrôle l'absorption de l'eau des canaux collecteurs

L'absorption des ions par la branche ascendante de l'anse de Henlé rend le liquide tubulaire hypotonique à mesure qu'il s'approche du tubule distal. Pendant leur passage dans le premier tiers du tubule distal, le sodium, le potassium et le chlorure continuent à être réabsorbés de la lumière vers l'interstitium. De plus, l'épithélium tubulaire est encore relativement imperméable à l'eau, de sorte que le liquide tubulaire devient progressivement plus dilué. Quand le liquide atteint le dernier tiers du tubule distal, il existe un gradient osmotique important en faveur de la réabsorption de l'eau. Cette partie du tubule distal et les canaux collecteurs sont tous deux imperméables à l'eau, à moins que l'ADH (vasopressine) ne soit présente. Cette hormone est sécrétée par l'hypophyse postérieure en réponse à une augmentation de l'osmolalité plasmatique. Sa sécrétion est régulée par des capteurs appelés **osmorécepteurs** situés dans l'hypothalamus, à proximité des noyaux supra-optiques et paraventriculaires qui produisent l'hormone et la transportent vers l'hypophyse postérieure (voir chapitre 21). Lorsque l'osmolalité plasmatique est inférieure à 290 mOsmol.kg^{-1}, la sécrétion d'ADH par l'hypophyse postérieure est très faible et les niveaux plasmatiques sont inférieurs à 1 pg. ml^{-1}. Une augmentation de l'osmolalité plasmatique d'à peine 3 mOsmol.kg^{-1} suffit à stimuler la sécrétion d'ADH et le degré de stimulation dépend de l'augmentation de l'osmolalité au-dessus du seuil d'environ 290 mOsmol.kg^{-1} (figure 39.28). Ce contrôle osmotique de la sécrétion d'ADH est essentiel à la régulation de l'osmolalité plasmatique. La sécrétion d'ADH est inhibée par l'hormone atriale natriurétique et certaines substances telles que l'éthanol.

L'ADH augmente la perméabilité à l'eau du dernier tiers du tubule distal et de l'ensemble du canal collecteur. Le résultat est un mouvement d'eau le long de son gradient osmotique vers les cellules tubulaires et de là dans le liquide interstitiel et le plasma. Ce mouvement d'eau est indépendant de l'absorption de soluté et entraîne donc une augmentation de l'osmolalité urinaire et une diminution de l'osmolalité plasmatique directement liée à la quantité d'eau réabsorbée. Par conséquent, lorsque l'organisme présente un excès d'eau et que l'osmolalité plasmatique est inférieure à 285 mOsmol.kg^{-1}, la sécrétion d'ADH est supprimée. Dans ces conditions, l'eau ne sera pas réabsorbée lors de son passage dans les canaux collecteurs, de sorte qu'un volume important d'urine diluée sera produit (donnant lieu à une **diurèse** augmentée). En revanche, la sécrétion d'ADH est stimulée lors d'une déshydratation car l'osmolalité plasmatique est supérieure à 285 mOsmol.kg^{-1}. L'ADH sécrétée agit sur les canaux collecteurs pour augmenter leur perméabilité à l'eau et un plus petit volume d'urine plus concentrée est produit.

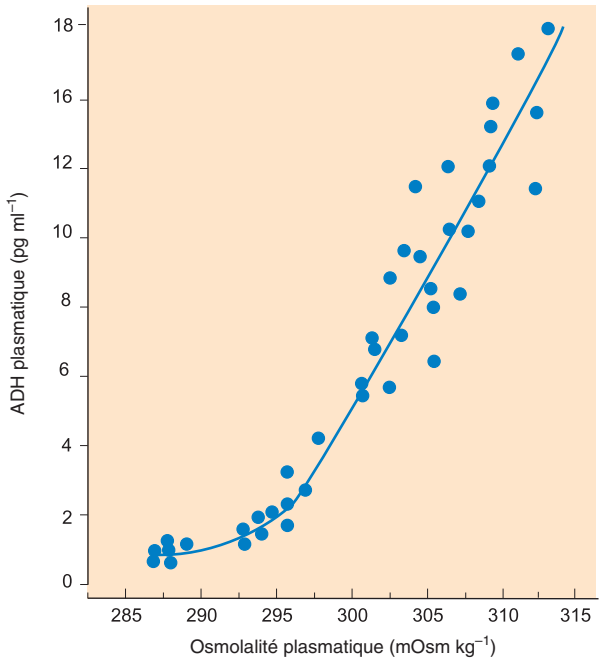


Figure 39.28 Relation entre l'osmolalité plasmatique et l'ADH plasmatique. (D'après les données de R.W. Schrier et al. (1979) *Am J Physiol* 236, F32l–F332.)

Seulement environ 10 à 15 % de la charge totale d'eau filtrée sont soumis au contrôle par l'ADH, le reste ayant été réabsorbé le long du néphron avec les sels et autres solutés. Si l'hypophyse postérieure est incapable de sécréter de l'ADH ou si les canaux collecteurs sont incapables d'y répondre, un grand volume d'urine diluée est produit (**polyurie**). Plus de 15 litres d'urine peuvent être excrétés par jour, qui doivent être compensés par une consommation d'eau accrue si l'on veut éviter une déshydratation mettant la vie en danger. Cette pathologie est appelée diabète insipide (voir paragraphe 21.8).

Noter que l'osmolalité du liquide extracellulaire est régulée indépendamment de son volume, qui est déterminé par le sodium corporel total. L'interrelation entre le maintien de l'osmolalité et l'équilibre sodique sera abordée au chapitre 40.

L'ADH contrôle l'insertion de canaux à l'eau dans la membrane apicale des cellules P des canaux collecteurs

Comment l'ADH régule-t-elle la perméabilité des canaux collecteurs à l'eau ? Il semble maintenant que l'ADH circulant dans le sang se lie aux récepteurs de la surface basolatérale des cellules P des canaux collecteurs. Ces récepteurs sont couplés à l'adénylate cyclase, et l'augmentation de l'AMP cyclique qui en résulte active la protéine kinase A. La protéine kinase A initie alors la fusion de vésicules contenant des canaux à l'eau (**aquaporines**) avec la membrane apicale. Lorsque les niveaux d'ADH diminuent, une partie de la membrane apicale est endocytée et les canaux à l'eau sont réintroduits dans les cellules en attendant d'être recyclés. La perméabilité de la membrane apicale des cellules P à l'eau est donc contrôlée par l'insertion et le retrait de canaux à l'eau spécifiques, comme le montre la figure 39.29. L'eau qui pénètre dans la cellule à travers la membrane apicale passe librement dans l'espace intercellulaire latéral, d'où elle pénètre dans le plasma. On pense que des mécanismes similaires contrôlent la perméabilité de la membrane à l'urée, qui traverse les membranes cellulaires via des transporteurs d'urée spécifiques.

Clairance de l'« eau libre »

Selon le bilan hydrique du corps, les reins excrètent de l'urine hypertonique ou hypotonique par rapport au plasma. L'aptitude des reins à excréter une urine concentrée ou diluée est parfois exprimée par le concept insatisfaisant de la clairance de l'eau libre. C'est la quantité d'eau pure qui doit être ajoutée ou soustraite à l'urine pour la rendre isotonique au plasma. Elle n'est donc pas calculée de la même manière que la clairance d'autres substances, mais comme suit :

$$CH_2O = \dot{V} - C_{osm}$$

où CH_2O est la clairance de l'eau libre, le débit urinaire, et C_{osm} la clairance osmolaire qui, à partir de la définition classique de la clairance, est donnée par l'équation suivante :

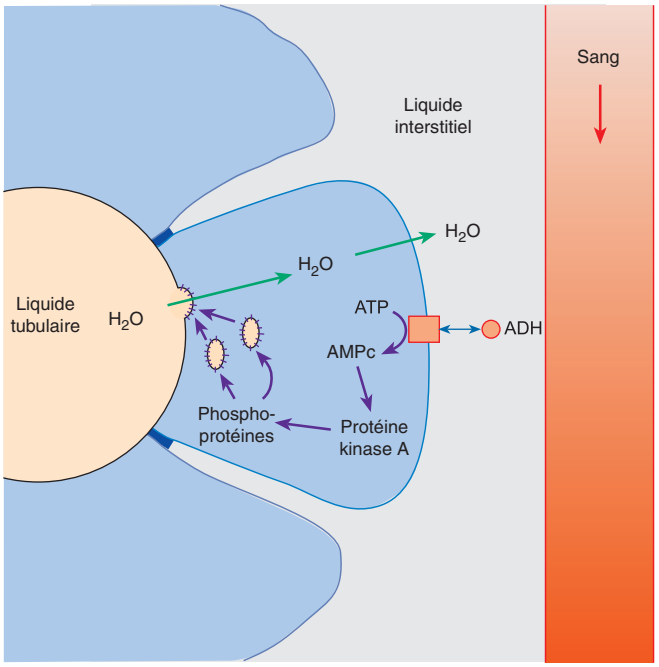


Figure 39.29 Contrôle de l'absorption d'eau par l'ADH dans le tubule distal et le canal collecteur. Lorsque l'ADH active les récepteurs V_2 sur la surface basolatérale des cellules tubulaires, elle active une adénylate cyclase, ce qui entraîne une augmentation de l'AMPc intracellulaire. L'AMPc active la protéine kinase A, ce qui conduit à la fusion de vésicules contenant des aquaporines avec la membrane apicale. Il en résulte une augmentation de la capacité de réabsorption d'eau.

Supposons que les reins excrètent de l'urine avec une osmolalité de 120 mOsmol.kg^{-1} à raison de 5 ml.min^{-1} et que l'osmolalité plasmatique est de 285 mOsmol.kg^{-1}.

$$CH_2O = 5 - (120 \times 5/285) = 5 - 2{,}1 = 2{,}9 \text{ ml.min}^{-1}$$

Ainsi, la clairance de l'eau libre est de 2,9 ml.min^{-1} (c'est-à-dire que les reins excrètent 2,9 ml.min^{-1} d'eau de plus que nécessaire pour maintenir l'urine iso-osmotique au plasma).

Si l'osmolalité urinaire est de 450 mOsmol.kg^{-1} et le débit urinaire de 1 ml.min^{-1} :

$$CH_2O = 1 - (450 \times 1/285) = -0{,}6 \text{ ml.min}^{-1}$$

Dans ce cas, 0,6 ml.min^{-1} d'eau est excrété en moins que nécessaire pour maintenir l'urine iso-osmotique au plasma. À partir de ces calculs, il est évident que, si de l'urine hypotonique est excrétée, les reins ont une clairance d'eau libre positive. Si l'urine est hypertonique, la clairance de l'eau libre est négative. Lorsque la clairance de l'eau libre est nulle, l'urine est iso-osmotique au plasma.

Dans les reins, l'« eau libre » est générée par l'absorption de sels dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé et dans le tubule distal. Elle représente donc le degré de dilution du liquide dans les tubules distaux par rapport au plasma. La quantité d'eau libre excrétée dépendra, bien sûr, du niveau d'ADH dans le sang, tel que discuté ci-dessus.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Résumé

L'osmolalité de la médullaire rénale est largement liée aux fortes concentrations d'ions sodium, d'ions chlorure et d'urée présents dans le liquide de l'interstitium médullaire. Le gradient osmotique découle de la disposition à contre-courant de l'anse de Henlé et du transport actif de sodium et de chlorure de la lumière de la branche ascendante vers l'interstitium médullaire. Cela est accentué par le mouvement passif de l'urée du liquide tubulaire vers l'interstitium médullaire sous le contrôle de l'ADH.

Le transport actif des ions sodium et chlorure par les branches ascendantes fines et larges de l'anse de Henlé et par la partie initiale du tubule distal entraîne une dilution du liquide tubulaire. Le niveau circulant d'ADH contrôle la réabsorption ultérieure de l'eau par les canaux collecteurs. Lorsque la charge en eau est importante, peu d'ADH est sécrétée et une abondante urine diluée est produite. Dans ces conditions, la clairance de l'eau libre est positive. En cas de déshydratation, la sécrétion d'ADH est augmentée et les canaux collecteurs réabsorbent de l'eau de sorte qu'un petit volume d'urine concentrée est produit. La clairance de l'eau libre est alors négative.

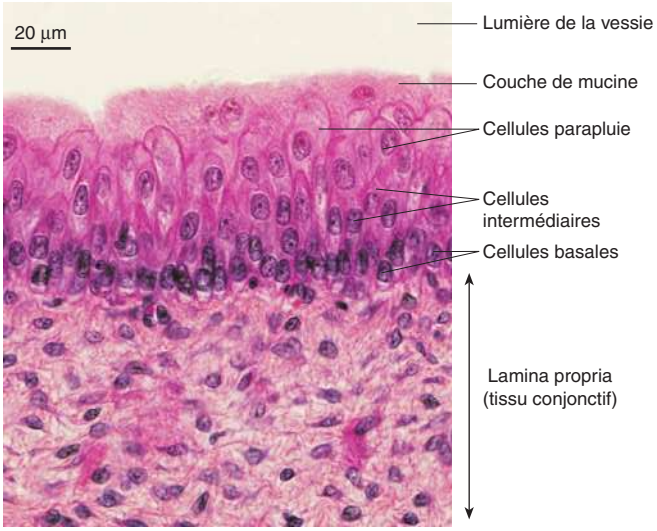


Figure 39.30 Apparence de l'épithélium de la vessie (urothélium) dans son état non étiré. Ce type d'épithélium est également appelé épithélium de transition. La membrane cellulaire apicale des cellules en forme de parapluie est plus dense et apparaît plus épaisse que celle des autres cellules. Cela reflète la présence de protéines d'uroplakine, qui sont assemblées en plaques étendues qui couvrent la majeure partie de la surface exposée à l'urine. On pense que la couche superficielle de mucine prévient l'infection bactérienne de l'urothélium et des tissus sous-jacents.

39.9 Collecte et émission de l'urine

Les calices rénaux, les uretères, la vessie et l'urètre forment les voies urinaires dont la fonction est de collecter l'urine formée par les reins et de la stocker jusqu'à ce que la vessie se vide. Les voies urinaires sont recouvertes d'un épithélium de transition spécialisé, l'**urothélium**, constitué d'une couche de 3 à 5 cellules d'épaisseur reposant sur une membrane basale (figure 39.30). Les cellules basales semblent être les cellules précurseurs des couches cellulaires sus-jacentes. La couche apicale est constituée de grandes cellules spécialisées appelées cellules parapluies, reliées entre elles par des jonctions serrées. Leurs membranes apicales contiennent des protéines d'uroplakine, qui forment des plaques imperméables étendues qui couvrent 80 à 90 % de la surface. La couche de polysaccharide recouvrant la surface agit comme une défense contre les infections. La faible perméabilité de la surface apicale des cellules parapluie associée aux jonctions serrées entre les cellules rend l'urothélium relativement imperméable à l'eau et aux solutés, protégeant les couches cellulaires sous-jacentes des effets potentiellement néfastes de l'urine (hypotonique ou hypertonique suivant l'état de l'équilibre hydrique). L'intégrité de l'urothélium est préservée même lorsque celui-ci est complètement étiré pour accueillir une vessie pleine. Bien que les mammifères, y compris l'homme, puissent transporter du sodium à travers la surface apicale de l'urothélium, la composition de l'urine n'est pas modifiée de manière significative lors de son passage dans les voies urinaires inférieures.

L'urine passe du rein à la vessie grâce à l'action péristaltique du muscle présent dans la paroi des uretères

Les uretères sont des tubes d'environ 30 cm de long, constitués d'une couche épithéliale entourée de faisceaux circulaires et longitudinaux de muscle lisse. De plus, certaines fibres musculaires sont disposées en spirale autour de l'uretère. Lorsque les calices rénaux et les régions supérieures des uretères se distendent en raison de l'accumulation d'urine, des contractions péristaltiques se produisent dans les uretères qui propulsent l'urine vers la vessie. Ces contractions sont presque certainement d'origine myogénique et elles sont suffisamment puissantes pour propulser l'urine vers la vessie contre des pressions de 6 à 13 kPa (50 à 100 mmHg). Elles se produisent normalement à des intervalles de 10 secondes à une minute, mais leur fréquence peut être modifiée par l'activité des nerfs pelviens. Les uretères passent de 2 à 3 cm obliquement à travers la paroi de la vessie dans une région appelée **trigone** avant de se vider dans la vessie juste au-dessus du col. Cette disposition ferme les extrémités des uretères lorsque la pression dans la vessie dépasse celle de l'uretère, empêchant ainsi le reflux de l'urine.

La vessie elle-même se compose de deux parties principales : le **corps** ou **fundus**, qui sert à recueillir l'urine, et le col de la vessie ou l'urètre postérieur, qui mesure 2 à 3 cm de longueur. La vessie est bordée par une couche muqueuse qui forme de nombreux plis (rugae) lorsque la vessie est vide. La paroi de la vessie se compose d'une couche interne d'urothélium recouvrant la lamina propria et de trois couches de muscle lisse entourées d'une couche de tissu conjonctif, l'adventice (figure 39.31). Le muscle est du type unitaire et est appelé le **muscle détrusor**. La paroi du col de la vessie consiste en une proportion plus élevée de tissu élastique entrelacé avec le détrusor. La tension dans la paroi du col de la vessie maintient cette partie de la vessie vide d'urine pendant le remplissage normal, de sorte que l'urètre postérieur se comporte comme un sphincter interne. L'urètre traverse le diaphragme urogénital, qui

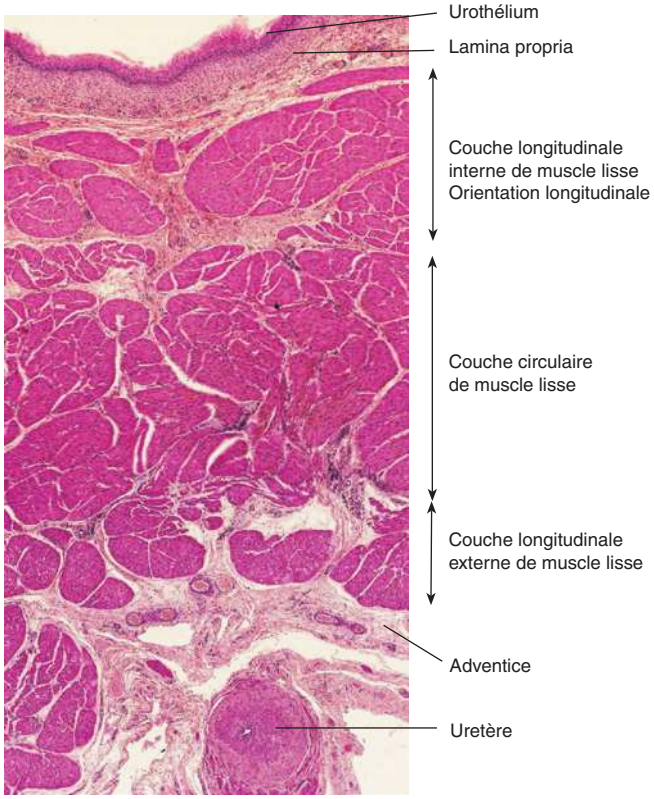


Figure 39.31 Vue de faible puissance de la paroi de la vessie près du col de la vessie. On peut observer les trois couches de muscle lisse, bien que leurs limites ne soient pas clairement définies. L'urothélium (en haut) repose sur une couche de tissu conjonctif dense, la lamina propria, située immédiatement au-dessus de la couche la plus interne de muscle lisse. Une couche épaisse de muscle lisse circulaire se trouve entre les couches interne et externe du muscle lisse longitudinal. Dans cette coupe, l'adventice extérieure est contiguë à un uretère à l'approche de la paroi de la vessie.

contient une couche de muscle strié appelée sphincter externe, qui est contrôlée volontairement par les nerfs pudendaux (anciennement appelés nerfs honteux).

Le réflexe mictionnel est responsable de l'élimination de l'urine

Lorsque la vessie se remplit, elle se distend et le muscle détrusor se tend et se contracte. Ce tonus basal génère une pression dans la vessie (**pression intravésicale**) d'environ 200 Pa (2,0 cmH_2O ; figure 39.32). Un remplissage supplémentaire entraîne un faible changement de pression jusqu'à ce que le volume de la vessie atteigne 150 à 250 ml, lorsque l'on ressent la première envie. Une augmentation supplémentaire de volume entraîne une augmentation de la pression intravésicale jusqu'à ce que, à environ 300 à 350 ml, la pression commence à augmenter rapidement, à mesure que davantage d'urine s'accumule dans la vessie, étirant davantage sa paroi. À ces volumes, la vessie subit des contractions périodiques réflexes et il devient urgent d'uriner. Le processus par lequel la vessie se vide normalement est appelé la **miction**. C'est un réflexe contrôlé par les segments sacrés de la moelle épinière.

L'innervation des voies urinaires inférieures est illustrée sous forme schématique à la figure 39.33. Les uretères, la vessie et les sphincters internes ont des récepteurs à l'étirement dans leurs parois. Les informations afférentes provenant de ces récepteurs sont transportées dans les fibres viscérales afférentes des nerfs pelviens jusqu'à la moelle épinière et au tronc cérébral. Les fibres motrices qui contrôlent le fonctionnement de la vessie proviennent des deux parties du système nerveux autonome. Les fibres parasympathiques provenant du segment sacré (S2 et S3) innervent la vessie et le sphincter interne via les nerfs pelviens. Les fibres parasympathiques contrôlent également le sphincter externe (via les nerfs pudendaux), tandis que les fibres postganglionnaires sympathiques dérivées principalement du segment vertébral L2 courent dans le nerf hypogastrique pour innerver la

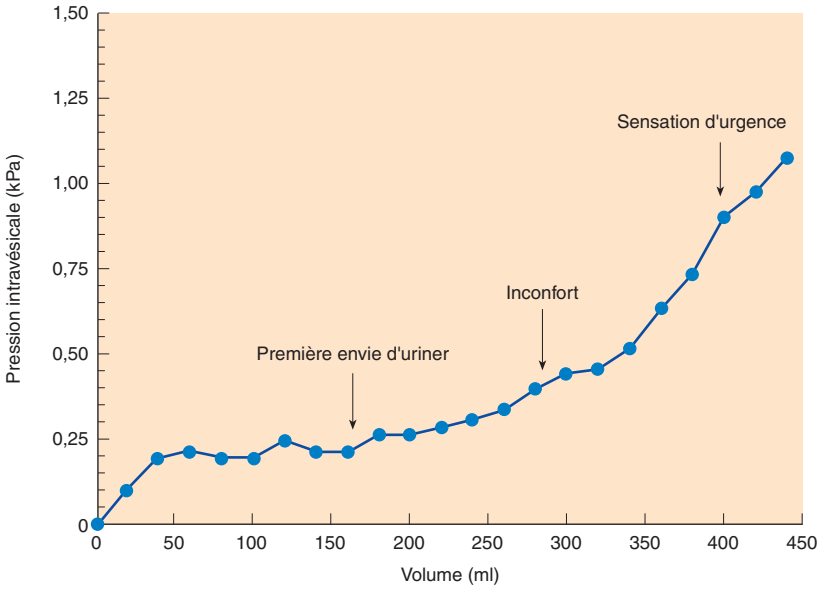


Figure 39.32 Relation pression-volume pour une vessie humaine normale. Noter qu'après la phase initiale de remplissage, le volume augmente de 3 à 4 fois avec une faible augmentation de la pression intravésicale. À mesure que le volume augmente, la pression augmente de plus en plus rapidement. Noter que la capacité de la vessie est liée à la taille du corps et peut être beaucoup plus grande que celle indiquée sur cette figure. (D'après les données de la fig. 1 de F.A. Simeone, R.S. Lampson (1937) *Ann Surg* 106, 413–22.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

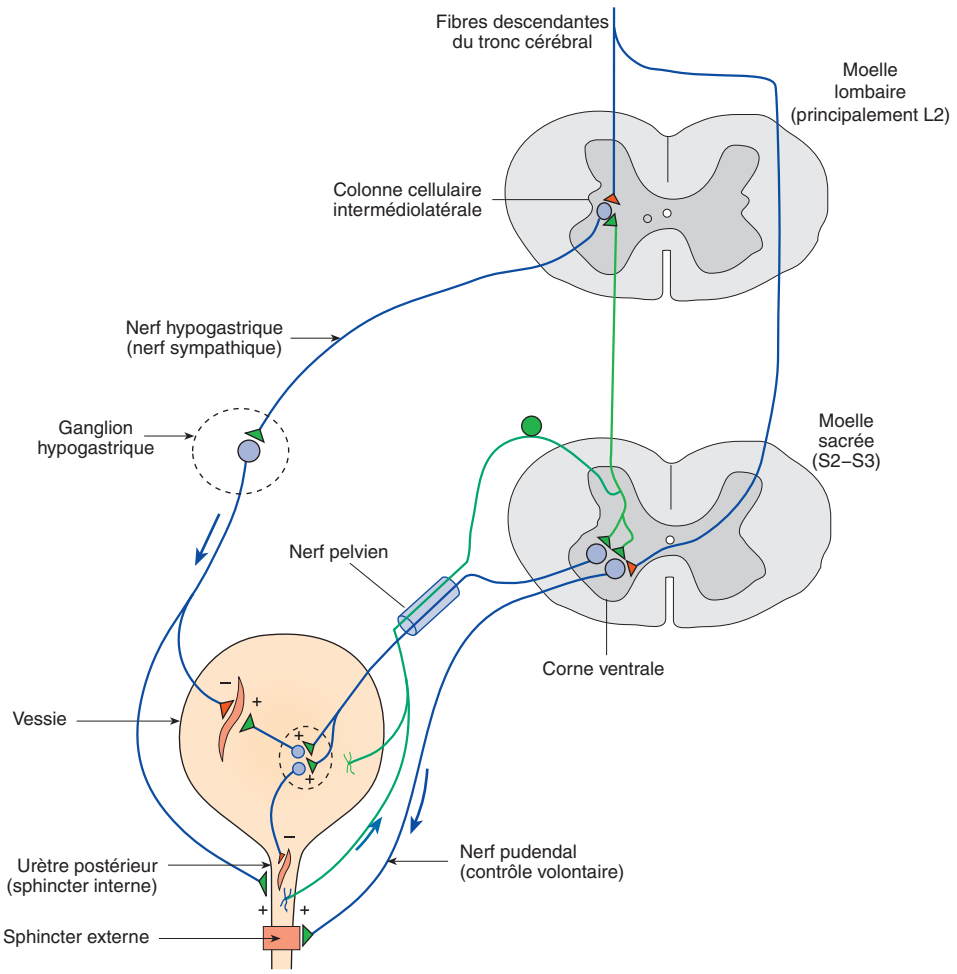


Figure 39.33 Principales voies nerveuses contrôlant la miction. La miction est inhibée par l'activité des nerfs hypogastriques (sympathiques) et des nerfs pudendaux. Elle est facilitée par l'activité dans les nerfs pelviens (parasympathiques).

vessie et l'urètre postérieur. Les fibres sympathiques inhibent la miction en diminuant l'excitabilité du muscle détrusor tout en excitant le muscle du sphincter interne. Les fibres parasympathiques déclenchent la miction en excitant le muscle détrusor et en inhibant l'activité du muscle lisse du sphincter interne.

Lors du stockage de l'urine, la distension progressive de la vessie stimule les fibres nerveuses afférentes des nerfs pelviens. À basse pression, cette stimulation active les fibres sympathiques du nerf hypogastrique qui provoquent la constriction du muscle lisse du sphincter interne (urètre postérieur). Le sphincter externe est maintenu fermé par l'activité des nerfs pudendaux. Ces réponses sont des « réflexes de garde » qui favorisent la continence. Au fur et à mesure que la pression intravésicale augmente, l'activité accrue dans les fibres afférentes de la paroi de la vessie active les neurones du tronc cérébral qui envoient des influx à la moelle épinière afin d'inhiber les réflexes de garde et d'éviter la miction.

Quand la pression intravésicale dépasse 0,3 kPa environ, les récepteurs à l'étirement de la paroi de la vessie déclenchent des contractions périodiques réflexes du détrusor, appelées **contractions mictionnelles**. Ces contractions impliquent l'ensemble du muscle détrusor et augmentent la pression intravésicale par rétroaction positive et déclenchent ainsi l'envie d'uriner. Néanmoins, la miction ne se produira pas à moins que les muscles entourant l'urètre ne se relâchent. Si la miction ne se produit pas, le réflexe mictionnel est supprimé et la pression intravésicale diminue. Le cycle se répète après un intervalle de quelques minutes. Si le réflexe de miction réussit à surmonter la tension dans la paroi de l'urètre postérieur, un autre réflexe d'étirement est activé, qui inhibe le sphincter externe pour permettre la miction. Pendant la miction, l'activité des fibres parasympathiques stimule le muscle détrusor et relâche les sphincters interne et externe.

Normalement, la miction est un acte volontaire contrôlé par les influx corticospinaux envoyés dans la région lombrosacrée de la moelle épinière et les réflexes spinaux de base sont inhibés par les influx du tronc cérébral. Pendant la miction, cependant, ces réflexes sont facilités. La contraction des muscles abdominaux, qui augmente la pression intra-abdominale, et la relaxation des muscles du diaphragme urogénital, qui permettent la dilatation de l'urètre, facilitent la miction. Une fois la miction réalisée, la vessie est presque entièrement vide, il ne reste que quelques millilitres d'urine.

L'incontinence urinaire est un problème fréquent chez les personnes âgées. Il y a de nombreuses raisons possibles à cela, mais la plus commune est que les muscles qui contrôlent la libération d'urine de la vessie sont affaiblis. Chez les hommes, une hypertro-

phie de la prostate peut entraîner une miction fréquente avec un débit insuffisant, une affection observée chez les trois quarts des hommes de plus de 55 ans.

La section de la moelle épinière entraîne une perte de contrôle de la vessie

Dans la période qui suit immédiatement une section de la moelle épinière au-dessus des segments sacrés (par exemple par une blessure par écrasement de la colonne vertébrale dans la région thoracique), il se produit une suppression complète du réflexe mictionnel. Cette inhibition est due à un choc spinal et à la perte du contrôle descendant. Sur le plan clinique, la première priorité consiste à prévenir les dommages causés à la paroi de la vessie par une distension excessive. Cela est réalisé en drainant la vessie à l'aide d'un cathéter. Au fil du temps, les réflexes vésicaux reviennent progressivement. Malgré cette récupération, ces patients n'ont aucun contrôle sur le moment où ils urinent et la miction se déclenche lorsque la pression dans la vessie atteint un niveau seuil. Ce phénomène est appelé **vessie automatique**. Dans cette situation, l'urine ne coule pas constamment de l'urètre mais est périodiquement éliminée comme chez un sujet normal. Une situation similaire existe chez les nourrissons avant qu'ils aient appris le contrôle volontaire.

Si la moelle épinière est partiellement écrasée, les fibres qui inhibent normalement le réflexe mictionnel peuvent être endommagées alors que celles qui la facilitent peuvent rester intactes. Dans cette situation, le réflexe de miction est facilité et de petits volumes d'urine sont fréquemment éliminés de manière incontrôlée. Cela est appelé **vessie neurogène non inhibée**.

Certaines lésions par écrasement et compression des racines dorsales de la région sacrée de la moelle épinière peuvent entraîner la perte de fibres nerveuses afférentes de la vessie. Si cela se produit, les informations provenant des récepteurs d'étirement de la paroi de la vessie n'atteignent pas la moelle épinière et le tonus normal du détrusor est perdu. De plus, le réflexe de miction est aboli même si les fibres efférentes peuvent être intactes. Cela donne lieu à une affection appelée **vessie atone**, dans laquelle la vessie ne peut se contracter par des mécanismes volontaires ou réflexes. Au lieu de cela, elle se remplit à pleine capacité et l'urine est éliminée en continu par l'urètre.

Résumé

L'urine est transportée des reins à la vessie par l'action péristaltique du muscle présent dans la paroi des uretères. La pression intravésicale augmente très lentement au début jusqu'à ce que 200 à 300 ml d'urine se soient accumulés. Par la suite, la pression intravésicale augmente de façon plus rapide. Cette élévation de pression est associée à une sensation de plénitude et, lorsque la pression intravésicale atteint environ 250 Pa, les récepteurs à l'étirement de la paroi de la vessie provoquent des contractions du muscle détrusor de la paroi de la vessie, appelées contractions mictionnelles. Si les contractions mictionnelles parviennent à surmonter la résistance de l'urètre postérieur, le réflexe de miction est facilité et une miction se produit. Au cours d'une miction normale, se produit une relaxation volontaire du sphincter externe.

39.10 Modifications de la fonction rénale avec l'âge et insuffisance rénale

Le système rénal subit avec l'âge des changements significatifs qui peuvent avoir des conséquences importantes sur la capacité des reins d'excréter les métabolites des médicaments. Lorsque les vaisseaux alimentant les néphrons présentent de l'athérosclérose et se rétrécissent, des parties du rein peuvent subir une chute du débit sanguin ou même une ischémie complète. Cela se traduit par une baisse correspondante du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui, à l'âge de 80 ans, peut n'atteindre que 50 % de sa valeur à l'âge de 30 ans. Même à 45 ans, le DFG est à moins de 90 % de sa valeur de jeune adulte (figure 39.34). La principale conséquence de ces altérations est une capacité réduite de répondre aux défis de l'homéostasie, par exemple une charge augmentée ou diminuée en sodium. Cela peut également compromettre la capacité de répondre à une surcharge acide ou alcaline, de sorte que l'équilibre acidobasique peut être perturbé. Il peut être nécessaire de modifier la posologie de certains médicaments pour compenser la réduction de la clairance rénale de ces médicaments ou de leurs métabolites.

L'insuffisance rénale survient lorsque la fonction des reins est tellement altérée qu'ils sont incapables de maintenir la composition du plasma dans des limites normales. Presque tous les

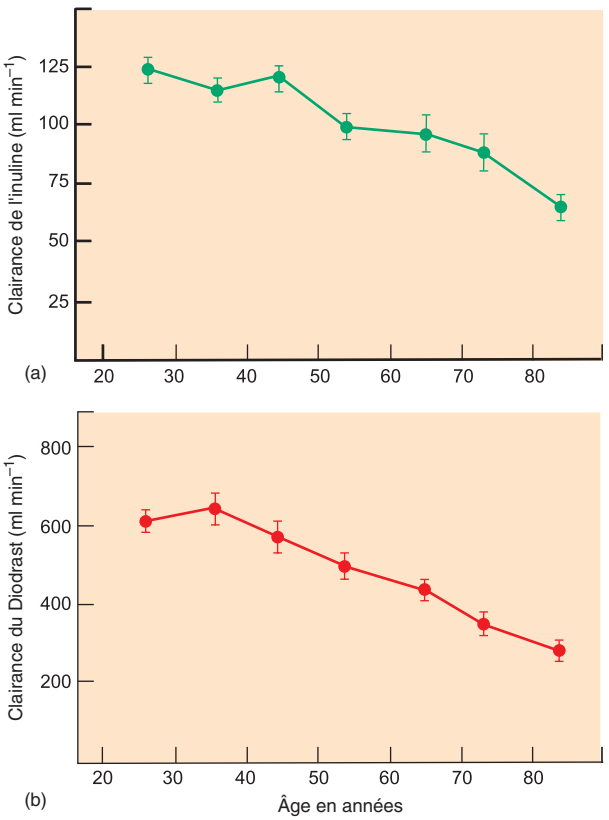


Figure 39.34 Modifications liées à l'âge du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire. Le débit sanguin rénal a été estimé à partir de la clairance du Diodrast. (D'après les données de la fig. 1 de D.F. Davies, N.W. Shock (1950). *J Clin Invest* 29, 496–507.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

facteurs qui altèrent sérieusement la fonction rénale peuvent provoquer une insuffisance rénale. D'une manière générale, l'insuffisance rénale peut se développer rapidement (**insuffisance rénale aiguë**) ou se développer sur une période prolongée en raison d'une perte significative de tissu fonctionnel (**insuffisance rénale chronique**). L'insuffisance rénale aiguë peut être causée par une glomérulonéphrite (inflammation du glomérule résultant de réactions immunitaires à une infection), une ischémie rénale ou des poisons néphrotoxiques tels que les ions mercuriques (Hg^{2+}). Le premier signe d'insuffisance rénale aiguë est une réduction marquée de la production d'urine. L'insuffisance rénale chronique se produit lorsque la proportion de néphrons endommagés est si élevée que les reins sont incapables d'exercer leurs fonctions normales. Cela se produit généralement lorsque le DFG est inférieur à environ 25 $ml.min^{-1}$. (Chez les jeunes adultes en bonne santé, il est normalement d'environ 120 $ml.min^{-1}$.)

Dans la **glomérulonéphrite**, l'inflammation des glomérules entraîne leur occlusion et une diminution du DFG. En conséquence, les mécanismes de transport normaux du tube contourné proximal peuvent absorber une proportion plus élevée de Na^+ filtré, ce qui se traduit par une faible concentration de Na^+ dans le liquide atteignant la macula densa. Par conséquent, la sécrétion de rénine augmente et les concentrations plasmatiques d'angiotensine II augmentent. À son tour, cela entraîne une augmentation de la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénal et une plus grande absorption de Na^+ par le tubule distal. Comme le Na^+ absorbé est accompagné de son équivalent isotonique d'eau, se développent une rétention hydrique et un œdème. Cela peut être suivi d'un état d'hypertension qui persiste jusqu'à résolution de la maladie.

Outre la glomérulonéphrite, la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale aiguë est une chute soudaine du débit cardiaque résultant d'une insuffisance cardiaque ou d'une hémorragie. Cela provoque des ajustements circulatoires physiologiques abordés au chapitre 40. Se produit une vasoconstriction prononcée des artérioles afférentes résultant d'une activité sympathique accrue dans les nerfs rénaux et d'une augmentation des concentrations plasmatiques d'adrénaline et de vasopressine (ADH). Cette vasoconstriction prévaut sur la réponse autorégulatrice normale de la circulation rénale et le DFG chute fortement. Comme les artérioles afférentes sont rétrécies, la pression dans les capillaires péritubulaires est réduite et l'absorption du liquide tubulaire (qui est principalement isotonique) augmente. Cela conduit à une réduction de la concentration de Na^+ dans le liquide atteignant la macula densa du tubule distal. En réponse à cela, se produit une sécrétion accrue de rénine, entraînant une augmentation d'angiotensine II dans le plasma et une vasoconstriction supplémentaire. L'augmentation d'angiotensine II entraîne une augmentation de la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénal et une absorption supplémentaire de Na^+ dans le tubule distal. La diminution de la concentration de Na^+ dans le liquide du tubule distal a tendance à diminuer la sécrétion de H^+ et de K^+ dans le liquide tubulaire qui, en l'absence de correction, entraînera une acidose et une hyperkaliémie.

L'augmentation des concentrations plasmatiques d'ADH favorise une absorption supplémentaire d'eau dans les canaux collecteurs. En conséquence, les reins produisent un petit volume d'urine concentrée pauvre en Na^+. Cette réponse rénale aura tendance à corriger la chute du volume circulant efficace (voir chapitre 40). Une correction rapide du volume circulant efficace à ce stade restaurera la fonction normale des reins. Si l'insuffisance circulatoire n'est pas corrigée, une vasoconstriction sévère entraînera une ischémie tissulaire, la mort cellulaire et une nécrose tubulaire.

Une insuffisance rénale chronique se produit lorsque plus des trois quarts du tissu rénal fonctionnel sont perdus. En conséquence, le DFG chute considérablement et la concentration d'urée dans le sang augmente (urémie). L'altération de la fonction tubulaire entraîne une défaillance de la régulation ionique normale, une acidose et une accumulation de métabolites. À moins que des mesures correctives ne soient prises, l'accumulation de métabolites (en particulier de métabolites azotés provenant du catabolisme des protéines) et la perturbation de l'équilibre ionique normal conduisent à une dépression du système nerveux central, au coma et finalement à la mort. Dans l'insuffisance rénale chronique relativement légère, le contrôle diététique de l'apport en protéines et la supplémentation alimentaire par l'administration de vitamines et d'acides aminés essentiels peuvent suffire à maintenir le patient dans un état de santé raisonnable. Si le DFG tombe en dessous d'environ 5 $ml.min^{-1}$, une dialyse devient nécessaire. Un mode de vie plus ou moins normal est possible après une transplantation rénale.

Résumé

L'insuffisance rénale survient lorsque les reins sont incapables de réguler la composition du plasma. Elle peut être aiguë au début ou évoluer avec le temps (insuffisance rénale chronique). Dans les deux cas, la production d'urine est fortement réduite. Dans l'insuffisance rénale aiguë causée par la glomérulonéphrite, le système rénine-angiotensine est activé, ce qui entraîne une rétention hydrique. L'insuffisance rénale chronique survient lorsque plus des trois quarts du tissu rénal fonctionnel sont lésés. Cela conduit à une défaillance progressive de la régulation ionique normale et à une accumulation accrue d'urée et d'autres métabolites dans le plasma.

Liste des termes et concepts clés

Organisation anatomique des reins et des voies urinaires

- Les reins sont situés de part et d'autre de la colonne vertébrale sur la paroi postérieure de l'abdomen.
- Chaque rein est recouvert d'une capsule dure, fibreuse et non élastique.
- Les reins se composent d'un cortex externe, brun foncé, et d'une région interne pâle : la médullaire et le bassinet rénal.
- Les unités fonctionnelles des reins sont les néphrons.
- Chaque néphron consiste en un corpuscule rénal ou malpighien attaché à un long tubule contourné.
- Le corpuscule rénal est constitué d'une sphère invaginée (capsule de Bowman) qui enveloppe une grappe de capillaires appelée glomérule.
- Le tubule proximal provient directement de la capsule de Bowman. Le tubule proximal se connecte à la branche descendante de l'anse de Henlé.
- La branche descendante de l'anse de Henlé passe de la bordure interne du cortex rénal à la médullaire, où elle tourne et remonte vers le cortex.
- Le tubule distal provient du segment large de la branche ascendante de Henlé.
- Les tubules distaux d'un certain nombre de néphrons fusionnent via des tubules de liaison pour former des canaux collecteurs qui traversent le cortex et la médullaire pour se vider dans le bassinet.
- Les reins sont innervés par des fibres nerveuses sympathiques et parasympathiques.

Circulation rénale

- Les reins reçoivent un apport sanguin abondant provenant de l'aorte abdominale via les artères rénales.
- L'artère rénale pénètre dans le hile du rein et se divise pour former les artères interlobulaires. Celles-ci donnent ensuite naissance aux artères arquées, qui longent la médullaire externe.
- Les artères arquées donnent naissance à des artères radiales corticales qui alimentent les glomérules rénaux.
- Le sang sortant des glomérules rénaux passe dans les capillaires qui entourent les tubules rénaux (les capillaires péritubulaires).
- Le sang des capillaires péritubulaires du cortex rénal se draine d'abord dans les veines étoilées et de là dans les veines radiales corticales et les veines arquées.
- Au repos, le débit sanguin rénal total (c'est-à-dire le débit sanguin des deux reins) représente environ 25 % du débit cardiaque.
- Le débit sanguin rénal reste remarquablement constant malgré les variations de pression artérielle. Cette stabilité du flux sanguin rénal est due à des mécanismes intrinsèques aux reins et s'appelle une autorégulation.
- L'activation des nerfs sympathiques et la sécrétion de catécholamines entraînent une vasoconstriction des artérioles afférentes et réduisent ainsi le débit sanguin rénal.

Filtration et clairance

- Le néphron régule le milieu intérieur en filtrant d'abord le plasma, puis en réabsorbant ou sécrétant des substances du liquide tubulaire ou vers celui-ci.
- La barrière à la filtration des capillaires glomérulaires comprend les cellules endothéliales capillaires, une membrane basale et les podocytes des cellules épithéliales de la membrane capsulaire.
- La barrière à la filtration empêche les éléments cellulaires du sang d'entrer dans la capsule de Bowman.
- Elle limite également le mouvement des grosses molécules telles que les protéines plasmatiques tout en permettant la filtration libre de substances de faible poids moléculaire.
- La quantité de liquide passant dans la capsule de Bowman dépend de la pression nette de filtration, qui est déterminée par l'équilibre des forces hydrodynamiques agissant sur les capillaires glomérulaires.
- Le débit avec lequel les reins forment l'ultrafiltrat est appelé débit de filtration glomérulaire ou DFG (unité : ml par minute).
- La clairance rénale est définie comme le volume de plasma complètement épuré d'une substance donnée en une minute.
- La clairance de l'inuline ou de la créatinine est couramment utilisée pour estimer le DFG, qui est normalement de l'ordre de 120 $ml.min^{-1}$.
- Si la clairance d'une substance est inférieure au DFG, la substance n'est pas filtrée ou absorbée par les tubules rénaux.
- Si la clairance est supérieure au DFG, la substance est sécrétée par les tubules.

Absorption et sécrétion tubulaires

- Lorsque le filtrat passe le long du tubule proximal, la quasi-totalité des protéines, des acides aminés et du glucose contenus dans le liquide sont réabsorbés.
- L'absorption des acides aminés et du glucose est liée au gradient de sodium à travers la membrane apicale et la force motrice de leur absorption est la pompe à sodium de la membrane basolatérale.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- Presque tous les constituants organiques essentiels du liquide tubulaire sont absorbés dans la première moitié du tubule.
- Environ 80 % du bicarbonate filtré est également réabsorbé dans la première moitié du tubule proximal. En conséquence, l'absorption de sodium dans la seconde moitié du tubule proximal est principalement associée à celle du chlorure.
- En plus de réabsorber les solutés, le tubule proximal sécrète activement des anions et des cations organiques dans le liquide tubulaire. Comme pour l'absorption du glucose et des acides aminés, il s'agit de processus utilisant des transporteurs, chacun avec son propre transfert maximal.
- Le mouvement d'un équivalent osmotique d'eau accompagne l'absorption des solutés, de sorte que le liquide sortant du tubule proximal est isotonique au plasma.
- En volume, environ deux tiers du filtrat sont absorbés dans le tubule proximal.

Transport tubulaire dans l'anse de Henlé

- Environ 20 % du sodium, du chlorure et de l'eau filtrés sont réabsorbés dans l'anse de Henlé.
- Les ions sodium, potassium et chlorure sont transportés du liquide tubulaire par un symporteur situé dans les cellules de la branche ascendante large.
- Le calcium, le magnésium et d'autres cations sont absorbés par la voie paracellulaire.
- Contrairement au tubule proximal, le transport des ions par les cellules de la branche ascendante large ne s'accompagne pas d'un équivalent osmotique d'eau. En conséquence, alors que le liquide entrant dans la branche descendante de Henlé est isotonique avec le plasma, le liquide qui quitte l'anse est hypotonique.

Les tubules distaux régulent l'équilibre ionique de l'organisme

- La première partie du tubule distal poursuit la dilution du liquide tubulaire qui a commencé dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé.
- Dans la deuxième partie du tubule distal et dans le canal collecteur, l'épithélium est constitué de deux types de cellules : les cellules P (principales) et les cellules I (intercalées). Les cellules P absorbent le sodium et l'eau. Elles sécrètent également du potassium dans le liquide tubulaire. Les cellules I sécrètent des ions hydrogène et réabsorbent du bicarbonate.
- L'amplitude de l'absorption du sodium et de la sécrétion de potassium est largement régulée par l'hormone aldostérone, elle-même régulée par la sécrétion de l'enzyme rénine par les cellules juxtaglomérulaires des artérioles afférentes.
- Dans le tubule proximal, le mouvement transcellulaire du calcium ne représente environ qu'un tiers de l'absorption du calcium, alors que dans le tube distal, l'absorption du calcium se fait totalement par voie transcellulaire.
- L'absorption transcellulaire du calcium est provoquée par le flux passif le long de son gradient électrochimique vers les cellules tubulaires, couplé à une extrusion active du calcium à travers la membrane basolatérale.
- L'absorption de calcium est stimulée par l'hormone parathyroïdienne (PTH), ce qui diminue également la réabsorption du phosphate.

Les reins régulent l'osmolalité du plasma

- L'osmolalité de la médullaire rénale est largement due aux fortes concentrations d'ions sodium, d'ions chlorure et d'urée présents dans le liquide de l'interstitium médullaire.
- Le gradient osmotique résulte de l'agencement à contre-courant de l'anse de Henlé.
- Le transport actif du sodium et du chlorure de la lumière de la branche ascendante vers l'interstitium médullaire est renforcé par le mouvement passif de l'urée du liquide tubulaire vers l'interstitium médullaire sous le contrôle de l'ADH.
- Le transport actif des ions sodium et chlorure par les branches ascendantes fines et larges de l'anse de Henlé et par la partie initiale du tubule distal entraîne une dilution du liquide tubulaire.
- L'ADH est sécrétée lorsque l'osmolalité plasmatique dépasse environ 290 $mOsmol.kg^{-1}$ et contrôle la réabsorption ultérieure de l'eau par les canaux collecteurs.
- Lorsque la charge en eau est importante, peu d'ADH est sécrétée et une abondante urine diluée est produite. Dans ces conditions, la clairance de l'eau libre est positive.
- Lors d'une déshydratation, la sécrétion d'ADH est augmentée et les canaux collecteurs réabsorbent l'eau pour produire un petit volume d'urine concentrée. La clairance de l'eau libre est négative.

Collecte et émission de l'urine

- L'urine est transportée des reins à la vessie par l'action péristaltique du muscle dans la paroi des uretères.
- La pression intravésicale augmente très lentement au début jusqu'à ce que la vessie soit remplie aux deux tiers environ. Par la suite, la pression intravésicale augmente de façon plus rapide.
- Cette augmentation de pression est associée à une sensation de plénitude et, lorsque la pression intravésicale atteint environ 250 Pa, les récepteurs à l'étirement dans la paroi vésicale déclenchent des contractions du muscle détrusor présent dans la paroi.
- Quand ces contractions parviennent à surmonter la résistance de l'urètre postérieur, le réflexe mictionnel est facilité et la miction se produit.
- En cas de miction normale, il existe un relâchement volontaire du sphincter externe et la vessie se vide complètement.

Insuffisance rénale

- L'insuffisance rénale survient lorsque les reins sont incapables de réguler la composition du plasma.
- L'insuffisance rénale peut être aiguë au début ou évoluer avec le temps (insuffisance rénale chronique).
- Dans l'insuffisance rénale aiguë et chronique, se produit une réduction marquée de la production d'urine.
- L'insuffisance rénale chronique survient lorsque plus des trois quarts du tissu rénal fonctionnel sont perdus.
- En cas d'insuffisance rénale chronique, il y a une perte progressive de la régulation ionique normale et une augmentation de l'accumulation d'urée et d'autres métabolites dans le plasma.

Lectures recommandées

Ganong, W.F., 2012. Physiologie médicale, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.
Grahame-Smith, D.G., Aronson, J.K., 2002. Oxford textbook of clinical pharmacology and drug.therapy, 3rd edn. Oxford University Press, Oxford. Chapter 26.
Kanfer, A., 2014. Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques, 3e éd. Elsevier Masson, Paris.
Koeppen, B.M., Stanton, B.A., 2012. Renal physiology, 5th edn. Mosby, St Louis.
Silbernagl, S., 2017. Atlas de poche de physiologie, 5e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.
Thervet, E., et al., 2017. Traité de néphrologie. Médecine Sciences Publications, Paris.
Widmaier, E.P., 2013. Physiologie humaine Vander, 6e éd. Maloine, Paris.

Articles de revue

Birder, L., de Groat, W., Mills, I., Morrison, J., Thor, K., Drake, M., 2010. Neural control of the lower urinary tract : Peripheral and spinal mechanisms. Neurourology and Urodynamics **29**, 128–139.
Bröer, S., 2008. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiological Review **88**, 249–286.
Castrop, H., Höcherl, K., Kurtz, A., Schweda, F., Todorov, V., Wagner, C., 2010. Physiology of kidney renin. Physiological Review **90**, 607–673.
Gamba, G., Friedman, P.A., 2009. Thick ascending.limb : The Na + : K + : 2Cl − co-transporter, NKCC2, and the calcium-sensing.receptor, CaSR. Pflugers Archiv—European Journal of Physiology **458**, 61–76.
Hoenderop, J.G.J., Nilius, B., Bindels, R.J.M., 2005. Calcium absorption across epithelia. Physiological Review **85**, 373–422.
Layton, A.T., Layton, H.E., Dantzler, W.H., Pannabecker, T.L., 2009. The mammalian urine concentrating.mechanism : Hypotheses and uncertainties. Physiology **24**, 250–256.
Mandal, A.K., Mount, D.B., 2015. The molecular physiology of uric acid homeostasis. Annual Review of Physiology **77**, 323–345.
Plans, V., Rickheit, G., Jentsch, T.J., 2009. Physiological roles of CLC Cl−/H+ exchangers in renal proximal tubules. Pflugers Archiv—European Journal of Physiology **458**, 23–37.
Vallon, V., 2009. Micropuncturing.the nephron. Pflugers Archiv—European Journal of Physiology **458**, 189–201.
Verrey, F., Singer, D., Ramadan, T., Vuille-dit-Bille, R.N., Mariotta, L., Camargo, S.M.R., 2009. Kidney amino acid transport. Pflugers Archiv—European Journal of Physiology **458**, 53–60.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 40
Équilibre hydroélectrolytique

Sommaire

40.1 Introduction 648

40.2 Répartition de l'eau corporelle entre les compartiments 648

40.3 L'osmolalité et le volume des liquides corporels sont régulés indépendamment 650

40.4 Déshydratation et troubles de l'équilibre hydrique 654

40.5 Hémorragie 655

40.6 Œdème 659

40.7 Désordres de l'équilibre électrolytique 663

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Comment l'eau est distribuée entre les différents compartiments des liquides organiques
- Comment les volumes de liquide peuvent être mesurés
- Les mécanismes impliqués dans le maintien de l'équilibre hydrique entre les compartiments des liquides corporels
- Comment le liquide corporel total est détecté et régulé
- L'importance du sodium dans la détermination du volume de liquide corporel
- Comment la consommation d'eau est contrôlée par la soif
- Certains troubles courants de l'équilibre hydrique – déshydratation, hémorragie et œdème – et les principes physiologiques à la base de leur traitement
- Les troubles de l'équilibre électrolytique

40.1 Introduction

L'eau est le constituant principal du corps humain et est essentielle à la vie. Chez les individus en bonne santé, le volume et l'osmolalité des liquides tissulaires sont maintenus dans des limites étroitement définies. Ce chapitre concerne principalement les mécanismes qui régulent la quantité d'eau présente dans le corps et maintiennent sa distribution entre les différents compartiments du corps. Il se termine par une brève discussion sur certains troubles courants de l'équilibre électrolytique. Les mécanismes détaillés par lesquels l'osmolalité des liquides corporels est régulée sont abordés au chapitre 39.

40.2 Répartition de l'eau corporelle entre les compartiments

En bref, l'eau du corps est distribuée entre le liquide intracellulaire et le liquide extracellulaire – voir chapitre 3. Le liquide extracellulaire peut être subdivisé en liquide interstitiel, plasma et liquide transcellulaire (voir figure 3.2). La petite contribution de la lymphe est incluse dans le liquide interstitiel.

La contribution de l'eau dans le poids corporel total varie en fonction de l'âge et du sexe d'un individu. Chez l'homme comme chez la femme, la teneur en eau de la masse maigre (c'est-à-dire les tissus non adipeux) est d'environ 73 %. Les tissus adipeux ne contiennent toutefois qu'environ 10 % d'eau. Pour cette raison, la contribution de l'eau dans le poids corporel varie à la fois selon le sexe et l'âge. Puisque les nouveau-nés possèdent peu de graisse corporelle, l'eau représente près de 75 % de leur poids corporel. À mesure que les tissus adipeux et autres tissus se développent, cette proportion diminue, de sorte que, à la fin de la première année, l'eau corporelle représente environ 65 % du poids corporel. À la troisième décennie de la vie, l'eau représente environ 60 % du poids total des hommes adultes en bonne santé. Cependant, comme les femmes du même âge ont plus de tissu adipeux que les hommes, leur eau corporelle représente une proportion plus faible du poids corporel – environ 51 %. À la septième décennie de la vie, l'eau corporelle représente environ 50 % du poids corporel chez les hommes et environ 45 % chez les femmes. Le tableau 3.1 indique la répartition moyenne de l'eau entre les principaux compartiments du corps chez les hommes, les femmes et les nouveau-nés.

L'espace entre les cellules (l'interstitium) consiste en un tissu conjonctif, principalement des filaments de collagène, d'hyaluronate et de protéoglycanes, ainsi qu'un ultrafiltrat du plasma. L'eau du liquide interstitiel hydrate les filaments de protéoglycanes pour former un gel (un peu comme une fine gelée) et, dans les tissus

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

normaux, il y a très peu de liquide libre. Cette adaptation importante empêche le liquide extracellulaire de circuler dans les régions inférieures du corps sous l'influence de la gravité. Néanmoins, alors que l'échange d'eau et de solutés entre les cellules et le liquide tissulaire se produit principalement par diffusion, il existe un flux massif de liquide isotonique entre les capillaires et l'interstitium qui est renvoyé dans le sang par les vaisseaux lymphatiques (voir chapitre 31 pour les détails). Lorsque le drainage lymphatique est obstrué, les tissus gonflent et du liquide libre se retrouve dans l'espace interstitiel (c'est ce que l'on appelle un œdème, abordé au paragraphe 40.6).

La quantité d'eau dans les compartiments liquidiens principaux peut être déterminée par la dilution de marqueurs spécifiques. Pour qu'un marqueur permette une mesure précise du volume d'un compartiment donné, il doit être uniformément distribué dans ce compartiment et il doit être physiologiquement inerte (c'est-à-dire qu'il ne doit pas être métabolisé, ni altérer une variable physiologique). En pratique, il est nécessaire de corriger le calcul en tenant compte de la perte des marqueurs dans l'urine. Heureusement, les corrections appropriées ne sont pas difficiles à faire.

Le volume plasmatique peut être estimé à partir de la dilution du colorant Bleu Evans, qui ne traverse pas facilement l'endothélium capillaire vers l'espace interstitiel. L'albumine radiomarquée a également été utilisée pour mesurer le volume plasmatique. La quantité de marqueur injecté étant connue, il est facile de calculer le volume dans lequel il a été diluée (le principe est expliqué dans l'encadré 3.1).

Pour déterminer la quantité totale d'eau corporelle, une quantité connue d'eau tritiée (^3H_2O) ou d'oxyde de deutérium (^2H_2O) est injectée et l'on attend suffisamment de temps pour que le marqueur se répartisse uniformément dans tout le corps. Un échantillon de sang est ensuite prélevé et la concentration du marqueur est mesurée. La mesure du volume du liquide extracellulaire nécessite une substance qui passe librement entre la circulation et le liquide interstitiel mais ne pénètre pas dans les cellules. Ces exigences sont remplies par le mannitol (un saccharide métaboliquement inerte) et par l'inuline, bien que d'autres marqueurs aient été utilisés. Le volume du liquide intracellulaire est simplement la différence entre l'eau corporelle totale et le volume du liquide extracellulaire.

Les pressions osmotique et hydrostatique déterminent la répartition de l'eau entre les compartiments liquidiens de l'organisme

À l'exception des membranes apicales des cellules du néphron distal (voir chapitre 39), la membrane plasmique des cellules est très perméable à l'eau. Cela permet la libre circulation de l'eau d'un compartiment à l'autre. Deux forces régissent ce mouvement : l'osmose et la pression hydrostatique. La pression hydrostatique provient à la fois de l'action pompe du cœur et de l'influence de la gravité.

Le mouvement de liquide entre le plasma et le liquide interstitiel est déterminé par la pression nette de filtration et la perméabilité capillaire. La pression nette de filtration est déterminée principalement par la différence entre la pression hydrostatique capillaire et la pression oncotique plasmatique (c'est-à-dire par les forces de Starling – voir encadré 31.3). Ainsi, lorsque la pression hydrostatique capillaire dépasse la pression oncotique du plasma, les forces hydrodynamiques favorisent le mouvement du liquide des capillaires vers l'espace interstitiel. Lorsque la pression oncotique du plasma dépasse la pression hydrostatique, les forces hydrodynamiques favorisent l'absorption du liquide de l'interstitium vers les capillaires. Tout excès de liquide dans les tissus est drainé par le système lymphatique et rentre dans le sang par les veines sous-clavières (voir chapitre 31).

L'échange d'eau entre les cellules et le liquide interstitiel est régi par des forces osmotiques. Pour illustrer comment la pression osmotique contrôle le mouvement de l'eau entre les compartiments intracellulaire et extracellulaire, considérez ce qui se passe lorsqu'un homme de 70 kg boit un litre d'eau. Lorsque l'eau est absorbée, l'osmolalité du liquide extracellulaire (LEC) diminue. S'il n'y avait pas d'échange d'eau entre le liquide intracellulaire (LIC) et le LEC, le volume du LEC (environ 20 % de 70 kg) passerait de 14 litres à 15 litres et son osmolalité passerait de 285 mOsm.kg^{-1} à 270 mOsm.kg^{-1}, en supposant qu'aucun soluté n'est entré ou sorti du LEC. Cela se traduirait par un gradient de 15 mOsm.kg^{-1} en faveur d'un mouvement de l'eau vers les cellules ou d'un mouvement de soluté hors des cellules. Cependant, comme la membrane plasmique des cellules est beaucoup plus perméable à l'eau qu'aux ions et autres petits solutés hydrophiles, l'eau se déplace du LEC dans le LIC et l'eau corporelle totale passe de 42 à 43 litres, limitant la chute de l'osmolalité à 2 mOsm.kg^{-1} (plutôt que 15 mOsm.kg^{-1}). Des considérations similaires régissent le mouvement de l'eau du LIC vers le LEC en réponse à une perte d'eau, par exemple pendant la transpiration. Il être donc clair que les compartiments intracellulaire et extracellulaire sont normalement en équilibre osmotique et que tout écart par rapport à cette situation n'est que transitoire.

Modifications de l'osmolalité et régulation du volume cellulaire

Les cellules de mammifères sont hautement perméables à l'eau et gonflent ou se rétractent lorsqu'elles sont placées dans des solutions non isotoniques. Dans les solutions hypotoniques, les cellules gonflent tandis que, dans les solutions hypertoniques, elles rétrécissent (voir chapitre 3). Lorsque les cellules gonflent en réponse à un stress hypotonique, elles régulent leur volume en activant des canaux qui permettent l'efflux d'ions potassium et chlorure ainsi que l'efflux de taurine (acide 2-aminoéthanesulfonique, dérivé de la cystéine, un acide aminé soufré). Inversement, les cellules répondent à un stress hypertonique en activant l'échange Na^+/H^+ et le cotransporteur NKCC1 qui importe du sodium, du potassium et du chlorure dans le cytosol, augmentant ainsi son osmolalité. En modifiant leur concentration interne en petites particules osmotiquement actives, les cellules sont capables d'ajuster l'osmolalité de leur cytosol en fonction du liquide environnant.

Lorsque les cellules sont exposées aux milieux hypertoniques pendant une période de temps prolongée (par exemple dans la médullaire rénale), elles absorbent de petits solutés organiques (par exemple le myo-inositol et la N,N,N-triméthyl glycine – mieux connue sous le nom de bétaïne) et convertissent le glucose en sorbitol. Cela leur permet d'atteindre l'équilibre osmotique sans perturber leurs équilibres ioniques normaux. Dans l'organisme, les modifications de l'osmolalité sont généralement progressives et les

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

cellules peuvent ajuster l'osmolalité de leur cytosol pour maintenir le volume cellulaire plus ou moins constant (régulation isovolumétrique).

Diverses pathologies peuvent entraîner des modifications importantes du volume cellulaire. Celles-ci incluent des troubles électrolytiques (déficit ou excès de sodium : hypo- et hypernatrémie), une ischémie, une hypoxie sévère et une déshydratation. L'exercice, qui augmente le potassium extracellulaire, provoque également des modifications du volume cellulaire.

Résumé

L'eau corporelle est distribuée entre le liquide intracellulaire et le liquide extracellulaire. Le liquide extracellulaire est subdivisé en plasma et en liquide interstitiel. L'eau corporelle totale peut être estimée à l'aide de marqueurs spécifiques. Le volume du liquide intracellulaire est donné par la différence entre l'eau corporelle totale et le volume du liquide extracellulaire.

Le mouvement du liquide entre le plasma et le liquide interstitiel est régi par les forces de Starling, tandis que celui entre le liquide interstitiel et le liquide intracellulaire est régi par des forces osmotiques. Les modifications de l'osmolalité affectent le volume cellulaire. Les cellules répondent en ajustant l'osmolalité de leur cytosol pour maintenir leur volume plus ou moins constant.

40.3 L'osmolalité et le volume des liquides corporels sont régulés indépendamment

Si une personne boit un litre d'eau, sa production d'urine augmentera rapidement (diurèse accrue). La production d'urine atteint son maximum dans l'heure qui suit la consommation et revient à la normale environ une heure plus tard, après élimination de l'eau excédentaire (figure 40.1). Si la même personne boit un litre de solution saline isotonique, il n'y a qu'une très faible augmentation de la production d'urine. Dans ce cas, il faut plusieurs heures au corps pour éliminer l'excès de liquide. Dans les deux cas, il y a une augmentation initiale de l'eau corporelle totale, mais lorsqu'il y a une charge d'eau pure, l'osmolalité des liquides corporels diminue. Pour restaurer l'osmolalité normale du plasma, seul l'excès d'eau doit être excrété. En revanche, lorsque l'on boit un litre de solution saline isotonique, l'osmolalité des liquides tissulaires est inchangée mais le volume total du LEC augmente. Pour rétablir le volume du LEC normal, le corps doit éliminer l'excès de sel et l'excès d'eau. Cette expérience simple illustre un principe important : l'osmolalité et le volume des liquides corporels sont régulés par des mécanismes séparés. La perte excessive d'eau du corps est appelée **déshydratation** et se produit lorsque la consommation d'eau n'est pas suffisante pour compenser la perte d'eau.

L'équilibre hydrique corporel est maintenu par l'activité des osmorécepteurs dans l'hypothalamus

Les besoins en eau dépendent de la taille du corps, en particulier de la surface corporelle, car celle-ci détermine l'étendue de la perte d'eau via la peau et les poumons. Cette perte ainsi que la perte d'eau via les urines et les fèces sont remplacées par l'eau dans l'apport alimentaire et par celle générée par le métabolisme. Pour un homme adulte normal pesant 70 kg, un bilan type pourrait être :

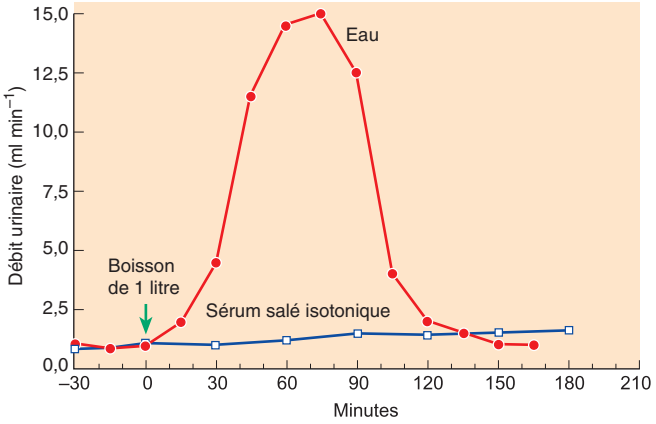


Figure 40.1 L'effet de boire 1 litre d'eau ou 1 litre de solution saline isotonique sur le débit urinaire d'un sujet normal en équilibre hydrique. La flèche indique le moment de la prise de boisson. Le débit urinaire a augmenté d'environ 1 ml.min^{-1} à près de 15 ml.min^{-1} après la prise d'un litre d'eau. De plus, l'excès d'eau a été excrété en environ 2 heures, après quoi le débit urinaire est revenu à un niveau normal. En revanche, boire 1 litre de solution saline isotonique a eu peu d'effet sur le débit urinaire. (Adapté de H.W. Smith (1956) *Principles of renal physiology*, Oxford University Press, New York.)

Gains en eau (ml.24 h^{-1})		Pertes en eau (ml.24 h^{-1})	
Apport hydrique (boissons)	1 600	Production d'urine	1 500
Contenu en eau des aliments	500	Pertes d'eau par la peau	500
Eau produite par le métabolisme	500	Pertes d'eau par les poumons	500
		Pertes par les fèces	100
Total	2 600	Total	2 600

La perte d'eau par les poumons et la peau dépend évidemment des conditions ambiantes. Dans les climats tempérés, de l'eau est perdue des poumons et de la peau sans transpirer. Cela s'appelle la **perte insensible en eau** et celle-ci ne peut pas être réduite, de sorte que toute restriction de la consommation de liquide doit être compensée par une diminution de la production d'urine. Comme l'osmolalité urinaire ne peut pas dépasser environ 1 250 mOsm.kg^{-1} et que la quantité de solides excrétés dans l'urine chaque jour se situe entre 50 et 70 g (principalement sous forme de chlorure de sodium et d'urée), le volume minimal d'urine requis pour l'excrétion est d'environ 700 ml par jour. Pour équilibrer cette perte et les autres, il faut consommer au moins 1,75 litre d'eau par jour pour maintenir l'équilibre hydrique. Comme indiqué ci-dessus, cette valeur concerne un adulte de 70 kg dans un environnement

tempéré. Dans les environnements chauds, se produit une perte d'eau supplémentaire due à la transpiration, qui peut atteindre plusieurs litres par jour et qui doit être compensée par un apport d'eau approprié.

La pleine mesure des échanges d'eau dans le corps doit tenir compte d'autres facteurs. Outre les échanges d'eau évidents entre l'organisme et l'environnement, le tractus gastro-intestinal sécrète et réabsorbe 7 à 8 litres de liquide chaque jour et les reins forment environ 180 litres de filtrat par jour, dont environ 178,5 litres par jour sont normalement réabsorbés. Toute réduction de la réabsorption de liquide résultant d'une perturbation de la fonction gastro-intestinale ou rénale aura donc des conséquences spectaculaires sur l'équilibre hydrique. Cela est plus amplement détaillé dans les sections suivantes.

La soif est le mécanisme physiologique mis en jeu pour remplacer l'eau perdue

Pour maintenir l'osmolalité des liquides corporels, il est essentiel de remplacer l'eau perdue dans les poumons, l'urine, la sueur et les fèces. Deux sources fournissent de l'eau : le métabolisme oxydatif des graisses et des glucides et la consommation d'eau via l'alimentation. Chez l'homme, la génération d'eau par le métabolisme n'est pas suffisante pour répondre aux besoins en eau du corps et la consommation de boissons est essentielle au maintien de l'équilibre hydrique. La soif est le stimulant de la consommation d'eau, et peut être définie comme l'appétit pour l'eau.

Quels facteurs stimulent la consommation d'eau ?

Lorsque l'osmolalité des liquides corporels augmente d'environ 4 $mOsm.kg^{-1}$, l'envie d'eau est stimulée. L'état d'équilibre de l'eau est surveillé par les osmorécepteurs de l'hypothalamus antérieur. La prise de boisson peut également être déclenchée en stimulant électriquement la zone pré-optique de l'hypothalamus ou en injectant des solutions hypertoniques dans la même région du cerveau. Cela suggère que les osmorécepteurs qui stimulent la sécrétion d'ADH jouent également un rôle important dans la régulation de la prise d'eau. Le liquide perdu lors d'une diarrhée ou d'une hémorragie est isotonique, entraînant une réduction du volume circulant, ce qui stimule également la soif, probablement en raison de l'augmentation des concentrations plasmatiques d'angiotensine II. Ainsi, une augmentation de l'osmolalité du LEC ou une diminution du volume circulant déclenche la soif et entraîne une augmentation de l'apport d'eau par la boisson.

Boire procure un soulagement de la soif longtemps avant que le tractus gastro-intestinal ait été capable d'absorber l'eau ingérée. Néanmoins, si l'absorption d'eau ne suffit pas à satisfaire les besoins de l'organisme, la consommation d'eau reprend après une période de 15 à 20 minutes. Sachant que l'inflation d'un ballonnet dans l'estomac peut inhiber la prise de boissons, cette régulation de la prise d'eau est probablement due aux récepteurs d'étirement présents dans la paroi de l'estomac. La capacité du corps de contrôler la prise d'eau en fonction du degré de distension de l'estomac évite une consommation excessive d'eau et la dilution consécutive des liquides corporels.

Lors d'une déshydratation, l'eau est initialement perdue du compartiment extracellulaire, mais comme il existe un équilibre osmotique entre les compartiments extracellulaire et intracellulaire, la perte d'eau entraînera finalement une déshydratation intracellulaire. L'osmolalité plasmatique pendant la déshydratation est détectée par les osmorécepteurs de l'hypothalamus, lesquels stimulent la sécrétion d'ADH par l'hypophyse postérieure. L'ADH agit alors sur le néphron distal pour augmenter la réabsorption de l'eau (voir chapitre 39). Il y a une réduction du débit urinaire et une augmentation de l'osmolalité urinaire. En conséquence, l'eau du corps est conservée. La restauration de l'équilibre hydrique nécessite une augmentation de la consommation d'eau et l'osmolalité plasmatique élevée stimule la soif. L'augmentation de la consommation d'eau restaure l'osmolalité plasmatique à la normale. À l'inverse, une charge d'eau accrue entraîne une chute de l'osmolalité plasmatique. Celle-ci est détectée par les osmorécepteurs qui inhibent la sécrétion d'ADH par l'hypophyse postérieure (voir chapitre 21). En conséquence, la réabsorption d'eau dans le néphron distal diminue et le débit urinaire augmente alors que l'osmolalité urinaire diminue. L'effet net est une augmentation de l'excrétion d'eau sans soluté et le rétablissement de l'osmolalité plasmatique à sa valeur normale. Ces processus sont résumés à la figure 40.2.

Les modifications du volume circulant efficace régulent l'équilibre sodique par des modifications de l'activité des nerfs sympathiques rénaux

Comme il s'agit de l'ion le plus abondant dans le liquide extracellulaire, le sodium est le principal déterminant de l'osmolalité plasmatique et l'osmolalité plasmatique étant étroitement régulée, le

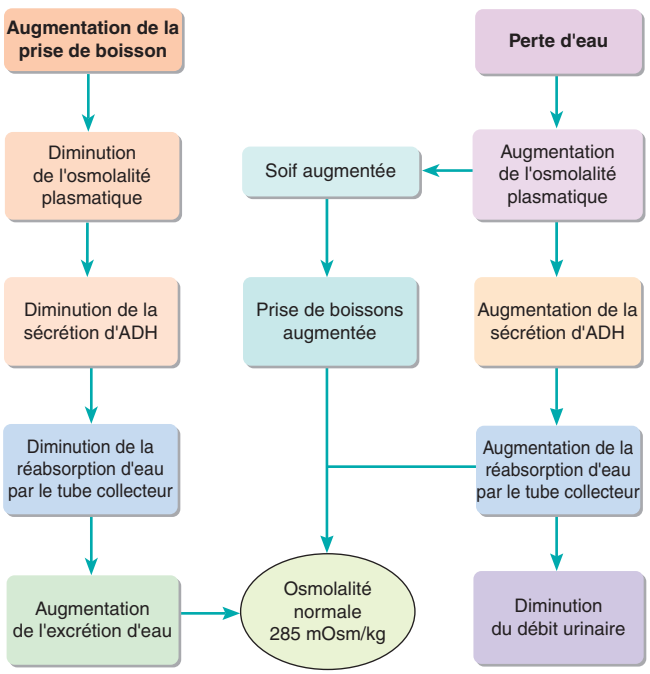


Figure 40.2 Les principaux mécanismes par lesquels l'osmolalité des liquides corporels est rétablie suite à une charge en eau (côté gauche) ou à une perte d'eau pure (côté droit).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

sodium corporel total est également le principal déterminant du volume liquidien total. De plus, comme l'équilibre entre le liquide extracellulaire et le volume plasmatique est déterminé par les forces de Starling, toute modification du sodium corporel total affectera à la fois le volume du liquide extracellulaire et celui du plasma.

Chez les personnes saines, le volume circulant effectif ou VCE (le degré de « remplissage » du système circulatoire) est essentiellement constant et les pertes en chlorure de sodium et en eau sont équilibrées par l'apport alimentaire. Bien que la régulation de l'osmolalité soit relativement bien comprise, les facteurs qui contrôlent la consommation de sel sont peu connus. On sait cependant que les animaux recherchent le sel quand ils manquent de nourriture. De plus, les patients atteints de la maladie d'Addison (dans laquelle le cortex surrénalien n'est plus capable de sécréter de l'aldostérone) ont besoin d'aliments salés. Il existe donc un appétit pour le sel qui est régulé en fonction des besoins.

La perte de sodium corporel est principalement contrôlée par les reins, qui peuvent ajuster la quantité de sodium qu'ils excrètent sur une large gamme. Cela est réalisé en contrôlant la charge filtrée (équilibre glomérulotubulaire – voir chapitre 39) et en ajustant la quantité de sodium absorbée par le néphron distal. L'absorption de sodium par le néphron distal est contrôlée par la rénine plasmatique, qui détermine le niveau d'aldostérone via la formation d'angiotensine II, comme indiqué dans la sous-section précédente. Lorsque le VCE est modifié, divers mécanismes agissent pour ajuster la teneur en sodium de tout le corps afin de rétablir la situation normale.

Où sont les récepteurs sensibles au VCE et comment agissent-ils pour promouvoir des modifications de l'équilibre sodique ?

Le débit cardiaque, le tonus vasculaire et le volume circulant efficace déterminent à la fois la pression artérielle systémique et la pression télédiastolique. La pression artérielle systémique est régulée par le baroréflexe, une réduction de la pression entraînant une augmentation du débit cardiaque et de la résistance périphérique totale, comme indiqué précédemment (voir paragraphe 30.4). La pression télédiastolique est détectée par des récepteurs à basse pression situés dans les grandes veines, la circulation pulmonaire et les atriums cardiaques (également appelés volorécepteurs centraux). Lorsque le VCE diminue, la pression veineuse centrale diminue, entraînant une chute de l'activité afférente des volorécepteurs centraux. Cette chute provoque un réflexe sympathique qui se traduit par une vasoconstriction périphérique.

Les myocytes atriaux jouent également un rôle dans la régulation du VCE. En réponse à l'augmentation de la pression télédiastolique, ces cellules sécrètent une hormone appelée peptide atrial natriurétique (ANP) qui agit sur les tubules rénaux pour favoriser l'excrétion de sodium.

Outre son contrôle par l'osmolalité plasmatique, la sécrétion d'ADH par l'hypophyse postérieure est également modulée par les barorécepteurs artériels et les volorécepteurs centraux. Comme le montre la figure 40.3, une diminution du volume extracellulaire (**hypovolémie**) entraîne une augmentation de la sécrétion d'ADH, tandis qu'une augmentation du volume (**hypervolémie**) entraîne une diminution de la sécrétion d'ADH.

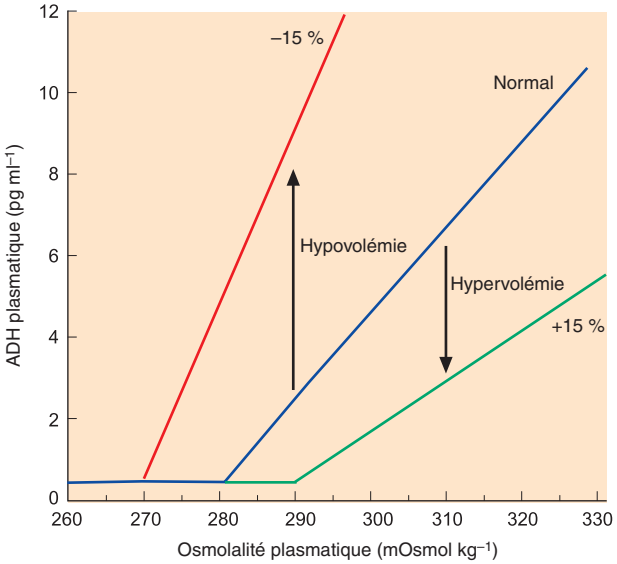


Figure 40.3 Influence des modifications de volume circulant effectif sur la sécrétion d'ADH. Noter que la pente de la relation entre la sécrétion d'ADH et l'osmolalité plasmatique est altérée quand on s'écarte de la normovolémie. Si le liquide corporel chute de 15 % (hypovolémie), la sécrétion d'ADH et la sensibilité aux modifications de l'osmolalité plasmatique augmentent (la pente de la relation est plus prononcée). Si les liquides corporels augmentent de 15 % (hypervolémie), l'inverse s'applique et la sécrétion d'ADH diminue et est moins sensible aux modifications de l'osmolalité plasmatique. (Adapté de la fig. 6 de G.L. Robertson, et al. (1976) *Kidney International* 10, 25–37.)

Quand le VCE chute

Lorsque le VCE diminue, l'activité des nerfs sympathiques rénaux augmente, ce qui favorise la réabsorption du sodium et rétablit ainsi le VCE. Les principaux mécanismes impliqués sont illustrés à la figure 40.4.

Premièrement, en réponse aux pressions de remplissage réduites du côté droit du cœur, se produit une vasoconstriction des artérioles des muscles et des lits vasculaires splanchniques. Cela est une réponse réflexe relayée par les nerfs sympathiques. Ce réflexe est déclenché par la décharge des récepteurs d'étirement des atriums et des grandes veines (les volorécepteurs centraux) et se produit avant tout changement significatif de la pression artérielle. Les artérioles afférentes et efférentes des néphrons se contractent, réduisant le débit de filtration glomérulaire. Par conséquent, la charge filtrée de sodium diminue et une plus grande proportion du sodium filtré est réabsorbée (voir chapitre 39).

Deuxièmement, l'augmentation de l'activité sympathique entraîne une augmentation de la sécrétion de rénine, qui à son tour entraîne une augmentation de la quantité d'aldostérone circulante. Comme décrit au chapitre 39, l'aldostérone augmente la capacité du néphron distal de réabsorber le sodium. De plus, l'activité accrue des nerfs sympathiques rénaux stimule directement l'absorption du sodium par les cellules du tubule proximal. La sécrétion d'ADH est augmentée, favorisant la réabsorption de l'eau dans le néphron distal.

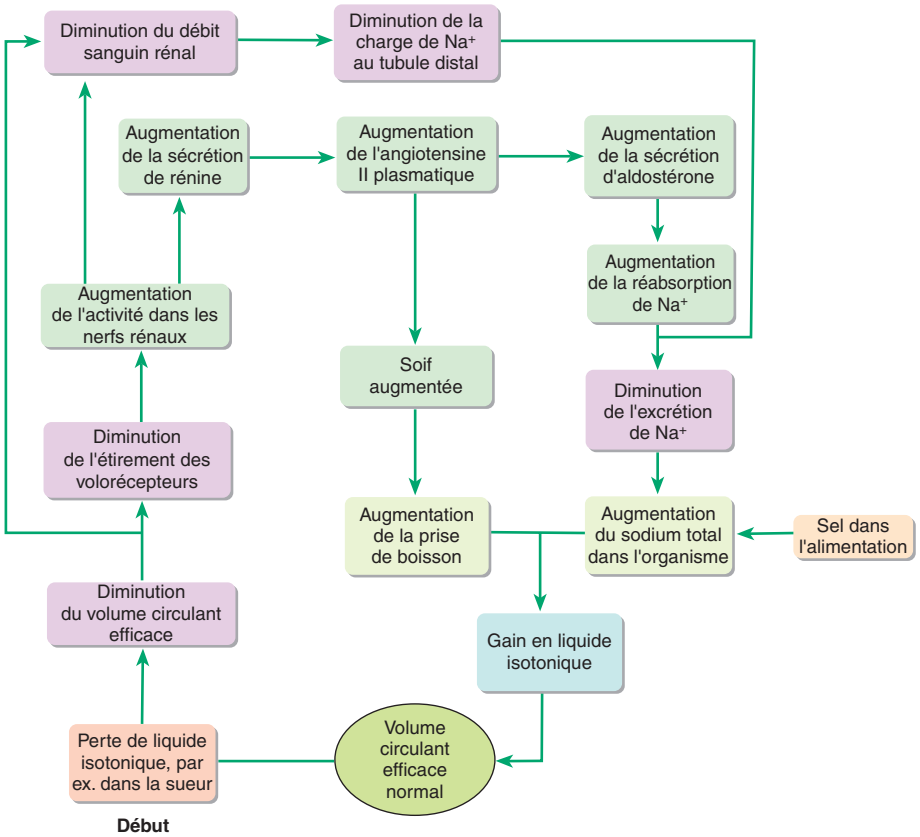


Figure 40.4 Principaux mécanismes responsables de la restauration du volume circulant efficace (VCE) suite à une perte de liquide isotonique (par exemple suite à une transpiration intense ou à une diarrhée).

Enfin, comme ces modifications augmentent la réabsorption du sodium par les tubules rénaux, se produit une augmentation de l'osmolalité plasmatique qui, associée aux concentrations plasmatiques accrus d'angiotensine II, stimule la soif. L'augmentation de la consommation d'eau associée à la rétention accrue du sodium ingéré entraîne une augmentation du VCE et la restauration du volume des liquides corporels.

Quand le VCE s'élève au-dessus de la normale

Lorsque le VCE dépasse la normale, la correction complète nécessite l'élimination de l'excès de sodium et de l'excès d'eau. Cela est réalisé par les processus suivants.

Premièrement, une augmentation du VCE active à la fois les barorécepteurs artériels et les volorécepteurs centraux. Cela déclenche le baroréflexe et l'activité des nerfs sympathiques rénaux diminue. Les artérioles afférentes et efférentes se dilatent et le débit sanguin rénal et le DFG augmentent. Cela augmente la charge filtrée de sodium et l'apport de sodium au tubule distal.

Deuxièmement, la sécrétion de rénine est inhibée et la concentration d'aldostérone dans le plasma diminue. En conséquence, moins de sodium filtré est réabsorbé. De plus, la sécrétion d'ADH diminue (voir figure 40.3). Ces changements favorisent l'excrétion de sel et d'eau par les reins.

Troisièmement, l'étirement des myocytes atriaux déclenche la sécrétion d'ANP qui agit pour augmenter l'excrétion de sodium. L'ANP provoque une dilatation des artérioles afférentes et efférentes rénales, et augmente ainsi le débit sanguin rénal et le DFG.

Quatrièmement, l'ANP a des actions qui antagonisent celles du système rénine-angiotensine. Il inhibe la formation d'aldostérone et inhibe directement l'absorption de chlorure de sodium par le tube distal et le canal collecteur. De plus, l'ANP inhibe également la sécrétion d'ADH et son action sur le néphron distal, favorisant ainsi la perte d'eau. Dans l'ensemble, ces effets entraînent une perte de chlorure de sodium et d'eau permettant le rétablissement d'un VCE normal et de volumes liquidiens normaux. Ces événements sont résumés dans la figure 40.5.

Résumé

L'osmolalité des liquides corporels est régulée par l'activité des osmorécepteurs dans l'hypothalamus, qui contrôlent la sécrétion d'ADH par l'hypophyse postérieure. Le volume de liquide extracellulaire est détecté via le volume circulant efficace et est régulé par l'ajustement de l'apport et de l'excrétion de sodium. Ainsi, l'osmolalité et le volume de liquide sont régulés indépendamment l'un de l'autre.

Au cours d'une charge en eau, les concentrations plasmatiques d'ADH diminuent et la réabsorption d'eau par le néphron distal diminue. En conséquence, l'excès d'eau sans soluté est excrété.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

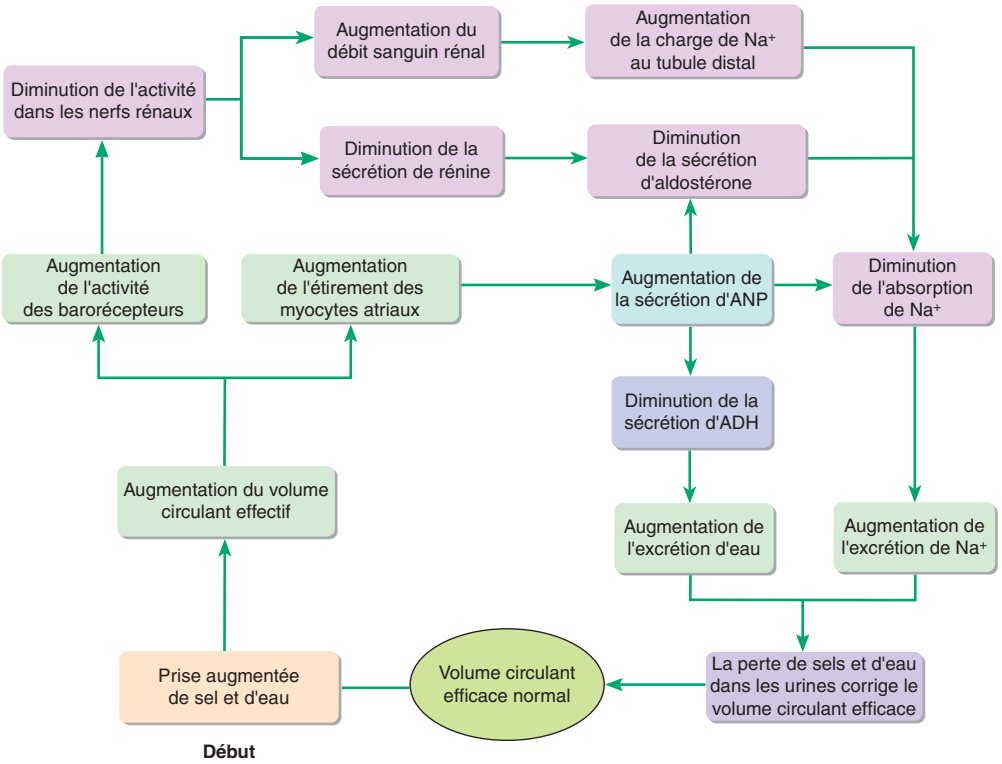


Figure 40.5 Les principaux mécanismes responsables de la restauration du VCE après son expansion par la consommation de sel et d'eau. ANP : peptide atrial natriurétique.

Lorsque l'organisme est déshydraté, l'osmolalité des liquides tissulaires augmente et la sécrétion d'ADH augmente. Cela permet de conserver l'eau du corps en augmentant la réabsorption de l'eau à partir du tubule distal et des canaux collecteurs. De plus, l'augmentation de l'osmolalité plasmatique stimule la soif.

En réponse à une chute du VCE, les reins augmentent la réabsorption du sodium via l'activation du système rénine-angiotensine. L'angiotensine II stimulant la soif, la consommation d'eau augmente et le VCE est rétabli. Lorsque le VCE augmente, l'absorption tubulaire du sodium diminue. Un équivalent osmotique d'eau est également excrété, conduisant à une restauration d'un VCE normal.

40.4 Déshydratation et troubles de l'équilibre hydrique

La déshydratation a plusieurs causes :

- perte d'eau excessive par les poumons et les glandes sudoripares ;
- production excessive d'urine ;
- perte excessive de liquides du tractus gastro-intestinal, soit par vomissements persistants, soit par diarrhée chronique ;
- apport insuffisant de liquide et d'électrolytes.

Dans la plupart de ces situations, de l'eau et des électrolytes sont perdus. Par exemple, après un exercice intense, des quantités importantes d'eau et de sel sont perdues dans la sueur et doivent toutes deux être remplacées. (La sueur contient 30 à 90 mmol de chlorure de sodium par litre.) Si l'eau perdue est remplacée par la boisson mais que le sel perdu n'est pas remplacé, survient une carence en chlorure de sodium et l'osmolalité des liquides tissulaires diminue. Cette baisse de l'osmolalité des tissus entraîne des crampes musculaires (appelées crampes de chaleur), qui peuvent être atténuées en buvant une solution saline faible (0,5 % de chlorure de sodium) ou en buvant de l'eau et en prenant des comprimés de sel. De nombreux sportifs utilisent des boissons spécialement formulées pour faciliter la réhydratation et remplacer les électrolytes perdus.

Une perte d'eau pure peut survenir lorsque l'eau potable n'est pas disponible ou lorsque les reins sont incapables de réabsorber l'eau du tubule distal et des canaux collecteurs. L'exemple classique en est le **diabète insipide**, où la sécrétion d'ADH par l'hypophyse postérieure est insuffisante (diabète insipide central – voir chapitre 21), également si les reins sont incapables de réagir à l'ADH (diabète insipide néphrogénique). Malgré leur carence, les patients atteints de diabète insipide restent en bonne santé, à condition de disposer de suffisamment d'eau. S'ils sont inconscients, leur situation devient rapidement périlleuse. Dans le cours normal des événements, la perte d'eau pure entraîne une augmentation de l'osmolalité plasmatique et une soif accrue. Le diabète insipide central peut être contrôlé par l'administration de desmopressine (un analogue synthétique de l'ADH).

Lorsque l'apport d'eau est constamment inférieur à la perte d'eau, les tissus se déshydratent progressivement. Lorsque plus de 6 à 10 % de l'eau du corps a été perdue, le volume plasmatique diminue et une insuffisance circulatoire s'installe. L'altération de la

circulation provoque une défaillance de la production d'urine et une acidose métabolique se développe. De plus, lors d'une déshydratation sévère, le manque d'eau entraîne une réduction de la perte de chaleur par évaporation et la température du corps peut augmenter. Cette fièvre peut être associée à de la somnolence et du délire, et à moins que des mesures correctives urgentes ne soient prises et que le liquide perdu soit remplacé, ces signes seront suivis d'un coma et finalement de la mort.

L'hyperhydratation des tissus (intoxication par l'eau) est beaucoup moins fréquente. Néanmoins, lorsqu'elle se produit, un nouvel équilibre osmotique entre le plasma et les tissus s'établit et les cellules gonflent. Lorsque les cellules du cerveau gonflent et forment un œdème cérébral, la pression intracrânienne augmente et la fonction cérébrale s'altère. Les signes cliniques comprennent une nausée, des maux de tête, des convulsions et le coma. La cause la plus fréquente est l'insuffisance rénale aiguë, dans laquelle l'eau ingérée ne peut pas être excrétée (**oligurie**, où moins de 400 ml d'urine sont produits par 24 heures). Une sécrétion inappropriée d'ADH provenant de l'hypophyse postérieure (peut-être à la suite d'un traumatisme crânien) ou de tumeurs peut également entraîner une rétention d'eau. L'absence de sécrétion d'ACTH par l'hypophyse antérieure entraîne également une intoxication par l'eau, l'excrétion de l'eau dépendant des concentrations circulantes normales de glucocorticoïdes. Le mécanisme exact de cet effet n'est pas connu, mais il se peut que les glucocorticoïdes jouent un rôle dans la régulation de la sécrétion de l'ADH.

Traitement par réhydratation orale

Lors des vomissements et de la diarrhée, se produit une grande perte d'eau et d'électrolytes, car les liquides du tractus gastro-intestinal sont isotoniques avec le plasma. Cela entraîne à la fois une déshydratation et des modifications de l'équilibre acidobasique (voir chapitre 41). Comme une personne sécrète en moyenne chaque jour environ 7 litres de liquide dans le tractus gastro-intestinal, une diarrhée persistante peut entraîner une déshydratation grave, même dans les cas de gastro-entérite légère. Dans le choléra, la perte liquidienne est plus importante qu'avec les autres causes de diarrhée car l'organisme responsable, le vibrion cholérique, stimule les sécrétions intestinales par l'action de sa toxine sur la production d'AMP cyclique. Par conséquent, la perte de liquide dans les selles pendant une attaque de choléra peut être de 10 litres ou plus chaque jour. De toute évidence, à moins que les effets de la diarrhée ne soient rapidement contrecarrés, la mort se produit inévitablement. Ainsi, dans de nombreux pays pauvres, la déshydratation causée par la perte de liquide dans les selles est une cause fréquente de décès, en particulier chez les enfants.

L'eau potable ne suffit pas à elle seule à lutter contre la perte de liquide, car le liquide perdu a été isotonique avec le plasma et il faut à la fois du chlorure de sodium et de l'eau pour réhydrater les tissus. Bien que des perfusions intraveineuses de la solution de Hartmann (solution physiologique isotonique contenant 0,6 % de chlorure de sodium, 0,32 % de lactate de sodium et de plus petites quantités d'autres électrolytes) puissent être utilisées pour rétablir le volume corporel, cette approche nécessite des ressources adaptées. Néanmoins, il peut s'agir de la seule voie d'administration possible en cas de vomissements persistants et de diarrhée. L'utilisation de liquides simples de réhydratation orale s'est révélée être un traitement alternatif très efficace. En cas de diarrhée, l'absorption intestinale du glucose n'est pas altérée, malgré la perte importante de liquide dans les selles. La réhydratation orale est obtenue en donnant aux patients une solution de sel et de sucre à boire. Le sucre (sous forme de glucose) est absorbé à travers la paroi intestinale par cotransport avec le sodium, et l'eau suit par osmose. La solution ne doit pas être trop hypertonique, sinon la perte d'eau sera aggravée. L'utilisation de saccharose ou d'amidon présente l'avantage que ces sucres sont facilement disponibles. De plus, comme ils sont dégradés en glucose dans l'intestin avant d'être absorbés, la quantité de glucose disponible pour l'absorption (avec le sodium et l'eau) peut être augmentée sans rendre le liquide de réhydratation hypertonique.

Résumé

En cas de déshydratation, se produit une perte d'eau, accompagnée généralement d'une perte d'électrolytes. Une perte d'eau pure peut survenir lors du diabète insipide ou lorsque de l'eau potable n'est pas disponible. Si plus de 6 à 10 % de l'eau du corps est perdue, le volume plasmatique diminue, entraînant une défaillance circulatoire. Une intoxication par l'eau (hyperhydratation) est beaucoup moins fréquente que la déshydratation, mais peut survenir lors d'une insuffisance rénale. En cas de vomissements et de diarrhée, se produit une perte importante d'eau et d'électrolytes. La restauration de l'équilibre hydrique nécessite donc le remplacement des sels et de l'eau.

40.5 Hémorragie

En cas de perte aiguë de sang, le système cardiovasculaire s'ajuste rapidement pour maintenir la pression artérielle et préserver le flux sanguin vers les organes vitaux (figure 40.6). Néanmoins, la réponse de l'organisme à la perte de sang dépend de la quantité perdue. Chez les personnes conscientes, des ajustements cardiovasculaires significatifs commencent à se produire lorsque la perte de sang dépasse environ 5 % (environ 250 ml). Au départ, la perte de sang entraîne une diminution du retour veineux et une réduction de la stimulation des récepteurs à basse pression. Cela se traduit par une vasoconstriction des vaisseaux cutanés, musculaires et splanchniques, qui survient avant toute modification significative de la pression artérielle moyenne ou de la pression artérielle différentielle.

À mesure que la perte de sang augmente, le retour veineux diminue davantage et le débit cardiaque et la pression artérielle diminuent. La chute de la pression artérielle active le baroréflexe artériel, ce qui entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque et du tonus artériolaire. Ensemble, ces modifications rétablissent la pression sanguine. L'activation du système sympathique augmente également le tonus veineux. Cela se traduit par une mobilisation du sang des vaisseaux capacitifs vers les vaisseaux de distribution et aide ainsi à empêcher une chute plus importante du débit cardiaque. Ces ajustements se produisent rapidement après la perte de sang.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

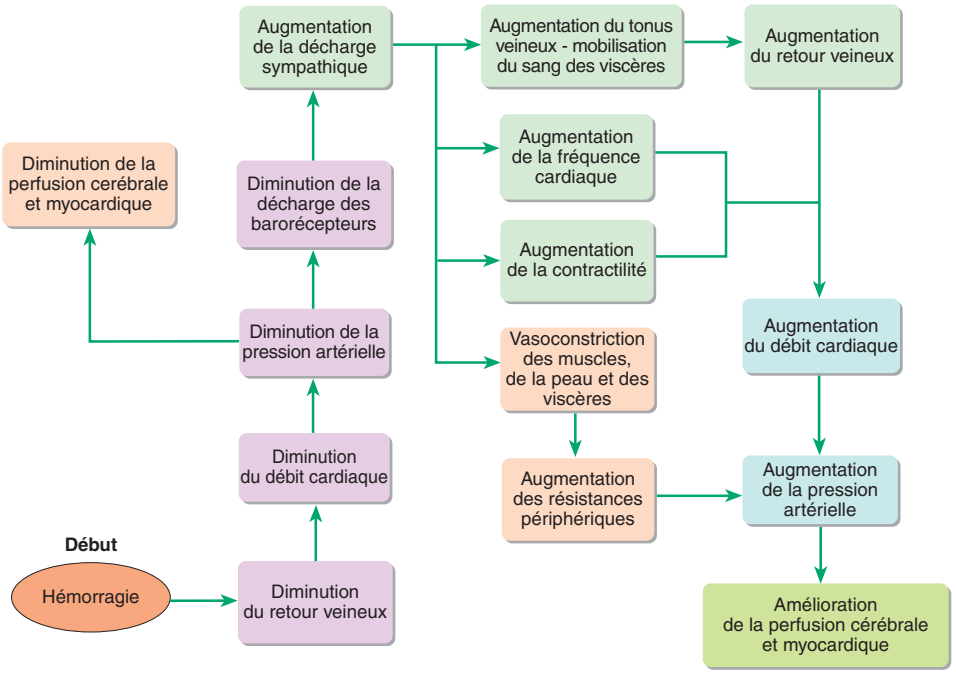


Figure 40.6 Modifications hémodynamiques survenant lors d'une hémorragie modérée. Bien que le débit cardiaque diminue après la perte de sang, les mécanismes compensatoires indiqués agissent pour rétablir la pression artérielle, de sorte que la perfusion du cerveau et du muscle cardiaque ne soit pas compromise. Noter cependant que ces ajustements cardiovasculaires entraînent une diminution marquée du flux sanguin vers les autres lits vasculaires, en particulier les circulations rénale et splanchnique.

Si la perte de sang persiste, le débit cardiaque diminue et l'activité des nerfs sympathiques augmente. La fréquence cardiaque continue d'augmenter et la vasoconstriction périphérique détourne de plus en plus le sang de la peau, des muscles et des viscères vers le cerveau et le cœur. Les concentrations plasmatiques d'angiotensine II augmentent pendant les premiers stades de l'hémorragie, ce qui peut contribuer à une vasoconstriction précoce. Malgré la baisse du débit cardiaque, ces changements contribuent à maintenir la pression artérielle et sont les principaux mécanismes par lesquels le système cardiovasculaire s'adapte à une hémorragie légère (perte de moins de 10 % du volume sanguin).

Une perte supplémentaire de sang intensifie l'activation des nerfs sympathiques, mais le retour veineux ne suffit plus à maintenir la pression artérielle, qui commence à diminuer. Pendant cette phase, la sécrétion de catécholamines par la médullosurrénale augmente, tout comme la sécrétion d'ADH par l'hypophyse postérieure. Ces hormones intensifient encore la vasoconstriction. À la suite de ces ajustements, le pouls est faible et rapide, la peau est froide et moite, et la bouche devient sèche car la sécrétion salivaire s'arrête.

Lorsque la perte de sang atteint environ 20 %, le patient s'évanouit (syncope), sa fréquence cardiaque diminue et sa pression artérielle chute brusquement. Noter qu'à ce stade de l'hémorragie sévère, le patient présente une bradycardie malgré une perte de sang importante (figure 40.7). La bradycardie est le résultat d'un réflexe vagal, mais la diminution des résistances périphériques semble résulter de l'inhibition de l'activation sympathique centrale. La sécrétion de catécholamines par la médullosurrénale, la sécrétion d'ADH et d'angiotensine II continuent d'augmenter. Curieusement, le débit cardiaque ne diminue pas nécessairement et peut même augmenter légèrement. Une perte de sang supplémentaire entraîne une activation sympathique intense avec une vasoconstriction prononcée et une tachycardie.

Cette description des réponses cardiovasculaires à l'hémorragie suppose qu'aucun autre facteur n'influence les réponses autonomes. En pratique, l'hémorragie s'accompagne souvent d'une lésion tissulaire traumatique et la réponse sympathique au traumatisme tend à masquer la bradycardie. La bradycardie réflexe est également réduite par l'administration d'anesthésiques généraux et peut être compliquée par un traitement médicamenteux.

Après une perte de sang importante, il est urgent de rétablir le volume sanguin. Cliniquement, cela peut être réalisé par transfusion sanguine ou par perfusion de liquides qui augmentent le volume plasmatique, par exemple une solution de Hartmann ou un substitut de plasma.

Les mécanismes physiologiques responsables de la restauration du volume plasmatique sont les suivants.

1. La vasoconstriction périphérique diminue la pression capillaire de sorte que la pression oncotique du plasma attire le liquide de l'espace extracellulaire vers la circulation. De plus, il y a réabsorption du liquide du tractus gastro-intestinal. L'augmentation de la sécrétion d'ADH et la diminution du débit sanguin rénal entraînent une chute marquée de la production d'urine (oligurie). Ce sont les premiers pas vers la restauration du volume sanguin.

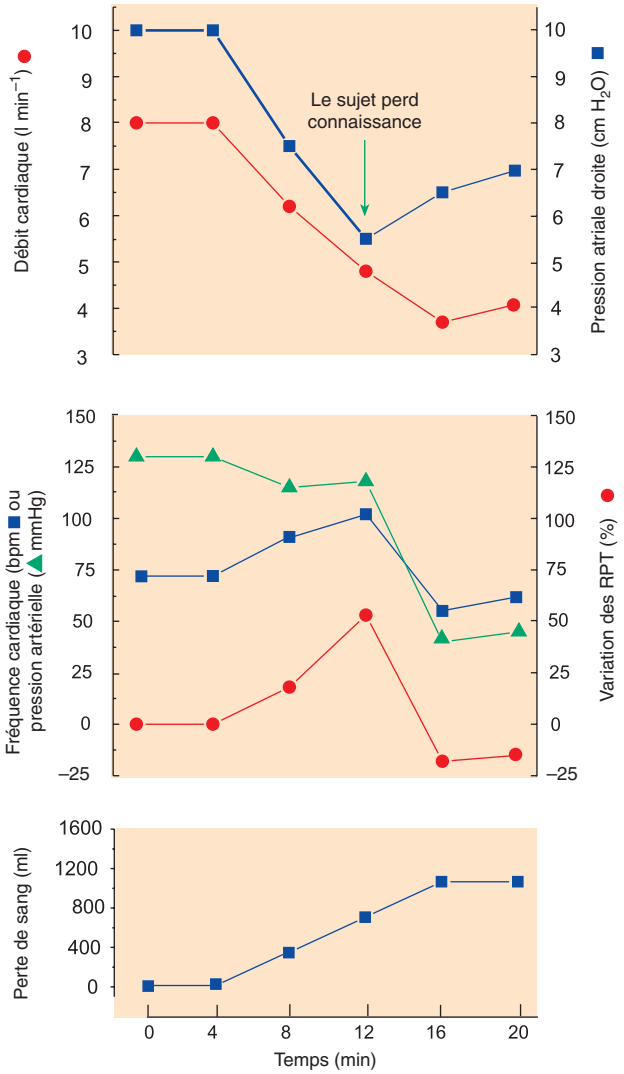


Figure 40.7 Modifications cardiovasculaires survenant lors d'une perte aiguë de sang. Le panneau inférieur indique la quantité de sang perdue par un sujet humain. Le panneau central montre les modifications de fréquence cardiaque, de pression artérielle systolique et de résistance périphérique totale ; le panneau supérieur montre les modifications du débit cardiaque et de la pression atriale droite. Noter que le débit cardiaque et la pression atriale droite (équivalent à la pression veineuse centrale) diminuent progressivement au cours de l'hémorragie. La fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique et la résistance périphérique totale montrent une réponse biphasique, augmentant au début de la perte de sang et diminuant brusquement après la perte de 1 080 ml de sang. À ce moment, le sujet s'est évanoui. (Adapté de H. Barcroft, et al. (1944) *Lancet* 243, 489–91.)

2. La diminution du débit sanguin rénal augmente la sécrétion de rénine et augmente ainsi l'angiotensine II circulante, ce qui stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien et, par là même, augmente la réabsorption de sodium par les tubules rénaux et le côlon. Ces événements conduisent à la rétention de sodium.
3. La chute du volume extracellulaire (VEC) entraîne également une soif intense (probablement due à la formation accrue d'angiotensine II) qui augmente la consommation d'eau.

Pris ensemble, ces mécanismes entraînent la restauration relativement rapide du VEC et permettent une perfusion adéquate des tissus, à condition que l'hémorragie ait été endiguée. La sécrétion d'angiotensine et d'ADH favorise la récupération spontanée d'une hémorragie en minimisant la perte d'eau et en augmentant la rétention de sodium par les reins. Si des antagonistes de l'angiotensine ou de l'ADH sont administrés, le rétablissement est retardé.

Au cours des jours suivants, les protéines plasmatiques perdues sont remplacées par le foie, mais l'absorption de liquide de l'espace interstitiel entraîne une réduction supplémentaire de la concentration d'hémoglobine (hémodilution). Dans les deux premières semaines après la perte de sang, le nombre de réticulocytes s'élève (révélant une augmentation rapide de la production de globules rouges). Par la suite, le nombre de globules rouges augmente lentement, puis prend quelques semaines pour revenir à la normale. L'augmentation de la production de globules rouges est stimulée par l'hormone érythropoïétine, sécrétée par le rein en réponse à une hypoxie tissulaire – voir chapitre 25.

Choc circulatoire

Le choc circulatoire existe lorsque la circulation ne parvient pas à fournir une perfusion adéquate des tissus. Une fois atteint un stade critique, l'état de **choc circulatoire** devient irréversible. La défaillance de la circulation entraîne une accumulation de métabolites et de toxines dans les lits vasculaires. Cela provoque alors plus de vasodilatation périphérique et une chute supplémentaire de pression de perfusion jusqu'à ce qu'une défaillance circulatoire complète survienne et que le patient meure.

Il existe quatre principaux types de chocs circulatoires :

1. choc hémorragique ou hypovolémique dans lequel le volume circulant est insuffisant pour maintenir la pression artérielle ;
2. choc distributif dû à une vasodilatation excessive (par exemple lors d'une septicémie), dans lequel la capacité de la circulation dépasse la capacité du cœur de pomper suffisamment de sang pour maintenir une pression sanguine adéquate ;
3. choc obstructif causé par une restriction du retour veineux ou du remplissage ventriculaire ;
4. choc cardiogénique, dans lequel la capacité du cœur de pomper le sang est altérée. C'est un aspect de l'insuffisance cardiaque (voir chapitre 28).

Choc hypovolémique

Les ajustements circulatoires en réponse à une hémorragie ont déjà été décrits. La prise en charge clinique devrait être d'éliminer la cause de la perte de sang et de remplacer le sang perdu par une transfusion lorsque cela est possible. Une classification de base du choc hypovolémique est indiquée dans l'encadré 40.1. Dans certaines situations (par exemple les accidents de la route et les blessures de guerre), une transfusion sanguine immédiate est impossible. Dans ces cas, une perfusion intraveineuse de plasma ou de substituts plasmatiques (comme une solution saline à 0,9 % contenant un colloïde tel que la polygélatine ou un dextran à haut poids moléculaire, le « Dextran 70 ») fournira du liquide pour augmenter le volume circulant et contribuera ainsi à maintenir la pression artérielle et une perfusion tissulaire adéquate.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Encadré 40.1 Classification du choc hypovolémique

La réponse clinique à l'hémorragie dépend de l'étendue de la perte de sang. L'évaluation de la perte de sang n'est cependant pas simple. Les mesures de l'hémoglobine sanguine ou de l'hématocrite sont des indicateurs peu fiables de l'ampleur de la perte de sang dans les hémorragies aiguës. Elles ne se modifient pas jusqu'à ce qu'il y ait une redistribution significative du liquide de l'espace interstitiel, qui peut prendre entre 24 et 36 heures. Aucune mesure unique ne donne une indication fiable de l'étendue de la perte de sang, mais une combinaison de signes permet de classer le degré d'hypovolémie en quatre catégories.

Classe I. La perte de sang est inférieure à 15 % du volume sanguin (soit moins de 750 ml pour un adulte). Il n'y a aucun signe de choc. Les pressions artérielles sont normales, mais il peut y avoir une légère tachycardie. Le temps de remplissage capillaire est normal (< 2 secondes). (Cela est évalué en appuyant sur la peau du sujet pendant 5 secondes avec une pression suffisante pour blanchir la peau, en relâchant la pression et en mesurant le temps nécessaire pour que la couleur de la peau revienne à la normale.) La respiration est normale et le sujet est mentalement alerte. Des adultes en bonne santé peuvent supporter ce niveau de perte de sang sans effet nocif. Dans le don de sang, 450 ml de sang (une unité de sang) sont régulièrement prélevés.

Classe II. Lorsque la perte de sang représente entre 15 et 30 % du volume sanguin, les signes cliniques de choc deviennent évidents. Le pouls est rapide (la fréquence cardiaque est supérieure à 100 bpm) et, à cause de la tachycardie, la pression diastolique est augmentée, alors que la pression systolique est normale. Par conséquent, la pression différentielle est réduite. Le temps de remplissage capillaire est plus lent que la normale (c'est-à-dire > 2 secondes). Le sujet est pâle, assoiffé, anxieux et il respire rapidement (> 20 respirations par minute). Ce niveau de perte de sang met rarement la vie en danger. Néanmoins, si la perte de sang est supérieure à environ 20 % (un litre pour un adulte, proportionnellement moins pour un enfant), une transfusion de sang ou une perfusion de plasma doivent être envisagées.

Classe III. Lorsque la perte de sang représente 30 à 40 % du volume sanguin, le pouls est faible et généralement rapide. Soyez conscient, cependant, qu'il peut y avoir une bradycardie (voir texte). La pression artérielle systolique est très basse et le temps de remplissage capillaire est lent. La respiration est rapide (> 20 respirations par minute) et peu profonde. Le sujet est confus, léthargique et pâle et sa peau est moite. Chez les sujets de peau blanche, la peau peut être cyanosée (bleue). La production d'urine est faible (10 à 20 $ml.h^{-1}$).

Classe IV. Si la perte de sang dépasse 40 % du volume sanguin, la pression artérielle systolique est très faible, il y a une tachycardie et la peau est pâle et froide. La respiration est rapide et peu profonde. La production d'urine est très faible – inférieure à 10 ml/h – et peut s'arrêter complètement. Le patient est somnolent et confus et peut devenir inconscient. À la suite de ce degré de perte de sang, le choc peut rapidement devenir irréversible et des mesures urgentes sont nécessaires pour rétablir le volume circulant afin de prévenir un collapsus circulatoire.

Si l'on soupçonne un choc hypovolémique grave (c'est-à-dire de classe IV), on peut évaluer l'état du patient en mesurant la pression veineuse centrale et sa réponse à une perfusion rapide de 100 à 200 ml de solution saline. Si le patient est hypovolémique, il y aura peu de changement dans la pression veineuse centrale, mais il y aura une amélioration des performances cardiovasculaires révélée par une chute de la fréquence cardiaque et une augmentation de la pression artérielle.

Les brûlures cutanées sont une autre cause potentielle d'hypovolémie. Celles-ci entraînent une perte de liquide riche en protéines de la zone endommagée, ce qui équivaut à une perte de plasma. L'hématocrite augmente à mesure que le VEC diminue et, en cas de brûlures graves, la chute du VEC peut suffire à produire un choc hypovolémique pouvant être traité par perfusion de plasma.

Choc distributif

Le choc distributif se produit lorsque le volume sanguin est normal mais que le volume du système circulatoire a augmenté suite à une vasodilatation généralisée. Le débit cardiaque est alors insuffisant pour maintenir la pression artérielle et une perfusion tissulaire adéquate. Ce type de choc peut résulter d'une expérience émotionnelle intense (douleur extrême ou peur) entraînant une forte inhibition de l'activité sympathique. Cela s'appelle un **choc neurogénique**.

Un choc distributif peut également se produire lorsqu'une personne est exposée à un antigène auquel elle a été préalablement sensibilisée. La réaction qui en résulte libère de l'histamine en grande quantité et provoque une vasodilatation périphérique intense. La perméabilité capillaire augmente et se produit une perte de liquide vers l'espace interstitiel. Cela s'appelle un **choc anaphylactique**.

Une hypotension sévère analogue à un choc distributif peut également survenir après l'administration d'anesthésiques locaux lors de l'anesthésie péridurale et l'anesthésie rachidienne. L'activité dans les nerfs sympathiques est bloquée et les vaisseaux sanguins se dilatent. L'hypotension peut être contrée par l'administration d'un médicament sympathomimétique tel que l'**éphédrine**, qui agit pour favoriser la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses sympathiques.

Dans les infections bactériennes graves, la libération de toxines dans le sang provoque à la fois une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire. Ce type de choc distributif est appelé **choc septique**. Comme pour le choc hypovolémique, le traitement du choc distributif devrait viser à éliminer la source de la vasodilatation et à rétablir le volume circulant.

Choc obstructif

Un choc obstructif survient lorsque le retour veineux est insuffisant ou que le cœur est incapable de se remplir correctement. La limitation du retour veineux peut être la conséquence directe d'une grande embolie pulmonaire, limitant le flux sanguin dans la circulation pulmonaire. Si le péricarde s'enflamme (péricardite), du liquide peut s'accumuler dans le sac péricardique (épanchement péricardique) et le péricarde est étiré. À mesure que le liquide s'accumule, la pression à l'extérieur du cœur augmente, empêchant le remplissage correct des ventricules pendant la diastole. Le résultat est une chute du débit cardiaque. Cette situation, appelée **tamponnade cardiaque**, est associée à une pression veineuse jugulaire élevée (voir chapitre 30).

Résumé

La réponse du corps à l'hémorragie dépend de l'étendue de la perte de sang. Dans les hémorragies légères et modérées, la pression artérielle est maintenue par une augmentation de l'activité sympathique. La fréquence cardiaque, les résistances périphériques et le tonus veineux augmentent, et maintiennent une pression artérielle et un débit cardiaque normaux. Lorsque la perte de sang augmente au-delà de 20 à 30 %, la fréquence cardiaque et la pression artérielle diminuent et l'individu s'évanouit. Toute chute du flux sanguin vers le cerveau et le cœur peut être fatale. Après l'hémorragie, le volume sanguin est progressivement rétabli par un certain nombre d'ajustements. Les forces de Starling agissent en faveur de l'absorption de liquide par le plasma à partir de l'interstitium, et l'augmentation de l'angiotensine II et de l'aldostérone favorise à la fois la rétention de sodium et une soif accrue. Ces modifications agissent pour restaurer le VEC. Au cours des jours suivants, les protéines plasmatiques perdues sont remplacées par le foie. La restauration du nombre de globules rouges peut prendre plusieurs semaines.

Les principaux types de chocs circulatoires sont le choc hypovolémique, le choc distributif, le choc obstructif et le choc cardiogénique. À moins que le choc circulatoire ne soit traité rapidement, une spirale infernale se produit qui conduira au décès.

40.6 Œdème

L'œdème est l'accumulation anormale de liquide dans l'espace interstitiel. Cela se produit lorsque l'équilibre des forces de Starling est altéré à la suite de diverses pathologies. Comme décrit au chapitre 31, le liquide se déplace du plasma vers l'interstitium lorsque la pression hydrostatique capillaire dépasse la somme de la pression oncotique plasmatique et de la pression hydrostatique dans les tissus. Le liquide se déplace des tissus vers le plasma lorsque la somme de la pression oncotique plasmatique et de la pression hydrostatique du tissu dépasse la pression hydrostatique dans les capillaires. Dans des conditions normales, environ 8 litres de liquide passent chaque jour de la circulation vers l'interstitium. De cette valeur, la moitié environ est réabsorbée par la circulation, soit dans les tissus, soit dans les ganglions lymphatiques, le reste étant renvoyé dans la circulation sous forme de lymphe, principalement via le canal thoracique qui se déverse dans la veine sous-clavière du côté gauche.

La pression hydrostatique dans les capillaires est normalement étroitement contrôlée par le tonus des artérioles afférentes. Cependant, la pression capillaire moyenne dépend également de la pression veineuse et du rapport entre la résistance pré- et post-capillaire. Une légère augmentation de la pression veineuse a un effet très marqué sur la pression capillaire et sur l'absorption du liquide tissulaire (encadré 40.2). Ainsi, lorsque la pression veineuse est élevée par suite d'une thrombose veineuse ou d'une insuffisance cardiaque chronique droite, la pression capillaire moyenne est augmentée et plus de liquide passe du plasma vers les tissus. La chute du volume plasmatique qui en résulte se traduit par une chute du VEC, ce qui entraîne la rétention de sodium et d'eau par les mécanismes décrits précédemment dans le chapitre. Se crée donc une situation dans laquelle le liquide peut progressivement s'accumuler dans les tissus. À mesure que le liquide s'accumule, la pression hydrostatique dans les tissus augmente et s'oppose à une accumulation supplémentaire de liquide dans l'espace interstitiel. Un nouvel équilibre est établi entre le plasma et le volume du liquide interstitiel.

Comme environ la moitié du liquide passant des capillaires vers l'espace interstitiel est renvoyée dans la circulation par le drainage lymphatique, toute obstruction du flux de lymphe entraîne une accumulation de liquide dans la région touchée. Dans les pays industrialisés d'Europe occidentale et d'Amérique du Nord, l'insuffisance lymphatique est relativement rare mais se manifeste lorsque les ganglions ont été endommagés lors d'une chirurgie lourde (figure 40.8) ou lorsque des tumeurs cancéreuses ont envahi les ganglions lymphatiques. Dans les pays en développement, l'œdème résultant de l'obstruction de la circulation lymphatique résulte généralement de l'invasion des ganglions lymphatiques par des vers nématodes parasites (filariose). Cela se traduit par une obstruction du flux lymphatique des membres et du scrotum qui se manifeste par un œdème (lymphœdème) connu sous le nom d'éléphantiasis.



Figure 40.8 Lymphœdème sévère dans le bras gauche après une chirurgie lourde pour traiter un cancer du sein. (Remerciements au Pr R. Levick.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

123 Encadré 40.2 Les forces de Starling et l'œdème

La direction du mouvement de liquide entre le capillaire et le liquide interstitiel environnant dépend de quatre facteurs (forces de Starling – voir encadré 31.3) :

1. pression capillaire (P_c) ;
2. pression interstitielle (P_i) ;
3. pression oncotique exercée par les protéines plasmatiques (π_p) ;
4. pression oncotique exercée par les protéines du liquide interstitiel (π_i).

La somme algébrique des différentes pressions P_f est appelée la pression nette de filtration. Elle est donnée par l'équation suivante :

$$P_f = (P_c - P_i) - (\pi_p - \pi_i) \quad [1]$$

La pression capillaire dépend de la pression dans les artères, de la pression veineuse et du rapport entre la résistance pré- et postcapillaire (R_a/R_v). Cette relation exacte peut être déterminée comme suit : le débit sanguin entre une artère et le milieu d'un capillaire dépend de la différence de pression et de la résistance précapillaire (loi de Darcy ; voir l'encadré 30.1) :

$$\text{débit sanguin} = \frac{(P_a - P_c)}{R_a}$$

De même, le flux sanguin entre le milieu du capillaire et la veine est :

$$\text{débit sanguin} = \frac{(P_C - P_v)}{R_v}$$

Puisque pratiquement tout le sang entrant dans le capillaire sort par les veines (seule une très faible proportion est récupérée par le drainage lymphatique) :

$$\frac{(P_a - P_c)}{R_a} \cong \frac{(P_c - P_V)}{R_V}$$

qui peut être réarrangé pour donner la pression capillaire :

$$P_c = \frac{\left(P_a + P_V\left(\frac{R_a}{R_v}\right)\right)}{\left(1 + \frac{R_a}{R_V}\right)} \quad [2]$$

Normalement, la résistance précapillaire (R_a) est environ quatre fois supérieure à la résistance postcapillaire (R_V) et la pression capillaire est déterminée principalement par la résistance artériolaire. Une conséquence importante de cette relation est qu'une légère augmentation de la pression veineuse a un effet similaire sur la pression de filtration (voir l'exemple ci-dessous). Ainsi, lorsque la pression veineuse est augmentée, la pression capillaire moyenne (P_C) augmente et la filtration est favorisée par rapport à l'absorption. Le liquide s'accumule dans les tissus, provoquant un œdème. Cependant, le gonflement des tissus augmente la pression interstitielle, ce qui réduit la pression nette de filtration. Un nouvel équilibre s'installe et une accumulation supplémentaire de liquide dans les tissus est empêchée.

Une chute de la pression oncotique dans le plasma augmente la pression nette de filtration et du liquide peut s'accumuler dans les tissus. En pratique, l'œdème ne se développe pas tant que la teneur en protéines du plasma ne descend pas en dessous d'environ 30 $g.l^{-1}$. Cela peut être dû à une insuffisance hépatique, une protéinurie, une **malabsorption** ou une malnutrition. Si la pression osmotique colloïdale des protéines dans l'interstitium augmente (par exemple en raison d'une augmentation de la perméabilité capillaire suite à une réaction inflammatoire), cela a également pour effet d'augmenter la pression nette de filtration, car la présence de protéines supplémentaires dans le liquide interstitiel diminue la force osmotique attirant le liquide de l'interstitium vers le plasma.

Un exemple pratique

Supposons que la pression artérielle est de 13,3 kPa (100 mmHg), que la pression veineuse est de 0,67 kPa (5 mmHg) et que la résistance précapillaire est 4 fois supérieure à la résistance postcapillaire. L'insertion de ces valeurs dans l'équation (2) donne la pression capillaire :

$$P_c = (13{,}3 + (0{,}67 \times 4)) \div (1 + 4) = 3{,}2\,\text{kPa}\,(24\,\text{mmHg}).$$

Si la pression veineuse augmente à 1,33 kPa (10 mmHg), la pression capillaire augmente :

$$P_c = (13{,}3 + (1{,}33 \times 4)) \div (1 + 4) = 3{,}73\,\text{kPa}\,(28\,\text{mmHg})$$

Par conséquent, le doublement de la pression veineuse entraîne une augmentation de la pression capillaire de 0,53 kPa (environ 4 mmHg). Cette augmentation contribue pleinement à la pression nette de filtration, comme le montre le calcul suivant.

Fixez les valeurs des pressions oncotiques à 3,5 kPa (environ 26 mmHg) pour le plasma et à 2 kPa (15 mmHg) pour le liquide interstitiel et fixez la pression hydrostatique du liquide interstitiel (P_i) à environ 0,2 kPa (1,5 mmHg) en dessous de celle de l'atmosphère (soit –0,2 kPa ou –1,5 mmHg). La pression nette de filtration est alors de 1,9 kPa (14 mmHg) lorsque la pression capillaire est de 3,2 kPa (24 mmHg) et de 1,9 kPa (18 mmHg) lorsque la pression capillaire est de 3,73 kPa (28 mmHg). L'augmentation de la pression veineuse a entraîné une augmentation similaire de la pression capillaire, ce qui augmente directement le débit de filtration du liquide. Si les lymphatiques sont surchargés, la région affectée développera un œdème.

L'œdème se produit également lorsque la pression oncotique plasmatique est faible. Dans cette situation, la pression nette de filtration augmente et le liquide s'accumule dans les tissus. Cela peut se produire lors d'une glomérulonéphrite, lorsque les capillaires glomérulaires deviennent anormalement perméables à l'albumine et aux autres protéines plasmatiques, de sorte que des quantités importantes de protéines sont perdues dans l'urine. Cela peut également se produire lorsque le foie est incapable de synthétiser des quantités suffisantes de protéines plasmatiques. Une situation similaire se produit en cas de malnutrition sévère, lorsque le régime alimentaire peut être riche en glucides mais contient peu ou pas de protéines. Cela donne lieu à une maladie appelée **kwashiorkor**, fréquente chez les enfants dans les régions les plus pauvres du monde. Un exemple typique est illustré à la figure 40.9.

La libération de certains médiateurs locaux tels que l'histamine rend les capillaires perméables à l'albumine et aux autres protéines plasmatiques. Cela se traduit par une augmentation de la pression nette de filtration des capillaires et l'accumulation de liquide dans la zone affectée. Le gonflement local qui accompagne les piqûres d'insectes se produit de cette manière.

L'œdème systémique apparaît d'abord dans la partie inférieure du corps (les régions soumises à plus de pression hydrostatique), en particulier dans les chevilles, car la pression veineuse dans les jambes est élevée pendant les périodes de repos prolongées. Les œdèmes dans les chevilles peuvent être distingués de la graisse des tissus en appliquant une pression ferme sur la zone affectée avec le pouce pendant une courte période. Si de l'œdème est présent, la pression aura forcé le liquide à sortir de la zone et une dépression dans la peau persistera quelque temps après le retrait de la pression (œdème prenant le godet – figure 40.10). Si le gonflement est dû uniquement à la graisse des tissus, la peau revient en place dès que la pression est enlevée.



Figure 40.9 Aspect d'un enfant présentant un kwashiorkor. Noter l'œdème étendu, en particulier l'abdomen gonflé. (Remerciements à l'OMS.)



Figure 40.10 Exemple d'œdème avec signe du godet. (Source : planches 9 et 10 de R.A. Hope, J.M. Longmore, S.K. McManus, C.A. Wood-Allum (1998) *Oxford handbook of clinical medicine*, 4th ed., Oxford University Press, Oxford.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Chez les personnes en bonne santé, un œdème hydrostatique peut survenir lorsque les muscles des jambes sont relativement inactifs et que les pompes musculaires contribuent peu au retour veineux du bas du corps. Se produit une accumulation veineuse et un gonflement des chevilles. Cette situation est exacerbée chez les personnes présentant des varices, où les parois des veines ont été distendues, rendant leurs valves incompétentes. L'accumulation de liquide en excès est facilement inversée par une courte période de repos en position horizontale ou par un exercice léger.

Les liquides des espaces séreux sont séparés du liquide extracellulaire par une couche épithéliale. Ceux-ci comprennent les liquides des espaces péricardique, pleural et péritonéal. Ces liquides sont essentiellement des ultrafiltrats de plasma et leur formation est régie par les forces de Starling. Normalement, la quantité de liquide dans ces espaces est relativement faible, car la pression oncotique plasmatique dépasse la pression hydrostatique dans les capillaires, mais dans certains états pathologiques, des accumulations anormales de liquide se produisent. Par exemple, le volume de liquide entre les membranes pleurales viscérale et pariétale n'est normalement que d'environ 10 ml, mais lorsque la formation de liquide dépasse la réabsorption, le liquide s'accumule entre les membranes pleurales dans un processus appelé **épanchement pleural**. Les alvéoles des poumons sont normalement recouvertes d'une mince pellicule de liquide, mais dans les cas de pneumonie et d'autres maladies, le liquide peut s'accumuler dans les alvéoles (**œdème pulmonaire**), ce qui altère les échanges gazeux.

Une accumulation de quantités excessives de liquide dans la cavité péritonéale appelée **ascite** peut survenir lorsque la pression dans la circulation veineuse hépatique augmente, lorsque le flux lymphatique hépatique est obstrué ou lorsque l'albumine plasmatique est anormalement basse (comme dans le kwashiorkor). L'ascite se produit également lors d'une insuffisance cardiaque droite lorsque la pression dans les veines systémiques augmente.

Traitement de l'œdème avec des diurétiques

Comme on l'a vu ci-dessus, l'œdème peut survenir à la suite de diverses pathologies. Un traitement efficace nécessite l'identification et l'élimination de la cause sous-jacente. Il peut être souhaitable d'éliminer l'œdème et, dans de nombreux cas, cela peut être réalisé en traitant le patient avec des médicaments qui favorisent la perte de sodium et d'eau dans les urines. Comme il en résulte une augmentation de la production d'urine (diurèse accrue), ces médicaments sont appelés diurétiques. Ils sont classés selon leurs modes d'action. Les diurétiques peuvent agir indirectement en exerçant une pression osmotique suffisante pour inhiber la réabsorption de l'eau et du chlorure de sodium des tubules rénaux, ou agir directement en inhibant le transport actif dans diverses parties du néphron, comme le montre la figure 40.11. Noter que le lymphœdème ne peut pas être traité de cette manière.

Les diurétiques osmotiques, tels que le sucre mannitol, sont filtrés au niveau du glomérule, mais ils ne sont pas réabsorbés par les cellules du tubule proximal. En conséquence, lorsque d'autres substances sont réabsorbées et que la proportion du volume filtré d'origine diminue, ces substances s'accumulent et exercent une

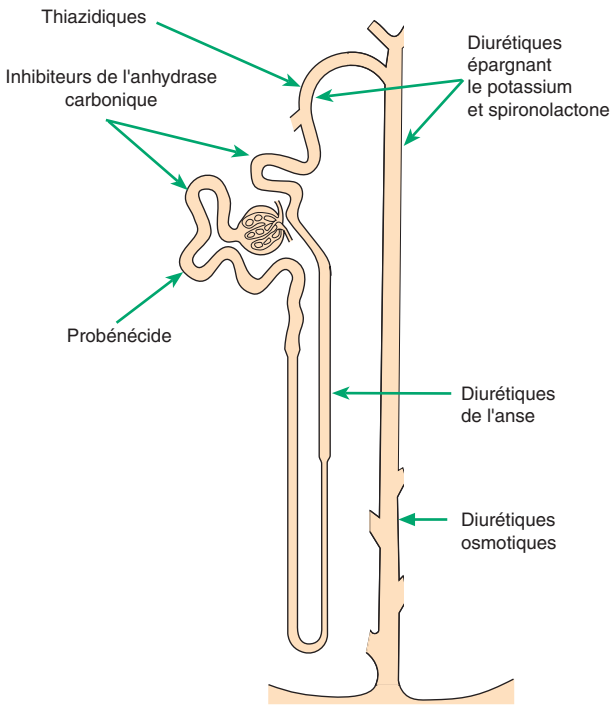


Figure 40.11 Sites d'action des différentes classes de médicaments diurétiques.

pression osmotique suffisante pour inhiber la réabsorption tubulaire de l'eau. Comme l'absorption par le tubule proximal est iso-osmotique, une diminution de la réabsorption de liquide permet à plus de sodium d'atteindre le néphron distal, ce qui entraîne une augmentation de l'excrétion de sodium. Il y a donc une perte de sodium et d'eau. Néanmoins, comme la capacité du néphron distal de transporter le sodium augmente lorsque la charge en sodium augmente (rétroaction glomérulotubulaire, voir chapitre 39), l'augmentation de l'excrétion d'eau ne s'accompagne pas d'une augmentation équivalente de l'excrétion de sodium. Par conséquent, les diurétiques osmotiques sont plus efficaces pour augmenter l'excrétion de l'eau que pour augmenter l'excrétion de sodium.

Les diurétiques qui agissent en inhibant le transport actif sont illustrés par les diurétiques de l'anse de Henlé tels que le furosémide. Ces composés inhibent le cotransport du sodium, du potassium et du chlorure par la branche ascendante large de l'anse de Henlé (voir chapitre 39). Ils semblent agir uniquement du côté luminal du tubule. L'inhibition de ce transport diminue la capacité du néphron de concentrer l'urine. Les effets des diurétiques de l'anse sont donc doubles : une augmentation de l'excrétion de sodium en inhibant le transport du chlorure de sodium et une augmentation de la perte d'eau due à une altération du mécanisme à contre-courant. Ils sont les diurétiques les plus puissants en utilisation clinique actuelle et produisent une augmentation marquée de l'excrétion de sodium (natriurèse).

L'une des conséquences de l'inhibition du cotransport du sodium, du potassium et du chlorure dans la branche ascendante large est une augmentation de l'excrétion de potassium. À moins

d'une surveillance étroite, l'équilibre en potassium sera perturbé et des arythmies cardiaques pourraient survenir. Pour éviter cela, un groupe de diurétiques épargneurs de potassium a été mis au point. Ces médicaments, dont l'amiloride est un exemple, agissent sur le tube distal et les canaux collecteurs pour inhiber l'absorption de sodium et l'excrétion de potassium. La spironolactone est un diurétique qui exerce son effet sur le tubule distal en antagonisant l'action conservatrice de sodium de l'aldostérone.

Résumé

L'œdème survient lorsqu'il y a une accumulation anormale de liquide dans les tissus. L'œdème peut être causé par une perturbation des forces de Starling, telle qu'une augmentation de la pression capillaire ou une réduction de la pression oncotique plasmatique. Il peut également provenir d'une obstruction lymphatique.

Plusieurs formes d'œdème peuvent être traitées par l'administration de médicaments appelés diurétiques qui favorisent l'excrétion de l'eau et du sodium. Une augmentation de l'excrétion d'eau seule ne serait pas suffisante pour éliminer le liquide accumulé. Le lymphœdème ne peut pas être traité de cette manière.

40.7 Désordres de l'équilibre électrolytique

Désordres de l'équilibre du sodium

La concentration plasmatique normale de sodium se situe entre 135 et 145 mmol.l^{-1}. Un sodium plasmatique inférieur à 130 mmol.l^{-1} définit une **hyponatrémie**, qui peut être le résultat d'un manque de sodium (carence en sel) ou d'un excès d'eau. Une hyponatrémie modérée (sodium plasmatique 115 à 130 mmol.l^{-1}) est relativement fréquente chez les patients hospitalisés (environ un 1 sur 20 aura une forme d'hyponatrémie). Une hyponatrémie sévère (sodium plasmatique < 115 mmol.l^{-1}) est beaucoup plus grave mais heureusement rare. Il existe de nombreuses causes d'hyponatrémie, dont certaines sont abordées ici. La figure 40.12 montre les facteurs pris en compte pour déterminer la cause principale du trouble. Noter que, dans tous les cas, il y a un déficit en sodium par rapport à l'eau corporelle totale.

L'**hyponatrémie hypovolémique** se produit dans les cas de déficit en aldostérone (maladie d'Addison) et dans les nécroses tubulaires aiguës rénales, avec une perte accrue de sodium par les reins et une réduction de l'eau corporelle totale. La diarrhée, les vomissements et la transpiration excessive entraînent tous une perte de sodium et d'eau et, s'ils sont prolongés, entraînent également une hyponatrémie hypovolémique. Si l'eau corporelle totale est normale, mais que le sodium plasmatique est faible, on parle d'**hyponatrémie normovolémique**, généralement causée par une sécrétion inappropriée d'ADH (syndrome d'antidiurèse inappropriée [SIAD]), même si elle peut être causée par une carence en glucocorticoïdes. En cas d'insuffisance cardiaque grave et d'insuffisance rénale, il existe une rétention hydrique due à la capacité réduite des reins d'excréter l'excès d'eau, ce qui peut entraîner une **hyponatrémie hypervolémique**.

Une concentration de sodium supérieure à 150 mmol.l^{-1} est une hypernatrémie, causée par un apport excessif en sodium ou un apport insuffisant en eau. L'**hypernatrémie hypervolémique** se produit lorsqu'il y a une consommation excessive de sels de sodium – souvent à la suite d'une intervention médicale inappropriée. Elle est associée à une soif intense et à une irritabilité.

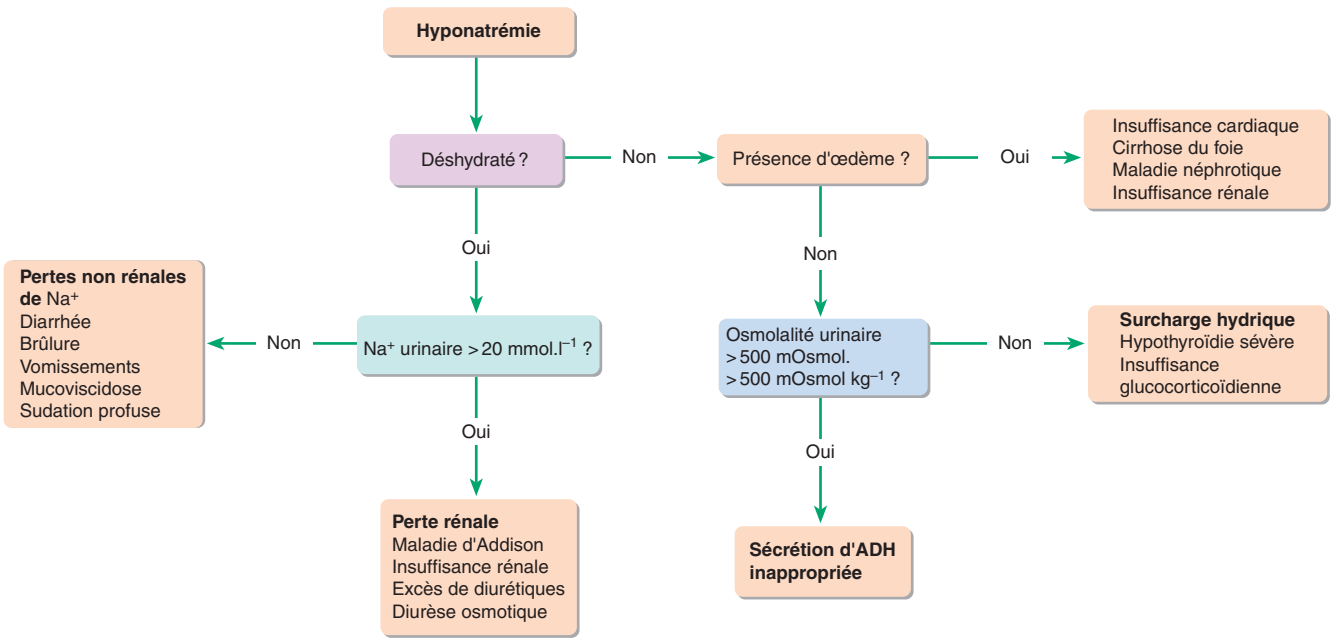


Figure 40.12 Organigramme pour déterminer la cause de l'hyponatrémie. Noter que les concentrations de sodium dans l'urine et dans le plasma doivent être mesurées pour arriver à un diagnostic correct. D'autres causes sont également possibles.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

L'**hypernatrémie hypovolémique** se produit lorsqu'une personne ne boit pas suffisamment pour remplacer l'eau perdue (c'est-à-dire qu'elle est déshydratée), par exemple lorsque l'eau n'est pas disponible ou que boire est difficile ou impossible en raison d'un coma ou d'un handicap physique (par exemple à la suite d'un accident vasculaire cérébral). Une hypernatrémie hypovolémique peut survenir lors d'un diabète insipide (l'absence de sécrétion d'ADH ou l'absence de réponse des reins à l'ADH entraîne une perte excessive d'eau dans les urines). Elle peut également résulter d'une diurèse osmotique. Cependant, la cause la plus dévastatrice est l'altération de la soif après la perte des osmorécepteurs hypothalamiques. Il faut noter que, dans l'hypernatrémie hypovolémique, il y a peu d'appétit pour l'eau (hypernatrémie hypervolémique).

Désordres de l'équilibre du potassium

La majeure partie du potassium total du corps se trouve dans les cellules, où la concentration de potassium est d'environ 100 $mmol.l^{-1}$ (la valeur exacte dépend du type de cellule). Le potassium plasmatique est normalement de 3,5 à 4,5 $mmol.l^{-1}$. Le rapport entre le potassium intracellulaire et le potassium extracellulaire est d'une importance cruciale pour déterminer le potentiel membranaire et l'excitabilité des cellules nerveuses et musculaires (voir chapitres 7 et 8).

Dans l'**hypokaliémie**, le potassium plasmatique est inférieur à 3,5 $mmol.l^{-1}$. En dessous de 2,5 $mmol.l^{-1}$ (hypokaliémie sévère), un traitement urgent du trouble sous-jacent est nécessaire. Une hypokaliémie légère est généralement asymptomatique, mais dans les cas d'hypokaliémie sévère, la fréquence des arythmies cardiaques augmente et l'onde T de l'ECG est aplatie (voir figure 29.16). L'hypokaliémie survient généralement à la suite de l'administration chronique de diurétiques (en particulier les thiazidiques) qui entraînent une perte excessive de potassium dans les urines. L'hypokaliémie peut également indiquer une sécrétion excessive d'aldostérone (syndrome de Conn) – un excès d'aldostérone stimule la sécrétion de potassium et augmente l'absorption de sodium par les cellules du tube distal et du canal collecteur, entraînant une perte de potassium dans l'urine. Une perte de potassium excessive peut également résulter de vomissements prolongés ou de diarrhée (la teneur en potassium du suc gastrique est d'environ 10 $mmol.l^{-1}$, alors que celle des selles est de 50 à 100 $mmol.l^{-1}$).

Un potassium plasmatique supérieur à 5,0 $mmol.l^{-1}$ entraîne un diagnostic d'**hyperkaliémie**. Celle-ci est moins fréquente que l'hypokaliémie, mais il s'agit d'une affection dangereuse qui entraîne une faiblesse musculaire et peut entraîner un arrêt cardiaque soudain. L'ECG montre des modifications caractéristiques avec une onde T inhabituellement grande (voir figure 29.16). Un potassium plasmatique supérieur à 6,5 $mmol.l^{-1}$ est une urgence médicale. L'hyperkaliémie peut survenir après un exercice très intense, mais dans de tels cas, elle est de courte durée et spontanément résolutive. Dans d'autres situations, il peut s'agir d'une fuite de potassium hors du compartiment intracellulaire à la suite de lésions tissulaires importantes ou d'une acidocétose. Une consommation excessive de potassium peut dépasser la capacité des reins de l'excréter, en particulier en cas d'insuffisance rénale aiguë.

La paralysie périodique affecte le potassium plasmatique

Ce sont des maladies héréditaires rares dans lesquelles le potassium plasmatique est anormalement bas (paralysie périodique hypokaliémique) ou élevé (paralysie périodique hyperkaliémique) pendant une période de temps variable. Les deux types sont associés à la faiblesse ou même à la paralysie de certains groupes musculaires pouvant durer quelques heures ou quelques jours. Le déclencheur d'un épisode est souvent le repos après un exercice intense, bien que d'autres facteurs aient été impliqués. Ces maladies sont causées par des mutations des canaux ioniques affectant la jonction neuromusculaire et le muscle squelettique. (Ces troubles sont parfois appelés **canalopathies**.)

En cas de **paralysie périodique hypokaliémique**, se produisent des crises intermittentes de faiblesse musculaire ou de paralysie, avec une fréquence d'apparition très variable. La force musculaire est normale entre les attaques. Les muscles des épaules et des hanches sont le plus souvent touchés, mais la faiblesse peut également affecter les muscles des membres et, dans les cas graves, les muscles impliqués dans la respiration et la déglutition. Les épisodes de faiblesse durent de quelques heures à un jour ou deux, au cours desquels le potassium plasmatique est faible (< 3,0 $mmol.l^{-1}$), reflétant un déplacement du potassium dans le compartiment intracellulaire plutôt qu'une carence en potassium (le potassium plasmatique bas est une conséquence de la maladie et non sa cause). Le potassium plasmatique est normal entre les crises. Les anomalies liées à cette affection concernent deux canaux ioniques : un canal sodique voltage-dépendant appelé Na_v 1.4 qui se trouve à la jonction neuromusculaire et un canal calcique voltage-dépendant appelé Ca_v 1.1 qui se trouve dans le système tubulaire T des muscles squelettiques.

Le type de faiblesse musculaire de la **paralysie périodique hyperkaliémique** est similaire à celui de la paralysie périodique hypokaliémique, sauf que les muscles respiratoires et crâniens ne sont pas affectés. Le potassium plasmatique est normal ou légèrement élevé pendant une attaque. Les attaques durent généralement 1 à 2 heures, parfois jusqu'à une journée. Les anomalies canalaires primitives dans ce trouble sont des mutations du canal sodique voltage-dépendant Na_v 1.4 de la jonction neuromusculaire.

Désordres de l'équilibre du magnésium

Le magnésium plasmatique normal est de 0,7 à 1,1 $mmol.l^{-1}$ et l'apport quotidien est d'environ 15 mmol par jour. Environ un tiers de l'apport est absorbé dans l'intestin grêle, ce qui est compensé par l'excrétion d'une quantité similaire par les reins. Les troubles de l'équilibre du magnésium surviennent rarement en l'absence d'autres perturbations électrolytiques. L'**hypomagnésémie** est définie lorsque la concentration plasmatique de magnésium est inférieure à 0,7 $mmol.l^{-1}$ et reflète une absorption insuffisante dans l'intestin (mauvaise absorption ou faible apport en magnésium) ou une perte excessive d'urine. La **carence en calcium** survient généralement au même moment (voir le chapitre 22 pour une discussion sur la régulation de la calcémie). L'hypomagnésémie s'accompagne de symptômes neurologiques tels que la confusion et l'hyperréflexie (réflexes exagérés), tandis que l'ECG montre un intervalle QT prolongé, tous ces signes indiquant une perturbation de l'excitabilité nerveuse et musculaire.

L'**hypermagnésémie** survient le plus souvent en cas d'insuffisance rénale, mais parfois chez des patients souffrant d'insuffisance surrénalienne. Les symptômes deviennent généralement évidents lorsque le magnésium plasmatique dépasse 1,2 mmol.l^{-1} et sont inverses de ceux associés à l'hypomagnésémie – dépression cardiaque et neurologique avec des défauts de conduction cardiaque, hyporéflexie et faiblesse musculaire.

Résumé

L'équilibre électrolytique plasmatique est perturbé par la diarrhée, les vomissements et l'insuffisance rénale, ainsi que par les troubles du cortex surrénal et de l'hypophyse. Un sodium plasmatique inférieur à 130 mmol.l^{-1} est appelé hyponatrémie, laquelle peut être causée par une perte accrue de sodium dans l'urine et une réduction de l'eau corporelle totale, une sécrétion inappropriée d'ADH ou une incapacité des reins d'excréter l'eau en excès. Un sodium plasmatique supérieur à 150 mmol.l^{-1} signe une hypernatrémie, qui survient en cas de consommation excessive de sels de sodium ou de déshydratation.

Une concentration plasmatique de potassium inférieure à 3,5 mmol.l^{-1} est une hypokaliémie, qui peut être causée par un excès d'aldostérone ou par l'administration chronique de diurétiques thiazidiques. Elle est associée à une fréquence accrue des arythmies cardiaques. Une concentration plasmatique de potassium supérieure à 5,0 mmol.l^{-1} est une hyperkaliémie. Elle est moins fréquente que l'hypokaliémie, mais un potassium plasmatique supérieur à 6,5 mmol.l^{-1} est une urgence médicale. La maladie d'Addison est associée à une hyperkaliémie modérée (5,0 à 6,0 mmol.l^{-1}), à une hyponatrémie et à une augmentation de l'urée sanguine.

Liste des termes et concepts clés

Répartition de l'eau corporelle

- L'eau corporelle est distribuée entre le liquide intracellulaire et le liquide extracellulaire.
- Le liquide extracellulaire est subdivisé en plasma et en liquide interstitiel.
- Le mouvement du liquide entre le plasma et le liquide interstitiel est régi par les forces de Starling.
- L'échange d'eau entre le liquide interstitiel et le liquide intracellulaire est régi par des forces osmotiques.
- Les cellules ajustent l'osmolalité de leur cytosol pour maintenir un volume cellulaire optimal.

Régulation de l'osmolalité et du volume des liquides corporels

- L'osmolalité et le volume de liquide sont régulés indépendamment l'un de l'autre.
- L'eau corporelle totale est principalement déterminée par le sodium corporel total, lequel est régulé par le système rénine-angiotensine-aldostérone.
- L'équilibre hydrique est maintenu par l'activité des osmorécepteurs de l'hypothalamus, qui contrôlent la sécrétion d'ADH par l'hypophyse postérieure.
- Les modifications du volume extracellulaire sont détectées par les barorécepteurs artériels et les volorécepteurs centraux.
- Le volume de liquide extracellulaire est régulé par l'ajustement de l'apport et de l'excrétion de sodium.

Déshydratation et désordres de l'équilibre hydrique

- En cas de déshydratation, il y a une perte d'eau qui s'accompagne généralement d'une perte d'électrolytes, bien qu'une perte d'eau pure puisse se produire lorsque l'eau potable n'est pas disponible.
- L'intoxication par l'eau est moins fréquente que la déshydratation, mais elle peut survenir lors d'une insuffisance rénale.
- En cas de vomissements et de diarrhée, se produit une grande perte d'eau et d'électrolytes, et le remplacement des sels et de l'eau est nécessaire pour rétablir l'équilibre hydrique.
- Si plus de 6 à 10 % de l'eau corporelle est perdue, le volume plasmatique diminue, entraînant une défaillance circulatoire.

Hémorragie

- La réponse du corps à l'hémorragie dépend de l'importance de la perte de sang.
- Après une hémorragie, le volume sanguin est progressivement rétabli par un certain nombre d'ajustements :
  - vasoconstriction ;
  - sécrétion accrue d'aldostérone, qui favorise la rétention de sodium et une soif accrue ;
  - remplacement des protéines plasmatiques par le foie ;
  - augmentation de l'activité dans la moelle osseuse pour rétablir le nombre de globules rouges.
- Si le volume circulant est insuffisant, un choc circulatoire se développe, qui doit être traité rapidement pour éviter une spirale infernale.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- Les principaux types de choc circulatoire sont les suivants :
  - choc hypovolémique ;
  - choc distributif ;
  - choc obstructif ;
  - choc cardiogénique.

Œdème

- L'œdème survient lorsqu'il y a une accumulation anormale de liquide dans les tissus.
- Il peut être causé par :
  - une augmentation de la pression capillaire ou veineuse centrale ;
  - une réduction de la pression oncotique plasmatique ;
  - une obstruction lymphatique.
- Plusieurs formes d'œdème peuvent être traitées par l'administration de diurétiques pour favoriser l'excrétion du sodium et de l'eau. Le lymphœdème ne peut pas être traité de cette manière.

Désordres de l'équilibre électrolytique

- L'équilibre électrolytique du plasma est perturbé dans les troubles du cortex surrénal et de l'hypophyse et à la suite d'une diarrhée ou de vomissements.
- Une hyponatrémie est définie par un sodium plasmatique inférieur à 130 mmol.l^{-1}. Il en existe différents types :
  - hyponatrémie hypovolémique ;
  - hyponatrémie normovolémique ;
  - hyponatrémie hypervolémique.
- Une hypernatrémie est définie par un sodium plasmatique supérieur à 150 mmol.l^{-1}. On peut distinguer deux formes différentes :
  - hypernatrémie hypervolémique ;
  - hypernatrémie hypovolémique (déshydratation).
- Dans l'hypokaliémie, le potassium plasmatique est inférieur à 3,5 mmol.l^{-1}. Elle peut être causée par un excès d'aldostérone (syndrome de Conn).
- Dans l'hyperkaliémie, le potassium plasmatique dépasse 5,0 mmol.l^{-1}.
- La maladie d'Addison est associée à une hyperkaliémie modérée (5,0 à 6,0 mmol.l^{-1}), à une hyponatrémie et à une augmentation de l'urée sanguine.

Lectures recommandées

Dequiedt, P., 2011. Équilibre hydro-électrolytique. Physiologie, physiopathologie, pratique clinique. Médecine Sciences Publications, Paris.

Kanfer, A., 2014. Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques, 3e éd. Elsevier Masson, Paris.

Koppen, B.M., Stanton, B.A., 2012. Renal physiology, 5th edn. Mosby Year Book Inc., St Louis.

Ledingham, J.G.G., Warrell, D.A. (Eds.), 2000. Concise Oxford textbook of medicine. Oxford University Press, Oxford. Chapters 12.2–12.4.

Thervet, E. (Ed.), 2017. Traité de néphrologie. Médecine Sciences Publications, Paris.

Articles de revue

Castrop, H., Höcherl, K., Kurtz, A., Schweda, F., Todorov, V., Wagner, C., 2010. Physiology of kidney renin. Physiological Review **90**, 607–673.

Greenlee, M., Wingo, C.S., McDonough, A.A., Youn, J.-H., Kone, B.C., 2009. Narrative review : Evolving concepts in potassium homeostasis and hypokalemia. Annals of Internal Medicine **150**, 619–625.

Gutierrez, G., Reines, H.D., Wulf-Gutierrez, M.E., 2004. Clinical review : Hemorrhagic shock. Critical Care **8**, 373–381.

Hoffmann, E.K., Lambert, I.H., Pedersen, S.F., 2009. Physiology of cell volume regulation in vertebrates. Physiological Review **89**, 193–277.

Wehner, F., Olsen, H., Tinel, H., Kinne-Saffran, E., Kinne, R.K.H., 2003. Cell volume regulation : Osmolytes, osmolyte transport, and signal transduction. Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology **148**, 1–80.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 41
Équilibre acidobasique

Sommaire

41.1 Introduction 667
41.2 La chimie physique de l'équilibre acidobasique 668
41.3 Quels facteurs déterminent le pH d'une solution aqueuse ? 669
41.4 Comment l'organisme régule le pH artériel 673
41.5 Perturbations primaires de l'équilibre acidobasique 676
41.6 Les troubles de l'équilibre acidobasique sont compensés par des mécanismes respiratoires et rénaux 677
41.7 Évaluation clinique de l'état acidobasique d'un patient à l'aide du diagramme pH-[HCO_3^-] 680

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- La chimie physique des acides, des bases et des ions hydrogène
- L'échelle de pH de la concentration en ions hydrogène
- Les facteurs physicochimiques qui déterminent la concentration en ions hydrogène des solutions physiologiques
- Le rôle des tampons physiologiques dans le maintien du pH des liquides corporels
- Les principaux mécanismes physiologiques qui régulent le pH des liquides corporels
- Les troubles courants de l'équilibre acidobasique
- Les mécanismes compensatoires qui minimisent les effets des troubles acidobasiques

41.1 Introduction

Bien que le métabolisme produise continuellement du CO_2 et des acides non volatils, la concentration d'hydrogène dans le sang [H^+] se maintient normalement dans une fourchette relativement étroite de 40 à 45 nmol ($40–45 \times 10^{-9}$ moles) d'ions d'hydrogène libres par litre. Cela correspond à un pH sanguin compris entre 7,35 et 7,4 et les limites extrêmes généralement considérées comme compatibles avec la vie vont de 6,8 à 7,7. Cette régulation se fait de deux manières : les ions hydrogène sont absorbés par d'autres molécules dans un processus appelé *effet tampon*, et les produits acides sont ensuite éliminés du corps par les poumons et les reins. Le *concept d'**équilibre acidobasique** fait référence aux processus qui maintiennent la concentration des ions hydrogène dans les liquides corporels dans ses limites normales*. Une compréhension de ces processus fournit la base d'une approche rationnelle du traitement clinique des troubles acidobasiques.

L'importance de la concentration en ions hydrogène dans la régulation des fonctions physiologiques peut ne pas être aussi facilement appréciée que celle d'autres ions tels que le sodium ou le potassium, qui sont présents dans des concentrations beaucoup plus élevées et jouent un rôle important dans la physiologie cellulaire. Néanmoins, les modifications de la concentration en ions hydrogène des liquides corporels peuvent avoir de profondes conséquences sur la physiologie cellulaire, car les ions hydrogène peuvent se lier aux groupes chargés sur les protéines (par exemple les groupes carboxyle, phosphate et imidazole). De plus, lorsque les ions hydrogène ont été liés ou perdus d'une protéine, sa charge ionique nette change, ce qui peut entraîner une altération de sa fonction. Pour prendre un exemple spectaculaire, l'activité de l'enzyme phosphofructokinase (une enzyme régulatrice clé dans la voie glycolytique) augmente près de 20 fois lorsque la concentration en ions hydrogène [H^+] diminue d'environ 80 $\times 10^{-9}$ à 60×10^{-9} $mol.l^{-1}$ (correspondant à une élévation d'environ 0,1 unité de pH d'environ 7,1 à pH 7,2). Les fonctions de nombreuses autres protéines sont également affectées par la concentration prédominante en ions hydrogène, bien que la plupart ne soient pas aussi sensibles que la phosphofructokinase.

Ce chapitre est organisé de telle sorte que la chimie physique de base des acides et des bases soit abordée en premier, suivie des principes du tamponnage des ions hydrogène. Les mécanismes physiologiques de la régulation du pH sont ensuite décrits et le chapitre se termine par une discussion détaillée des perturbations acidobasiques et de leur évaluation clinique.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

41.2 La chimie physique de l'équilibre acidobasique

Ions hydrogène en solution et échelle de pH

Historiquement, la concentration d'ions hydrogène dans les liquides corporels a été donnée en termes d'unités de pH. Comme on l'a vu au chapitre 2, le pH d'une solution est le logarithme base 10 de l'inverse de la concentration en ions hydrogène :

$$\mathrm{pH} = \log_{10}\left[\frac{1}{[\mathrm{H}^+]}\right] \qquad [41.1]$$

Comme :

$$\log_{10}\left[\frac{1}{[\mathrm{H}^+]}\right] = -\log_{10}[\mathrm{H}^+]$$

$$\mathrm{pH} = -\log_{10}[\mathrm{H}^+] \qquad [41.1a]$$

une autre définition commune est, par conséquent, que le pH d'une solution est le logarithme négatif de la concentration en ions hydrogène. Un changement d'une unité de pH correspond à un changement de 10 fois de la concentration en ions hydrogène (car $\log_{10}10 = 1$). Bien que l'échelle du pH soit pratique pour exprimer une large gamme de concentrations, elle est quelque peu déroutante car une diminution du pH reflète une augmentation de la concentration en ions hydrogène et inversement. Les solutions acides ont un pH inférieur à la valeur de neutralité, c'est-à-dire inférieure à 7,0 à 25 °C et inférieure à 6,8 à 37 °C, tandis que les solutions alcalines ont un pH supérieur à la neutralité.

La procédure de calcul du pH d'une solution de concentration en ions hydrogène connue [H⁺] est détaillée dans l'encadré 2.2, de même que le calcul de la concentration en ions hydrogène libre d'une solution à partir de son pH. Par exemple, le pH du sang est normalement proche de 7,4, donc sa concentration en [H⁺] est de $10^{-7,4}$ mol.l^{-1} ou $39,8 \times 10^{-9}$ mol.l^{-1}. De même, si un échantillon d'urine a un pH de 5, la concentration en [H⁺] est de 10^{-5} mol.l^{-1}. (Noter que la différence de pH de 2,4 unités entre ces échantillons de sang et d'urine correspond à une différence de 250 fois dans la concentration en ions hydrogène.)

Une solution neutre est une solution dans laquelle les concentrations d'hydrogène et d'ions hydroxyles sont égales. Lorsque l'eau pure se dissocie, les deux ions sont produits en quantités égales :

$$\mathrm{H_2O} \rightleftharpoons [\mathrm{H}^+] + [\mathrm{OH}^-]$$

En appliquant la loi de l'action de masse :

$$K_w = \frac{[\mathrm{H}^+][\mathrm{OH}^-]}{\mathrm{H_2O}} \qquad [41.2]$$

où K_w est la constante de dissociation pour l'eau. Cependant, comme l'eau non dissociée est présente à des concentrations beaucoup plus élevées (environ 55,5 mol.l^{-1}) que [H⁺] ou [OH⁻] (qui sont présentes à environ 100×10^{-9} mol.l^{-1}), l'ionisation de l'eau n'a presque aucun effet sur la concentration d'eau non ionisée ; l'équation 2 peut donc être simplifiée :

$$K'_w = [\mathrm{H}^+][\mathrm{OH}^-] \qquad [41.3]$$

où K'_w a une valeur de 10^{-14} (mol.l^{-1})^2 à 25 °C.

Puisque [H⁺] = [OH⁻],

$$[\mathrm{H}^+] = \sqrt{K'_w}$$

Nous avons, pour de l'eau pure,

$$[\mathrm{H}^+] = 10^{-7}\ \mathrm{mol.l^{-1}}$$

et le pH est

$$\mathrm{pH} = -\log_{10}[10^{-7}]$$
$$= \text{¨}$$

Ainsi, à 25 °C, une solution neutre a un pH de 7,0. La valeur de K'_w dépend de la température et, à la température du corps, elle est de $10^{-13,6}$ (mol.l^{-1})^2, de sorte que, à la température du corps, le pH neutre est de 6,8 plutôt que de 7,0.

Les acides faibles et les bases faibles ne sont que partiellement ionisés en solution aqueuse

Un acide est, en termes physiologiques, une substance qui génère des ions hydrogène en solution et une base est une substance qui absorbe les ions hydrogène. Les acides et les bases sont en outre classés comme faibles ou forts selon leur degré de dissociation en solution. Les acides forts tels que l'acide chlorhydrique (HCl) et les bases telles que l'hydroxyde de sodium (NaOH) sont complètement dissociés dans les solutions aqueuses, tandis que les acides faibles tels que le dihydrogénophosphate ($H_2PO_4^-$) et les bases faibles telles que l'hydroxyde d'ammonium (NH_4OH) ne sont que partiellement dissociés. Ainsi, lorsque de l'hydroxyde de sodium est ajouté à l'eau, seuls des ions sodium et hydroxyle sont présents. Il n'y a pas de molécules d'hydroxyde de sodium neutres dans la solution. De même, lorsque de l'acide chlorhydrique est ajouté à l'eau, seuls des ions hydrogène et des ions chlorure sont présents. En revanche, la dissociation d'un acide faible peut être représentée par l'équation suivante :

$$\mathrm{HA} \rightleftharpoons \mathrm{H}^+ + \mathrm{A}^-$$

Noter que lorsqu'un acide faible se dissocie, il génère un anion [A⁻], appelé base conjuguée de cet acide.

De même, la dissociation d'une base faible peut être représentée comme suit :

$$\mathrm{BH}^+ \rightleftharpoons \mathrm{B} + \mathrm{H}^+$$

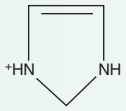
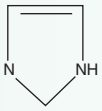
La constante de dissociation acide (K_a) est définie par

$$K_a = \frac{[\mathrm{H}^+][\mathrm{A}^-]}{[\mathrm{HA}]} \qquad [41.4]$$

et, par analogie avec le pH, la valeur de pK_a pour un acide ou une base est définie par

$$\mathrm{p}K_a = \log_{10}\frac{1}{K_a} = -\log_{10} K_a \qquad [41.5]$$

Tableau 41.1 Valeurs de pK_a pour quelques acides et bases faibles

	Acide	Base conjuguée	pK_a
Acide acétoacétique	CH_3COCH_2COOH	$CH_3COCH_2COO^-$	3,6
Acide lactique	$CH_3CH(OH)COOH$	$CH_3CH(OH)COO^-$	3,86
Acide acétique	CH_3COOH	CH_3COO^-	4,75
Acide carbonique	H_2CO_3	HCO_3^-	6,1
Acide phosphorique	H_3PO_4	$HPO4_2^-$, HPO_4^{2-}	6,8
Imidazole			6,95
Ammonium	NH_4^+	NH_3	9,25

Note : Le tableau est disposé par ordre de force acide, de sorte que les acides les plus forts, qui ont les plus petites valeurs de pK_a, sont en haut du tableau. Noter que si l'ammonium est un acide très faible (il a une grande valeur de pK_a), sa base conjuguée (ammoniac) est une base modérément forte.

Les acides ont des valeurs de pK_a inférieures à la neutralité (c'est-à-dire inférieures à 7 à 25 °C) et les bases ont des valeurs de pK_a supérieures à la neutralité (tableau 41.1).

L'équation (41.4) peut être réécrite :

$$\frac{1}{[H^+]} = \frac{1}{K_a}\frac{[A^-]}{[HA]} \qquad [41.6]$$

En passant aux logarithmes, on en déduit l'équation suivante :

$$pH = pK_a + \log_{10}\frac{[A^-]}{[HA]} \qquad [41.7]$$

qui peut être écrite

$$pH = pK_a + \log_{10}\frac{[base]}{[acide]} \qquad [41.8]$$

Cette relation importante est appelée **équation d'Henderson-Hasselbalch**. Elle montre que, pour tout acide faible (ou base faible), le rapport entre la base $[A^-]$ et l'acide non dissocié [HA] est déterminé par le pH de la solution. Lorsque les concentrations d'acide et de base conjuguée sont égales, le pH est égal au pK_a (car [base]/[acide] = 1 et $\log_{10}1 = 0$). De plus, lorsque le pK_a est connu, la connaissance de deux variables permet le calcul de la troisième.

Résumé

L'acidité d'une solution est déterminée par sa concentration en ions hydrogène. Le degré d'acidité est souvent exprimé à l'aide de l'échelle de pH. L'eau pure est neutre en termes d'acide-base et a un pH de 7 à 25 °C et, à cette température, les solutions acides ont des pH inférieurs à 7 et les solutions alcalines ont un pH supérieur à 7. Les acides forts et les bases fortes en solution aqueuse se dissocient complètement dans leurs ions constituants. Les acides et les bases faibles ne sont que partiellement dissociés et le degré de dissociation dépend de la concentration en ions hydrogène. Le rapport entre acide faible dissocié et acide non dissocié peut être calculé à partir de l'équation d'Henderson-Hasselbalch.

41.3 Quels facteurs déterminent le pH d'une solution aqueuse ?

Avant de discuter des mécanismes détaillés qui régulent la concentration en ions hydrogène dans le plasma, il est important d'établir les facteurs qui déterminent le pH des solutions aqueuses. À température constante, la concentration en ions hydrogène de toute solution physiologique est déterminée par trois facteurs :

1. la différence entre la concentration totale de cations totalement dissociés (cations « forts », par exemple Na^+) et celle des anions totalement dissociés (anions « forts », par exemple Cl^-). Cette différence indique s'il y a un excès de base forte ou d'acide fort ;
2. la quantité et les valeurs de pK_a des acides faibles qui sont présents (par exemple les ions phosphate et les groupes ionisables sur les protéines) ;
3. la pression partielle de dioxyde de carbone.

Dans tous les cas de perturbation acidobasique, c'est la modification d'un ou de plusieurs de ces facteurs qui en est la cause sous-jacente (encadré 41.1).

Lorsque d'autres facteurs, tels que la PCO_2, sont maintenus constants, les modifications de la différence entre la somme de tous les cations totalement dissociés et la somme de tous les anions totalement dissociés changent la concentration en ions hydrogène d'une solution aqueuse. Par exemple, en cas de diarrhée, de grandes quantités de sodium et de bicarbonate sont perdues dans les selles. En conséquence, la concentration des anions totalement dissociés dans le plasma (principalement le chlorure) est augmentée par rapport à celle des cations totalement dissociés (principalement le sodium) et le plasma devient plus acide, donnant lieu à une affection appelée acidose métabolique.

Si la différence de concentration des ions complètement dissociés est maintenue constante et que la concentration en acides faibles augmente, comme dans le cas du diabète sucré non contrôlé, le plasma redevient plus acide.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

1 2 3 Encadré 41.1 Qu'est-ce qui détermine le pH d'une solution aqueuse ?

Dans une solution physiologique, la concentration en H^+ libre est déterminée par un ensemble d'équilibres chimiques qui doivent être satisfaits simultanément. Ceux-ci sont :

1. La dissociation de l'eau :

$$H_2O \rightleftharpoons [H^+] + [OH^-]$$

La quantité de H^+ et d'OH^- libres est régie par la constante d'équilibre de sorte que :

$$K'_w = [H^+][OH^-]$$

2. La dissociation des acides faibles présents. Ces réactions peuvent être représentées par l'équation suivante :

$$HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$$

La quantité totale d'acide faible présent $[T_a]$ est donnée par :

$$[T_a] = [HA] + [A^-]$$

et le degré de dissociation est déterminé par la constante d'équilibre K_a :

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]}$$

Dans les solutions physiologiques, l'acide le plus important est l'acide carbonique dérivé du CO_2 dissous et la quantité d'acide carbonique formée est directement liée à la PCO_2.

3. Enfin, l'électroneutralité devant être maintenue, la concentration de tous les cations doit être égale à celle de tous les anions. Comme les cations et les anions complètement dissociés ne libèrent pas ou ne lient pas les ions hydrogène, il convient de définir la différence entre la concentration totale de tous les cations totalement dissociés (« cations forts ») et la concentration totale de tous les anions dissociés (« anions forts ») comme la différence des ions forts (ou *strong ion difference* [SID]) avec des unités en $mol.l^{-1}$:

$$SID = (\text{somme de tous les cations 'forts'}) - (\text{somme de tous les anions 'forts'})$$

et

$$SID + [H^+] = [OH^-] + [A^-]$$

Cette relation peut être exprimée comme une équation avec $[H^+]$ comme seule variable. Puisque

$$[OH^-] = \frac{K'_w}{H^+}$$

et que

$$[A^-] = \frac{K_a[T_a]}{([H^+] + K_a)}$$

alors la concentration en H^+ libre est donnée par la solution de l'équation suivante :

$$[H^+] - \frac{K'_w}{H^+} - \frac{K_a T_a}{([H^+] + K_a)} + SID = 0$$

Alors que, dans cette analyse simplifiée, un seul acide faible a été pris en compte, le principe de base peut être étendu à un nombre quelconque d'acides ou de bases faibles. Dans tous les cas, la relation de base reste la même : *à température constante, la concentration en ions hydrogène de toute solution aqueuse est déterminée par la différence de concentration des anions et cations totalement dissociés et par les quantités et constantes de dissociation acide des acides faibles et des bases faibles présents.*

Il est clair que l'ajout d'un acide faible ou d'une base faible à une solution modifie la concentration en ions hydrogène de cette solution. Cependant, le rôle des ions forts dans la détermination de la concentration en ions hydrogène peut nécessiter un peu plus d'explications. Considérons l'effet de l'ajout de NaOH à de l'eau pure : les ions OH^- réagissent avec les ions H^+ pour former de l'eau jusqu'à ce que les ions H^+ et Na^+ ajoutés équilibrent exactement les ions OH^- libres. En effet, les ions Na^+ ont remplacé les ions H^+ comme principaux porteurs de charge positive. Noter que la solution est alcaline, car la concentration des ions hydroxyle dépasse celle des ions hydrogène. Si HCl est ensuite ajouté, le H^+ de HCl réagit avec OH^- pour former de l'eau et la charge négative sur les ions Cl^- remplace celle des ions OH^-. Quand $[Na^+]$ dépasse $[Cl^-]$, la solution est alcaline ; quand $[Na^+] = [Cl^-]$, la solution est neutre (car $[H^+]$ doit aussi être égal à $[OH^-]$ pour maintenir l'électroneutralité) ; et quand $[Na^+]$ est inférieure à $[Cl^-]$, la solution est acide.

Enfin, si la PCO_2 est élevée en raison d'une ventilation alvéolaire réduite, la concentration plasmatique en ions hydrogène augmente, entraînant une acidose respiratoire. Inversement, si la ventilation alvéolaire augmente pour un niveau d'activité métabolique donné, la P_aCO_2 chute, de même que la concentration plasmatique en ions hydrogène (alcalose respiratoire). Ces conditions sont traitées plus loin dans ce chapitre.

Tampons des ions hydrogène des liquides corporels

À partir de la section précédente, il apparaît clairement que, lorsqu'un acide ou une base est ajouté à une solution aqueuse, l'ampleur de la variation de la concentration en ions hydrogène (ou du changement de pH) dépendra de la nature et des quantités d'autres substances ionisables présentes. Lorsque la variation de la concentration en ions hydrogène est inférieure à la quantité d'acide ou de base ajoutée, la solution est dite tamponnée et les substances responsables de cet effet sont appelées des tampons ou systèmes tampons (voir l'encadré 41.2 pour une explication plus complète du fonctionnement des tampons).

Les tampons qui ont la plus grande importance quantitative dans le sang total sont le bicarbonate du plasma et l'hémoglobine des globules rouges (tableau 41.2). Le système tampon du liquide extracellulaire est principalement dû au bicarbonate et au phos-

Encadré 41.2 Comment fonctionne un système tampon : l'action tampon du phosphate inorganique et du bicarbonate

Si 0,1 mmole d'acide fort tel que HCl devait être ajouté à un litre d'eau pure, la concentration totale en ions hydrogène [H^+] serait de 0,1001 mmol.l^{-1} (la quantité ajoutée plus la quantité due à la dissociation de l'eau) et le pH de la solution serait :

$$pH = -\log_{10}[0{,}0001001] \approx 4$$

Si, toutefois, la même quantité de HCl devait être ajoutée à un mélange de 0,5 mmol.l^{-1} NaH_2PO_4 et 0,8 mmol.l^{-1} Na_2HPO_4, le changement de pH serait beaucoup plus faible. Cela peut être montré par le calcul suivant.

De l'équation de Henderson-Hasselbalch, le pH de la solution de phosphate est :

$$\begin{aligned} pH &= 6{,}8 + \log\frac{[HPO_4^{2-}]}{[H_2PO_4^-]} \\ &= 6{,}8 + \log\frac{[0{,}8]}{[0{,}5]} \\ &= 6{,}8 + 0{,}2 = 7{,}0 \end{aligned}$$

(où 6,8 est le pK_a du phosphate).

Ce pH correspond à une concentration en ions hydrogène libre de 100 nmol.l^{-1} – identique à celle de l'eau pure à 25 °C. Lorsque 0,1 mmol d'HCl est ajouté au mélange, l'ion hydrogène réagit avec l'ion HPO_4^{2-} pour former $H_2PO_4^-$.

$$H^+ + HPO_4^{2-} \rightleftharpoons H_2PO_4^-$$

Si nous supposons que la réaction est complète, [HPO_4^{2-}] a été réduit de 0,8 à 0,7 mmol.l^{-1} et [$H_2PO_4^-$] a été augmenté de 0,5 à 0,6 mmol.l^{-1}. En entrant ces valeurs dans l'équation de Henderson-Hasselbalch :

$$\begin{aligned} pH &= 6{,}8 + \log\frac{[0{,}7]}{[0{,}6]} \\ &= 6{,}8 + 0{,}067 = 6{,}87 \end{aligned}$$

Le pH de la solution est maintenant de 6,87, de sorte que la présence du tampon phosphate a réduit le changement de pH de 7,0 à 4,0 (c'est-à-dire de 3 unités) à 7,0 à 6,87, soit de seulement 0,13 unité ! Comme tous les réactifs restent dans la solution, cela s'appelle un système tampon fermé.

À titre de comparaison, considérons comment le système tampon CO_2/HCO_3^- réagirait à l'ajout de 0,1 mmol d'acide à un litre de solution. Pour une comparaison directe avec le calcul précédent pour le phosphate, supposons que la concentration de bicarbonate était de 1,2 mmol.l^{-1} et celle de CO_2 de 0,15 mmol.l^{-1}. De l'équation d'Henderson-Hasselbalch, le pH de cette solution peut être calculé à 7,00. L'ajout de 0,1 mmol d'acide réduirait le bicarbonate à 1,1 mmol.l^{-1} et augmenterait le CO_2 à 0,25 ; le pH après l'addition de l'acide serait de 6,74 – une chute de pH de (7,0 – 6,74 = 0,26 unité de pH). Ainsi, mole pour mole, le bicarbonate est un tampon moins efficace que le phosphate à pH neutre.

La PCO_2 normale du sang artériel est de 5,3 kPa (40 mmHg), ce qui équivaut à 1,2 mmol.l^{-1} d'acide carbonique et le bicarbonate plasmatique est d'environ 24 mmol.l^{-1}, de sorte que le pH artériel calculé à partir de l'équation d'Henderson-Hasselbalch est :

$$pH = 6{,}1 + \log_{10}\frac{24}{1{,}2} = 7{,}4$$

Si 0,1 mmol d'acide fort est ajouté à un litre de plasma, quelle est la variation du pH ? En supposant que tout le [H^+] réagit avec HCO_3^-, la concentration de HCO_3^- après l'addition de l'acide sera de 23,9 mmol.l^{-1} et le CO_2 montera à 1,3 mmol.l^{-1}. L'effet net conduit à une variation de pH de 7,4 à 7,36, soit une baisse de seulement 0,04 unité de pH. La chute de pH est beaucoup moins importante que dans l'exemple précédent, car la quantité de HCO_3^- présente dans la solution est supérieure (24 mmol.l^{-1} contre 1,2 mmol.l^{-1}).

Si l'excès de CO_2 est éliminé, l'efficacité du bicarbonate en tant que tampon est nettement améliorée. Dans le premier exemple, le CO_2 serait maintenu à 0,15 mmol.l^{-1} et le bicarbonate tomberait de 1,2 à 1,1 mmol.l^{-1}. Le pH de la solution ne baisserait que de 0,035 unité de pH, à 6,965. Dans le plasma normal, le bicarbonate tomberait à 23,9 mmol.l^{-1} et la baisse du pH serait seulement de 0,001 unité de pH ! (Utilisez l'équation d'Henderson-Hasselbalch pour le montrer par vous-même.) Dans ces deux situations, le bicarbonate agit comme un système tampon ouvert.

En résumé, l'efficacité de tout tampon dépend de sa concentration et de sa valeur de pK_a. Pour un système tampon fermé où tous les réactifs restent en solution (par exemple le phosphate), le tampon est le plus efficace lorsque le pH se situe dans un intervalle d'une unité de pH autour du pK_a pour le système tampon. Lorsque l'activation du tampon CO_2/HCO_3^- se produit dans un système ouvert et que la PCO_2 est maintenue constante, le pouvoir tampon du système CO_2/HCO_3^- est considérablement augmenté. Par conséquent, bien qu'opérant loin de son pK_a, le système CO_2/HCO_3^- est un tampon très efficace en raison de sa concentration élevée dans le plasma et du maintien relativement constant de la PCO_2 dans le sang par ajustement de la ventilation alvéolaire.

phate, et le tampon intracellulaire est fourni par les protéines, les phosphates organiques et inorganiques et le bicarbonate.

L'efficacité de tout tampon dépend de sa concentration et de sa valeur de pK_a. En général, plus le pK_a d'un tampon est proche du pH du plasma, plus le tampon est efficace.

Pour le phosphate, les réactions tampons peuvent être résumées comme suit :

$$H_2PO_4^- \rightleftharpoons H^+ + HPO_4^{2-}$$

Dans cette réaction, la quantité totale de phosphate ([HPO_4^{2-}] + [$H_2PO_4^-$]) est inchangée. Seul le degré d'ionisation change lorsque la concentration en ions hydrogène varie. Ainsi, l'ajout ou la suppression d'ions hydrogène a pour effet de modifier le rapport [$H_2PO_4^-$]/[HPO_4^{2-}].

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 41.2 La quantité d'ion hydrogène absorbée par les principaux tampons du sang lorsque le pH du sang chute de 7,4 à 7,0 après l'addition d'acide

Tampon	Quantité par litre de sang	Mmol H^+ absorbé par litre
Bicarbonate	25 mmol	18*
Phosphate	1,25 mmol	0,3
Protéines plasmatiques	40 g	1,7
Hémoglobine	150 g	8
Total		28

* Cela suppose que le tampon bicarbonate fonctionne dans un système ouvert afin que le CO_2 généré puisse être éliminé (voir encadré 41.2).

De même, la réaction tampon pour l'hémoglobine (Hb) peut être représentée par la réaction suivante :

$$HHb^+ \rightleftharpoons H^+ + Hb$$

Pour le système tampon bicarbonate, il y a deux réactions successives :

- d'abord la dissolution du CO_2 dans l'eau pour former de l'acide carbonique :

$$H_2O + CO_2 \rightleftharpoons H_2CO_3$$

- suivie de l'ionisation de l'acide carbonique :

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

Puisque la concentration de H_2CO_3 dépend de la pression partielle de CO_2 :

$$[H_2CO_3] = a \times PCO_2$$

où α est le coefficient de solubilité du CO_2 dans le plasma (loi de Henry – voir paragraphe 32.2). L'équation d'Henderson-Hasselbalch pour le système tampon bicarbonate peut être écrite comme suit :

$$pH = 6{,}1 + \log_{10} \frac{[HCO_3^-]}{\alpha \times PCO_2}$$

où 6,1 est le pK_a pour la dissociation de l'acide carbonique dans le plasma et α a la valeur de 0,225 mmol.l^{-1}.kPa^{-1} (ou 0,03 mmol.l^{-1}. mmHg $^{-1}$). Lorsque la PCO_2 artérielle est de 5,3 kPa (40 mmHg), il y a 5,3 × 0,225 = 1,2 mmole de CO_2 par litre de plasma. La quantité de CO_2 dans le plasma est directement liée à la ventilation alvéolaire (voir figure 41.1a). Par conséquent, la ventilation a une influence majeure sur le pH artériel. Cela augmente considérablement le pouvoir tampon du système CO_2/HCO_3^- (voir encadré 41.2).

Tampons en combinaison : le principe isohydrique

Lorsqu'un tampon réagit avec les ions hydrogène, la modification de la concentration en ions hydrogène affecte tous les autres systèmes tampons dans le même compartiment corporel. Cela est

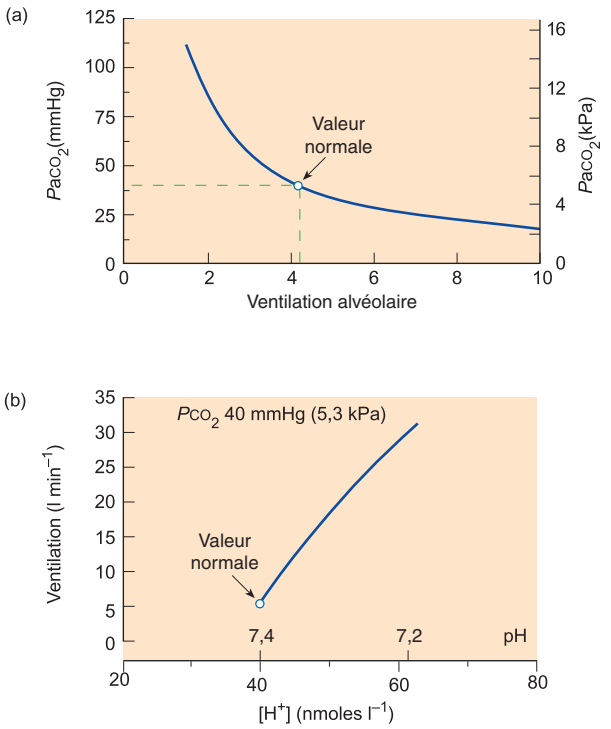


Figure 41.1 Relation entre la PCO_2, le pH et la ventilation alvéolaire. (a) Effet des modifications de la ventilation alvéolaire sur la PCO_2 du sang artériel. Noter que lorsque la ventilation augmente, la PCO_2 chute et vice versa. Cette relation suppose un taux constant de production de CO_2. (b) Effet des variations de la concentration plasmatique en ions hydrogène [H^+] sur la ventilation. Dans cette expérience, la PCO_2 artérielle était maintenue constante en permettant au sujet d'inhaler des mélanges de gaz contenant des quantités variables de dioxyde de carbone. Une augmentation du [H^+] plasmatique (chute du pH) stimule la ventilation indépendamment de tout changement de PCO_2 et cette augmentation de la ventilation entraîne une baisse de PCO_2 (a), ce qui a tendance à compenser la hausse de [H^+].

appelé le **principe isohydrique**. Ainsi, la connaissance de l'état d'un tampon physiologique sert à définir les modifications de la concentration en [H^+] qui affectent tous les autres systèmes tampons dans ce compartiment. En pratique clinique, l'état de l'équilibre acide-base (parfois appelé état acidobasique) des patients est généralement évalué par la mesure du pH artériel, de la P_aCO_2 et de [HCO_3^-], et cette approche sera adoptée ici.

Le tamponnage des ions hydrogène permet une stabilisation à court terme du pH artériel

Dans le sang, les principaux systèmes tampons sont le phosphate inorganique (HPO_4^{2-} et $H_2PO_4^-$), le bicarbonate, les protéines plasmatiques et l'hémoglobine des globules rouges. Comme le montre le tableau 41.2, le bicarbonate et l'hémoglobine sont quantitativement les plus importants.

La grande contribution du bicarbonate à la capacité tampon totale du sang dépend de la quantité présente (24 à 26 mmol.l^{-1}) et

du fait que, lorsqu'il absorbe les ions hydrogène, le bicarbonate se convertit en acide carbonique qui se dissocie ensuite pour former du dioxyde de carbone et de l'eau. Étant donné que l'excès de dioxyde de carbone stimule les chémorécepteurs centraux, la ventilation alvéolaire augmente et le dioxyde de carbone en excès généré sera éliminé par les poumons (voir chapitre 32). Par conséquent, la pression partielle du dioxyde de carbone dans le sang est maintenue relativement constante. La quantité d'acide tamponnée de cette manière est égale à la quantité de bicarbonate perdue.

Si l'acide est lentement perfusé dans une veine, la chute du pH sanguin est remarquablement faible, beaucoup plus faible que ce que peuvent expliquer les seuls tampons sanguins. Cette différence est due aux tampons du liquide interstitiel, à ceux présents dans les cellules et à la composante minérale de l'os. Le pouvoir tampon total du corps présente donc quatre composants :

- tampons sanguins – principalement l'hémoglobine et le bicarbonate ;
- tampons du liquide interstitiel – principalement le bicarbonate ;
- tampons intracellulaires – principalement des phosphates organiques (par exemple l'ATP) et des protéines ;
- matrice osseuse du squelette.

Des preuves expérimentales suggèrent qu'après la perfusion d'acide, environ la moitié des ions hydrogène ajoutés sont tamponnés par les phosphates et les protéines à l'intérieur des cellules. Bien que ce tampon corporel soit capable d'absorber de grandes quantités d'ions hydrogène par rapport à la quantité totale d'ions hydrogène libres présents dans l'organisme, il n'offre qu'une défense temporaire contre la production d'acide métabolique. *Le maintien du pH sanguin dans la plage normale dépend en fin de compte de l'élimination de l'excès d'acide de l'organisme.*

Résumé

À température constante, la concentration des ions hydrogène [H^+] dans le plasma est déterminée par trois facteurs : la différence entre la concentration totale de cations totalement dissociés et celle des anions totalement dissociés, la quantité et les valeurs de pK_a des acides faibles présents et la pression partielle de dioxyde de carbone. Une modification de l'un de ces facteurs entraîne une modification de [H^+] plasmatique.

Les acides et bases faibles du plasma constituent la première ligne de défense contre les modifications de [H^+] plasmatique en tamponnant les ions hydrogène formés par le métabolisme. Parmi les tampons présents dans le plasma et le liquide interstitiel, le système tampon CO_2/HCO_3^- est quantitativement le plus important.

41.4 Comment l'organisme régule le pH artériel

Au cours d'une journée, une personne en bonne santé avec un régime alimentaire occidental typique produit entre 12 et 15 moles de dioxyde de carbone et excrète environ 50 mmoles d'acide dans l'urine. Dans la section précédente, on a vu que la dissolution du dioxyde de carbone dans les liquides corporels conduit à la formation d'ions hydrogène en solution. Comme il peut être excrété par les poumons sous forme de gaz, le dioxyde de carbone est souvent appelé **acide volatil**. L'acide excrété dans l'urine est principalement le sulfate dérivé du métabolisme des acides aminés soufrés (cystine et méthionine). Il s'agit d'un **acide non volatil** qui doit être excrété dans l'urine.

Dans les conditions normales, aucun acide organique n'apparaît dans les urines, mais dans les cas de cétose diabétique sévère non contrôlée, de grandes quantités d'acide β-hydroxybutyrique et d'acide acétoacétique sont produites chaque jour et une partie importante de ces acides peut être éliminée dans les urines en tant que « corps cétoniques ».

Régulation respiratoire du dioxyde de carbone

La concentration de dioxyde de carbone dans le gaz alvéolaire est régie à la fois par le taux de production de dioxyde de carbone par l'organisme et par le niveau de ventilation alvéolaire. Sur une période de temps, la PCO_2 alvéolaire est directement liée à la quantité de dioxyde de carbone produite par l'organisme ($\dot{V}CO_2$) et inversement liée à la ventilation alvéolaire ($\dot{V}_A$). Cette relation peut être écrite comme suit :

$$P_ACO_2 = k.\frac{\left[\dot{V}_{CO_2}\right]}{\left[\dot{V}_A\right]}$$

Comme la PCO_2 du gaz alvéolaire et du sang artériel des personnes en bonne santé est la même, un doublement prolongé de la ventilation alvéolaire divise par deux la PCO_2 dans le sang, à condition que le taux de production de dioxyde de carbone reste inchangé. La relation entre la P_ACO_2 et la ventilation alvéolaire est illustrée à la figure 41.1a pour un adulte normal. Si la PCO_2 artérielle augmente en raison d'une augmentation de la production de dioxyde de carbone ou si la ventilation alvéolaire est insuffisante, les chémorécepteurs du tronc cérébral et des corpuscules carotidiens détectent le changement et augmentent la ventilation alvéolaire. L'augmentation de la ventilation tend alors à ramener la P_ACO_2 à la normale.

Une chute du pH artériel stimule la ventilation

Une variation de [H^+] plasmatique artérielle par injection d'une solution faible d'acide ou de base modifie la ventilation alvéolaire. L'injection rapide d'une solution acide dans une veine entraîne une augmentation de la fréquence et de l'amplitude de la respiration. Inversement, l'injection rapide d'une solution alcaline diminue la ventilation (hypoventilation) ou l'arrête brièvement (apnée). À elles seules, ces observations ne prouvent pas que la concentration plasmatique en ions hydrogène affecte directement la respiration, car une augmentation de la concentration en ions hydrogène (diminution du pH) par injection d'acide entraîne une augmentation de la PCO_2 et une diminution du bicarbonate plasmatique. Inversement, une baisse de la concentration plasmatique en ions hydrogène (augmentation du pH artériel) provoquée par une injection de base entraîne une baisse de PCO_2 et une augmentation

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

du bicarbonate plasmatique. Ces modifications sont une conséquence des réactions chimiques qui régissent la formation de l'acide carbonique (voir paragraphe 41.3).

Le rôle des ions hydrogène en tant que stimulus indépendant de la ventilation peut être examiné par perfusion continue d'une solution acide. Au départ, la ventilation augmente et la PCO_2 artérielle a tendance à chuter pour les raisons évoquées ci-dessus. Cette chute de PCO_2 peut être compensée en permettant au sujet de respirer un mélange gazeux contenant du dioxyde de carbone. Dans ces conditions, on constate que la ventilation alvéolaire augmente progressivement à mesure que la concentration en ions hydrogène augmente (c'est-à-dire lorsque le pH baisse – voir figure 41.1b). Comme cette augmentation de la ventilation se produit sans aucune modification de la PCO_2, la concentration en ions hydrogène du plasma doit être capable de stimuler la respiration indépendamment des modifications de PCO_2. Par conséquent, bien que la ventilation augmente en réponse à la fois à une augmentation de la concentration artérielle plasmatique en ions hydrogène (chute du pH artériel) et à une augmentation de la PCO_2 artérielle, les deux stimuli agissent indépendamment.

Lorsqu'un sujet respire de l'air, le changement de ventilation qui suit une modification de $[H^+]$ plasmatique modifie lui-même la PCO_2 artérielle sur une période de temps. L'hyperventilation qui suit une augmentation de la concentration plasmatique en ions hydrogène entraîne une diminution de PCO_2 artérielle alors que l'apnée ou l'hypoventilation consécutive à une diminution de la concentration plasmatique en ions hydrogène entraîne une rétention de CO_2 et une augmentation de la PCO_2 artérielle. Ces modifications de la PCO_2 ont tendance à ramener la concentration plasmatique en ions hydrogène dans la plage normale. La correction finale se produit lorsque l'excès d'acide ou de base a été éliminé de l'organisme par l'action des reins.

Le rein excrète environ 50 mmoles d'acide non volatil chaque jour dans l'urine sous forme d'ammonium ou en combinaison avec du phosphate

En plus de l'élimination du dioxyde de carbone, l'organisme doit éliminer environ 50 mmoles d'acide non volatil par jour pour maintenir le pH artériel dans les limites de la normale. Les mécanismes responsables de la sécrétion d'ions hydrogène dans les tubules proximaux et distaux ont déjà été abordés au chapitre 39. Comme le volume moyen d'urine produit chaque jour est de 1 à 1,5 litre et que le pH de l'urine se situe généralement entre 5 et 6, moins de 0,05 % de cet acide est excrété sous forme d'ions hydrogène libres. De plus grandes quantités d'ions hydrogène sont éliminées en combinaison avec les tampons urinaires, dont le plus important est le phosphate.

Une personne saine ayant un régime alimentaire occidental typique excrète environ 30 mmoles de phosphate par jour. Si le pH de l'urine est de 5, la quasi-totalité se présentera sous la forme de $H_2PO_4^-$ (comparé à seulement 20 % dans le plasma). Ainsi, environ 80 % du phosphate excrété (24 mmoles par jour) est disponible pour tamponner les ions hydrogène dans les urines. Cela représente environ la moitié de l'ion hydrogène dérivé des acides non volatils. Le reste est excrété sous forme de sels d'ammonium (NH_4^+). L'ammonium est dérivé de la glutamine dans un processus connu sous le nom d'**ammoniogenèse** – figure 41.2.

La quantité totale d'acide non volatil excrété est la somme de celle tamponnée par les tampons urinaires (principalement le phosphate) et la quantité d'ammonium dans l'urine. On peut la mesurer en titrant l'urine avec une base jusqu'à ce que le pH de l'urine soit le même que celui du plasma (l'**acide titrable**) et en mesurant séparément la quantité totale d'ammonium excrétée. L'excrétion totale d'acide est la somme des deux valeurs.

Formation d'ions ammonium et excrétion d'acide

La génération d'ions ammonium (NH_4^+) à partir de la glutamine se produit principalement dans la première partie des tubules proximaux. La glutamine est l'acide aminé le plus abondant dans le plasma et est absorbée à travers la surface basolatérale via un transporteur spécifique, SNAT3 (*sodium neutral amino acid transporter 3*). L'enzyme glutaminase catalyse l'élimination du groupe aminoterminal (désamination) pour former le NH_4^+ et le glutamate. Le glutamate formé par cette réaction est ensuite désaminé par la glutamate déshydrogénase, entraînant la production d'ions ammonium (NH_4^+) et d'α-cétoglutarate. La séquence des réactions est illustrée dans la figure 41.2. Chimiquement, la formation (et l'excrétion) d'une milli-

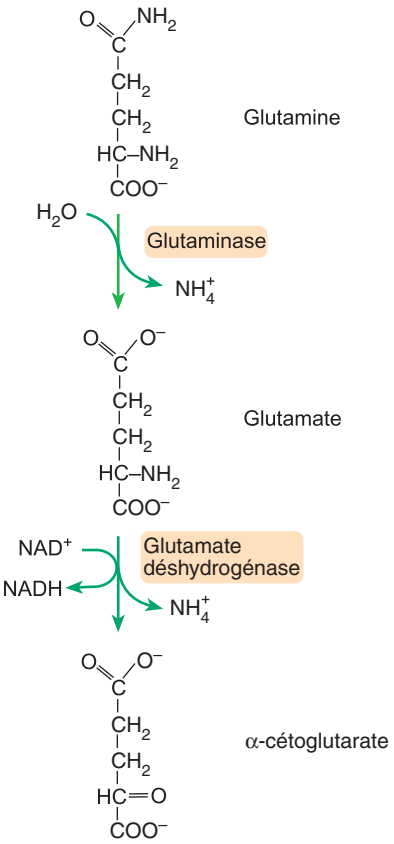


Figure 41.2 Étapes de la désamination de la glutamine pour générer des ions ammonium.

mole d'ions ammonium équivaut au titrage d'une quantité similaire d'ions hydrogène dérivés d'acides non volatils par l'ammoniac faiblement basique. Les acides non volatils formés par le métabolisme des acides aminés sont donc excrétés sous forme de sels d'ammonium.

Les ions ammonium produits par ces réactions sont sécrétés dans la lumière tubulaire en échange des ions sodium via l'échangeur sodium/proton NHE3 (cette isoforme utilise soit H^+, soit NH_4^+) – figure 41.3. Le métabolisme ultérieur de l'α-cétoglutarate via le cycle de Krebs et du NADH via la chaîne de transport d'électrons consomme deux protons. De cette façon, la sécrétion d'ions ammonium entraîne une perte d'ions hydrogène de l'organisme. Il est important de noter que la clé de la réussite de ce processus est la séparation spatiale des ions NH_4^+ des ions bicarbonate qui se forment lors du métabolisme de l'α-cétoglutarate. Une partie de l'ammonium du liquide tubulaire est réabsorbée dans les segments terminaux du néphron, en particulier la branche ascendante large de l'anse de Henlé. Cela se traduit par le recyclage de l'ammonium et une accumulation d'ammonium dans la médullaire rénale. La majeure partie de l'ammonium qui apparaît dans l'urine (environ 80 %) est sécrétée par les canaux collecteurs selon les processus décrits à la figure 41.4.

Résumé

Chaque jour, une personne normale produit environ 15 moles de dioxyde de carbone et 50 mmoles d'acide non volatil (principalement du sulfate) qui doivent être éliminés de l'organisme. Le dioxyde de carbone est éliminé par les poumons et l'acide non volatil est excrété par les reins.

La fréquence et l'amplitude de la ventilation sont stimulées par une augmentation de la PCO_2 artérielle ou de la concentration plasmatique en ions hydrogène. Une augmentation de l'un ou l'autre facteur entraîne une augmentation de la ventilation alvéolaire. Une augmentation de la concentration plasmatique en ions hydrogène entraîne une perte accrue de dioxyde de carbone, et ce mécanisme fournit un moyen rapide d'ajuster la concentration en ions hydrogène plasmatiques.

L'excrétion d'acide non volatil dans l'urine dépend de la capacité du phosphate de tamponner les ions hydrogène libres et de la capacité du rein de générer du NH_4^+. Dans des circonstances normales, environ la moitié de l'acide non volatil est excrétée sous forme de sels de NH_4^+.

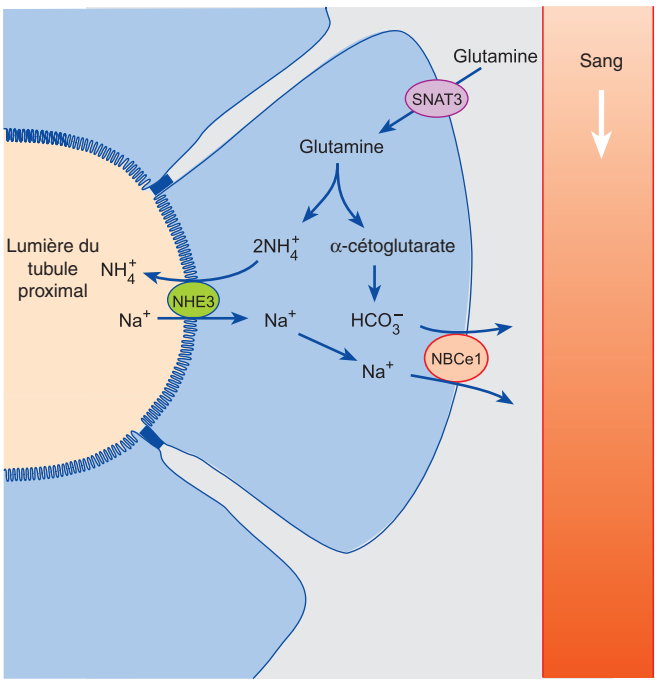


Figure 41.3 Sécrétion d'ammonium par les cellules du tubule proximal : NH_4^+ est généré dans les cellules tubulaires par désamination de la glutamine et est sécrété dans la lumière tubulaire en échange de Na^+ via l'échangeur d'ions sodium/hydrogène NHE3. Le sodium entrant dans la cellule est ensuite éliminé par la Na^+,K^+-ATPase située sur la surface basolatérale. Le métabolisme complet de l'α-cétoglutarate génère deux ions bicarbonate qui passent en échange dans le liquide interstitiel via le cotransporteur NBCe1 de sodium/bicarbonate électrogène situé sur la membrane basolatérale.

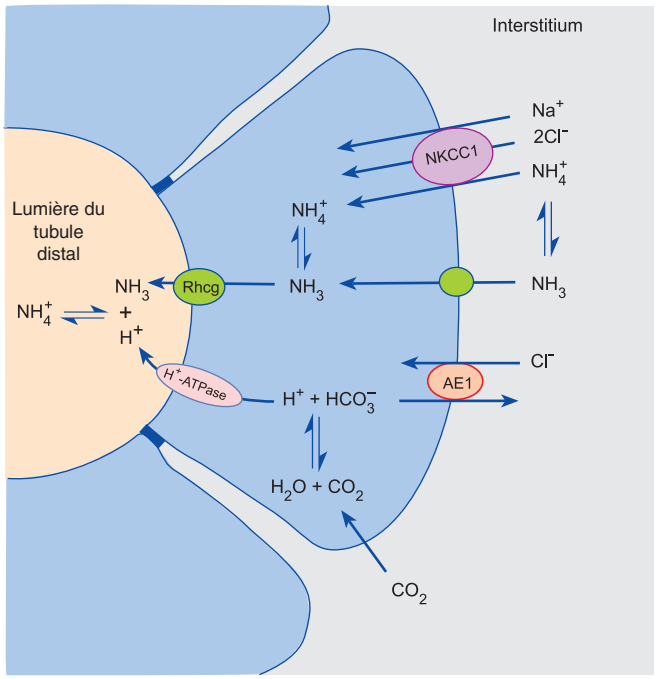


Figure 41.4 Schéma simplifié du processus de sécrétion d'ammonium par les cellules de la partie terminale du tube distal et des canaux collecteurs. Les ions ammonium sont absorbés par le cotransporteur NKCC1 de la membrane basolatérale et se dissocient pour former de l'ammoniac, qui est sécrété dans la lumière par la protéine Rhcg de la membrane apicale. Dans la lumière, il se combine avec les ions hydrogène sécrétés par une H^+-ATPase, également située dans la membrane apicale. Les ions ammonium résultants sont ensuite excrétés dans l'urine. Rhcg : glycoprotéine de la famille Rhésus (Rh) c.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

41.5 Perturbations primaires de l'équilibre acidobasique

Lorsque le pH du sang artériel est inférieur à 7,35 (c'est-à-dire lorsque la concentration en ions hydrogène du plasma est supérieure à 45×10^{-9} mol^{-1}), il est considéré comme étant acide par rapport à la normale. Les patients présentant un tel pH sanguin ont une **acidémie** (littéralement de l'acide dans le sang). Les processus responsables de cette augmentation de la concentration plasmatique en ions hydrogène peuvent être attribués à des quantités accrues d'acide non volatil (**acidose métabolique**) ou à une absence d'élimination du dioxyde de carbone dans le sang (**acidose respiratoire**). Inversement, lorsque le pH du sang artériel est supérieur à 7,45 (c'est-à-dire lorsque la concentration en ions hydrogène plasmatiques est inférieure à 35×10^{-9} mol^{-1}), il est considéré comme étant alcalin par rapport à la normale. Les patients présentant un tel pH sanguin ont une **alcalémie**. Les causes sous-jacentes définissent le type d'**alcalose** responsable de la maladie (**alcalose respiratoire** ou **métabolique**).

Le pH des liquides corporels est déterminé par la différence entre la somme des concentrations des cations forts et des anions forts et la quantité et les valeurs de pK_a des acides faibles présents (y compris le dioxyde de carbone). L'équilibre doit donc résulter d'une modification d'un ou de plusieurs de ces facteurs. Le tableau 41.3 présente certaines des causes communes du déséquilibre acidobasique.

L'**acidose respiratoire** est le résultat d'une augmentation de la PCO_2 artérielle due à une ventilation insuffisante ou à la présence de quantités importantes de dioxyde de carbone dans l'air inspiré. L'augmentation de la PCO_2 artérielle entraîne une augmentation de la formation d'acide carbonique, qui se dissocie en donnant naissance à H^+ et HCO_3^-. L'augmentation de la concentration en ions hydrogène est directement liée à la PCO_2 (voir paragraphe 41.3) et le bicarbonate plasmatique augmente proportionnellement à la baisse du pH artériel. Ces relations sont indiquées dans la figure 41.5 par la ligne reliant le point A à la valeur normale ($PaCO_2$ 40 mmHg, pH 7,4 et HCO_3^- 24 mmol.l^{-1}).

L'**alcalose respiratoire** est la conséquence d'une chute de la PCO_2 artérielle due à une augmentation de la ventilation alvéolaire. La chute de la PCO_2 déplace l'équilibre $[CO_2]$ – $[HCO_3^-]$ et entraîne une diminution de la concentration en acide carbonique et donc une augmentation du pH artériel et une diminution du bicarbonate plasmatique. L'amplitude de la variation de pH est directement liée à l'augmentation de la ventilation (voir paragraphe 41.4 et figure 41.1). Cela survient généralement lorsque l'on passe du niveau de la mer à une altitude élevée, où la chute de la PO_2 atmosphérique et donc de la PO_2 artérielle stimule la respiration (voir les chapitres 35 et 37). Les variations de pH et de bicarbonate dans le plasma artériel à mesure que la $PaCO_2$ diminue sont illustrées dans la figure 41.5 par la ligne reliant la valeur normale au point B.

Dans l'**acidose métabolique**, la chute du pH artériel s'accompagne d'une chute du bicarbonate plasmatique. Il existe de nombreuses causes (voir tableau 41.3), notamment une augmentation des acides dérivés du métabolisme, une perte de base ($NaHCO_3^-$) dans l'intestin pendant la diarrhée et une absence d'excrétion des ions hydrogène par les tubules rénaux. Les variations de pH et de HCO_3^- dans l'acidose métabolique sont indiquées dans la figure 41.5 par la ligne reliant la valeur normale au point C.

Lorsque le diabète sucré est mal contrôlé, le métabolisme énergétique passe des glucides aux graisses et les quantités d'acide β-hydroxybutyrique et d'acide acétoacétique dans le plasma augmentent. Il en résulte une chute du pH artériel. Ces modifications constituent une **acidocétose**. Les ions hydrogène réagissent avec le bicarbonate du plasma pour former de l'acide carbonique et le CO_2 libéré est éliminé par les poumons.

Le rein excrète de l'acide de trois manières :

- échange Na^+-H^+ à travers la membrane apicale des cellules du tubule proximal ;
- sécrétion de NH_4^+ dans le tubule proximal ;
- sécrétion directe de protons via la H^+-ATPase des cellules intercalaires du tubule distal et des canaux collecteurs.

Tableau 41.3 Quelques causes de perturbations de l'équilibre acidobasique

Perturbation	Cause
Acidose respiratoire (hypoventilation alvéolaire)	Ventilation insuffisante due à une obstruction des voies respiratoires (par exemple asthme, maladie pulmonaire chronique obstructive)
	Altération des échanges gazeux alvéolaires – inadéquation ventilation-perfusion
	Diminution de la capacité respiratoire causée par une maladie ou des médicaments qui déprime la respiration
	Inhalation de dioxyde de carbone
	Problèmes neuromusculaires et musculosquelettiques
Alcalose respiratoire (hyperventilation alvéolaire)	Hypoxie (par exemple exposition à la haute altitude)
	Augmentation de la ventilation due à une maladie cérébrovasculaire
	Défaillance hépatique
	Effets de médicaments ou de poisons
Acidose métabolique	Charge en acide endogène (par exemple acidocétose diabétique)
	Perte de base à partir de l'intestin (par exemple diarrhée)
	Sécrétion acide par les tubules rénaux diminuée (acidose tubulaire rénale)
	Excès d'apport exogène d'acide (par exemple ingestion de méthanol)
Alcalose métabolique	Perte de suc gastrique (par exemple lors des vomissements)
	Ingestion excessive de base
	Excès d'aldostérone
	Thérapie par diurèse alcaline d'une intoxication médicamenteuse

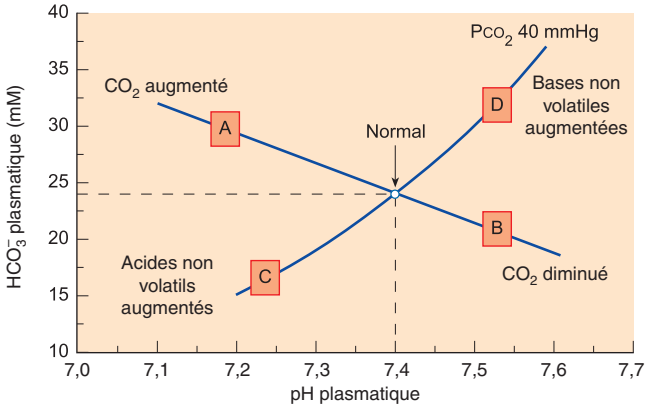


Figure 41.5 Diagramme pH-[HCO_3^-] du plasma sanguin artériel (diagramme de Davenport). La ligne A-B indique que le pH varie en fonction de la PCO_2. Si la ventilation est inférieure à la normale, le pH chute et [HCO_3^-] augmente car le CO_2 s'accumule (normal vers le point A). C'est une acidose respiratoire. Dans l'hyperventilation, PCO_2 et [HCO_3^-] chutent tandis que le pH augmente (normal vers le point B). C'est une alcalose respiratoire. La ligne C-D montre le changement de pH qui se produit à PCO_2 artérielle constante de 40 mmHg lorsque de l'acide non volatil est gagné dans l'acidose métabolique (normale vers le point C) ou perdu dans l'alcalose métabolique (normale vers le point D).

En conséquence de cette sécrétion acide, une quantité équimolaire de bicarbonate est générée et ce « nouveau » bicarbonate remplace celui perdu par la réaction du bicarbonate plasmatique avec les acides d'origine métabolique pendant le tamponnage. De toute évidence, si le pH artériel doit être maintenu constant, la quantité de sécrétion d'acide doit être suffisante pour compenser la génération d'acides non volatils. Si ce n'est pas le cas, le pH artériel et la concentration plasmatique de HCO_3^- baissent et se développe une acidose métabolique appelée **acidose tubulaire rénale**.

Le squelette osseux contient un grand nombre de cristallites minérales liées entre elles par des cellules, du collagène et une substance fondamentale riche en mucopolysaccharides. Les cristallites minérales sont constituées de phosphate de calcium et de carbonate de calcium et leur surface est chargée négativement. Normalement, ces charges sont largement neutralisées par les ions sodium et potassium, mais lorsque le pH chute, ces ions sont déplacés par des protons, de sorte que la phase minérale du squelette constitue un système supplémentaire de tampon extracellulaire. Ce tampon supplémentaire a un prix : les ions déplacés (sodium, potassium et calcium) sont excrétés dans l'urine. Pour cette raison, il peut y avoir une perte de calcium significative lors d'une acidose métabolique chronique, entraînant une dissolution lente de l'os.

Une **alcalose métabolique** est causée par un excès de base non volatile dans le plasma, qui peut résulter d'un certain nombre de facteurs (voir tableau 41.3). En général, l'alcalose métabolique résulte de vomissements du contenu gastrique et peut être attribuée à la perte de HCl, qui est un acide fort. La PCO_2 étant inchangée, la chute de la concentration en ions hydrogène résultant de cette perte s'accompagne d'une augmentation du bicarbonate plasmatique. Dans l'alcalose métabolique, l'augmentation du pH est associée à une augmentation du bicarbonate plasmatique. Les modifications de pH et de bicarbonate dans l'alcalose métabolique sont résumées par la ligne reliant la valeur normale au point D de la figure 41.5.

Résumé

Le pH artériel normal est généralement compris entre 7,35 et 7,4. Un pH sanguin inférieur à 7,35 est une acidémie avec une acidose sous-jacente ; un pH sanguin supérieur à 7,45 est une alcalémie avec une alcalose sous-jacente. L'acidose respiratoire et l'alcalose respiratoire sont provoquées par des variations de la ventilation alvéolaire. Tous les autres troubles sont classés comme métaboliques indépendamment de leur cause sous-jacente.

41.6 Les troubles de l'équilibre acidobasique sont compensés par des mécanismes respiratoires et rénaux

Lorsque l'équilibre acidobasique est perturbé, divers mécanismes permettent de ramener le pH artériel à proximité de sa plage normale dans un processus appelé **compensation**. Les mécanismes qui agissent pour restaurer le pH artériel peuvent être regroupés sous deux rubriques :

- compensation respiratoire, rapide mais peu sensible (l'ajustement du pH se fait en quelques minutes, mais les modifications de la PCO_2 compensent le stimulus d'origine ; la correction est donc incomplète) ;
- compensation rénale, sensible mais lente (l'ajustement du pH prend des heures à des jours).

Alors que les mécanismes compensatoires agissent pour minimiser la variation du pH artériel, la restauration complète de l'équilibre acidobasique (c'est-à-dire la correction) nécessite le traitement ou l'élimination de la cause sous-jacente.

La compensation de l'acidose et de l'alcalose respiratoires chroniques ne peut se produire que par voie rénale, le déficit primaire étant dû à une modification de la ventilation alvéolaire

Bien que l'acidose ou l'alcalose respiratoire puissent être provoquées volontairement par une apnée ou une hyperventilation, cette discussion porte sur les altérations persistantes de la ventilation dues à une maladie ou à l'adaptation à un environnement particulier. Les effets des modifications volontaires à court terme de la ventilation sont facilement inversés par la reprise de la respiration normale.

Acidose respiratoire chronique

Dans l'acidose respiratoire chronique (c'est-à-dire à long terme), la PCO_2 artérielle est élevée car la ventilation alvéolaire est insuffisante pour éliminer tout le dioxyde de carbone généré par le métabolisme.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Cela conduit à une chute du pH artériel et à une augmentation de la sécrétion d'ions hydrogène dans le tube proximal et les canaux collecteurs. Deux mécanismes sont responsables :

1. dans le tube proximal, l'augmentation de la sécrétion d'ions hydrogène se produit par échange Na^+–H^+ (voir chapitre 39). Ce processus conduit à une réabsorption accrue du bicarbonate filtré. Normalement, les reins filtrent environ 3 mmoles de bicarbonate par minute et le taux de sécrétion d'ions hydrogène par le tubule proximal est suffisamment élevé pour permettre l'absorption d'environ 85 % de la charge filtrée – le reste est normalement réabsorbé dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé et le canal collecteur. Dans l'acidose respiratoire, le taux de sécrétion d'ions hydrogène par le tubule proximal est augmenté et jusqu'à 98 % de la charge filtrée peut être réabsorbée dans cette partie du néphron. Pour préserver l'électroneutralité du plasma, l'augmentation de la réabsorption du bicarbonate est associée à une augmentation de l'excrétion des chlorures ;
2. l'excrétion des ions hydrogène en excès est effectuée par les cellules intercalaires du tubule distal et des canaux collecteurs où la sécrétion d'acide se produit via une H^+-ATPase. Cette sécrétion d'acide diffère de celle qui se produit dans le tubule proximal, car elle peut se produire contre un gradient de pH élevé. De plus, comme les protons sont dérivés de l'acide carbonique, la sécrétion d'acide conduit à la génération de bicarbonate. Ce bicarbonate est réabsorbé à travers la membrane basolatérale (voir figure 39.25) et constitue du nouveau bicarbonate. Comme le montre la ligne joignant les points A et B de la figure 41.6, la concentration de bicarbonate plasmatique augmente progressivement à mesure que le pH revient à la normale.

Dans l'ensemble, plus la PCO_2 est élevée, plus la sécrétion d'ions hydrogène est importante et plus la quantité de bicarbonate générée et réabsorbée est importante. Ainsi, dans l'acidose respiratoire chronique, la sécrétion accrue d'ions hydrogène dans le rein entraîne une augmentation du bicarbonate plasmatique. Cela, à son tour, aide à limiter la chute du pH artériel lorsque le rapport $[HCO_3^-]/PCO_2$ augmente vers la normale.

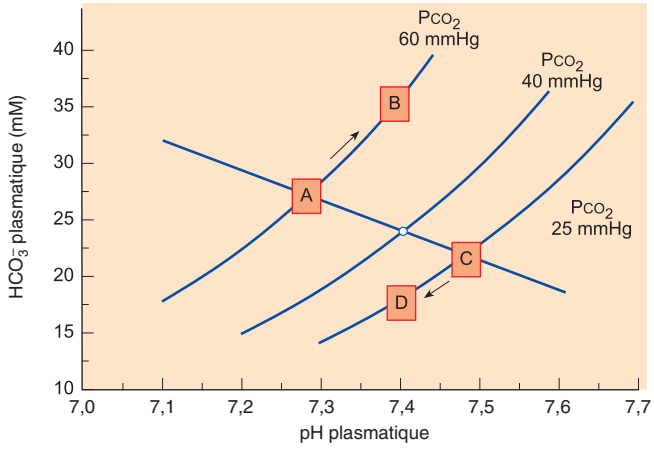


Figure 41.6 Variations de $[HCO_3^-]$ plasmatique au cours de la compensation rénale chez un patient présentant une acidose respiratoire (points A à B) et chez un patient présentant une alcalose respiratoire (points C à D). Le cercle blanc est la valeur de référence (pH 7,4, $[HCO_3^-]$ 26 mmoles.l^{-1}).

Alcalose respiratoire chronique

Dans l'alcalose respiratoire chronique, la situation est inversée. Comme le montre la ligne joignant les points C et D de la figure 41.6, si les reins doivent rétablir le pH artériel à la normale, ils doivent excréter du bicarbonate. Cela est accompli par une réduction de la sécrétion d'ions hydrogène dans le tubule proximal de sorte qu'une moindre proportion de la charge filtrée de bicarbonate est réabsorbée. Les cellules tubulaires proximales réduisent leur sécrétion d'ions hydrogène lorsque la PCO_2 chute dans le plasma : la réduction de la PCO_2 entraîne une diminution de la formation d'acide carbonique dans les cellules tubulaires, moins d'ions hydrogènes sont secrétés et moins de bicarbonate filtré est réabsorbé. Dans la partie terminale du tubule distal et le tiers initial des canaux collecteurs médullaires internes, un sous-type de cellule intercalaire (appelée cellule intercalaire de type B) sécrète du bicarbonate dans l'urine (figure 41.7). En outre, la sécrétion de H^+ par la H^+-ATPase des cellules intercalaires de type A est réduite car la PCO_2 est inférieure à la normale (voir la réduction de la sécrétion acide par les cellules tubulaires proximales) et une plus faible proportion de bicarbonate attei-

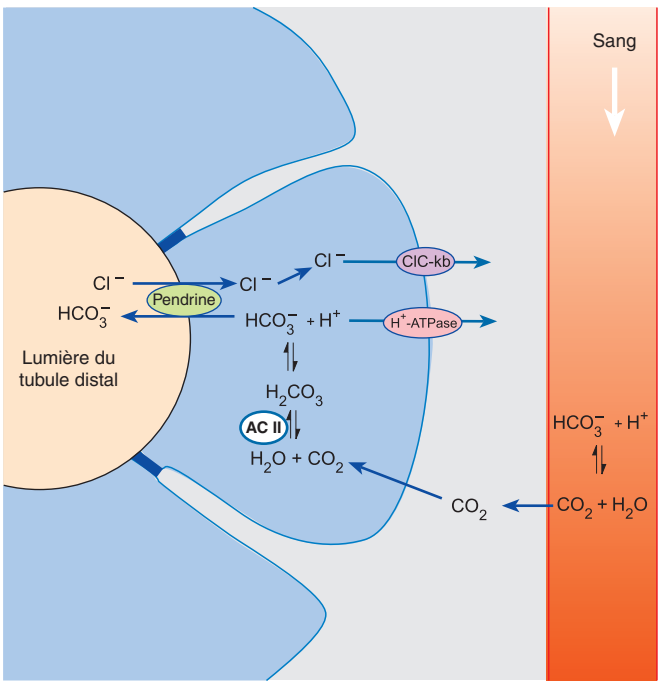


Figure 41.7 Processus de sécrétion du bicarbonate utilisé par les cellules intercalaires de type B de la partie terminale du tube distal et des canaux collecteurs. Ces cellules utilisent la pendrine, échangeur chlorure/bicarbonate, pour excréter les ions bicarbonates dans les urines. Le bicarbonate est généré à partir de l'acide carbonique dans les cellules (catalysé par l'anhydrase carbonique soluble, ACII) et les ions hydrogène sont pompés vers l'espace interstitiel par une H^+-ATPase. Le chlorure pénétrant dans les cellules par ce processus quitte la membrane basolatérale via un canal chlorure CIC-Kb.

gnant le néphron distal est réabsorbée. Par conséquent, au début de la compensation, les reins excrètent du bicarbonate et l'urine est relativement alcaline. À long terme, la concentration plasmatique en bicarbonate diminue et l'excrétion de bicarbonate se réduit. En effet, la compensation rénale de l'hyperventilation respiratoire est suffisamment puissante pour permettre aux personnes saines vivant en haute altitude d'avoir un pH artériel normal.

Acidose métabolique

En cas d'acidose métabolique et d'alcalose métabolique, les modifications du pH artériel sont d'abord minimisées par une compensation respiratoire. L'ajustement fin se produit sur une période plus longue en modifiant la quantité de H^+ ou de HCO_3^- excrétée par les reins. L'acidose métabolique est généralement due à l'un des trois facteurs suivants :

1. augmentation de la production d'acide métabolique ;
2. perte de base à partir de la partie basse de l'intestin ;
3. capacité réduite d'excréter de l'acide (dans l'acidose tubulaire rénale).

Les mécanismes de compensation utilisés varient donc en fonction de la cause sous-jacente. À court terme, la diminution du pH sanguin stimule la respiration, ce qui augmente la perte de dioxyde de carbone par les poumons. La chute de PCO_2 qui en résulte provoque une augmentation du pH artériel vers la normale. Cette restauration du pH est relativement rapide (elle se produit en quelques minutes), mais à mesure que le pH s'approche de 7,3, le stimulus des chémorécepteurs centraux et périphériques diminue et l'hyperventilation diminue. Par conséquent, la compensation respiratoire ramène le pH artériel à environ 0,1 unité de pH de sa plage normale, mais cela se fait au prix d'une chute de la concentration plasmatique en bicarbonate, comme le montre la variation du point A au point B de la figure 41.8.

Deuxièmement, la chute du pH artériel entraîne la sécrétion d'une urine plus acide. L'efficacité de ce mécanisme pour éliminer les ions hydrogène en excès est limitée par la disponibilité des tampons urinaires. Un pH plasmatique faible stimule également l'ammoniogenèse, de sorte que les reins peuvent excréter plus de NH_4^+. Ce processus aide à éliminer l'excès d'acide par le mécanisme décrit à la figure 41.3. Cette étape de compensation peut ramener le pH à la normale, mais comme il faut du temps pour filtrer le plasma et excréter l'excès d'acide, il faut des heures ou des jours pour qu'une compensation supplémentaire se produise. Si la production d'acide métabolique dépasse la capacité des reins d'excréter le NH_4^+, une compensation complète ne se produira pas avant que la cause sous-jacente ne soit traitée.

En cas d'acidose due à la perte de base par l'intestin, la charge filtrée de Na^+ diminue, ce qui stimule la production d'aldostérone. Cela conduit à une augmentation de la réabsorption de Na^+ par le mécanisme décrit au chapitre 39.

Alcalose métabolique

L'alcalose métabolique est généralement provoquée par le vomissement du suc gastrique ou par la consommation de quantités excessives de substances alcalines (par exemple un antiacide auto-administré) lorsqu'elles ne peuvent pas être excrétées rapidement en raison d'une mauvaise fonction rénale. Initialement, la compensation ventilatoire se produit lorsque le pH artériel élevé inhibe la respiration. En conséquence, la P_aCO_2 augmente et le pH artériel a tendance à diminuer, comme le montre le passage du point C au point D de la figure 41.8. Néanmoins, à mesure que le pH artériel se rapproche de la normale, la chute du pH réduit la dépression ventilatoire, de sorte que la compensation ventilatoire n'est que partielle. La correction finale de l'alcalose métabolique due à la perte du suc gastrique nécessite l'excrétion de HCO_3^- et la rétention de Cl^- par le tubule proximal. L'alcalose due à l'ingestion de base est corrigée par l'excrétion rénale de l'excès de base.

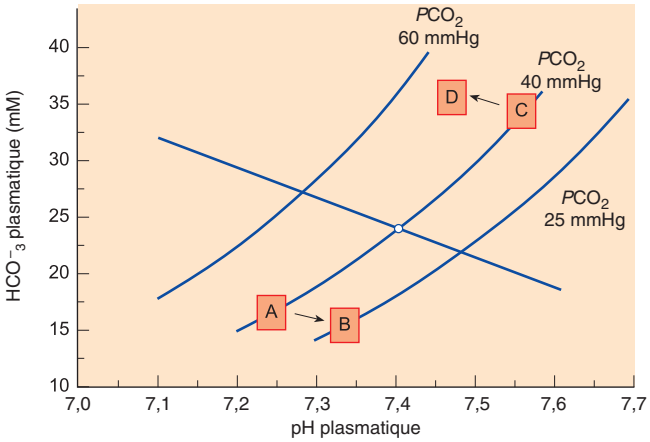


Figure 41.8 Modifications du $[HCO_3^-]$ plasmatique au cours de l'acidose métabolique et de l'alcalose métabolique et effets de la compensation ventilatoire. Dans l'acidose métabolique (point A), la PCO_2 est initialement normale (40 mmHg) mais le faible pH plasmatique stimule la respiration, entraînant une chute de la PCO_2 alvéolaire et déplaçant ainsi le pH plasmatique vers la normale (point B). Cet ajustement nécessite une nouvelle diminution du bicarbonate plasmatique. Dans l'alcalose métabolique, la perte d'acide fixé déplace initialement le pH dans le sens alcalin, même si la PCO_2 reste normale (point C). L'augmentation du pH a tendance à diminuer la ventilation et conduit à une rétention de CO_2 et à une chute du pH artériel (point D). Dans cette situation, l'ajustement du pH s'accompagne d'une augmentation du bicarbonate plasmatique. Le cercle blanc correspond à la valeur de référence.

Résumé

À la suite d'une perturbation de l'équilibre acidobasique, des mécanismes compensatoires interviennent pour ramener le pH artériel dans sa fourchette de normalité. Une correction complète nécessite le traitement ou l'élimination de la cause sous-jacente et la restauration du $[HCO_3^-]$ plasmatique à des niveaux normaux.

Les troubles respiratoires sont compensés par des ajustements rénaux du $[HCO_3^-]$ plasmatique, qui peuvent prendre plusieurs jours. Les troubles métaboliques sont initialement compensés par des ajustements de la ventilation alvéolaire (compensation ventilatoire), mais cela est toujours insuffisant pour ramener le pH artériel à la normale. Une compensation et une correction complètes se produisent via des mécanismes rénaux.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

41.7 Évaluation clinique de l'état acidobasique d'un patient à l'aide du diagramme pH-[HCO_3^-]

L'état de l'équilibre acidobasique chez un patient peut être déduit des diagrammes pH-[HCO_3^-] tels que ceux déjà discutés. En mesurant le pH, le bicarbonate et la P_aCO_2 dans le sang artériel, une interprétation sans ambiguïté peut être faite (tableau 41.4). Il existe différentes manières de représenter la relation entre le pH et le bicarbonate plasmatique. Dans ce chapitre, le diagramme pH-[HCO_3^-] (diagramme de Davenport) a servi de base à cette discussion, mais une représentation alternative est présentée dans l'encadré 41.3. Le diagramme pH-[HCO_3^-] peut être divisé en six zones, comme le montre la figure 41.9. Les nombres indiqués sur le graphique montrent les valeurs de pH et [HCO_3^-] pour divers types de désordre. Les modifications primaires non compensées sont indiquées par les traits pleins (voir aussi figure 41.5) et la ligne pointillée verticale indique une compensation complète (à savoir la restauration du pH artériel dans sa plage normale). Comme cela a déjà été indiqué, une correction complète nécessite que pH et [HCO_3^-] artériels soient normalisés.

Tableau 41.4 Sens de modification du pH, de la PCO_2 et du bicarbonate dans le sang artériel qui caractérisent les perturbations métaboliques et respiratoires primaires de l'équilibre acidobasique

Affection	pH	PCO_2	HCO_3^-
Acidose respiratoire	Diminué	Augmentée	Augmenté
Acidose métabolique	Diminué	Normale	Diminué
Alcalose respiratoire	Augmenté	Diminuée	Diminué
Alcalose métabolique	Augmenté	Normale	Augmenté

La différence entre le contenu total en cations et la quantité totale de chlorure plus de bicarbonate est appelée **« trou anionique »** et constitue une mesure indirecte des quantités de phosphate, de sulfate et d'acides organiques présents dans le plasma. La détermination du trou anionique permet d'évaluer rapidement les troubles métaboliques de l'équilibre acide-base. Comme le pH du sang est normalement d'environ 7,4, les cations complètement dissociés (principalement le sodium) sont présents en plus grandes quantités que les anions totalement dissociés (principalement le chlorure). La différence de charge est constituée de bicarbonate, de phosphate et d'anions organiques tels que le lactate.

Normalement, le trou anionique est d'environ 15 mmol.l^{-1}. Si le trou anionique augmente, cela est dû soit à une augmentation de la

1 2 3 Encadré 41.3 Le diagramme bicarbonate-PCO_2 et son utilisation pour évaluer l'état acidobasique

L'équation d'Henderson-Hasselbalch peut être représentée de différentes manières, chacune donnant une importance légèrement différente à la relation de base. Sur le diagramme de la figure 41.3.1, le bicarbonate plasmatique est tracé en abscisse logarithmique et la PCO_2 artérielle en ordonnée sur une échelle linéaire. Le pH artériel est représenté sur un axe diagonal. L'avantage de cette représentation est que les changements ventilatoires sont indiqués dans la direction verticale tandis que les changements métaboliques sont indiqués dans la direction horizontale. La plage de valeurs normales est indiquée par l'ellipse bleue au centre de la figure 41.3.1.

Dans les cas d'acidose respiratoire, la PCO_2 augmente et le pH diminue, comme le montre le point a par exemple. La restauration du pH normal (compensation) nécessite l'excrétion de l'acide, comme indiqué par la ligne horizontale a-a′. À l'inverse, dans l'alcalose respiratoire, la PCO_2 diminue et le pH augmente, comme le montre le point b. La restauration du pH normal nécessite l'excrétion de bicarbonate en excès, comme le montre la ligne b-b′, et le pH chute.

En cas d'acidose métabolique, la baisse du pH entraîne une diminution du bicarbonate plasmatique, comme le montre le point c. La compensation à court terme se produit lorsque l'hyperventilation diminue la PCO_2 alvéolaire, comme le montre la ligne c-c′. À l'inverse, dans l'alcalose métabolique, le pH augmente, comme le montre le point d. La compensation à court terme se produit lorsque la ventilation est inhibée et que la PCO_2 alvéolaire augmente, comme le montre la ligne d-d′.

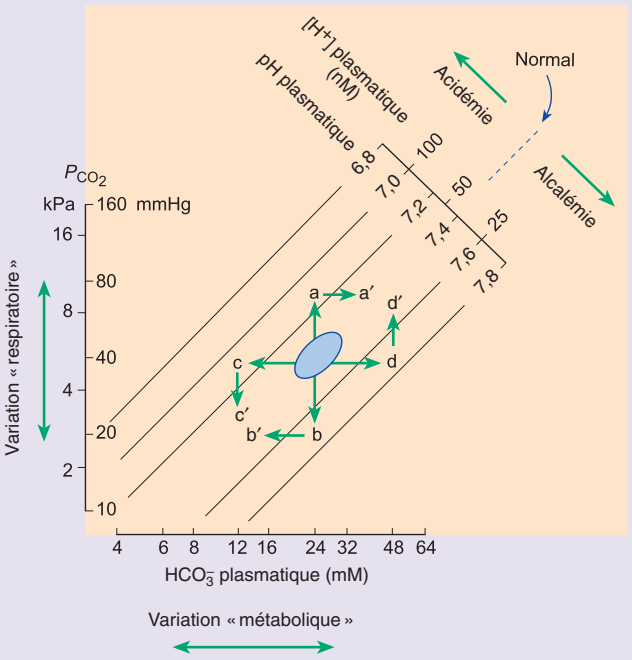


Figure 41.3.1 Diagramme bicarbonate – PCO_2. (Adapté de la fig. 5.2 de E.J.M. Campell (1984). In E.J.M. Campbell, C.J. Dickinson, J.D.H. Slater, C.R.W. Edwards, K. Sikora (eds) *Clinical physiology*, 5th ed., Blackwell, Oxford.)

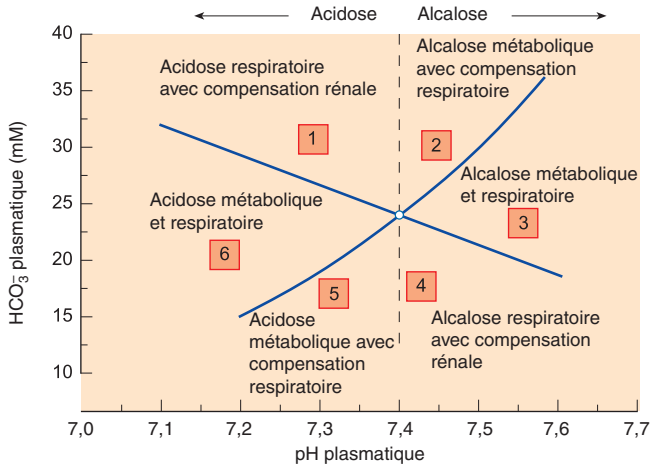


Figure 41.9 Diagramme pH-[HCO_3^-] du plasma artériel qui peut être utilisé pour déterminer l'état acidobasique d'un patient. Le cercle blanc au centre représente les valeurs normales. Sont notés sur le diagramme les déficits sous-jacents pour une paire donnée de valeurs de pH et de [HCO_3^-]. Les valeurs observées dans six affections différentes sont indiquées ci-dessous.

1. HCO_3^- 31 mmol.l^{-1}, pH 7,30 ; acidose respiratoire partiellement compensée.
2. HCO_3^- 30 mmol.l^{-1}, pH 7,45 ; alcalose métabolique partiellement compensée.
3. HCO_3^- 24 mmol.l^{-1}, pH 7,55 ; alcalose mixte, métabolique et respiratoire.
4. HCO_3^- 17 mmol.l^{-1}, pH 7,42 ; alcalose respiratoire compensée.
5. HCO_3^- 16 mmol.l^{-1}, pH 7,31 ; acidose métabolique partiellement compensée.
6. HCO_3^- 20 mmol.l^{-1}, pH 7,18 ; acidose mixte, métabolique et respiratoire.

quantité d'anions (autres que Cl^- et HCO_3^-), soit à une perte de cations forts (principalement Na^+) et le pH artériel est inférieur à la normale. Cette situation caractérise une acidose métabolique. Inversement, si le trou anionique se réduit, cela est dû à l'ingestion de base ou à la perte d'anions forts (perte de Cl^- par exemple suite à des vomissements) et le pH artériel est supérieur à la normale. Cette situation caractérise l'alcalose métabolique.

Un autre moyen courant de déterminer l'ampleur d'une perturbation métabolique de l'équilibre acide-base consiste à mesurer l'**excès de base** ou le **déficit de base**. L'excès de base est mesuré en

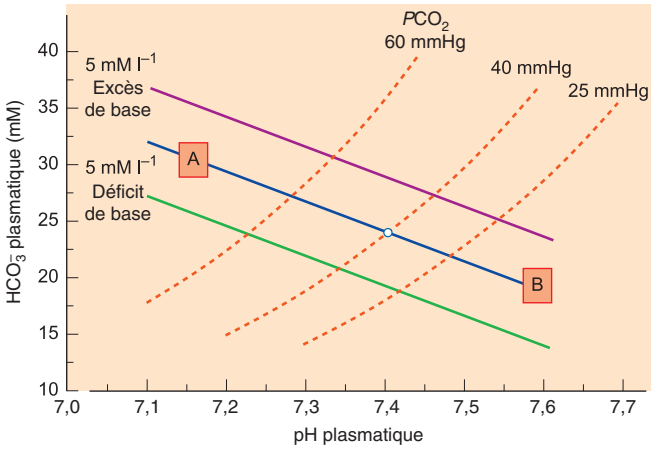


Figure 41.10 Effet d'un excès de base ou d'un déficit de base sur le diagramme pH-[HCO_3^-] du plasma artériel. La ligne A-B correspond à la ligne tampon normale et reflète la variation du pH plasmatique lorsque la PCO_2 est modifiée. Lorsqu'il existe un déficit de base (comme dans l'acidose métabolique), la ligne tampon est déplacée vers le bas (indiquée en vert) et donne un pH inférieur pour une PCO_2 donnée. Lorsqu'il y a un excès de base (comme dans l'alcalose métabolique), la ligne tampon est déplacée vers le haut (ligne mauve). Le pH est plus élevé que la normale pour une PCO_2 donnée.

titrant le sang ou le plasma jusqu'à un pH de 7,4 avec un acide ou une base forte, tout en maintenant la PCO_2 constante à 40 mmHg. Si un acide fort (par exemple HCl) doit être ajouté pour ramener le pH à 7,4, il y a un excès de base, et si un alcali fort (par exemple NaOH) est requis, il existe un déficit de base. Par définition, chez les personnes normales, l'excès de base est nul mais des écarts de ± 2,5 mmol.l^{-1} sont considérés dans l'intervalle normal.

L'effet des modifications du déficit de base ou de l'excédent de base peut être compris en regardant la figure 41.10. La ligne A-B de la figure 41.10 s'appelle la ligne tampon du sang. Elle représente le titrage des tampons sanguins avec du CO_2 (voir aussi figure 41.3). S'il y a un excès de base ou un déficit de base, il y a un déplacement parallèle de la ligne tampon. Lorsqu'il y a un excès de base, la ligne est déplacée vers le haut, comme le montre la figure 41.10 par la ligne mauve et le pH du sang devient plus alcalin pour toute PCO_2 donnée. À l'inverse, s'il y a un déficit de base, la ligne tampon est déplacée vers le bas, comme le montre la ligne verte et le pH du sang sera relativement plus acide pour une PCO_2 donnée.

Liste des termes et concepts clés

Chimie physique des acides et des bases

- La concentration en ions hydrogène détermine l'acidité d'une solution.
- Le degré d'acidité est souvent exprimé à l'aide de l'échelle de pH. L'eau pure a un pH de 7 à 25 °C et, à cette température, les solutions acides ont un pH inférieur à 7 et les solutions alcalines ont un pH supérieur à 7.
- Un acide génère des ions hydrogène en solution et une base absorbe les ions hydrogène.
- Les acides forts et les bases fortes dans les solutions aqueuses se dissocient complètement dans leurs ions constituants.
- Les acides et bases faibles ne sont que partiellement dissociés et le degré de dissociation dépend de la concentration en ions hydrogène.
- La concentration en ions hydrogène d'une solution est déterminée par trois facteurs : la différence entre les ions forts, la quantité et les valeurs de pK_a des acides faibles présents et la pression partielle en dioxyde de carbone.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- Le tamponnage des ions hydrogène est assuré par les acides et bases faibles présents dans une solution.
- Le système tampon CO_2/HCO_3^- du plasma est quantitativement le plus important dans le sang. C'est en partie parce que c'est le tampon le plus abondant et en partie parce que la PCO_2 peut être régulée par le système respiratoire.

Régulation de l'équilibre acidobasique dans l'organisme

- Pour maintenir la concentration plasmatique en ions hydrogène dans les limites normales, les produits acides du métabolisme doivent être éliminés du corps.
- Le dioxyde de carbone est excrété par les poumons et les acides non volatils (principalement le sulfate) sont excrétés par les reins.
- Le contrôle ventilatoire permet un ajustement rapide de la concentration plasmatique en ions hydrogène.
- La fréquence et l'amplitude de la ventilation sont stimulées par une augmentation de la PCO_2 artérielle.
- Une augmentation de la concentration plasmatique en ions hydrogène stimule également la ventilation et entraîne une perte accrue de dioxyde de carbone.
- L'excrétion d'acide non volatile dans l'urine dépend de la capacité du phosphate de tamponner les ions hydrogène libres et de la capacité du rein de générer du NH_4^+.
- Dans des circonstances normales, environ la moitié des acides non volatils est excrétée sous forme de sels de NH_4^+, mais si la production d'acides non volatils augmente, la quantité de NH_4^+ dans les urines augmente proportionnellement.

Perturbations de l'équilibre acidobasique

- Le pH artériel normal est compris entre 7,35 et 7,4.
- Un pH inférieur à 7,35 constitue une acidémie.
- Le processus conduisant à l'acidémie est appelé acidose.
- Une acidose métabolique est provoquée par une augmentation de la quantité d'acide non volatil dans le sang.
- Une acidose respiratoire résulte d'une incapacité d'éliminer une quantité appropriée de dioxyde de carbone du sang.
- Un pH sanguin supérieur à 7,45 constitue une alcalémie.
- L'alcalémie résultant de l'hyperventilation est appelée alcalose respiratoire.
- L'alcalose métabolique est causée par une perte d'acide de l'estomac ou par l'ingestion d'une base non volatile.
- Une acidose métabolique peut également se développer si la production d'acides non volatils dépasse leur taux d'excrétion par les reins ou s'il y a une perte de base non volatile de l'intestin lors d'une diarrhée.
- La différence entre la concentration plasmatique de cations et la quantité totale de chlorure plus bicarbonate est appelée « trou anionique ».
- Il s'agit d'une mesure indirecte des quantités de phosphate, de sulfate et d'acides organiques présents dans le plasma.
- La détermination du trou anionique permet d'évaluer rapidement les troubles métaboliques de l'équilibre acidobasique.
- Le trou anionique augmente (> 15 mmol.l^{-1}) dans l'acidose métabolique et diminue dans l'alcalose métabolique (< 15 mmol.l^{-1}).

Compensation des perturbations de l'équilibre acidobasique

- L'acidose respiratoire et l'alcalose respiratoire sont compensées par des ajustements rénaux du plasma [HCO_3^-].
- Ces ajustements peuvent prendre plusieurs jours.
- L'acidose métabolique et l'alcalose métabolique sont initialement compensées par des modifications de la ventilation alvéolaire.
- Cette compensation ventilatoire est toujours insuffisante pour rétablir le pH plasmatique dans la plage normale.
- La compensation et la correction complètes se produisent via des mécanismes rénaux sur plusieurs jours.
- Une correction complète de toute perturbation acidobasique nécessite un traitement pour éliminer la cause sous-jacente et rétablir la concentration plasmatique de [HCO_3^-] à des niveaux normaux.

Lectures recommandées

Ganong, W.F., 2012. Physiologie médicale, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Lacour, B., Belon, J.-P., 2016. Physiologie humaine. Elsevier Masson, Paris.

Lowenstein, J., 1993. Acid and basics : A guide to understanding acid–base disorders. Oxford University Press, Oxford.

Silbernagl, S., 2015. Atlas de poche de physiopathologie, 3e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.

West, J.B., Luks, A.M., 2017. Physiologie respiratoire. In : L'essentiel. Maloine, Paris.

Widmaier, E.P., 2013. Physiologie humaine Vander, 6e éd. Maloine, Paris.

Articles de revue

Koeppen, B.M., 2009. The kidney and acid–base regulation. Advances in Physiology Éducation **33**, 275–281.

Roy, A., Al-bataineh, M.M., Pastor-Soler, N.M., 2015. Collecting duct intercalated cell function and regulation. Clinical Journal of the American Society of Nephrology **10**, 305–324.

Wagner, C.A., et al., 2009. Regulated acid–base transport in the collecting duct. Pflugers Archiv—European Journal of Physiology **458**, 137–156.

Weiner, I.D., Hamm, L.L., 2007. Molecular mechanisms of renal ammonium transport. Annual Review of Physiology **69**, 317–340.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 42

La peau et la thermorégulation

Sommaire

42.1 Introduction 683
42.2 Principales caractéristiques structurales de la peau 684
42.3 Structures accessoires de la peau – poils, ongles et glandes 687
42.4 Circulation cutanée 689
42.5 Échanges de chaleur entre la peau et l'environnement 690
42.6 Rôle de l'hypothalamus dans la régulation de la température centrale 694
42.7 Réponses thermorégulatrices au froid 695
42.8 Réponses thermorégulatrices au chaud 698
42.9 Désordres de la thermorégulation 698
42.10 Problèmes spécifiques de thermorégulation chez le nouveau-né 700
42.11 Fièvre 700

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les caractéristiques histologiques de la peau
- Les principales fonctions de la peau
- L'importance de la peau dans la thermorégulation
- Le concept de température centrale et de température de l'écorce
- La manière dont la chaleur peut être échangée entre la surface du corps et l'environnement
- L'importance de la circulation cutanée pour contrôler les échanges thermiques entre le noyau et la surface du corps
- Les réactions du corps au froid, y compris les changements comportementaux, les frissons, la vasoconstriction et la thermogenèse sans frisson
- Les réactions du corps au chaud, y compris les changements de comportement, la vasodilatation et la transpiration
- Les conséquences de l'hypothermie et de l'hyperthermie
- Le déclenchement et les conséquences de la fièvre

42.1 Introduction

La peau est le plus grand organe du corps, couvrant toute sa surface externe. Avec les cheveux, les ongles et les glandes, la peau forme le **système tégumentaire**. Chez l'adulte, la peau a une surface d'environ 1,5 à 2,0 m^2 et représente environ 15 % du poids corporel. Son épaisseur varie de 0,5 à 5 mm selon la région du corps et l'âge de la personne. La peau la plus épaisse se trouve dans les zones sujettes à l'abrasion telles que la plante des pieds, tandis que la peau la plus fine se trouve autour des yeux.

Étant donné que la peau se trouve à la surface extérieure du corps et peut donc être vue et touchée, une inspection attentive permet d'obtenir de nombreuses informations utiles concernant l'âge, l'état nutritionnel, l'état d'hydratation, la circulation et l'état émotionnel. De plus, les caractéristiques et la couleur de la peau d'une personne peuvent parfois donner des informations sur certains états pathologiques (en particulier chez ceux dont la peau est pâle) ; par exemple, la teinte jaune dans la jaunisse ou la couleur bleue de la peau (**cyanose**) caractéristique d'une réduction de la quantité d'oxygène transportée par le sang. De plus, les éruptions cutanées et autres modifications peuvent représenter des manifestations externes d'une maladie ou d'une lésion systémique.

En tant qu'interface entre les structures internes du corps et l'environnement externe, la peau remplit un certain nombre de fonctions importantes. Celles-ci comprennent la protection contre les dangers environnementaux tels que les rayons ultraviolets et les agents pathogènes, l'isolation, la thermorégulation, le toucher, et la synthèse de vitamine D décrite au chapitre 22. L'intégrité de la peau est également vitale pour l'équilibre hydrique ; en effet, la perte massive de liquide qui survient chez les patients ayant subi des brûlures étendues constitue une urgence médicale. La structure et les fonctions de la peau et de ses appendices seront abordées dans ce chapitre, suivie d'une discussion sur son rôle dans la régulation de la température corporelle. Le rôle de la peau dans la protection du corps contre les agents pathogènes est décrit au chapitre 26 et une discussion détaillée de son rôle dans le toucher est présentée au chapitre 13.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés
pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

42.2 Principales caractéristiques structurales de la peau

La peau est une structure complexe constituée de deux couches principales de tissu présentant des caractéristiques histologiques et fonctionnelles différentes et d'origine embryologique différente. Celles-ci sont illustrées dans la figure 42.1. La couche externe plus mince est l'**épiderme** qui recouvre une couche plus épaisse appelée le **derme**. Sous le derme se trouve une troisième couche constituée en grande partie de tissu adipeux (graisse). Bien que cela ne fasse pas partie de la peau elle-même, cette couche sert à lier la peau au fascia superficiel des tissus sous-jacents et à lui fournir des nerfs et des vaisseaux sanguins. Cette couche est appelée **hypoderme**, ou couche sous-cutanée.

Des poils sont présents sur la peau de la plupart des régions du corps, mais à certains endroits, comme la plante des pieds, la paume des mains et certaines parties des organes génitaux externes, la peau est dépourvue de poils. Une peau lisse de ce type est appelée **peau glabre**. La **peau velue** varie dans différentes parties du corps en ce qui concerne le nombre de poils ou de cheveux présents et leurs caractéristiques physiques. Par exemple, comparez la peau velue du cuir chevelu à celle du bras. Les différences dans la répartition des cheveux entre hommes et femmes sont bien connues.

Épiderme

L'épiderme forme la couche superficielle de la peau et provient du tissu ectodermique de l'embryon. C'est un **épithélium pavimenteux stratifié kératinisé** (voir le chapitre 4 pour une description des différents types d'épithélium) dont l'épaisseur varie de 0,1 mm autour des yeux à environ 1,4 mm sur la plante des pieds. L'épiderme ne contient aucun vaisseau sanguin et aucune terminaison nerveuse. Structurellement, il est bien adapté à ses fonctions clés de prévention de la perte de liquide et de barrière physique efficace contre l'infection.

Comme le montre la figure 42.2, l'épiderme se compose de cinq couches distinctes de cellules. À partir de la couche la plus profonde et en allant vers la surface, celles-ci sont :

- la couche basale ;
- la couche épineuse ;
- la couche granuleuse ;
- la couche claire ;
- la couche cornée.

Les deux couches les plus profondes, la couche basale et la couche épineuse, sont les sites de synthèse de la vitamine D à partir du cholestérol (voir chapitre 22). La **couche basale** est formée par une couche unique de cellules qui reposent sur une membrane basale (la lame basale) qui sépare l'épiderme du derme. Ces cellules peuvent être de forme cubique ou cylindrique et sont les **cellules germinales** de l'épiderme, se divisant rapidement pour fournir un apport continu de nouvelles cellules appelées **kératinocytes**. À mesure que les cellules migrent vers la surface de la peau, elles changent de forme et de caractéristiques biochimiques. Dans la **couche épineuse**, les cellules prennent une forme irrégulière et sont séparées par des fentes étroites ou des fentes traversées par de minces processus cytoplasmiques ou des épines qui donnent son nom à cette couche. Les cellules de cette couche sont parfois appelées **cellules de Malpighi**. Des granules membranaires contenant des lipides (**granules lamellaires**) commencent à apparaître dans leur cytoplasme, ainsi que des accumulations (grains fins) de kératohyaline, une protéine qui finira par former la kératine de l'épiderme externe. Lorsque les cellules pénètrent dans la **couche granulaire**, le contenu des granules lamellaires commence à être libéré des cellules et à remplir l'espace interstitiel de lipides, ce qui est important pour la fonction de barrière de l'épiderme.

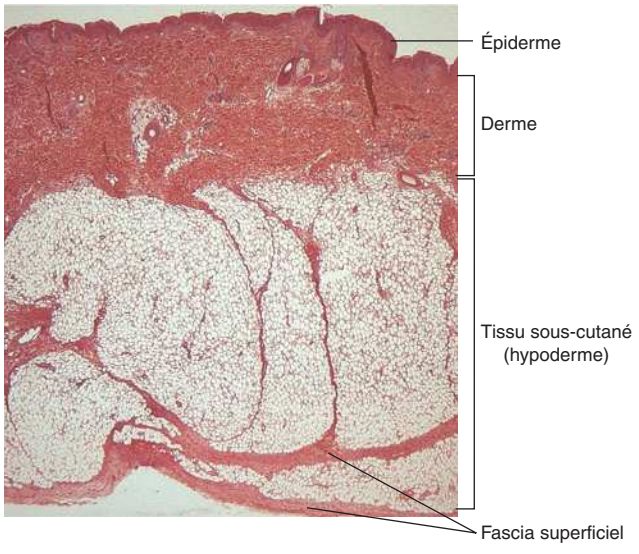


Figure 42.1 Une vue en faible grossissement des principales couches de la peau.

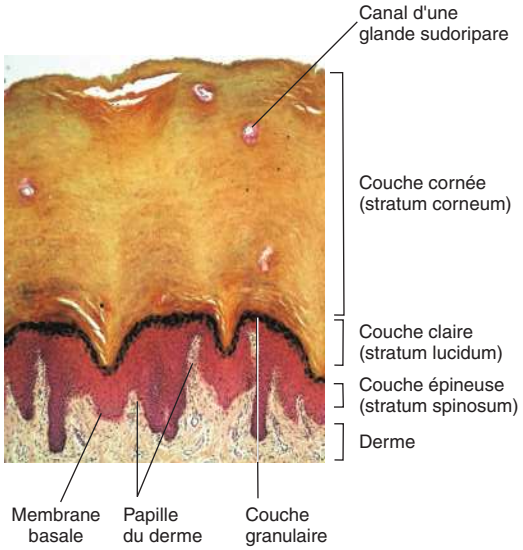


Figure 42.2 Coupe à travers les couches externes de la peau montrant les couches de l'épiderme. Cette coupe de peau provient de la plante du pied.

Lorsque les cellules atteignent les marges externes de la couche granulaire, leurs noyaux commencent à dégénérer et les cellules commencent à mourir à mesure qu'elles s'éloignent de leur approvisionnement en sang. La **couche claire** est constituée de quelques couches de cellules aplaties et mortes avec des filaments de kératine présents à l'intérieur. Les cellules sont difficiles à visualiser au microscope et semblent floues et mal définies. Les cellules de la **couche cornée** sont complètement remplies de filaments de kératine et les espaces entre elles sont remplis de lipides (libérés des granules lamellaires) qui se lient aux cellules pour former une membrane continue. Vers la surface externe de la couche cornée, les connexions intercellulaires commencent à se desserrer et les cellules se détachent continuellement de la surface de la peau (processus appelé **desquamation**), pour être remplacées par de nouvelles cellules qui migrent vers le haut à partir de couches plus profondes. Le processus par lequel les cellules se remplissent progressivement de kératine est appelé **kératinisation** et il faut environ 30 jours pour que les cellules achèvent leur voyage de la couche basale à la surface externe de la couche cornée à partir de laquelle elles sont éliminées.

Autres cellules de l'épiderme

Bien que la majorité des cellules de l'épiderme soient des kératinocytes, trois autres types de cellules s'y trouvent également. Ce sont des **mélanocytes** (cellules pigmentaires), des **cellules de Merkel** et des **cellules de Langerhans** (qui font partie du système immunitaire).

Les **mélanocytes** sont dérivés de l'ectoderme neural embryonnaire. Typiquement, entre 1 000 et 2 000 mélanocytes sont présents par mm² de peau, principalement dans la couche basale. Ils synthétisent un pigment brun appelé **mélanine**, qui est le principal déterminant de la couleur de la peau. Cependant, la profondeur de la couleur de la peau est principalement déterminée par la concentration de mélanine dans les mélanocytes plutôt que par le nombre de mélanocytes présents dans la peau. Les niveaux de mélanine dans la peau varient selon les individus et les groupes ethniques. La mélanine se trouve également dans les cheveux, l'iris, des parties de la glande surrénale et dans certaines régions du cerveau, comme la substantia nigra (substance noire). Comme le montre la figure 42.3, les mélanocytes possèdent des prolongements fins qui se divisent et entrent en contact avec les kératinocytes environnants.

Les mélanocytes synthétisent de la mélanine à partir de l'acide aminé **tyrosine** dans les organites cytoplasmiques appelés mélanosomes. La mélanine est ensuite transférée aux kératinocytes de la couche basale. Le mécanisme exact par lequel la mélanine est transférée aux cellules épidermiques n'est pas clair, mais on pense que les prolongements fins d'un mélanocyte pourraient en fait envahir un kératinocyte et ensuite bourgeonner pour « déposer » la mélanine dans la cellule.

Contrôle de la synthèse de mélanine

La synthèse de mélanine par les mélanocytes est contrôlée par certaines hormones et par la lumière. L'**hormone stimulant les mélanocytes (MSH)** est sécrétée par le lobe antérieur de l'hypophyse et, comme son nom l'indique, augmente la production de

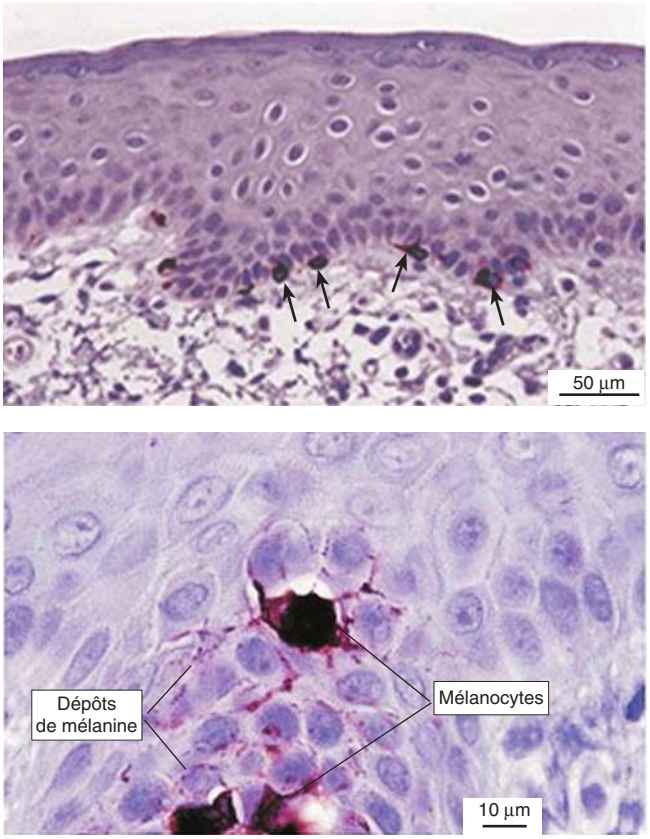


Figure 42.3 L'image supérieure montre une coupe de peau présentant une coloration importante des mélanocytes dans la couche basale de l'épiderme (flèches). L'image inférieure est une vue à fort grossissement des mélanocytes qui montre les prolongements fins qui se ramifient du corps cellulaire pour laisser des dépôts de mélanine parmi les cellules voisines. Les mélanocytes ont été visualisés par immunocoloration MART-1. (Source : fig. 3-15 de https://plasticsurgerykey.com/histology-of-the-skin/. Reproduit avec l'autorisation de Plastic Surgery Key.)

mélanine par les mélanocytes. On pense qu'elle agit en stimulant l'activité de la tyrosinase. La MSH est structurellement liée à l'hormone adrénocorticotrope (ACTH – voir paragraphe 21.6), qui exerce également une faible action stimulante sur les mélanocytes. Dans des affections telles que la maladie d'Addison, dans laquelle les concentrations d'ACTH circulant sont augmentées (voir chapitre 23), la pigmentation de la peau et des muqueuses est souvent accrue.

La mélanine absorbe la lumière ultraviolette (UV), régulant la quantité qui pénètre dans les couches profondes de la peau et protégeant les structures sous-jacentes de ses effets nocifs. La synthèse de mélanine est stimulée lorsque la peau est exposée à la lumière UV, ce qui augmente l'activité de la tyrosinase. Cela explique pourquoi les personnes vivant dans des régions du monde où il y a beaucoup de soleil ont tendance à avoir des peaux plus sombres que celles qui vivent dans des latitudes plus élevées. Cela explique également le « bronzage » de la peau qui se produit après un bain de soleil. Il a été récemment montré que l'α-MSH se lie à un récepteur (MC-1) sur la membrane du mélanocyte humain et que

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

cette liaison active la tyrosinase. Les mélanocytes provenant d'individus qui bronzent mal (comme ceux qui ont les cheveux roux) semblent présenter des mutations dans leur récepteur MC-1.

Bien qu'une surexposition de la peau aux rayons UV puisse être nocive, une exposition régulière limitée au soleil est nécessaire pour que la peau synthétise de la vitamine D. La lumière ultraviolette pénètre dans l'épiderme et agit sur le 7-déhydrocholestérol pour le convertir en vitamine D_3. En absorbant les rayons UV, la mélanine protège non seulement les couches profondes de la peau, mais elle réduit également la capacité de la peau de synthétiser la vitamine D. Pour cette raison, les personnes à la peau foncée, en particulier celles qui vivent dans des climats relativement peu ensoleillés, peuvent être incapables de produire leurs besoins quotidiens en vitamine D. Pour ces personnes, l'apport alimentaire en vitamine D est essentiel.

Des troubles de la synthèse de mélanine peuvent survenir. Par exemple, dans la maladie héréditaire appelée **albinisme**, la capacité de synthétiser l'enzyme tyrosinase fait défaut, tandis que le **vitiligo**, maladie acquise, se caractérise par une destruction progressive des mélanocytes. Dans ce cas, de grandes zones de peau perdent leur pigment et deviennent blanches. Cela peut également arriver aux cheveux qui poussent dans ces zones. C'est une affection relativement courante qui touche environ 1 % de la population.

Une exposition excessive aux rayons UV augmente le risque de développer des cancers de la peau dans les zones du corps les plus exposées au soleil, telles que le visage, le cou, les mains et, chez certaines femmes, les jambes. Les trois cancers de la peau les plus courants sont les **carcinomes basocellulaires**, les **carcinomes épidermoïdes** et les **mélanomes malins**. Les mélanomes sont des tumeurs agressives dérivées des mélanocytes et sont les cancers de la peau les plus mortels car, non traités, ils se propagent rapidement à d'autres tissus (**métastases**). Au départ, la tumeur se propage aux ganglions lymphatiques régionaux (à proximité), mais elle a plus tard tendance à se propager largement par le sang.

Les **cellules de Merkel** se trouvent dans les couches profondes de l'épiderme. Elles possèdent de petits granules denses dans leur cytoplasme et sont associées à des terminaisons nerveuses libres. Ce sont des cellules accessoires qui jouent un rôle dans le toucher. Elles peuvent donner naissance à une forme rare mais très agressive de cancer de la peau, appelée carcinome à cellules de Merkel, apudome cutané, carcinome primitif à petites cellules ou tumeur neuroépithéliale à petites cellules de la peau.

Les **cellules de Langerhans** font partie du système immunitaire et se comportent plutôt comme des macrophages, réagissant aux organismes envahissant la peau. Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques (figure 42.4) qui se lient aux antigènes de l'épiderme avant de migrer vers un ganglion lymphatique régional où elles « présentent » l'antigène aux lymphocytes du système immunitaire pour déclencher une réponse immunitaire appropriée (voir chapitre 26).

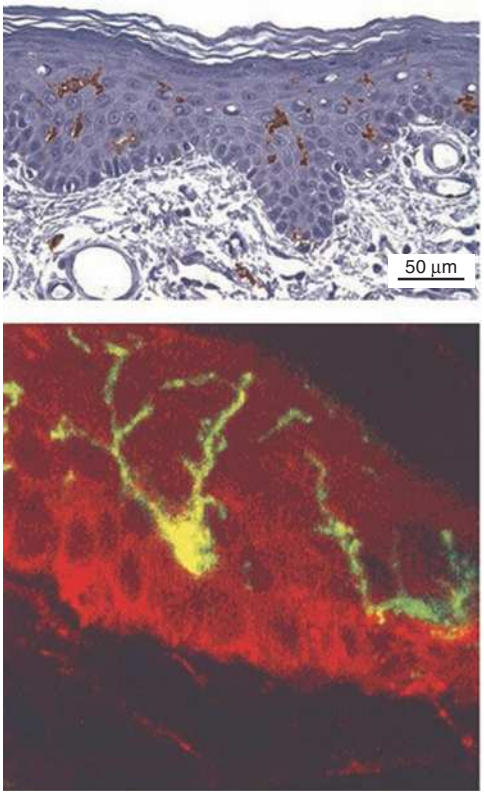


Figure 42.4 Cellules de Langerhans dans la peau. En haut : les cellules de Langerhans colorées par un marqueur immunologique sont dispersées dans l'épiderme. En bas : une image confocale de cellules de Langerhans visualisées en utilisant une immunocoloration CD1a (jaune-vert) montrant leur structure dendritique caractéristique. (Source : fig. 3-20a et b de https://plasticsurgerykey.com/histology-of-the-skin/. Reproduit avec l'autorisation de Plastic Surgery Key.)

Derme

Le derme se trouve directement sous l'épiderme. Son épaisseur varie de 0,6 à 3 mm ; il est plus épais sur la plante des pieds et plus fin sur les paupières et le prépuce. Il contient des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques, des récepteurs sensoriels et leurs fibres nerveuses afférentes, des follicules pileux, des glandes sébacées et des glandes sudoripares. Il est constitué d'un tissu conjonctif dense qui fournit à la peau une résistance mécanique et soutient les structures qui s'y trouvent. À sa bordure profonde, le derme se confond avec l'hypoderme sans limite nette. Le derme lui-même est composé de deux couches, la **couche papillaire** et la **couche réticulaire**. La couche papillaire est adjacente à la couche inférieure de l'épiderme et forme une série de crêtes et de creux (les papilles dermiques), comme le montrent les figures 42.1 et 42.2. Bien que, dans la plupart des circonstances normales, cet agencement aide à empêcher le derme et l'épiderme de se séparer, des forces de cisaillement excessives ou répétées (par exemple le frottement d'une chaussure serrée) peuvent provoquer l'arrachement de la couche épidermique, créant ainsi une ampoule. La couche réticulaire est plus épaisse et repose sous la couche papillaire, bien que la limite entre les deux soit indistincte.

Comme tous les tissus conjonctifs structurels, le derme consiste en une matrice non cellulaire (ou substance fondamentale) dans laquelle se trouvent les cellules et les fibres. La matrice est une substance semblable à un gel composée d'acide hyaluronique, de mucopolysaccharides et de sulfate de chondroïtine. Les cellules du

derme comprennent les fibroblastes, qui synthétisent les fibres de collagène et d'élastine, les macrophages, les mastocytes et d'autres cellules du système immunitaire.

Le collagène est une protéine fibreuse qui présente une résistance à la traction extrêmement élevée. Il est organisé en faisceaux dont l'orientation est principalement parallèle à la surface de la peau. Dans la mesure du possible, les incisions chirurgicales sont pratiquées le long de ces lignes d'orientation (la ligne de clivage), car la plaie qui en résulte est plus fine, cicatrise plus rapidement et présente des cicatrices moins marquées qu'une incision pratiquée au travers de la ligne de clivage. Les fibres d'élastine sont des fibres protéiques ramifiées présentes dans les couches cutanées papillaire et réticulaire. Elles donnent à la peau sa souplesse (élasticité), mais elles peuvent se rompre si elles sont soumises à un étirement excessif, comme lors d'une prise de poids rapide, d'une rétention d'eau ou d'une grossesse. Les fibres élastiques rompues créent des cicatrices argentées sur la surface de la peau. Ces cicatrices sont appelées des **stries** ou, familièrement, des vergetures.

Hypoderme

Sous le derme, se trouve une couche de tissu appelée hypoderme, ou couche sous-cutanée, qui s'attache à la peau et aux muscles sous-jacents. L'hypoderme est constitué en grande partie de tissu adipeux (graisse) et fournit au corps une isolation à la fois mécanique et thermique. La graisse stockée forme également une réserve nutritionnelle qui peut être appelée à fournir de l'énergie pendant les périodes de jeûne.

Résumé

La peau est à l'interface entre les structures internes du corps et le monde extérieur. C'est une barrière contre l'infection, un organe sensoriel majeur et une couche externe imperméable. Elle est également importante dans la régulation de la température centrale. Elle se compose de deux couches principales : l'épiderme et le derme. Le derme est relié aux tissus sous-jacents par une autre couche, l'hypoderme.

L'épiderme se compose de cinq couches cellulaires principales. La couche la plus externe (couche cornée) est constituée de cellules mortes remplies de kératine et d'une matrice grasse. Elle fournit une barrière imperméable et résistante à l'abrasion. Outre les kératinocytes qui constituent la majeure partie de l'épiderme, l'épiderme contient des mélanocytes responsables de la pigmentation de la peau, et des cellules de Langerhans qui jouent un rôle important dans la lutte contre l'infection. L'épiderme n'a pas de terminaisons nerveuses ou de vaisseaux sanguins.

Le derme est constitué de tissu conjonctif dense contenant du collagène et des fibres élastiques. Il contient également les vaisseaux sanguins cutanés, les récepteurs sensoriels, les follicules pileux et les glandes sébacées. L'hypoderme lie la peau aux tissus sous-jacents et consiste en grande partie en tissu adipeux qui fournit au corps une isolation à la fois mécanique et thermique.

42.3 Structures accessoires de la peau – poils, ongles et glandes

Les **poils** sont présents sur toute la surface du corps, à l'exception des surfaces plantaires des pieds et des orteils, de la face palmaire des mains et des doigts, et de certaines zones des organes génitaux externes. Dans certaines régions (comme le cuir chevelu), les poils poussent de manière épaisse, tandis que dans d'autres, ils sont si rares qu'ils sont pratiquement invisibles. Les poils se développent à partir de follicules situés au bord inférieur du derme. En général, environ 5 millions de follicules sont répartis sur la surface de la peau, dont environ 1 million dans le cuir chevelu, et tous sont présents dans la peau au moment de la naissance. La figure 42.5 montre les caractéristiques anatomiques d'un follicule pileux et les cheveux qu'il contient.

Le follicule lui-même est constitué d'une gaine de tissu conjonctif externe recouverte d'une membrane épithéliale continue avec la couche basale (la couche germinale) de l'épiderme. La partie inférieure de chaque follicule pileux est formée par le **bulbe pileux**, à la base duquel se trouve une indentation appelée **papille**. Elle contient du tissu conjonctif et des vaisseaux sanguins qui nourrissent le follicule. Elle contient également une population de cellules (cellules matricielles) issues de la couche basale et responsable de la croissance des poils existants ainsi que du développement de nouveaux poils.

Un réseau de fibres nerveuses entoure chaque follicule pileux (le plexus de la racine du cheveu). Ces fibres sont stimulées par les mouvements de la tige du poil et contribuent à la sensibilité au toucher de la peau velue. Un faisceau de fibres musculaires lisses

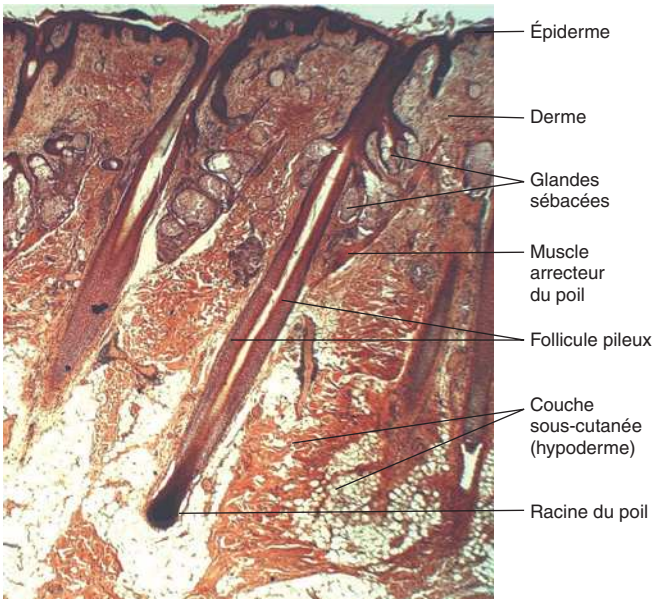


Figure 42.5 Coupe de la peau montrant les principales structures associées aux follicules pileux. Le muscle arrecteur du poil du follicule de droite est clairement visible, de même que les glandes sébacées des deux follicules. Noter que la racine des cheveux s'étend profondément dans la couche sous-cutanée, mais est entourée d'une gaine de tissu cutané.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

(le **muscle arrecteur du poil**) est également associé au follicule pileux et s'étend du follicule jusqu'au bord supérieur du derme (voir figure 42.4). Ce muscle lisse se contracte en réponse à l'activation de son innervation, qui fait partie du système nerveux sympathique. Sa contraction provoque l'érection des poils, par exemple en réponse au froid ou à la peur.

Les cheveux eux-mêmes sont constitués d'une **racine** et d'une **tige**. La racine forme la base du cheveu et pénètre profondément dans le derme, tandis que la tige est la partie la plus superficielle du cheveu qui dépasse de la surface de la peau. Les deux régions d'un cheveu se composent de trois couches, la moelle interne, le cortex moyen et la cuticule externe. Les cellules de la moelle et du cortex contiennent des granules de mélanine qui déterminent la couleur des cheveux, tandis que la cuticule externe est formée par une seule couche de cellules aplaties et hautement kératinisées, agencées plutôt comme des écailles de poisson.

Croissance des cheveux

Les cheveux ont tendance à croître par cycles et, à tout moment, environ 85 % des cheveux sont en croissance. Le reste est au repos ou en régression (avant d'être perdu). Chaque jour, 25 à 100 cheveux sont éliminés du cuir chevelu, poussés par un nouveau cheveu se développant dans son follicule. La croissance et la perte des cheveux sont affectées par un certain nombre de facteurs, notamment les maladies graves, l'état nutritionnel, l'accouchement et l'exposition aux rayonnements. Certaines hormones, dont la testostérone et la thyroxine, influencent également la croissance et la texture des cheveux.

Les ongles

Les ongles sont une forme de cheveux modifiés et sont constitués de plaques de kératine résistantes et translucides qui protègent les extrémités des doigts et des orteils. L'inspection soigneuse des ongles peut révéler des informations concernant des carences nutritionnelles ou certains états pathologiques ; par exemple l'aspect bombé des ongles (hippocratisme digital) qui survient dans certains troubles cardiovasculaires et respiratoires.

La figure 42.6 montre les différentes régions de la surface dorsale d'un ongle. La partie visible de l'ongle est appelée le corps de l'ongle, dont le bord libre peut dépasser l'extrémité du doigt. La racine de l'ongle est la partie de l'ongle située sous le pli de la peau (la cuticule) située à la base de l'ongle. Sous la racine de l'ongle se trouve une couche de cellules épithéliales (la matrice de l'ongle) qui se divisent à mesure que l'ongle se développe. Chez l'homme et d'autres primates, les ongles jouent un rôle important dans la manipulation des petits objets.

Les glandes de la peau

Trois types de glandes se trouvent dans la peau. Ceux-ci sont :

- les glandes sébacées ;
- les glandes sudoripares ;
- les glandes cérumineuses.

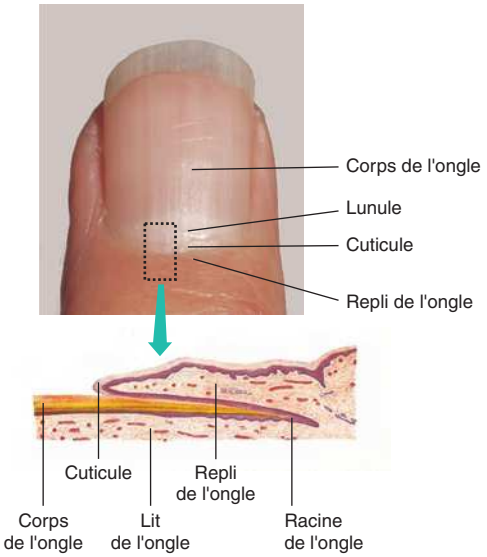


Figure 42.6 Vue dorsale d'un ongle montrant ses principales caractéristiques. La partie inférieure de la figure montre une représentation schématique d'une vue en coupe de la zone délimitée dans le panneau supérieur.

Les **glandes sébacées (holocrines)** se trouvent sur toutes les parties de la peau, à l'exception des paumes des mains et de la plante des pieds. Elles se situent principalement en association avec les follicules pileux, comme on peut le voir sur les figures 42.5 et 42.7. Ces glandes sécrètent une substance huileuse appelée **sébum**, soit sur la tige pilaire à laquelle elles sont associées, soit directement sur la surface de la peau. Le sébum aide à garder la peau douce et flexible et réduit la perte d'eau par évaporation. Il empêche également les cheveux de devenir cassants et contribue au pH légèrement acide de la surface de la peau (pH 5,5–7,0), ce qui contribue à inhiber la croissance de certains micro-organismes.

Les **glandes sudoripares (mérocrines)** sont subdivisées en deux groupes, selon leur structure, leur emplacement et la nature de leurs sécrétions : les glandes eccrines et les glandes apocrines. Les **glandes eccrines** se trouvent dans le derme de la peau sur tout le corps. Il y en a environ 2,5 millions, dont environ la moitié se trouvent dans la peau du dos et du thorax. Comme le montre la figure 42.7, les glandes sudoripares eccrines sont des structures tubulaires simples constituées d'une partie enroulée profondément dans le derme et d'un conduit non ramifié qui s'ouvre sur la surface du corps par un pore sudoripare. Chez les humains, les **glandes apocrines** sont confinées à la peau à des endroits spécifiques, notamment les aisselles et les parties génitales. Bien que leur structure générale soit similaire à celle des glandes eccrines, les glandes apocrines sont plus grandes (leur partie sécrétoire a un diamètre de 3 à 5 mm comparé au diamètre d'environ 0,4 mm pour les glandes eccrines) et leur partie enroulée se situe dans le tissu sous-cutané plutôt que dans le derme. Leurs canaux débouchent dans les follicules pileux, où leur sécrétion se mélange à celle des glandes sébacées au fur et à mesure qu'elles s'écoulent à la surface de la peau. Les sécrétions des glandes apocrines diffèrent de celles des glandes eccrines en ce qu'elles contiennent des protéines et des lipides. L'odeur caractéristique

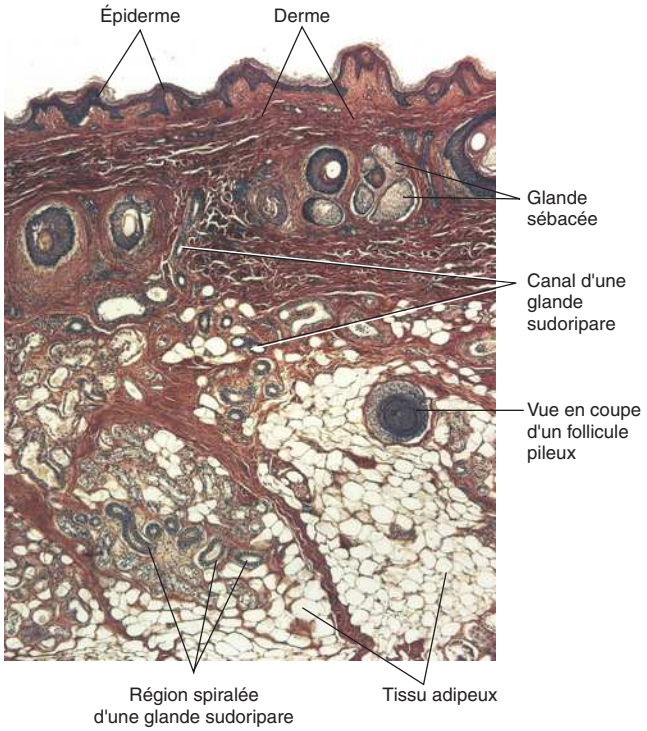


Figure 42.7 Coupe transversale de la peau montrant la zone de sécrétion et le conduit d'une glande sudoripare eccrine. La coupe montre également la glande sébacée et le tissu adipeux de la couche sous-cutanée. Un certain nombre de follicules pileux sont représentés en coupe transversale.

de la sueur est produite par l'action des bactéries de la peau sur les composants gras des sécrétions apocrines. La sueur eccrine, en revanche, est normalement inodore.

La fonction des sécrétions apocrines chez l'homme est incertaine mais, chez d'autres mammifères, l'odeur caractéristique des sécrétions apocrines sert de signal chimique pour identifier les individus et revendiquer un territoire.

Les **glandes cérumineuses** sont des glandes sudoripares spécialisées trouvées dans la peau qui tapisse le conduit auditif. Elles sécrètent une épaisse matière cireuse appelée **cérumen** qui aide à prévenir le dessèchement des tissus et à maintenir la propreté du conduit auditif en piégeant la poussière, les débris et les cellules mortes. À l'occasion, une surproduction et un bouchon de cérumen peuvent se produire, entraînant une perte auditive (voir chapitre 15).

Résumé

Les structures accessoires de la peau comprennent les poils, les ongles et trois types de glandes : les glandes sébacées, les glandes sudoripares et les glandes cérumineuses du conduit auditif. Les glandes sudoripares sont subdivisées en glandes eccrines, qui jouent un rôle important dans la régulation de la température centrale, et les glandes apocrines, qui sécrètent un liquide épais qui dégage une odeur corporelle.

42.4 Circulation cutanée

La figure 42.7 illustre les principales caractéristiques de l'apport sanguin à la peau. L'épiderme ne contient pas de vaisseaux sanguins (il est avasculaire), mais ses couches basales sont nourries par un riche apport sanguin provenant du derme. Le sang pénètre dans le derme par des artérioles qui se ramifient pour former des boucles capillaires qui transportent le sang dans les papilles dermiques. Les éléments veineux de ces boucles capillaires se drainent ensuite dans les veinules qui forment un plexus veineux (réseau) au sein du derme. Par la suite, le sang est emporté du derme par des veines, comme le montre la figure 42.7. Dans certaines zones de la peau, en particulier les mains, les pieds, les oreilles, le nez et les lèvres, on trouve des vaisseaux supplémentaires. Ceux-ci sont appelés anastomoses artérioveineuses (AV) et permettent au sang de passer directement entre les artérioles et les veinules, contournant ainsi les boucles capillaires. Les anastomoses AV sont illustrées dans la figure 42.8. Elles sont richement innervées par des fibres nerveuses sympathiques qui peuvent provoquer une vasoconstriction puissante.

Le principal contrôleur du flux sanguin cutané n'est pas l'apport d'oxygène et de nutriments, comme c'est le cas dans la plupart des tissus. En effet, les besoins nutritionnels de la peau sont faibles. Au lieu de cela, le flux sanguin cutané est principalement déterminé par le niveau d'activité nerveuse sympathique qui est continuellement ajusté pour que la température centrale soit maintenue constante, comme abordé plus loin dans ce chapitre. Si la température centrale commence à baisser, l'activité sympathique augmente, les artérioles se contractent et les AV se ferment.

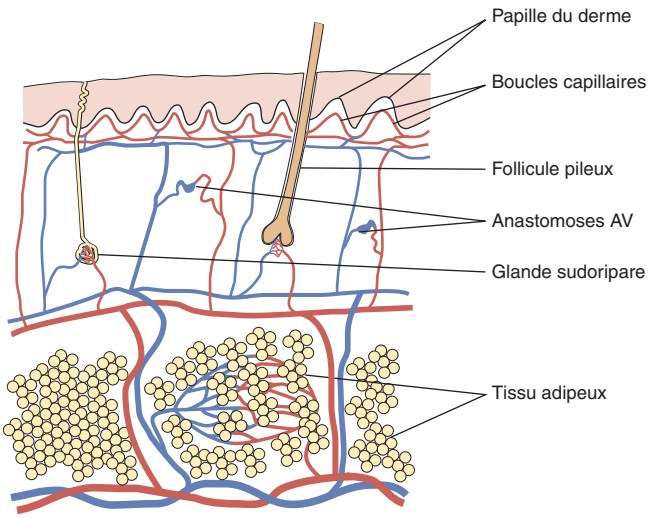


Figure 42.8 Disposition des vaisseaux de la circulation cutanée. Il existe trois réseaux de vaisseaux sanguins. L'un est très profond dans le tissu sous-cutané, un autre est situé sous le derme et le troisième se trouve juste sous l'épiderme. Les capillaires les plus externes ne passent pas dans l'épiderme mais restent dans le derme. Le flux sanguin à travers le derme détermine le taux de perte de chaleur de la peau. Les anastomoses artérioveineuses ne se retrouvent que dans certaines zones de la peau telles que le bout du nez et le bout des doigts.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Cela détourne le sang de la surface du corps et agit pour conserver la chaleur du corps. Lorsque la température centrale commence à augmenter, l'activité sympathique se réduit et les artérioles et les anastomoses AV se dilatent, le flux sanguin vers la surface du corps augmente, ce qui facilite la perte de chaleur. Dans les cas où les pertes de chaleur doivent être plus importantes, la transpiration est stimulée. La sueur contient une enzyme dont l'action produit un puissant vasodilatateur, la **bradykinine**, qui agit localement pour provoquer la vasodilatation des artérioles. Les artérioles se dilatent également en réponse à l'augmentation des concentrations locales de métabolites, une situation susceptible de se produire lorsque la température corporelle est élevée et que le métabolisme augmente (hyperémie réactionnelle – voir également chapitre 30).

Résumé

La circulation cutanée se compose de trois réseaux principaux de vaisseaux : l'un dans le tissu sous-cutané, l'autre dans le derme et un réseau superficiel juste au-dessous de l'épiderme.

L'épiderme n'a pas d'irrigation sanguine ; l'oxygène et les nutriments nécessaires sont fournis par diffusion à partir des capillaires cutanés les plus externes. Le flux sanguin cutané est principalement contrôlé par le système nerveux sympathique et peut être multiplié par plus de cent. Cette capacité est vitale pour la régulation de la température centrale.

42.5 Échanges de chaleur entre la peau et l'environnement

Presque tous les processus cellulaires de l'organisme aboutissent à la production de chaleur. Plus un tissu est actif sur le plan métabolique, plus il produit de chaleur. Les organes qui produisent le plus de chaleur sont le cerveau, les muscles squelettiques (particulièrement pendant l'exercice) et les organes viscéraux tels que le foie et les reins. Pour maintenir une température corporelle normale, la perte de chaleur dans l'environnement doit être compensée par la chaleur générée par le métabolisme. C'est le cas lorsque la température centrale est stable. Dans un environnement froid, de la chaleur est continuellement perdue à la surface du corps et cette perte doit être minimisée par des ajustements physiologiques appropriés. De plus, la chaleur perdue doit être compensée par une forme ou une autre de production de chaleur. Dans un environnement chaud, le corps peut gagner de la chaleur et les mécanismes régissant la perte de chaleur doivent être activés pour empêcher une augmentation de la température centrale.

Différentes régions du corps ont des températures différentes au repos. Le cerveau et les organes des cavités thoracique et abdominale ont la température la plus élevée. Celle-ci est appelée la **température du noyau central**. Dans la plupart des conditions, la surface du corps, la peau, a la température la plus basse, la **température de l'écorce**. Le sang agit comme véhicule d'échange thermique entre le noyau et l'écorce. C'est la température centrale qui est précisément régulée par les mécanismes homéostasiques du corps. En revanche, la température de l'écorce peut varier sensiblement en fonction de la température ambiante. Malgré de grandes variations de l'activité métabolique ou de la température ambiante, l'être humain maintient une température centrale normale d'environ 37 °C (figure 42.9).

À des fins cliniques, la température centrale est généralement enregistrée dans le conduit auditif (température tympanique) ou la cavité buccale (dans l'une des poches sublinguales), mais elle peut également être mesurée dans l'aisselle et le rectum. Lorsque la température est mesurée dans la cavité buccale, 95 % des gens auront une température comprise entre 36,3 et 37,1 °C. Cependant, un petit nombre de personnes en bonne santé ont des températures centrales qui se situent en dehors de ces valeurs, de sorte

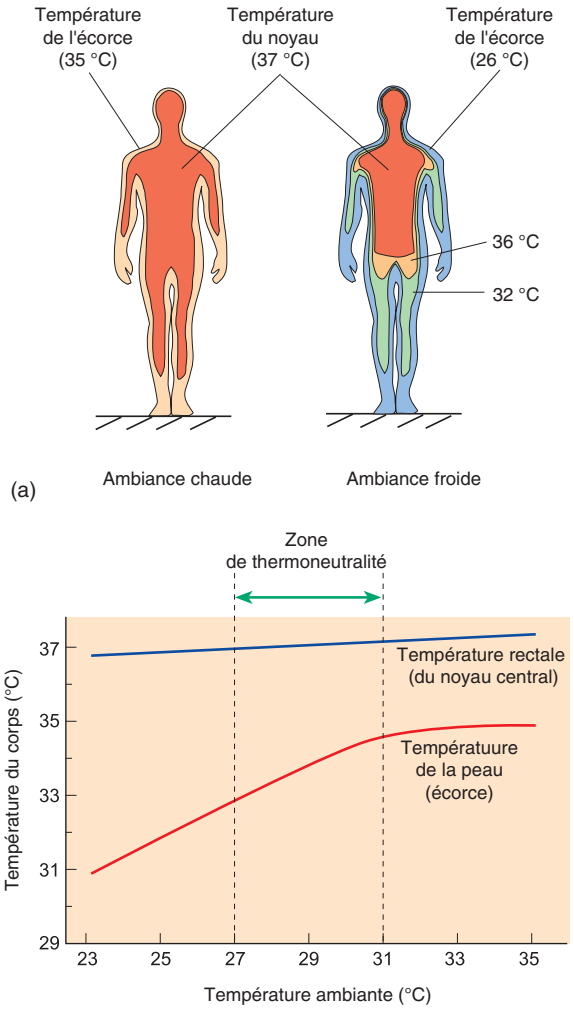


Figure 42.9 Variation de la température centrale dans différentes conditions environnementales. (a) Distribution de la température interne du corps dans des conditions chaudes et froides. (b) Effets de différentes températures ambiantes sur la température rectale (température centrale) et la température de la peau (température de l'écorce) chez des sujets masculins adultes sains nus. (Fig. (a) adapté de la fig. 6 de J. Aschoff, R. Weaver (1958) *Naturwissenschaften* 45, 477 ; (b) d'après des données de la fig. 5 de Hardy et al. (1941) *J Nutrition* 21, 383.)

qu'une plage de 35,5 à 37,7 °C peut donner une image plus fidèle de la population dans son ensemble. En pratique clinique, la température centrale est mesurée en routine pour un certain nombre de raisons, notamment :

- mesurer une température de référence lors de l'admission à l'hôpital ;
- suivre les progrès des personnes qui récupèrent d'une hypothermie ;
- surveiller les fluctuations de température en tant qu'indicateur de développement d'une infection ou de la présence d'une thrombose veineuse profonde (en particulier pendant la période postopératoire) ;
- surveiller la température des personnes traitées pour des infections ;
- détecter les signes d'incompatibilité lors d'une transfusion sanguine.

Variations naturelles de la température corporelle chez une personne en bonne santé

Un certain nombre de facteurs influencent la température centrale chez les personnes en bonne santé, comme la variabilité génétique, l'exercice, la variation circadienne, le cycle menstruel et la grossesse. Un exercice intense, par exemple, peut élever la température centrale à 39 ou 40 °C pendant de courtes périodes. La température centrale d'une personne en bonne santé fluctue d'environ 1 °C en 24 heures, les valeurs les plus faibles étant observées tôt le matin (environ 2 à 3 heures du matin) et les valeurs les plus élevées en fin d'après-midi ou en début de soirée. La chute de la température centrale au cours des premières heures du matin suit une variation saisonnière et est plus faible en été qu'en hiver. Ce rythme (circadien) de 24 heures est illustré dans la figure 42.10.

Chez les femmes en âge de procréer, la température centrale fluctue au cours de chaque cycle menstruel. Comme le montre la figure 42.11a, il y a une augmentation de la température centrale d'environ 0,5 °C après l'ovulation, qui persiste jusqu'à ce que les concentrations de stéroïdes diminuent juste avant l'apparition des règles (voir chapitre 48). Les couples pratiquant des méthodes contraceptives naturelles ou essayant de maximiser leurs chances de concevoir un bébé peuvent utiliser cette augmentation de la température centrale comme indicateur de l'ovulation. En cas de grossesse, la température reste élevée jusqu'à l'accouchement, comme le montre la figure 42.11b.

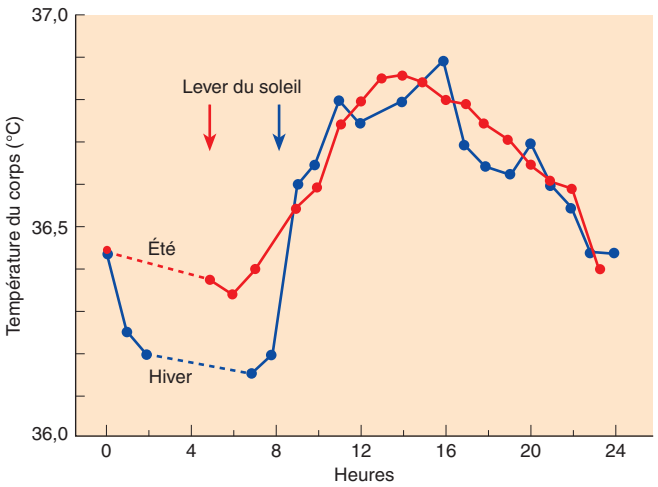


Figure 42.10 Rythme circadien normal de la température centrale. La température la plus basse se produit tôt le matin autour du lever du soleil chez cet individu et la plus élevée entre le milieu et la fin de l'après-midi. Noter la différence saisonnière. (D'après des données de T. Sasaki (1964) *Exp Biol Med* 115, 1129.)

Pourquoi la température centrale est-elle régulée avec tant de précision ?

À chaque augmentation de 1 °C, la vitesse des réactions chimiques augmente d'environ 10 %, de sorte que, à mesure que la température augmente, l'activité enzymatique dans les cellules s'accélère. Cependant, les enzymes ont des sensibilités variables à la température, de sorte que les variations de température modifient l'équilibre des séquences de réaction. Cet équilibre est particulièrement important dans le métabolisme énergétique. De plus, la plupart des enzymes ont une température optimale au-dessus de laquelle leur activité diminue car elles commencent à se dénaturer (se dégrader). La dénaturation des enzymes et des autres protéines cellulaires s'accélère lorsque la température dépasse 40 °C, avec pour conséquence une détérioration des cellules si la température du corps dépasse largement ce niveau. Une exposition prolongée à des températures supérieures à celle-ci entraîne la mort cellulaire. En effet, quand la température centrale dépasse 41 °C, la plupart

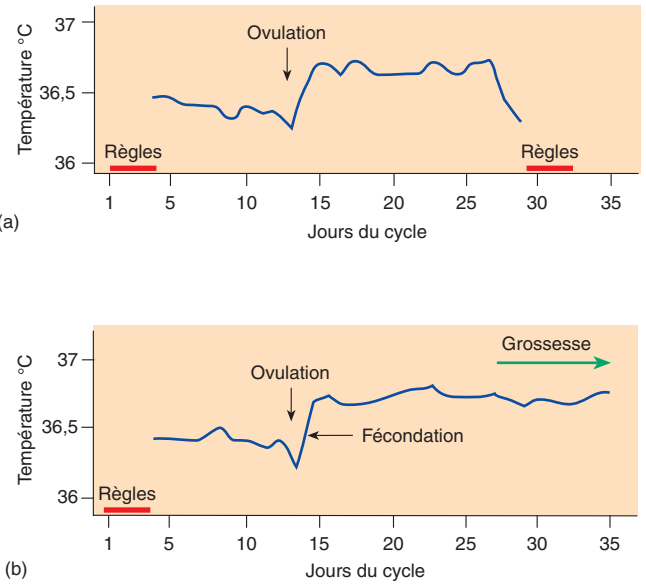


Figure 42.11 Variables naturelles affectant la température centrale des femmes en âge de procréer en bonne santé. (a) Température centrale d'une femme enregistrée chaque jour à 7 heures du matin lors d'un cycle menstruel complet, illustrant l'élévation provoquée par l'ovulation. (b) Dossier similaire pour la même femme montrant la persistance de la hausse de température une fois enceinte.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

des adultes convulsent, et une température de 43 °C semble représenter la limite absolue de la vie humaine.

En revanche, la plupart des cellules peuvent résister à des réductions de température importantes, même si elles fonctionnent plus lentement lorsque leur température baisse. Chez l'homme, les processus physiologiques commencent à être perturbés lorsque la température du corps chute en dessous d'environ 35 °C, avec une diminution de la force musculaire et un ralentissement des réponses motrices. La durée et la période réfractaire des potentiels d'action sont nettement allongées à mesure que la température baisse, ce qui a été attribué à une repolarisation retardée. En outre, le rythme cardiaque ralentit (bradycardie) avec un élargissement du complexe QRS à l'ECG et une probabilité accrue de développer des arythmies cardiaques telles que la fibrillation auriculaire ou ventriculaire. Lorsque la température centrale est inférieure à environ 30 à 33 °C, la régulation de la température est altérée, on peut perdre conscience et le cœur peut s'arrêter.

Il existe ainsi une plage de températures relativement étroite dans laquelle le corps peut fonctionner normalement. Le contrôle de la température centrale est donc essentiel pour la survie. Ce processus est appelé **thermorégulation** et constitue l'un des mécanismes homéostasiques importants de l'organisme humain.

Rôle de la circulation cutanée dans la thermorégulation

La plage des températures ambiantes pour lesquelles il est facile pour le corps de maintenir sa température centrale est appelée **zone de neutralité thermique**. Elle se situe entre 27 et 31 °C pour un individu nu mais peut s'étendre bien au-dessous de 27 °C lorsque des vêtements appropriés sont portés. Pour les températures ambiantes dans la zone de neutralité thermique, la température de la peau est maintenue à environ 33 °C. Dans ces conditions, la thermorégulation est obtenue uniquement par des modifications du flux sanguin cutané, la peau étant la surface à partir de laquelle les pertes de chaleur du noyau central peuvent être contrôlées.

La peau est dotée de vaisseaux sanguins qui lui permettent de contrôler efficacement les échanges thermiques entre le corps et son environnement. Comme le montre la figure 42.8, il existe trois réseaux de vaisseaux sanguins : l'un est très profond dans le tissu sous-cutané, l'autre se trouve sous le derme et le troisième se trouve juste sous l'épiderme. Les artérioles irriguant le derme se divisent en réseaux capillaires denses sous l'épiderme. Ces réseaux se déversent dans un plexus veineux superficiel, capable de contenir un grand volume de sang. De plus, dans les zones les plus exposées du corps, telles que les doigts, les orteils, les oreilles et le nez, des anastomoses artérioveineuses sont présentes et peuvent s'ouvrir et se fermer en fonction des exigences thermorégulatrices. Lorsqu'elles sont ouvertes, le flux sanguin à travers les plexus veineux superficiels augmente et la présence d'un volume important de sang chaud près de la surface de la peau augmente la perte de chaleur à partir de la surface du corps. Inversement, lorsque les anastomoses artérioveineuses sont fermées, le flux sanguin à travers le derme est réduit et la chaleur est conservée.

Les veines et les artères profondes restent proches les unes contre les autres, le long des bras et des jambes. Cela permet de transférer la chaleur des artères aux veines. Dans des conditions froides, le sang dans les artères est à la température centrale ou proche de celle-ci, tandis que le sang qui revient des extrémités est à une température sensiblement inférieure. Ainsi, à mesure que le sang s'écoule du cœur le long d'un membre vers l'une des extrémités, il se refroidit progressivement, mais en même temps, le sang retournant au cœur est progressivement réchauffé. Cette disposition à contre-courant aide donc à maintenir la température centrale.

Dans un environnement de neutralité thermique, le débit sanguin cutané au repos est d'environ 100 $ml.min^{-1}.kg^{-1}$ ou 250 $ml.min^{-1}$. Lorsque l'on est exposé à un froid extrême, le débit sanguin cutané chute à environ 10 $ml.min^{-1}.kg^{-1}$. Dans certaines zones du corps où se trouvent des anastomoses artérioveineuses, telles que le bout des doigts, les lobes d'oreille et le bout du nez, le flux sanguin vers la peau peut pratiquement cesser complètement pendant de courtes périodes et ces parties du corps se sentir engourdies. Comme elle a des besoins métaboliques relativement faibles, la peau est capable de tolérer un apport sanguin fortement réduit pendant de longues périodes, mais si la circulation n'est pas rétablie, des gelures peuvent survenir, entraînant un gel et la mort des tissus. En revanche, lorsque la température centrale est élevée (par exemple à la suite d'un exercice intense dans un environnement chaud), le débit sanguin peut atteindre 2,0 $l.min^{-1}.kg^{-1}$, soit 20 fois plus qu'au repos.

Les grandes variations du flux sanguin cutané sont provoquées par l'activité des nerfs sympathiques qui innervent les artérioles (voir chapitre 30). Dans des conditions chaudes, l'activité sympathique est faible et les artérioles sont dilatées de sorte que davantage de sang est dévié vers les couches superficielles de la peau pour augmenter la perte de chaleur. Par temps froid, le contraire se produit. Les artérioles irrigant les capillaires superficiels se contractent et le flux sanguin vers la surface de la peau diminue considérablement. Bien que cette adaptation préserve la chaleur, elle présente l'inconvénient que les extrémités deviennent plutôt froides, en particulier les doigts et les orteils. Noter cependant que les vaisseaux sanguins de la tête sont beaucoup moins sujets à une vasoconstriction sympathique.

Mécanismes d'échanges de chaleur

La chaleur peut être perdue par le corps par :

- radiation ;
- conduction ;
- convection ;
- évaporation de la sueur.

Ces voies de perte de chaleur sont résumées dans la figure 42.12.

Radiation

C'est la perte de chaleur sous forme de rayons infrarouges (énergie thermique). Lorsqu'un être humain est assis nu à la température ambiante normale, la **radiation** (rayonnement) représente environ 60 % de sa perte de chaleur totale. Pour un jeune homme adulte avec un métabolisme de repos de 290 $kJ.h^{-1}$, cela représente

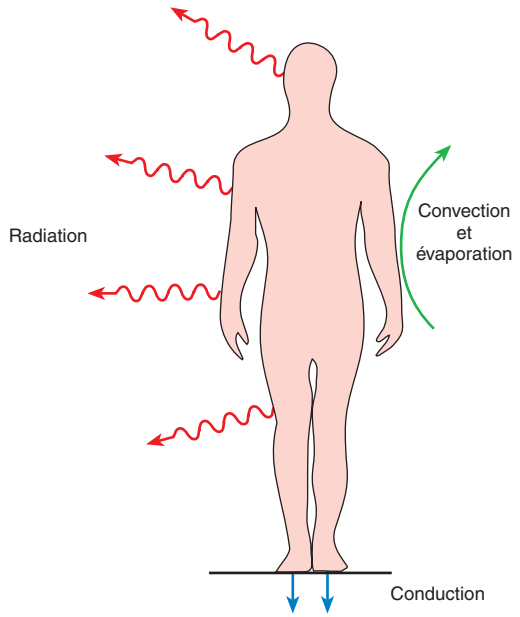


Figure 42.12 Voies par lesquelles la chaleur est perdue du corps. De la chaleur peut également être gagnée par convection, conduction et rayonnement si l'environnement est à une température supérieure à celle du corps.

environ 50 W. Le corps peut également gagner de la chaleur par rayonnement, comme lors d'un bain de soleil. La perte de chaleur par rayonnement peut être considérablement réduite par des vêtements appropriés.

Conduction et convection

La **conduction** est le transfert de chaleur entre des objets en contact direct les uns avec les autres. Une très petite quantité de chaleur est perdue du corps par conduction vers des objets (le réchauffement d'une chaise quand on s'assoit dessus, par exemple). Le corps peut également gagner de la chaleur par conduction, par exemple en étant allongé dans un bain chaud. Une perte de chaleur beaucoup plus importante se produit par **convection** lorsque la chaleur est d'abord dirigée vers l'air immédiatement à l'extérieur de la peau, puis l'air réchauffé est éliminé par convection. L'air réchauffé étant remplacé par de l'air frais neuf, d'autres pertes de chaleur peuvent se produire. Cette forme de perte de chaleur devient particulièrement visible quand une brise fraîche souffle, car l'air proche de la surface du corps est remplacé plus rapidement par de l'air froid (**effet vent**). Ensemble, la conduction et la convection dans l'air représentent 15 à 20 % des pertes de chaleur dans l'environnement. Les vêtements légers réduisent la perte par cette voie à environ la moitié de celle d'un corps nu, alors que les vêtements arctiques peuvent la réduire beaucoup plus.

Parce que la chaleur spécifique de l'eau est beaucoup plus grande que l'air, l'eau en contact étroit avec la peau est capable d'absorber beaucoup plus de chaleur. De plus, la conductivité de la chaleur de l'eau est supérieure à celle de l'air. Par conséquent, le corps perd très rapidement sa chaleur lorsqu'il est immergé dans l'eau, même à des températures modérées. Une personne nue devient hypotherme après seulement 1,5 à 2 heures dans l'eau à 15 °C, tandis que dans les eaux arctiques (environ 5 °C), l'hypothermie s'installe en 20 minutes.

Évaporation

L'eau s'évapore lorsque ses molécules absorbent la chaleur de leur environnement et gagnent suffisamment d'énergie pour s'échapper sous forme de gaz (vapeur d'eau). Environ 2,4 MJ (570 kcal) de chaleur sont perdus pour chaque litre d'eau qui s'évapore de la surface du corps. Ainsi, puisque de l'eau s'évapore continuellement des poumons, de la muqueuse de la bouche et de la peau, il se produit une perte de chaleur de base. La perte de chaleur par évaporation devient évidente lorsque la température du corps augmente et que le débit sudoral augmente la quantité d'eau à vaporiser. Le mécanisme de sudation est initié à une température ambiante de 30 à 32 °C chez un individu au repos. Une fois que la température de la peau dépasse environ 35 °C, la transpiration augmente considérablement même chez un individu au repos (figure 42.13).

La perte d'eau insensible est d'environ 600 ml par jour, ce qui équivaut à la perte d'environ 1,4 MJ (340 kcal) de chaleur par jour. Dans des conditions froides, environ 500 ml de sueur sont sécrétés chaque jour. Au cours d'une activité musculaire intense telle que la course de fond, la transpiration peut être produite à raison de 1 à 2 litres/heure, ce qui permet d'éliminer environ 2,4 à 4,8 MJ (570 à 1 140 kcal) de chaleur par heure. Dans certaines activités professionnelles ou sportives, la production de sueur peut atteindre 6 l. h^{-1}, et même plus pendant de courtes périodes. Comme le montre la figure 42.13, il existe une forte relation entre la température de la peau et débit sudoral.

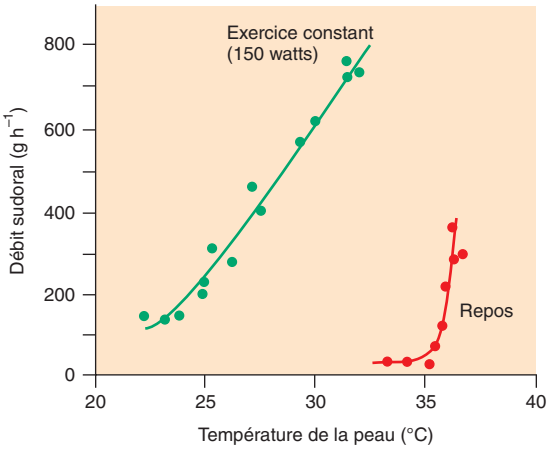


Figure 42.13 Les valeurs d'équilibre du débit sudoral au repos (en rouge) et pendant un exercice constant (150 watts). Les expériences avec les sujets au repos ont été réalisées avec des températures ambiantes de 25 à 44 °C. Leurs débits sudoraux commencent à augmenter lorsque la température de la peau dépasse 35 °C. Les expériences sur des sujets faisant de l'exercice ont été réalisées à des températures ambiantes de 5 à 30 °C. Leur débit sudoral augmente progressivement quand la température de la peau dépasse 24 °C. (D'après les données de B. Nielsen (1969) *Acta Physiol Scand* (Suppl 323), 1–74.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Formation de la sueur

La sueur est sécrétée par les **glandes eccrines**. Les humains en possèdent environ 2,5 millions, dont environ la moitié se trouvent dans le derme du dos et du thorax. Comme le montre la figure 42.14, les glandes sudoripares eccrines sont constituées d'une partie enroulée située profondément dans le derme et d'un canal qui s'ouvre sur la surface de la peau. Les glandes sudoripares sont innervées par les fibres sympathiques cholinergiques et la stimulation de ces fibres entraîne une augmentation du taux de production de sueur. Cette réponse peut être bloquée par l'atropine et est relayée par les récepteurs muscariniques M_3 (voir chapitre 11). On pense également que les catécholamines circulantes de la médullosurrénale augmentent le débit sudoral par les récepteurs β-adrénergiques. L'écoulement de sueur à la surface de la peau est contrôlé par la contraction des cellules myoépithéliales qui entourent la région enroulée de la glande.

La transpiration se produit lorsque la partie enroulée de la glande sécrète activement un liquide appelé liquide précurseur, dont la composition est similaire à celle du plasma. Ce n'est cependant pas un ultrafiltrat, car sa sécrétion peut être inhibée par l'ouabaïne et l'amiloride. Au fur et à mesure que le liquide passe le long du conduit, les ions sodium et chlorure sont réabsorbés de sorte que, à faible débit de sueur, le liquide atteignant la peau est significativement hypotonique vis-à-vis du plasma. Cependant, la composition finale de la sueur dépend de la vitesse à laquelle elle est produite. À faible débit de sudation, une grande partie du sodium et du chlorure présents dans le liquide précurseur sont réabsorbés par les cellules du canal et la sueur est très diluée. À des débits sudoraux plus élevés, cependant, il y a moins de temps pour la réabsorption à mesure que la sueur s'écoule le long du canal et, par conséquent, plus de sodium et de chlorure sont perdus du corps.

Bien que la sudation constitue un moyen efficace de perte de chaleur du corps, elle représente également une perte potentiellement dangereuse d'eau et de chlorure de sodium. Bien que la sécrétion d'ADH et d'aldostérone (voir chapitre 39) augmente pendant une sudation abondante et permet de conserver du sodium et de l'eau, il est important de remplacer rapidement le liquide et les sels perdus si l'on veut éviter un épuisement par la chaleur.

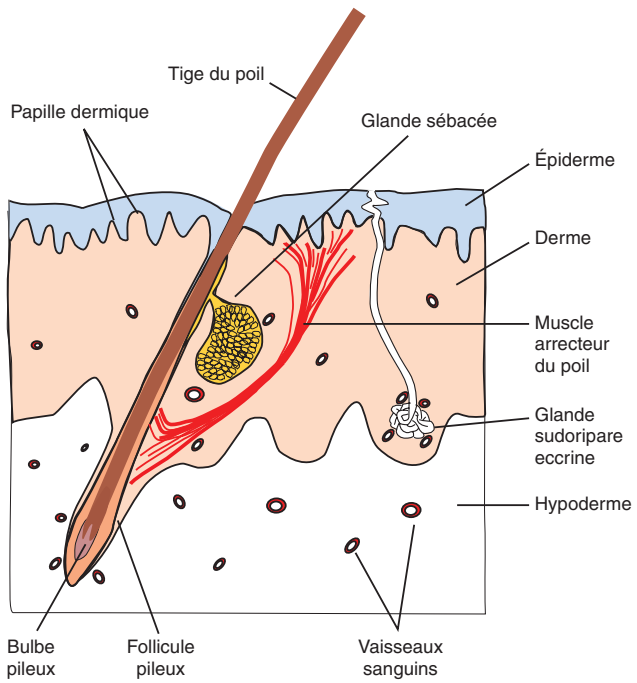


Figure 42.14 Principales structures de la peau, illustrant l'emplacement et l'apparence d'une glande sudorale eccrine. Noter que la partie sécrétoire est profondément ancrée dans le derme et que la sécrétion initiale est modifiée au fur et à mesure qu'elle coule le long du canal menant à la surface de la peau.

Résumé

La température des régions centrales du corps est appelée température centrale et celle de la peau et des tissus superficiels est appelée température de l'écorce. Au repos, la température centrale normale se situe entre 35,5 et 37,7 °C, mais fluctue d'environ 1 °C sur une période de 24 heures.

Les femmes en âge de procréer ont une augmentation de la température centrale d'environ 0,5 °C après l'ovulation, qui se maintient en cas de grossesse.

La circulation du sang dans la peau joue un rôle important dans la régulation de la température centrale et peut être multipliée de plus de 100 fois. La circulation cutanée est contrôlée en fonction des exigences thermorégulatrices par l'activité dans les nerfs sympathiques. La perte de chaleur est favorisée par la dilatation des vaisseaux sanguins de la peau, tandis que la constriction des vaisseaux cutanés réduit la perte de chaleur.

La chaleur est perdue de la surface du corps vers l'environnement par rayonnement, conduction, convection et évaporation de la sueur. La perte de chaleur est sensiblement augmentée par l'évaporation de la sueur.

42.6 Rôle de l'hypothalamus dans la régulation de la température centrale

La température centrale est régulée autour d'une « valeur de consigne »

Le niveau critique auquel les mécanismes thermorégulateurs du corps tentent de maintenir la température centrale est appelé « valeur de consigne » du système (voir chapitre 1). Bien qu'il ne soit pas clair comment la valeur de consigne est déterminée physiologiquement, elle est sous le contrôle de l'hypothalamus, qui se comporte comme une sorte de thermostat qui maintient un équilibre entre les pertes de chaleur et la production de chaleur. La valeur de consigne est normalement proche de 37 °C, mais elle peut être modifiée en réponse à des agents produisant de la fièvre (pyrogènes, abordés plus loin dans ce chapitre) et par les afférences provenant d'autres parties du système nerveux (par exemple pendant le sommeil profond).

Base neuronale de la thermorégulation

La température centrale est principalement régulée par les neurones situés dans l'hypothalamus, qui fait partie du diencéphale. La zone hypothalamique antérieure préoptique, le noyau dorsomédial de l'hypothalamus, la matière grise périaqueduquale du cerveau moyen et le noyau du raphé pallidus du tronc cérébral sont particulièrement importants (figure 42.15). Ensemble, ces zones du cerveau contrôlent la température centrale presque entièrement via le système nerveux sympathique. Lorsque les températures du noyau et de l'écorce sont élevées (comme dans les exercices intenses), l'hypothalamus déclenche les mécanismes de perte de chaleur – vasodilatation cutanée et sudation par les fibres vasodilatatrices sympathiques. À l'inverse, lorsque la température du noyau et de l'écorce chute, l'hypothalamus déclenche des mécanismes de conservation de la chaleur et de production de chaleur – vasoconstriction cutanée, frissons et **thermogenèse sans frissons** (voir plus loin dans le chapitre).

L'hypothalamus reçoit des afférences à la fois des thermorécepteurs périphériques situés dans la peau (voir chapitre 13) et de thermorécepteurs centraux situés dans le noyau central, y compris de certains situés dans la partie antérieure de l'hypothalamus lui-même. La zone pré-optique de l'hypothalamus contient des neurones dont le taux de décharge augmente considérablement en réponse à une légère augmentation de la température centrale, tandis que d'autres augmentent leur taux de décharge en réponse à une légère baisse de la température centrale (figure 42.16). Les thermorécepteurs situés ailleurs dans le corps (en particulier dans la peau) fournissent des informations supplémentaires aux neurones thermorégulateurs hypothalamiques concernant la température de l'écorce. La figure 42.17 montre les modèles de décharge, à l'état stable, des afférences provenant des thermorécepteurs cutanés au froid et au chaud en fonction de la température de la peau. Dans un environnement de neutralité thermique, les thermorécepteurs cutanés au froid et au chaud présentent un niveau d'activité modéré. Les mécanismes détaillés de la sensibilité à la température de la peau sont décrits au chapitre 13.

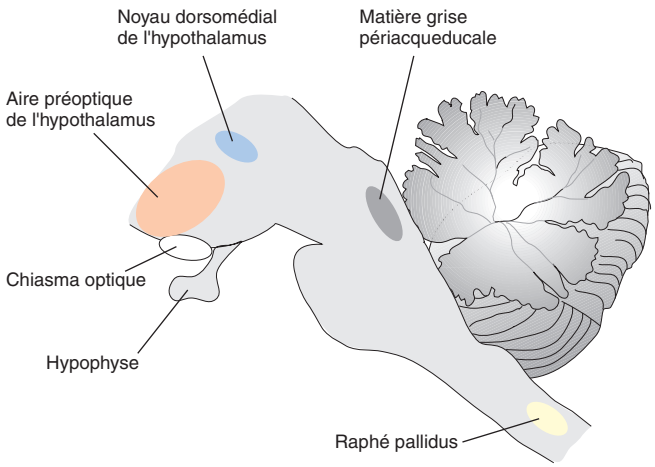


Figure 42.15 Zones de l'hypothalamus et du tronc cérébral qui sont importantes dans la thermorégulation. Toutes se situent près de la ligne médiane.

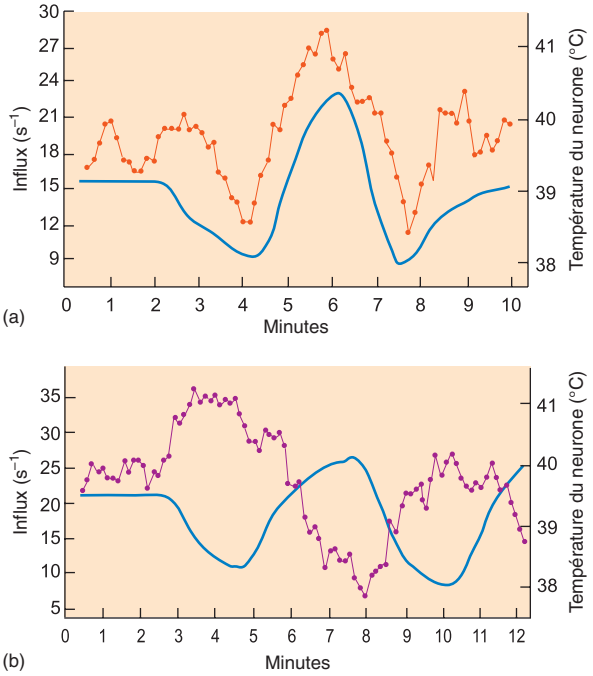


Figure 42.16 Fréquence de décharge des neurones hypothalamiques sensibles à la température en fonction de la température centrale. (a) Fréquence de décharge d'un neurone qui répond à une augmentation de température avec une augmentation de la fréquence de décharge. Ce neurone a été refroidi de 1 °C puis réchauffé d'un peu plus de 2 °C avant d'être ramené à la température initiale. La fréquence de décharge a suivi de près les changements de température – elle a presque doublé pour un changement de température de 2,2 °C. (b) Fréquence de décharge d'un neurone qui réagit à une chute de température avec une augmentation de la fréquence de décharge. Dans cet exemple, pendant la période initiale d'enregistrement, le neurone a augmenté sa fréquence de décharge d'environ 25 potentiels d'action par seconde à 39,6 °C à 34 potentiels d'action lorsqu'il était refroidi d'environ 1 °C. La plupart des neurones de l'hypothalamus ne sont pas sensibles à de si faibles variations de la température centrale. (D'après les données de R.F. Hellon (1967) *J Physiol* 193, 381–95.)

Résumé

Dans des conditions normales, la température centrale est proche de 37 °C, valeur de consigne du système de thermorégulation. L'hypothalamus reçoit des informations concernant la température corporelle des thermorécepteurs centraux et périphériques, et contrôle les mécanismes de perte de chaleur et de génération de chaleur via le système nerveux sympathique.

42.7 Réponses thermorégulatrices au froid

Par temps froid, la température centrale est relativement stable et varie rarement de plus de 0,5 °C. Dans les environnements chauds ou froids extrêmes, des variations plus importantes peuvent se produire, mais même ces changements sont relativement

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

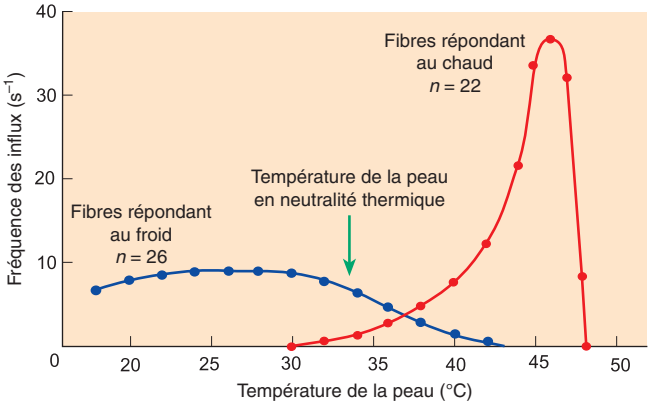


Figure 42.17 La réponse moyenne des thermorécepteurs cutanés sensibles au chaud et sensibles au froid. Noter qu'à la température de la peau de 33 °C, les deux ensembles de récepteurs sont actifs. C'est la température de la peau dans un environnement de neutralité thermique. (Source : fig. 12 de H. Hensel, D.R. Kenshalo (1969) *J Physiol* 204, 99–112.)

modestes. Par exemple, chez un volontaire nu exposé à un environnement froid pendant plusieurs jours, la température de l'écorce mesurée à l'un des orteils après 24 heures était descendue à la température ambiante (8 °C) alors que la température centrale n'avait chuté que de 1 °C.

Lorsque la température centrale commence à baisser, deux types de réactions homéostasiques sont déclenchés : les réactions qui augmentent la vitesse à laquelle le corps génère de la chaleur et celles qui réduisent les pertes de chaleur à la surface du corps. Les réactions physiologiques au froid comprennent la vasoconstriction cutanée, les frissons et la thermogenèse sans frissons. En outre, l'être humain initie des réponses comportementales appropriées au froid, notamment en recherchant un environnement plus chaud, en portant des vêtements supplémentaires, en mangeant et en buvant des liquides chauds.

Vasoconstriction cutanée

La peau reçoit un flux sanguin très variable. Lorsque la température ambiante se situe dans la zone de neutralité thermique, le débit sanguin cutané est d'environ 0,15 $l.min^{-1}.kg^{-1}$. Aux très basses températures, il peut baisser jusqu'à 0,01 $l.min^{-1}.kg^{-1}$. Les vaisseaux cutanés, en particulier les anastomoses artérioveineuses, sont richement innervés par des fibres noradrénergiques sympathiques. La vasoconstriction en réponse au froid résulte d'une augmentation de l'activité sympathique et semble être principalement relayée par l'action de la noradrénaline sur les récepteurs α-adrénergiques. Cette vasoconstriction améliore les propriétés isolantes de la peau et réduit le flux sanguin vers les plexus veineux superficiels, ce qui entraîne une moindre perte de chaleur de la surface de la peau. L'augmentation de l'activité sympathique vers les vaisseaux cutanés serait initiée par des neurones de l'hypothalamus postérieur.

Paradoxalement, pendant les longues périodes d'exposition au froid, la circulation cutanée des extrémités montre souvent des périodes intermittentes de vasodilatation. Cela est appelé un phénomène d'« échappement » (figure 42.18), qui semble être un mécanisme de sécurité qui réduit le risque de lésions tissulaires ischémiques (gelures) dans les conditions de froid extrême. Le mécanisme physiologique sous-jacent n'est pas clair mais peut résulter d'une perte temporaire de sensibilité à la noradrénaline.

Dans près de 5 % de la population, les artérioles périphériques se contractent de manière excessive en réponse au froid. Les doigts en particulier peuvent apparaître blancs, comme morts (figure 42.19), et être engourdis ; dans les cas extrêmes, il peut se produire une ischémie locale et des lésions tissulaires. Lorsque le flux sanguin est rétabli, les doigts rougissent et le patient ressent une douleur intense. Ce trouble est appelé **maladie de Raynaud**. Sa base physiologique est inconnue, mais son incidence est plus grande chez la femme que chez l'homme.

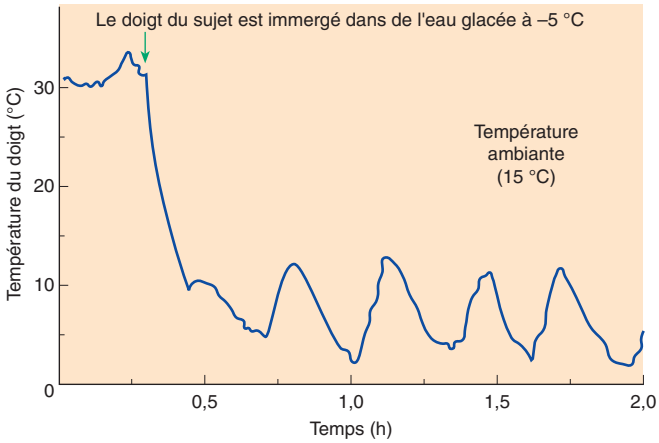


Figure 42.18 La « réaction d'échappement » dans un doigt immergé dans la glace. Une vasodilatation périodique augmente la température du doigt et on pense qu'elle retarde l'apparition des lésions tissulaires. (D'après la fig. 39.9 de J. Werner (1977) *Pflugers Archiv* 367, 291–4.)



Figure 42.19 Mains d'une personne souffrant de la maladie de Raynaud pendant une période de forte vasoconstriction par le froid. Pour les personnes atteintes, un léger changement de température peut provoquer une ischémie des extrémités du corps. La restauration de la circulation sanguine s'accompagne de fortes douleurs. (Remerciements au site internet NHS Choices.)

Augmentation de la production de chaleur par les frissons

Lorsque la vasoconstriction périphérique est insuffisante pour empêcher la perte de chaleur, la contraction musculaire volontaire ou le frisson augmente la production de chaleur métabolique. Il est bien connu que, par temps froid, l'activité des muscles squelettiques volontaires a tendance à augmenter. Le piétinement, le frottement des mains et une vitesse de marche plus rapide sont autant d'exemples de ce type de comportement. Lorsque les cellules musculaires se contractent, l'ATP est hydrolysé et de la chaleur est produite. Cette production de chaleur supplémentaire contribue à la restauration d'une température centrale normale.

Le frisson est une forme spécifique d'activité musculaire dans laquelle les muscles eux-mêmes n'effectuent aucun travail externe et la quasi-totalité de l'énergie de contraction est directement convertie en chaleur. Il s'agit principalement d'une activité involontaire consistant en la contraction et la relaxation de petits groupes musculaires antagonistes. Avant l'apparition des frissons, il y a une augmentation générale du tonus musculaire. Les frissons commencent dans les muscles extenseurs et les muscles proximaux du tronc et des membres supérieurs. Les muscles se contractent en réponse aux signaux des neurones moteurs somatiques. Ces signaux, qui proviennent probablement de l'hypothalamus, sont augmentés par la réponse aux afférences provenant des propriocepteurs et des récepteurs à l'étirement des articulations et des muscles.

Bien que les frissons produisent une quantité considérable de chaleur supplémentaire, cette chaleur ne suffit pas à elle seule pour maintenir longtemps la température du corps si la température ambiante est très basse. Elle entraîne également une consommation substantielle des réserves d'énergie et épuise un individu. De plus, certaines personnes ont une capacité réduite de frissonner efficacement. Les personnes âgées, les très jeunes, les paraplégiques et les patients opérés sous anesthésie générale en sont des exemples.

Thermogenèse sans frissons

Il s'agit de la génération de chaleur par des processus autres que la contraction musculaire. Cela concerne l'action de diverses hormones calorigènes et la stimulation du métabolisme des graisses brunes. Le stress dû au froid entraîne une sécrétion accrue d'hormones thyroïdiennes ainsi que d'adrénaline et de noradrénaline par la médullosurrénale. Les autres hormones calorigènes comprennent les glucocorticoïdes, l'insuline et le glucagon.

La tri-iodothyronine (T_3) augmente la synthèse de la protéine de découplage mitochondriale UCP1 exprimée dans la membrane mitochondriale interne du tissu adipeux brun. UCP1 dissocie le transport des électrons de la synthèse de l'ATP afin que de la chaleur soit générée au lieu que de l'énergie soit stockée sous forme d'ATP. Ce découplage de la phosphorylation oxydative stimule la consommation d'oxygène par les mitochondries, entraînant la dissipation de l'énergie métabolique sous forme de chaleur, ce qui se traduit par une augmentation du métabolisme basal. L'augmentation de la sécrétion de catécholamines lors d'une exposition au froid active une lipase sensible aux hormones dans les cellules adipeuses brunes. La lipase libère du glycérol et des acides gras libres des réserves cellulaires de triglycérides, et les acides gras sont ensuite utilisés pour la production de chaleur (figure 42.20). Il est maintenant bien établi que la thermogenèse de la graisse brune est importante chez les nouveau-nés, et des données récentes confirment qu'elle joue un rôle majeur dans la détermination du métabolisme de base et de la production de chaleur dans le corps entier chez l'adulte. En effet, il est maintenant considéré comme probable que l'action des hormones thyroïdiennes sur le métabolisme du corps entier est sous le contrôle hypothalamique des nerfs sympathiques qui innervent le tissu adipeux brun.

Résumé

Les réactions physiologiques qui agissent pour conserver la chaleur pendant l'exposition au froid sont la vasoconstriction cutanée, les frissons et la thermogenèse sans frissons. Dans des conditions froides, les nerfs sympathiques provoquent une vasoconstriction dans les vaisseaux superficiels. La chaleur est générée par les frissons – l'activité asynchrone d'unités motrices – et par la thermogenèse sans frissons, en particulier chez les nouveau-nés.

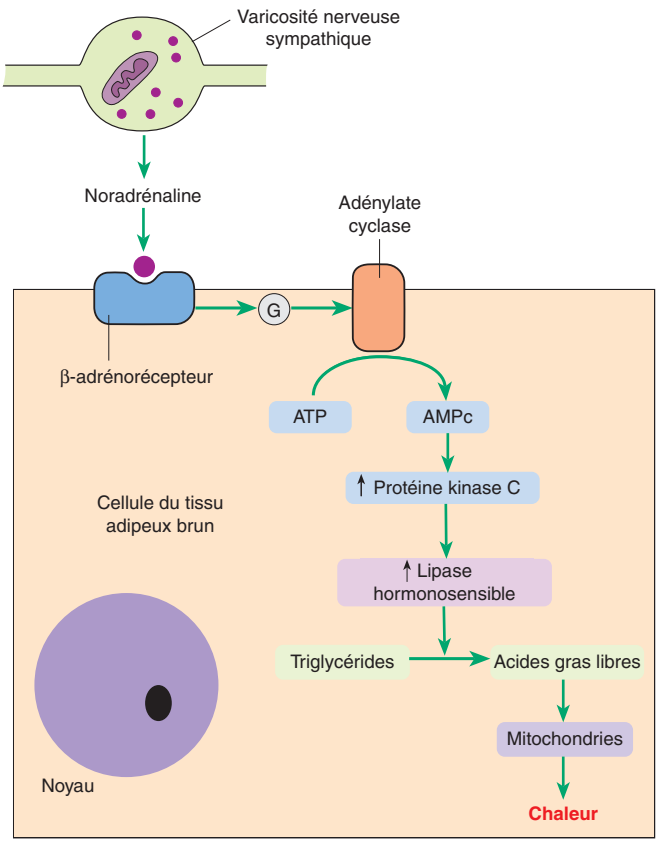


Figure 42.20 Processus générateurs de chaleur d'une cellule adipeuse brune. La noradrénaline agit sur les récepteurs β-adrénergiques à la surface des cellules pour déclencher une cascade de signaux entraînant une formation accrue d'acides gras libres. Ceux-ci sont ensuite métabolisés dans les mitochondries pour générer de la chaleur plutôt que sous forme d'ATP (voir le texte principal pour plus de détails).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

42.8 Réponses thermorégulatrices au chaud

Lorsque la température centrale du corps commence à augmenter, des réponses physiologiques sont initiées qui augmentent le débit de chaleur perdu à la surface du corps. Un certain nombre de modifications comportementales sont également observées, notamment une réduction de l'activité, une réduction de l'habillement, la consommation de liquides froids et la recherche d'un environnement plus frais. Les principales **réactions physiologiques** à une augmentation de la température centrale chez l'homme sont la vasodilatation et la sudation cutanées. La perte de chaleur par évaporation augmente considérablement à mesure que la température centrale augmente (figure 42.21).

Vasodilatation cutanée

Lorsque la température centrale dépasse sa valeur normale, les vaisseaux sanguins de la peau se dilatent et le débit sanguin cutané peut atteindre 2 $l.min^{-1}.kg^{-1}$. Cette dilatation est sous le contrôle du système nerveux autonome, principalement par une réduction du tonus vasomoteur. Lorsque le système vasculaire se dilate avec du sang chaud, la chaleur est plus facilement éliminée de la surface du corps par rayonnement, conduction et convection.

Sudation accrue

Lorsque la production de chaleur dépasse la perte de chaleur et que la température centrale commence à augmenter, la sudation est initiée. Dans des conditions extrêmes ou lors d'exercices intensifs, de grandes quantités de sueur peuvent être produites. Tant que l'humidité relative de l'air est faible, l'évaporation de la sueur est un moyen efficace de perdre la chaleur du corps. Lorsque l'humidité relative est élevée, cependant, l'évaporation se produit beaucoup plus lentement et la sudation devient un mécanisme de refroidissement moins efficace.

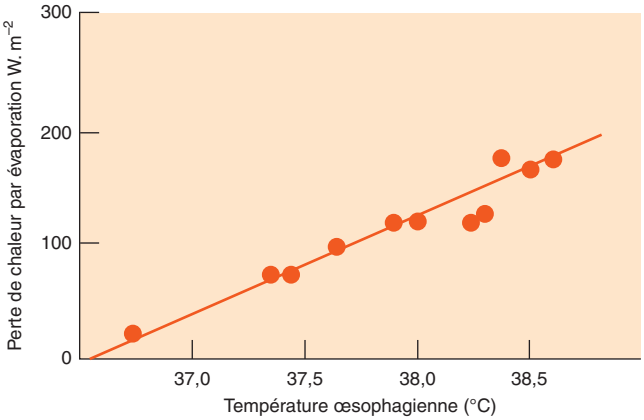


Figure 42.21 Relation entre la température de l'œsophage et la perte de chaleur par transpiration avec une température cutanée de 30 °C. Ces expériences ont été menées sur quatre jeunes hommes à l'exercice sur un cycloergomètre à 90 % de leur puissance maximale. (D'après des données de B. Saltin et al. (1972) *J Applied Physiol* 35, 635–43.)

Les humains s'adaptent (s'acclimatent) aux climats chauds relativement rapidement (en quelques semaines). L'adaptation la plus importante est une augmentation du débit sudoral, qui peut doubler, et une diminution de la température seuil à partir de laquelle la transpiration est initiée. En outre, la teneur en chlorure de sodium de la sueur semble également diminuer après une exposition prolongée à la chaleur, peut-être en raison d'une augmentation de la sécrétion d'aldostérone. Les facteurs qui déterminent la perte et la production de chaleur par l'organisme sont résumés dans le diagramme présenté à la figure 42.22.

Résumé

Les réponses physiologiques à une augmentation de la température centrale sont la vasodilatation cutanée résultant d'une réduction du tonus vasomoteur sympathique et la sudation. La sudation entraîne une perte de chaleur par évaporation. Elle se produit via les glandes sudoripares eccrines, qui sont innervées par des fibres cholinergiques sympathiques. En cas de stress thermique, la sudation peut être multipliée par dix, mais elle n'est efficace comme mécanisme de perte de chaleur que si la sueur peut s'évaporer de la peau.

42.9 Désordres de la thermorégulation

Hypothermie

De la discussion ci-dessus, il ressort que le corps emploie une variété de stratégies pour empêcher une chute de la température centrale lors d'une exposition à un environnement froid.

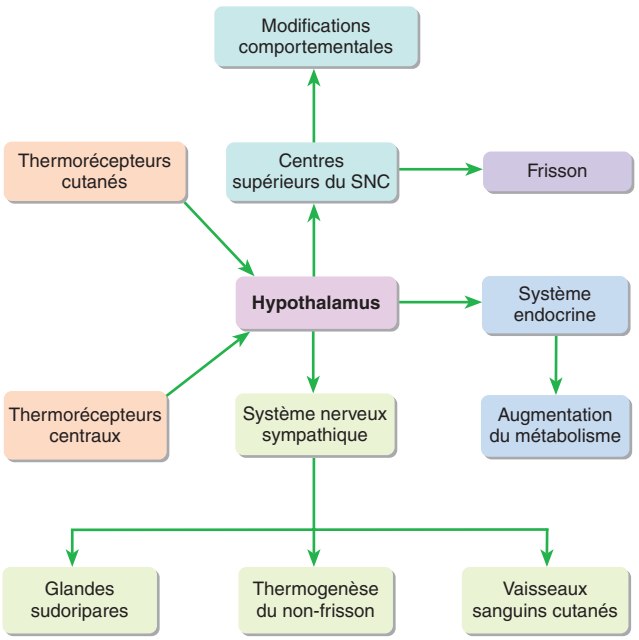


Figure 42.22 Facteurs déterminant la perte de chaleur et la production de chaleur par l'organisme. Noter le rôle central de l'hypothalamus.

Néanmoins, dans des conditions extrêmes, de tels mécanismes compensatoires peuvent s'avérer inadéquats et, dans ces circonstances, se produit une hypothermie (figure 42.23). Celle-ci est définie par une température centrale inférieure à 35 °C. En dessous de cette température, les muscles s'affaiblissent et les mouvements volontaires et les frissons se réduisent. Avec la perte de ces mécanismes générateurs de chaleur, la température centrale peut commencer à baisser assez rapidement.

Lorsque la température centrale chute à 34 °C, une confusion mentale apparaît, avec peu après une perte de conscience. Lorsque la température chute en dessous de 28 °C, des modifications cardiovasculaires graves peuvent survenir, notamment une chute de la fréquence cardiaque et des arythmies entraînant une fibrillation ventriculaire qui est peut-être fatale. Cependant, il est possible de se remettre complètement d'une hypothermie même extrême, à condition que le sujet soit réchauffé lentement, de préférence « de l'intérieur ». En effet, la diminution de la température des tissus corporels, en particulier du cerveau, réduit considérablement leurs besoins métaboliques et leur permet de supporter une forte restriction de l'apport sanguin. Dans de tels cas, il est important de ne pas interrompre prématurément les efforts de réanimation du sujet.

Il est déconseillé de réchauffer la surface d'un individu hypotherme trop rapidement, c'est-à-dire par des couvertures chaudes ou des frottements vigoureux, car l'augmentation du flux sanguin vers la périphérie peut compromettre le flux sanguin vers les organes vitaux et entraîner d'autres problèmes. Parmi les mesures simples pouvant être utilisées pour réchauffer une personne hypotherme, citons le fait de la recouvrir de couches de couvertures sèches et, si elle est vigile, de lui donner des boissons chaudes sans alcool. Dans un contexte hospitalier, le réchauffement extracorporel du sang du patient par dialyse, ou un lavage péritonéal avec des liquides réchauffés, constitue le moyen privilégié de rétablir la température centrale. Le réchauffement des voies respiratoires par l'administration d'oxygène humidifié via un masque ou une sonde nasale peut également être utile.

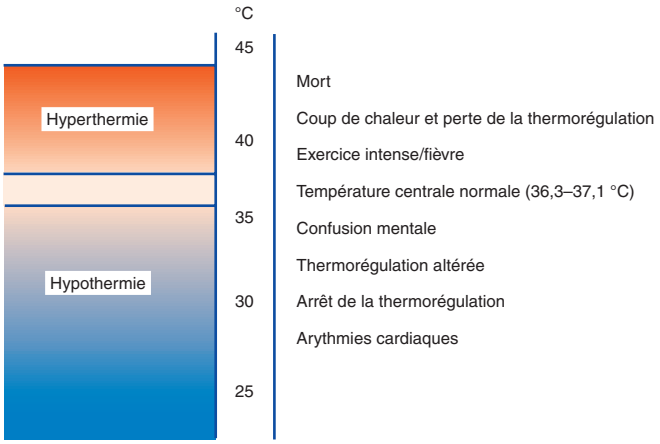


Figure 42.23 Effets de températures extrêmes du noyau central.

Hypothermie chez le sujet âgé

La capacité de réguler la température centrale diminue avec l'âge. La prise de conscience des changements de température est diminuée et les réponses thermorégulatrices sont altérées. Alors que les sujets jeunes peuvent détecter un changement de température de la peau de 0,8 °C, de nombreuses personnes âgées sont incapables de distinguer une différence de température de 2,5 °C ; certaines ne distinguent pas même une différence de 5,0 °C. Chez ces personnes, les frissons en réponse à un refroidissement modéré sont réduits et la variation du métabolisme de base en réponse au froid est également faible par rapport à celle observée chez les jeunes adultes. Outre ces changements liés à l'âge, les personnes âgées sont souvent relativement immobiles, souffrant souvent de problèmes orthopédiques et rhumatismaux, de la maladie de Parkinson ou de maladies cardiovasculaires, ce qui peut limiter leur activité musculaire volontaire. Par conséquent, les personnes âgées devraient idéalement vivre dans un environnement où la température est maintenue à au moins 20 °C.

Utilisation clinique de l'hypothermie

La réduction intentionnelle de la température centrale est utilisée dans certaines situations cliniques. Dans la chirurgie de la crosse aortique, le cœur doit être arrêté et la température corporelle des patients subissant de telles procédures est abaissée afin de minimiser les besoins métaboliques des tissus. Cela donne plus de temps pour les interventions chirurgicales, sans risque de lésions tissulaires hypoxiques.

Le refroidissement du cuir chevelu par l'utilisation d'une « casquette froide » peut être efficace pour prévenir la perte de cheveux (alopécie) chez les patients traités par chimiothérapie. Le refroidissement du cuir chevelu à une température d'environ 17 °C réduit l'apport sanguin aux follicules pileux, minimisant ainsi la dose du médicament administrée aux follicules et prévenant ou réduisant la perte de cheveux.

Les dommages neurologiques causés par une hypoxie périnatale subie pendant ou peu après la naissance peuvent être évités en abaissant la température des nouveau-nés atteints à environ 33–34 °C pendant les 72 premières heures de leur vie. Cette lésion (appelée encéphalopathie ischémique hypoxique) semble être causée, au moins en partie, par le retour du flux sanguin vers les zones cérébrales affectées lorsque l'hypoxie est renversée (« lésion de reperfusion »). L'objectif de la baisse de la température centrale est de réduire les besoins métaboliques du cerveau et de retarder les lésions de reperfusion suffisamment longtemps pour permettre la stabilisation cardiovasculaire. Un réchauffement lent est ensuite effectué sur une période d'environ 6 à 8 heures.

Hyperthermie

Bien qu'une augmentations aiguë de la température centrale atteignant 43 °C puisse être tolérée sans dommage permanent, une exposition prolongée à des températures supérieures à 40 °C peut entraîner un **coup de chaleur** grave avec perte de la thermorégulation. La sudation est réduite et la température centrale commence à monter en flèche. La peau est chaude et sèche, la respiration

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

devient faible, la pression artérielle baisse et les réflexes sont lents ou abolis. Au début, on note une irritabilité et une perte d'énergie, suivies d'un œdème cérébral, de convulsions et de dommages neuronaux lorsque la température centrale dépasse 42 °C. La mort suit généralement à moins qu'un refroidissement rapide ne soit entrepris (voir figure 42.23).

L'épuisement par la chaleur est une autre conséquence potentielle de l'hyperthermie et peut être le résultat d'une déshydratation (perte de liquide corporel) ou d'une carence en sel (perte excessive de sel due à la transpiration, qui n'est pas remplacée dans l'alimentation). La déshydratation se caractérise par de la fatigue et des étourdissements dans les premiers stades, évoluant vers une déshydratation intracellulaire et des lésions cellulaires. Une carence en sel entraîne une chute de l'osmolalité des tissus, ce qui provoque des crampes musculaires.

Comme dans le cas de l'hypothermie, les personnes âgées sont également vulnérables à l'hyperthermie. Les personnes âgées sont moins sensibles à la soif et ont moins de capacité de transpirer. De plus, des médicaments tels que les anticholinergiques (par exemple l'atropine) inhibent la sudation. Chaque année, de nombreuses personnes meurent pendant des périodes prolongées de temps chaud (canicule) et la majorité d'entre elles ont 50 ans ou plus.

Hyperpyrexie

Lorsque la température centrale est supérieure à 41,5 °C, on dit que la personne a une hyperpyrexie plutôt qu'une hyperthermie. L'hyperpyrexie est une urgence médicale et la mort s'ensuit rapidement si elle n'est pas traitée rapidement.

Résumé

L'hypothermie se produit lorsque la température centrale est inférieure à 35 °C. Lorsque la température chute, les mécanismes de conservation de la chaleur commencent à se dérégler ; il y a confusion mentale, bradycardie et arythmies cardiaques, suivies d'une perte de conscience. Les personnes âgées sont particulièrement à risque d'hypothermie. L'hyperthermie (température centrale supérieure à 40 °C) peut avoir de graves conséquences. Avec la perte progressive des mécanismes de perte de chaleur, un œdème cérébral se développe et, plus tard, des lésions neuronales irréversibles se manifestent.

42.10 Problèmes spécifiques de thermorégulation chez le nouveau-né

Les nouveau-nés sont plus exposés aux hypo- et hyperthermies que les enfants plus âgés ou les adultes. L'hypothermie est le problème le plus fréquemment rencontré, car les nourrissons perdent facilement leur chaleur, ils n'ont aucun contrôle sur leurs vêtements et leur literie, et leurs mécanismes de conservation de la chaleur sont peu développés. Les mécanismes de perte de chaleur du corps sont examinés au paragraphe 42.5. Lorsque le rapport surface/volume est élevé, comme chez les petits bébés, la perte de chaleur est facilitée. Cela est exacerbé par la couche relativement mince de graisse isolante formant l'écorce du corps du bébé, ce qui rend la vasoconstriction plutôt inefficace pour minimiser la perte de chaleur. De plus, le mécanisme de frisson chez les nouveau-nés est peu développé, de sorte que les frissons ne surviennent qu'en réponse à un froid extrême. Les nouveau-nés sont également incapables d'augmenter leur activité musculaire volontaire en réponse au froid et ont donc besoin d'une température ambiante de 32 à 34 °C pour maintenir leur température centrale sans augmenter leur métabolisme de base.

Cependant, la capacité du nouveau-né de générer de la chaleur par des voies sans frissons (métaboliques) est 4 à 5 fois supérieure (par unité de poids corporel) à celle d'un adulte. Chez le nouveau-né, la proportion de tissu adipeux brun est très élevée par rapport au poids corporel (voir figure 50.8). Le métabolisme des graisses brunes génère de grandes quantités de chaleur en réponse aux catécholamines de la médullosurrénale et du système nerveux sympathique.

Les bébés prématurés sont encore plus sensibles à la perte de chaleur. Ils ont un rapport surface/volume encore plus grand, une couche isolante encore plus fine et des réserves de graisse brune incomplètement développées. Ces nourrissons doivent être préservés dans des incubateurs jusqu'à ce qu'ils soient suffisamment matures pour réguler leur propre température centrale.

Lorsqu'un bébé est exposé à un environnement chaud, sa température corporelle peut dépasser 37,5 °C et une hyperthermie peut s'ensuivre. Bien qu'elle soit moins courante que l'hypothermie, elle est tout aussi dangereuse car elle augmente le métabolisme et la perte d'eau par évaporation. La perte d'eau peut entraîner une déshydratation grave, qui doit être traitée en faisant boire le bébé ou, si nécessaire, en apportant un liquide par sonde nasogastrique ou par perfusion intraveineuse. Les causes les plus fréquentes d'hyperthermie chez les bébés sont l'enveloppement du bébé dans des couches de vêtements trop nombreuses pour le climat, le fait de laisser le bébé directement exposé au soleil, par exemple dans une voiture garée, ou de le mettre trop près d'une source de chaleur. Une hyperthermie sévère peut provoquer un choc circulatoire, des convulsions et un coma. À moins d'un traitement rapide, cela peut entraîner des dommages neurologiques ou la mort.

42.11 Fièvre

C'est la perturbation la plus courante de la thermorégulation et elle représente une élévation de la température centrale qui n'est pas liée au travail ou à l'exposition à une température ambiante élevée. Dans la plupart des cas, une température centrale supérieure à 38 °C est considérée comme anormale. La fièvre (ou **pyrexie**) est le plus souvent associée à une maladie infectieuse, bien qu'elle puisse également résulter de certaines affections neurologiques, d'un cancer ou d'une déshydratation. Elle peut également survenir suite à une embolie pulmonaire ou à la transfusion de sang incompatible.

Pendant la fièvre, des changements importants dans la chimie du sang se produisent. Les concentrations de fibrinogène augmentent et des protéines de phase aiguë sont sécrétées par le foie (voir chapitre 26). De plus, le stress thermique de la fièvre entraîne une augmentation de la formation de protéines de choc thermique qui protègent les protéines de la cellule hôte des dommages thermiques. Les protéines de phase aiguë et de choc thermique améliorent la

réponse du système immunitaire naturel à une infection avant l'activation complète du système immunitaire adaptatif (voir chapitre 26). Parmi les autres changements, citons une chute brutale du fer sérique et du zinc sérique. Les deux sont des cofacteurs pour un grand nombre d'enzymes qui pourraient être utilisées par les bactéries envahissantes pour améliorer leur prolifération. Cette diminution du fer plasmatique est donc clairement une adaptation appropriée, car elle inhibe la reproduction des agents pathogènes. En effet, quand de la transferrine sérique est perfusée, la virulence de certaines bactéries pathogènes est sensiblement accrue.

Les agents responsables de la fièvre sont appelés des **pyrogènes**. L'infection bactérienne déclenche une réponse immunitaire via le système immunitaire naturel. Dans le cadre de cette réponse, les phagocytes sécrètent une variété de cytokines telles que l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α). Ces cytokines atteignent l'hypothalamus par les organes circumventriculaires adjacents au troisième ventricule (voir chapitre 30), où la barrière hémato-encéphalique est relativement perméable aux grosses molécules. Là, elles augmentent la production de prostaglandine E_2 via la voie de l'acide arachidonique (voir chapitre 6). La PGE_2 agit ensuite sur les neurones de la zone pré-optique pour déclencher la réponse fébrile. La chaleur est ensuite conservée grâce aux mécanismes thermorégulateurs habituels du corps. L'augmentation continue de la température centrale observée pendant la fièvre est associée à une plus grande chance de survie et à l'élimination d'une infection.

La figure 42.24 montre l'évolution d'un épisode fébrile typique. Au cours d'un épisode fébrile, une personne peut avoir froid et présenter une vasoconstriction périphérique et des frissons malgré une augmentation de la température centrale. Lorsque la synthèse de PGE_2 revient à des niveaux normaux, la « valeur de consigne » redevient normale et l'individu se sent alors chaud. Une vasodilatation périphérique et une sudation accrue se produisent (« *flush* ») et la température corporelle redevient normale.

Bien que la présence d'une fièvre soit considérée à juste titre comme une réponse naturelle de l'organisme à l'infection, les médicaments antipyrétiques sont souvent utilisés pour réduire la température afin que le patient se sente plus à l'aise. Néanmoins, certaines études animales ont montré que la suppression de la fièvre pouvait réduire la survie lors d'infections sévères. Dans quelle mesure cela s'applique aux populations humaines reste incertain. Les médicaments utilisés pour abaisser la température pendant une infection sont appelés **antipyrétiques**. Il s'agit notamment de l'aspirine, du paracétamol et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui ont également des effets analgésiques. Ils agissent en inhibant l'activité de la cyclo-oxygénase nécessaire à la synthèse des prostaglandines (voir chapitre 6).

Chez les enfants de moins de 5 ans, la fièvre peut provoquer des convulsions (probablement dues à l'immaturité relative de leur système nerveux). Bien que les convulsions fébriles aient rarement des conséquences à long terme, elles sont désastreuses pour l'enfant et les parents, et la ligne de conduite appropriée consiste à refroidir rapidement et efficacement tout petit enfant présentant une forte fièvre.

L'**hyperpyrexie maligne** est une affection relativement rare qui peut être déclenchée par des anesthésiques volatils et par la succinylcholine, un bloqueur neuromusculaire. Chez les personnes sensibles, on observe une augmentation spectaculaire de la température centrale, une augmentation du rythme cardiaque, une respiration rapide, une sudation accrue et une rigidité musculaire. La cause est une augmentation incontrôlée du métabolisme oxydatif par les muscles squelettiques. L'administration du médicament dantrolène est généralement efficace pour mettre fin à ces épisodes.

La sensibilité à l'hyperpyrexie maligne résulte généralement d'un défaut génétique du récepteur de la ryanodine (RYR1 – voir chapitre 8). Certains anesthésiques volatils augmentent l'ouverture du canal de la ryanodine, augmentant ainsi la fuite des ions calcium du réticulum sarcoplasmique. Le pompage rapide de ce calcium supplémentaire par la Ca^{2+}-ATPase du réticulum sarcoplasmique utilise une grande quantité d'ATP qui doit être reconstituée par le métabolisme oxydatif. Cela se traduit par la production d'une quantité excessive de chaleur et une forte augmentation de la température centrale qui caractérise cette affection. Les personnes ayant des antécédents familiaux d'hyperthermie maligne peuvent être testées pour leur sensibilité à cette maladie en administrant un anesthésique volatil tel que l'halothane à un petit échantillon de muscle squelettique obtenu par biopsie musculaire, ce qui nécessite une intervention chirurgicale mineure sous anesthésie locale.

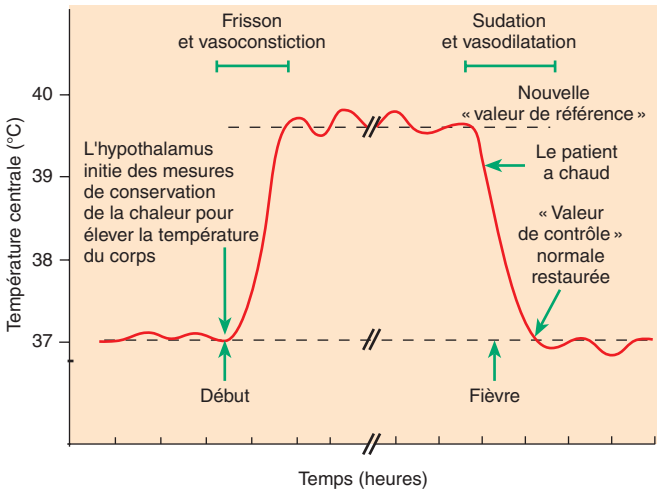


Figure 42.24 Le décours temporel d'un épisode fébrile typique.

Résumé

La fièvre est une élévation de la température centrale généralement associée à la présence d'agents infectieux. L'hypothalamus initie les mécanismes de génération et de conservation de la chaleur en réponse aux pyrogènes. Bien que la température centrale soit supérieure à la normale, la fièvre fait partie des défenses de l'organisme contre l'infection et s'accompagne d'une augmentation du fibrinogène plasmatique, d'une diminution marquée du fer et du zinc plasmatiques et d'une augmentation des réponses immunitaires. Si la température centrale est maintenue au-dessous d'environ 41 °C, la fièvre n'est pas nocive mais bénéfique, bien que des convulsions fébriles puissent survenir chez les jeunes enfants.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Liste des termes et concepts clés

Structure de la peau

- La peau est l'interface entre le corps et son environnement.
- Elle se compose de deux couches principales : l'épiderme et le derme.
- Le derme est lié aux structures sous-jacentes par le tissu sous-cutané de l'hypoderme.
- Il existe deux types principaux de peau : la peau velue et la peau lisse (glabre).
- L'épaisseur de la peau varie selon son emplacement. Elle est plus épaisse sur la plante des pieds et plus mince autour des yeux.

Épiderme

- L'épiderme n'a pas de terminaisons nerveuses ni de vaisseaux sanguins.
- La couche la plus externe de l'épiderme, la couche cornée, est constituée de cellules mortes remplies de kératine et d'une matrice grasse pour former une barrière imperméable et résistante à l'abrasion.
- La vitamine D est produite par les cellules des deux couches les plus profondes de l'épiderme, la couche inférieure et la couche épineuse.
- La couche basale contient également des cellules pigmentaires (mélanocytes) dont le pigment (mélanine) protège contre le rayonnement ultraviolet.
- La synthèse de mélanine est contrôlée par l'hormone stimulant les mélanocytes (MSH) sécrétée par l'hypophyse antérieure.
- L'épiderme agit comme une barrière contre les agents pathogènes.
- Ses cellules immunitaires (cellules de Langerhans) jouent un rôle important dans la lutte contre les infections.
- L'épiderme forme une couche externe imperméable qui est vitale pour le maintien d'un équilibre hydrique normal.

Derme

- Le derme est constitué de tissu conjonctif dense contenant du collagène et des fibres élastiques.
- Il contient également les vaisseaux sanguins cutanés, les récepteurs sensoriels, les follicules pileux, les glandes sébacées et les régions enroulées des glandes sudoripares eccrines.
- La peau est un organe sensoriel majeur et joue un rôle crucial dans la régulation de la température centrale.
- Les glandes sébacées sécrètent une substance huileuse appelée sébum qui maintient la souplesse de la peau et réduit la perte d'eau par évaporation.
- Le sébum inhibe également la croissance des micro-organismes sur la surface épidermique.
- Les poils peuvent se dresser pour emprisonner une fine couche d'air qui, combinée avec la graisse des tissus sous-cutanés, réduit la perte de chaleur du corps.
- La sueur sécrétée par les glandes eccrines s'évapore de la surface de la peau pour favoriser la perte de chaleur.

Importance de la thermorégulation et rôle de la circulation cutanée

- Pour maintenir des conditions optimales d'activité cellulaire, l'être humain maintient sa température centrale entre 36 et 38 °C.
- La chaleur est générée dans le corps par des réactions métaboliques.
- Le corps peut également tirer une petite quantité de chaleur de l'environnement, par conduction et par rayonnement.
- La chaleur est perdue de la surface du corps vers l'environnement par rayonnement, conduction, convection et évaporation.
- Pour une thermorégulation efficace, les pertes de chaleur doivent être compensées par les gains de chaleur.
- Les vaisseaux sanguins de la peau jouent un rôle important dans la thermorégulation.
- La vasodilatation des vaisseaux cutanés favorise la perte de chaleur.
- La vasoconstriction des vaisseaux cutanés réduit la perte de chaleur car le sang chaud est dévié vers le noyau central du corps.

Rôle de l'hypothalamus dans la thermorégulation

- La température centrale est régulée par la mise en jeu d'une boucle de rétroaction négative.
- L'hypothalamus agit comme le « thermostat » du corps pour maintenir la température centrale à la valeur de consigne d'environ 37 °C.
- L'hypothalamus reçoit des afférences de thermorécepteurs de la peau et du noyau.
- L'hypothalamus initie des mécanismes appropriés pour conserver ou perdre de la chaleur.
- Les réactions physiologiques qui agissent pour maintenir la température centrale pendant l'exposition au froid sont la vasoconstriction cutanée, les frissons et la thermogenèse sans frissons.
- Les réactions physiologiques au chaud sont la vasodilatation cutanée et la sudation qui entraîne une perte de chaleur par évaporation.

Désordres de la thermorégulation

- L'hypothermie se produit lorsque la température centrale est inférieure à 35 °C.

- À mesure que la température baisse, les mécanismes de conservation de la chaleur commencent à de détériorer.
- Les conséquences de l'hypothermie incluent une confusion mentale et des complications cardiovasculaires, suivies d'une perte de conscience.
- Les nouveau-nés et les personnes âgées sont particulièrement exposés à l'hypothermie.
- L'hyperthermie est définie par une température centrale supérieure à 40 °C.
- Lorsque les mécanismes de perte de chaleur sont mis en échec, un œdème cérébral se développe et plus tard se produisent des dommages neuronaux irréversibles.

Fièvre

- La fièvre (pyrexie) est une élévation de la température centrale généralement associée à la présence d'agents infectieux.
- La fièvre est associée à des modifications de la chimie du sang qui inhibent la prolifération des agents pathogènes et stimulent le système immunitaire.
- En réponse aux pyrogènes, le corps conserve la chaleur de manière inappropriée.
- Si la température centrale augmente rapidement chez les jeunes enfants, ceux-ci peuvent présenter des convulsions fébriles.

Lectures recommandées

Cooper, K.E., 2008. Fever and antipyresis. The role of the nervous system. Cambridge University Press, Cambridge.

Ganong, W.F., 2012. Physiologie médicale, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Kumar, P., Clarke, M., 2005. Clinical medicine, 6th edn. Saunders, Edinburgh, pp. 1315–1365.

Monod, H., Flandrois, R., Vandewalle, H., 2007. Physiologie du sport. Bases physiologiques des activités physiques et sportives. Elsevier Masson, Paris.

Richalet, J.-P., Herry, J.-P., 2017. Médecine de montagne. Alpinisme et sports de montage, 5e éd. Elsevier Masson, Paris.

Widmaier, E.P., 2013. Physiologie humaine Vander, 6e éd. Maloine, Paris.

Articles de revue

Cooper, K.E., 2002. Molecular biology of thermoregulation : Some historical perspectives on thermoregulation. Journal of Applied Physiology **92**, 1717–1724.

Evans, S.S., Repasky, E.A., Fisher, D.T., 2015. Fever and thermal regulation of immunity : The immune system feels the heat. Nature Reviews : Immunology **15**, 335–346.

Johnson, J.M., Kellogg Jr., D.L., 2010. Local thermal control of the human cutaneous circulation. Journal of Applied Physiology **109**, 1229–1238.

Mekjavic, I.B., Eiken, O., 2006. Contribution of thermal and nonthermal factors to the regulation of body temperature in humans. Journal of Applied Physiology **100**, 2065–2072.

Nakamura, K., 2011. Central circuitries for body temperature regulation and fever. American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology **301**, R1207–R1228.

Nilsberth, C., Elander, L., Hamzic, N., Norell, M., Lönn, J., Engström, L., Blomqvist, A., 2009. The role of interleukin-6 in lipopolysaccharide-induced fever by mechanisms independent of prostaglandin E_2. Endocrinology **150**, 1850–1860.

Romanovsky, A.A., 2014. Skin temperature : Its role in thermoregulation. Acta Physiologica **210**, 498–507.

Silva, J.E., 2006. Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. Physiological Review **86**, 435–464.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 43
Introduction au système digestif

Sommaire

43.1 Introduction 707
43.2 Organisation générale du système digestif 707
43.3 Contrôle nerveux et hormonal du tractus gastro-intestinal 710
43.4 Caractéristiques générales de l'irrigation sanguine du tractus gastro-intestinal 713

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les fonctions du système digestif (gastro-intestinal)
- L'organisation anatomique générale du système gastro-intestinal (tube digestif et organes accessoires)
  - éléments anatomiques
  - caractéristiques histologiques
- Les mécanismes de régulation nerveux et hormonaux intervenant dans l'intestin pour contrôler
  - la motilité
  - la sécrétion
- L'organisation et le contrôle de la circulation splanchnique

43.1 Introduction

Le corps a besoin de nourriture à la fois pour la production d'énergie et pour la croissance et la réparation des tissus. Chaque jour, un adulte consomme environ 1 kg de nourriture solide et 1 à 2 litres de liquide. Comme la majeure partie de ce matériel se présente sous une forme qui ne peut pas être utilisée immédiatement par l'organisme pour le métabolisme cellulaire, il faut d'abord le dégrader en molécules simples qui peuvent ensuite être absorbées dans le sang pour être distribuées dans les tissus. Cette tâche est effectuée par le système digestif ou gastro-intestinal, dont les fonctions principales sont :

- l'ingestion de nourriture ;
- le stockage temporaire des aliments avant leur transport dans le tractus gastro-intestinal ;
- la régulation de la motilité gastro-intestinale pour assurer une digestion optimale des aliments et une absorption des nutriments ;
- la sécrétion de liquides, de sels et d'enzymes digestives ;
- la digestion au moyen de processus mécaniques et de l'activité des enzymes ;
- l'absorption des produits de la digestion ;
- l'élimination des restes indigestibles du corps (défécation).

Ce chapitre décrit l'organisation anatomique globale du système digestif, la structure interne de la paroi de l'intestin et son irrigation sanguine. Il fournira également une vue d'ensemble des mécanismes nerveux et hormonaux qui contrôlent la motilité et l'activité sécrétoire de l'intestin. Le chapitre suivant présente un examen plus détaillé de la structure et des fonctions de la bouche et de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin grêle et du gros intestin, ainsi que des fonctions digestives (exocrines) du pancréas. L'anatomie et la physiologie du foie sont abordées au chapitre 45, tandis que le dernier chapitre de cette partie décrit les principaux aspects de la nutrition et de l'équilibre énergétique.

43.2 Organisation générale du système digestif

Les principaux composants anatomiques du tractus gastro-intestinal et de ses organes accessoires sont illustrés dans la figure 43.1. Le tube digestif comprend la cavité buccale, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle (le duodénum, le jéjunum et l'iléon), le gros intestin (le cæcum et le côlon), le rectum et le canal anal. Chaque section du tractus gastro-intestinal ainsi que ses organes accessoires (dents, langue, glandes salivaires, pancréas, appendice, foie et vésicule biliaire) sont adaptés à un ensemble spécifique de fonctions. Bien que le tractus gastro-intestinal soit situé à l'intérieur du corps, il s'agit en réalité d'un tube alvéolaire creux qui s'ouvre sur le milieu extérieur aux deux extrémités (bouche et anus). La lumière du tube est donc une extension de l'environnement externe. Dans la vie, le tractus gastro-intestinal mesure environ 5,5 mètres de long, bien qu'après la mort, sa longueur apparente augmente car le tonus des muscles lisses disparaît.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

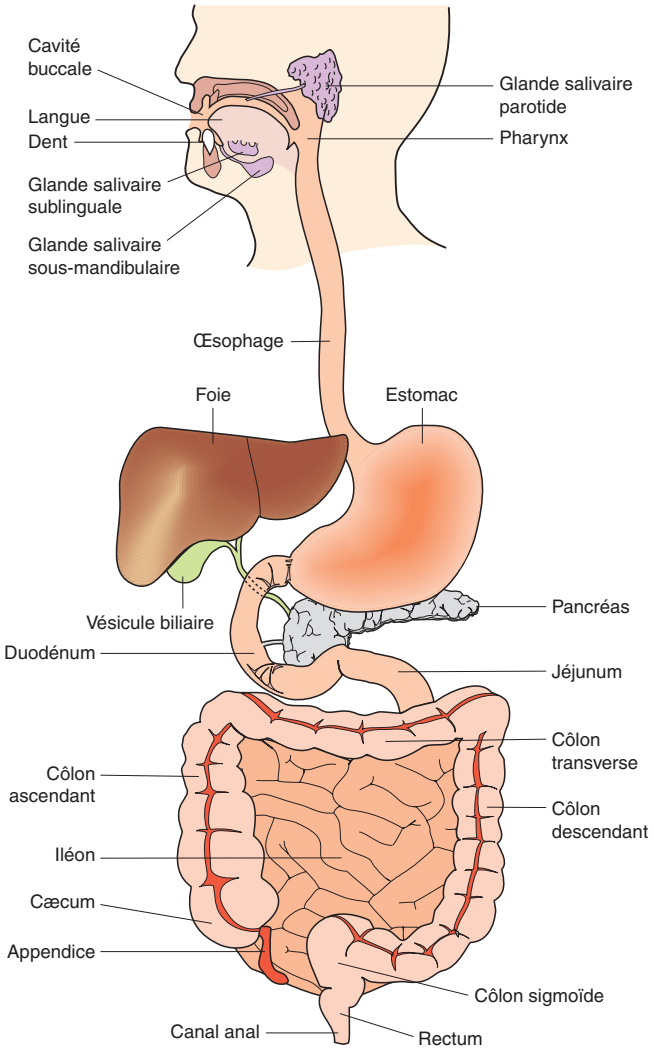


Figure 43.1 Le tractus gastro-intestinal et ses principaux organes accessoires.

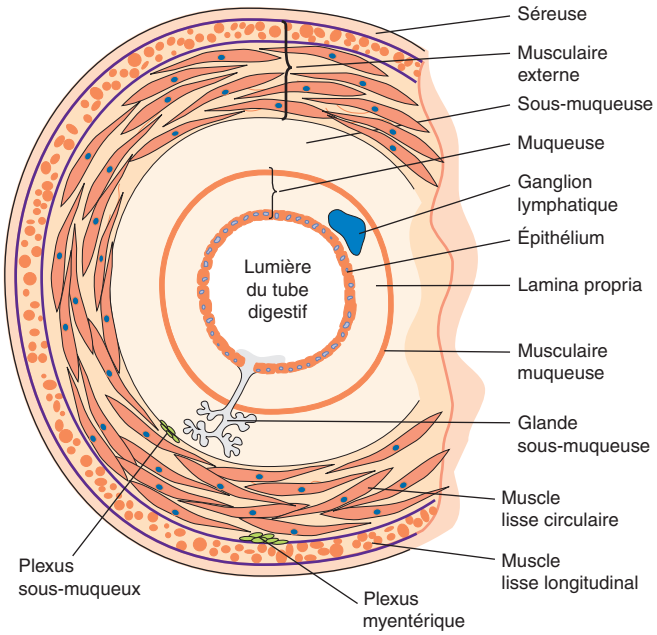


Figure 43.2 Paroi intestinale vue en coupe. Bien que cette figure illustre l'organisation de base à quatre niveaux, il existe d'importantes variations individuelles de structure dans différentes régions de l'intestin.

Caractéristiques histologiques de la paroi du tractus gastro-intestinal

Bien que la structure détaillée du tractus gastro-intestinal varie tout au long de sa longueur, certaines caractéristiques de la paroi intestinale sont identiques dans toutes les régions. Celles-ci sont illustrées à la figure 43.2. De l'extérieur vers l'intérieur, ces couches sont : la séreuse, une couche de muscle lisse longitudinal, une couche de muscle lisse circulaire, la sous-muqueuse et la muqueuse. Une fine couche de fibres musculaires lisses, la musculaire muqueuse, se situe entre la muqueuse et la sous-muqueuse.

L'enveloppe externe du tractus gastro-intestinal est appelée **séreuse** ou **adventice** selon sa position. La plupart des structures du tractus gastro-intestinal sont recouvertes par la séreuse ou **péritoine** viscéral, qui est en continuité avec le péritoine pariétal qui tapisse la cavité abdominale. C'est une couche de liaison et de protection constituée principalement de tissu conjonctif lâche recouvert d'une couche de mésothélium squameux simple. Le revêtement externe des parties du tractus gastro-intestinal qui ne se trouvent pas dans la cavité péritonéale est appelé l'adventice. Celles-ci comprennent la partie thoracique de l'œsophage, la partie centrale du rectum, la partie distale du duodénum et les parties ascendante et descendante du côlon. Le péritoine viscéral (c'est-à-dire la séreuse) recouvre le côlon transverse et le côlon sigmoïde.

L'espace entre les couches viscérale et pariétale du péritoine (la **cavité péritonéale**) contient normalement très peu de liquide libre. Dans certaines maladies, par exemple la cirrhose du foie ou l'insuffisance cardiaque chronique, cet espace peut se dilater par une accumulation anormale de liquide. Ce liquide est appelé **ascite** et son volume est souvent très supérieur à 1,0 litre. Le péritoine possède de nombreux grands plis qui passent entre les organes abdominaux et les lient ensemble. Le plus grand de ces plis est appelé le **grand épiploon** (ou **omentum**), qui pend devant les organes abdominaux un peu comme un tablier et s'attache à la plus grande courbure de l'estomac, du côlon transverse et de la paroi postérieure du corps. Il contient des tissus adipeux et des groupes de ganglions lymphatiques. Le **petit épiploon** provient de la séreuse de l'estomac et du duodénum, et s'étend jusqu'au foie. Le **mésentère**, qui relie l'intestin grêle à la paroi abdominale postérieure, et le **mésocôlon**, qui relie le gros intestin à la paroi abdominale postérieure, sont deux autres plis minces du péritoine. La figure 43.3 illustre la disposition des plis péritonéaux. Les vaisseaux sanguins, les lymphatiques et les nerfs atteignent le tractus gastro-intestinal par ces plis.

Comme le montre la figure 43.2, le muscle lisse de la paroi intestinale est disposé en deux couches principales appelées **musculeuses externes**. Les cellules musculaires lisses de la couche externe s'étendent longitudinalement tandis que celles de la couche interne ont une disposition circulaire. La contraction de

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

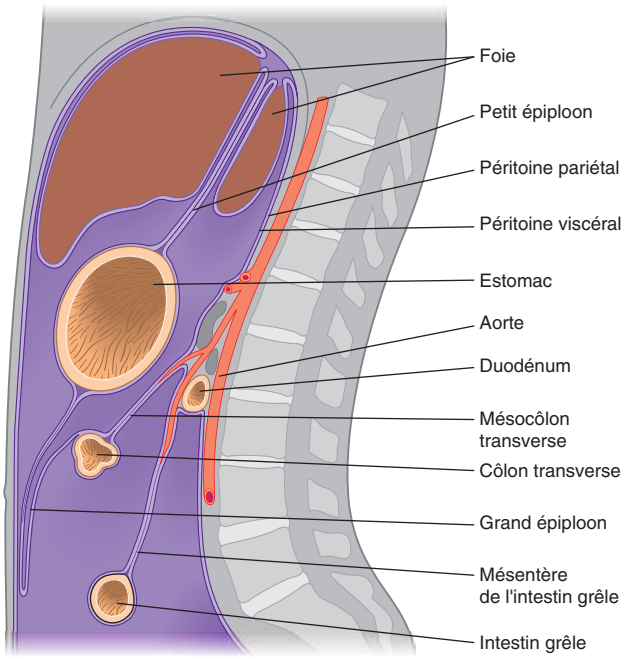


Figure 43.3 Coupe médiane montrant la disposition des membranes péritonéales qui recouvrent les différentes parties du tractus gastro-intestinal : le grand et le petit épiploon, le mésentère de l'intestin grêle et le mésentère du côlon – le mésocôlon transverse et sigmoïde. La zone ombrée indique l'étendue de la cavité péritonéale. (D'après la fig. 12.75 de L.H. Bannister, M.M. Berry et al. (eds) (1995) *Gray's Anatomy*, 38th ed., Churchill-Livingstone, Edinburgh. Republié avec l'autorisation de Elsevier.)

ces couches musculaires mélange la nourriture avec des enzymes digestives et la propulse le long du tractus gastro-intestinal. La couche circulaire est 3 à 5 fois plus épaisse que la couche longitudinale. À intervalles réguliers dans le tractus gastro-intestinal, la couche circulaire de muscle lisse est épaissie et modifiée pour former un anneau de tissu appelé **sphincter**. Les sphincters contrôlent la vitesse de déplacement du contenu gastro-intestinal d'une partie à l'autre de l'intestin. Ils sont présents aux jonctions du pharynx et de l'œsophage (le sphincter œsophagien supérieur), de l'œsophage et de l'estomac (le sphincter œsophagien inférieur ou cardia), de l'estomac et de l'intestin grêle (le sphincter pylorique), ainsi que de l'iléon et du cæcum (sphincter iléocæcal ou valve iléocæcale). Les sphincters anaux interne et externe contrôlent l'élimination des matières fécales.

La **sous-muqueuse** est constituée de tissu conjonctif lâche avec des fibrilles de collagène et d'élastine, de vaisseaux sanguins, de lymphatiques et, dans certaines régions, de glandes sous-muqueuses. La couche la plus interne de la paroi intestinale, la **muqueuse**, est subdivisée en trois régions : une couche de cellules épithéliales avec leur membrane basale, la lamina propria et la **musculaire muqueuse** qui consiste en deux couches minces de muscle lisse – une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe. Les caractéristiques de l'épithélium varient considérablement d'une région à l'autre du tractus gastro-intestinal. Par exemple, celui-ci est lisse dans l'œsophage, mais se projette dans des saillies en forme de doigts appelées villosités dans l'intestin grêle.

Motilité du tractus gastro-intestinal

L'activité motrice est responsable du mélange des aliments avec les sucs digestifs et de la propulsion des aliments le long du tractus gastro-intestinal à une vitesse permettant une digestion optimale des aliments et une absorption des produits de digestion. À l'exception de la bouche, de la langue et de l'œsophage supérieur, les fonctions motrices du tractus gastro-intestinal sont exécutées presque entièrement par des muscles lisses. La structure et les caractéristiques électrophysiologiques du muscle lisse sont examinées en détail au chapitre 8. Seules les caractéristiques spécifiques du muscle lisse du tractus gastro-intestinal seront examinées ici.

Le muscle lisse dans l'intestin est de type **unitaire** ou **viscéral**. Il agit comme un syncytium fonctionnel, grâce auquel les signaux électriques provenant d'une fibre se propagent aux fibres voisines de sorte que des sections de muscle lisse se contractent de manière synchrone. Les fibres musculaires lisses maintiennent un niveau de tonicité qui détermine la longueur et le diamètre du tractus gastro-intestinal. Différents types de réponses contractiles se superposent à ce tonus basal, la plus évidente étant la segmentation et la contraction péristaltique.

La **segmentation**, qui se produit principalement dans l'intestin grêle, facilite le mélange des aliments avec des enzymes digestives et expose les produits de digestion aux surfaces absorbantes du tractus gastro-intestinal. Elle se caractérise par des contractions légèrement espacées de la couche de muscle lisse circulaire, séparées par de courtes régions de relaxation, comme illustré à la figure 43.4a. La segmentation se produit à un rythme d'environ 12 contractions par minute dans le duodénum et augmente à la fois en fréquence et en force lorsque le chyme entre dans l'intestin grêle. Les contractions segmentaires sont moins fréquentes dans le jéjunum et l'iléon, où elles semblent se produire en rafales, pouvant entraîner environ huit contractions par minute, entrecoupées de périodes d'inactivité.

Les **contractions péristaltiques** concernent principalement la propulsion des aliments le long du tractus et consistent en vagues successives de contraction et de relaxation du muscle lisse, comme illustré à la figure 43.4b. Le muscle lisse longitudinal se contracte d'abord et, à mi-parcours de la contraction, le muscle circulaire commence à se contracter. Le muscle longitudinal se détend pendant la dernière moitié de la contraction du muscle circulaire. Ce type de contraction se répète, ce qui entraîne un mouvement lent mais progressif du matériel digestif le long du tractus gastro-intestinal. Le déclencheur normal d'une vague de péristaltisme est la distension locale causée par l'arrivée de l'alimentation.

Les propriétés contractiles du muscle lisse sont déterminées par l'activité électrique sous-jacente de ses cellules. Le potentiel membranaire de repos des cellules montre des fluctuations rythmiques spontanées (**rythme électrique de base** ou **rythme lent**). La fréquence de ces fluctuations varie le long du tractus gastro-intestinal, diminuant généralement avec la distance depuis la bouche. Par exemple, dans le duodénum, il y a 11 ou 12 ondes lentes par minute, tandis que dans le côlon, il n'y en a que trois ou quatre. Ces différences de rythme entraînent différents degrés de contraction le long du tractus gastro-intestinal. En conséquence, un gradient de pression est créé qui contribue au mouvement régulier du contenu de l'intestin vers le sphincter iléocæcal.

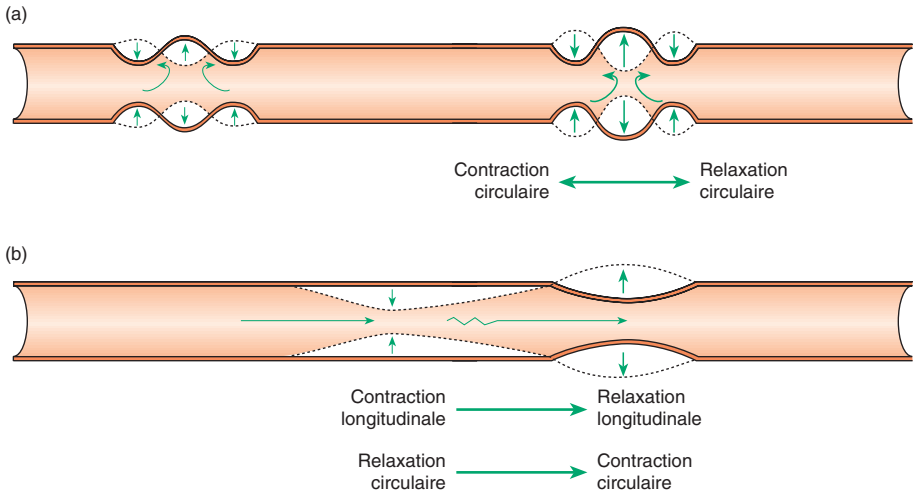


Figure 43.4 Principaux modèles d'activité contractile dans le muscle lisse du tractus gastro-intestinal. (a) Dans les mouvements de segmentation, de petites régions de muscle circulaire se contractent puis se relâchent, favorisant ainsi le mélange du contenu intestinal. (b) Dans le péristaltisme, le muscle longitudinal et le muscle circulaire présentent des cycles alternés de contraction et de relaxation. L'effet net est de propulser le contenu intestinal le long du tractus gastro-intestinal. (D'après la figure 21.13 de D.F. Moffett, S.B. Moffett, C.L. Schauf (1993) *Human physiology*, McGraw-Hill, New York.)

Bien que les couches musculaires lisses de l'intestin puissent se contracter en l'absence de potentiels d'action, les phases de dépolarisation des ondes lentes s'accompagnent parfois des bouffées de potentiels d'action. Ces éclats sont associés à des mouvements de propulsion vigoureux tels que ceux observés dans la région antrale de l'estomac.

Résumé

Le tube digestif comprend la cavité buccale, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle (le duodénum, le jéjunum et l'iléon), le gros intestin (le cæcum et le côlon), le rectum et le canal anal. Il est complété par un certain nombre d'organes accessoires : les dents, la langue, les glandes salivaires, le pancréas, le foie et la vésicule biliaire. La paroi du tractus gastro-intestinal comporte cinq couches de base : la séreuse, une couche de muscle lisse longitudinal, une couche de muscle lisse circulaire, la sous-muqueuse et la muqueuse.

Les aliments ingérés sont dégradés par l'activité motrice du muscle lisse de la paroi de l'intestin et par l'action des enzymes digestives. Le muscle lisse dans l'intestin est du type unitaire ou viscéral et agit comme un syncytium fonctionnel. Les principales activités motrices du tractus gastro-intestinal sont le péristaltisme et la segmentation.

43.3 Contrôle nerveux et hormonal du tractus gastro-intestinal

Innervation du tractus gastro-intestinal

L'innervation afférente et efférente complexe du tractus gastro-intestinal permet un contrôle précis de l'activité motrice et sécrétoire via des voies intrinsèques (entériques) et extrinsèques (sympathiques et parasympathiques), qui présentent un degré d'interaction considérable. La figure 43.5 illustre l'innervation extrinsèque du tractus gastro-intestinal.

Innervation afférente du tractus gastro-intestinal

Bien qu'une grande partie de l'activité du tractus gastro-intestinal soit contrôlée par les nerfs intrinsèques du **système nerveux entérique**, les plexus nerveux sont eux-mêmes reliés au système nerveux central par l'intermédiaire de fibres afférentes. Des terminaisons de chémorécepteurs et de mécanorécepteurs sont présentes dans la muqueuse et la musculeuse externe. Les chémorécepteurs peuvent être stimulés par des substances présentes dans les aliments ou par des produits de la digestion, tandis que les mécanorécepteurs réagissent à une distension ou à une irritation de la paroi intestinale. Certains de ces récepteurs renvoient des axones afférents vers le système nerveux central, pour relayer des réflexes via le SNC (réflexes « à longue boucle »), tandis que les axones d'autres récepteurs font synapse avec des cellules situées au sein des plexus pour relayer des réflexes locaux. Les afférences extrinsèques transmettent des informations sur le contenu de l'intestin, ainsi que sur des sensations d'inconfort et de douleur.

Beaucoup de nerfs sensoriels extrinsèques sont des afférences vagales et ont leur corps cellulaire dans le ganglion inférieur du vague. Certaines fibres afférentes, en particulier celles faisant partie des arcs réflexes qui contrôlent la motilité, se rendent à la moelle épinière par les nerfs sympathiques (« afférences viscérales »). Les corps cellulaires de ces fibres se trouvent dans les ganglions de la racine dorsale. Il est important de comprendre qu'au moins 80 % des fibres du nerf vague et jusqu'à 70 % des fibres nerveuses splanchniques sont afférentes. En effet, dans les réflexes vago-vagaux, les fibres afférentes et efférentes voyagent dans le nerf vague. Les réflexes vago-vagaux jouent un rôle important dans le contrôle de la motilité et de la sécrétion dans le tractus gastro-intestinal (voir chapitre 44).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

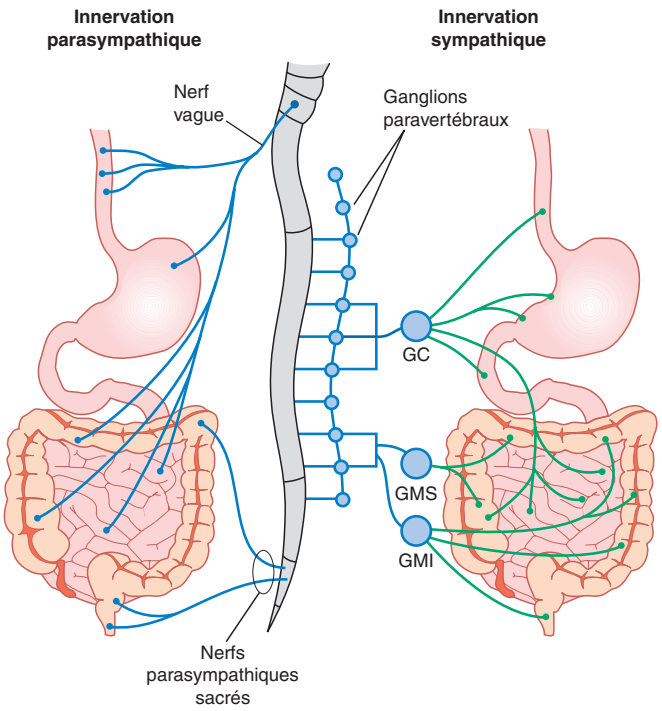


Figure 43.5 Innervation autonome de l'intestin. La partie gauche de la figure montre l'innervation parasympathique provenant des sorties cervicales et sacrées. Le côté droit montre l'innervation sympathique qui atteint l'estomac et l'intestin grêle via les fibres postganglionnaires du ganglion cœliaque (GC). Le côlon ascendant et la première partie du côlon transverse reçoivent une innervation sympathique via le ganglion mésentérique supérieur (GMS), tandis que les fibres sympathiques postganglionnaires du ganglion mésentérique inférieur (GMI) innervent la deuxième partie du côlon transverse, le côlon descendant et le rectum. Les fibres préganglionnaires sont indiquées en bleu et les fibres postganglionnaires en vert.

Contrôle extrinsèque via les nerfs sympathiques et parasympathiques

Innervation sympathique

Les fibres préganglionnaires de l'innervation sympathique gastro-intestinale proviennent des segments T8 à L2 de la moelle épinière. Les corps cellulaires des fibres postganglionnaires se trouvent dans les plexus cœliaque, mésentérique supérieur et inférieur et hypogastrique (voir chapitre 11). Certaines fibres sympathiques innervent le muscle lisse des artérioles dans le tractus gastro-intestinal. Lorsqu'elles sont activées, ces fibres provoquent une vasoconstriction et une réorientation du sang en dehors du lit splanchnique. D'autres fibres sympathiques pénètrent dans le tissu glandulaire et innervent les cellules sécrétoires. Ces réponses sont relayées par les récepteurs α-adrénergiques. En outre, un grand nombre de fibres sympathiques se terminent dans les plexus sous-muqueux et myentériques où elles semblent inhiber la transmission synaptique, probablement par inhibition présynaptique. Il existe également une certaine innervation des couches circulaires des muscles lisses de l'intestin grêle et du gros intestin par des fibres sympathiques. En général, l'augmentation de l'activation sympathique réduit l'activité gastro-intestinale. En effet, une stimulation puissante de l'innervation sympathique de l'intestin peut produire une inhibition presque complète de la motilité. Au contraire, les sphincters du tractus gastro-intestinal sont alimentés par des fibres adrénergiques dont les actions sont généralement excitatrices et servent à contracter le muscle lisse circulaire de ces régions.

Innervation parasympathique

L'innervation parasympathique dans l'intestin stimule à la fois sa motilité et son activité sécrétoire et s'oppose ainsi aux actions stimulatrices sympathiques. Le nerf vague transmet l'innervation parasympathique à l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, au foie, au pancréas, au cæcum, à l'appendice, au côlon ascendant et au côlon transverse. Le reste du côlon reçoit une innervation parasympathique des nerfs pelviens via le plexus hypogastrique. Toutes les fibres parasympathiques se terminent dans le plexus myentérique et sont principalement cholinergiques. De plus amples détails sur l'innervation autonome de l'intestin sont donnés au chapitre 11.

Innervation intrinsèque – le système nerveux entérique

Deux réseaux bien définis de fibres nerveuses et de corps cellulaires ganglionnaires se trouvent dans la paroi du tractus gastro-intestinal, de l'œsophage à l'anus : le **plexus myentérique** et le **plexus sous-muqueux**. Ces réseaux sont appelés plexus intramuraux et, avec d'autres réseaux neuronaux moins bien définis, tels que les plexus muqueux beaucoup plus petits, ils constituent le **système nerveux entérique** (SNE), parfois considéré comme une division distincte du système nerveux autonome. Le SNE est innervé par les axones parasympathiques préganglionnaires et les fibres sympathiques postganglionnaires des ganglions cœliaque et mésentériques supérieur et inférieur. Cette disposition permet une régulation neurale extrinsèque de la motilité et de l'activité sécrétoire du tractus gastro-intestinal. En effet, le SNE contrôle l'activité de l'intestin en intégrant les commandes centrales qu'il reçoit via des fibres parasympathiques et sympathiques avec des informations locales sur le degré d'étirement et la présence de nutriments dans la lumière intestinale. Néanmoins, la suppression de l'innervation parasympathique et sympathique du tractus gastro-intestinal n'empêche pas le SNE de continuer à jouer son rôle de régulateur principal de l'activité intestinale. C'est pourquoi le SNE est parfois appelé le « mini-cerveau » de l'intestin.

Le plexus myentérique (également appelé plexus d'Auerbach) se situe entre les couches musculaires lisses circulaires et longitudinales de la musculeuse externe, tandis que le plexus sous-muqueux (ou plexus de Meissner), moins étendu, se situe dans la sous-muqueuse (figures 43.6 et 43.7). Le plexus myentérique est principalement moteur et contrôle la motilité du tractus gastro-intestinal. Dans la **maladie de Hirschsprung**, trouble du développement héréditaire touchant le rectum et une longueur variable de l'intestin au-dessus de celui-ci, des cellules ganglionnaires sont absentes d'une partie du plexus myentérique. La maladie est caractérisée par une constipation sévère provoquée par la réduction de la motilité

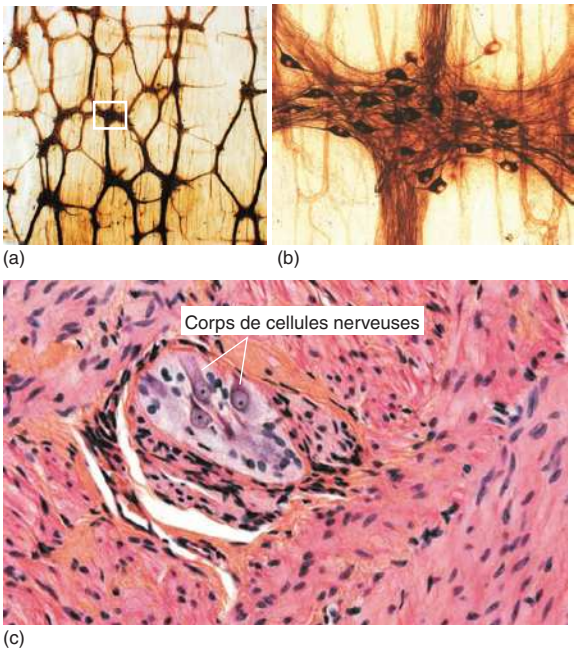


Figure 43.6 Innervation intrinsèque du tractus gastro-intestinal. (a) Préparation complète du plexus myentérique coloré pour révéler les corps des cellules nerveuses et les fibres qui les relient. (b) Vue agrandie de la zone délimitée par le carré blanc en (a). (c) Coupe transversale d'un ganglion myentérique entouré, dans ce cas, du muscle lisse de la paroi de l'estomac.

intestinale qui en résulte. Chez les nouveau-nés, cette maladie peut être fatale si elle n'est pas diagnostiquée et traitée rapidement. Le plexus sous-muqueux reçoit des informations sensorielles provenant à la fois de l'épithélium intestinal et de récepteurs à l'étirement situés dans la paroi de l'intestin. Bien qu'il contrôle principalement l'activité sécrétoire et le flux sanguin vers l'intestin, il régule également l'activité de la musculaire muqueuse. Les axones des neurones entériques forment des réseaux étendus (voir figure 43.6) lorsqu'ils se synchronisent avec les cellules d'autres ganglions. Ils innervent également les vaisseaux sanguins, les glandes et les muscles lisses du tractus gastro-intestinal. La figure 43.6a montre une préparation colorée pour révéler les fibres nerveuses et les ganglions du plexus myentérique, et la figure 43.6b montre l'un des ganglions à un grossissement supérieur.

Le SNE est responsable de la coordination d'une grande partie de l'activité sécrétoire et de la motilité du tractus gastro-intestinal par le biais de voies intrinsèques souvent appelées réflexes de « boucle courte ». Ces voies réflexes utilisent de nombreux neurotransmetteurs, notamment la cholécystokinine (CCK), la substance P, le VIP (polypeptide intestinal vasoactif), la sérotonine (5-HT), la somatostatine et les enképhalines. Les signaux chimiques jouent un rôle dans le contrôle des sécrétions gastro-intestinales, tandis que l'étirement de la paroi de l'intestin provoque des contractions péristaltiques.

Un aperçu de l'organisation des réseaux nerveux du SNE est présenté à la figure 43.7. Comme la moelle épinière, les ganglions

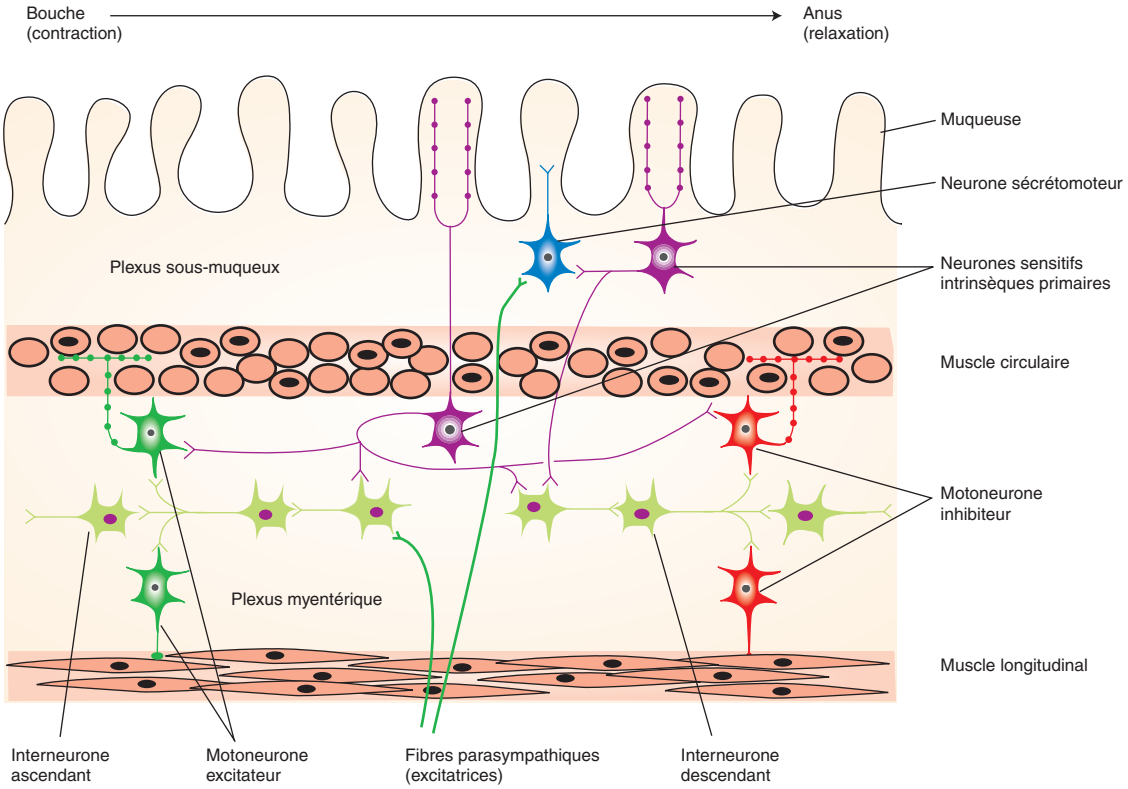


Figure 43.7 Connexions nerveuses du système nerveux entérique. Les deux plexus principaux sont le plexus sous-muqueux, qui joue un rôle majeur dans le contrôle de l'activité sécrétoire de l'intestin, et le plexus myentérique, dont la fonction est en grande partie motrice. Les fibres préganglionnaires parasympathiques se synchronisent avec les neurones du plexus sous-muqueux et myentérique et ont une action excitatrice. Les fibres postganglionnaires sympathiques (non montrées) exercent un effet inhibiteur sur l'activité sécrétomotrice et motrice et provoquent une vasoconstriction. (Adapté de E.E. Benarroch (2007), *Neurology* 69, 1953–7).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

entériques contiennent des neurones sensoriels, des interneurones et des motoneurones. Les neurones sensoriels intrinsèques répondent aux signaux chimiques de la lumière de l'intestin et à l'étirement de la paroi intestinale. Certains motoneurones entériques sont sécrétomoteurs. Les neurones afférents primaires intrinsèques sont activés par des médiateurs chimiques locaux tels que la 5-HT et font synapse avec des neurones à la fois sécrétoires et vasomoteurs dans les plexus sous-muqueux. Ces circuits locaux contrôlent à la fois l'activité de sécrétion et le flux sanguin (voir figure 43.7).

Les motoneurones contrôlant la contraction musculaire peuvent être excitateurs ou inhibiteurs. Les neurones excitateurs utilisent l'acétylcholine, la substance P et la neurokinine A comme médiateurs, tandis que la transmission synaptique inhibitrice est relayée par le monoxyde d'azote, l'ATP, le GABA et le neuropeptide Y. Les motoneurones inhibiteurs sont actifs sur le plan tonique. C'est leur activité qui détermine à la fois le moment où la paroi intestinale peut se contracter et le sens du mouvement intestinal. L'activité inhibitrice est normalement moins active dans la direction opposée à la bouche (direction aborale), de sorte que l'activité contractile se propage vers l'anus. Lors des vomissements, toutefois, la direction de la contraction est inversée.

Contrôle hormonal du tractus gastro-intestinal

En plus de son innervation étendue, le tractus gastro-intestinal est régulé par un certain nombre d'hormones peptidiques qui agissent par des voies endocriniennes et/ou paracrines (voir chapitre 6). Les cellules sécrétrices d'hormones ou entéro-endocrines sont disséminées dans la muqueuse. (Les cellules entéro-endocrines sont également connues sous l'acronyme APUD pour *amine precursor uptake and decarboxylation*). Le tractus gastro-intestinal utilise au moins 20 peptides régulateurs différents. Huit polypeptides connus pour leur action en tant qu'hormones (endocrines) circulantes sont énumérés ci-dessous, ainsi que la région de l'intestin d'où ils sont sécrétés :

- gastrine (antre de l'estomac) ;
- sécrétine (duodénum) ;
- cholécystokinine (CCK) (duodénum) ;
- polypeptide pancréatique (pancréas) ;
- polypeptide inhibiteur gastrique (GIP) (jéjunum et duodénum) ;
- motiline (jéjunum et duodénum) ;
- *glucagon-like peptides* GLP-1 et GLP-2 (iléon et côlon), anciennement appelés entéroglucagons ;
- neurotensine (intestin grêle inférieur).

La CCK et la neurotensine exercent également une action neurocrine, produisant leurs effets à proximité de leur site de sécrétion par les fibres nerveuses. Les agents paracrines agissant sur l'intestin comprennent la somatostatine et l'histamine. En général, les effets de ces agents sur la motilité et l'activité sécrétoire s'ajoutent à ceux de l'innervation gastro-intestinale, bien que l'importance relative des influences nerveuses et hormonales varie dans tout le tractus. Dans les glandes salivaires, par exemple, le contrôle nerveux est l'influence dominante sur la sécrétion. Dans d'autres régions telles que l'estomac, les influences nerveuses et endocriniennes sont d'égale importance, tandis que les hormones sont les principaux régulateurs de la sécrétion par le pancréas exocrine.

Deux autres hormones peptidiques, la **ghréline** et l'**obestatine**, ont été identifiées plus récemment. Celles-ci sont dérivées d'un précurseur commun (pré-pro-ghréline), et des techniques immuno-histochimiques utilisant des anticorps polyclonaux ont révélé leur présence dans les cellules du tractus gastro-intestinal, de l'estomac à l'iléon. On les trouve également dans les îlots pancréatiques. On pense que la ghréline exerce un certain nombre d'effets à la fois dans l'intestin et ailleurs, y compris la stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance par l'hypophyse antérieure et la stimulation de la vidange gastrique. La ghréline semble également stimuler l'appétit, probablement par un effet sur l'hypothalamus. Des expériences chez l'homme ont montré que la sécrétion de ghréline est augmentée pendant le jeûne et est à son plus bas niveau immédiatement après un repas. Les personnes atteintes du syndrome de Prader-Willi, une maladie génétique caractérisée par un appétit vorace et une obésité, présentent des concentrations extrêmement élevées de ghréline dans leur sang. On pensait à l'origine que les actions de l'obestatine s'opposaient à celles de la ghréline, car des expériences menées sur des rats de laboratoire ont montré que l'obestatine inhibait la prise alimentaire et ralentissait la vidange gastrique, induisant peut-être une sensation de satiété. Cependant, des travaux plus récents ont mis en doute cette hypothèse et aucun récepteur spécifique de l'obestatine n'a été identifié. D'autres études seront nécessaires pour confirmer le rôle de l'obestatine dans le mécanisme de satiété.

Résumé

Le tractus gastro-intestinal est contrôlé à la fois par des facteurs endocriniens et neuronaux. Le tractus gastro-intestinal utilise au moins 20 peptides régulateurs différents dont la gastrine, la sécrétine et la cholécystokinine. L'importance relative des influences nerveuses et hormonales diffère d'un bout à l'autre du tractus. Les voies nerveuses incluent à la fois les réseaux intrinsèques via le SNE et le contrôle extrinsèque via les branches sympathique et parasympathique du SNA. Le SNE reçoit des fibres des axones parasympathiques préganglionnaires, via les nerfs vagues, et des fibres sympathiques postganglionnaires. Le SNE coordonne les activités sécrétoires et motrices par le biais de réflexes en « boucle courte ». Les afférences viscérales transmettent des informations sur le contenu de l'intestin ainsi que sur des sensations d'inconfort et de douleur. Elles jouent un rôle dans le contrôle de l'activité du tractus gastro-intestinal par l'intermédiaire de réflexes « à boucle longue ».

43.4 Caractéristiques générales de l'irrigation sanguine du tractus gastro-intestinal

Les diverses fonctions digestives de l'intestin nécessitent un apport sanguin riche et très organisé. L'ensemble des circulations vers

l'estomac, le foie, le pancréas, l'intestin et la rate (qui n'a pas de fonction digestive) s'appelle la **circulation splanchnique**. L'organisation générale des circulations splanchnique et porte est illustrée à la figure 43.8.

Tout au long de la phase post-absorption, les vaisseaux splanchniques reçoivent 20 à 25 % du débit cardiaque, mais lors de la digestion et de l'absorption des aliments, le flux sanguin vers l'intestin augmente considérablement. Cette augmentation est en partie liée à la sécrétion de gastrine et de cholécystokinine (CCK), bien que certains produits de la digestion, principalement les acides gras et le glucose, agissent également en tant que puissants vasodilatateurs. La circulation splanchnique est dérivée de l'artère cœliaque et des artères mésentériques supérieure et inférieure.

L'**œsophage** reçoit du sang artériel des branches de l'artère gastrique gauche mais reçoit également directement de petites branches de l'aorte descendante. Son drainage veineux se fait en partie par la veine azygos et en partie par les veines gastriques gauches qui rejoignent la circulation porte hépatique. Si le débit sanguin dans la veine porte est restreint (comme cela peut être le cas dans la cirrhose du foie, par exemple), les veines œsophagiennes s'engorgent de sang, formant des **varices œsophagiennes**, lorsque le sang remonte par les veines gastriques. Au fur et à mesure que les veines s'engorgent, elles s'amincissent progressivement et peuvent se rompre, provoquant un saignement torrentiel.

L'**estomac** reçoit du sang de l'artère cœliaque, qui provient de l'aorte lorsqu'elle entre dans l'abdomen. L'artère gastrique gauche, qui provient de l'artère cœliaque, s'anastomose avec l'artère gastrique droite (une branche de l'artère hépatique) pour former un arc de cercle qui longe la petite courbure de l'estomac. Une arche similaire est formée le long de la grande courbure par les artères gastro-épiploïques gauche et droite. Le fond de l'estomac est irrigué par une série de courtes artères gastriques.

L'**intestin** est alimenté par les artères mésentériques supérieure et inférieure. Celles-ci donnent naissance à de petites artères dont les branches pénètrent dans le muscle lisse longitudinal et circulaire de la paroi intestinale pour former un réseau vasculaire dans la couche sous-muqueuse. La **rate** et le **pancréas** sont irrigués par des branches de l'artère splénique, qui proviennent de l'artère cœliaque.

Le sang veineux sortant de l'estomac, du pancréas, de l'intestin et de la rate se jette dans la veine porte, qui fournit environ 70 % de l'apport sanguin au **foie**. Le reste de l'apport sanguin hépatique est fourni par l'artère hépatique, qui fournit la plus grande partie de l'oxygène nécessaire au foie. La circulation porte permet une distribution rapide des produits de digestion de l'intestin au foie, où ils seront soumis à un traitement ultérieur. Cette disposition permet également d'expliquer pourquoi les cancers d'origine intestinale (en particulier ceux du côlon et du rectum) se métastasent souvent dans le foie. Le foie est drainé par la veine hépatique, qui rejoint la veine cave inférieure.

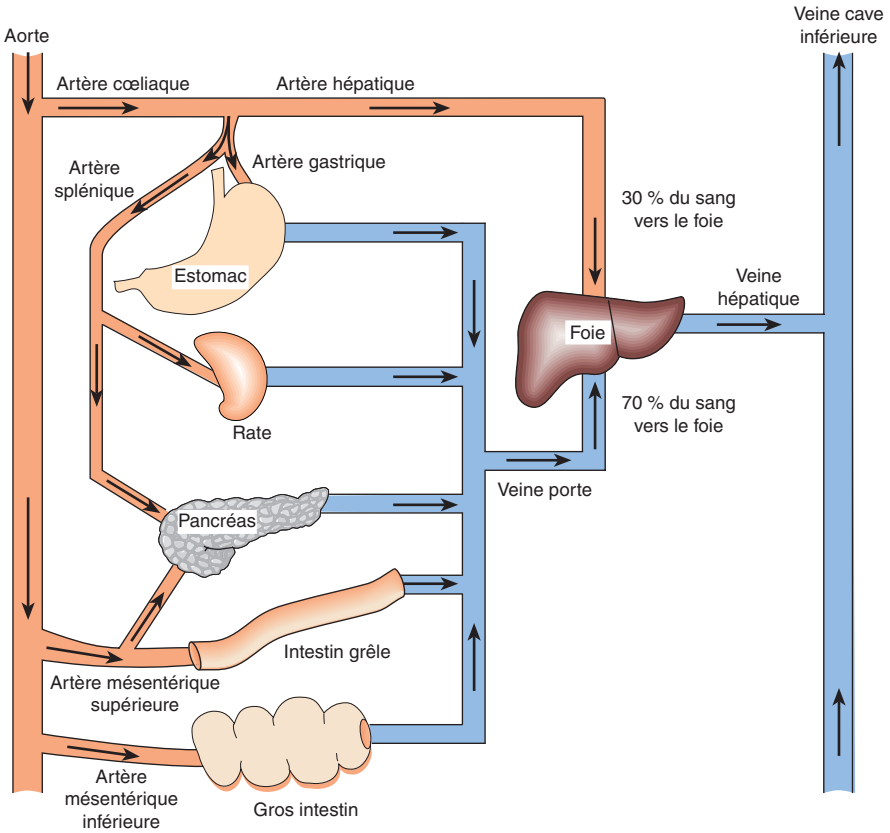


Figure 43.8 L'apport sanguin au foie et au tractus gastro-intestinal. Noter que le sang revenant du tractus gastro-intestinal passe dans le foie avant d'atteindre la veine cave inférieure par la veine hépatique.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

L'**ischémie aiguë du tractus gastro-intestinal** est une urgence médicale. Elle peut survenir à la suite d'un choc circulatoire, d'une embolie ou d'une thrombose, ou à la suite d'une occlusion veineuse localisée provoquée par une torsion de l'intestin ou une hernie étranglée. La muqueuse gastro-intestinale est extrêmement sensible à l'hypoxie et la fonction tissulaire est rapidement perturbée au fur et à mesure de l'évolution de l'ischémie. Les extrémités des villosités intestinales deviennent d'abord nécrotiques et les tissus sous-jacents sont exposés aux actions des enzymes digestives de la lumière intestinale. Les bactéries et les toxines bactériennes de la lumière intestinale commencent à pénétrer dans la circulation porte et un choc septique peut se développer rapidement. Il y a aussi perte de liquide, d'électrolytes et de sang dans l'intestin. La prise en charge nécessite des mesures visant à maintenir le débit cardiaque et l'oxygénation des tissus, le remplacement des liquides et électrolytes perdus et éventuellement une intervention chirurgicale visant à éliminer les tissus intestinaux nécrotiques.

Résumé

L'approvisionnement en sang de l'estomac, du foie, du pancréas, de l'intestin et de la rate est assuré par la circulation splanchnique, qui représente environ 20 à 25 % du débit cardiaque. L'activité du tractus gastro-intestinal est contrôlée par les nerfs autonomes extrinsèques, par le système nerveux entérique et par des hormones.

Liste des termes et concepts clés

Organisation et structure du tractus gastro-intestinal

- Le tractus gastro-intestinal comprend la cavité buccale, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin et le canal anal.
- Les organes auxiliaires comprennent les dents, la langue, les glandes salivaires, le pancréas exocrine, le foie et la vésicule biliaire.
- Les couches basiques de l'intestin sont (de l'extérieur vers l'intérieur) la séreuse, une couche de muscle lisse longitudinal, une couche de muscle lisse circulaire, la sous-muqueuse et la muqueuse.

Fonctions du tractus gastro-intestinal

- Les principales fonctions du tractus gastro-intestinal incluent l'ingestion de nourriture et son transport le long du tractus ; la sécrétion de liquides, de sels et d'enzymes digestives ; l'absorption des produits de digestion ; et l'élimination des résidus indigestes.
- Le tractus gastro-intestinal se protège également de l'autodigestion et contient une grande quantité de tissu lymphoïde, qui fait partie du système immunitaire.
- L'activité contractile du muscle lisse favorise le mélange et la propulsion des produits alimentaires et de digestion.

Contrôle du tractus gastro-intestinal et du flux sanguin dans le tractus gastro-intestinal

- Le tractus gastro-intestinal est contrôlé par des nerfs extrinsèques et par le système nerveux entérique.
- Le système nerveux entérique est un système de plexus intramuraux qui assure la médiation d'un certain nombre de réflexes intrinsèques contrôlant l'activité sécrétoire et contractile.
- Les nerfs extrinsèques afférents et efférents, ainsi que des hormones endocrines et paracrines jouent également un rôle important dans le contrôle des activités du tractus gastro-intestinal.
- L'intestin reçoit une riche quantité de sang. L'ensemble des circulations vers l'estomac, le foie, le pancréas, l'intestin et la rate s'appelle la circulation splanchnique.
- La circulation splanchnique reçoit 20 à 25 % du débit cardiaque au repos.

Lectures recommandées

Collins, P., 2013. L'essentiel en hépato-gastro-entérologie. Elsevier Masson, Paris.

Drake, R.L., 2017. Gray's atlas d'anatomie humaine. Elsevier Masson, Paris.

Drake, R.L., 2018. Gray's anatomie : les fondamentaux. Elsevier Masson, Paris.

Johnson, L.R., 2006. Gastrointestinal physiology, 7th edn. Mosby Year Book, St Louis.

Lullmann, H., 2016. Atlas de poche de pharmacologie, 5e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.

Smith, M.E., Morton, D.G., 2010. The digestive system : Basic science and clinical conditions, 2nd edn. Churchill-Livingstone, London.

Voet, D., 2016. Biochimie, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Wheater, P.R., 2015. Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Articles de revue

Costa, M., Brookes, S.J.H., Hennig, G.W., 2000. Anatomy and physiology of the enteric nervous system. Gut **47** (Suppl IV), 15–19.

Gribble, F.M., Reimann, F., 2016. Enteroendocrine cells: Chemosensors in the intestinal epithelium. Annual Review of Physiology **78**, 277–299.

Kunze, W.A.A., Furness, J.B., 1999. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. Annual Review of Physiology **61**, 117–142.

Murthy, K.S., 2006. Signaling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. Annual Review of Physiology **68**, 345–374. https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.68.040504.094707



Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 44

Le tractus gastro-intestinal

Sommaire

44.1 Introduction 717

44.2 Prise de nourriture, mastication et sécrétion salivaire 718

44.3 Estomac 724

44.4 Composition du suc gastrique 726

44.5 Contrôle de la sécrétion gastrique 729

44.6 Stockage, mélange et propulsion du contenu gastrique 731

44.7 Intestin grêle 735

44.8 Motilité de l'intestin grêle 739

44.9 Fonctions exocrines du pancréas 740

44.10 Absorption des produits de la digestion dans l'intestin grêle 747

44.11 Gros intestin 752

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Le rôle des dents et de la langue dans la mastication
- Les glandes salivaires et la salive
  - anatomie des glandes salivaires et composition de la salive
  - contrôle de la sécrétion salivaire
  - rôle de la salive dans la mastication et la préparation d'un bol alimentaire pour la déglutition et la digestion
- La déglutition
- La structure et la fonction de l'œsophage et des sphincters œsophagiens
- L'anatomie et la physiologie de l'estomac
  - digestion mécanique par l'estomac – formation de chyme
  - enzymes du suc gastrique
  - sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules oxyntiques des glandes gastriques
  - contrôle neural et hormonal de la motilité gastrique et de la sécrétion
  - vidange gastrique
  - pourquoi l'estomac ne se digère pas lui-même
- L'anatomie et la physiologie de l'intestin grêle
- La sécrétion de liquide et d'enzymes
  - la motilité de l'intestin grêle
  - l'absorption des produits de digestion par l'intestin grêle
  - les états de malabsorption
- Les fonctions exocrines du pancréas
  - la composition du suc pancréatique
  - le contrôle de la sécrétion pancréatique
- Le gros intestin
  - les fonctions du côlon
  - le rectum, l'anus et la défécation

44.1 Introduction

Comme indiqué dans le chapitre précédent, la fonction principale du système digestif est de convertir les aliments que nous mangeons en molécules simples qui peuvent être absorbées dans le sang et utilisées par les cellules du corps pour produire de l'énergie, ainsi que pour construire et réparer les tissus. Les structures qui effectuent ces tâches peuvent être divisées en celles qui forment le tube digestif lui-même (le tube qui va de la bouche à l'anus) et les organes accessoires qui contribuent à la digestion mécanique (dents et langue) ou à la digestion chimique par la sécrétion de divers liquides et enzymes (glandes salivaires, foie et pancréas exocrine). Ce chapitre fournira une explication détaillée des rôles joués par les différentes parties du système gastro-intestinal dans les processus d'ingestion, de digestion (tant mécanique que chimique), d'absorption et d'élimination des résidus indigestibles (**défécation**). Il inclura également une discussion sur les mécanismes nerveux et hormonaux complexes qui contrôlent la motilité et l'activité sécrétoire.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

44.2 Prise de nourriture, mastication et sécrétion salivaire

Les aliments sont ingérés par la bouche (également appelée cavité buccale ou orale), la seule partie du tractus gastro-intestinal présentant un squelette osseux. La bouche est formée par les joues (qui se terminent antérieurement par les lèvres), les palais dur et mou et la langue. Ici, la nourriture est cassée en petits morceaux par le processus de mastication et est mélangée à la salive qui ramollit et lubrifie la masse alimentaire. À mesure que les aliments se déplacent tout autour de la bouche, les papilles gustatives de la langue et du palais sont stimulées et des odeurs se dégagent des aliments. La présence d'aliments dans la bouche et les stimuli sensoriels du goût et de l'odorat jouent un rôle dans la stimulation de la sécrétion gastrique (voir paragraphe 44.5).

La bouche est divisée en deux régions, le **vestibule** et la **cavité buccale**. Le vestibule est la région située entre les dents, les lèvres et les joues. La cavité buccale est l'espace qui s'étend des dents et des gencives jusqu'à l'ouverture entre la bouche et l'oropharynx (l'arrière bouche). L'épithélium stratifié a typiquement une épaisseur de 15 à 20 couches de cellules et sa structure est adaptée pour résister aux forces de friction générées lors de la mastication.

Le palais, qui sépare la cavité buccale de la cavité nasale, forme le toit de la bouche. Le palais dur est formé par les maxillaires (mâchoire supérieure) et les os palatins. Le voile du palais (aussi appelé vélum) est composé de muscles et de tissu conjonctif; il peut être relevé ou abaissé pour faciliter la déglutition, la succion et la parole. Un pli de tissu appelé la luette pend du palais mou devant l'oropharynx. Il joue un rôle dans la production de certains sons de la parole et se déplace également pour fermer le nasopharynx pendant la déglutition.

Plusieurs petites masses de tissu lymphoïde se trouvent dans la cavité buccale. Les plus importantes sont les amygdales palatines situées au fond de la bouche. Des amygdales plus petites sont situées à la base de la langue (les amygdales linguales) et dans le toit du nasopharynx, en arrière de la cavité nasale (les amygdales pharyngées ou les végétations adénoïdes). Les amygdales font partie du tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT – voir chapitre 26) et jouent un rôle dans la réponse immunitaire aux agents pathogènes de la cavité buccale.

Les dents

Un enfant a 20 dents temporaires (de lait ou primaires), qui sortent normalement entre 6 et 30 mois. Les incisives sortent généralement en premier, suivies des premières molaires, des canines et enfin des deuxièmes molaires. Cet ensemble n'a pas de prémolaires. Entre l'âge de 6 et 15 ans environ, les dents temporaires sont progressivement remplacées par 32 dents permanentes (adultes ou secondaires) – 8 incisives, 4 canines, 8 prémolaires et 12 molaires, comme illustré à la figure 44.1a. Les dents sont insérées dans les alvéoles des crêtes alvéolaires de la mandibule et du maxillaire. Chez l'adulte, la mandibule et le maxillaire possèdent chacun 4 incisives, 2 canines, 4 prémolaires et 6 molaires. Les incisives et les canines sont les dents coupantes, tandis que les prémolaires et les molaires ont de larges surfaces plates pour broyer ou mâcher des aliments.

Les dents ont des formes différentes mais elles partagent une structure de base similaire (figure 44.1b). La couronne est la partie de la dent qui dépasse de la **gencive**, tandis que la racine est incrustée dans l'os de la mandibule ou du maxillaire. Au centre de la dent se trouve la cavité pulpaire, qui contient les vaisseaux sanguins, les lymphatiques et les nerfs, entourée de dentine dure.

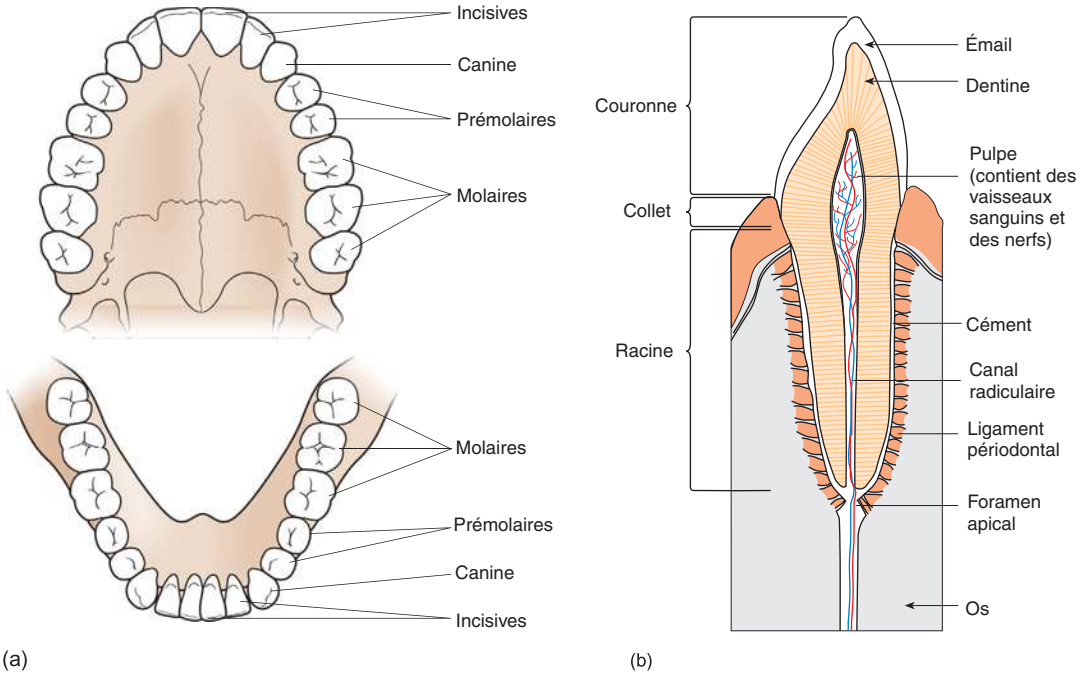


Figure 44.1 Dispositions des dents dans le maxillaire et la mandibule d'un adulte (a) et coupe longitudinale à travers une canine pour montrer sa structure interne et son agencement dans la mâchoire. (Adapté des fig. 4.4.9 et 6.4.10 de P.C.B. McKinnon, J.F. Morris (2005) *Oxford textbook of functional anatomy*, Vol. 3. Oxford University Press, Oxford. Avec l'autorisation de Oxford University Press.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

À l'extérieur de la dentine de la couronne se trouve une couche d'émail encore plus dur et translucide. La racine de la dent est entourée d'un ciment plus mou qui la fixe dans son alvéole. Le ligament parodontal maintient la dent en place tout en permettant un peu de mouvement lors de la mastication. Les vaisseaux sanguins et les nerfs entrent dans la dent par une petite ouverture à la pointe de chaque racine. Les branches des nerfs maxillaires alimentent les dents supérieures, tandis que les dents inférieures sont innervées par des branches des nerfs mandibulaires, qui proviennent toutes deux du nerf trijumeau (V^{e} paire de nerfs crâniens).

La langue

La langue est constituée d'un muscle squelettique (volontaire) et occupe le plancher de la bouche. Sa surface supérieure est recouverte d'un épithélium squameux stratifié kératinisé, tandis que sa face inférieure est recouverte d'une fine membrane muqueuse non kératinisée. Les papilles gustatives se trouvent sur la pointe et la surface dorsale de la langue (voir chapitre 17). Les glandes linguales (également appelées glandes d'Ebner), situées dans la région des papilles caliciformes (ou circumvallées), sécrètent un liquide séreux qui joue un rôle important dans la sensation gustative en humidifiant les papilles gustatives. Ce liquide contient également une enzyme digérant les graisses, la lipase linguale.

La surface supérieure (ou dorsum) de la langue est divisée en deux régions principales par une dépression en forme de V appelée sulcus terminal : une région antérieure (palatine) et une région postérieure (pharyngée). La langue s'insère dans l'os hyoïde et est fixée au plancher antérieur de la bouche, derrière les incisives inférieures, par un repli de sa membrane muqueuse appelé le **frein**, facilement visible en soulevant la langue. Parfois, le frein est très court et interfère avec la capacité de la langue de faciliter la parole. Dans de tels cas, le frein peut être coupé pour libérer la langue. Outre son rôle dans la parole, la langue est nécessaire à la mastication, à la déglutition et à la perception du goût. La figure 44.2 illustre le dessous de la langue. La figure 17.5 montre l'emplacement des papilles gustatives sur le dos de la langue.

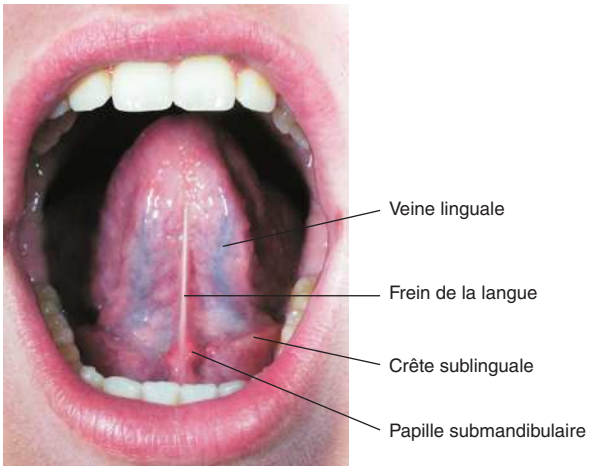


Figure 44.2 Le dessous de la langue montre la crête sublinguale et la papille sous-maxillaire où les canaux sécréteurs des glandes sublinguale et sous-maxillaire s'ouvrent dans la bouche.

Mastication

Lors de la mastication, une force de compression pouvant atteindre 50 à 80 kg peut être générée sur les molaires, valeur largement supérieure aux forces généralement nécessaires pour un régime alimentaire normal. En plus des dents, la langue et les joues jouent également un rôle important dans le processus de mastication : leurs mouvements aident à maintenir la nourriture dans la bonne position, tandis que les récepteurs sensoriels situés sur la langue fournissent des informations sur l'état de préparation de la nourriture à avaler.

Sécrétion salivaire

Environ 1 500 ml de salive sont produits chaque jour par les glandes salivaires. La salive remplit plusieurs fonctions importantes. Elle lubrifie les aliments pour faciliter leur déglutition, facilite la parole et contient une enzyme, l'**α-amylase** salivaire, qui initie le processus de digestion de l'amidon. La salive dissout certaines substances dans les aliments et les met à la disposition des cellules gustatives. Elle contient également des IgA et une enzyme appelée lysozyme, qui agit sur les parois cellulaires de certaines bactéries pour provoquer leur lyse et leur mort. Les actions bactériostatiques de la salive contribuent de manière significative au confort buccal et réduisent le risque d'infection dans la bouche, en particulier après une chirurgie buccale ou dentaire. Les personnes dépourvues de glandes salivaires fonctionnelles ou chez lesquelles la sécrétion salivaire a été inhibée par l'irradiation ou des médicaments tels que les antidépresseurs tricycliques présentent une prédisposition aux caries dentaires et aux infections de la muqueuse buccale et présentent souvent une diminution de la sensation gustative. Cette affection est appelée **xérostomie**.

Il existe trois paires principales de glandes salivaires : les glandes parotides, sous-maxillaires et sublinguales. Leurs emplacements sont illustrés dans la figure 43.1. D'autres glandes plus petites existent à la surface du palais, de la langue et à l'intérieur des lèvres, bien qu'elles ne semblent pas être sous contrôle nerveux. Chaque glande est constituée d'un certain nombre de lobules entourés d'une capsule fibreuse. Chaque lobule ou acinus est constitué d'amas de cellules (cellules acineuses) qui sont drainés par des canaux qui se rejoignent pour former des canaux plus grands menant à la bouche. Chaque acinus est constitué de cellules séreuses et de cellules muqueuses dont le nombre relatif varie d'une glande à l'autre. Dans les glandes parotides et sous-maxillaires, les cellules séreuses sont beaucoup plus nombreuses que les cellules muqueuses, tandis que dans la glande sublinguale, la proportion de cellules muqueuses est beaucoup plus élevée. Les prolongements fins des cellules myoépithéliales s'étendent sur la surface externe des acini. Les corps cellulaires eux-mêmes reposent sur la membrane basale sous les cellules sécrétoires et la lame basale. (Voir la figure 4.12 pour une description des principales caractéristiques des épithéliums.) Des cellules myoépithéliales sont également présentes dans les épithéliums qui tapissent les canaux intercalaires.

Les principales glandes salivaires reçoivent une innervation sympathique et parasympathique. Les fibres sympathiques noradrénergiques du ganglion cervical supérieur sont distribuées dans les vaisseaux sanguins et les cellules acineuses. Les fibres

parasympathiques préganglionnaires arrivent par les nerfs facial et glossopharyngien et font synapse avec des neurones postganglionnaires proches des glandes salivaires. Les cellules sécrétoires et les cellules des canaux reçoivent toutes deux des fibres parasympathiques postganglionnaires.

Les **glandes parotides** sont situées à l'angle de la mâchoire, à l'arrière de la mandibule et en dessous de l'oreille. Les canaux principaux des glandes parotides s'ouvrent dans la bouche en face des deuxièmes molaires de chaque côté. Elles sont les plus grandes des glandes salivaires et produisent une sécrétion entièrement séreuse, un liquide aqueux dépourvu de mucus. La salive des glandes parotides représente environ 25 % de la production totale des glandes salivaires. Elle contient de l'α-amylase et une petite quantité d'IgA.

Les **glandes sous-maxillaires** sont situées sous la mandibule de la mâchoire inférieure et libèrent leurs sécrétions via les papilles sous-maxillaires, ce qui est clairement illustré à la figure 44.2. Les glandes sous-maxillaires sécrètent des mucoprotéines, comme des cellules produisant un liquide séreux. Leur sécrétion est donc plus visqueuse que celle des glandes parotides. Au total, les glandes sous-maxillaires sécrètent environ 70 % de la production quotidienne de salive.

Les **glandes sublinguales** se trouvent dans le plancher de la bouche en dessous de la langue et libèrent leur sécrétion par une rangée de petits canaux le long de la crête sublinguale. Elles contribuent à peu près aux 5 % restants de la production salivaire totale, produisant une sécrétion riche en mucoprotéines et donnant à la salive son caractère un peu collant.

Mécanisme de la sécrétion salivaire

La figure 44.3 illustre les mouvements des ions qui se produisent lors de la formation de la salive en deux étapes. Un liquide isotonique (sécrétion primaire) est formé par les cellules acineuses à la suite du transport actif d'électrolytes suivi du mouvement passif d'eau. Comme dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé, une pompe à sodium dans la membrane basolatérale établit un gradient de sodium qui est ensuite exploité pour permettre le transport actif secondaire d'ions sodium, potassium et chlorure dans les cellules sécrétrices via des cotransporteurs appelés NKCC1 (il s'agit de l'un des deux types de cotransporteur Na-K-Cl ; l'autre, NKCC2, se trouve dans la branche ascendante de l'anse de Henlé – voir paragraphe 39.6). Les ions chlorure sont sécrétés dans la lumière centrale de l'acinus par les canaux chlorures. Pour maintenir l'osmolalité, l'eau suit via des canaux d'aquaporine 5. Les ions sodium et potassium entrent dans la lumière centrale par une voie paracellulaire accompagnée de molécules d'eau supplémentaires. Le mécanisme de transport du bicarbonate n'est toujours pas clair. Les concentrations en ions sodium, chlorure et bicarbonate dans la sécrétion primaire ressemblent à celles du plasma. La modification secondaire de ce liquide se produit alors par le biais de processus de transport des ions se produisant dans les cellules épithéliales qui tapissent les canaux, qui absorbent le sodium et le chlorure et sécrètent le potassium et le bicarbonate lorsque la salive les traverse. Comme ces mouvements ioniques ultérieurs se produisent sans mouvement d'eau simultané, la sécrétion finale est hypotonique vis-à-vis du plasma.

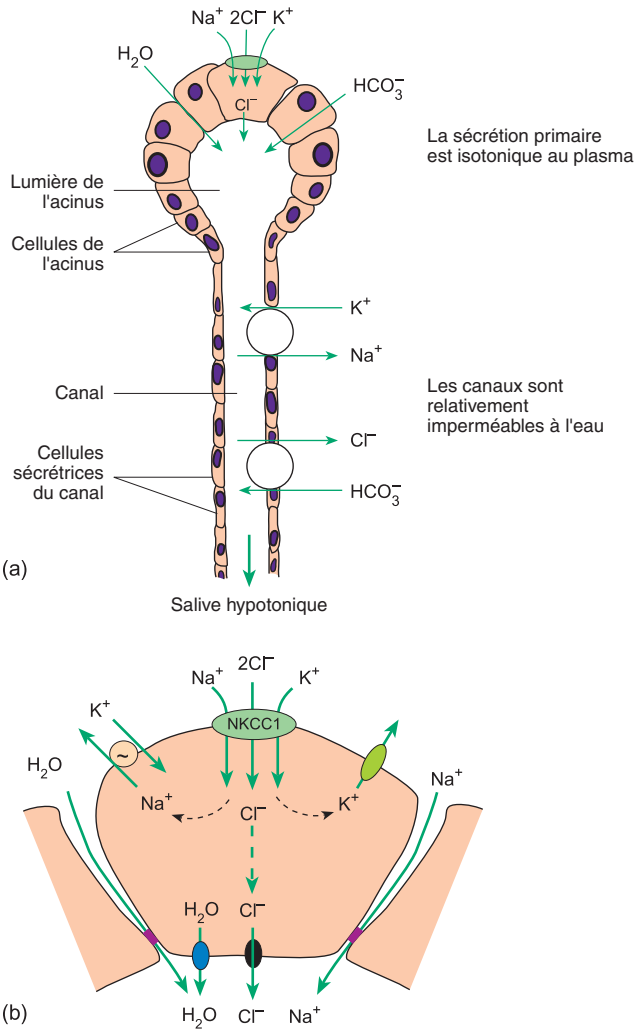


Figure 44.3 (a) Transport d'eau et d'électrolytes conduisant à la formation de salive par les cellules acineuses et canalaires de la glande salivaire. La sécrétion primaire des cellules acineuses est ensuite modifiée au fur et à mesure que le liquide passe dans les canaux avec échange d'ions potassium et bicarbonate contre du sodium et du chlorure. (b) Schéma simplifié montrant les principaux mouvements d'électrolytes lors de l'élaboration de la sécrétion primaire. Le chlorure est transporté dans les cellules acineuses par le cotransporteur NKCC1 avec les ions sodium et potassium. Les ions chlorure quittent les cellules par les canaux chlorures situés sur la surface apicale, tandis que le sodium est pompé à travers la surface basolatérale par la Na^+, K^+-ATPase (la pompe à sodium) et que le potassium sort par les canaux basolatéraux. Il en résulte un potentiel négatif dans la lumière du canal qui attire les ions sodium via la voie paracellulaire. L'eau suit par les canaux d'aquaporine 5 dans la membrane apicale et par mouvement paracellulaire.

La teneur finale en électrolytes de la salive dépend de la vitesse à laquelle elle est sécrétée et s'écoule le long des canaux salivaires. Lorsque le taux de sécrétion est faible, il y a suffisamment de temps pour modifier la sécrétion primaire dans le canal. Au fur et à mesure que le débit augmente, il y a moins de temps pour la réabsorption des électrolytes. Par conséquent, la concentration salivaire en sodium, en bicarbonate et en chlorure augmente, tandis

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

que la concentration en potassium diminue légèrement (figure 44.4). L'augmentation de la concentration de bicarbonate quand les taux de sécrétion sont plus élevés est associée à une augmentation du pH de la salive de 6,2 à 7,4.

Contrôle de la sécrétion salivaire

Le débit de sécrétion salivaire est contrôlé principalement par des réflexes relayés par le système nerveux autonome. Le débit de sécrétion salivaire de repos est d'environ 0,5 ml.min^{-1}, mais lors d'une stimulation maximale par des substances sapides, le débit de sécrétion peut augmenter à 7 ml.min^{-1}.

La voie réflexe responsable de la stimulation de la sécrétion salivaire en réponse à la nourriture est illustrée à la figure 44.5. Les récepteurs sensoriels de la bouche, du pharynx et de la zone olfactive transmettent des informations sur la présence de nourriture dans la bouche, son goût et son odeur aux noyaux salivaires qui se trouvent dans le bulbe rachidien. Le bulbe rachidien reçoit également des impulsions à la fois facilitatrices et inhibitrices de la zone hypothalamique de l'appétit et des régions du cortex cérébral concernées par la perception du goût et de l'odorat. La plupart des réponses salivaires sont relayées par des fibres efférentes parasympathiques provenant des noyaux salivaires.

La stimulation parasympathique favorise une sécrétion abondante de salive aqueuse riche en amylase et en mucines. Les

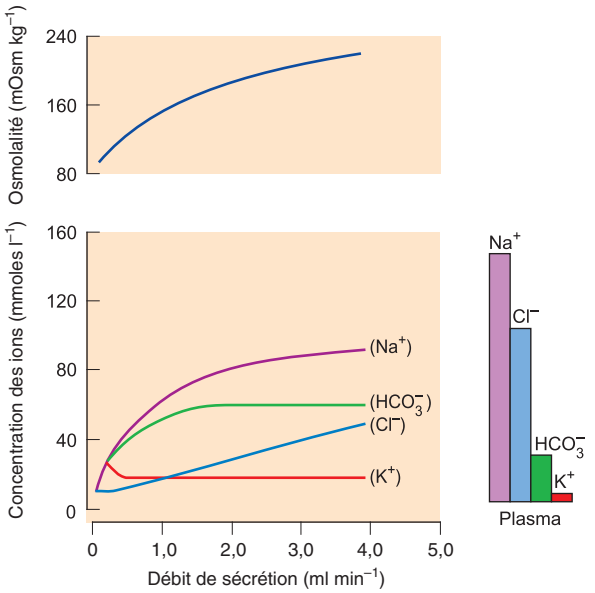


Figure 44.4 Variation de la composition ionique et de l'osmolalité de la salive avec le débit. La composition du plasma est indiquée dans le diagramme situé à droite aux fins de comparaison. Noter que la salive est hypotonique vis-à-vis du plasma. (Adapté de J.H. Thaysen et al. (1954) *Am J Physiol* 178, 155–9.)

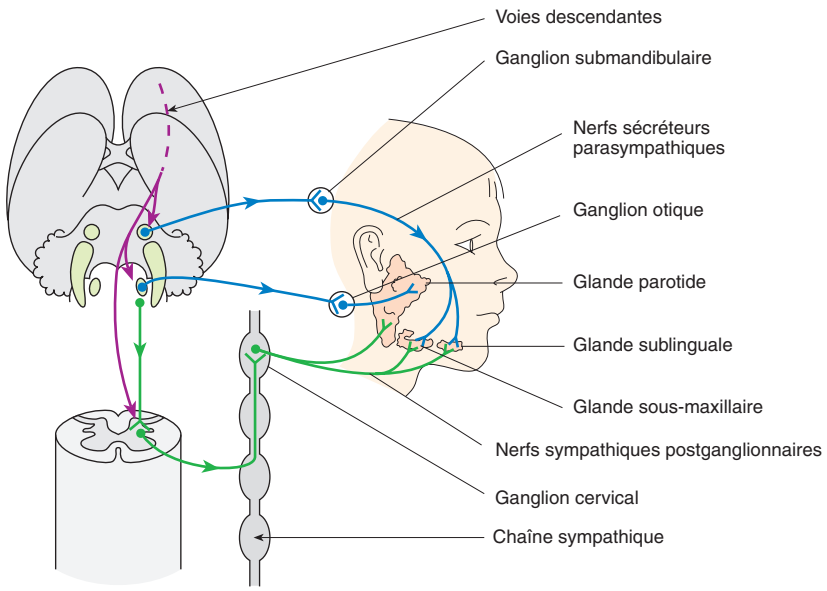


Figure 44.5 Voies sécrétoires responsables du réflexe salivaire. La salivation est initiée par une variété de stimuli incluant la vue et la pensée de la nourriture ainsi que par la présence de nourriture dans la bouche. Les récepteurs du goût dans la bouche (principalement sur la langue) signalent la présence de nourriture via la corde du tympan et le nerf glossopharyngiens jusqu'au noyau du tractus solitaire (NTS) dans le bulbe rachidien. Les neurones du NTS activent des neurones sécrétoires dans les noyaux efférents des glandes salivaires, qui déclenchent les réponses sécrétoires des glandes salivaires via les fibres parasympathiques du nerf facial (VII^e nerf crânien) et du nerf glossopharyngien (IX^e nerf crânien) (en bleu). Les glandes sous-maxillaires et sublinguales sont innervées par le nerf facial et les glandes parotides par le nerf glossopharyngien. Les fibres sympathiques (vertes) atteignent les glandes salivaires avec les vaisseaux sanguins. (Adapté de la figure 7.7 de P.C.B. McKinnon, J.F. Morris (2005) *Oxford textbook of functional anatomy*, Vol. 3. Oxford University Press, Oxford.)

caractéristiques de transport de l'épithélium canalaire sont également modifiées de sorte que la sécrétion de bicarbonate est stimulée tandis que la réabsorption de sodium et la sécrétion de potassium sont inhibées. Ces changements sont relayés par les récepteurs muscariniques et inhibés par l'atropine (voir chapitre 11).

La réponse à la stimulation parasympathique comprend également une augmentation significative du flux sanguin vers les glandes salivaires. Cet effet n'est pas sensible à l'atropine. On pense que plusieurs mécanismes contribuent à l'augmentation du débit sanguin. Il s'agit notamment de la libération du polypeptide intestinal vasoactif (VIP) par les terminaisons nerveuses parasympathiques et de la libération de l'enzyme protéolytique kallikréine dans le liquide interstitiel par les cellules acinaires elles-mêmes. La kallikréine, à son tour, favorise la production d'un puissant vasodilatateur, la **bradykinine**, à partir de l'α_2-globuline plasmatique.

La réponse des glandes salivaires à la stimulation sympathique est variable. Les fibres sympathiques stimulent les cellules sécrétoires et augmentent la sécrétion d'amylase. En même temps, cependant, le flux sanguin vers les glandes est généralement réduit par vasoconstriction et le résultat net est une baisse du taux de sécrétion salivaire. En effet, la sécheresse de la bouche est caractéristique de la réponse sympathique à la peur et au stress. Un résumé des facteurs qui contrôlent la sécrétion salivaire est présenté à la figure 44.6.

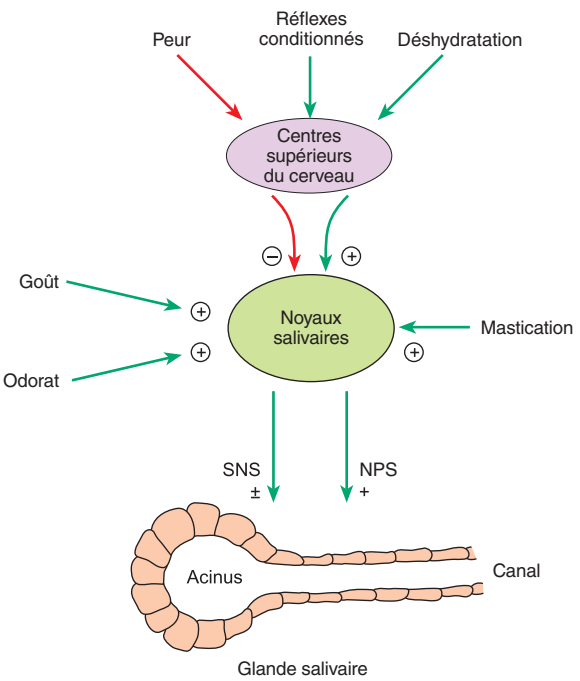


Figure 44.6 Principaux facteurs influençant la sécrétion de salive. La stimulation des nerfs parasympathiques (NPS) entraîne une production abondante de salive liquide, tandis que la stimulation des nerfs sympathiques (SNS) entraîne la production de salive épaisse et visqueuse.

Actions digestives de la salive

L'enzyme digestive amylase salivaire est stockée dans des **granules de zymogène** dans les cellules acineuses séreuses. Une fois sécrétée, elle est capable de dégrader les polysaccharides complexes tels que l'amidon et le glycogène en maltose, maltotriose et dextrines, travaillant de manière optimale à pH 6,9. Bien que la nourriture ne reste dans la bouche que peu de temps et que le contenu de l'estomac soit très acide, on pense que l'amylase salivaire continue de fonctionner dans le bol alimentaire pendant un certain temps après l'entrée des aliments dans l'estomac. Elle n'est probablement inactivée qu'après mélange complet du contenu du bol avec le suc gastrique. La salive contient également une lipase qui joue un rôle important dans la digestion des graisses dans l'estomac, comme nous le verrons plus loin dans ce chapitre.

Déglutition

Une fois la mastication terminée et le bol alimentaire lubrifié formé, il est avalé. De la bouche, les aliments passent dans l'oropharynx, puis dans le laryngopharynx, qui sont tous deux des voies de passage habituelles pour les aliments, les liquides et l'air.

La première phase (orale) de la déglutition est volontaire, mais les étapes pharyngée et œsophagienne suivantes du processus sont sous contrôle réflexe autonome (involontaire). Les neurones du bulbe rachidien et du pont interviennent dans la phase involontaire de la déglutition. Pendant la phase orale volontaire, le bout de la langue est placé contre le palais dur et la langue est ensuite contractée pour forcer le bol alimentaire dans l'oropharynx (la partie du pharynx située immédiatement derrière la bouche). Le pharynx est richement doté en mécanorécepteurs, et lorsque la nourriture stimule ces récepteurs, une séquence complexe d'événements est initiée, ce qui entraîne l'achèvement du processus de déglutition. Les principaux événements du réflexe de déglutition sont illustrés à la figure 44.7.

Les informations provenant des mécanorécepteurs passent par des afférences dans le nerf glossopharyngien (IX^e paire de nerfs crâniens) aux noyaux sensoriels du tronc cérébral. Elles se propagent également via les interneurones jusqu'au noyau moteur ambigu dans le bulbe. Les influx moteurs partent des noyaux moteurs du tronc cérébral (voir figure 10.12) vers les muscles du pharynx, du palais et de l'œsophage supérieur via les nerfs glossopharyngien et vague. Les lésions de la région du cerveau qui contrôle la déglutition ou des nerfs du glossopharynx et du vague véhiculant les influx efférents entraînent des difficultés à avaler (**dysphagie**).

La réponse efférente commence par la contraction du muscle constricteur supérieur, qui soulève le voile du palais vers la paroi pharyngienne postérieure pour empêcher les aliments de pénétrer dans le nasopharynx. Elle déclenche également une onde de contraction péristaltique qui propulse le bol dans l'œsophage par le sphincter œsophagien supérieur relâché. Le larynx est relevé de sorte que l'épiglotte recouvre l'ouverture du nasopharynx dans la trachée, tandis que l'ouverture de l'œsophage est bien dilatée. En même temps, la respiration est inhibée (**apnée de déglutition**). De cette façon, les aliments ne peuvent pas pénétrer dans les voies respiratoires. Dans la phase finale de déglutition, la phase

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

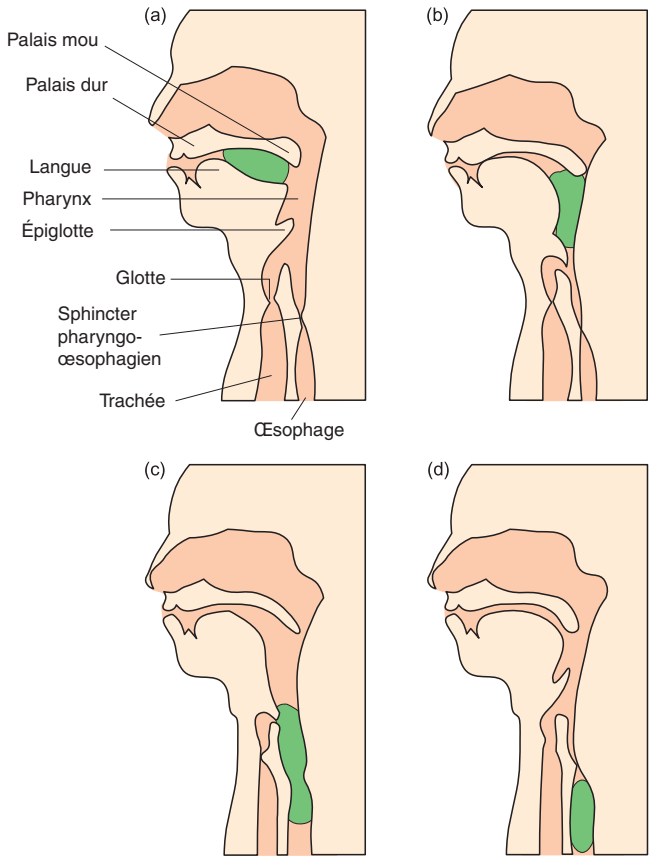


Figure 44.7 Événements survenant lors de la déglutition lorsqu'un bol alimentaire (en vert) va de la bouche à l'œsophage. Lorsque le bol passe à l'arrière de la gorge (b), l'épiglotte est déplacée vers le bas pour obstruer les voies respiratoires (c). (Redessiné à partir de la fig. 25B-1 de L.K. Knobel (1976) In : *Physiology*, 4th ed., Ed. E.E. Selkurt, Little Brown and Co., Boston.)

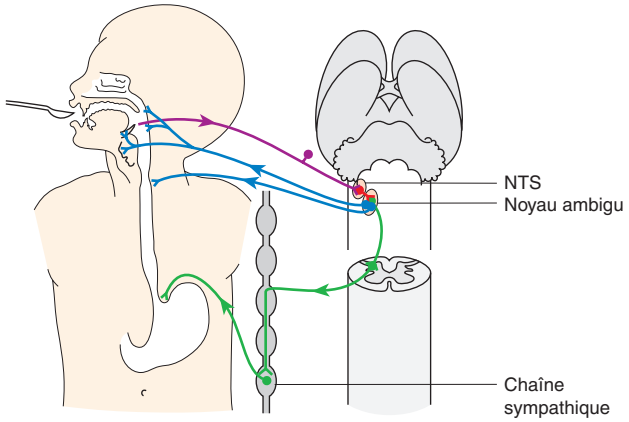


Figure 44.8 Voies impliquées dans le réflexe de déglutition. Les terminaisons sensorielles au fond de la gorge signalent la présence d'un bol alimentaire au noyau du tractus solitaire (NTS), qui active des motoneurones du noyau ambigu. Ceux-ci contrôlent des muscles qui soulèvent le palais mou et le larynx pour fermer l'épiglotte. Le tonus du sphincter œsophagien supérieur est inhibé et une onde de contraction péristaltique passe le long de l'œsophage, déplaçant ainsi le bolus vers l'estomac. (Adapté de la fig. 7.8 de P.C.B. McKinnon et J.F. Morris (2005) *Oxford textbook of functional anatomy*, Vol. 3. Oxford University Press, Oxford.)

œsophagienne, la vague de contraction péristaltique initiée dans le pharynx se poursuit le long de l'œsophage. L'onde de contraction dure de 7 à 10 secondes et est généralement suffisante pour propulser le bolus vers l'estomac. Dans le cas contraire, la distension de l'œsophage qui en résulte déclenche un réflexe vago-vagal qui déclenche une onde péristaltique secondaire.

La sous-muqueuse œsophagienne contient des glandes qui sécrètent du mucus en réponse à la pression exercée par un bol alimentaire. Ce mucus aide à lubrifier l'œsophage et facilite le transport des aliments. L'arc réflexe qui provoque l'acte de déglutition est illustré à la figure 44.8.

Le temps nécessaire à la nourriture pour descendre dans l'œsophage dépend de la consistance de l'aliment et de la position du corps. Les liquides ne prennent que 1 à 2 secondes pour atteindre l'estomac, mais les aliments solides peuvent prendre beaucoup plus de temps. Le processus est normalement facilité par la gravité. À la jonction entre l'œsophage et l'estomac, on observe un léger épaississement du muscle lisse circulaire du tractus gastro-intestinal appelé sphincter œsophagien inférieur (aussi appelé sphincter gastro-œsophagien ou cardia). Ce sphincter agit comme une valve et reste fermé lorsque les aliments ne sont pas avalés, empêchant ainsi la régurgitation des aliments et des sucs gastriques dans l'œsophage.

Juste avant que l'onde péristaltique (et la nourriture) n'atteigne l'extrémité de l'œsophage, le sphincter œsophagien inférieur se détend pour permettre l'entrée du bolus dans l'estomac. Une fois que le bolus est entré dans l'estomac, le sphincter se referme.

Un reflux gastro-œsophagien du contenu acide de l'estomac peut survenir dans certaines conditions. Si le sphincter œsophagien inférieur reste relâché pendant de longues périodes ou si la pression abdominale dépasse celle du thorax, le contenu acide de l'estomac peut pénétrer dans l'œsophage (reflux). Un reflux prolongé ou excessif peut provoquer une inflammation de l'œsophage qui provoque des brûlures et des douleurs rétrosternales dans la région située entre l'épigastre et la gorge (brûlures d'estomac). Les symptômes sont souvent exacerbés par la grossesse, le fait de se pencher, de s'allonger, ou après un repas copieux, dans toutes les situations où la pression intra-abdominale est élevée. De nombreuses personnes âgées atteintes de reflux gastro-œsophagien (RGO) présentent une **hernie hiatale**, c'est-à-dire que la région proximale de l'estomac fait hernie à travers l'ouverture du diaphragme par laquelle l'œsophage passe dans la cavité thoracique (le hiatus œsophagien). La figure 44.9 illustre les deux principales formes de cette affection, la hernie par glissement et la hernie par roulement (ou hernie para-œsophagienne). Dans la hernie par glissement, le type le plus courant, la jonction gastro-œsophagienne glisse à travers le hiatus œsophagien (ouverture) dans le diaphragme. Dans la hernie par roulement, le sphincter reste sous le diaphragme, mais une partie de l'estomac s'enroule à travers le hiatus pour se coucher le long de l'œsophage. Les traitements du RGO comprennent des conseils sur le mode de vie, des antiacides comme le bicarbonate de sodium, le carbonate de calcium, le magnésium et les sels d'aluminium (qui neutralisent le chyme acide), et des médicaments comme la ranitidine et l'oméprazole qui inhibent la sécrétion d'acide gastrique.

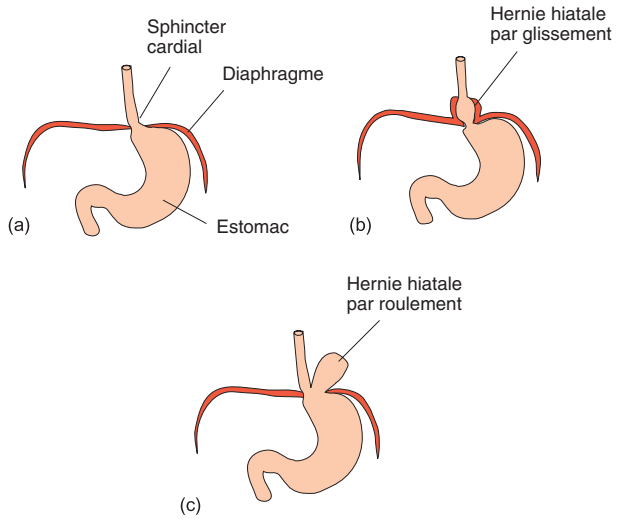


Figure 44.9 Schémas d'une hernie hiatale par glissement (b) et d'une hernie hiatale par roulement (c) par rapport à la disposition normale du diaphragme et du sphincter cardial (a).

Résumé

Dans la bouche, la nourriture est mélangée à la salive sécrétée par les glandes salivaires parotides, sous-maxillaires et sublinguales. La salive contient du mucus, qui aide à lubrifier les aliments, et une α-amylase qui déclenche la dégradation des glucides. La salive sécrétée par les cellules acineuses salivaires subit des modifications au fur et à mesure qu'elle circule le long des canaux salivaires, de sorte que sa composition finale dépend de son débit.

La sécrétion salivaire est contrôlée par des réflexes autonomes. La stimulation parasympathique favorise une sécrétion abondante de salive aqueuse riche en amylase et en mucus, tandis que la stimulation sympathique favorise la production d'amylase mais réduit la circulation sanguine vers les glandes. L'effet global de la stimulation sympathique est généralement une réduction du débit de sécrétion salivaire.

La déglutition se fait en trois phases. La première phase orale est volontaire, mais les phases suivantes sont sous contrôle autonome réflexe. Au fur et à mesure de la déglutition, une onde de péristaltisme s'amorce qui propulse le bol alimentaire à travers le sphincter œsophagien supérieur dans l'œsophage. Cette onde de contraction se poursuit pendant plusieurs secondes et fait descendre le bol vers le sphincter œsophagien inférieur, qui se détend pour permettre l'entrée des aliments dans l'estomac. Le sphincter œsophagien inférieur reste normalement fermé pour empêcher le reflux du contenu gastrique acide dans l'œsophage.

44.3 Estomac

Sous l'œsophage, le tube digestif se dilate pour former l'estomac, qui se trouve dans le côté gauche de la cavité abdominale supérieure. Les fonctions de l'estomac comprennent :

- le stockage temporaire des aliments ;
- la dégradation mécanique des aliments en petites particules ;
- la digestion chimique des protéines en polypeptides par les pepsines ;
- le passage contrôlé des aliments transformés (chyme) dans l'intestin grêle ;
- la sécrétion du facteur intrinsèque, essentiel à l'absorption de la vitamine B_{12} ;
- la sécrétion d'une barrière de mucus qui protège contre l'autodigestion.

L'estomac est en continuité avec l'œsophage au niveau du sphincter œsophagien inférieur (cardia) et avec le duodénum au niveau du sphincter pylorique. Sa position par rapport aux autres organes abdominaux est illustrée dans la figure 43.1. Il mesure environ 25 cm de long et est en forme de J, bien que sa taille et sa forme exactes varient d'un individu à l'autre et selon son degré de plénitude. Lorsque l'estomac est vide, il a un volume d'environ 50 ml et sa muqueuse et sa sous-muqueuse forment de grands plis longitudinaux (**rides**) qui s'aplatissent lorsque l'estomac se remplit de nourriture. Cette organisation est similaire à celle observée dans la vessie (voir chapitre 39). Lorsqu'il est complètement distendu, l'estomac de l'adulte a généralement un volume d'environ 4 litres.

Les principales régions de l'estomac sont illustrées à la figure 44.10. La région cardiale entoure le cardia, par lequel les aliments entrent dans l'estomac. La partie de l'estomac qui s'étend au-dessus de l'orifice cardial s'appelle le **fundus**, tandis que la partie médiane s'appelle le **corps**. Celui-ci est en continuité avec la région pylorique en forme d'entonnoir. La partie supérieure la plus large de la région pylorique est l'**antre**, qui se rétrécit pour former le canal pylorique se terminant dans le **pylore** lui-même. La partie convexe de l'estomac est appelée la grande courbure, tandis que la partie concave est la petite courbure.

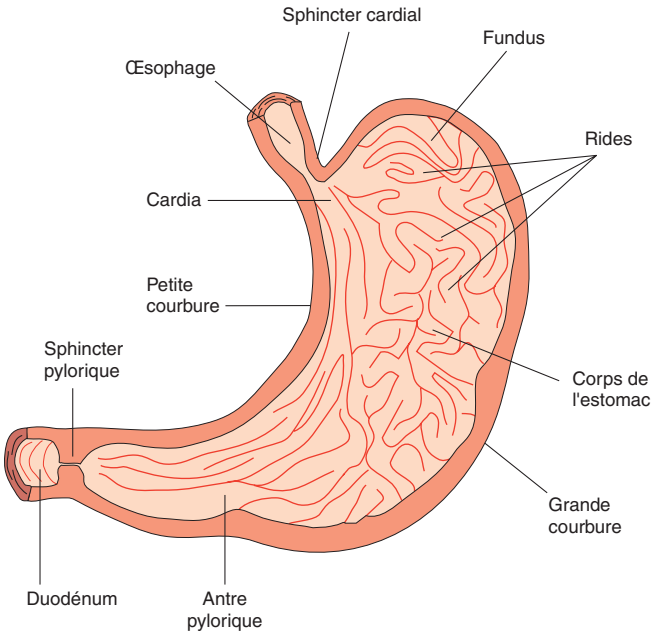


Figure 44.10 Coupe longitudinale de l'estomac montrant les principales régions anatomiques.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Le fundus et le corps de l'estomac servent de réservoir temporaire pour la nourriture. Comme indiqué ci-dessus, ils peuvent s'adapter à de fortes augmentations de volume sans modification sensible de la pression intragastrique car le muscle lisse de ces zones se détend en réponse à la présence d'aliments et les replis s'aplatissent. Ce réflexe est relayé, au moins en partie, par des fibres afférentes et efférentes situées dans le nerf vague qui provoquent une inhibition du tonus musculaire. L'activité contractile du fundus et du corps est relativement faible, de sorte que la nourriture y reste en grande partie intacte pendant des périodes assez longues (jusqu'à 4 ou 5 heures). En revanche, des contractions vigoureuses ont lieu dans la région antrale, où la nourriture est dégradée en particules plus petites et mélangée au suc gastrique pour former le **chyme**, la forme semi-liquide dans laquelle elle est transmise au duodénum.

Apport sanguin et innervation de l'estomac

Le sang artériel est fourni à l'estomac par les artères gastriques. Celles-ci proviennent de l'artère cœliaque gauche et des artères hépatiques et spléniques communes. Elles forment un plexus vasculaire à l'intérieur de la sous-muqueuse, d'où elles se ramifient largement pour doter la couche muqueuse d'un riche réseau vasculaire. Le drainage veineux se fait par les veines gastriques. Celles-ci se vident dans la veine porte, qui transporte le sang jusqu'au foie. Le flux sanguin vers la muqueuse gastrique augmente considérablement lorsque l'estomac sécrète du suc gastrique en réponse à un repas. Les lymphatiques de l'estomac reposent le long des artères et se drainent dans les ganglions lymphatiques autour des artères cœliaques.

L'estomac est richement innervé par des nerfs intrinsèques et extrinsèques (voir figures 43.5 à 43.7). Les neurones intrinsèques du système nerveux entérique innervent le muscle lisse gastrique et les cellules sécrétoires. Ils reçoivent également de nombreuses connexions synaptiques des nerfs extrinsèques. L'innervation extrinsèque comprend des fibres sympathiques du plexus cœliaque et des neurones vagaux parasympathiques. Les fibres afférentes sensibles à divers stimuli, dont la distension et la douleur, atteignent le tronc cérébral et la moelle épinière par l'intermédiaire du nerf vague et des nerfs sympathiques. Les neurones afférents primaires intrinsèques forment les bras afférents des arcs réflexes relayés par le système nerveux entérique (voir paragraphe 43.3).

Structure de la muqueuse gastrique

L'organisation de base de la paroi de l'estomac ressemble à celle illustrée à la figure 43.2. Cependant, en plus des couches musculaires longitudinales et circulaires, il existe une couche musculaire supplémentaire entre la muqueuse et la couche circulaire de la musculeuse externe, sur les côtés antérieur et postérieur de l'estomac. Les cellules musculaires lisses de cette couche sont orientées obliquement et jouent un rôle dans les mouvements de broyage et de mixage de l'estomac. La figure 44.11 illustre les trois couches de la musculaire externe se trouvant dans la paroi de l'estomac (à noter que la musculaire muqueuse est une couche distincte).

L'épaisseur de la couche musculaire lisse circulaire varie selon les parties de l'estomac. Elle est relativement mince dans le fond et le corps, mais plus épaisse dans la région antrale où l'activité contractile est la plus vigoureuse. L'épaississement se poursuit dans le pylore, où le muscle circulaire forme le sphincter pylorique qui contrôle la vidange gastrique.

L'épithélium de surface de la muqueuse gastrique est de type cylindrique simple, composé presque entièrement de cellules muqueuses (également appelées cellules fovéolaires), qui produisent un liquide alcalin protecteur contenant du mucus. Cette couche épithéliale est parsemée de millions de **fosses gastriques** profondes dans lesquelles les sécrétions des glandes gastriques se vident. Il y a environ 100 fosses gastriques par millimètre carré de muqueuse, occupant environ 50 % de sa surface

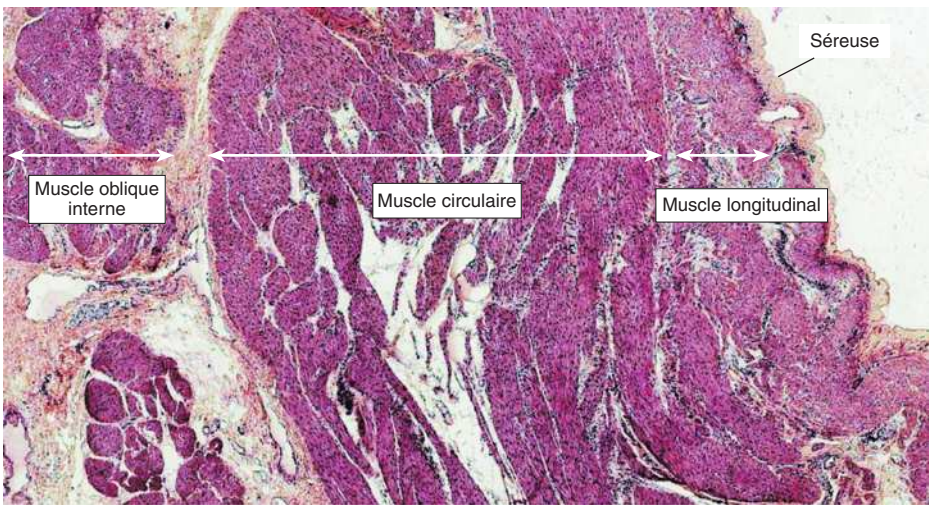


Figure 44.11 Coupe à travers une partie de la paroi de l'estomac montrant les couches musculaires circulaire et longitudinale de la musculeuse externe ainsi que la couche oblique interne.

totale. Les **glandes gastriques** elles-mêmes sont de simples structures tubulaires dont la composition cellulaire diffère selon la région de l'estomac. Une représentation schématique d'une glande gastrique, montrant l'emplacement des différentes cellules sécrétoires, est présentée à la figure 44.12.

Les glandes gastriques comprennent les types cellulaires suivants :

- les **cellules à mucus du collet**, qui sont situées à l'ouverture des glandes gastriques. Ces cellules sécrètent un mucus distinct de celui sécrété par les cellules épithéliales de surface. Leur rôle spécifique n'est pas clair ;
- les **cellules principales**, qui sont situées dans les régions basales des glandes gastriques. Ces cellules sécrètent des **pepsinogènes**, les formes inactives des enzymes protéolytiques appelées collectivement pepsine ;
- les **cellules pariétales** (aussi appelées **cellules oxyntiques**), qui sont des cellules relativement grandes dispersées parmi les cellules principales. Elles sécrètent de l'acide chlorhydrique et du **facteur intrinsèque** ;
- les **cellules entéro-endocrines** (cellules G), qui sécrètent l'hormone gastrine qui pénètre dans la circulation sanguine et affecte la motilité et les processus de sécrétion dans le tractus gastro-intestinal. La muqueuse gastrique sécrète deux autres hormones, la ghréline et la leptine, dont le rôle dans le contrôle de la prise alimentaire est abordé au chapitre 46.

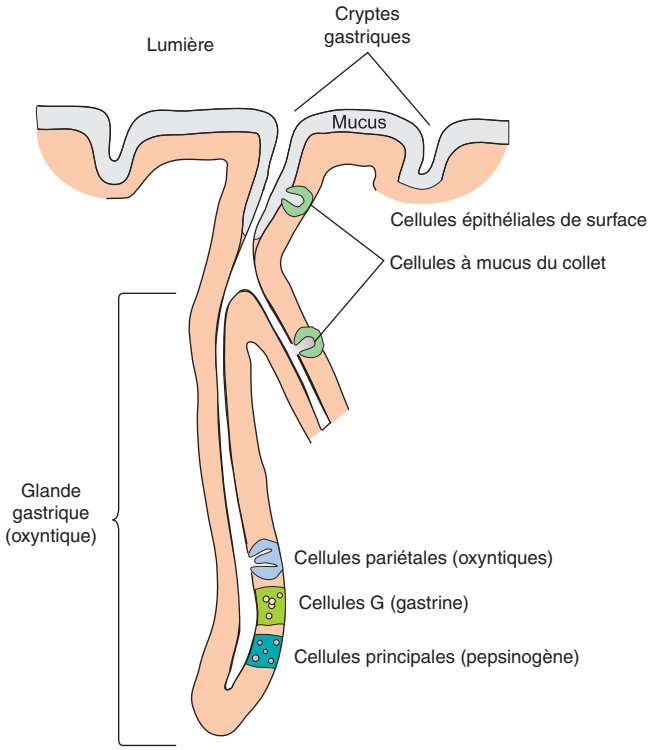


Figure 44.12 Une glande gastrique et les différents types de cellules sécrétoires. Les glandes gastriques sont de simples glandes tubulaires qui se déversent dans les fosses gastriques. Elles sécrètent du pepsinogène à partir des cellules principales, de l'acide des cellules pariétales (oxyntiques) et de la gastrine des cellules G entéro-endocrines.

Dans les glandes du fondus et du corps de l'estomac, les cellules principales et pariétales (oxyntiques) sont nombreuses. Dans les régions antrale et pylorique, les cellules pariétales sont beaucoup moins nombreuses, les sécrétions prédominantes étant le mucus, les pepsinogènes et la gastrine. Dans la région cardiale de l'estomac, les glandes gastriques sont presque entièrement constituées de cellules sécrétant du mucus. En raison de ces variations régionales dans la structure, les effets exacts de la gastrectomie partielle dépendront de la région qui est enlevée.

Résumé

L'estomac stocke les aliments et les mélange avec les sécrétions gastriques (acide, enzymes, mucus et facteur intrinsèque) pour produire du chyme. L'épithélium de surface de la muqueuse gastrique est composé presque entièrement de cellules qui sécrètent un liquide alcalin contenant du mucus qui le protège de la digestion. Les glandes gastriques contiennent des cellules à mucus, des cellules principales qui sécrètent des pepsinogènes, des cellules pariétales qui produisent de l'acide gastrique et un facteur intrinsèque, ainsi qu'une variété de cellules endocrines dont les cellules G qui sécrètent la gastrine.

44.4 Composition du suc gastrique

Le liquide sécrété par les glandes gastriques est appelé **suc gastrique**. Il contient des sels, de l'eau, de l'acide chlorhydrique (HCl), des pepsinogènes et un facteur intrinsèque. La composition exacte et le débit du suc gastrique sont déterminés par l'activité relative des différents types de cellules dans les glandes gastriques et varient en fonction du temps écoulé depuis l'ingestion des aliments. Entre 2 et 3 litres de suc gastrique sont sécrétés chaque jour chez l'adulte.

Des tests cliniques de la fonction sécrétoire gastrique, impliquant la collecte du suc gastrique au moyen d'une sonde gastrique, ont montré que, pendant le jeûne, il y a peu ou pas de sécrétion de suc gastrique et que l'estomac contient seulement environ 30 ml de liquide. Après l'ingestion d'un repas test (comme une fine bouillie), le pH du contenu de l'estomac augmente d'abord lorsque l'acide présent dans la lumière de l'estomac est neutralisé, puis diminue progressivement pendant environ 90 minutes, lorsque l'acide chlorhydrique est sécrété par les cellules pariétales (oxyntiques) des glandes gastriques. Le débit de tous les autres constituants du suc gastrique augmente également après un repas.

La composition électrolytique du suc gastrique dépend de son taux de sécrétion. Lorsque le taux de sécrétion augmente, la concentration en sodium diminue tandis que celle en ions hydrogène augmente. La concentration en ions potassium dans le suc gastrique est toujours supérieure à celle du plasma, de sorte que des vomissements prolongés peuvent conduire à une hypokaliémie (potassium plasmatique faible).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Formation d'acide dans l'estomac

Le pH du suc gastrique est très bas (pH 1 à 3). Bien que l'**acide chlorhydrique** ne soit pas essentiel au processus de digestion en général, l'environnement hautement acide qu'il crée est important pour plusieurs raisons :

- il aide à la dégradation du tissu conjonctif et des fibres musculaires de la viande ingérée ;
- il active les pepsinogènes inactifs et fournit des conditions optimales pour leur activité ;
- en se combinant avec le calcium et le fer pour former des sels solubles, le faible pH du suc gastrique facilite l'absorption de ces minéraux ;
- il agit comme un mécanisme de défense important pour l'estomac, tuant de nombreux micro-organismes pouvant causer une infection (par exemple la typhoïde, la salmonelle, le choléra et la dysenterie).

L'acide gastrique est sécrété par les cellules pariétales des glandes gastriques, principalement dans le fundus et le corps de l'estomac. La majorité de ces cellules ne sécrètent du HCl qu'après avoir été stimulées après l'arrivée des aliments. Le cytoplasme des cellules non stimulées est rempli d'un système de ramification élaboré de structures tubulaires dérivées du réticulum endoplasmique. Celles-ci sont bordées par des microvillosités, qui possèdent l'appareil nécessaire à la sécrétion d'ions hydrogène. Lorsque la nourriture entre dans l'estomac et stimule la sécrétion des cellules pariétales, les structures tubulaires fusionnent pour former des invaginations profondes de la membrane apicale. Ces invaginations sont appelées **canalicules sécrétoires**. La formation de canalicules entraîne une augmentation importante (plus de 10 fois) de la surface de la membrane cellulaire pariétale et rapproche du liquide luminal un grand nombre de sites de pompage des ions hydrogène.

Les étapes métaboliques impliquées dans la production d'acide par une cellule pariétale sont illustrées à la figure 44.13. La sécrétion des ions hydrogène et chlorure se produit par transport actif. Les ions chlorure sont déplacés du plasma vers la lumière contre un gradient électrochimique. Les ions hydrogène se déplacent le long de leur gradient électrique, mais ils le font contre un très fort gradient de concentration (jusqu'à un million contre un). Le processus de production d'acide est donc fortement consommateur d'énergie et les cellules pariétales contiennent de nombreuses mitochondries.

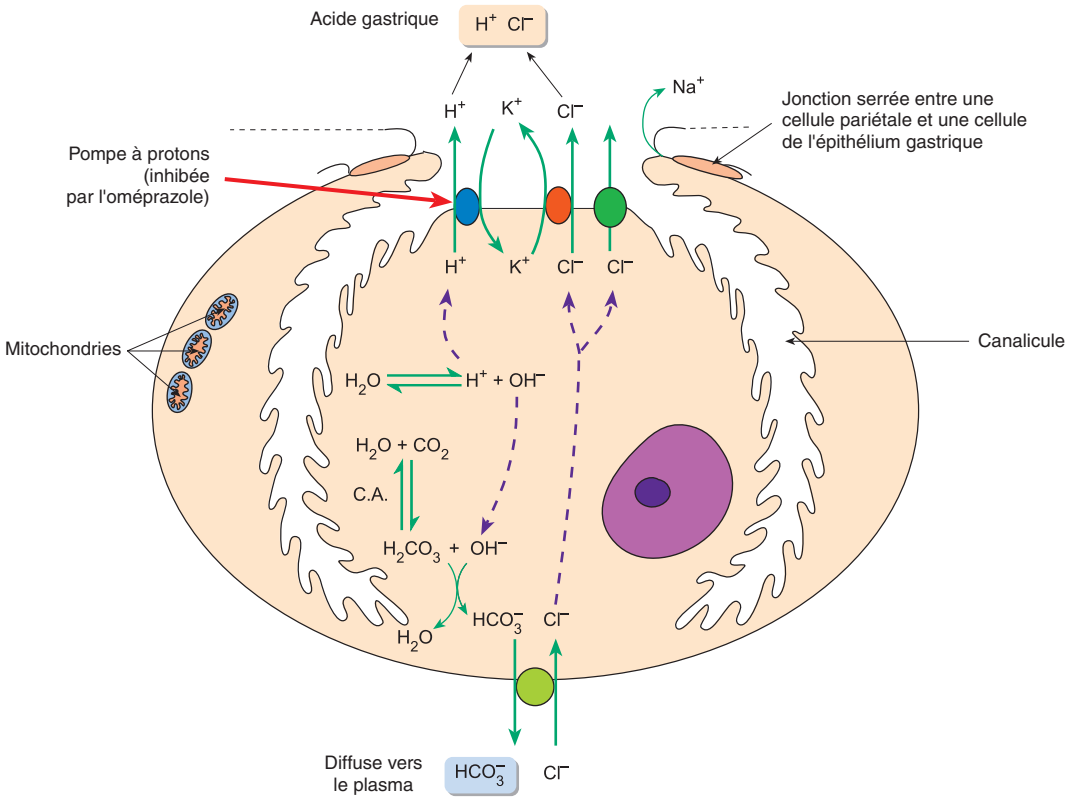


Figure 44.13 Étapes impliquées dans la sécrétion d'acide gastrique par une cellule pariétale. Les ions hydrogène sont générés à partir du dioxyde de carbone via l'action de l'anhydrase carbonique (AC) et l'ionisation ultérieure de l'acide carbonique. Les ions hydrogène sont pompés dans la lumière de l'estomac en échange d'ions potassium par la H^+,K^+-ATPase (également appelée pompe à protons). Les ions chlorure pénètrent dans la cellule par la membrane basolatérale en échange d'ions bicarbonates et pénètrent dans la lumière de l'estomac par les canaux chlorures ou par le symporteur potassium : chlorure. L'oméprazole, un médicament largement utilisé, réduit la sécrétion d'acide en inhibant directement la pompe à protons, qui échange des ions hydrogène intracellulaires contre des ions potassium.

On sait maintenant qu'un système unique de transport transmembranaire est situé sur la membrane canaliculaire des cellules pariétales. Le système est alimenté par la H^+,K^+-ATPase, qui utilise l'énergie issue de l'hydrolyse de l'ATP pour extraire les ions hydrogène de la cellule en échange d'ions potassium (figure 44.1). Les ions chlorure peuvent quitter la cellule par deux voies. Il existe un canal chlorure dans les canalicules sécréteurs à travers lequel diffusent les ions chlorure. De plus, les canalicules ont un symporteur de chlorure de potassium qui transporte le chlorure à travers la membrane. Par conséquent, les ions potassium entrent dans les cellules et en sortent avec les ions chlorure, puis rentrent en échange d'ions hydrogène. Les ions hydrogène eux-mêmes sont dérivés de la dissociation de l'eau dans la cellule. Des ions hydroxyle sont également produits à la suite de cette réaction. Ceux-ci se combinent avec l'acide carbonique pour générer des ions bicarbonate, qui quittent la cellule en échange d'ions chlorure au niveau de la membrane basolatérale. Ce processus fournit les ions chlorure qui quitteront la cellule au niveau de la membrane canaliculaire via le canal chlorure et le symporteur de chlorure de potassium. Comme le bicarbonate est ajouté au plasma lors de la sécrétion d'acide par l'estomac, le sang veineux drainant l'estomac est plus alcalin que le sang artériel. On appelle parfois cela la « marée ou la vague alcaline ».

Sécrétion d'enzymes par les glandes gastriques

La sécrétion d'acide gastrique s'accompagne de la libération d'un certain nombre d'enzymes protéolytiques par les cellules principales des glandes gastriques. Celles-ci sont collectivement appelées « pepsines ». Elles sont sécrétées sous forme de précurseurs inactifs appelés pepsinogènes, contenus dans des granules de zymogène liés à la membrane qui sont sécrétés lorsque les glandes gastriques sont stimulées. Dans l'environnement acide de l'estomac, les pepsinogènes sont convertis en pepsines actives, qui présentent leur plus grande activité protéolytique à des valeurs de pH inférieures à 3. Les pepsines gastriques sont des endopeptidases, c'est-à-dire qu'elles hydrolysent les liaisons peptidiques dans les molécules de protéine pour libérer des polypeptides et quelques acides aminés libres.

La plupart des graisses sont digérées dans l'intestin grêle, mais les glandes gastriques sécrètent une lipase et celle-ci s'accumule dans l'estomac entre les repas. Les deux sont actives à faible pH et cette activité est responsable d'environ un tiers de la digestion des graisses. Contrairement à la lipase pancréatique, dont l'action est décrite plus loin dans le chapitre, la lipase gastrique et la lipase linguale ne nécessitent pas de colipase ni de bile pour leur action. Cependant, elles ne digèrent pas complètement les triglycérides mais libèrent un résidu d'acide gras de chaque molécule. Les acides gras sont absorbés mais les diglycérides nécessitent une digestion supplémentaire dans l'intestin grêle. Chez les nouveau-nés, l'action des lipases résistantes aux acides est plus importante que chez les adultes et représente jusqu'à 60 % de la digestion des graisses.

Sécrétion de facteur intrinsèque par les glandes gastriques

En plus de l'acide chlorhydrique, les cellules pariétales de l'estomac sécrètent également une glycoprotéine, appelée facteur intrinsèque, en réponse aux mêmes stimuli qui favorisent la sécrétion d'acide. Le facteur intrinsèque se lie à la vitamine B_{12} (**cobalamine**) dans l'intestin grêle supérieur et le protège des actions enzymatiques de l'intestin. Le complexe B_{12}-facteur intrinsèque est absorbé par les cellules épithéliales de la muqueuse de l'iléon inférieur. La vitamine B_{12} est nécessaire à la production de globules rouges matures et son absence provoque une **anémie pernicieuse** (voir chapitre 25). Un traitement à vie par injections intramusculaires de vitamine B_{12} permet de traiter cette anémie et peut permettre aux patients de survivre même après gastrectomie totale, en cas de perte du facteur intrinsèque.

Pourquoi l'estomac ne se digère-t-il pas lui-même ?

La muqueuse gastrique est exposée à des conditions chimiques extrêmement sévères. Le suc gastrique est un acide corrosif et contient des enzymes qui digèrent les protéines. Pour se protéger, l'estomac crée une **barrière muqueuse**. Trois facteurs contribuent à cet obstacle. Premièrement, les jonctions serrées entre les cellules de l'épithélium muqueux empêchent le suc gastrique de s'infiltrer dans les couches sous-jacentes des tissus. Deuxièmement, le mucus sécrété par les cellules épithéliales de surface et les cellules du collet des glandes gastriques adhère à la muqueuse gastrique et forme une couche protectrice de 5 à 200 µm d'épaisseur. Ce mucus est alcalin car les cellules épithéliales de surface sécrètent un liquide aqueux riche en ions bicarbonate et potassium. Lorsque des aliments sont ingérés, les taux de sécrétion à la fois du mucus et du liquide alcalin par les cellules épithéliales de surface augmentent. Par conséquent, les surfaces des cellules épithéliales gastriques restent elles-mêmes baignées dans leur propre liquide protecteur et sont protégées du contact direct avec le contenu gastrique potentiellement dommageable. Enfin, les prostaglandines, en particulier celles de la série E, semblent jouer un rôle important dans la protection de la muqueuse gastrique : elles augmentent l'épaisseur de la couche de gel muqueux, stimulent la production de bicarbonate et provoquent une vasodilatation de la microcirculation de la muqueuse. Cela améliore l'apport de nutriments dans les zones endommagées de la muqueuse, tandis que la teneur accrue en bicarbonate du liquide neutralise l'acide gastrique, optimisant ainsi les conditions de réparation des tissus.

Les cellules épithéliales de la muqueuse gastrique sont dans un état dynamique de croissance, de migration et de desquamation (excrétion), offrant une protection supplémentaire contre les dommages causés par l'environnement hostile. Les cellules épithéliales endommagées sont éliminées et remplacées par de nouvelles cellules dérivées de cellules souches relativement indifférenciées, qui migrent du collet des glandes gastriques. Tout ce qui franchit la barrière muqueuse provoque une inflammation du tissu sous-jacent, une affection appelée **gastrite**. L'érosion persistante de la paroi de l'estomac peut entraîner la formation d'ulcères gastriques tels que ceux illustrés à la figure 44.14. Une hypersécrétion d'acide et/ou une réduction de la sécrétion de mucus sont des facteurs prédisposants courants.

De nombreux médicaments favorisent la formation d'ulcères en modifiant la production d'acide et de mucus ; parmi eux, la caféine, la nicotine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'ibuprofène et l'aspirine. Ces derniers agissent en interférant avec la production de prostaglandines. Parfois, les acides biliaires sont

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

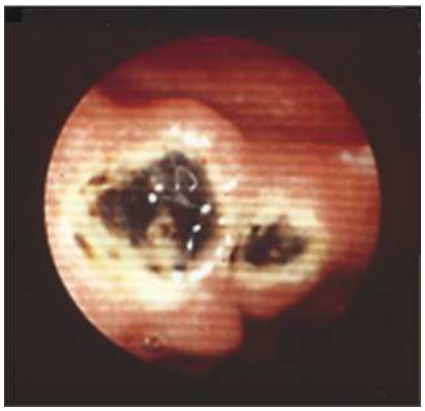


Figure 44.14 Ulcère gastrique vu à travers un endoscope. Noter les zones blanches lésées et les régions sombres, qui indiquent que l'ulcère a saigné.

régurgités à partir de l'intestin grêle via le sphincter pylorique. Leur action détergente peut détruire la barrière muqueuse et la rendre vulnérable à l'érosion causée par l'acide gastrique.

Le stress peut également contribuer au développement d'ulcères gastriques chez certains individus. Cependant, on sait maintenant que de nombreux ulcères (jusqu'à 80 %) sont causés par la bactérie flagellée *Helicobacter pylori*. Ces bactéries survivent à l'environnement acide de l'estomac en utilisant leurs flagelles pour nager rapidement jusqu'aux cellules épithéliales de la muqueuse gastrique (où le pH est plus élevé en raison des sécrétions alcalines des cellules épithéliales) et en utilisant une enzyme (uréase) pour convertir l'urée de l'estomac en ammoniac, qui est alcalin. Elles adhèrent ensuite à l'épithélium gastrique et détruisent la barrière muqueuse par la sécrétion de protéases telles que la mucinase, exposant ainsi de grandes zones non protégées de la muqueuse. *H. pylori* peut également stimuler la sécrétion de gastrine, ce qui favorise une augmentation de la sécrétion d'acide.

Résumé

Le suc gastrique est sécrété par les glandes gastriques en réponse à la présence de nourriture. Il contient des sels, de l'eau, de l'acide chlorhydrique, des pepsinogènes et un facteur intrinsèque. Les cellules pariétales sécrètent de l'acide chlorhydrique et une glycoprotéine, le facteur intrinsèque. Ce dernier est essentiel pour l'absorption de la vitamine B_{12} dans l'iléon terminal. Un certain nombre d'enzymes protéolytiques sont sécrétées par les cellules principales des glandes gastriques. Elles sont libérées en tant que pepsinogènes inactifs et activées en tant que pepsine active par l'environnement acide de la lumière gastrique. La pepsine hydrolyse les liaisons peptidiques au sein des molécules de protéines pour libérer des polypeptides. L'estomac sécrète également une lipase résistante aux acides qui, avec la lipase linguale, initie le processus de digestion des graisses.

La muqueuse gastrique crée une « barrière » pour se protéger de l'érosion causée par le suc gastrique. Un liquide alcalin riche en mucus, sécrété par les cellules épithéliales gastriques, constitue un revêtement protecteur pour la muqueuse. Les prostaglandines de la série E augmentent l'épaisseur de la couche de mucus et stimulent la sécrétion d'ions bicarbonate, contribuant ainsi à la protection de la muqueuse de l'estomac. Les facteurs qui inhibent la production de la barrière de mucus augmentent la vulnérabilité de la muqueuse gastrique à l'ulcération.

44.5 Contrôle de la sécrétion gastrique

La sécrétion d'acide chlorhydrique et de pepsinogènes par les glandes gastriques est contrôlée en grande partie par les mêmes facteurs. Des mécanismes nerveux et endocrines sont impliqués et interagissent à plusieurs niveaux. La sécrétion gastrique est normalement considérée comme se déroulant en trois phases, qui se chevauchent considérablement. Ce sont les phases céphalique, gastrique et intestinale, qui sont contrôlées par divers facteurs résumés dans la figure 44.15.

Phase céphalique de la sécrétion gastrique

Cette phase se produit avant même que les aliments pénètrent dans l'estomac et résulte de l'anticipation des aliments, de leur vue, de leur odeur et de leur goût. La contribution relative de la phase céphalique à la sécrétion gastrique globale en réponse à un repas est variable et dépend de l'humeur et de l'appétit, mais peut atteindre 30 %. Les signaux neurogènes provenant du cortex cérébral ou des centres de l'appétit de l'amygdale et de l'hypothalamus sont transmis à l'estomac par l'intermédiaire de fibres efférentes dont les corps cellulaires sont situés dans les noyaux moteurs dorsaux du nerf vague.

L'activité vagale parasympathique influence la sécrétion gastrique à la fois directement et indirectement, comme indiqué à la figure 44.15. Les fibres parasympathiques postganglionnaires du plexus myentérique libèrent de l'acétylcholine et stimulent la production des glandes gastriques. La stimulation vagale provoque également la libération de gastrine par les cellules G des glandes antrales. La gastrine atteint les glandes gastriques par la circulation sanguine et les stimule pour sécréter de l'acide et des pepsinogènes. En outre, l'activité vagale et la gastrine stimulent la libération d'histamine par les mastocytes et les cellules entérochromaffine-*like* (ECL). L'histamine se lie aux récepteurs H_2 des cellules pariétales pour potentialiser l'action de la gastrine et de l'acétylcholine sur la sécrétion d'acide.

Phase gastrique de la sécrétion gastrique

L'arrivée de nourriture dans l'estomac initie la phase gastrique de production d'acide, de pepsinogène et de mucus, qui représente plus de 60 % de la sécrétion gastrique totale. Les deux principaux déclencheurs sont la distension de la paroi de l'estomac et le contenu chimique de la nourriture.

La distension de l'estomac active des mécanorécepteurs et initie des réflexes myentériques locaux (boucle courte) ainsi que les réflexes vago-vagaux à boucle longue. Les deux types de réflexes conduisent à la sécrétion d'acétylcholine, qui stimule la production de suc gastrique par les cellules sécrétoires de l'estomac. L'importance des réflexes à médiation vagale est révélée par la réduction de 80 % de

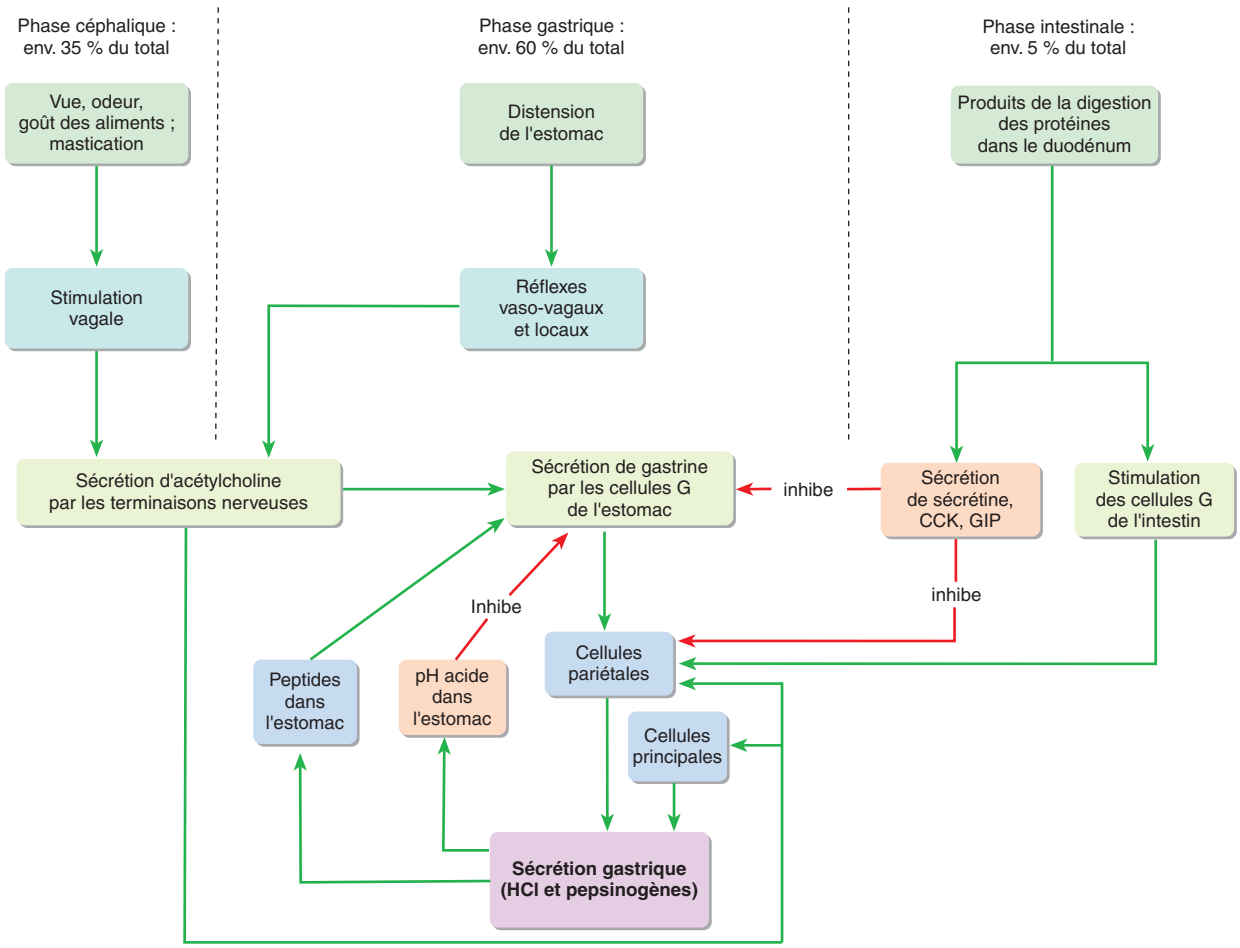


Figure 44.15 Principaux facteurs impliqués dans le contrôle de la sécrétion gastrique. La sécrétine, la CCK et le GIP sont sécrétés par les cellules entéro-endocrines de l'épithélium de l'intestin grêle supérieur et ont une action inhibitrice sur la sécrétion de gastrine, comme le pH acide dans la lumière de l'estomac. L'action stimulatrice de la gastrine sur la sécrétion de mucus et d'enzymes est omise pour la clarté.

la production d'acide en réponse à la distension observée après vagotomie (section des nerfs vagues). Le stress émotionnel, la peur, l'anxiété ou tout autre état déclenchant une réponse sympathique inhibe la sécrétion gastrique car les contrôles parasympathiques du tractus gastro-intestinal sont temporairement annihilés.

En plus de son action cholinergique directe, le nerf vague stimule la production de gastrine par les cellules G en réponse à la distension du corps de l'estomac. La gastrine est un puissant stimulant de la sécrétion d'acide par les cellules pariétales. Elle améliore également la libération d'enzymes et de mucus des glandes gastriques. Bien que les protéines intactes soient sans effet sur le taux de sécrétion gastrique, les peptides et les acides aminés libres stimulent la production de suc gastrique par une action directe sur les cellules G. Le tryptophane et la phénylalanine sont des acides aminés particulièrement puissants, de même que les acides biliaires et les acides gras à chaîne courte.

La sécrétion de gastrine est inhibée lorsque le pH du contenu gastrique chute entre 2 et 3. Ainsi, la sécrétion de gastrine est maximale peu après l'entrée d'aliments dans l'estomac, lorsque le pH est relativement élevé, mais diminue à mesure que se produisent la sécrétion d'acide et la digestion des protéines et que chute le pH du contenu gastrique. L'inhibition de la sécrétion de gastrine est liée à une augmentation de la sécrétion de somatostatine à partir de cellules (cellules D) de la muqueuse gastrique. De cette manière, la sécrétion d'acide gastrique est spontanément résolutive et la phase gastrique de la sécrétion gastrique ne dure normalement qu'une heure environ.

Phase intestinale de la sécrétion gastrique

Une petite proportion (environ 5 %) de la sécrétion gastrique totale en réponse à la nourriture a lieu lorsque des aliments partiellement digérés (chyme) commencent à entrer dans le duodénum. Cela serait dû à la sécrétion de gastrine par les cellules G de la muqueuse duodénale, qui encourage les glandes gastriques à continuer à sécréter. Cependant, cet effet est de courte durée. Lorsque le chyme acide distend le duodénum, un réflexe entéro-gastrique est initié, qui supprime l'activité sécrétoire gastrique. Plusieurs hormones contribuent à ce réflexe :

- sécrétine ;
- cholécystokinine ;
- peptide inhibiteur gastrique.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

La sécrétine est sécrétée par les cellules S de la muqueuse duodénale en réponse à un acide et atteint l'estomac par la circulation sanguine. En plus de son rôle dans la sécrétion du pancréas (abordé plus loin dans ce chapitre), la sécrétine exerce également une action inhibitrice directe sur les cellules pariétales afin de réduire leur sensibilité à la gastrine. La cholécystokinine (CCK) et le peptide inhibiteur gastrique (GIP, également appelé peptide insulinotrope glucose-dépendant) sont libérés en réponse à la présence de produits de digestion des graisses dans le duodénum et le jéjunum proximal. Les deux inhibent la libération de gastrine et d'acide gastrique, bien que leur importance relative ne soit pas claire.

Troubles de la sécrétion d'acide gastrique

La réduction de la sécrétion gastrique est une affection relativement rare généralement réservée aux patients âgés présentant une atrophie de la muqueuse gastrique. L'**achlorhydrie** (diminution de la sécrétion d'acide chlorhydrique) peut survenir à cause d'une perte de cellules pariétales. Bien que les processus digestifs ne soient normalement pas affectés, l'achlorhydrie entrave l'absorption de substances nécessitant un environnement acide. Les patients atteints d'achlorhydrie ont normalement un niveau élevé de gastrine circulante, car le contenu de l'estomac n'est jamais suffisamment acide pour inhiber la sécrétion.

Un certain nombre de troubles, y compris le stress chez certaines personnes, sont associés à des taux anormalement élevés de sécrétion d'acide gastrique, et divers médicaments et constituants d'aliments sont connus pour stimuler la production d'acide (par exemple la caféine et éventuellement l'alcool). Une maladie rare, le syndrome de Zollinger-Ellison, est provoquée par une tumeur sécrétant de la gastrine par des cellules non β des îlots pancréatiques. Ici, la sécrétion d'acide gastrique atteint des valeurs telles qu'une érosion de la barrière gastrique muqueuse se produit, entraînant une ulcération de la paroi de l'estomac.

Plusieurs stratégies ont été développées pour traiter la production excessive d'acide et favoriser la guérison de la muqueuse gastrique. Des antiacides simples, des substances alcalines telles que l'hydroxyde de magnésium et le bicarbonate de sodium, se combinent avec HCl et le neutralisent pour élever le pH de l'estomac au-dessus d'une valeur de 4. Si ces méthodes n'aboutissent pas, d'autres traitements médicamenteux sont disponibles. Des antagonistes spécifiques des récepteurs H_2, tels que la cimétidine et la ranitidine, qui bloquent les récepteurs de l'histamine des cellules pariétales, peuvent être utilisés pour inhiber la sécrétion d'acide. D'autres agents, tels que les benzimidazoles, qui sont des bases faibles, sont connus pour inhiber l'activité des pompes à protons sur la surface apicale des cellules pariétales. Les médicaments à base d'agents de ce type, tels que l'oméprazole et le lansoprazole, sont largement utilisés pour traiter les patients présentant des ulcères causés par l'hypersécrétion d'acide gastrique. Les personnes dont les ulcères gastriques sont causés par une infection bactérienne à *H. pylori* sont traitées par une trithérapie dans laquelle de l'oméprazole ou un autre inhibiteur de la pompe à protons est administré pendant une semaine, en association avec l'antibiotique clarithromycine et de l'amoxicilline ou du métronidazole. Un tel régime supprime normalement les bactéries et guérit 80 à 90 % des cas, mais une résistance aux antibiotiques fait son apparition.

Résumé

Des mécanismes nerveux et endocrines se combinent pour contrôler la sécrétion gastrique. La sécrétion se déroule en trois phases : céphalique, gastrique et intestinale. La phase céphalique de la sécrétion se produit en réponse à l'anticipation de la nourriture. L'arrivée d'aliments dans l'estomac initie la phase de sécrétion gastrique, dans laquelle la distension et la présence d'acides aminés et de peptides stimulent la production de HCl et de pepsinogène. La gastrine est un médiateur important de cette phase. La sécrétion est inhibée lorsque le pH du contenu gastrique chute à environ 2 ou 3. Lorsque des aliments partiellement digérés pénètrent dans le duodénum, de la gastrine est sécrétée par les cellules G de la muqueuse duodénale, ce qui déclenche la phase intestinale de la sécrétion gastrique.

44.6 Stockage, mélange et propulsion du contenu gastrique

En plus de l'activité sécrétoire importante, les fonctions motrices de l'estomac jouent un rôle majeur dans le processus global de digestion. L'estomac stocke les aliments jusqu'à ce qu'ils puissent être traités dans les régions inférieures du tractus gastro-intestinal. Il mélange également les aliments avec les sécrétions gastriques et, par son action de broyage, dégrade les particules d'aliments en morceaux plus petits pour former un chyme semi-liquide. Les contenus stomacaux sont ensuite acheminés vers le duodénum à un débit compatible avec leur digestion complète et leur absorption. La motilité gastrique et la vidange sont contrôlées par des interactions complexes entre le système nerveux entérique, le système nerveux autonome et un certain nombre d'hormones.

Pour les besoins de sa fonction motrice, l'estomac peut être divisé en deux parties : l'unité motrice proximale constituée du fondus et du corps de l'estomac, et l'unité motrice distale constituée des régions antrale et pylorique. L'unité motrice proximale exécute les fonctions de réservoir de l'estomac, tandis que l'unité motrice distale est responsable du mélange des aliments et de leur propulsion dans le duodénum.

Fonction de stockage de l'estomac

L'estomac vide a un volume d'environ 50 ml et une pression intragastrique de 0,6 kPa (5 mmHg) ou moins. Bien qu'il puisse se dilater pour accueillir de gros volumes de nourriture, la pression intragastrique n'augmente que lorsque le volume de l'estomac dépasse 1 litre. Il y a plusieurs raisons à cela. L'estomac présente une relaxation réceptive et son muscle lisse peut augmenter considérablement sa longueur sans altérer son tonus, propriété appelée **plasticité** (voir chapitre 8). De plus, lorsqu'il est étiré, un réflexe vagal se déclenche, ce qui inhibe l'activité musculaire dans le corps de l'estomac et les rides s'aplatissent au fur et à mesure que la nourriture s'accumule. Ce réflexe est coordonné par les régions du tronc cérébral responsables de la déglutition. Enfin, la forme de l'estomac lui-même contribue à son efficacité en tant que réservoir. Au fur et à mesure que le diamètre de l'estomac augmente pendant le remplissage,

le rayon de courbure de ses parois augmente également. À une pression donnée, la tension dans les parois diminue proportionnellement à ce rayon de courbure (loi de Laplace ; voir aussi le paragraphe 33.4). En conséquence, la pression intragastrique n'augmente que très légèrement malgré une distension importante.

Activité contractile de l'estomac plein – mélange et propulsion

La motilité gastrique résulte de la contraction coordonnée des trois couches de muscles lisses situées dans la paroi de l'estomac. Les différentes orientations des couches longitudinale, circulaire et oblique permettent à l'estomac d'effectuer une grande variété de mouvements différents, notamment le meulage, le barattage et le malaxage, ainsi que la propulsion.

Au cours du jeûne, l'estomac ne présente qu'une activité contractile faible (bien que, lorsque la faim est très forte, il puisse y avoir de courtes périodes d'activité contractile intense ressenties comme une « sensation de faim »). Après un repas, les contractions péristaltiques commencent dans le corps de l'estomac. Ce sont des mouvements très faibles et ondulants, mais à mesure que les contractions se rapprochent du pylore, où la musculature est plus épaisse, elles deviennent beaucoup plus puissantes, atteignant un maximum près de la jonction gastroduodénale. Ainsi, le contenu du fundus reste relativement peu perturbé, tandis que celui des régions pyloriques est vigoureusement malaxé et mélangé. Bien que l'intensité de ces contractions péristaltiques puisse être modifiée par de nombreux facteurs, leur fréquence reste constante à environ trois contractions par minute. La vitesse de propagation de l'onde péristaltique s'accélère à l'approche des régions distales, de sorte que les muscles lisses de l'antre et du pylore se contractent pratiquement simultanément, poussant le contenu gastrique en avant de l'onde péristaltique. À mesure que la pression dans l'antre augmente, le sphincter pylorique s'ouvre et quelques millilitres de chyme y sont injectés dans la première partie du duodénum, le bulbe duodénal. Le sphincter se ferme presque immédiatement, ce qui empêche toute nouvelle vidange et, en raison de la pression élevée persistante dans l'antre, une partie du contenu gastrique est refoulée dans des régions plus proximales. Cela s'appelle la rétropulsion. Elle augmente l'efficacité du mélange et de la dégradation des aliments dans l'estomac lorsque les particules d'aliments se frottent les unes contre les autres.

La motilité gastrique est renforcée par bon nombre des mêmes facteurs nerveux et hormonaux qui stimulent la sécrétion gastrique. Bien que la pression intragastrique n'augmente que très peu, la distension de l'estomac par la nourriture active des récepteurs à l'étirement et, en conséquence, la force des contractions péristaltiques et le niveau global du tonus des muscles lisses sont renforcés. Comme déjà mentionné, les cellules sécrétant de la gastrine sont stimulées par la présence d'aliments dans l'estomac et cette hormone augmente la motilité gastrique ainsi que la sécrétion d'acide. Il en résulte une augmentation des mouvements qui favorisent à la fois le mélange et la vidange. Le contrôle nerveux de la motilité gastrique n'est pas complètement compris. Les fibres parasympathiques (vagales) et sympathiques alimentent le muscle lisse et, en général, il semble que l'activité parasympathique augmente la motilité, tandis que l'activité sympathique la diminue.

Le taux de vidange gastrique est soigneusement contrôlé

Pour que la digestion et l'absorption se déroulent avec une efficacité optimale, il est essentiel que le chyme passe dans le duodénum à un rythme permettant à l'intestin grêle de le traiter complètement. De plus, il est important que le contenu duodénal ne soit pas régurgité dans l'estomac, car les sécrétions gastrique et duodénale sont très différentes. La muqueuse gastrique est résistante à l'acide mais peut être érodée par la bile, alors que le duodénum est résistant aux effets de la bile mais ne tolère pas les H. Par conséquent, une vidange gastrique trop rapide peut entraîner la formation d'ulcères duodénaux, tandis qu'une régurgitation du contenu duodénal peut entraîner une ulcération gastrique.

De nombreux facteurs contribuent au contrôle de la vidange gastrique

La vidange de l'estomac dépend des facteurs qui influent sur l'activité motrice dans l'ensemble du tractus gastro-intestinal, à savoir l'excitabilité inhérente du muscle lisse, les voies nerveuses intrinsèques et extrinsèques et les hormones. En général, l'estomac se vide à un rythme proportionnel au volume gastrique, c'est-à-dire que plus l'estomac est plein, plus il se vide rapidement. De plus, la nature physique et chimique du contenu gastrique a une incidence sur le taux de vidange. Les graisses et les protéines contenues dans les aliments ingérés, un jus très acide, et un mélange hypertonique de jus et d'aliments retarderont la vidange. En général, plus le contenu est proche de la solution saline isotonique, plus rapidement il quittera l'estomac. La demi-vie des liquides restant dans l'estomac est d'environ 20 minutes, contre environ 2 heures pour les solides.

Le duodénum présente des récepteurs de divers types qui contribuent au contrôle de la vidange gastrique par le biais du **réflexe entérogastrique**, terme collectif utilisé pour décrire tous les mécanismes hormonaux et neuraux à l'origine du contrôle intestinal de la vidange gastrique.

La présence d'acides gras ou de monoglycérides dans le duodénum entraîne une augmentation de la contractilité du sphincter pylorique. Cela réduit la vitesse à laquelle le contenu gastrique est propulsé à travers le sphincter dans l'intestin grêle et garantit que les graisses ne sont pas délivrées au duodénum plus rapidement que les sels biliaires ne peuvent les émulsionner (voir paragraphe 44.9). On ignore comment les graisses exercent exactement cet effet, mais la CCK et la GIP sont libérés de l'intestin grêle en réponse aux graisses et à leurs produits de digestion, et il a été démontré que ces deux hormones retardaient la vidange gastrique.

On pense également que les produits de la digestion des protéines exercent leur effet inhibiteur sur la vidange gastrique par des voies endocriniennes. La gastrine est sécrétée par les cellules G de l'antre et du duodénum en réponse aux peptides et aux acides aminés. L'action de la gastrine sur la motilité est double. Bien qu'elle stimule l'activité motrice de l'antre, elle augmente également le degré de constriction du sphincter pylorique, de sorte que la sécrétion de gastrine a normalement pour effet net de retarder la vidange de l'estomac.

Le retard de la vidange gastrique observé lors de l'entrée d'acide dans le duodénum est probablement dû à des facteurs à la fois nerveux et hormonaux. Une section du nerf vague (vagotomie) réduit

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

la réponse. Cela suggère que le nerf vague joue un rôle dans le contrôle de la vidange gastrique par l'acide. La sécrétine semble également être impliquée. Cette hormone (qui stimule également la sécrétion du suc pancréatique alcalin ; voir paragraphe 44.9) est libérée en réponse à l'acide présent dans le duodénum et retarde la vidange gastrique en inhibant la contraction de l'antre.

L'importance du contrôle du taux de vidange gastrique est soulignée par l'affection extrêmement désagréable appelée syndrome de dumping, dans laquelle le contenu gastrique pénètre très rapidement dans le duodénum pendant le repas et juste après avoir mangé. Le syndrome se caractérise par des ballonnements abdominaux et des douleurs parfois accompagnées de nausées, de vomissements, de diarrhée, de faiblesse et de vertiges. Cela se voit le plus souvent chez les patients ayant subi une gastrectomie partielle ou une chirurgie bariatrique, chez lesquels les mécanismes normaux de contrôle neuronal et endocrinien ont été perturbés. Un contrôle soigneux du régime alimentaire et de la taille des repas est nécessaire pour atténuer les symptômes.

L'activité électrique responsable des contractions gastriques

Les contractions péristaltiques régulières de l'estomac sont la conséquence mécanique du rythme électrique de base (REB) des cellules musculaires lisses. Ce rythme de base est déterminé par l'activité spontanée de cellules pacemaker dans la couche longitudinale du muscle lisse de la paroi de l'estomac, dans la région de la grande courbure, près du milieu du corps de l'estomac (la zone du pacemaker). Les cellules présentent ici une dépolarisation et une repolarisation spontanées toutes les 20 secondes environ afin d'établir le REB ou rythme « lent » de l'estomac, comme illustré à la figure 44.16a. Les cellules pacemaker sont couplées électriquement au reste de la couche musculaire de l'estomac au moyen de jonctions lacunaires et leur rythme est donc transmis à la totalité de la musculaire.

Le potentiel membranaire se modifie en trois phases et ressemble à un potentiel d'action du muscle cardiaque, bien qu'il soit environ 10 fois plus long. Le courant entrant responsable de la dépolarisation initiale est véhiculé par les ions calcium se déplaçant dans des canaux voltage-dépendants, tandis que le plateau est maintenu par le mouvement entrant des ions sodium et calcium. La repolarisation est associée à un courant de potassium sortant tardif.

Dans le corps et le fundus de l'estomac, les potentiels d'action ne sont normalement pas associés aux potentiels pacemaker. Néanmoins, la contraction du muscle lisse se produit lorsque la phase de dépolarisation du potentiel atteint le seuil mécanique. La relation entre l'onde lente gastrique et la force contractile générée par le muscle lisse à la suite d'une stimulation par l'acétylcholine est illustrée à la figure 44.16b. Le développement de la tension est lent et progressif. La force de contraction est liée au degré de dépolarisation et au temps pendant lequel le potentiel dépasse le seuil. Dans l'antre distal et les régions pyloriques de l'estomac, l'activité musculaire est plus vigoureuse et des trains de potentiels d'action rapides se superposent au REB. Ceux-ci sont associés à des mouvements de propulsion vigoureux pouvant entraîner une vidange gastrique (figure 44.16c).

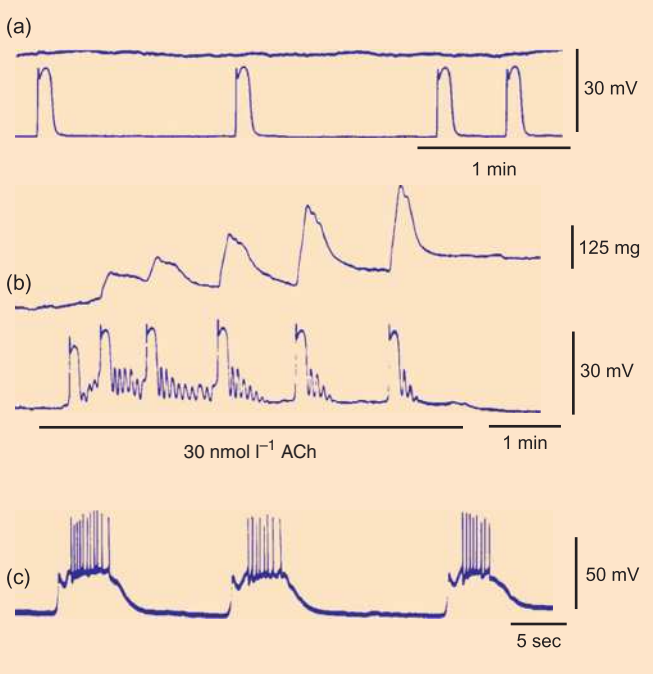


Figure 44.16 Relation entre l'activité électrique et la contraction du muscle lisse de l'estomac. Dans (a) et (b), les tracés supérieurs indiquent la force générée par la bande musculaire et les tracés inférieurs, le rythme électrique de base du corps de l'estomac. Suite à une stimulation avec 30 nmol.l^{-1} d'acétylcholine (ACh), la fréquence des potentiels de plateau lents augmente avec le développement progressif de la tension. Dans l'antre de l'estomac, des potentiels d'action rapides se superposent aux vagues lentes (c). (Adapté des fig. 1 et 8 de J.H. Szurszewiski (1975) *J Physiol* 252, 335–61 (a et b) et de la fig. 9 de T.Y. El-Sharkawy, K.G. Morgan, J.H. Szijrszewski (1978) *J Physiol* 279, 291–307, (c). (a et b) J.H. Szurszewski (1975), Mechanism of action of pentagastrin and acetylcholine on the longitudinal muscle of the canine antrum, *The Journal of Physiology* 252 doi : 10.1113/jphysiol.1975.sp011147. (c) T.Y. el-Sharkawy, K.G. Morgan, J.H. Szurszewski (1978), Intracellular electrical activity of canine and human gastric smooth muscle, *The Journal of Physiology* 279 doi : 10.1113/jphysiol.1978.sp012345.)

Vomissement

Le **vomissement** est l'expulsion orale soudaine et énergique du contenu de l'estomac et parfois du duodénum. Il est fréquemment précédé par une **anorexie** (perte d'appétit) et des **nausées** (un sentiment de malaise). Immédiatement avant les vomissements, il est courant de ressentir des réponses autonomes caractéristiques telles qu'une salivation aqueuse abondante, une vasoconstriction avec pâleur, une sudation, des vertiges et une tachycardie. Les nausées précèdent souvent les vomissements et, durant le processus même de vomissement, la respiration est inhibée. Le larynx est fermé et le palais mou se lève pour fermer le nasopharynx et empêcher l'inhalation de vomissements (**vomissure**). L'estomac et le sphincter pylorique se relâchent et la contraction du duodénum inverse le gradient de pression normal de sorte que le contenu de l'intestin peut pénétrer dans l'estomac (processus parfois appelé péristaltisme inverse). Le diaphragme et la paroi abdominale se contractent alors puissamment, le sphincter

gastro-œsophagien se détend et le pylore se ferme. L'augmentation de la pression intragastrique qui en résulte provoque l'expulsion du contenu gastrique.

Le réflexe de vomissement est coordonné par la partie dorsale de la formation réticulaire du bulbe, située à proximité des zones de contrôle respiratoire et cardiovasculaire du tronc cérébral. Les voies nerveuses impliquées sont schématisées à la figure 44.17. Des influx afférents arrivent au tronc cérébral de nombreuses parties du corps, y compris du pharynx et d'autres zones du tractus gastro-intestinal ; de viscères tels que le foie, la vésicule biliaire, la vessie, l'utérus et les reins ; du cortex cérébral ; et des canaux semi-circulaires de l'oreille interne (qui sont puissamment activés par le mal des transports). En outre, divers agents chimiques, notamment les anesthésiques généraux, les opiacés et les toxines produites par des agents infectieux, peuvent provoquer des vomissements en stimulant les neurones situés dans l'area postrema située sur le plancher du quatrième ventricule. (Cette zone est également appelée zone de déclenchement des chémorécepteurs – *chemoreceptor trigger zone* [CTZ]). Divers médicaments antiémétiques (notamment la cyclizine, l'ondansétron et la métoclopramide) agissent en bloquant les récepteurs des neurotransmetteurs dans la CTZ. Les influx moteurs responsables de l'action de vomir prennent leur origine dans le bulbe via les nerfs trijumeau, facial, glossopharyngien, vague et hypoglosse (nerfs crâniens V, VII, IX, X et XII).

Bien que les vomissements soient généralement un mécanisme protecteur par lequel les substances potentiellement toxiques sont éliminées de l'organisme, des vomissements prolongés peuvent entraîner un état d'alcalose métabolique en raison de la perte continue d'acide gastrique dans l'estomac (voir chapitre 41). Une hypokaliémie peut également en résulter, car le suc gastrique contient une concentration de potassium supérieure à celle du plasma.

Absorption dans l'estomac

Très peu d'absorption se produit dans l'estomac. L'alcool éthylique est la seule substance hydrosoluble normalement absorbée en quantités importantes, et même celle-ci ne peut l'être que parce que sa solubilité dans les lipides lui permet de diffuser facilement à travers les membranes plasmiques des cellules muqueuses gastriques. Certaines substances organiques, qui ne sont pas ionisées au pH acide de l'estomac, peuvent être absorbées ici. Un exemple est l'aspirine, qui a un pK_a de 3,5, de sorte qu'elle reste

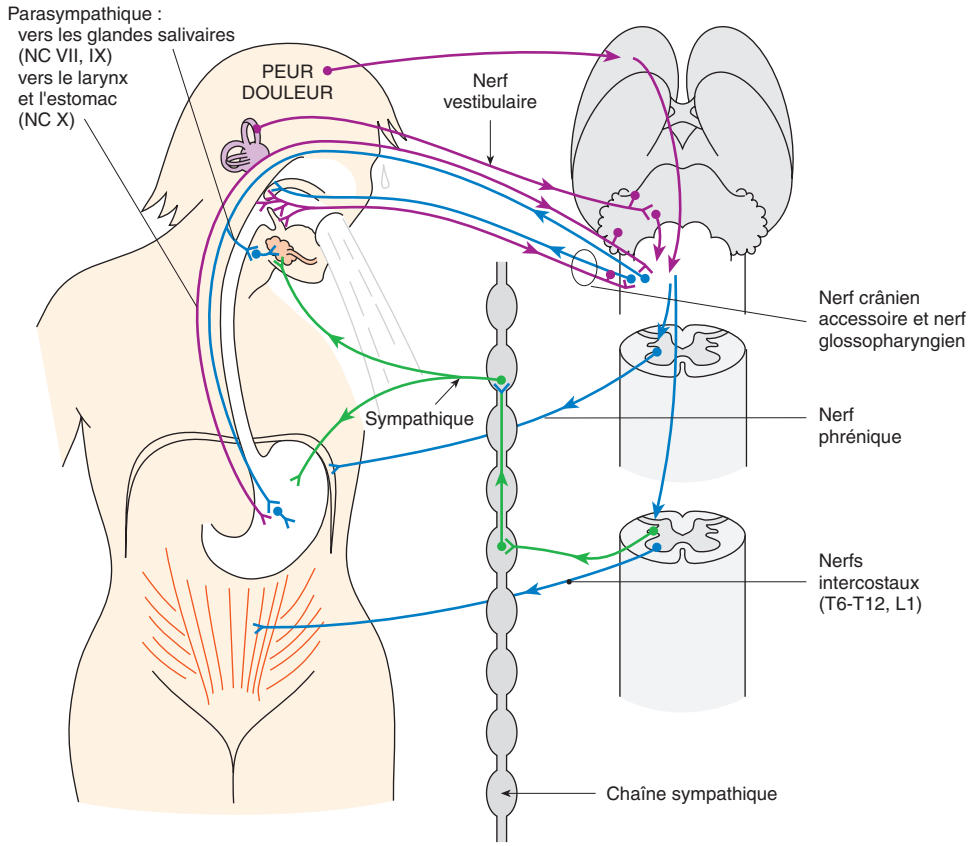


Figure 44.17 Voies neuronales du réflexe de vomissement. Les vomissements sont déclenchés par de nombreux stimuli, notamment des troubles gastriques, des odeurs désagréables et le mal des transports. Ces stimuli convergent vers le bulbe du tronc cérébral, entraînant une sensation de nausée. Les réponses motrices sont complexes : il y a activation des nerfs parasympathiques et sympathiques, ce qui entraîne une augmentation de la sécrétion salivaire, une dilatation pupillaire, une augmentation du rythme cardiaque, une sudation et une vasoconstriction des vaisseaux cutanés. Les vomissements sont généralement précédés de nausées, durant lesquelles les muscles abdominaux subissent de fortes contractions suivies d'une inspiration profonde qui abaisse le diaphragme. La glotte est fermée et une forte contraction des muscles de la paroi abdominale augmente la pression intra-abdominale, ce qui provoque l'éjection du contenu gastrique. NC : nerf crânien. (Adapté de la fig. 8.4 de P.C.B. McKinnon, J.F. Morris (2005) *Oxford textbook of functional anatomy*, Vol. 2, Oxford University Press, Oxford.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

largement non ionisée dans l'estomac. Des molécules d'aspirine diffusent à travers la barrière muqueuse dans le compartiment intracellulaire dans lequel le pH est plus proche de la neutralité. Les molécules d'aspirine s'ionisent alors et sont donc incapables de rediffuser vers la lumière gastrique. Au lieu de cela, elles quittent les cellules et sont absorbées dans la circulation.

Résumé

L'estomac stocke les aliments, les mélange avec le suc gastrique et les casse en petits morceaux pour former un chyme semi-liquide. L'estomac délivre alors du chyme au duodénum de manière contrôlée.

L'estomac est capable de stocker de grandes quantités de nourriture car la pression intragastrique augmente très peu malgré une distension importante de la paroi de l'estomac. L'estomac à jeun ne montre qu'une faible activité contractile. Après un repas, les contractions péristaltiques commencent ; leur puissance augmente à mesure qu'elles se rapprochent de l'antre, où le mélange est le plus vigoureux.

L'estomac se vide normalement à un rythme compatible avec une digestion et une absorption complètes par l'intestin grêle. La distension de l'estomac augmente le taux de vidange, tandis que la présence de graisses, de protéines, d'une acidité élevée et d'une hypertonicité dans le chyme retarde le taux de vidange.

Le vomissement est un mécanisme de protection par lequel des substances nocives ou potentiellement toxiques sont expulsées du tractus gastro-intestinal. Le réflexe de vomissement est coordonné dans le bulbe rachidien.

Les vomissements prolongés peuvent causer une alcalose métabolique par la perte d'acide gastrique.

44.7 Intestin grêle

L'intestin grêle est le principal site de digestion et d'absorption dans le tractus gastro-intestinal. Il s'agit d'un tube d'environ 4 mètres de long, d'un diamètre d'environ 2,5 cm, divisé en trois segments : le duodénum, le jéjunum et l'iléon. Le **duodénum** a une longueur d'environ 25 cm (« duo-denum » signifie littéralement 12 largeurs de doigt) et n'a pas de mésentère. Il se présente sous la forme d'un arc dans lequel se trouve la tête du pancréas, comme le montre la figure 44.18. Le chyme, produit par les actions chimiques et mécaniques de l'estomac, est vidé dans le duodénum où il est mélangé aux sécrétions du foie (bile) et du pancréas exocrine (suc pancréatique) ainsi que du duodénum lui-même. Les canaux biliaire et pancréatique s'unissent près du duodénum au niveau de l'ampoule hépatopancréatique, qui débouche dans le duodénum au niveau de la principale papille duodénale. Un anneau de muscle lisse, le **sphincter d'Oddi**, contrôle l'entrée de la bile et du suc pancréatique dans l'intestin grêle. La jonction entre le duodénum et le jéjunum est formée par une courbe à angle aigu, l'angle duodénojéjunal (figure 44.18).

Le **jéjunum** mesure environ 1,5 mètre de long et s'étend du duodénum à l'**iléon**, qui est un tube spiralé d'environ 2,5 mètres de long. Il n'y a pas de distinction anatomique claire entre le jéjunum et l'iléon, mais sur toute la longueur de l'intestin grêle, il y a une réduction progressive de l'épaisseur de la paroi de la muqueuse et de légères différences dans ses caractéristiques histologiques (figure 44.19). Le jéjunum et l'iléon sont soutenus par un mésentère qui contient des branches de l'artère mésentérique supérieure et des vaisseaux de drainage veineux et lymphatique de l'intestin grêle. L'apport de sang artériel dans l'intestin grêle et le côlon supérieur est illustré à la figure 44.20.

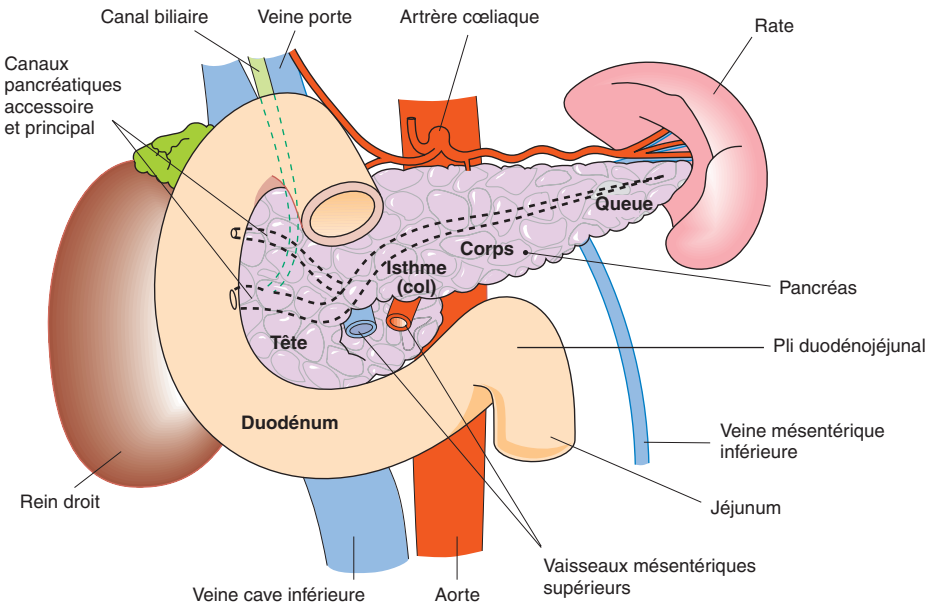


Figure 44.18 Disposition anatomique du duodénum, du jéjunum et du pancréas par rapport au rein droit et à la rate. Le rein gauche, situé sous la queue du pancréas, n'est pas montré. (Adapté de la fig. 6.4.14 de P.C.B. McKinnon, J.F. Morris (2005) *Oxford textbook of functional anatomy*, Vol. 2. Oxford University Press, Oxford.)

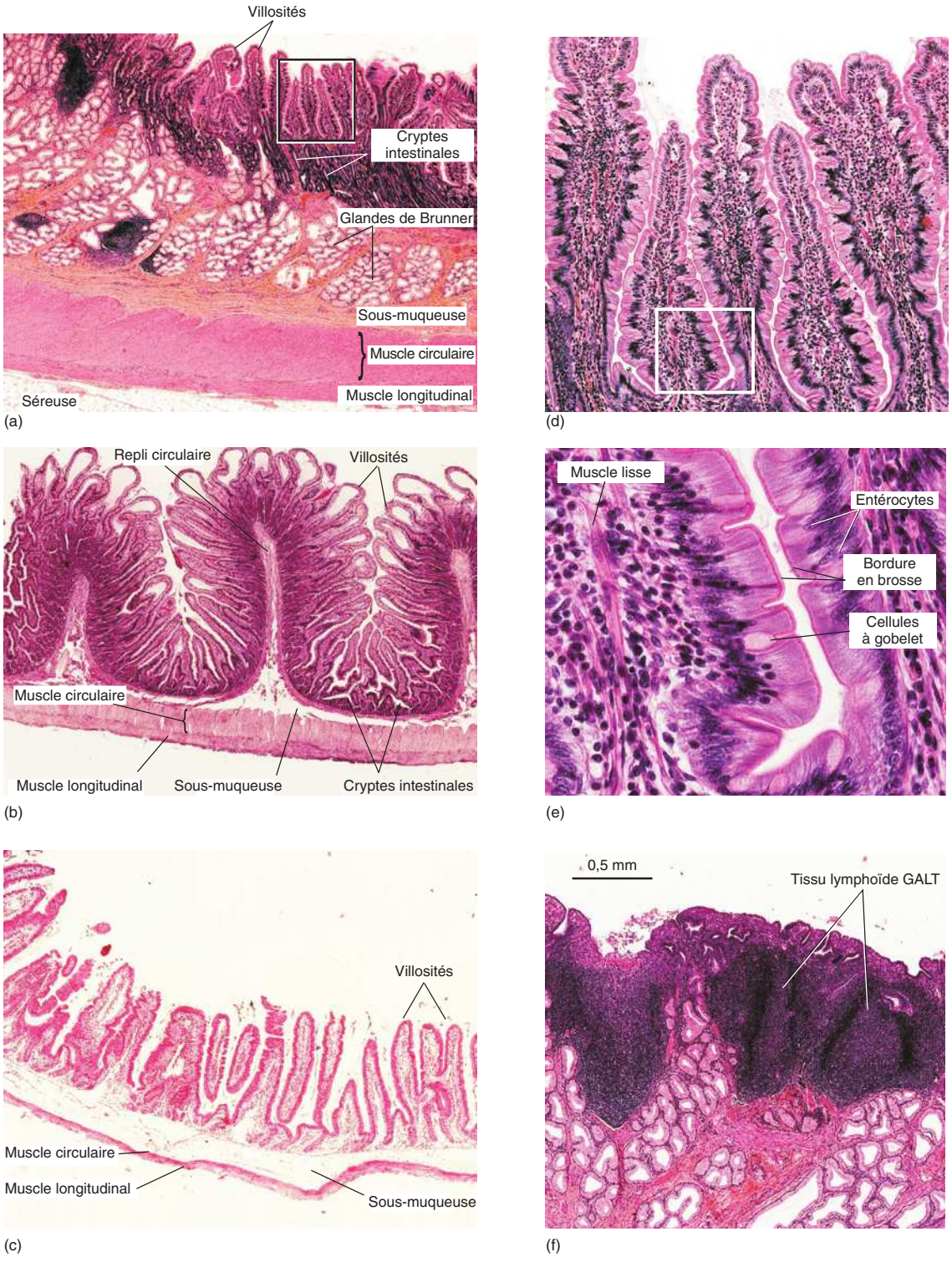


Figure 44.19 Structure de la paroi de l'intestin grêle. (a) Vue de faible puissance de la paroi duodénale ; la zone en surbrillance est montrée avec un grossissement supérieur en (d). Noter le tissu sécrétoire important dans la sous-muqueuse (glandes de Brunner). (b) Vue de faible puissance de la paroi du jéjunum. Les plis circulaires sont une caractéristique permanente de la paroi jéjunale. Noter les lymphatiques (« vaisseaux de lait ») distendus des villosités, qui sont particulièrement saillants au sommet des plis circulaires. (c) Vue de faible puissance de la paroi de l'iléon. (d) Vue plus puissante de la zone mise en surbrillance dans le panneau (a) pour montrer les détails des villosités duodénales. (e) Zone en surbrillance du panneau (d) à fort grossissement pour montrer la bordure en brosse et les cellules en gobelet (ou caliciformes) telles qu'elles apparaissent au microscope optique. Des bandes de muscle lisse peuvent être vues longitudinalement au centre des villosités à gauche. (e) Vue de faible puissance d'une zone de la paroi duodénale occupée par du tissu lymphoïde. Noter l'absence de villosités. GALT : *gut-associated lymphoid tissue* (tissu lymphoïde associé à l'intestin).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

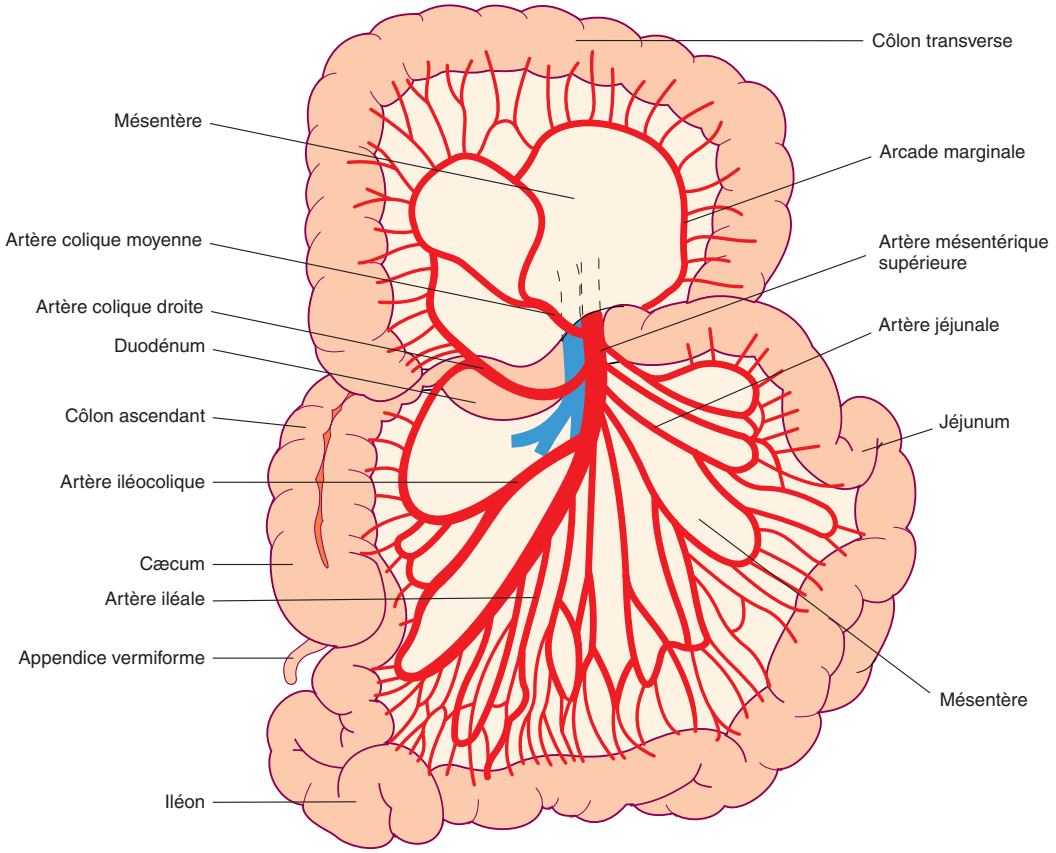


Figure 44.20 Approvisionnement en sang artériel de l'intestin grêle et du côlon supérieur. L'artère mésentérique supérieure donne naissance à un certain nombre d'artères plus petites qui se ramifient pour alimenter différents segments de l'intestin grêle et du côlon. Le drainage veineux suit un schéma similaire. (Redessiné à partir de la fig. 13.70 de G.J. Romanes (1981) *Cunningham's textbook of anatomy*, 12th ed., Oxford University Press, Oxford.)

Caractéristiques histologiques spécifiques de l'intestin grêle

L'intestin grêle est extrêmement bien adapté à l'absorption des nutriments, en particulier dans sa partie proximale. Ses principales caractéristiques structurelles sont illustrées à la figure 44.21. L'intestin grêle présente une très grande surface (estimée à environ 200 mètres carrés) à la fois par sa longueur et par les modifications structurelles de sa paroi. La muqueuse et la sous-muqueuse sont drapées dans des plis profonds appelés **plis circulaires**. C'est une caractéristique particulière du jéjunum (voir figure 44.19b). En raison de leur forme, ces plis forcent le chyme à se déplacer en spirale à travers la lumière. Cette spirale ralentit la vitesse de passage du chyme et facilite le mélange avec les sucs intestinaux, optimisant ainsi les conditions de digestion et d'absorption.

La surface repliée de l'intestin grêle est recouverte de prolongements en forme de doigts ou **villosités** (figure 44.21b et voir figure 44.19), dont la longueur varie entre 0,5 et 1,5 mm, en fonction de leur emplacement. La surface de chaque villosité est formée principalement par des cellules épithéliales absorbantes en colonne (entérocytes) reliées par des jonctions serrées à leurs surfaces apicales. La surface muqueuse de ces cellules est constituée de nombreux processus minuscules ou **microvillosités** (environ 1,0 µm de long et 0,1 µm de diamètre) qui constituent la **bordure en brosse**. Cette adaptation augmente encore la surface de l'intestin grêle. Les autres cellules présentes dans l'épithélium intestinal ont un caractère endocrine ou paracrine. Bien que les fonctions de certaines soient inconnues, il a été démontré que d'autres produisaient de la somatostatine (cellules D), de la sécrétine (cellules S), de la neurotensine (cellules N), de la CCK (cellules I) et de la 5-HT (cellules entérochromaffines). La CCK et la sécrétine sont sécrétées par les cellules situées dans la paroi de l'intestin grêle supérieur en réponse à la présence de produits de digestion des graisses et à un pH bas, respectivement.

Les villosités elles-mêmes diffèrent par leur aspect le long de l'intestin grêle. Elles sont larges dans le duodénum, minces et en forme de feuille dans le jéjunum, et plus courtes, plus en forme de doigt dans l'iléon. Ces différences sont illustrées à la figure 44.19a–c. À l'intérieur de chaque villosité se trouvent un vaisseau lymphatique modifié (« vaisseau de lait ») s'ouvrant sur la circulation lymphatique locale, des vaisseaux sanguins, un muscle lisse (qui permet aux villosités de changer de longueur) et du tissu conjonctif. Les artérioles alimentent largement la branche des villosités pour former un réseau capillaire qui se rassemble dans les veines à la base.

Entre les villosités se trouvent de simples glandes tubulaires d'une profondeur de 0,3 à 0,5 mm, appelées **cryptes de Lieberkühn**. On les trouve dans tout l'intestin grêle, mais elles sont plus nombreuses

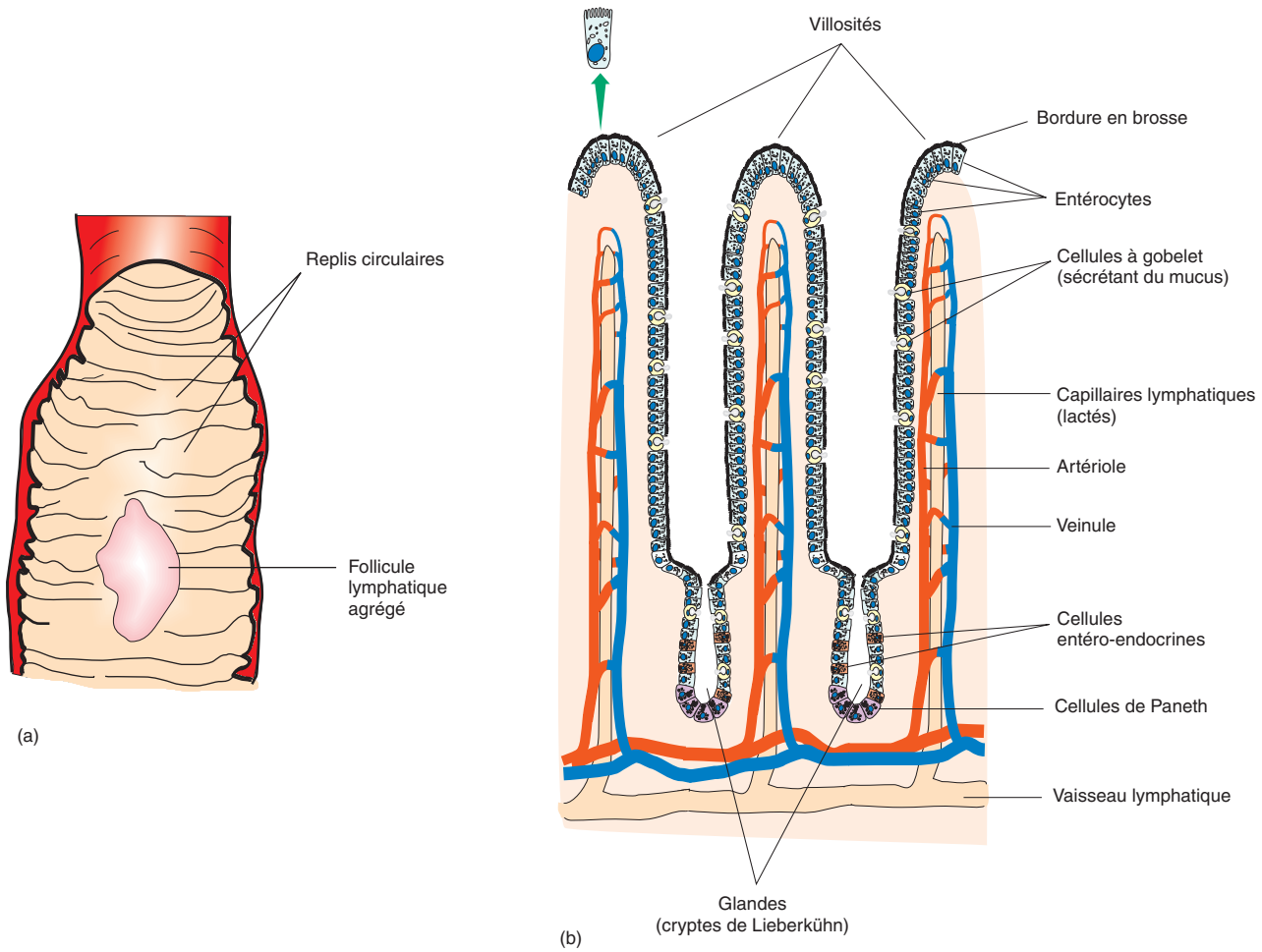


Figure 44.21 Caractéristiques structurelles de l'intestin grêle. (a) Coupe de l'iléon révélant des plis circulaires (permanents dans le jéjunum) et la position d'un nodule lymphatique (plaque de Peyer). (b) Coupe longitudinale des villosités intestinales ; une vue agrandie de l'une des cellules bordant l'intestin grêle est présentée à gauche. Noter les microvillosités sur la surface apicale qui forment la bordure en brosse. Les cellules caliciformes sécrétant le mucus sont indiquées en jaune. Les cellules entéro-endocrines sont situées dans les glandes intestinales (cryptes de Lieberkühn). Celles-ci sécrètent une variété d'hormones qui contrôlent la motilité et l'activité sécrétoire de l'intestin grêle.

dans les muqueuses du duodénum et du jéjunum. Un certain nombre de types de cellules différents ont été identifiés dans les cryptes, y compris les cellules de Paneth, qui sécrètent du lysozyme, et des cellules souches non différenciées qui prolifèrent pour remplacer les entérocytes perdus. Outre les cryptes de Lieberkühn, le duodénum (mais pas le jéjunum ni l'iléon) contient également des **glandes sous-muqueuses de Brunner**, qui sécrètent un liquide alcalin riche en mucus. Les **plaques de Peyer** sont de grandes grappes isolées de nodules lymphatiques présentes dans la paroi de l'iléon. Elles ressemblent aux amygdales et font partie de la collection de petits tissus lymphoïdes du tube digestif ; elles sont désignées sous le nom de tissu lymphoïde associé à l'intestin (*gut-associated lymphoid tissue* [GALT] ; voir chapitre 31). Un exemple est présenté à la figure 44.19f.

L'épithélium de l'intestin grêle se renouvelle automatiquement

L'intestin grêle présente un taux de renouvellement cellulaire très rapide. Chez l'homme, l'épithélium entier est renouvelé tous les 6 jours environ. Ce renouvellement rapide est important car les cellules épithéliales sont sensibles à l'hypoxie et à d'autres irritants. Les cellules épithéliales sont formées par la prolifération mitotique d'une population de cellules souches non différenciées au sein des cryptes. Ces nouvelles cellules migrent ensuite vers le haut de la villosité, d'où elles se répandent dans la lumière de l'intestin. Lorsqu'elles migrent et quittent les cryptes, elles deviennent complètement matures et les enzymes de la bordure en brosse et les protéines de transport se développent. La vitesse à laquelle les cellules prolifèrent peut être altérée par un certain nombre de facteurs. L'irradiation, la famine et l'alimentation intraveineuse prolongée, par exemple, provoquent une atrophie des cellules et une réduction de leur prolifération. Certains médicaments tels que le méthotrexate et d'autres médicaments anticancéreux peuvent également ralentir le taux de production d'entérocytes.

Sécrétion de liquide et d'enzymes par l'intestin grêle

Les cellules des cryptes sont responsables de la sécrétion d'environ 1,5 litre de liquide isotonique chaque jour. La sécrétion est due à

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

un mouvement transcellulaire de chlorure du liquide interstitiel vers la lumière, suivi d'un mouvement paracellulaire de sodium et d'eau. Le principal stimulant de la sécrétion de liquide est la distension de l'intestin par le chyme acide ou hypertonique. Dans le duodénum, les glandes de Brunner sécrètent un liquide alcalin riche en bicarbonate contenant du mucus qui, associé aux sécrétions des cryptes, protège la muqueuse duodénale des dommages mécaniques et de l'érosion causée par l'acide et la pepsine contenus dans le chyme provenant de l'estomac. Bien que les glandes se mettent à secréter spontanément lorsque le chyme acide pénètre dans le duodénum, leur sécrétion peut être davantage stimulée par l'activité vagale, les prostaglandines endogènes et les hormones gastrine, sécrétine et CCK. La stimulation sympathique, cependant, provoque une diminution marquée du taux de production de mucus, laissant le duodénum plus vulnérable à l'érosion. En effet, les trois quarts des ulcères gastroduodénaux surviennent dans cette région de l'intestin et beaucoup sont liés au stress, caractérisé par une augmentation généralisée de l'activité sympathique.

Le liquide sécrété par l'intestin grêle est appelé **suc intestinal** ou suc entérique. On pensait autrefois qu'il contenait la plupart des enzymes nécessaires à la digestion complète des aliments. Cependant, il a maintenant été établi que les seules enzymes dérivées de l'intestin grêle lui-même (plutôt que du pancréas) sont les **enzymes de la bordure en brosse** qui comprennent les disaccharidases (maltase, sucrase, etc.), les peptidases et les phosphatases. L'entéropeptidase (généralement appelée à tort entérokinase), l'une des peptidases duodénales de la bordure en brosse, convertit le trypsinogène pancréatique en trypsine, qui est alors capable d'activer d'autres enzymes pancréatiques.

Les enfants de moins de 4 ans expriment également l'enzyme lactase, qui favorise la digestion du lactose (sucre du lait). L'enzyme est moins active chez les personnes âgées. L'intolérance au lactose est causée par un manque de cette enzyme et est plus fréquente chez les personnes d'origine asiatique, africaine, amérindienne ou méditerranéenne que chez celles originaires d'Europe du Nord. Les principaux électrolytes, hormones et protéines sécrétés par l'intestin grêle sont répertoriés dans le tableau 44.1.

Résumé

L'intestin grêle fournit une grande surface pour l'absorption des nutriments. La surface de la muqueuse repliée est recouverte de prolongements appelés villosités. Les membranes de la bordure en brosse des cellules épithéliales de la muqueuse abritent des enzymes. Entre les villosités se trouvent de simples glandes tubulaires, les cryptes de Lieberkühn. Celles-ci contiennent de nombreux types de cellules, y compris des cellules caliciformes sécrétant du mucus et des cellules immunitaires. L'épithélium de l'intestin grêle se renouvelle complètement tous les 6 jours environ. La perte de cellules à l'extrémité des villosités libère des enzymes de la bordure en brosse des entérocytes dans la lumière intestinale. L'une de celles-ci, l'entéropeptidase, active la trypsine pancréatique, qui active ensuite d'autres enzymes protéolytiques.

Les cellules des cryptes sécrètent environ 1,5 litre de liquide isotonique chaque jour. Le chlorure est transporté hors des cellules, et le sodium et l'eau suivent passivement par la voie paracellulaire. Dans le duodénum, les glandes de Brunner sécrètent un mucus alcalin, qui aide à protéger l'épithélium des effets corrosifs du chyme acide provenant de l'estomac. La sécrétion est stimulée par les nerfs vagues et par la CCK, la sécrétine, la gastrine et les prostaglandines endogènes.

44.8 Motilité de l'intestin grêle

En règle générale, le chyme traverse la longueur de l'intestin grêle en 3 à 5 heures (bien que, dans certaines conditions, cela puisse prendre jusqu'à 10 heures). Le rythme de ce mouvement est normalement tel que la dernière partie d'un repas quitte l'iléon au moment où le prochain repas entre dans l'estomac. Les principaux types de mouvements dans l'intestin grêle sont la segmentation et le péristaltisme, décrits au paragraphe 43.2. La segmentation est d'une grande importance pour mélanger le chyme avec les enzymes digestives présentes dans l'intestin grêle et pour faciliter l'absorption des produits de la digestion. Les villosités et les microvillosités de la muqueuse intestinale présentent également des mouvements de mélange. Les vagues de péristaltisme commencent par une distension de l'intestin grêle et parcourent rarement plus de 10 cm environ. Ce sont des contractions péristaltiques à courte portée qui doivent être distinguées des « contractions pour faire le ménage » décrites ci-dessous.

La segmentation et le péristaltisme sont des propriétés inhérentes du muscle lisse intestinal

Le rythme électrique de base de l'intestin grêle est indépendant de l'innervation extrinsèque, et la segmentation et les contractions

Tableau 44.1 Les sécrétions de l'intestin grêle

a) Hormones	
Hormone	**Cellules d'origine**
Cholécystokinine (CCK)	Cellules I des villosités
Motiline	Cellules M des cryptes
Neurotensine	Cellules N des villosités
Sécrétine	Cellules S des villosités
Sérotonine (5-HT)	Cellules entérochromaffines
Somatostatine	Cellules D des villosités

b) Autres produits de sécrétion	
Produit de sécrétion	**Source**
Lysozyme	Cellules de Paneth des cryptes
Mucus	Cellules caliciformes des villosités
Liquide isotonique (1,5 L. jour^{-1})	Cryptes
Mucus alcalin	Glandes de Brunner (seulement duodénum)

péristaltiques du muscle lisse intestinal sont des propriétés inhérentes aux plexus intramuraux du système nerveux entérique. Cependant, l'excitabilité du muscle lisse et la force de sa contraction peuvent être modifiées par des nerfs extrinsèques ainsi que par les diverses hormones utilisées comme neurotransmetteurs par les plexus nerveux intramuraux. La stimulation parasympathique augmente l'excitabilité du muscle lisse tandis que la stimulation sympathique la déprime. Ces effets autonomes s'exercent principalement par l'intermédiaire des plexus nerveux entériques (voir paragraphe 43.3).

Les nerfs extrinsèques jouent un rôle dans certains réflexes intestinaux à longue distance. Ceux-ci incluent les réflexes dits iléogastriques et gastro-iléaux, qui décrivent les interactions réflexes qui agissent entre l'estomac et l'iléon terminal. Le **réflexe iléogastrique** correspond à la réduction de la motilité gastrique provoquée par la distension de l'iléon. Le **réflexe gastro-iléal** décrit l'augmentation de la motilité de l'iléon terminal (en particulier de la segmentation) qui se produit chaque fois qu'il y a augmentation de l'activité sécrétoire et/ou motrice de l'estomac. Les deux auront pour effet global de faire correspondre la vidange de l'intestin grêle à l'arrivée du chyme dans le duodénum.

Les mouvements des villosités muqueuses contribuent à l'absorption et au mélange

Les villosités intestinales présentent des mouvements de contraction et de relaxation comme un piston, censés faciliter l'élimination des produits de digestion des graisses des « vaisseaux de lait » (vaisseaux lymphatiques traversant les villosités). Une séquence d'événements possibles est que, lorsque les villosités sont relâchées, l'absorption se fait par des canaux intercellulaires. Lorsque les villosités se contractent, ces canaux intercellulaires sont fermés et le matériel absorbé est envoyé dans des parties plus distales du système lymphatique. Cela est parfois appelé la « traite des vaisseaux de lait ». Des brins de muscle lisse de la lamina propria sont à l'origine de ces mouvements de pompage.

Les villosités présentent également des mouvements pendulaires (balancement) susceptibles de contribuer au mélange du chyme dans la lumière intestinale. Ces mouvements sont renforcés par la présence d'acides aminés et d'acides gras dans la lumière.

Les modèles de motilité dans l'intestin grêle pendant le jeûne

Les modèles de contraction décrits ci-dessus concernent le comportement de l'intestin grêle après un repas. Pendant les périodes de jeûne ou une fois le repas terminé, le muscle lisse de l'intestin grêle présente un modèle caractéristique différent dans lequel les mouvements de segmentation diminuent et les ondes de péristaltisme, initiées à l'extrémité duodénale, glissent lentement le long de l'intestin grêle. Les ondes individuelles se déplacent sur 70 cm avant de s'éteindre et l'onde de contraction complète prend 1 à 2 heures pour parcourir la longueur de l'intestin grêle. L'activité électrique à la base de ce comportement contractile est appelée **complexe moteur migrant** (CMM) et se répète toutes les 70 à 90 minutes. Le but de ces ondes de péristaltisme semble être de balayer les derniers restes du repas digéré avec les bactéries et autres débris dans le gros intestin. Pour cette raison, les contractions sont parfois appelées « contractions pour faire le ménage ». Les mécanismes qui initient et contrôlent le CMM ne sont pas compris. Des mécanismes vagaux et hormonaux (en particulier une autre hormone de l'intestin, la motiline) ont été impliqués. La motiline est sécrétée par les cellules M entéro-endocrines du duodénum et du jéjunum.

Le sphincter iléocolique contrôle la vidange de l'intestin grêle

La première partie du gros intestin s'appelle le **cæcum**, et la jonction entre l'iléon terminal et le cæcum est le **sphincter iléocolique** (ou valvule iléocæcale). Celui-ci régule normalement le débit d'entrée du chyme dans le gros intestin afin de s'assurer que l'eau et les électrolytes sont complètement absorbés dans le côlon. Son activité est régie par les neurones des plexus intramuraux. Le sphincter est normalement fermé, mais des contractions péristaltiques à courte portée de l'iléon terminal entraînent la relaxation du sphincter et laissent passer une petite quantité de chyme. Les réflexes à longue portée garantissent que le taux de vidange correspond à la capacité du côlon de gérer le volume de chyme qui y est délivré. Après un repas, par exemple, le réflexe gastro-iléal améliore la vidange iléale.

Résumé

La vitesse à laquelle le chyme se déplace dans l'intestin grêle est soigneusement contrôlée afin de garantir un délai suffisant pour la digestion et l'absorption. La segmentation est responsable du mélange du chyme avec des enzymes et de son exposition à la surface absorbante de la muqueuse, tandis que les contractions péristaltiques propulsent le chyme vers le sphincter iléocolique. La motilité du muscle lisse intestinal est influencée par l'activité de neurones intrinsèques et extrinsèques. L'activité parasympathique améliore la motilité intestinale.

Les villosités intestinales présentent à la fois des contractions de type piston et des mouvements pendulaires. Ces derniers peuvent contribuer au mélange du chyme, tandis que les premiers servent à faciliter l'élimination des produits de digestion graisseux par les lymphatiques des villosités. Dans l'intestin à jeun, on observe des bouffées périodiques d'activité péristaltique pendant lesquelles le contenu de l'intestin est balayé sur de longues distances le long du tube digestif. Celles-ci sont appelées « contractions pour faire le ménage ».

44.9 Fonctions exocrines du pancréas

Le pancréas remplit deux fonctions distinctes dans l'organisme. Il agit à la fois comme une glande endocrine, sécrétant les hormones insuline et glucagon dans le sang, et comme un organe digestif accessoire (exocrine) sécrétant un liquide riche en enzymes dans le duodénum. Le rôle endocrine du pancréas est décrit en détail au chapitre 24. Seule sa fonction exocrine sera décrite ici.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Anatomie et histologie du pancréas

Le pancréas se situe profondément dans l'estomac et s'étend sur environ 20 cm en travers de l'abdomen. La queue du pancréas se trouve près de la rate, tandis que sa tête est entourée par le duodénum. Sa situation anatomique est illustrée aux figures 43.1 et 44.18.

La figure 44.22 montre une représentation schématique de la structure du pancréas exocrine. Son organisation est semblable à celle des glandes salivaires, constituée de lobules de cellules acineuses sécrétant des enzymes et des liquides dans un système de canaux microscopiques (canaux intercalaires) bordés de cellules épithéliales sécrétant un liquide riche en bicarbonate. Ces canaux se drainent dans des canaux intralobulaires plus grands qui à leur tour se vident dans des canaux interlobulaires. Enfin, les canaux interlobulaires se vident dans le canal pancréatique principal qui s'étend dans l'axe du pancréas. Chez la plupart des gens, le canal pancréatique principal fusionne avec le canal biliaire avant de se jeter dans le duodénum. Il existe également un canal pancréatique plus petit (canal de Santorin) qui se draine directement dans le duodénum. Les cellules acineuses occupent plus de 80 % du volume pancréatique total et les cellules des conduits 4 % environ, tandis que les cellules des îlots endocriniens n'en occupent qu'environ 2 à 3 %. Le reste du pancréas est constitué de tissu conjonctif, de vaisseaux sanguins, de lymphatiques et de nerfs.

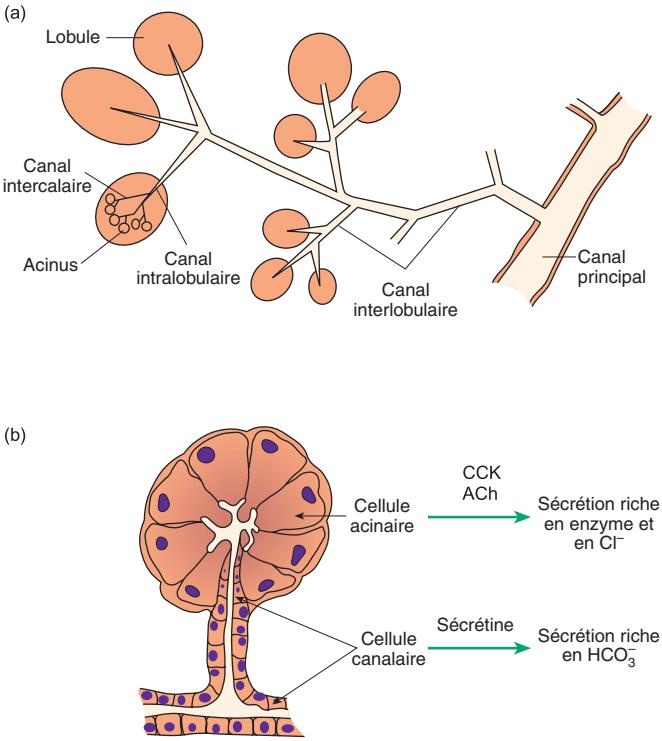


Figure 44.22 (a) Structure du pancréas exocrine. (b) Sites d'action et effets de la sécrétine, de la cholécystokinine (CCK) et de l'acétylcholine (ACh) sur les cellules acineuses et canalaires du pancréas exocrine. La sécrétine favorise la sécrétion abondante de liquide séreux riche en bicarbonate à partir des cellules canalaires, tandis que l'acétylcholine et la CCK favorisent la sécrétion d'enzymes par les cellules acineuses.

Le pancréas est alimenté par des branches des artères cœliaques et mésentériques supérieures et son drainage veineux se fait par la veine porte. Il est innervé par des fibres vagales parasympathiques préganglionnaires, qui font synapse avec des fibres cholinergiques postganglionnaires du pancréas. Les vaisseaux sanguins pancréatiques reçoivent une innervation sympathique des plexus cœliaque et mésentérique supérieur.

Composition du suc pancréatique

Le pancréas exocrine sécrète environ 1 500 ml de liquide par jour, dont la composante aqueuse est riche en bicarbonate et a un pH d'environ 8. Avec les sécrétions intestinales, il aide à neutraliser le chyme acide à son arrivée dans le duodénum. Les principales enzymes nécessaires à la digestion des graisses, des protéines et des glucides sont également contenues dans le suc pancréatique (la composante enzymatique).

Composante aqueuse du suc pancréatique

Celle-ci est formée presque entièrement par les cellules épithéliales en colonne qui tapissent les canaux. La sécrétion de repos provient principalement des canaux intercalaires et intralobulaires, mais lors de la stimulation, les canaux interlobulaires sécrètent également du liquide pancréatique. Le liquide sécrété par les cellules des canaux est légèrement hypertonique. Il est riche en ions bicarbonates (80 à 140 mmol.l^{-1}) et présente des concentrations de sodium et de potassium similaires à celles des concentrations plasmatiques.

Les détails précis des mécanismes ioniques responsables de la sécrétion du liquide alcalin sont encore en cours de clarification. Une séquence d'événements possibles est illustrée à la figure 44.23. Les ions bicarbonate sont formés à partir de dioxyde de carbone et échangés contre des ions chlorure dans la lumière du canal. Les ions hydrogène générés lors de la formation du bicarbonate sont transportés hors de la cellule dans le liquide interstitiel en échange d'ions sodium. Les ions chlorure traversent la membrane apicale par des canaux au chlorure et peuvent ainsi faire la navette entre la lumière et les cellules du canal. Les ions sodium diffusent du liquide interstitiel vers la lumière du canal via une voie paracellulaire afin de maintenir l'électroneutralité. L'eau suit de manière osmotique, se déplaçant par voie transcellulaire ou paracellulaire vers la lumière du conduit. Une partie de cette sécrétion de liquide semble être contrôlée par l'AMP cyclique, ce qui augmente la probabilité d'ouverture d'un type particulier de canal Cl^- appelé régulateur de la conductance transmembranaire de la fibrose kystique (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* [CFTR]). Il peut également stimuler l'activité des pompes à protons dans la membrane basolatérale. Certaines mutations du canal CFTR entraînent une diminution du débit du suc pancréatique car les canaux pancréatiques sont obstrués par un mucus épais et collant, caractéristique de la mucoviscidose (voir aussi paragraphe 36.3).

La composition ionique du liquide pancréatique dépend de son taux de sécrétion, comme indiqué à la figure 44.24. Au cours de sa circulation dans les canaux, la sécrétion primaire des cellules épithéliales canalaires est modifiée. Les ions bicarbonate sont réabsorbés à partir du liquide en échange d'ions chlorure.

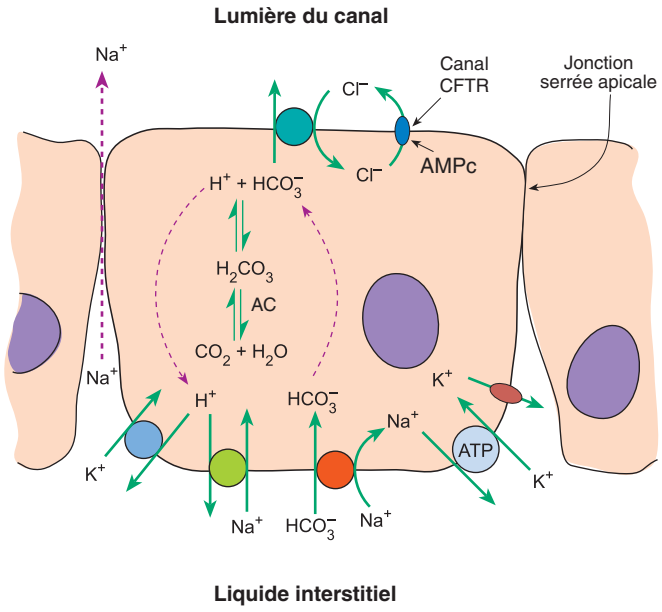


Figure 44.23 Mouvements ioniques impliqués dans la sécrétion d'un liquide alcalin par les cellules canalaires du pancréas exocrine. Le bicarbonate est absorbé du liquide extracellulaire par un symporteur dépendant du sodium et se forme dans les cellules à partir de dioxyde de carbone et d'eau sous l'effet de l'anhydrase carbonique (AC). Il est sécrété dans le canal en échange d'ions chlorure, lesquels traversent la membrane apicale par l'intermédiaire de deux canaux chlorure, le canal CFTR qui est contrôlé par l'AMPc et un canal chlorure dépendant du calcium (non représenté). Les ions hydrogène en excès sont pompés hors des cellules via la K^+,H^+-ATPase et l'antiport Na^+, H^+ NHE1.

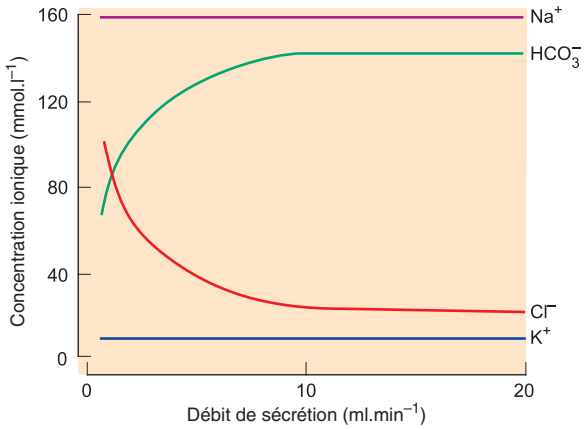


Figure 44.24 Composition électrolytique du suc pancréatique de lapin en fonction du débit de sécrétion. Plus le débit de sécrétion est élevé, plus la concentration en bicarbonate est élevée. (D'après les données de F. Bro-Rasmussen et al. (1956) *Acta Physiol Scand* 37, 97.)

Il en résulte qu'à des débits faibles, la teneur en bicarbonate du liquide pancréatique est nettement inférieure à celle observée avec des débits élevés, lorsque le liquide passe peu de temps dans les canaux et n'est donc guère modifié. Aux débits maximaux, la concentration en bicarbonates du suc pancréatique humain est d'environ 140 mmol.l^{-1} alors que, lors de la sécrétion basale, elle est généralement de 80 à 100 mmol.l^{-1}. La figure 44.24 montre que les niveaux de chlorure augmentent lorsque la concentration en bicarbonate diminue.

Composante enzymatique du suc pancréatique

Le suc pancréatique contient un large éventail d'enzymes digestives, notamment des agents protéolytiques, amylolytiques et lipolytiques, ainsi que de nombreux autres, tels que la ribonucléase, la désoxyribonucléase et l'élastase. Une liste des principales enzymes et de leurs actions est donnée dans le tableau 44.2.

Enzymes protéolytiques du pancréas

Des enzymes protéolytiques comprenant la **trypsine**, un certain nombre de **chymotrypsines** et des **carboxypeptidases** sont stockées dans les cellules acineuses sous forme de granules de zymogène. Elles sont sécrétées sous cette forme inactive (sous forme de trypsinogène, de chymotrypsinogènes et de procarboxypeptidases), puis activées à l'intérieur de la lumière de l'intestin grêle. De cette façon, le pancréas, comme l'estomac, évite l'autodigestion. L'activation du trypsinogène peut survenir spontanément, en réponse à l'environnement alcalin de l'intestin grêle, ou en réponse à l'entéropeptidase, l'une des enzymes de la bordure en brosse.

Les chymotrypsinogènes sont activés par la trypsine. La trypsine et les chymotrypsines sont des endopolypeptidases, qui hydrolysent les liaisons peptidiques au sein des molécules protéiques pour libérer certains acides aminés libres et polypeptides de taille variable. Les carboxypeptidases, l'élastase et les aminopeptidases sont ensuite capables de les digérer davantage pour libérer de petits peptides et des acides aminés. La figure 44.25 illustre les actions des principales enzymes protéolytiques, tandis que le tableau 44.3 résume les sites sur lesquels les différentes enzymes protéolytiques agissent pour hydrolyser les chaînes peptidiques.

Il est important que le trypsinogène ne soit pas activé dans les cellules acineuses, ni lors de son passage dans les canaux. L'activation est normalement empêchée par le maintien d'un environnement acide dans les granules de zymogène (probablement par l'action d'une pompe à protons) et par la présence d'un **inhibiteur de la trypsine** dans le suc pancréatique. Celui-ci se lie à une trypsine active qui peut être présente pour former un complexe inactif. La **pancréatite** aiguë nécrosante est un trouble potentiellement mortel souvent causé par le reflux de la bile dans le pancréas ou par l'alcoolisme. Elle se caractérise par une autodigestion du tissu pancréatique, une inflammation et des lésions tissulaires causées par la fuite d'enzymes activées à partir du pancréas.

Amylase pancréatique et digestion des glucides

Une grande partie des glucides des plantes se présente sous forme de cellulose et d'hémicellulose, que l'intestin humain est incapable de digérer. Ce matériau forme la fibre alimentaire. Cependant, les plantes stockent des glucides dans leurs graines et leurs tubercules sous forme d'amidon, ce qui constitue une source d'énergie que l'homme peut exploiter (voir chapitre 4). Bien que l'amylase salivaire puisse initier la digestion de l'amidon dans la bouche et éventuellement dans l'estomac, l'α-amylase pancréatique est responsable de la majorité de la digestion de l'amidon, qui se

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 44.2 Les enzymes pancréatiques

Enzyme	Zymogène	Activateur	Action principale
Trypsine	Trypsinogène	Entéropeptidase	Coupe les liaisons peptidiques internes
Chymotrypsine	Chymotrypsinogène	Trypsine	Coupe les liaisons peptidiques internes
Élastase	Proélastase	Trypsine	Coupe les liaisons peptidiques internes
Carboxypeptidase	Procarboxy-peptidase	Trypsine	Attaque les peptides à l'extrémité C-terminale
Amylase			Digère l'amidon en maltose et oligosaccharides
Lipase			Clive les glycérides libérant des acides gras et du glycérol
Colipase	Procolipase	Trypsine	Se lie aux micelles pour libérer la lipase de l'inhibition par les sels biliaires
Phospholipase A_2	Phospholipase	Trypsine	Coupe les acides gras des phospholipides
Cholestérol estérase		Trypsine	Libère du cholestérol estérifié
ARNase			Scinde l'ARN en fragments courts
ARNase			Scinde l'ADN en fragments courts

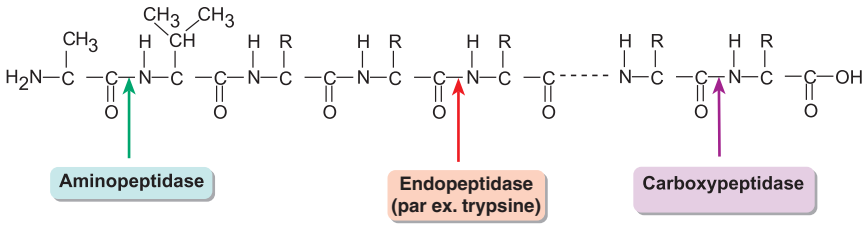


Figure 44.25 Sites sur lesquels diverses enzymes protéolytiques digèrent des protéines. La trypsine et la chymotrypsine clivent les liaisons peptidiques au sein d'une molécule de protéine. Ces enzymes sont appelées endopeptidases. L'aminopeptidase et les carboxypeptidases attaquent les peptides à leurs extrémités amino- et carboxyterminales, respectivement. La spécificité des différentes enzymes est donnée dans le tableau 44.3.

Tableau 44.3 Les principales enzymes protéolytiques de l'intestin grêle

Enzyme	Classe	Source	Lieu d'hydrolyse
Trypsine	Endopeptidase	Pancréas	Coupe les liaisons peptidiques impliquant des résidus d'acides aminés basiques pour donner des oligopeptides possédant un acide aminé basique en C-terminal
Chymotrypsine	Endopeptidase	Pancréas	Coupe les liaisons peptidiques impliquant des résidus d'acides aminés aromatiques, la glutamine, la leucine et la méthionine pour donner des oligopeptides en C-terminal
Élastase	Endopeptidase	Pancréas	Coupe les liaisons peptidiques impliquant des résidus d'aminoacides neutres pour donner des oligopeptides avec un résidu d'aminoacide neutre en C-terminal
Aminopeptidase A	Exopeptidase	Bordure en brosse	Coupe les liaisons peptidiques avec des acides aminés acides à leur extrémité N-terminale
Aminopeptidase N	Exopeptidase	Bordure en brosse	Coupe les liaisons peptidiques avec des acides aminés neutres et basiques à leur extrémité N-terminale
Carboxypeptidase A	Exopeptidase	Pancréas	Coupe les liaisons peptidiques avec des acides aminés aromatiques ou neutres à l'extrémité C-terminale
Carboxypeptidase B	Exopeptidase	Pancréas	Coupe les liaisons peptidiques avec des acides aminés basiques à l'extrémité C-terminale

D'autres peptidases de la bordure en brosse hydrolysent les liaisons peptidiques des dipeptides et des oligopeptides.

produit dans le duodénum. Cette enzyme est sécrétée sous sa forme active et est stable entre pH 4 et 11, son pH optimal étant de 6,9. Comme l'amylase salivaire, elle coupe la liaison α-1,4-glycosidique mais pas les liaisons 1–6 entre les chaînes de résidus de glucose (figure 44.26). Contrairement à l'enzyme salivaire, l'amylase pancréatique est capable de digérer l'amidon non cuit et cuit.

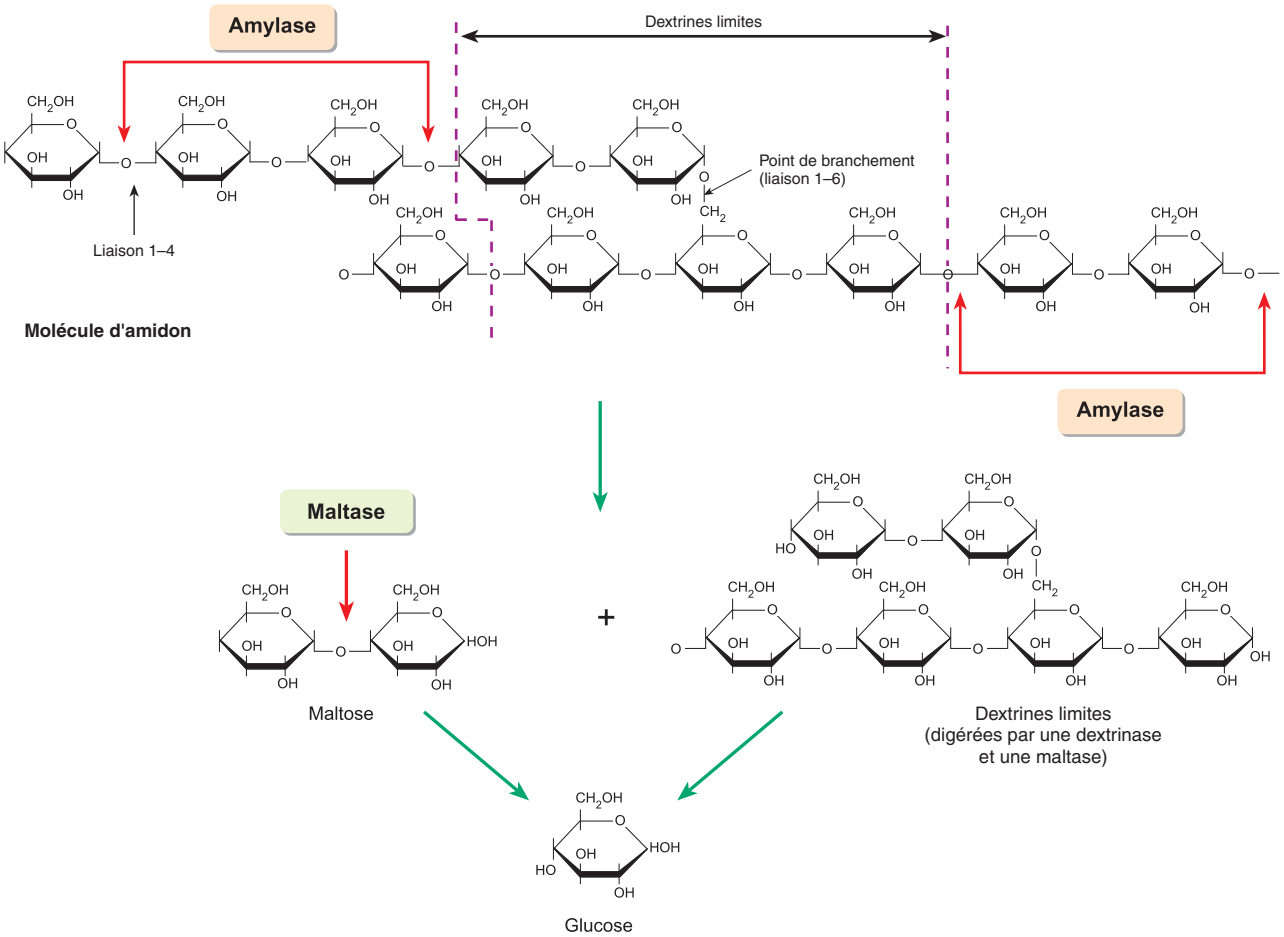


Figure 44.26 Processus par lesquels l'amidon est digéré dans l'intestin grêle. Les molécules d'amidon sont constituées de chaînes polysaccharidiques ramifiées ; chaque chaîne est constituée de molécules de glucose liées ensemble par des liaisons 1-4 glycosidiques, et ces chaînes sont liées par des liaisons 1-6 glycosidiques. L'amylase pancréatique divise les liaisons 1-4 pour libérer le maltose et la maltotriose, lesquels sont ensuite convertis en glucose par des enzymes situées sur la bordure en brosse des entérocytes. L'amylase pancréatique ne peut pas hydrolyser les liaisons 1-6 ; au lieu de cela, les dextrines branchées sont hydrolysées par la dextrinase.

Environ 10 minutes après avoir pénétré dans l'intestin grêle, l'amidon est entièrement converti en divers oligosaccharides, principalement du maltose, du maltotriose et des dextrines branchées. Les enzymes de la bordure en brosse de l'intestin, l'amylo-1,6-glucosidase (dextrinase), la maltase et la sucrase, hydrolysent ensuite ces saccharides en glucose.

Dans certaines pathologies, notamment la pancréatite aiguë, les concentrations sanguines d'amylase pancréatique commencent à augmenter et la mesure de l'amylase plasmatique fournit des informations diagnostiques sur l'étendue et la progression de la lésion du tissu pancréatique.

Enzymes lipolytiques du pancréas

En raison de leur insolubilité dans l'eau, les graisses posent un problème particulier pour le tractus gastro-intestinal, à la fois en termes de digestion et d'absorption. Lorsque le chyme gras pénètre dans le duodénum, la vésicule biliaire se contracte en réponse à la cholécystokinine (CCK) sécrétée par les cellules I des villosités duodénales. Cette contraction envoie de la bile, via le canal biliaire, dans le duodénum, où elle se mêle au chyme provenant de l'estomac. Les globules graisseux au sein du chyme se recouvrent de sels biliaires, qui sont amphipathiques : ils possèdent à la fois des régions hydrophobes et hydrophiles. Les régions non polaires des sels biliaires interagissent avec les chaînes latérales hydrophobes d'acides gras des di- et triglycérides, tandis que leurs régions polaires hydrophiles leur permettent d'interagir avec l'eau. Comme les sels biliaires sont de grosses molécules planes, ils rompent la couche superficielle, ce qui provoque la séparation des gouttelettes graisseuses des globules gras (figure 44.27) et forme une émulsion stable. (Une émulsion est une suspension aqueuse de gouttelettes de graisse d'environ 1 µm de diamètre chacune.) L'**émulsification** des graisses alimentaires augmente considérablement le nombre de triglycérides exposés aux lipases pancréatiques, facilitant ainsi leur digestion. La fabrication et la sécrétion de la bile par le foie et les propriétés chimiques des sels biliaires sont examinés plus en détail au chapitre 45.

Le suc pancréatique contient un certain nombre de lipases, notamment la lipase pancréatique (triacylglycérol hydrolase), probablement sécrétée sous sa forme active, et plusieurs autres sécrétées sous la forme de zymogènes inactifs, puis activées par la trypsine dans la lumière duodénale. Ce groupe comprend la

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

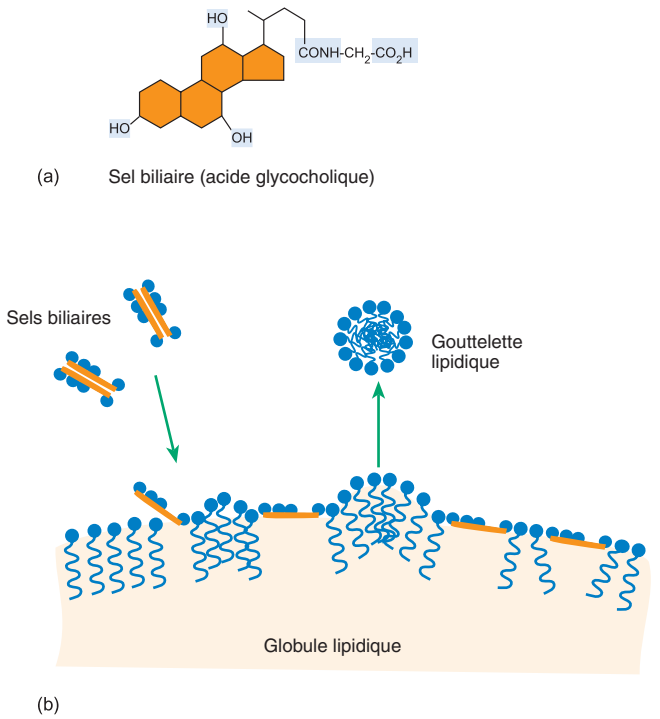


Figure 44.27 Action émulsifiante des sels biliaires sur les graisses alimentaires. (a) Structure de l'un des sels biliaires (acide glycocholique) avec la région hydrophobe colorée en orange et les groupes hydrophiles mis en évidence en bleu clair. (b) Action des sels biliaires sur les globules lipidiques. Les sels biliaires pénètrent dans la couche superficielle du lipide et perturbent sa structure, forçant les agrégats de lipides à gonfler et à se transformer en gouttelettes. Les groupes de tête polaires des graisses, ainsi que les molécules de sels biliaires, stabilisent les gouttelettes lipidiques dispersées et forment une émulsion stable.

colipase, la cholestérol estérase et la phospholipase A_2. Ces enzymes ne peuvent accéder à leur substrat et digérer les triglycérides ingérés qu'après que les graisses alimentaires ont subi le processus d'émulsification. Bien que la lipase pancréatique soit inhibée par les concentrations physiologiques de sels biliaires, ainsi que par les phospholipides et les protéines associées aux micelles lipidiques, son activité est restaurée lorsqu'elle se lie à la colipase, avec laquelle elle est sécrétée dans un rapport molaire de 1:1. Le complexe lipase-colipase est alors capable de digérer efficacement les graisses alimentaires.

Les étapes par lesquelles les triglycérides insolubles dans l'eau sont digérés par la lipase pancréatique sont illustrées à la figure 44.28. Noter que cette enzyme hydrolyse les liaisons ester des positions 1 et 3 mais pas celle de la position 2, de sorte que, pour chaque molécule de triglycéride, deux molécules d'acide gras libre et une molécule de monoglycéride sont formées. La cholestérol estérase hydrolyse les esters de cholestérol ainsi que les esters de vitamines liposolubles (vitamines A, D et E). Elle est également capable d'hydrolyser toutes les liaisons ester des triglycérides (il s'agit d'une lipase non spécifique). La phospholipase A_2 nécessite des sels biliaires pour digérer les phospholipides, libérant ainsi des acides gras libres et de la lysolécithine (un phospholipide dépourvu de l'un des groupes acides gras).

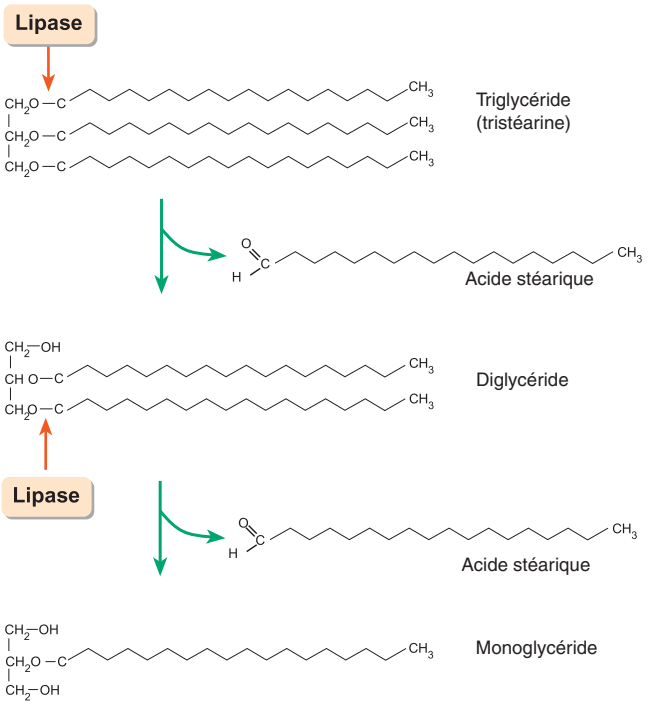


Figure 44.28 Étapes par lesquelles les graisses sont digérées par la lipase pancréatique. Une fois les graisses alimentaires émulsionnées, la lipase pancréatique hydrolyse les triglycérides et sépare les deux résidus acides gras externes, comme indiqué. Les monoglycérides et les acides gras sont ensuite absorbés.

Contrôle de la sécrétion pancréatique

Comme la sécrétion gastrique, la sécrétion pancréatique est contrôlée à la fois par l'activité des nerfs vagues et par les hormones. Cependant, le contrôle endocrine de la sécrétion pancréatique est le plus important. Une liste des principaux facteurs chimiques qui affectent les sécrétions exocrines du pancréas est donnée dans le tableau 44.4. Comme pour l'estomac, le processus de sécrétion peut être envisagé en trois phases : céphalique, gastrique et intestinale. La phase céphalique est sous contrôle nerveux, tandis que les phases gastrique et intestinale sont contrôlées principalement par des hormones. Les principaux facteurs contrôlant la sécrétion pancréatique sont résumés dans la figure 44.29.

Phase céphalique de la sécrétion pancréatique

Les cellules acineuses et les cellules musculaires lisses des canaux pancréatiques et des vaisseaux sanguins sont innervées par des fibres efférentes parasympathiques vagales. La stimulation de ces fibres entraîne la libération de granules de zymogène à partir des cellules acineuses dans les canaux et une augmentation du flux sanguin local. Les vaisseaux sanguins reçoivent également des fibres vasoconstrictrices sympathiques dont l'activité entraîne une réduction du flux sanguin.

L'activité vagale parasympathique est renforcée par la vue, l'odorat et le goût des aliments. Les neurotransmetteurs acétylcholine et VIP sont libérés et agissent en synergie pour augmenter le flux sanguin et favoriser la sécrétion du suc pancréatique.

Tableau 44.4 Régulateurs chimiques de la sécrétion pancréatique exocrine

Agents	Action sur le pancréas
Cholécystokinine (CCK) Gastrine Acétylcholine Substance P	Augmentation de la sécrétion d'enzymes pancréatiques et de liquides riches en chlorures par les cellules acineuses
Sécrétine Polypeptide intestinal vasoactif (VIP) Histidine Isoleucine	Augmentation de la sécrétion de liquide riche en bicarbonate à partir des cellules des canaux
Insuline Facteurs de croissance *insulin-like* (IGF)	Augmentation de la synthèse et de la sécrétion d'enzymes Effets trophiques
Somatostatine	Inhibition de la sécrétion des cellules acineuses et canalaires

Les stimuli sont donnés par ordre d'importance.

En plus de l'action directe des nerfs efférents vagaux, une petite partie de la phase céphalique de la sécrétion pancréatique passe par la gastrine libérée par les cellules antrales en réponse à une stimulation vagale.

Phase gastrique de la sécrétion pancréatique

La gastrine est principalement responsable de cette composante relativement petite de la sécrétion pancréatique. Elle est sécrétée en réponse à une distension de l'estomac, ainsi qu'à la présence d'acides aminés et de peptides dans l'antre. La distension de l'estomac provoque également la sécrétion pancréatique via un réflexe vago-vagal.

Phase intestinale de la sécrétion pancréatique

Cette phase représente plus de 70 % de la sécrétion totale par le pancréas exocrine et se produit en réponse aux hormones sécrétées par la muqueuse duodénale. La sécrétine est libérée en réponse à un pH bas et stimule la sécrétion de liquide riche en bicarbonates à partir des cellules canalaires. La CCK est sécrétée lorsque la surface de la muqueuse est baignée de monoglycérides, d'acides gras, de peptides et d'acides aminés (notamment le tryptophane et la phénylalanine). Elle stimule la production d'un liquide riche en enzymes à partir des cellules acineuses. De plus, la CCK semble potentialiser les effets sécrétoires de la sécrétine.

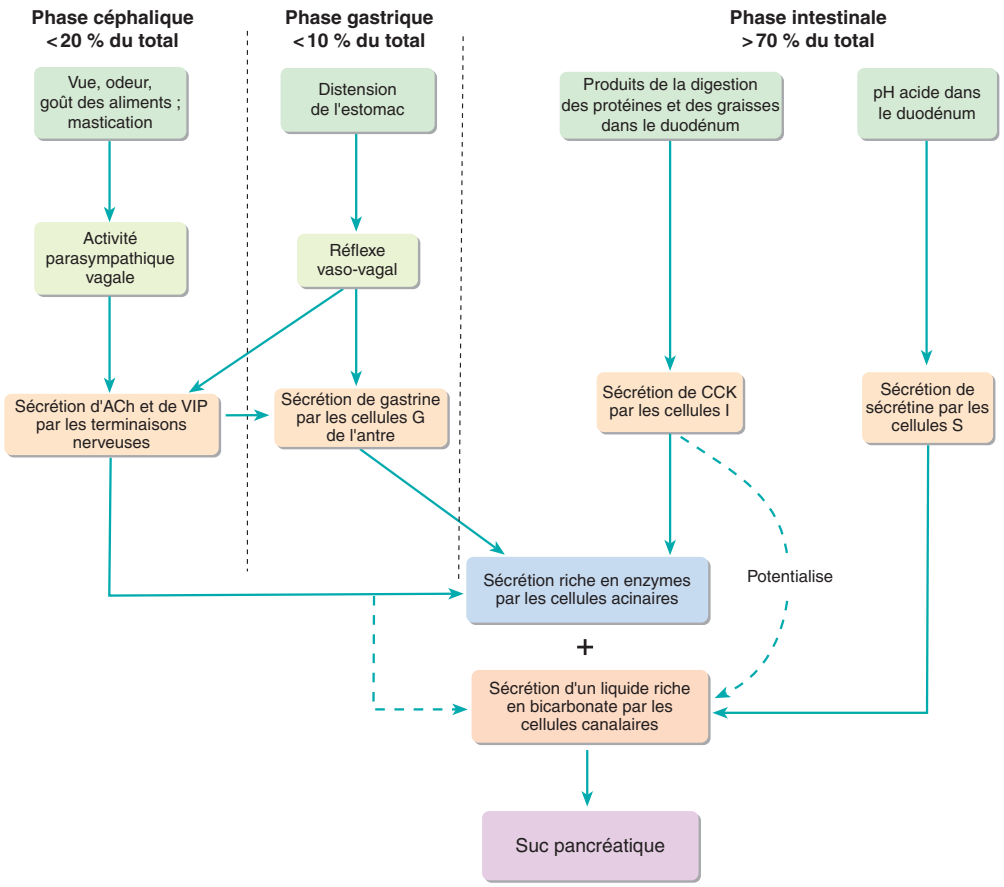


Figure 44.29 Principaux facteurs impliqués dans le contrôle de la sécrétion pancréatique au cours des différentes phases de la digestion. La phase intestinale de la sécrétion pancréatique est beaucoup plus importante et la phase gastrique beaucoup moins importante comparativement au rôle de ces phases dans le contrôle de la sécrétion gastrique.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Résumé

La partie exocrine du pancréas est constituée de cellules acineuses, qui sécrètent des enzymes et des liquides dans un système de canaux tapissés de cellules épithéliales qui sécrètent un liquide alcalin et modifient la sécrétion acineuse primaire. La composition ionique du suc pancréatique dépend de son débit de sécrétion. À des débits de sécrétion élevés, la teneur en bicarbonate du suc est plus élevée qu'à des débits plus faibles.

Le suc pancréatique contient toutes les principales enzymes nécessaires à la digestion des graisses, des glucides et des protéines. La plupart sont stockées dans les cellules acineuses sous forme de précurseurs inactifs (granules de zymogène), afin d'éviter l'autodigestion. L'activation de ces enzymes a lieu dans le duodénum. Seule l'α-amylase pancréatique est sécrétée sous sa forme active. Elle est responsable de la digestion de l'amidon. Plusieurs lipases présentes dans le suc pancréatique hydrolysent les triglycérides insolubles dans l'eau pour libérer des acides gras libres et des monoglycérides.

Le contrôle de la sécrétion pancréatique exocrine est principalement hormonal, bien que la phase céphalique initiale de la sécrétion soit sous le contrôle des nerfs parasympathiques. La gastrine contribue à la phase de sécrétion gastrique, mais environ 70 % de la sécrétion se produit pendant la phase intestinale en réponse à la sécrétine et à la CCK. Ces hormones sont libérées par la muqueuse duodénale en réponse aux ions H^+ et aux produits de digestion des graisses et des protéines.

44.10 Absorption des produits de la digestion dans l'intestin grêle

L'absorption est le processus par lequel les produits de la digestion sont transportés dans les cellules épithéliales qui tapissent le tractus gastro-intestinal et, de là, dans le sang ou la lymphe drainant le tractus. Chaque jour, environ 8 à 10 litres d'eau et jusqu'à 1 kg de nutriments traversent la paroi intestinale. L'absorption par la muqueuse gastro-intestinale se produit par des processus de transport actif et de diffusion facilitée. Comme les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale sont reliées au niveau de leurs surfaces apicales (luminales) par des jonctions serrées, les produits de la digestion ne peuvent pas se déplacer entre les cellules. Au lieu de cela, ceux-ci doivent se déplacer à travers les cellules et dans le liquide interstitiel en joignant leurs membranes basales pour pénétrer dans le sang capillaire. Ce processus s'appelle le **transport transcellulaire**. Les principes physiques du transport actif et passif sont décrits avec le **transport épithélial** au paragraphe 5.3. Les mécanismes spécifiques par lesquels les produits de digestion des principaux nutriments (glucides, lipides et protéines) sont absorbés seront tout d'abord examinés. Cela sera suivi d'une discussion sur l'absorption des liquides et des électrolytes, et le paragraphe se terminera par un bref compte-rendu de l'absorption des vitamines. Les mécanismes impliqués dans l'absorption intestinale du fer sont décrits en détail au paragraphe 25.5.

Absorption des monosaccharides – produits de la digestion des hydrates de carbone de l'alimentation

Comme décrit précédemment, l'amidon et d'autres grands polysaccharides sont dégradés par les enzymes du pancréas et de la bordure en brosse pour former du glucose. Le galactose et le fructose sont produits par la dégradation du lactose et du saccharose, respectivement. Les trois monosaccharides sont en grande partie absorbés dans le haut de l'intestin grêle et pénètrent dans le sang de la veine porte hépatique. Aucun d'entre eux reste dans le chyme atteignant l'iléon terminal.

Le processus d'absorption du glucose dépend de sa concentration dans la lumière intestinale. Lorsque sa concentration est basse, le glucose est absorbé dans les entérocytes à travers leur surface apicale par le cotransporteur dépendant du sodium SGLT1 (décrit en détail au chapitre 5) contre son gradient de concentration. Le glucose est ensuite transporté à travers la surface basolatérale via le transporteur de glucose GLUT2, illustré à la figure 44.30a. Le gradient de sodium qui régit cette forme de transport du glucose est maintenu par la Na^+,K^+-ATPase et l'activité de SGLT1 permet à l'intestin de récupérer tout le glucose disponible.

Après un repas, la concentration de glucose dans la lumière intestinale augmente considérablement et peut dépasser 100 mmol.l^{-1}, une concentration qui sature les transporteurs SGLT1. Cependant, l'activité accrue de SGLT1 active une cascade de signalisation intracellulaire qui aboutit à l'insertion dans la membrane apicale de transporteurs GLUT2 préformés à partir de vésicules intracellulaires (voir l'insertion de canaux à eau dans la membrane apicale des cellules P des canaux collecteurs – paragraphe 39.8). Les transporteurs GLUT2 de la membrane apicale permettent au glucose de diffuser dans les cellules le long de son gradient de concentration, comme illustré à la figure 44.30b. Comme précédemment, le glucose quitte les entérocytes via les transporteurs GLUT2 de la surface basolatérale. Il diffuse ensuite de l'espace extracellulaire vers le sang où il est transporté vers le foie par la veine porte. Le galactose est absorbé par les mêmes processus que le glucose.

Les mécanismes qui entraînent l'insertion apicale transitoire de transporteurs GLUT2 en réponse à l'augmentation du taux de glucose dans la lumière intestinale n'ont pas été complètement clarifiés, mais il existe certaines preuves d'un lien entre les GLUT2 apicaux et un canal calcique dépendant du glucose récemment découvert (Cav1.3). Il a été suggéré que, lorsque la concentration intraluminale de glucose est élevée, l'entrée de calcium par ce canal est améliorée et que, lorsque le calcium intraluminal augmente, des GLUT2 sont insérés dans les membranes apicales des entérocytes. Une telle intégration de l'absorption du glucose et du Ca^{2+} pourrait représenter un système complexe de détection des nutriments permettant de contrôler rapidement et précisément l'absorption du calcium et du glucose en fonction de l'apport alimentaire.

Outre le lien proposé entre le canal calcique Cav1.3 et l'insertion apicale de GLUT2, des études récentes ont montré la possibilité que la stimulation de récepteurs du « goût sucré » (similaires à ceux trouvés dans les cellules gustatives de la langue – voir paragraphe 17.3), présents sur les membranes des entérocytes de

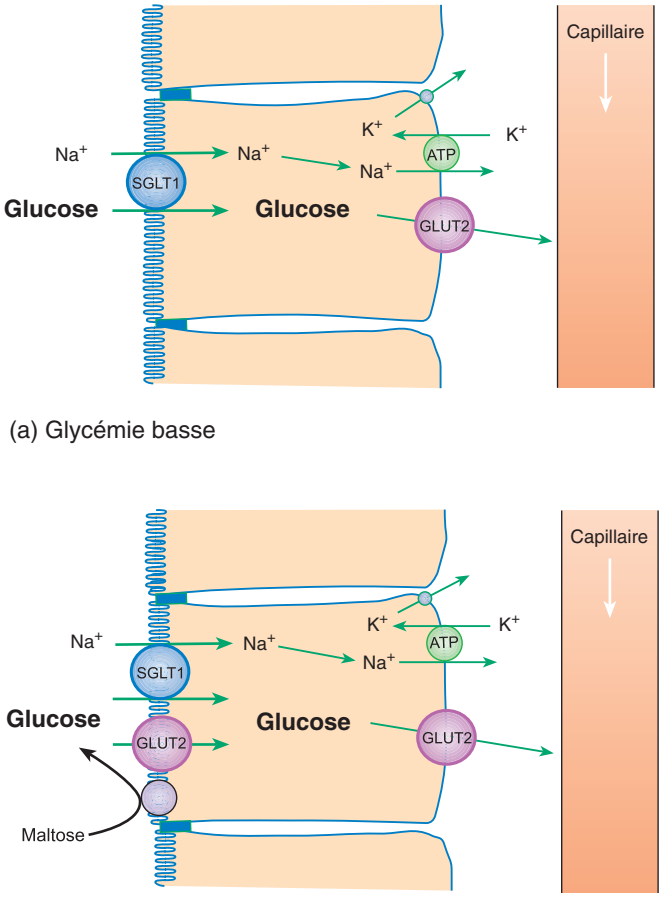


Figure 44.30 Absorption du glucose par l'intestin grêle. (a) Lorsque la concentration de glucose dans la lumière de l'intestin grêle est basse, le glucose est absorbé par transport actif secondaire à l'aide du cotransporteur SGLT1. Cela permet une absorption efficace de tout le glucose disponible. Le sodium en excès est pompé hors de la cellule par la pompe à sodium (Na^+,K^+-ATPase). (b) Après un repas, la concentration de glucose dans la lumière est élevée (elle peut dépasser 100 mmoles.l^{-1}). Le transporteur de glucose GLUT2 s'insère dans la membrane apicale, permettant ainsi au glucose de diffuser dans les entérocytes le long de son gradient de concentration (voir texte pour plus de détails). Dans les deux cas, le glucose est transporté vers l'espace extracellulaire à travers la membrane basolatérale par le transporteur GLUT2. De là, il diffuse dans le sang et est transporté vers le foie par la veine porte.
(D'après un dessin original du Dr E.S. Debnam.)

l'intestin grêle, pourrait également entraîner l'insertion de GLUT2 dans les membranes apicales et ainsi faciliter l'absorption du glucose par le tractus gastro-intestinal.

Le galactose est absorbé dans l'épithélium de l'intestin grêle par les mêmes processus que le glucose, mais le fructose est absorbé à partir de la lumière intestinale par diffusion facilitée indépendante du sodium. Il est absorbé dans les entérocytes principalement par un transporteur spécifique appelé GLUT5 et quitte les cellules par les GLUT2 de la membrane basolatérale (figure 44.31). La concentration plasmatique de fructose étant très faible, le gradient d'absorption passive du fructose est toujours favorable.

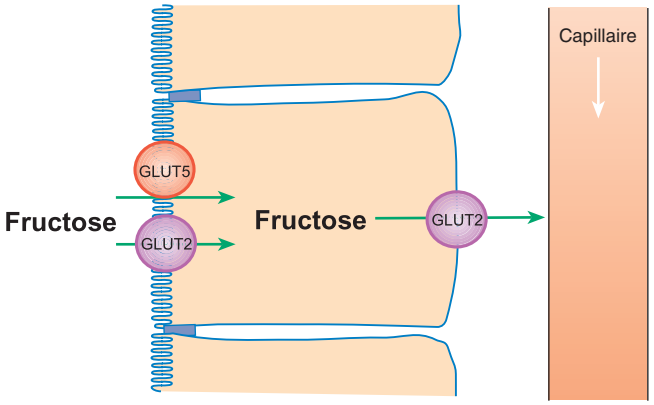


Figure 44.31 L'absorption du fructose par l'intestin grêle se fait par diffusion facilitée et utilise le transporteur GLUT5, qui est sélectif pour le fructose. Le fructose peut également pénétrer dans les entérocytes via GLUT2 lorsque ce transporteur est inséré dans la membrane apicale. Le fructose quitte les entérocytes via les transporteurs GLUT2 présents dans leurs membranes basolatérales.

Absorption des peptides et des acides aminés

Les protéines alimentaires sont dégradées par les enzymes protéases gastriques et pancréatiques en petits peptides et acides aminés. Chaque jour, environ 200 g d'acides aminés et de petits peptides sont absorbés dans l'intestin grêle d'un adulte ayant une alimentation mixte normale. Afin de maintenir un bilan azoté positif et de répondre aux besoins de croissance et de réparation des tissus d'un adulte, au moins 50 g d'acides aminés doivent être absorbés chaque jour. Les gros peptides et les protéines entières ne sont normalement pas absorbés, bien que certains puissent pénétrer dans le sang. Les immunoglobulines présentes dans le colostrum, par exemple (voir paragraphe 49.10), semblent être absorbées intactes dans l'épithélium intestinal du tube digestif néonatal.

Les acides aminés sont absorbés au niveau de la bordure en brosse des cellules épithéliales intestinales par des mécanismes de cotransport dépendant du sodium similaires à ceux utilisés dans les tubules rénaux (figure 44.32 et voir figure 39.16). Plus de dix systèmes de transporteurs distincts ont maintenant été caractérisés. Il existe des systèmes de transport pour les acides aminés neutres et la méthionine, pour les acides aminés cationiques (arginine, histidine et lysine), pour les acides aminés acides (glutamate et aspartate), et pour la glycine et la proline. (Ces transporteurs sont également présents dans le tube proximal du néphron, où ils remplissent une fonction similaire.) Une fois que les acides aminés sont entrés dans l'entérocyte, ils sont exportés dans l'espace extracellulaire à travers la surface basolatérale par un ensemble distinct de transporteurs. À partir de l'espace extracellulaire, les acides aminés diffusent dans les capillaires des villosités et sont transportés vers le foie par la veine porte. La plupart des acides aminés sont absorbés dans la première partie de l'intestin grêle. Quelques-uns peuvent pénétrer dans le côlon où ils sont métabolisés par les bactéries coliques.

De petits peptides (principalement les dipeptides) sont transportés dans les entérocytes par un autre transporteur non lié au sodium mais lié à l'entrée d'ions hydrogène. Ce transporteur est également responsable de l'absorption rapide de certains médicaments par

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

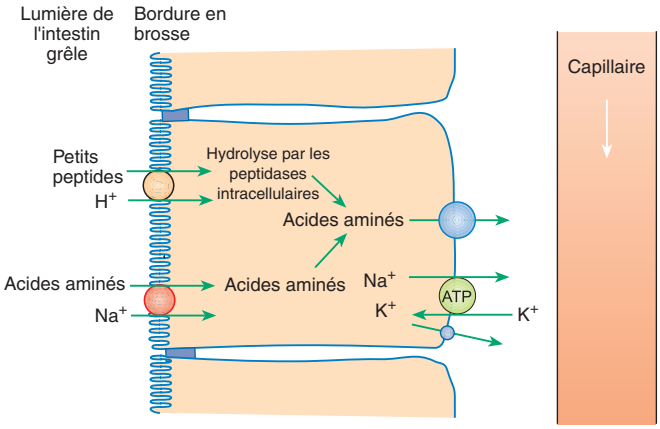


Figure 44.32 Mécanismes par lesquels les acides aminés et les petits peptides sont absorbés par l'intestin grêle. Les principales classes d'acides aminés utilisent des systèmes de transport distincts. La plupart des acides aminés sont transportés dans les entérocytes par des transporteurs liés au sodium, mais utilisent des uniports ou des antiports liés au sodium pour sortir par les membranes basolatérales. La pompe à sodium (Na^+,K^+-ATPase) transporte les ions sodium hors de la cellule. Les petits peptides sont absorbés à partir de la lumière en association avec des ions hydrogène. Une fois à l'intérieur de la cellule, ils sont dégradés en leurs acides aminés constitutifs avant de quitter la cellule par les transporteurs d'acides aminés de la membrane basolatérale.

l'intestin, tels que le captopril, un antihypertenseur. Une fois entrés dans le compartiment intracellulaire, les peptides sont décomposés en leurs acides aminés constitutifs. Ceux-ci quittent les entérocytes via les systèmes transporteurs d'acides aminés de la surface basolatérale (voir figure 44.32). On pense maintenant que jusqu'à la moitié des protéines ingérées est absorbée de cette manière.

Absorption des produits de digestion des graisses

Chaque jour, environ 80 g de graisse sont absorbés par l'intestin grêle, principalement dans le jéjunum. Les monoglycérides et les acides gras libres libérés par l'activité des lipases pancréatiques s'associent aux sels biliaires et aux phospholipides pour former des **micelles** (petites particules colloïdales en suspension). Le noyau non polaire de la micelle contient également du cholestérol et des vitamines liposolubles. La région externe hydrophile de la micelle lui permet de pénétrer dans la couche aqueuse non agitée recouvrant les microvillosités formant la bordure en brosse des entérocytes. Les monoglycérides, les acides gras libres, le cholestérol, la phosphatidylcholine et les vitamines liposolubles diffusent ensuite passivement dans les cellules duodénales, tandis que la portion de sels biliaires de la micelle reste dans la lumière de l'intestin jusqu'à l'iléon terminal, où elle est réabsorbée. La majorité (environ 90 %) des sels biliaires entrant dans l'intestin grêle sont recyclés par la circulation entérohépatique (voir chapitre 45).

Alors que de petites quantités d'acides gras à chaîne courte sont absorbées directement par les cellules épithéliales intestinales dans le sang capillaire par diffusion passive, la plupart des produits de la digestion des graisses subissent un traitement chimique supplémentaire à l'intérieur des entérocytes. Dans le réticulum endoplasmique (RE) lisse, les triglycérides sont reformés par la

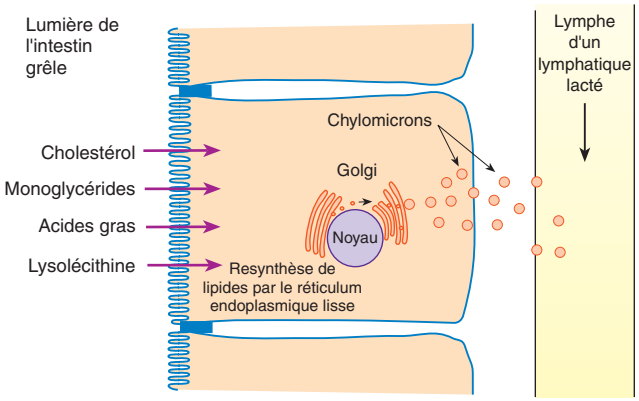


Figure 44.33 Étapes clés impliquées dans l'absorption des lipides par l'intestin grêle. Les acides gras, les monoglycérides et d'autres lipides traversent la bordure en brosse et sont réestérifiés par des enzymes du réticulum endoplasmique lisse. Les lipides reconstitués sont ensuite sécrétés à travers la membrane basolatérale sous forme de petites gouttelettes de graisse (chylomicrons) et pénètrent dans le système lymphatique par les « vaisseaux de lait » des villosités intestinales.

réestérification des monoglycérides, les phospholipides sont resynthétisés et une grande partie du cholestérol est réestérifiée. Les lipides s'accumulent dans les vésicules du RE lisse pour former des **chylomicrons**, qui sont libérés des cellules par exocytose au niveau de la membrane basolatérale (figure 44.33). De là, ils pénètrent dans les lymphatiques des villosités et quittent l'intestin par la lymphe, d'où ils rejoignent la circulation veineuse par le canal thoracique. Les lipides évitent ainsi la veine porte hépatique et court-circuitent le foie à court terme.

Les matières fécales contiennent normalement environ 5 % de graisse, dont la plupart sont issues de bactéries. On trouve de plus grandes quantités de graisse dans les fèces si la production de bile est diminuée ou si la bile est empêchée d'entrer dans le duodénum par une obstruction biliaire telle qu'un calcul biliaire.

Absorption des liquides et des électrolytes

Environ 2 litres de liquide sont ingérés chaque jour (bien que cela puisse varier considérablement en fonction de la soif et de facteurs sociaux). La sécrétion de sucs digestifs et de liquides intestinaux ajoute 7 à 8 litres de liquide dans la lumière gastro-intestinale. Presque tout ce liquide est absorbé par l'intestin grêle et le côlon ; 50 à 100 ml seulement quittent le corps avec les fèces. Environ 5 à 6 litres par jour sont absorbés dans le jéjunum, 2 à 3 litres par jour dans l'iléon et entre 400 ml et 1 litre par jour dans le côlon. La figure 44.34 résume le bilan hydrique global dans le tractus gastro-intestinal.

Les électrolytes absorbés proviennent à la fois des aliments ingérés et des sécrétions gastro-intestinales. La plupart sont activement absorbés le long de l'intestin grêle, bien que l'absorption du calcium et du fer se limite principalement au duodénum. Comme décrit précédemment, l'absorption des ions sodium est couplée au transport des sucres et des acides aminés. Il existe de nombreuses pompes à sodium-potassium actives dans les membranes basales des cellules épithéliales intestinales qui pompent le sodium hors des cellules, créant ainsi un gradient qui attire le sodium de

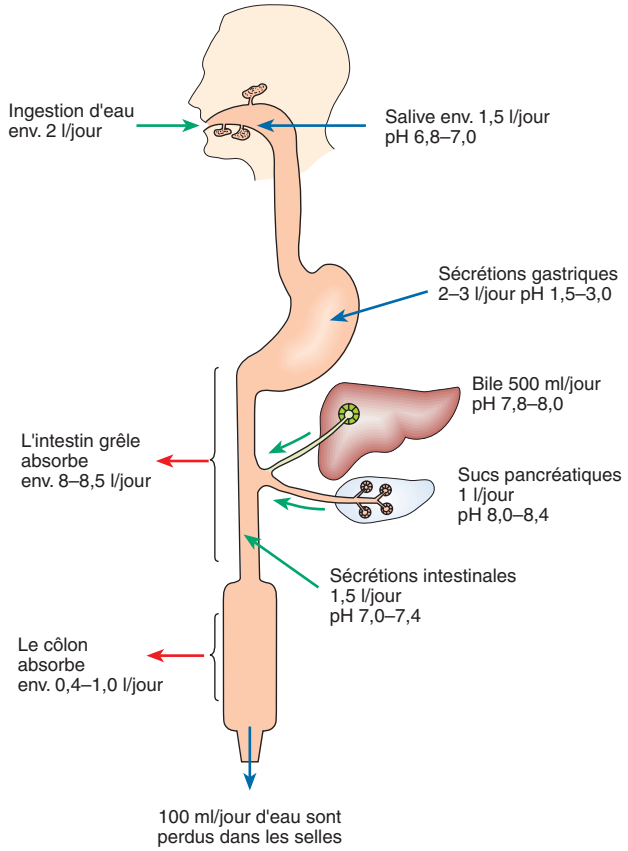


Figure 44.34 Équilibre global entre l'apport liquidien, la sécrétion, l'absorption et la perte par le tractus gastro-intestinal. La sécrétion de liquide est indiquée par les flèches vertes et l'absorption de liquide par les flèches rouges. Une petite quantité d'eau est perdue dans les selles. (Adapté de la figure 16.4 de A.J. Vander, J.H. Sherman, D.S. Luciano (1990) *Human physiology*, 5th ed. McGraw-Hill, New York.)

manière passive dans la cellule à partir de la lumière intestinale. Une partie du potassium est activement sécrétée dans l'intestin, en particulier dans le mucus. Le potassium est absorbé passivement le long d'un gradient de concentration créé par l'absorption d'eau. Pour la plupart, les anions suivent passivement le potentiel électrique généré par le transport actif de sodium. Les ions chlorure sont également activement transportés et, dans l'iléon inférieur, les ions bicarbonate sont activement sécrétés dans la lumière intestinale en échange de chlorure.

L'absorption intestinale du calcium est similaire à celle décrite pour le tubule distal du rein. Les ions calcium pénètrent dans les entérocytes en suivant un gradient électrochimique prononcé via les canaux calciques épithéliaux (TRPV5 et TRPV6). Une fois dans les entérocytes, le calcium se lie à la calbindine avant de diffuser vers la membrane basolatérale où il quitte la cellule par la pompe à calcium (Ca^{2+}-ATPase). La forme active de la vitamine D, le 1,25-dihydroxy-cholécalciférol (calcitriol), stimule l'absorption intestinale du calcium en augmentant les niveaux d'expression de toutes les protéines en cause (c'est-à-dire les canaux calciques, la calbindine et la Ca^{2+}-ATPase). L'absorption du calcium est contrôlée à long terme par l'hormone parathyroïdienne (voir paragraphe 22.3).

L'absorption d'eau par l'intestin se fait par osmose vers les vaisseaux sanguins en réponse aux gradients établis par l'absorption des nutriments et des électrolytes. L'eau peut également être transportée par osmose du sang vers la lumière intestinale lorsque le chyme entrant dans le duodénum devient hypertonique à la suite de la digestion des nutriments. De cette manière, l'isotonicité du chyme est rapidement établie et est ensuite maintenue le long de l'intestin. Au fur et à mesure que les nutriments et les électrolytes sont progressivement absorbés, l'eau suit presque instantanément. L'absorption hydrique dans l'intestin joue un rôle clé dans l'équilibre hydrique global du corps. Une déshydratation grave, voire fatale, peut se développer très rapidement si une quantité insuffisante de liquide est absorbée. C'est souvent le cas dans des maladies telles que la dysenterie et le choléra, dans lesquelles se produit une diarrhée excessive.

Absorption des vitamines

Les vitamines liposolubles sont absorbées de la même manière que les produits de digestion des graisses, se divisant en micelles et passant dans la lymphe, comme décrit ci-dessus. Des molécules de transport spécifiques ont été identifiées pour la plupart des vitamines hydrosolubles et elles peuvent pénétrer dans les cellules épithéliales intestinales par diffusion passive, diffusion facilitée ou transport actif. La vitamine C, par exemple, est absorbée dans le jéjunum par un transport actif dépendant du sodium via un mécanisme similaire à celui décrit précédemment pour les acides aminés et les monosaccharides.

L'absorption de la vitamine B_{12} (cyanocobalamine) est un processus complexe qui est résumé à la figure 44.35. La vitamine B_{12} est libérée des aliments par le faible pH du suc gastrique et se lie à l'**haptocorrine**, une glycoprotéine sécrétée par les glandes salivaires. L'haptocorrine protège la vitamine B_{12} de l'environnement acide de l'estomac, mais est digérée dans le duodénum, où la vitamine B_{12} libre se lie ensuite au **facteur intrinsèque**, une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales de la muqueuse gastrique. Le complexe résultant est reconnu par un récepteur (cubuline) situé dans la membrane de la bordure en brosse des cellules de l'iléon inférieur et le complexe résultant est endocyté par les entérocytes. Une fois dans les cellules, la vitamine B_{12} est libérée par le complexe cubuline-facteur intrinsèque et est transportée à travers leurs membranes basolatérales. Elle pénètre dans les cellules endothéliales capillaires où elle se lie à la transcobalamine II avant son transport dans le sang.

Troubles de l'absorption (syndromes de malabsorption)

Un certain nombre d'états pathologiques peuvent entraîner une incapacité d'absorber les nutriments de l'intestin grêle. Dans certains cas, l'absorption des nutriments est directement altérée. Dans d'autres, l'absorption est altérée à la suite de problèmes de digestion. Un ensemble de symptômes sont communs à de nombreux types de malabsorption, notamment la perte de poids, la flatulence avec distension et inconfort abdominaux et la glossite (perte douloureuse de l'épithélium normal recouvrant la langue).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

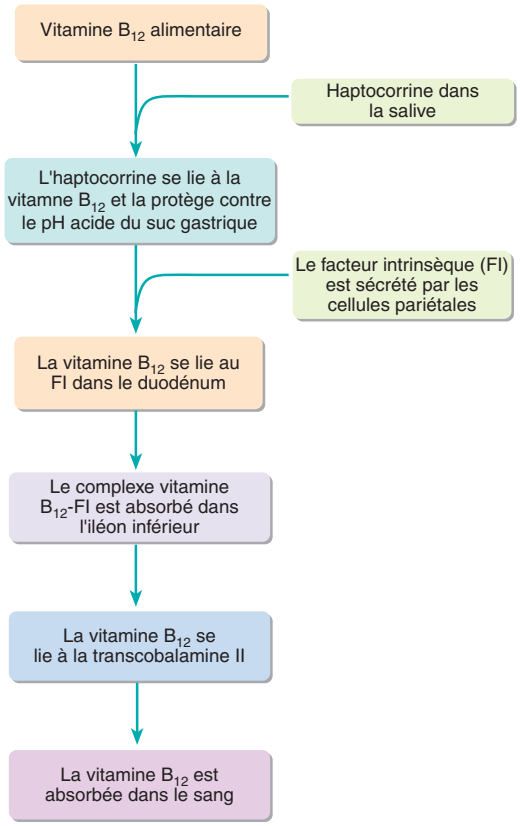


Figure 44.35 Principales étapes par lesquelles la vitamine B_{12} est absorbée par le tractus gastro-intestinal. L'haptocorrine salivaire se lie à la vitamine pour la protéger des attaques du pH bas du suc gastrique. Les cellules pariétales des glandes gastriques sécrètent une glycoprotéine appelée facteur intrinsèque, qui se lie à la vitamine B_{12} libre dans le duodénum. Le complexe vitamine B_{12}-facteur intrinsèque est ensuite absorbé dans l'iléon inférieur par endocytose.

Des symptômes plus spécifiques témoignent d'états de malabsorption particuliers. Une mauvaise digestion et une mauvaise absorption des graisses, par exemple, produiront des selles grasses, molles et malodorantes (stéatorrhée). On observe souvent une anémie si l'absorption du fer ou de l'acide folique est altérée, tandis qu'une carence en calcium (se traduisant par une déminéralisation du squelette et éventuellement une tétanie) peut être le résultat d'une carence en vitamine D. Le fait de ne pas absorber de vitamine K peut entraîner une tendance accrue à saigner. Une description détaillée de nombreux syndromes de malabsorption spécifiques dépasse le cadre de ce livre, mais quelques exemples importants sont décrits ci-dessous.

Intolérance aux glucides

Une incapacité de digérer les glucides peut survenir en raison d'une déficience héréditaire ou acquise en une ou plusieurs des enzymes intestinales nécessaires. Plusieurs types de carences peuvent survenir. L'une des plus courantes est le déficit en lactase, dans laquelle l'enzyme responsable de la digestion du lactose (disaccharidique, sucre du lait) fait défaut. Le disaccharide non digéré reste dans la lumière de l'intestin, ce qui entraîne la rétention de liquide par son effet osmotique. Cela provoque une distension et une diarrhée. Les bactéries du côlon fermentent le lactose et produisent des selles acides et gazeuses. Les enfants déficients en lactase ne peuvent pas se développer et souffrent de diarrhée chaque fois qu'ils ingèrent du lait. Les adultes souffrent de nausées, de flatulences et de douleurs abdominales. Cet état est facilement contrôlé en évitant les aliments contenant du lactose. Une forme congénitale très rare d'intolérance aux glucides provient d'une incapacité d'absorber le glucose et le galactose. Elle est due à l'absence de la protéine transporteuse intestinale normale, dépendante du sodium, pour ces sucres.

Maladie cœliaque (sprue non tropicale)

Il s'agit d'un trouble d'absorption intestinale chronique, héréditaire, provoqué par l'intolérance au gluten, une protéine de céréale présente dans le blé, le seigle, l'avoine et l'orge. Une partie de la molécule de gluten forme un complexe immunitaire dans la muqueuse intestinale, favorisant l'agrégation des lymphocytes T tueurs (voir chapitre 26), qui libèrent des toxines favorisant la lyse des entérocytes. Se produit une atrophie progressive des villosités (en particulier du duodénum et du jéjunum proximal) car les entérocytes ne peuvent pas être remplacés assez rapidement par les cellules souches des cryptes intestinales. De plus, beaucoup de cellules présentes sont relativement immatures et ne peuvent pas absorber efficacement les nutriments.

La gravité et l'expression des symptômes de la maladie cœliaque varient, mais la stéatorrhée (selles grasses), les ballonnements et l'inconfort sont fréquents. Les enfants présentent un retard de croissance et produisent des selles molles, pâles et malodorantes après avoir mangé des aliments contenant du gluten. La supplémentation nutritionnelle d'un régime sans gluten peut être nécessaire dans des cas extrêmes.

Maladie de Crohn

Cette affection peut toucher n'importe quelle région de l'intestin, mais affecte généralement l'iléon terminal et le côlon ascendant. Elle se caractérise par des lésions inflammatoires chroniques accompagnées d'une accumulation de macrophages (dépôts granulomateux) et d'un épaississement de l'intestin. Il y a une hypertrophie des ganglions lymphatiques et une inflammation sur toute l'épaisseur de la paroi intestinale. Les causes de la maladie ne sont pas claires, mais il peut y avoir une composante génétique. La maladie présente des périodes de rémission et de crises ; les symptômes sont extrêmement variables, à la fois en termes de type et de gravité. On peut observer une douleur dans la fosse iliaque droite, une diarrhée, une stéatorrhée et un passage de sang et de mucus dans le rectum. Des complications telles que des calculs biliaires peuvent survenir en raison de la malabsorption des acides biliaires dans l'iléon terminal. Les vitamines liposolubles A, D, E et K peuvent également présenter des carences. Le traitement par des anti-inflammatoires, y compris les stéroïdes, peut prolonger les périodes de rémission, mais un pourcentage élevé de personnes nécessitent une intervention chirurgicale pour retirer les zones de l'intestin qui sont affectées.

Résumé

L'absorption est le processus par lequel les produits de la digestion sont transportés dans les cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal, puis dans le sang ou la lymphe drainant l'intestin. La quasi-totalité de l'absorption d'eau, d'électrolytes et de nutriments se produit dans l'intestin grêle. Les monosaccharides sont absorbés dans le duodénum et le jéjunum supérieur par un cotransport dépendant du sodium. Les acides aminés utilisent des mécanismes similaires. Les produits de la digestion des graisses sont incorporés aux micelles avec les sels biliaires, la lécithine, le cholestérol et les vitamines liposolubles. De cette manière, ils sont amenés contre la membrane de l'entérocyte et les composants gras de la micelle diffusent dans les cellules.

Les sels biliaires sont recyclés et les graisses forment des chylomicrons, qui pénètrent dans les lymphatiques des villosités.

La plupart des vitamines hydrosolubles sont absorbées par un transport facilité. Un processus d'absorption spécifique impliquant un facteur intrinsèque gastrique est responsable de l'absorption de la vitamine B_{12}. Les vitamines liposolubles sont absorbées, ainsi que les produits de la digestion des graisses.

Le tube digestif absorbe 8 à 10 litres de liquide et d'électrolytes chaque jour. Le transport actif de sodium et de nutriments est suivi du mouvement des anions et de l'absorption d'eau par osmose. Un certain nombre d'affections résultent de la malabsorption des nutriments. Les syndromes spécifiques comprennent l'intolérance aux glucides, la maladie cœliaque et la maladie de Crohn.

44.11 Gros intestin

Environ 500 ml de chyme passent tous les jours par la valvule iléocolique de l'iléon au cæcum. Le matériel passe ensuite successivement dans le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant, le côlon sigmoïde, le rectum et le canal anal (figure 44.36). Les déchets semi-solides (matières fécales) sont éliminés du corps par l'anus. Chez l'adulte, le gros intestin mesure environ 1,3 mètre de long mais, comme son nom l'indique, son diamètre est supérieur à celui de l'intestin grêle. Il remplit diverses fonctions, notamment le stockage des résidus alimentaires avant leur élimination, la sécrétion de mucus, qui lubrifie les matières fécales pour en faciliter le passage, ainsi que l'absorption de la plupart de l'eau et des électrolytes restant dans les résidus. En outre, les bactéries qui vivent dans le côlon synthétisent la vitamine K et certaines vitamines du groupe B.

Caractéristiques histologiques spécifiques et innervation du gros intestin

Structurellement, la paroi du gros intestin suit le schéma de base du tractus gastro-intestinal. Cependant, la couche longitudinale de muscle lisse de la musculaire externe est épaissie pour former des bandelettes longitudinales appelées **teniæ coli**. Trois d'entre elles sont présentes dans le cæcum et le côlon. Entre ces bandelettes, la couche musculaire longitudinale est relativement mince. Le tonus

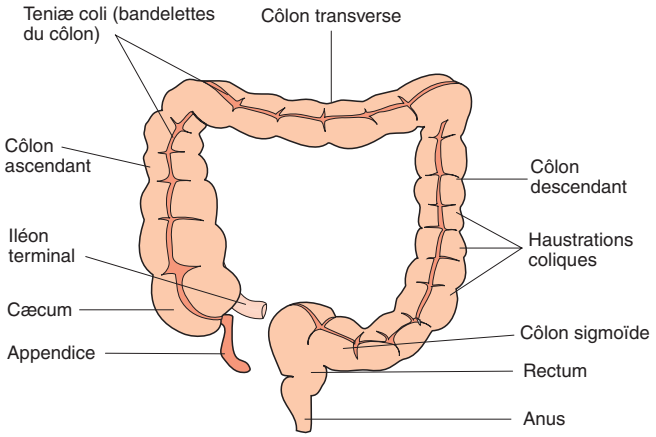


Figure 44.36 Le gros intestin, montrant les bandelettes de muscle longitudinal (teniæ coli) et les haustrations du côlon.

du muscle lisse des bandelettes fait que la paroi du gros intestin se plisse en formant des sacs ressemblant à des poches appelés **haustrations coliques**. La dernière partie du côlon s'appelle le côlon sigmoïde, qui se prolonge dans le rectum, un tube musculaire d'environ 15 cm de long. Dans le rectum, il existe deux larges bandelettes de muscles longitudinaux, mais les haustrations sont absentes. En plus du muscle lisse longitudinal, le gros intestin possède également une épaisse couche circulaire de muscle lisse. La figure 44.36 est une représentation schématique du gros intestin montrant ses divisions principales et les bandelettes longitudinales.

La figure 44.37 est une coupe de la paroi du côlon montrant les principales couches histologiques. La surface de la muqueuse du cæcum, du côlon et du rectum supérieur est lisse et sans villosités. Cependant, un grand nombre de cryptes sont présentes. La membrane muqueuse est constituée de cellules absorbantes en colonne, ainsi que de nombreuses cellules caliciformes sécrétant du mucus.

Le canal anal constitue la dernière partie du tractus gastro-intestinal. Il mesure environ 3 cm de long et se trouve entièrement à l'extérieur de la cavité abdominale. Il possède des sphincters interne et externe (figure 44.38), qui restent fermés (agissant plutôt comme les cordons d'une bourse), sauf pendant la défécation. La muqueuse du canal anal présente un grand degré d'abrasion. Elle est drapée dans de longs plis appelés colonnes anales et est tapissée d'un épithélium squameux stratifié. Entre les colonnes se trouvent les sinus anaux. Deux plexus veineux superficiels sont associés au canal anal. Si elles s'enflamment, des varicosités appelées **hémorroïdes** se forment et provoquent des démangeaisons.

Le gros intestin reçoit une innervation à la fois parasympathique et sympathique. Les fibres vagales alimentent le cæcum et le côlon jusqu'au tiers distal de la région transverse. Les fibres parasympathiques qui innervent le reste du côlon, du rectum et du canal anal proviennent des nerfs pelviens de la moelle épinière sacrée. Les fibres parasympathiques se terminent principalement sur les neurones des plexus intramuraux. Les influx sympathiques proviennent des ganglions cœliaque et mésentérique supérieur (cæcum, côlon ascendant et transverse) et des ganglions mésentériques inférieurs (côlon descendant et sigmoïde, rectum et canal

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

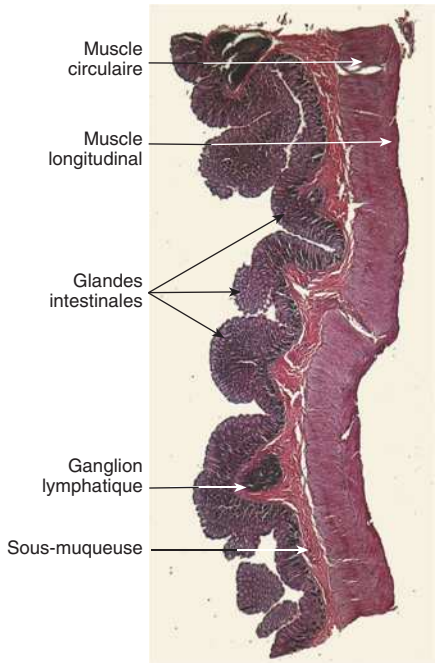


Figure 44.37 Coupe de la paroi du côlon montrant les couches principales. Noter la fine couche de muscle longitudinal et la muqueuse sombre qui contient les glandes intestinales. Ces glandes absorbent le liquide des résidus alimentaires et sécrètent du mucus pour faciliter la circulation des matières fécales dans le reste du tractus gastro-intestinal.

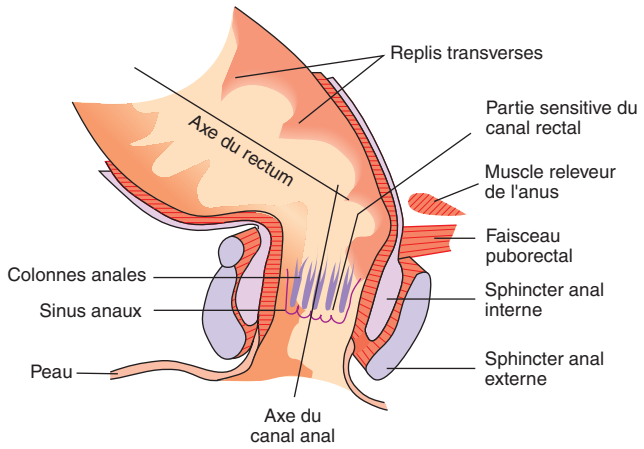


Figure 44.38 Coupe longitudinale à travers le rectum et le canal anal montrant la position des sphincters anaux interne et externe. Noter l'angle prononcé entre l'axe du rectum et celui du canal anal. (D'après la fig. 6.2 de P.A. Sanford (1992) *Digestive system physiology*, 2nd ed., Edward Arnold. London.)

anal ; voir figure 43.5). Le sphincter anal externe reçoit également des branches de nerfs somatiques provenant de la région sacrée de la moelle épinière.

Cæcum et appendice

Le cæcum est un tube à extrémité aveugle d'environ 7 cm de long qui va de la valvule iléocolique au côlon. Bien qu'il soit important chez les herbivores pour la digestion de la cellulose, il n'a aucun rôle digestif important chez l'homme. Un appendice vermiforme, une petite poche aveugle de la taille d'un doigt, contenant du tissu lymphoïde, est attaché à la surface postéromédiale du cæcum. Bien qu'il fasse partie du tissu lymphoïde associé à la muqueuse (MALT), on a longtemps considéré qu'il n'avait aucune fonction essentielle chez l'homme. Plus récemment, cependant, des preuves suggèrent que l'appendice pourrait jouer un rôle important dans le maintien global de la santé intestinale, agissant en tant que réservoir pour les bactéries commensales. Certaines études impliquent également l'appendice dans le développement de la colite ulcéreuse. L'inflammation de l'appendice est appelée **appendicite**. Pour éviter sa rupture, il est nécessaire de retirer l'appendice par voie chirurgicale. En cas de rupture de l'appendice, des matières fécales contenant des bactéries pénètrent dans la cavité abdominale, provoquant un état plus grave, la **péritonite**.

Côlon

Le côlon agit comme un réservoir, stockant des résidus d'aliments non absorbés et inutilisables. Bien que la plupart de ces résidus soient excrétés dans les 72 heures suivant l'ingestion, jusqu'à 30 % d'entre eux peuvent rester dans le côlon pendant une semaine ou plus. Le côlon est divisé en quatre sections : le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant et le côlon sigmoïde. Les côlons ascendant et descendant sont étroitement attachés à la paroi abdominale postérieure derrière le péritoine pariétal (un tel attachement est dit **rétropéritonéal**). Le côlon transverse est attaché à la paroi abdominale postérieure par un court mésentère. Le grand épiploon (ou omentum) est suspendu au bord inférieur du côlon transverse. Il s'agit d'une grande feuille de mésentère en forme de tablier qui contient des dépôts de graisse. Le côlon ascendant et la première partie du côlon transverse reçoivent le sang via l'artère mésentérique supérieure, tandis que le reste du côlon est alimenté par l'artère mésentérique inférieure, comme le montre la figure 44.39. Le sang veineux pénètre dans les veines mésentériques supérieure et inférieure avant d'être drainé dans la veine porte hépatique. Les vaisseaux sanguins qui alimentent le côlon pénètrent dans la couche circulaire de muscle lisse, créant des zones de faiblesse mécanique potentielle. Parfois, une hernie de la muqueuse dans ces zones entraîne la formation de poches ou **diverticules**. La diverticulose (la présence de diverticules intestinaux) est inoffensive, mais parfois des diverticules peuvent se rompre, entraînant une perte importante de sang par le rectum (saignements diverticulaires). Les diverticules peuvent être infectés et enflammés, causant une douleur considérable à la personne qui en souffre. Cette affection est appelée diverticulite.

Absorption d'électrolytes et d'eau dans le côlon

Bien que le chyme absorbe de grandes quantités de liquide lors de son passage dans l'intestin grêle, le chyme entrant dans le côlon contient encore des quantités appréciables d'eau et d'électrolytes. En effet, le côlon absorbe 400 à 1 000 ml de liquide par jour et, s'il ne parvient pas à le faire, une diarrhée grave se produit. Les ions sodium sont transportés activement de la lumière vers le sang.

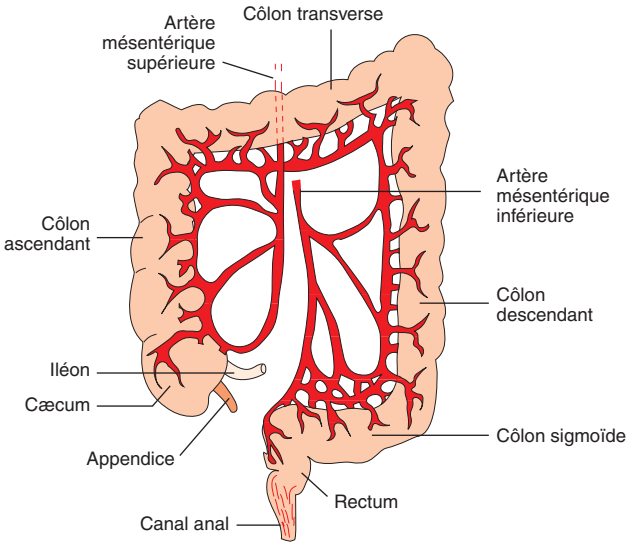


Figure 44.39 Disposition de l'approvisionnement en sang des structures principales du gros intestin. (D'après la fig. 6.1 de P.A. Sanford (1992) *Digestive system physiology*, 2nd ed., Edward Arnold. London.)

Cette absorption est sensible à l'aldostérone. Comme dans l'iléon inférieur, l'absorption des ions chlorure est liée à la sécrétion de bicarbonate. Ce bicarbonate peut aider à neutraliser les produits finaux acides de l'action bactérienne. L'eau est absorbée par osmose.

Rôle de la flore bactérienne intestinale

Une variété de bactéries colonise le gros intestin et vit en symbiose avec son hôte humain (une relation symbiotique est une relation dans laquelle des organismes d'espèces différentes coexistent, souvent dans l'intérêt mutuel de chacun). Certaines d'entre elles, telles que *Clostridium perfringens* et *Bacteroides fragilis*, sont des espèces anaérobies, tandis que d'autres, comme *Enterobacter aerogenes*, sont aérobies. La flore intestinale remplit un certain nombre de fonctions dans le gros intestin. L'une d'entre elles est la fermentation des glucides non digestibles (notamment la cellulose) et des lipides qui pénètrent dans le côlon. À la suite de ces réactions de fermentation, des acides gras à chaîne courte sont produits, ainsi que plusieurs gaz (par exemple hydrogène, azote, dioxyde de carbone, méthane et sulfure d'hydrogène), qui forment environ 500 ml de flatulences chaque jour (davantage si le régime alimentaire est riche en glucides non digestibles tels que la cellulose). Les acides gras à chaîne courte, y compris l'acétate, le propionate et le butyrate, sont facilement absorbés par le côlon, stimulant ainsi l'absorption simultanée d'eau et de sodium. Les colonocytes semblent utiliser les acides gras à chaîne courte comme source d'énergie. Une autre action de la flore intestinale est la conversion de la bilirubine en métabolites non pigmentés, les urobilinogènes. Ils sont également capables de dégrader le cholestérol et certains médicaments. Enfin, les bactéries intestinales sont capables de synthétiser certaines vitamines, par exemple la vitamine K, la vitamine B_{12}, la thiamine et la riboflavine. Cependant, la vitamine B_{12} ne pouvant être absorbée que par l'iléon terminal, toute vitamine B_{12} synthétisée dans le côlon est généralement excrétée et n'a aucune valeur pour l'organisme. L'importance de la flore intestinale pour la santé globale est soulignée par les effets secondaires (nausées, diarrhée, constipation, gêne abdominale, etc.) causés par de nombreux médicaments antibiotiques, car ceux-ci perturbent l'équilibre entre les différentes souches de bactéries commensales.

Mouvements du côlon

Les mouvements du côlon, comme ceux de l'intestin grêle, peuvent être définis comme des mouvements de mélange ou de propulsion. Étant donné que le côlon a pour rôle de stocker les résidus alimentaires et d'absorber l'eau et les électrolytes, ses mouvements propulsifs sont relativement lents. De manière caractéristique, le matériel transite le long du côlon entre 5 et 10 cm par heure et reste dans le côlon pendant 16 à 20 heures.

Mouvements de mélange

La contraction de la couche de muscle lisse circulaire du côlon sert à resserrer la lumière de la même manière que celle décrite ci-dessus pour l'intestin grêle. Ce type de mouvement segmentaire est appelé **contraction haustrale** dans le côlon parce que les segments correspondent aux épaississements des muscles lisses appelés haustrations. C'est le type de mouvement prédominant observé dans le cæcum et le côlon proximal. Une contraction haustrale presse et roule les matières fécales de manière à ce que chaque partie soit exposée aux surfaces absorbantes de la muqueuse colique, facilitant ainsi l'absorption d'eau et d'électrolytes.

Mouvements propulsifs – péristaltisme et mouvements de masse

En plus des contractions haustrales, des ondes péristaltiques à courte portée sont observées dans les parties les plus distales du côlon (régions transverse et descendante). Celles-ci servent à propulser le contenu intestinal, sous forme de matières fécales semi-solides, vers l'anus. Plusieurs fois par jour, généralement après les repas, il se produit un mouvement de propulsion plus vigoureux du côlon dans lequel une partie du côlon reste contractée pendant un temps plus long que pendant une onde péristaltique. Cela s'appelle un mouvement de masse et entraîne la vidange d'une grande partie du côlon proximal. Des mouvements de masse sont également observés dans le côlon transverse et descendant. Quand ils forcent une masse de matières fécales dans le rectum, le désir de défécation est ressenti.

Les mouvements de masse sont initiés, au moins en partie, par des voies réflexes intrinsèques résultant de la distension de l'estomac et du duodénum. Celles-ci sont appelées les réflexes gastrocoliques et duodénocoliques. Ces schémas moteurs

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

intrinsèques sont modifiés par une innervation autonome et par des hormones. La stimulation vagale, par exemple, améliore la motilité colique, tandis que la gastrine et la CCK augmentent l'excitabilité du côlon et facilitent la vidange de l'iléon en relâchant le sphincter iléocolique. Les médicaments opiacés tels que la morphine, la codéine et la péthidine diminuent la fréquence des mouvements de masse du côlon. D'autres médicaments, notamment les antiacides à base d'aluminium, ont le même effet. Les personnes prenant ces médicaments peuvent donc devenir constipées.

Rôle des fibres alimentaires dans le gros intestin

Le temps nécessaire pour que les résidus de nourriture soient expulsés du corps après un repas varie considérablement, mais semble être directement lié à la quantité de fibres alimentaires ingérée. Les fibres alimentaires sont en grande partie composées de cellulose. Les humains sont incapables de les digérer ; elles restent donc dans l'intestin, ce qui ajoute un volume important aux résidus d'aliments. Les fibres ont tendance à exercer un effet hygroscopique en absorbant l'eau ; les selles à forte teneur en fibres ont tendance à être plus volumineuses et plus molles, ce qui les rend plus faciles à expulser. Un temps de transit plus court de la bouche à l'anus réduirait également le risque de développer un carcinome du gros intestin et du rectum. Cela peut être dû en partie à une réduction du temps pendant lequel les toxines bactériennes et les métabolites potentiellement nocifs sont en contact avec la paroi intestinale.

Rectum et défécation

Le rectum est un tube musculaire d'environ 12 à 15 cm de long. Il est normalement vide, mais lorsqu'un mouvement de masse force les matières fécales dans le rectum, le besoin de déféquer est déclenché. Le rectum s'ouvre à l'extérieur par le canal anal, qui possède des sphincters interne et externe. Le sphincter interne n'est pas sous contrôle volontaire. Il est innervé par des nerfs sympathiques et parasympathiques. La contraction du muscle lisse du sphincter interne est initiée par une stimulation sympathique et la relaxation par une stimulation parasympathique. Le sphincter anal externe est composé de muscle squelettique. Il est innervé par le nerf pudendal et est sous contrôle volontaire appris à partir de l'âge de 18 mois environ. Les deux sphincters anaux sont maintenus dans un état tonique de contraction.

Environ 100 à 150 g de matières fécales sont normalement éliminés chaque jour, soit 30 à 50 g de solides et 70 à 100 g d'eau. La partie solide est composée en grande partie de cellulose, de cellules épithéliales libérées par la muqueuse du tractus gastro-intestinal, de bactéries, de certains sels et du pigment brun stercobiline. L'odeur caractéristique des matières fécales est due à la présence de sulfure d'hydrogène et de sulfures organiques.

La défécation elle-même est un processus complexe impliquant à la fois des actions réflexes et volontaires. Il est possible d'inhiber consciemment le réflexe si les circonstances ne le permettent pas et, dans de telles conditions, le besoin de déféquer s'atténuera souvent jusqu'à ce que de nouvelles matières fécales se retrouvent dans le rectum. Cependant, le besoin de déféquer finira par devenir écrasant et le réflexe se poursuivra. Sous l'influence du système nerveux parasympathique, les parois du côlon sigmoïde et du rectum se contractent pour déplacer les matières fécales vers l'anus. Les sphincters anaux se détendent pour permettre aux matières fécales de se déplacer dans le canal anal. L'expulsion des matières fécales est facilitée par des contractions volontaires du diaphragme et des muscles de la paroi abdominale, ainsi que par la fermeture de la glotte, comme dans la manœuvre de Valsalva. En conséquence, la pression intra-abdominale augmente et contribue à forcer les matières fécales à travers les sphincters relâchés. Les muscles du plancher pelvien se relâchent pour permettre au rectum de se redresser, aidant ainsi à prévenir un prolapsus rectal et anal. Les composantes du réflexe de défécation sont schématisées à la figure 44.40.

Résumé

Le gros intestin comprend le cæcum, le côlon, le rectum et le canal anal. Ses fonctions principales sont de stocker les résidus d'aliments, de sécréter du mucus et d'absorber l'eau et les électrolytes restants des résidus d'aliments. Les fèces sont éliminées par l'anus. Le côlon absorbe chaque jour 400 à 1000 ml de liquide.

Les bactéries intestinales synthétisent certaines vitamines telles que la vitamine K et les acides gras à chaîne courte provenant de résidus alimentaires non digestibles. Les acides gras à chaîne courte sont absorbés par les colonocytes, ce qui stimule l'absorption de sel et d'eau.

Le côlon présente des mouvements de mélange (haustrations) et des mouvements de propulsion lents. Des mouvements de masse se produisent plusieurs fois par jour et servent à déplacer le contenu intestinal sur de plus longues distances. Ces contractions déplacent les matières fécales dans le rectum et l'étirement de la paroi qui en résulte suscite l'envie de déféquer. La défécation implique des contractions volontaires et involontaires des sphincters et des muscles de la paroi abdominale et du diaphragme.

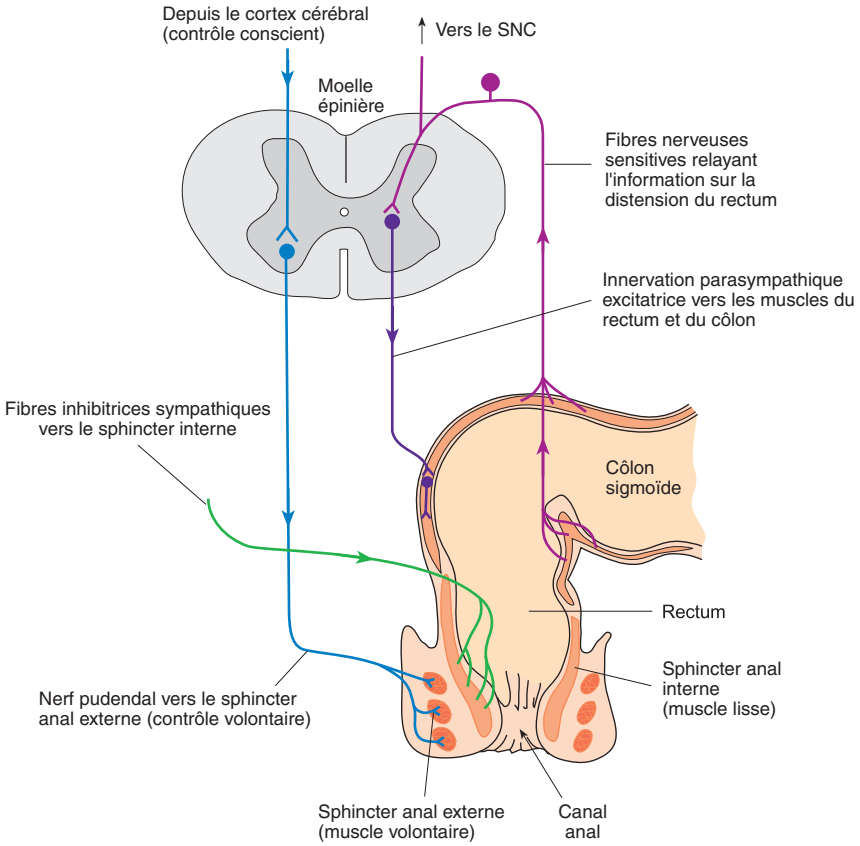


Figure 44.40 Voies neuronales impliquées dans le réflexe de défécation. Des informations sensorielles afférentes concernant la distension du rectum par la masse fécale passent dans la région sacrée de la moelle épinière par le plexus pelvien. Cette information est ensuite relayée au cerveau, indiquant le besoin de déféquer. Lorsque le moment est opportun, le cortex cérébral initie le processus de défécation. Les fibres parasympathiques stimulent la contraction du muscle lisse du côlon et du rectum, tandis que les fibres sympathiques inhibent la tonicité du sphincter interne, ce qui le détend. Le muscle volontaire du sphincter externe se détend alors, permettant l'évacuation du contenu de l'intestin.

Liste des termes et concepts clés

Organisation, structure et fonctions du tractus gastro-intestinal

- Le tractus gastro-intestinal comprend la cavité buccale, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin et le canal anal.
- Les organes auxiliaires comprennent les dents, la langue, les glandes salivaires, le pancréas exocrine, le foie et la vésicule biliaire.
- Les principales fonctions du tractus gastro-intestinal incluent l'ingestion d'aliments et leur transport le long du tractus, la sécrétion de liquides, de sels et d'enzymes digestives, l'absorption de produits de digestion et l'élimination des restes indigestes.
- Les couches basiques de l'intestin sont (de l'extérieur vers l'intérieur) la séreuse, une couche de muscle lisse longitudinal, une couche de muscle lisse circulaire, la sous-muqueuse et la muqueuse.
- L'activité contractile du muscle lisse favorise le mélange et la propulsion des aliments.
- Le tractus gastro-intestinal est contrôlé par des nerfs extrinsèques et par le système nerveux entérique.
- Le système nerveux entérique est un système de plexus intramuraux qui intervient dans un certain nombre de réflexes intrinsèques contrôlant les activités sécrétoires et contractiles.
- Les nerfs extrinsèques afférents et efférents, ainsi que les hormones endocrines et paracrines, jouent également un rôle important dans le contrôle des activités du tractus gastro-intestinal.
- L'intestin reçoit une riche quantité de sang. La circulation combinée vers l'estomac, le foie, le pancréas, l'intestin et la rate s'appelle la circulation splanchnique.
- La circulation splanchnique reçoit 20 à 25 % du débit cardiaque de repos.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Cavité buccale, salive et déglutition

- Dans la bouche, les aliments sont mélangés à la salive lorsqu'ils sont mâchés.
- Trois paires de glandes salivaires (parotide, sous-mandibulaire et sublinguale) sécrètent environ 1500 ml de salive par jour.
- La salive contient du mucus qui aide à lubrifier les aliments et une α-amylase qui initie la dégradation des glucides.
- Du liquide isotonique est formé par les cellules acineuses des glandes salivaires grâce à la sécrétion d'électrolytes et d'eau.
- Il se modifie lorsqu'il s'écoule le long des canaux salivaires, de sorte que la composition finale de la salive dépend de son débit.
- La sécrétion salivaire est contrôlée par des réflexes relayés par le système nerveux autonome.
- La stimulation parasympathique favorise la sécrétion abondante de salive aqueuse riche en amylase et en mucus. Elle augmente également le flux sanguin vers les glandes salivaires.
- La stimulation sympathique favorise la production d'amylase mais réduit le flux sanguin vers les glandes.
- L'effet global de la stimulation sympathique est généralement une réduction du débit de sécrétion salivaire.
- La déglutition se déroule en trois phases. La première phase orale est volontaire, mais les phases suivantes sont sous contrôle réflexe autonome.
- Au moment de la déglutition, une onde de péristaltisme est initiée, qui propulse le bol alimentaire à travers le sphincter œsophagien supérieur (pharyngo-œsophagien) jusque dans l'œsophage.
- Cette onde de contraction se poursuit pendant plusieurs secondes et déplace le bol vers le sphincter œsophagien inférieur (cardia), qui se détend pour permettre l'entrée des aliments dans l'estomac.
- Le sphincter œsophagien inférieur reste normalement fermé, sauf pour permettre l'entrée d'un bol alimentaire dans l'estomac. Cela aide à prévenir le reflux du contenu gastrique acide dans l'œsophage.

Estomac

- Les fonctions de l'estomac incluent le stockage des aliments ; mélanger, baratter et malaxer les aliments pour produire du chyme ; et la sécrétion d'acide, d'enzymes, de mucus et de facteur intrinsèque.
- En plus des couches musculaires lisses circulaires et longitudinales, la paroi de l'estomac possède une troisième couche musculaire disposée en oblique qui favorise les mouvements de barattage.
- L'épithélium de surface de la muqueuse gastrique est composé presque entièrement de cellules qui sécrètent un liquide alcalin contenant du mucus.
- Les glandes gastriques se vident dans les fosses gastriques de l'épithélium. Les glandes contiennent des cellules muqueuses, des cellules principales sécrétant des pepsinogènes et des cellules pariétales produisant de l'acide gastrique et des facteurs intrinsèques.
- Diverses cellules endocrines sont également présentes, par exemple les cellules G qui sécrètent la gastrine.
- L'acide gastrique est sécrété par les cellules pariétales des glandes gastriques en réponse à la nourriture.
- Les ions hydrogène sortent des cellules contre un gradient de concentration important. Les ions chlorure se déplacent du sang vers la lumière contre un gradient électrochimique.
- Les cellules pariétales sécrètent également une glycoprotéine appelée facteur intrinsèque, essentielle à l'absorption de la vitamine B_{12} dans l'iléon terminal.
- Un certain nombre d'enzymes protéolytiques sont sécrétées par les cellules principales des glandes gastriques. Elles sont libérées sous forme de pepsinogènes inactifs et activées par l'environnement acide de la lumière gastrique.
- Les pepsines hydrolysent les liaisons peptidiques au sein des molécules protéiques pour libérer les polypeptides.
- La muqueuse gastrique crée une « barrière » muqueuse alcaline pour se protéger de l'érosion causée par le suc gastrique.
- Les prostaglandines de la série E augmentent l'épaisseur de la couche de mucus et stimulent la sécrétion d'ions bicarbonates.

Contrôle de la sécrétion gastrique

- Les mécanismes nerveux et endocrines se combinent pour contrôler la sécrétion gastrique.
- La sécrétion se déroule en trois phases : céphalique, gastrique et intestinale.
- La phase céphalique de la sécrétion se produit en réponse à la vue, à l'odorat, à l'anticipation de la nourriture, et à la suite de la mastication.
- Les fibres vagales parasympathiques stimulent la sécrétion via la libération d'acétylcholine, à la fois directement et en stimulant la sécrétion de gastrine.
- L'arrivée de nourriture dans l'estomac initie la phase de sécrétion gastrique, dans laquelle la distension et la présence d'acides aminés et de peptides stimulent la production de HCl et de pepsinogène.
- La gastrine est un médiateur important de cette phase. La sécrétion est inhibée lorsque le pH du contenu gastrique tombe à environ 2 ou 3.
- Lorsque des aliments partiellement digérés pénètrent dans le duodénum, de la gastrine est sécrétée par les cellules G de la muqueuse duodénale. Cela stimule la sécrétion gastrique.
- La sécrétine, la CCK et le GIP contribuent tous à l'inhibition de la sécrétion gastrique.

Stockage et mélange du contenu gastrique et vidange gastrique

- L'estomac stocke les aliments, les mélange avec le suc gastrique et les divise en petits morceaux pour former un chyme semi-liquide.
- L'estomac administre ensuite du chyme au duodénum de manière contrôlée.

- L'estomac est capable de stocker de grandes quantités de nourriture car la pression intragastrique augmente très peu malgré une distension importante de la paroi de l'estomac.
- L'estomac à jeun ne montre qu'une faible activité contractile. Après un repas, les contractions péristaltiques commencent et augmentent en puissance à l'approche de l'antre où le mélange est le plus vigoureux.
- L'estomac se vide normalement à un rythme compatible avec une digestion et une absorption complètes par l'intestin grêle. De nombreux facteurs contribuent à cette régulation.
- La distension de l'estomac augmente le taux de vidange. La présence de graisses, de protéines, d'acidité élevée et d'hypertonicité dans le chyme retarde le rythme de vidange.
- Le vomissement est un mécanisme de protection par lequel des substances nocives ou potentiellement toxiques sont expulsées du tractus gastro-intestinal.
- Le réflexe de vomissement est coordonné dans le bulbe rachidien.
- Des vomissements prolongés peuvent provoquer une alcalose métabolique par perte d'acide gastrique et hypokaliémie.

Intestin grêle

- L'intestin grêle est le principal site de digestion et d'absorption dans le tractus gastro-intestinal. Ici, le chyme est mélangé à la bile, au suc pancréatique et aux sécrétions intestinales.
- L'intestin grêle fournit une grande surface pour l'absorption des nutriments. La surface de la muqueuse repliée est recouverte de prolongements appelés villosités.
- Les membranes de la bordure en brosse des cellules épithéliales de la muqueuse abritent des enzymes.
- Entre les villosités se trouvent de simples glandes tubulaires, les cryptes de Lieberkühn. Celles-ci contiennent de nombreux types de cellules, y compris des cellules caliciformes sécrétant du mucus et des cellules phagocytaires.
- L'épithélium de l'intestin grêle se renouvelle lui-même et se remplace complètement tous les 6 jours environ.
- La perte de cellules à l'extrémité des villosités libère les enzymes de la bordure en brosse des entérocytes dans la lumière intestinale. L'une de celles-ci, l'entéropeptidase, active la trypsine pancréatique, qui active ensuite d'autres enzymes protéolytiques.
- Les cellules de la crypte sécrètent chaque jour 1,5 litre de liquide isotonique. Le chlorure est transporté hors des cellules, et le sodium et l'eau suivent passivement par la voie paracellulaire.
- Dans le duodénum, les glandes de Brunner sécrètent un mucus alcalin, qui aide à protéger l'épithélium des effets corrosifs du chyme acide provenant de l'estomac.
- La sécrétion des glandes de Brunner est stimulée par des neurones vagaux et par la CCK, la sécrétine, la gastrine et les prostaglandines endogènes.

Motilité de l'intestin grêle

- La vitesse à laquelle le chyme se déplace dans l'intestin grêle est soigneusement contrôlée afin de garantir un délai suffisant pour la digestion et l'absorption.
- La segmentation est responsable du mélange du chyme avec des enzymes et de son exposition à la surface absorbante de la muqueuse.
- Les contractions péristaltiques propulsent le chyme vers la valvule iléocolique.
- La motilité du muscle lisse intestinal est influencée à la fois par des neurones intrinsèques et extrinsèques et par les neurotransmetteurs des plexus intramuraux.
- L'activité parasympathique active la motilité intestinale.
- Les villosités intestinales présentent à la fois des contractions de type piston et des mouvements pendulaires. Ces derniers peuvent contribuer au mélange du chyme, tandis que les premiers servent à faciliter l'élimination des produits de digestion graisseux des lymphatiques des villosités.
- Dans l'intestin, à jeun, on observe une diminution de la segmentation et des poussées périodiques d'activité péristaltique dans lesquelles le contenu de l'intestin est balayé le long du tractus. Celles-ci sont appelées « contractions pour faire le ménage ».

Pancréas exocrine

- La partie exocrine du pancréas est constituée de cellules acineuses, qui sécrètent des enzymes et des liquides dans un système de minuscules canaux bordés de cellules épithéliales.
- Les cellules épithéliales sécrètent un liquide alcalin.
- La composition ionique du suc pancréatique dépend de son débit de sécrétion. À des débits élevés, la teneur en bicarbonate du suc est supérieure à celle observée pour des débits plus bas.
- Toutes les principales enzymes nécessaires à la digestion des graisses, des glucides et des protéines sont contenues dans le suc pancréatique.
- La plupart des enzymes protéolytiques (trypsines) sont stockées dans les cellules acineuses sous forme de précurseurs inactifs (granules de zymogène), afin d'éviter l'autodigestion. L'activation de ces enzymes a lieu dans le duodénum.
- L'α-amylase pancréatique est responsable de la digestion de l'amidon en oligosaccharides dans le duodénum. Il est sécrété sous sa forme active.
- Plusieurs lipases sont présentes dans le suc pancréatique. Elles hydrolysent les triglycérides insolubles dans l'eau pour libérer des acides gras libres et des monoglycérides.
- Le contrôle de la sécrétion pancréatique exocrine est principalement hormonal, bien que la phase céphalique initiale de la sécrétion soit sous le contrôle de nerfs parasympathiques.
- La gastrine contribue à la phase de sécrétion gastrique, mais environ 70 % de la sécrétion se produit pendant la phase intestinale en réponse à la sécrétine et à la CCK.

Absorption des produits de la digestion

- L'absorption est le processus par lequel les produits de la digestion sont transportés dans les cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal, puis dans le sang ou la lymphe qui draine l'intestin.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- La quasi-totalité de l'absorption d'eau, d'électrolytes et de nutriments se produit dans l'intestin grêle.
- Les monosaccharides sont absorbés dans le duodénum et le jéjunum supérieur par un cotransport dépendant du sodium, via une pompe à sodium-potassium.
- Les acides aminés utilisent des mécanismes similaires, même s'il existe au moins 10 transporteurs distincts.
- Les produits de la digestion des graisses sont incorporés aux micelles avec les sels biliaires, la lécithine, le cholestérol et les vitamines liposolubles. Les composants gras de la micelle diffusent dans les cellules.
- Les sels biliaires sont recyclés et les graisses sont retraitées par le réticulum endoplasmique lisse pour former des chylomicrons. Ceux-ci sont exocytés à travers la membrane cellulaire basolatérale et pénètrent dans les lymphatiques des villosités.
- Le tube digestif absorbe chaque jour 8 à 10 litres de liquide et d'électrolytes. Le transport actif de sodium et de nutriments est suivi du mouvement des anions et de l'absorption d'eau par osmose.
- L'incapacité d'absorber les liquides entraîne une diarrhée potentiellement mortelle.
- Les vitamines liposolubles sont absorbées avec les produits de digestion des graisses. La plupart des vitamines hydrosolubles sont absorbées par un transport facilité.
- Un processus d'absorption spécifique impliquant un facteur intrinsèque gastrique est responsable de l'absorption de la vitamine B_{12}.
- Un certain nombre de maladies résultent de la malabsorption des nutriments. Les syndromes spécifiques comprennent l'intolérance aux glucides, la maladie cœliaque et la maladie de Crohn.

Gros intestin et défécation

- Le gros intestin est constitué du cæcum (qui ne joue aucun rôle significatif chez l'homme), du côlon, du rectum et du canal anal.
- Ses fonctions principales sont de stocker les résidus d'aliments, de sécréter du mucus et d'absorber l'eau et les électrolytes restants des résidus d'aliments.
- Les fèces sont éliminées via l'anus.
- Le côlon absorbe chaque jour 400 à 1000 ml de liquide. Le sodium est activement transporté de la lumière vers le sang. Le chlorure se déplace en échange de bicarbonate et l'eau suit par osmose.
- La flore intestinale effectue des réactions de fermentation qui produisent des acides gras à chaîne courte et des flatulences. Les acides gras à chaîne courte sont absorbés par les colonocytes, stimulant ainsi l'absorption de sel et d'eau.
- Les bactéries intestinales synthétisent également certaines vitamines telles que la vitamine K.
- Le côlon présente des mouvements de mélange (haustrations) et des mouvements de propulsion lents.
- Les « contractions de ménage » se produisent plusieurs fois par jour et servent à déplacer le contenu intestinal sur de plus longues distances.
- Ces contractions déplacent les matières fécales dans le rectum et l'étirement de la paroi qui en résulte suscite l'envie de déféquer.
- Entre 100 et 150 g de fèces sont éliminés chaque jour.
- La défécation implique des contractions volontaires et involontaires des sphincters anaux, et des muscles de la paroi abdominale et du diaphragme.

Lectures recommandées

Collins, P., 2013. L'essentiel en hépato-gastro-entérologie. Elsevier Masson, Paris.

Drake, R.L., 2017. Gray's atlas d'anatomie humaine. Elsevier Masson, Paris.

Drake, R.L., 2018. Gray's anatomie : les fondamentaux. Elsevier Masson, Paris.

Johnson, L.R., 2006. Gastrointestinal physiology, 7th edn. Mosby Year Book, St Louis.

Lullmann, H., 2016. Atlas de poche de pharmacologie, 5e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.

Rang, H.P., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G., 2016. Pharmacology, 8th edn. Churchill- Livingstone, Edinburgh. Chapter 30.

Smith, M.E., Morton, D.G., 2010. The digestive system : Basic science and clinical conditions, 2nd edn. Churchill- Livingstone, London.

Srinivasan, S., 2017. Essentials of gastroenterology, 2nd edn. John Wiley & Sons LTD.

Voet, D., 2016. Biochimie, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Wheater, P.R., 2015. Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Articles de revue

Bröer, S., 2008. Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiological Review **88**, 249–286.

Carpenter, G.H., 2013. The secretion, components and properties of saliva. Annual Review of Food Science and Technology **4**, 267–276.

Cura, A.J., Carruthers, A., 2013. The role of monosaccharide transport proteins in carbohydrate assimilation, distribution, metabolism and homeostasis. Comprehensive Physiology **2**, 863–914.

Depoortere, I., 2014. Taste receptors of the gut : emerging roles in health and disease. Gut **63**, 179–190.

Horowitz, B., Ward, S.M., Sanders, K.M., 1999. Cellular and molecular basis for electrical rhythmicity in gastrointestinal muscles. Annual Review of Physiology **61**, 19–43.

Mansbach, C.M., Siddiqi, S.A., 2010. The biogenesis of chylomicrons. Annual Review of Physiology **72**, 315–333.
Moestrup, S.K., 2006. New insights into carrier binding and epithelial uptake of the erythropoietic nutrients cobalamin and folate. Current Opinion in Hematology **13**, 119–123.
Proctor, G.B., Carpenter, G.H., 2007. Regulation of salivary gland function by autonomic nerves. Autonomic Neuroscience : Basic and Clinical **133**, 3–18.
Roussa, E., 2011. Channels and transporters in salivary glands. Cell and Tissue Research **343**, 263–287.



Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 45

Le foie et la vésicule biliaire

Sommaire

45.1 Introduction 761
45.2 Structure du foie 762
45.3 Circulation hépatique 764
45.4 Production de la bile par les hépatocytes 764
45.5 Rôle excrétoire de la bile 768
45.6 Foie et métabolisme énergétique 770
45.7 Fonctions endocrines du foie 772
45.8 Détoxification par le foie 773
45.9 Insuffisance hépatique 774

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- L'anatomie du foie et de la vésicule biliaire
- La circulation hépatique
- La formation et la sécrétion de la bile
- La formation et l'excrétion de pigments biliaires
- Les différents types d'ictères
- Le rôle du foie dans le métabolisme énergétique de l'organisme entier
- La synthèse des protéines plasmatiques par le foie
- Les fonctions endocrines du foie
- La désintoxication par le foie
- L'insuffisance hépatique

45.1 Introduction

Le foie joue un rôle crucial dans le métabolisme énergétique : il stocke le glucose sous forme de glycogène (glycogenèse), convertit les acides aminés en glucose (néoglucogenèse) et métabolise les acides gras. Il joue un rôle important dans la régulation du cholestérol plasmatique et dans la biosynthèse de presque toutes les protéines plasmatiques, à l'exception des immunoglobulines. Le foie sécrète également un certain nombre d'hormones peptidiques, notamment les facteurs de croissance analogues à l'insuline 1 et 2 (*insulin-like growth factors* [IGF]), l'hepcidine et la thrombopoïétine. Il agit également comme lieu de stockage de plusieurs vitamines, notamment la vitamine A, la vitamine D et la vitamine B_{12}. En effet, les réserves de vitamine B_{12} sont souvent suffisantes pour durer plusieurs années. Le foie dégrade également l'hémoglobine des globules rouges sénescents pour former la bilirubine, qui est ensuite conjuguée à l'acide glucuronique avant son élimination par la bile. Il détoxifie aussi le sang de nombreux produits chimiques exogènes (y compris les médicaments) et les hormones, pour qu'ils puissent être excrétés dans la bile ou l'urine. Les macrophages hépatiques (cellules de Kupffer) éliminent les bactéries et autres débris du sang. Enfin, le foie convertit l'urée en ammoniac dérivé de la désamination des acides aminés. Ces fonctions du foie sont résumées dans le tableau 45.1.

Avec un poids moyen de 1,3 kg, le foie est le plus gros organe interne. Chez les adultes, il représente environ 2 % du poids corporel, mais chez les nourrissons, il peut représenter jusqu'à 5 %. Ensemble avec la vésicule biliaire, le foie occupe une grande partie du quadrant supérieur droit de l'abdomen. Il reçoit et traite le sang veineux riche en éléments nutritifs du tractus gastro-intestinal et remplit de nombreuses fonctions métaboliques vitales et homéostasiques. Il sécrète la bile, ce qui est crucial pour l'émulsification des graisses avant leur digestion et leur absorption ultérieure par les villosités intestinales. Entre les repas, la vésicule biliaire stocke et concentre la bile prête pour être livrée à l'intestin grêle.

Le foie a une réserve fonctionnelle importante et est capable de se régénérer efficacement après une lésion. En effet, jusqu'à 75 % du foie peut être retiré sans perte de fonction évidente. Cependant, les conséquences de lésions plus graves et, en fin de compte, d'une insuffisance hépatique sont profondes et reflètent le large éventail de fonctions remplies par cet organe.

Ce chapitre traite des principales fonctions du foie et de la vésicule biliaire décrites ci-dessus. Il décrit également les causes communes de différents types de jaunisse et conclut par un bref examen des conséquences de l'insuffisance hépatique.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Tableau 45.1 Les fonctions du foie

Fonction	Commentaires
Synthèse et sécrétion de la bile	La bile est importante pour l'absorption des graisses et l'excrétion des pigments biliaires, dérivés de la dégradation de l'hémoglobine
Métabolisme des glucides	Le foie contient la réserve de glucides de l'organisme sous forme de glycogène. Il est également capable de former du glucose par néoglucogenèse
Métabolisme des lipides	L'absorption des graisses et des vitamines liposolubles est facilitée par les sels biliaires. Le foie stocke les vitamines liposolubles et synthétise les lipoprotéines
Métabolisme des protéines	Le foie est la principale source de protéines plasmatiques, dont l'albumine et les facteurs de coagulation circulants
Endocrine	Le foie synthétise et sécrète IGF-1 et IGF-2 en réponse à la sécrétion de l'hormone de croissance par l'hypophyse antérieure. Il sécrète également de l'hepcidine, qui contrôle l'absorption du fer par l'intestin grêle et de la thrombopoïétine, qui contrôle le nombre de plaquettes dans le sang
Détoxification	Le foie inactive les hormones, conjugue divers médicaments et toxines pour être excrétés et convertit l'ammoniac en urée.
Stockage du fer	Essentiel pour l'érythropoïèse
Stockage de la vitamine B_{12}	Nécessaire pour une érythropoïèse normale
Générale	Comme le foie est situé entre l'intestin et la circulation générale, il est capable de protéger le corps en inactivant les substances toxiques absorbées par l'intestin

45.2 Structure du foie

La figure 45.1 illustre les principales caractéristiques structurelles du foie, constitué de quatre lobes entourés d'une capsule fibroélastique résistante, appelée capsule de Glisson. Les principaux lobes droit et gauche sont séparés par le ligament falciforme, qui est fixé au diaphragme et à la paroi abdominale antérieure. Les lobes carré et caudé, plus petits, se trouvent à la face postérieure du foie. Un mésentère dorsal, le petit épiploon (ou omentum), relie le foie à la petite courbure de l'estomac (voir figure 43.3). Sa glande accessoire, la vésicule biliaire, est un sac en forme de poire de 7 à 10 cm de long qui repose dans un renfoncement situé sur la face inférieure du lobe droit du foie. Le foie sécrète de la bile qui sort du foie par les **canaux biliaires** gauche et droit. Ceux-ci fusionnent ensuite pour former le grand canal hépatique commun, comme illustré dans la figure 45.2. Lorsque ce canal passe vers le duodénum, il fusionne avec le **canal cystique** qui draine la vésicule biliaire pour former le **canal biliaire** qui est séparé du duodénum par un anneau de muscle lisse, le **sphincter d'Oddi**, qui contrôle l'entrée des deux sucs biliaire et pancréatique dans le duodénum.

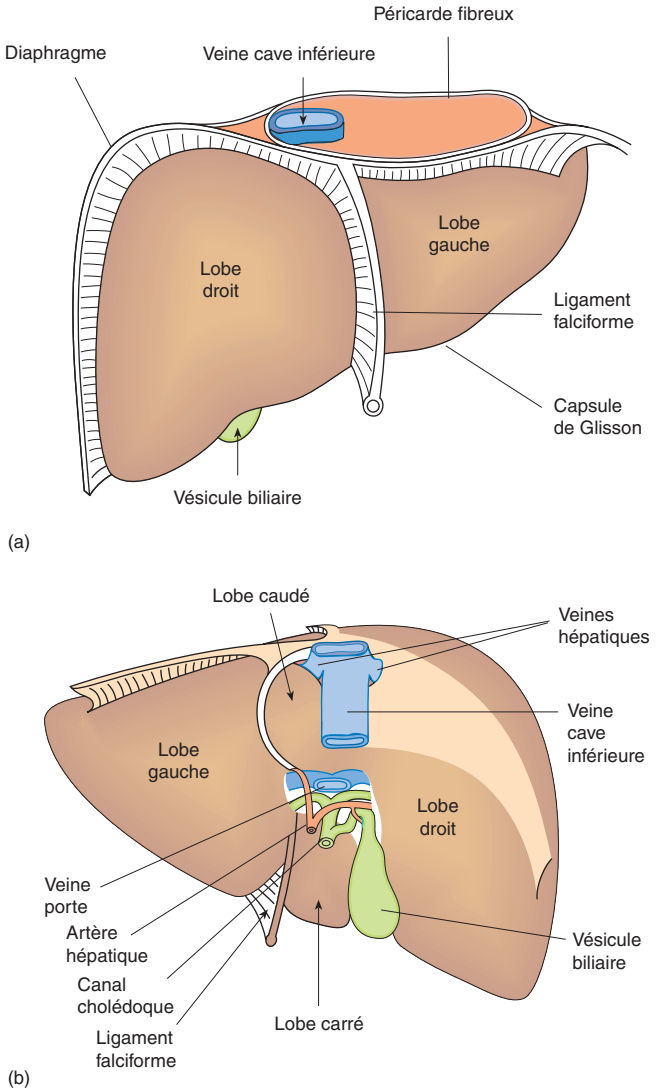


Figure 45.1 Anatomie macroscopique du foie. Le panneau (a) montre la vue antérieure et le panneau (b) la vue postérieure. Noter la division majeure par le ligament falciforme et la position de la vésicule biliaire, représentée ici en vert. (D'après la figure 6.6.2 du Vol. 2 de P.C.B. McKinnon, J.F. Morris (2005) *Oxford textbook of functional anatomy*, 2nd ed. Oxford University Press, Oxford.)

Le foie comprend entre 50 000 et 100 000 unités structurelles et fonctionnelles appelées **lobules**. Ce sont des structures polyédriques de forme irrégulière, chacune limitée par une fine couche de tissu conjonctif qui, chez l'homme, n'est pas bien définie. En coupe, les lobules ont une forme approximativement hexagonale et un diamètre de 1 à 2 mm. Comme le montre la figure 45.3a, une veine centrale est située au centre de chaque lobule. Des structures appelées triades portales se trouvent aux limites entre les lobules. Comme le montre la figure 45.3b, les triades portales comprennent une branche de l'artère hépatique, une branche de la veine porte et un canal biliaire. La structure de base d'une partie d'un lobule hépatique est illustrée dans la figure 45.4.

Les cellules qui constituent la majeure partie du foie sont les **hépatocytes**. Il s'agit de grandes cellules polygonales de 20 à 30 µm

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

de diamètre, disposées en feuillets d'une ou de deux épaisseurs de cellules qui partent de la veine centrale. Les feuillets de cellules s'anastomosent librement pour former une structure semblable à une éponge remplie de sang provenant de la veine porte et de l'artère hépatique. Les espaces de forme irrégulière entre les feuillets de cellules sont appelés **sinusoïdes**. Ils sont tapissés d'un endothélium fenestré discontinu séparé de la surface des hépatocytes par une fente étroite appelée espace de Disse (voir figure 45.4). Des péricytes étoilés (également appelés cellules d'Ito ou cellules stockant de la graisse) entourent l'épithélium vasculaire. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes qui stockent également de la vitamine A.

L'endothélium étant discontinu, il n'y a presque pas de barrière entre les sinusoïdes et les hépatocytes, permettant ainsi l'échange libre de matériaux de masse moléculaire inférieure à 250 000 Da. Les hépatocytes eux-mêmes sont richement dotés de réticulum endoplasmique rugueux et lisse, de mitochondries et de lysosomes. Des microvillosités sont présentes sur la partie de la membrane

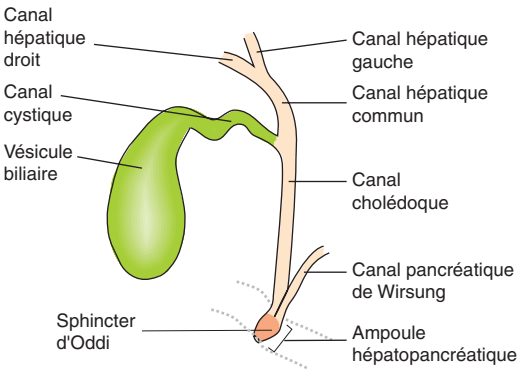


Figure 45.2 Relations anatomiques entre les canaux hépatiques, le canal cystique et le canal biliaire. Le canal pancréatique rejoint le canal biliaire lorsqu'il atteint l'ampoule hépatopancréatique. Le muscle lisse de l'ampoule forme le sphincter d'Oddi, qui contrôle la sécrétion de bile et de suc pancréatique dans le duodénum. Les lignes en pointillés grises indiquent la position de la paroi duodénale.

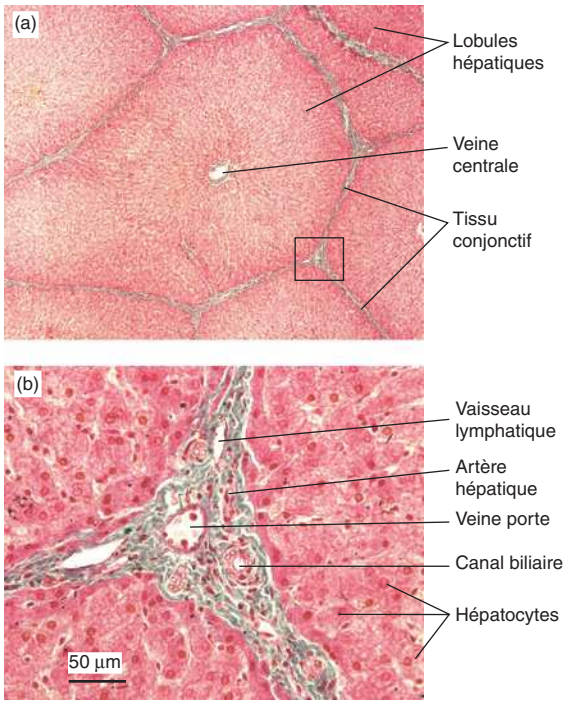


Figure 45.3 Structure histologique du foie. Le panneau (a) montre plusieurs lobules du foie, chacun d'eux étant délimité par des septums de tissu conjonctif. La veine centrale du lobule principal indiquée dans le champ de vision est également clairement visible. Le panneau (b) montre les relations anatomiques de l'artère hépatique, de la veine porte et du canal biliaire qui constituent une triade porte.

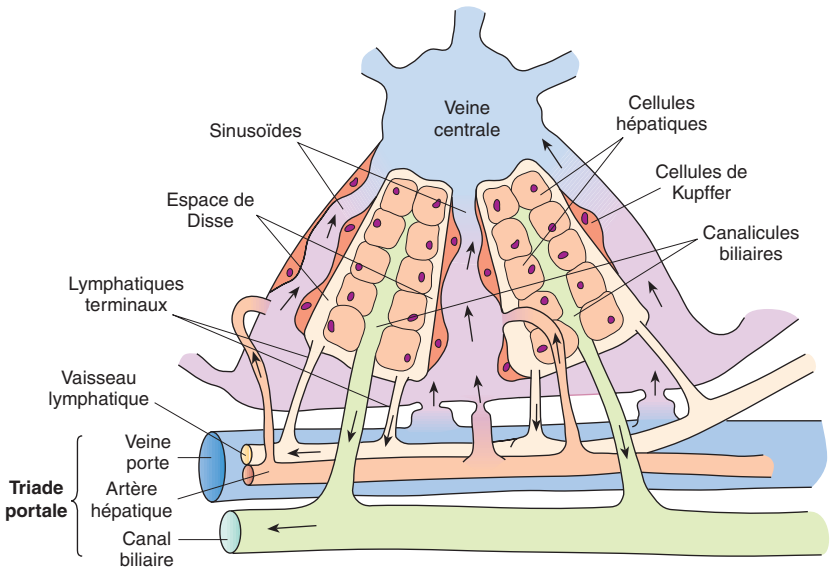


Figure 45.4 Partie d'un lobule du foie et de son apport vasculaire. Les petites flèches indiquent la direction du flux pour le sang, la bile et la lymphe. La veine centrale se draine dans la veine hépatique principale qui se jette dans la veine cave inférieure. Noter que la direction du flux sanguin est opposée à celle de la bile (flèches). (Adapté d'A.C. Guyton et al. (1975) *Circulatory physiology*, Vol 2 : *Dynamics and control of the body fluids*, Saunders, Philadelphia.)

plasmique qui fait face aux sinusoïdes, une adaptation offrant une grande surface pour l'échange de substances avec le sang.

Les hépatocytes adjacents sont reliés par des jonctions lacunaires et des jonctions serrées. Les jonctions lacunaires constituent un moyen de signalisation entre les cellules, tandis que les jonctions serrées isolent un espace étroit pour former un **canalicule biliaire** dans lequel les hépatocytes sécrètent de la bile. La bile s'écoule vers le bord du lobule, où elle pénètre dans les ductules biliaires (également appelés canaux de Hering) bordés d'un épithélium cuboïdal. À partir du ductule biliaire, la bile pénètre dans un canal biliaire au niveau d'une triade portale. Noter que, dans le lobule, le flux de bile est dans le sens opposé au flux de sang (voir figure 45.4). Lorsque la bile s'écoule vers le duodénum, elle entre dans une série de canaux de plus en plus grands jusqu'à atteindre le canal cholédoque (biliaire commun).

Résumé

Le foie est constitué de quatre lobes entourés d'une gaine fibroélastique résistante (capsule de Glisson). Les principaux lobes droit et gauche sont séparés par le ligament falciforme qui relie le foie au diaphragme et à la paroi abdominale antérieure. L'unité structurelle de base du foie est le lobule hépatique, constitué de feuillets de cellules hépatiques (hépatocytes).

Le foie remplit un grand nombre de fonctions métaboliques variées, notamment la synthèse de la plupart des protéines plasmatiques, le stockage du glucose (sous forme de glycogène), la néoglucogenèse et la détoxification. Le foie sécrète également plusieurs hormones, notamment les IGF et l'hepcidine. Il produit la bile, essentielle à la digestion des graisses.

45.3 Circulation hépatique

Au repos, le foie reçoit normalement environ 25 % du débit cardiaque et est unique parmi les organes abdominaux en raison de son double apport sanguin par la veine porte et l'artère hépatique. La vésicule biliaire est alimentée par l'artère cystique, qui provient de l'artère hépatique droite et est drainée par les veines cystiques.

L'artère hépatique transporte environ 400 $ml.min^{-1}$ de sang oxygéné dans le foie, tandis que la veine porte fournit environ 1 000 $ml.min^{-1}$ de sang riche en nutriments mais désoxygéné. Le sang portal contient également des produits de dégradation de l'hémoglobine de la rate. Les petites veinules portes situées dans les septums entre les lobules reçoivent le sang des veines porte. À partir des veinules, le sang s'écoule dans les sinusoïdes hépatiques (figures 45.4 et 45.6) qui se jettent dans la veine centrale. Le liquide dans l'espace de Disse est drainé par les vaisseaux lymphatiques terminaux qui se déversent dans les vaisseaux lymphatiques des triades portales. Les septums interlobulaires contiennent également des artérioles dérivées de branches de l'artère hépatique. Beaucoup de ces artérioles se déversent directement dans les sinusoïdes et leur fournissent du sang entièrement oxygéné.

Les sinusoïdes forment essentiellement un réseau capillaire poreux, à partir duquel le sang s'écoule de la veine porte et de l'artère hépatique vers les veines centrales des lobules. Puis, le sang désoxygéné des veines centrales se jette dans les veines hépatiques, qui rejoignent la veine cave inférieure juste au-dessous du diaphragme. Comme la pression dans la veine porte est d'environ 1,3 kPa (10 mmHg) alors que celle dans la veine hépatique n'est que légèrement inférieure (environ 0,6 kPa ou 5 mmHg), les veines du foie contiennent 200 à 400 ml de sang, fournissant un réservoir qui peut être réintroduit dans la circulation systémique pendant les périodes d'hypovolémie ou de choc. Les veines hépatiques font donc office de vaisseaux capacitifs (voir chapitre 30).

Les sinusoïdes sont bordés par deux types de cellules : les cellules endothéliales typiques des vaisseaux sanguins et les cellules de Kupffer (macrophages) qui éliminent les particules, notamment les débris et les agents pathogènes, de la circulation par phagocytose. Cet arrangement est particulièrement important pour l'élimination de toute bactérie intestinale qui arrive au foie par la veine porte.

Le flux sanguin hépatique est contrôlé à la fois par des nerfs sympathiques et par des hormones circulantes. La cholécystokinine (CCK) et la sécrétine augmentent le flux sanguin vers le foie pendant la digestion. Inversement, l'activation des nerfs sympathiques du foie qui survient lors d'un exercice physique entraîne une augmentation du tonus vasculaire des artérioles et des veines. Cela à la fois diminue le flux sanguin hépatique et mobilise le sang dans le foie pour une utilisation par les muscles actifs à l'exercice. Une redistribution du sang similaire se produit après une hémorragie.

Résumé

Au repos, le foie reçoit normalement environ 25 % du débit cardiaque et reçoit le sang de l'artère hépatique et de la veine porte. La veine porte fournit un sang riche en nutriments provenant de l'intestin, et l'artère hépatique fournit le sang oxygéné. Le sang s'écoule de la veine porte et de l'artère hépatique vers les veines centrales des lobules via les sinusoïdes veineux. Le sang retourne à la circulation systémique via la veine hépatique. Le débit sanguin hépatique est contrôlé par des nerfs sympathiques et des hormones.

45.4 Production de la bile par les hépatocytes

Les hépatocytes sécrètent un liquide, appelé **bile hépatique**, dans les canalicules biliaires. La bile hépatique a un pH compris entre 7 et 8, est isotonique et ressemble au plasma par sa composition ionique. Elle contient également des sels biliaires, des pigments biliaires, du cholestérol, de la lécithine et du mucus. Au cours de leur passage dans les canaux biliaires, les cellules épithéliales canalaires modifient cette sécrétion primaire en sécrétant un liquide aqueux riche en bicarbonate qui ajoute considérablement au volume de la bile. Globalement, le foie produit chaque jour 600 à 1 000 ml de bile qui peut être évacuée de manière continue dans le duodénum ou stockée dans la vésicule biliaire, période pendant laquelle sa composition change.

La nature chimique des acides et des sels biliaires

Chaque jour, le foie synthétise environ 500 mg de sels biliaires, qui jouent un rôle important dans le traitement des graisses dans l'intestin grêle. Les précurseurs des sels biliaires, les acides biliaires,

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

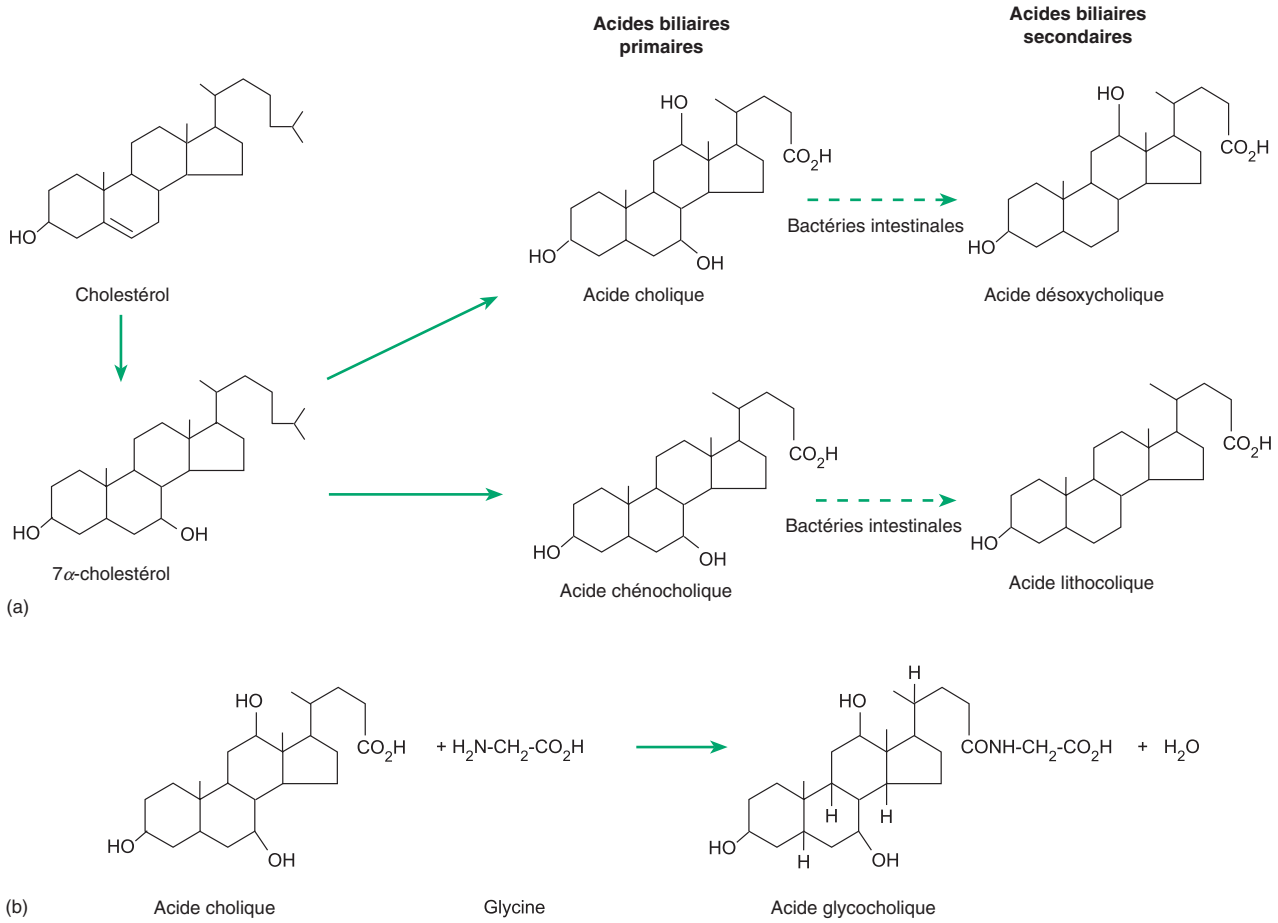


Figure 45.5 Structure des acides biliaires et leur formation à partir du cholestérol (a) et la conjugaison de l'acide cholique à la glycine pour former l'acide glycocholique (sel biliaire) (b). Les flèches en pointillés en (a) indiquent les transformations de la flore intestinale.

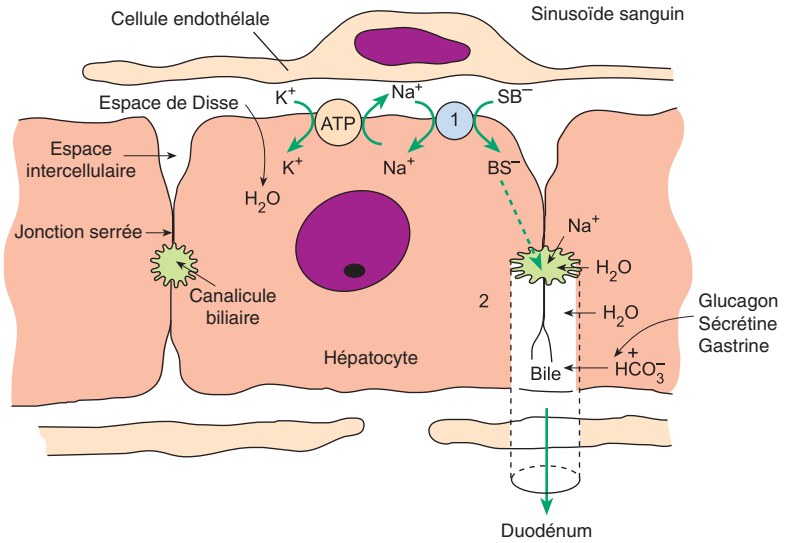


Figure 45.6 Les processus impliqués dans la formation de la bile par les hépatocytes. Les sels biliaires (SB) du sang sont transportés dans les hépatocytes par des transporteurs d'anions organiques dépendants du sodium. Ils sont activement transportés dans les canalicules biliaires par une pompe active d'exportation de sel biliaire. Les épithéliums des canalicules biliaires transportent les ions sodium et bicarbonate vers la lumière et l'eau suit passivement. Ce processus est stimulé par la sécrétine, le glucagon et la gastrine.

sont synthétisés à partir du cholestérol. Les **acides biliaires primaires**, l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique, sont formés dans les hépatocytes eux-mêmes, mais de petites quantités d'**acides biliaires secondaires**, l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique, sont formées dans l'intestin par l'action de bactéries sur les acides primaires. Les acides biliaires primaires sont conjugués à des acides aminés tels que la glycine et la taurine pour former des sels biliaires solubles dans l'eau avant leur sécrétion dans la bile. La figure 45.5 illustre les structures des acides biliaires et la structure de l'acide glycocholique, l'un des sels biliaires formés par la conjugaison de l'acide cholique à la glycine.

Les sels biliaires ont à la fois des régions hydrophobes et hydrophiles (c'est-à-dire amphipathiques) et s'agrègent pour former des micelles lorsqu'ils atteignent une certaine concentration dans la bile (concentration micellaire critique). Les micelles sont organisées de manière à ce que les groupes hydrophiles des sels biliaires soient face au milieu aqueux, tandis que les groupes hydrophobes se fassent face pour former un noyau. Ce caractère amphipathique des sels biliaires est d'une importance capitale pour leur rôle dans l'émulsification des graisses (voir chapitre 44).

Composants de la sécrétion de la bile dépendants ou indépendants des acides biliaires

Les processus impliqués dans la formation de la bile hépatique sont résumés dans la figure 45.6. Deux mécanismes de sécrétion distincts interviennent dans l'élaboration de la bile par le foie, donnant naissance aux composants de la bile dits dépendants des acides biliaires et indépendants des acides biliaires.

- La vitesse à laquelle les sels biliaires sont activement sécrétés dans les canalicules dépend de la vitesse à laquelle les acides biliaires sont renvoyés de l'intestin grêle vers les hépatocytes via la **circulation entérohépatique**. Ce composant de la sécrétion biliaire est donc appelé fraction biliaire dépendante des acides biliaires. Les sels biliaires sont activement absorbés dans le sang par des cotransporteurs dépendants du sodium (y compris le taurocholate, une protéine de transport spécifique dépendants du sodium) et passent dans les canalicules biliaires via une pompe d'exportation de sel biliaire.
- La fraction de la sécrétion biliaire indépendante des acides biliaires fait référence à la sécrétion d'eau et d'électrolytes par les hépatocytes et les cellules épithéliales canalaires. Le sodium est transporté activement dans les canalicules biliaires et est suivi du mouvement passif des ions chlorures et de l'eau. Les ions bicarbonate sont activement sécrétés dans la bile par les cellules canalaires et sont suivis du mouvement passif de sodium et d'eau.

Les sels biliaires sont recyclés via la circulation entérohépatique

Environ 94 % des sels biliaires qui pénètrent dans l'intestin par la bile sont réabsorbés dans la circulation portale par un transport actif depuis l'iléon distal. Une grande partie des sels biliaires retournent au foie sans être altérés et sont recyclés. Certains sont déconjugués dans la lumière intestinale et renvoyés au foie pour être reconjugués et recyclés. Une petite fraction des acides biliaires déconjugués peut être transformée par les bactéries intestinales en acides biliaires secondaires (voir figure 45.5). Certains d'entre eux sont relativement insolubles et sont excrétés dans les fèces, en particulier l'acide lithocholique. On estime que les acides biliaires peuvent être recyclés jusqu'à 20 fois avant d'être finalement excrétés. Une illustration schématique de la circulation entérohépatique des acides biliaires primaires est présentée à la figure 45.7.

Contrôle de la sécrétion biliaire

Le principal régulateur du taux de production de la bile hépatique est le retour des sels biliaires dans les hépatocytes via la circulation entérohépatique, car il constitue la force motrice du transport de liquide dans le système biliaire. Bien que la production de bile hépatique ne soit pas sous contrôle hormonal, la sécrétion de liquide aqueux riche en bicarbonate par les cellules épithéliales canalaires est augmentée par la sécrétine et, dans une moindre mesure, par le glucagon et la gastrine. Ces substances sont dites **cholérétiques**. Un autre stimulus de la sécrétion de bile hépatique serait l'augmentation du flux sanguin vers le foie après un repas. Cependant, comme un repas augmente le taux de réabsorption des sels biliaires par la circulation entérohépatique, il stimule également la fraction de sécrétion biliaire dépendante des acides biliaires.

Rôle de la vésicule biliaire

La vésicule biliaire stocke la bile qui n'est pas nécessaire immédiatement pour la digestion. Entre les repas, la majeure partie de la bile produite par le foie est déviée dans la vésicule biliaire en raison du tonus relativement élevé du sphincter d'Oddi. La muqueuse de la vésicule biliaire, comme celle de l'estomac, est déployée en plis

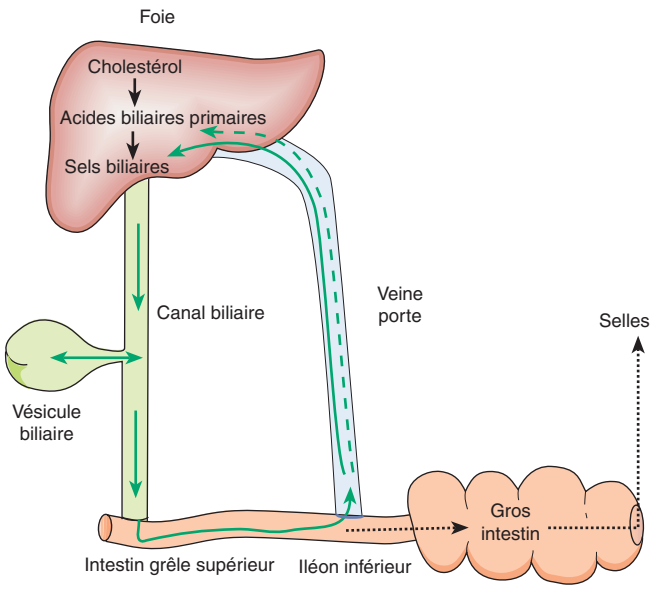


Figure 45.7 La circulation entérohépatique. Seule la recirculation des acides biliaires primaires est illustrée. Le transport des acides biliaires conjugués est indiqué par la ligne verte continue et celui des acides biliaires déconjugués par la ligne verte pointillée. Une petite fraction des sels biliaires est excrétée dans les fèces.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

(rides) lorsque l'organe est vide. Ces rides peuvent se déplier, permettant à la vésicule biliaire de contenir 50 à 60 ml de bile pendant la période entre les repas.

La vésicule biliaire concentre la bile (pour former ce que l'on appelle la bile de la vésicule biliaire) en absorbant le sodium, le chlorure, le bicarbonate et l'eau au moyen des processus décrits à la figure 45.8. L'ampleur de cette concentration est indiquée par les rapports de concentration relatifs des solutés dans la vésicule biliaire et la bile hépatique présentés dans le tableau 45.2. Noter que la concentration de sels biliaires dans la bile de la vésicule biliaire peut être augmentée de 15 à 20 fois.

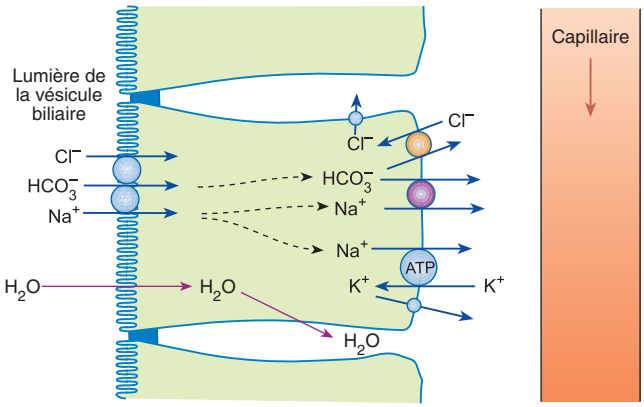


Figure 45.8 Absorption de sel et d'eau dans la vésicule biliaire, illustrant l'hypothèse du gradient permanent. La concentration de la bile commence par le cotransport de sodium, de chlorure et de bicarbonate à travers les membranes apicales, suivi de l'efflux de sodium et de bicarbonate à travers les membranes basolatérales et dans l'espace intercellulaire. L'eau suit passivement.

Tableau 45.2 Valeurs courantes des concentrations relatives de certains constituants de la bile hépatique et de la bile de la vésicule biliaire

Soluté	Rapport de concentration de soluté (bile de la vésicule/bile hépatique)
Na^+	1,7
K^+	3,0
Ca^{++}	5,0
HCO_3^-	0,63
Cl^-	0,3
Acides biliaires	15
Bilirubine	4,5
Cholestérol	6,0
Lécithine	8,0
Acides gras	8,9
Protéines	2,5
Osmolalité biliaire (Il y a peu de différence entre la bile de la vésicule et celle du foie)	290–300 mosmol.kg^{-1}
Volume sécrété de bile hépatique	250–1 100 ml.jour^{-1}

La muqueuse de la vésicule biliaire est constituée d'une seule couche de cellules épithéliales cylindriques hautes et accolées au niveau de leurs régions apicales par des jonctions serrées, de sorte que de longs canaux latéraux se forment entre les cellules. Au fur et à mesure que les sels sont transportés dans ces canaux, des régions localisées à haute pression osmotique sont créées, la tonicité étant la plus élevée dans les régions apicales du canal. Cela crée un gradient osmotique permanent qui permet l'absorption continue de l'eau de la vésicule biliaire vers le liquide interstitiel.

Le principal mécanisme responsable de la concentration de la bile est le cotransport de sodium, de chlorure et de bicarbonate à travers les membranes apicales et l'efflux ultérieur de sodium par la pompe à sodium basolatérale. L'eau suit passivement. Le bicarbonate traverse la membrane basolatérale par cotransport Na^+–HCO_3^- et par échange Cl^-/HCO_3^-. Le chlorure peut s'équilibrer avec les liquides environnants via les canaux au chlorure. À mesure que l'eau est absorbée, les concentrations de potassium augmentent, mais diminuent par la suite, lorsqu'un gradient électrochimique favorable est établi pour son absorption dans les cellules épithéliales.

La contraction de la vésicule biliaire force la bile dans le duodénum

Quelques minutes après le début d'un repas, en particulier s'il est riche en graisses, le muscle lisse de la vésicule biliaire se contracte, forçant la bile vers le duodénum. Cette réponse initiale est relayée par des nerfs vagaux, mais le principal stimulant de la contraction est la CCK, une hormone sécrétée en réponse à la présence de chyme gras et acide dans l'intestin (voir chapitre 44). La CCK stimule également la sécrétion d'enzymes pancréatiques et relâche le sphincter d'Oddi, permettant ainsi à la bile et au suc pancréatique de pénétrer dans le duodénum. Les substances qui augmentent le flux biliaire en stimulant la vésicule biliaire sont dites **cholagogues**. La vésicule biliaire se vide complètement environ une heure après un repas riche en graisse et la quantité délivrée maintient le niveau de sels biliaires dans le duodénum au-dessus de la concentration micellaire critique.

Résumé

Le foie sécrète 600 à 1 000 ml de bile par jour. Cette bile est stockée et concentrée dans la vésicule biliaire et livrée au duodénum après un repas. Les sels biliaires ont à la fois une région hydrophobe et hydrophile, de sorte qu'à des concentrations élevées, ils s'agrègent pour former des micelles. Les sels biliaires sont essentiels pour la digestion des graisses dans l'intestin grêle.

Environ 94 % des sels biliaires qui pénètrent dans l'intestin grêle retournent au foie par la circulation entérohépatique. Ce retour stimule la formation de bile. La CCK, sécrétée en réponse à la présence de chyme dans le duodénum, stimule la contraction de la vésicule biliaire.

45.5 Rôle excrétoire de la bile

Élimination des pigments biliaires

Les pigments biliaires sont les produits d'excrétion de la partie hème de l'hémoglobine et représentent environ 0,2 % de la composition biliaire totale. Les pigments biliaires sont responsables de la couleur caractéristique de la bile. Le principal pigment de la bile est la bilirubine, qui se forme lors de la dégradation des globules rouges sénescents dans la rate. La bilirubine est relativement insoluble et est transportée vers le foie principalement en association avec l'albumine plasmatique. Dans les hépatocytes, environ 80 % de la bilirubine se conjuguent à l'acide glucuronique pour former le diglucuronide de bilirubine, qui est soluble dans l'eau. La bilirubine restante est conjuguée avec du sulfate ou avec divers autres agents hydrophiles.

Dans le gros intestin, le diglucuronide de bilirubine est hydrolysé par les bactéries pour former trois produits : l'urobilinogène (hautement soluble dans l'eau et incolore), la stercobiline et l'urobiline (qui confère aux matières fécales leur couleur brune caractéristique). Une partie de l'urobilinogène est absorbée par l'intestin dans la circulation sanguine. De là, elle est soit sécrétée de nouveau dans la bile par le foie, soit excrétée par les reins dans l'urine. Les processus de formation, de circulation et d'élimination de la bilirubine sont schématisés à la figure 45.9.

En plus des pigments biliaires, de nombreuses autres substances sont excrétées dans la bile. Elles pénètrent ensuite dans l'intestin grêle où elles peuvent être recyclées par la circulation entérohépatique ou excrétées dans les fèces. La morphine et la rifampicine, un médicament antituberculeux, en sont des exemples.

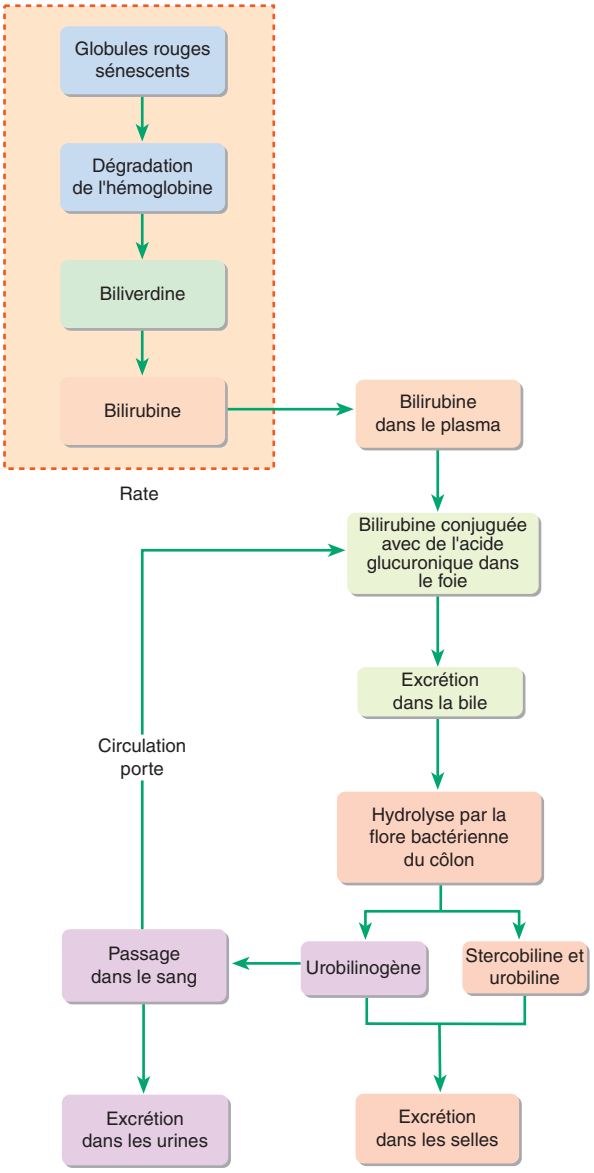


Figure 45.9 Aperçu de la formation et de l'excrétion des pigments biliaires. La bilirubine est formée par la dégradation de la partie hème de l'hémoglobine dérivée des globules rouges sénescents. Elle est excrétée dans la bile et finalement dans les fèces. Une petite quantité est métabolisée en urobilinogène par la flore intestinale et excrétée dans l'urine.

L'accumulation de la bilirubine dans le sang provoque un ictère

Si la concentration de bilirubine dans le sang dépasse une valeur d'environ 34 µmol.l^{-1} (hyperbilirubinémie), une affection appelée **ictère** (ou jaunisse) se développe. Elle se caractérise par une décoloration jaune de la peau, de la sclère des yeux et des tissus profonds. La figure 45.10 montre la coloration jaune caractéristique des yeux et de la peau d'un patient souffrant d'ictère grave.

Un ictère peut avoir de nombreuses causes, les plus importantes étant l'hémolyse excessive de globules rouges, l'absorption insuffisante de la bilirubine par les hépatocytes et l'obstruction du flux biliaire par les canalicules biliaires ou les voies biliaires. Une hémolyse excessive peut survenir après une transfusion sanguine mal adaptée ou dans certains troubles héréditaires. Un ictère est également observé chez les nouveau-nés dont les globules rouges fœtaux s'hémolysent plus rapidement que le foie immature ne peut prendre en charge la bilirubine. Un ictère qui se développe dans ces conditions s'appelle **ictère hémolytique**.

Un ictère résultant d'une insuffisance hépatique à absorber ou à conjuguer la bilirubine est appelé **ictère hépatique**. L'hépatite et la cirrhose sont les causes les plus courantes de ce trouble. En raison d'un défaut génétique, certaines personnes ont une bilirubine sanguine supérieure à la normale. Ce syndrome est relativement courant (environ 4 % de la population) et s'appelle **syndrome de Gilbert** ou hyperbilirubinémie non conjuguée. Cette affection est généralement bénigne et ne nécessite aucun traitement, mais les personnes touchées peuvent présenter des épisodes d'ictère.

Un **ictère obstructif** se produit si la bile est empêchée de s'écouler du foie à l'intestin. Les causes communes sont les calculs biliaires, les sténoses ou les tumeurs du canal biliaire et les tumeurs pancréatiques. Un prurit (démangeaisons) accompagne souvent ce type de jaunisse et est causé par l'accumulation d'acides biliaires dans le sang. Chez un patient souffrant d'ictère obstructif, les matières fécales sont de couleur pâle en raison de l'absence de

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com



Figure 45.10 Coloration jaune caractéristique des yeux et de la peau chez un patient souffrant d'un ictère obstructif. (Source : http://www.nhs.uk/conditions/Jaundice/Pages/Introduction.aspx.)

bilirubine dans la bile et contiennent souvent des stries grasses dues à une absorption réduite des graisses alimentaires. L'urine est cependant plus sombre que la normale en raison de l'excrétion accrue de bilirubine par les reins.

Régulation du cholestérol plasmatique

Le cholestérol est un composant essentiel de la membrane plasmatique (voir chapitre 4). Il est nécessaire à la synthèse des acides biliaires, des hormones stéroïdiennes et de la vitamine D. Il peut être obtenu de l'alimentation, en particulier du beurre, des œufs et de certains abats, mais la majeure partie du cholestérol utilisé par l'organisme est synthétisée dans le foie et l'intestin. L'excès de cholestérol est excrété par la bile avec les phospholipides, en particulier la lécithine. Les deux sont sécrétées sous forme de vésicules lipidiques, qui sont émulsifiées par les sels biliaires pour former des micelles dans lesquelles le cholestérol se répartit dans le noyau hydrophobe, tandis que la lécithine, qui est amphipathique, se situe en partie dans le noyau et en partie près de la surface externe de la micelle.

Le cholestérol circule dans le sang en association avec des lipoprotéines de différents types, nommées en fonction des quantités relatives de protéines et de lipides qu'elles contiennent. Les lipoprotéines de basse densité (LDL), qui contiennent une proportion relativement élevée de graisse, sont principalement responsables du transport du cholestérol du foie vers les tissus qui l'utilisent comme précurseur de biosynthèse. Les lipoprotéines de haute densité (HDL), qui contiennent relativement plus de protéines, entraînent le cholestérol des tissus vers le foie où il peut être utilisé par les hépatocytes, incorporé dans des sels biliaires ou excrété par la bile.

Bien que le cholestérol soit vital pour une santé normale, des concentrations plasmatiques élevées de cholestérol peuvent être dangereuses. Un excès de cholestérol circulant peut se déposer dans les artères, entraînant la formation de plaques athéromateuses pouvant rétrécir ou même obstruer un vaisseau. L'athérosclérose des artères coronaires peut entraîner une angine de poitrine ou un infarctus du myocarde, tandis que l'obstruction des artères dans le cerveau peut entraîner un accident vasculaire cérébral. Il est donc évident que la synthèse, le métabolisme et l'excrétion du cholestérol doivent être étroitement contrôlés pour que la concentration plasmatique reste à un niveau souhaitable (inférieur à 200 $mg.dl^{-1}$). De plus, il est important que les concentrations plasmatiques de LDL restent relativement faibles (100 $mg.dl^{-1}$ ou moins) et que les HDL restent relativement élevées (60 $mg.dl^{-1}$ ou plus), car les premières transportent le cholestérol dans des tissus tels que le muscle cardiaque ou squelettique où elles peuvent causer des dommages vasculaires, tandis que les dernières éloignent le cholestérol de ces tissus. Une concentration élevée de LDL a été associée à un risque accru de coronaropathie, même chez les patients dont le cholestérol total se situe dans la plage normale. En effet, le rapport LDL sur HDL ou cholestérol total sur HDL peut être un meilleur indicateur du risque pour la santé que le cholestérol total seul. Actuellement, un rapport LDL:HDL inférieur à 3,5:1 et un rapport cholestérol total:HDL inférieur à 5:1 sont considérés comme souhaitables. (On pense que les valeurs optimales sont LDL:HDL ~ 2,5:1 et cholestérol total:HDL ~ 3,5:1).

Puisque le foie est principalement responsable de la synthèse et de l'excrétion du cholestérol, il joue un rôle essentiel dans le maintien de la concentration normale de cholestérol plasmatique. Cette régulation est obtenue principalement par des modifications de la synthèse hépatique du cholestérol. Le taux de synthèse du cholestérol est déterminé principalement par l'activité de l'enzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl CoA réductase (HMG CoA réductase), qui catalyse une étape importante de la voie de biosynthèse. L'activité de cette enzyme semble être significativement modifiée par l'apport alimentaire en cholestérol. Lorsque l'apport alimentaire est élevé, l'activité de la HMG CoA réductase est inhibée, et inversement. De cette manière, chez un sujet en bonne santé, un niveau adéquat de cholestérol plasmatique est maintenu. Malheureusement, un certain nombre de facteurs environnementaux et physiologiques peuvent contribuer à une augmentation du cholestérol en circulation. Ceux-ci incluent l'ingestion de grandes quantités de graisses saturées, le tabac, des facteurs génétiques et les œstrogènes (les œstrogènes ont tendance à réduire le cholestérol plasmatique). Une maladie héréditaire appelée hyperlipidémie (ou hypercholestérolémie) familiale, causée par un seul gène mutant sur le bras court du chromosome 19, entraîne une élévation considérable de la concentration de cholestérol plasmatique (en particulier sous forme de LDL) et un risque nettement accru de maladie coronarienne.

Un groupe de médicaments appelés collectivement **statines** sont largement prescrits à des personnes présentant un risque accru de maladie cardiovasculaire ou un cholestérol plasmatique élevé. Ces médicaments agissent en inhibant l'action de l'enzyme HMG CoA réductase et en réduisant ainsi les quantités de cholestérol synthétisées par le foie. La simvastatine, l'atorvastatine et la pravastatine sont des exemples de statines.

Calculs biliaires

Tout excès de cholestérol qui ne peut pas être dispersé dans les micelles peut former des cristaux dans la bile et contribuer à la

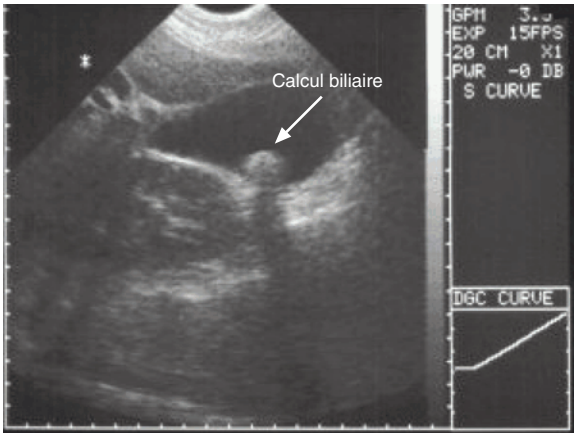


Figure 45.11 Image échographique d'un calcul biliaire dans la vésicule biliaire. Remarquer l'ombre du calcul biliaire. Le contour de la vésicule biliaire est clairement visible.

formation de calculs biliaires dans les canaux hépatiques ou la vésicule biliaire. Ces cristaux jouent le rôle de noyau sur lequel se déposent des sels de calcium et de phosphate. Si les voies biliaires communes sont obstruées par un calcul biliaire, la bile ne peut pas pénétrer dans le duodénum et s'accumule dans la vésicule biliaire et le foie, entraînant un ictère. Les calculs biliaires peuvent être visualisés par échographie, comme dans l'exemple présenté à la figure 45.11. L'ablation chirurgicale de la vésicule biliaire est souvent pratiquée chez des patients dont les calculs biliaires obstruent le flux de la bile et provoquent des douleurs, mais d'autres traitements peuvent être utiles dans certains cas. Ainsi, des médicaments comme l'acide ursodésoxycholique dissolvent lentement les calculs biliaires constitués de cholestérol. Avec la lithotripsie, des ondes ultrasonores sont dirigées vers les calculs biliaires pour les briser en fragments plus petits qui peuvent passer dans le canal biliaire et dans l'intestin sans causer de douleur. Les fragments quittent ensuite le corps par les fèces.

Résumé

La bilirubine est le principal produit de dégradation de l'hème dérivé de l'hémoglobine des globules rouges sénescents. Elle est excrétée dans la bile sous forme de diglucuronide de bilirubine, soluble dans l'eau. L'absence de sécrétion de pigments biliaires entraîne leur accumulation dans le sang et le développement d'un ictère (jaunisse).

Le foie synthétise la majeure partie du cholestérol nécessaire à l'organisme. Le cholestérol est transporté dans le plasma en association avec des lipoprotéines. Les lipoprotéines de basse densité (LDL) transportent le cholestérol dans les tissus qui l'utilisent pour les processus de synthèse. Les lipoprotéines de haute densité (HDL) transportent le cholestérol vers le foie en vue de son excrétion ou de son incorporation dans des sels biliaires. Le cholestérol est excrété dans la bile et peut contribuer à la formation de calculs biliaires dans les canaux hépatiques ou la vésicule biliaire.

45.6 Foie et métabolisme énergétique

Le contrôle du métabolisme énergétique du corps entier est motivé par la nécessité de garantir un approvisionnement suffisant en glucose pour le cerveau. Cela dépend à la fois d'un apport alimentaire adéquat et de la capacité de l'organisme de stocker les nutriments entre les repas. Un bref résumé de la manière dont le foie contribue au contrôle du métabolisme énergétique est proposé ci-après.

Stockage et décomposition du glycogène

Après un repas, la glycémie élevée stimule la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas (voir chapitre 24). L'insuline favorise l'absorption du glucose par le foie et les muscles, qui le stockent sous forme de glycogène. Le glycogène dans le foie représente une importante réserve de glucides pour l'ensemble du corps et représente une réserve d'énergie de 600 kcal (2 500 kJ) ou plus. Ce stock peut être facilement mobilisé lorsque la glycémie commence à baisser, par exemple entre les repas. Une baisse de la glycémie déclenche la sécrétion de glucagon, alors que celle d'insuline diminue. Le glucagon stimule la dégradation du glycogène en glucose (glycogénolyse), lequel est libéré dans le sang pour être utilisé par le cerveau et d'autres tissus. Au cours de l'exercice physique ou d'autres formes de stress aigu, la sécrétion d'adrénaline par la médullosurrénale augmente. Cette hormone augmente également le taux de glycogénolyse. Les relations entre la consommation alimentaire, les réserves de glycogène et l'utilisation du glucose sont résumées à la figure 45.12, ainsi que les rôles des hormones régulatrices clés.

Néoglucogenèse

La synthèse du glucose à partir de précurseurs non glucidiques est appelée **néoglucogenèse**. Elle est stimulée pendant le jeûne par un certain nombre d'hormones, notamment le glucagon, l'hormone de croissance et le cortisol. Le foie est le site principal de la néoglucogenèse, bien que celle-ci puisse également se produire dans les reins. Avant que les acides aminés puissent être utilisés pour la néoglucogenèse, ils doivent d'abord être désaminés (voir chapitre 4). Ce processus a lieu dans le foie et conduit à la production d'ions ammonium (NH_4^+) qui sont ensuite métabolisés en urée. Une fois désaminés, les squelettes carbonés de la plupart des acides aminés peuvent être utilisés pour la néoglucogenèse. Les acides aminés cétogènes, la leucine et la lysine, qui sont métabolisés par la voie de la β-oxydation (voir chapitre 4), constituent des exceptions.

Les principales étapes de la néoglucogenèse sont décrites dans la figure 45.13. Le processus commence dans les mitochondries avec la formation d'oxaloacétate par la carboxylation du pyruvate. Les étapes suivantes ont lieu dans le cytoplasme. L'oxaloacétate y est décarboxylé et phosphorylé simultanément par l'enzyme phosphoénolpyruvate carboxykinase pour produire le phosphoénolpyruvate, qui est le point de départ de la formation du glucose 6-phosphate. La dernière étape implique

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

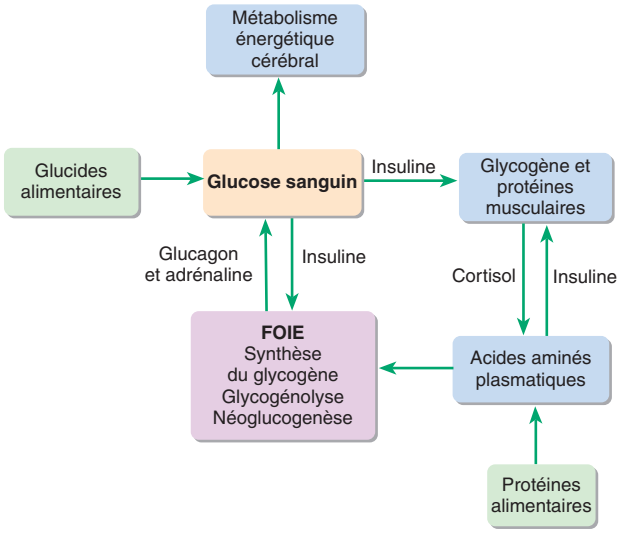


Figure 45.12 Aperçu du rôle central du foie dans la régulation de la glycémie. Au cours d'un repas, la glycémie augmente et stimule la sécrétion d'insuline, ce qui favorise l'absorption de glucose par le foie (ainsi que d'autres organes). Dans le foie, le glucose est stocké sous forme de glycogène. Lorsque la glycémie commence à baisser, la sécrétion d'insuline diminue également, tandis que celle de glucagon augmente. Le glucagon favorise la dégradation du glycogène stocké (glycogénolyse) et la libération de glucose dans le sang. L'interaction entre l'insuline et le glucagon aide à maintenir le glucose plasmatique relativement constant. Lorsque les réserves de glycogène du corps sont épuisées, les protéines musculaires sont dégradées sous l'influence du cortisol et les acides aminés sont transportés vers le foie pour être convertis en glucose par néoglucogenèse.

l'hydrolyse du glucose 6-phosphate en glucose. Cela se produit dans la lumière du réticulum endoplasmique, dans laquelle se trouve une enzyme liée à la membrane, la glucose 6-phosphatase. La néoglucogenèse est d'une importance vitale pendant les périodes de jeûne, car les réserves de glucose de l'organisme ne suffisent que pour répondre aux besoins métaboliques du cerveau et des autres tissus dépendants du glucose pendant environ une journée.

Rôle du foie dans le métabolisme des lipides

En plus de la régulation du métabolisme du glucose, le foie joue un rôle clé dans la régulation du métabolisme des lipides. Dans des conditions d'abondance, les acides gras produits par le foie et ceux issus du régime alimentaire sont estérifiés et sécrétés dans le sang sous forme de lipoprotéines de très basse densité (VLDL). Dans les tissus adipeux et musculaires, les VLDL sont hydrolysées par la lipoprotéine lipase pour libérer des acides gras libres et du glycérol. Les acides gras sont absorbés par ces tissus tandis que le glycérol est transporté vers le foie ou les reins, où il entre dans la voie glycolytique. En cas de famine, le foie convertit les acides gras en acétoacétate et en β-hydroxybutyrate (corps cétoniques) qui sont libérés dans le sang pour être utilisés par le système nerveux central et le tissu musculaire. (Le foie lui-même ne peut pas utiliser les corps cétoniques pour le métabolisme énergétique.) Le passage de la sécrétion d'acides gras à la production de corps cétoniques est contrôlé par un intermédiaire métabolique, le malonyl-CoA, qui est présent à des concentrations élevées après un repas, mais diminue nettement en cas de famine.

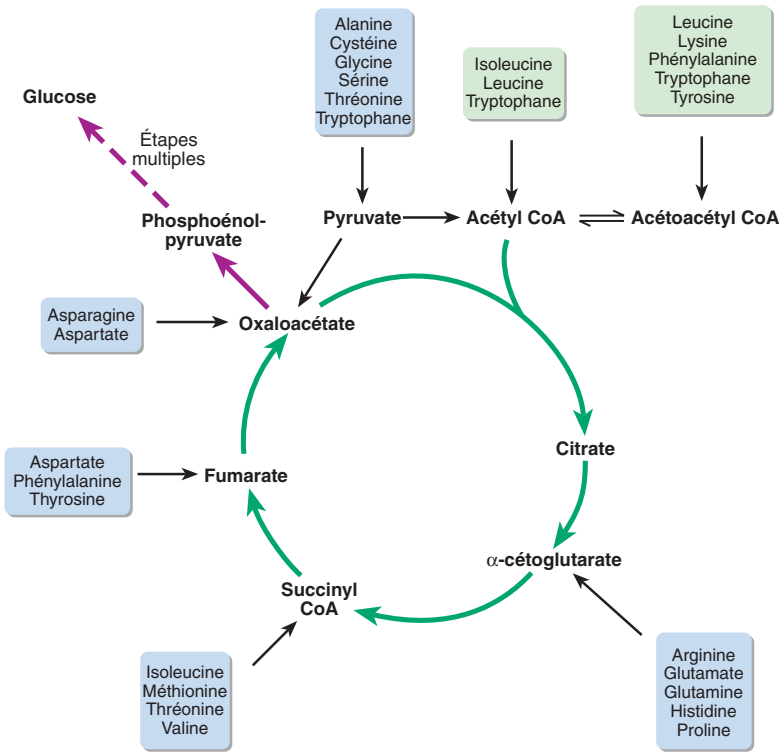


Figure 45.13 Diagramme montrant les voies par lesquelles les acides aminés peuvent être convertis en glucose (néoglucogenèse). Après désamination, les acides aminés glucogéniques entrent dans la voie de la biosynthèse par l'oxaloacétate, le fumarate α-cétoglutarate ou le succinyl CoA en fonction de leur structure. L'oxaloacétate est décarboxylé et phosphorylé pour donner naissance au phosphénol pyruvate, un intermédiaire clé dans la voie de la synthèse du glucose. Les acides aminés qui donnent directement de l'acétyl-CoA ou de l'acétoacétyl-CoA sont cétogènes plutôt que glucogènes, bien que plusieurs puissent être métabolisés en oxaloacétate. Seules la leucine et la lysine ne peuvent pas être converties en glucose.

Synthèse des protéines plasmatiques

Le foie sécrète plus de protéines que tout autre organe du corps et produit la plupart des protéines plasmatiques, notamment l'albumine, les globulines et les facteurs de coagulation des protéines. L'albumine est la plus petite et la plus abondante des protéines plasmatiques, représentant environ 60 % du total. L'albumine est une protéine de transport des lipides et des hormones stéroïdiennes. Elle fournit l'essentiel de la pression colloïdale osmotique (pression oncotique – voir chapitre 2) qui détermine le débit d'eau et de solutés à travers les parois des capillaires (voir encadré 31.3). Par conséquent, elle joue également un rôle important dans l'équilibre des liquides corporels.

Les globulines représentent environ 40 % du total des protéines plasmatiques (voir chapitre 25). Les α- et β-globulines sont fabriquées dans le foie et transportent les lipides et les vitamines liposolubles dans le sang, tandis que les γ-globulines sont des anticorps produits par les lymphocytes (globules blancs) en réponse à une exposition à des antigènes (voir chapitre 26). La plupart des facteurs de coagulation (par exemple le fibrinogène et la prothrombine) sont synthétisés par le foie, les principales exceptions étant le facteur III (facteur tissulaire également appelé thromboplastine) et les ions calcium.

Résumé

Le foie est capable de stocker le glucose sous forme de glycogène et de le libérer selon les besoins. Le stockage du glycogène est favorisé par l'insuline, alors que sa dégradation est favorisée par le glucagon et l'adrénaline. Le foie est également capable de former du glucose à partir de précurseurs non glucidiques, y compris des acides aminés. Le foie synthétise et sécrète la plupart des protéines plasmatiques, notamment l'albumine, les globulines et la plupart des facteurs de coagulation.

45.7 Fonctions endocrines du foie

Le foie produit de l'hepcidine, qui régule le métabolisme du fer et les facteurs de croissance analogues à l'insuline. Il synthétise du 25-hydroxycholécalciférol à partir de la vitamine D, étape importante dans la synthèse du calcitriol. Il synthétise et sécrète également l'angiotensinogène, précurseur des angiotensines I et II, et la thrombopoïétine, qui stimule la différenciation des cellules souches en mégacaryocytes afin d'augmenter le nombre de plaquettes circulant dans le sang (voir chapitre 25).

Facteurs de croissance analogues à l'insuline

Bien que l'hormone de croissance soit sécrétée par l'hypophyse antérieure, elle exerce indirectement bon nombre de ses actions par le biais d'intermédiaires hormonaux peptidiques, appelés facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF-1 et IGF-2), qui sont synthétisés et sécrétés par le foie et certains autres tissus. IGF-1 et IGF-2 sont structurellement similaires à la proinsuline (d'où leur nom). Ils stimulent l'expansion clonale des chondrocytes, la formation et la maturation des ostéoblastes dans les plaques de croissance et la formation de l'ostéoïde, la matrice organique de l'os (voir chapitre 51). Les principales actions d'IGF-1 passent par un récepteur spécifique appelé IGF-1R, mais IGF-1 peut également se lier au récepteur à l'insuline avec une affinité beaucoup plus faible. La concentration sanguine d'IGF-1 est faible pendant la petite enfance ; elle augmente progressivement jusqu'à la puberté, puis augmente rapidement pour atteindre un pic coïncidant avec l'augmentation maximale de la poussée de croissance (voir figure 51.2). Puis elle chute pour atteindre sa valeur adulte (et prépubertaire). IGF-2 se lie également au récepteur d'IGF-1 ainsi qu'à son propre récepteur spécifique, qui agit en tant que site de liaison pour réguler la quantité d'IGF-2 disponible dans le sang. La grande majorité d'IGF-1 (> 97 %) est transportée dans le sang sous forme liée à des protéines de liaison spécifiques, également synthétisées par le foie. Les actions des IGF sont discutées plus en détail au chapitre 21.

Hepcidine et métabolisme du fer

Le fer est un élément essentiel du corps et un adulte en contient environ 4,5 g. Environ les deux tiers de cette quantité se trouvent dans l'hémoglobine des globules rouges. Environ 5 % sont contenus dans la myoglobine et des enzymes cellulaires telles que les cytochromes, le reste étant stocké sous forme de ferritine, principalement dans le foie.

Lorsque les globules rouges deviennent sénescents, ils sont éliminés du sang par les phagocytes du foie et de la rate. Une grande partie du fer dérivé de l'hémoglobine est recyclée par l'organisme, comme l'illustre la figure 45.14. Le fer de l'hémoglobine digérée est soit renvoyé au plasma où il se lie à la transferrine (une protéine transportant le fer), soit stocké dans le foie sous forme de ferritine.

En cas de carence en fer ou après une hémorragie, la capacité de l'intestin grêle d'absorber le fer est accrue. Après une perte de sang importante, il faut attendre 3 ou 4 jours avant que l'absorption ne soit augmentée. C'est le temps nécessaire aux entérocytes pour migrer de leurs sites d'origine dans les glandes muqueuses jusqu'aux extrémités des villosités, où ils sont les plus aptes à participer à l'absorption du fer. En cas de déficience en fer, les entérocytes absorbent le fer de la lumière intestinale plus rapidement que

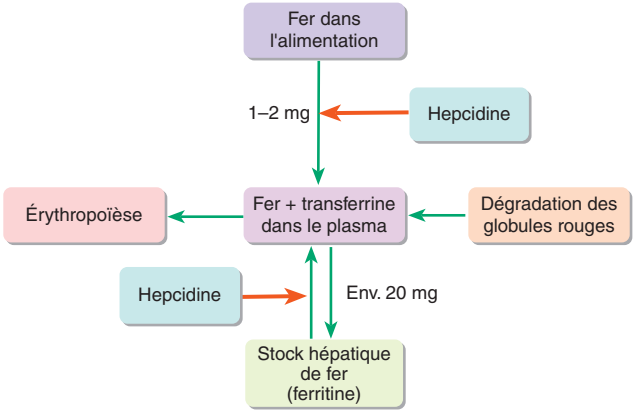


Figure 45.14 Rôle joué par le foie dans le métabolisme du fer. L'hepcidine est une hormone sécrétée par le foie qui contrôle l'absorption du fer par l'intestin grêle. Elle inhibe l'absorption de fer de l'intestin grêle et la mobilisation du fer de la ferritine stockée.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

la normale, processus contrôlé par une hormone appelée hepcidine, un peptide de 25 acides aminés synthétisé par le foie. L'hepcidine réduit la capacité des entérocytes de transporter le fer. Lorsque la demande de fer est faible, les niveaux d'hepcidine sont élevés et l'absorption de fer diminue. Cependant, lorsque la demande en fer est élevée, par exemple après une hémorragie, les niveaux circulants d'hepcidine diminuent et l'absorption de fer par l'intestin grêle est accrue. L'hémochromatose génétique, trouble autosomique récessif caractérisé par une absorption excessive de fer par l'intestin et par un dysfonctionnement des organes provoqué par un dépôt de fer, a été liée dans 80 à 90 % des cas à des mutations du gène responsable de la production d'hepcidine (le gène *HFE* est situé sur le bras court du chromosome 6).

Résumé

Le foie synthétise et sécrète un certain nombre d'hormones, notamment l'angiotensinogène, l'hepcidine, l'IGF-1, l'IGF-2 et la thrombopoïétine. Les IGF interviennent dans de nombreuses actions de l'hormone de croissance, tandis que l'hepcidine est un régulateur clé du métabolisme du fer.

45.8 Détoxification par le foie

Le foie effectue un certain nombre de réactions chimiques importantes qui modifient ou inactivent les substances physiologiques endogènes telles que les hormones, ainsi que les substances étrangères telles que les médicaments et autres toxines avant leur élimination de l'organisme. De plus, le foie convertit l'ammoniac en urée. Collectivement, ces processus sont appelés **réactions de détoxification**.

Synthèse de l'urée

La désamination des acides aminés lors de la néoglucogenèse et de certaines autres voies métaboliques entraîne la formation d'ammoniac, une base forte hautement toxique. Toute augmentation de la concentration plasmatique d'ammoniac provoque une perturbation de l'équilibre acidobasique pouvant entraîner le coma. Pour se défendre contre cela, le foie convertit l'ammoniac en urée, qui est non toxique et peut être excrétée par les reins. Le foie est le seul organe capable de remplir cette fonction. L'ammoniac est converti en urée par le **cycle de l'urée** illustré à la figure 45.15. Les ions ammonium et les ions bicarbonate se combinent sous l'influence d'une enzyme, la carbamyl phosphate synthétase, pour former du carbamyl-phosphate, qui se combine ensuite avec l'ornithine pour former la citrulline. À son tour, la citrulline est convertie en arginosuccinate et en arginine, qui donnent naissance à de l'urée et de l'ornithine. L'ornithine est alors capable de rentrer dans le cycle pour participer à la synthèse de plus d'urée.

Biotransformation des médicaments et des poisons

Les substances qui ne sont pas normalement présentes dans le corps sont dites **xénobiotiques**. En plus des médicaments administrés à des fins thérapeutiques, les xénobiotiques peuvent pénétrer dans l'organisme en tant que composants de plantes ne faisant pas partie du régime alimentaire normal (de nombreuses plantes sont hautement toxiques pour l'homme), ou à la suite d'une contamination des aliments par des produits chimiques industriels tels que la dioxine ou des plastifiants. Le foie est le principal organe responsable de la neutralisation des xénobiotiques. Il y parvient en modifiant leur constitution chimique pour les rendre inactifs et plus facilement excrétés. Ces modifications sont appelées **biotransformation** ou détoxification.

La biotransformation de la plupart des substances étrangères se déroule en deux phases principales appelées phase I et phase II. En phase I, la molécule étrangère est modifiée par oxydation, réduction ou hydrolyse. En phase II, la molécule modifiée est jointe à une autre molécule qui l'inactive et facilite son excrétion. C'est le processus de **conjugaison**. Généralement, les molécules formées en phase I sont conjuguées avec de l'acide glucuronique, du sulfate ou de l'acétate, ce qui augmente leur solubilité dans l'eau et facilite ainsi leur excrétion par les reins. L'aspirine, un médicament anti-inflammatoire bien connu, fournit un exemple simple de biotransformation. L'aspirine est d'abord hydrolysée en acide salicylique, qui est ensuite conjugué à l'acide glucuronique pour former du glucuronide salicyl. Ces étapes sont illustrées à la figure 45.16. D'autres substances peuvent être oxydées par l'une des enzymes du cytochrome P450 avant leur conjugaison.

Dans la plupart des cas, les réactions de phase I entraînent une réduction ou une perte d'activité biologique, mais dans quelques cas malheureux, les réactions de phase I augmentent considérablement la toxicité du matériel xénobiotique. Un exemple connu est la toxicité du paracétamol, due à la transformation du composé d'origine par le cytochrome P450 en métabolite toxique, la N-acétyl-p-benzoquinine. L'insuffisance hépatique survient

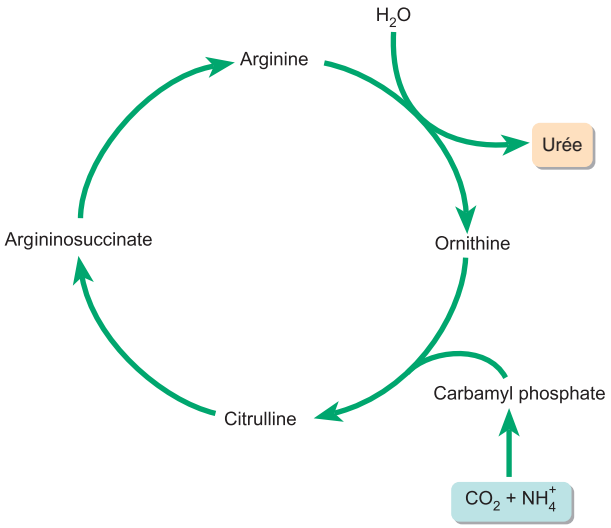


Figure 45.15 Cycle de l'urée. L'étape initiale est la formation de phosphate de carbamyle à partir de dioxyde de carbone et d'ions ammonium dérivés de la désamination des acides aminés. Le phosphate de carbamyl pénètre dans le cycle en se combinant avec l'ornithine pour former de la citrulline. La scission de l'urée à partir de l'arginine entraîne la régénération de l'ornithine, qui peut alors participer à un autre cycle.

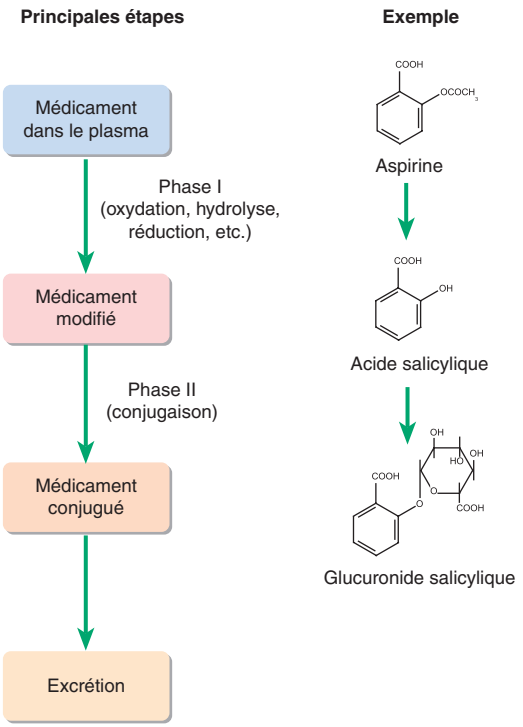


Figure 45.16 Principales étapes du métabolisme des médicaments. Bien que la phase I et la phase II apparaissent successivement, ce n'est pas toujours le cas. Dans le cas de l'aspirine présenté ici, la phase I se produit par hydrolyse de la liaison entre le résidu acétate et un groupe hydroxyle du cycle benzénique.

quelques jours après une surdose de paracétamol. Ce résultat désastreux souligne l'importance de suivre les directives correctes pour l'administration du médicament.

Outre la détoxification et l'élimination des molécules étrangères du corps, le foie joue un rôle important dans l'inactivation et l'excrétion d'hormones telles que les stéroïdes, qui sont oxydées par les enzymes du cytochrome P450 pour les rendre plus solubles et inactives dans l'eau. Elles sont ensuite conjuguées avec de l'acide glucuronique avant d'être excrétées par les reins.

Résumé

Le foie est le seul organe du corps capable de convertir l'ammoniac libéré lors du métabolisme des acides aminés en urée, laquelle n'est pas toxique. Le foie est responsable du métabolisme de nombreuses hormones et détoxifie de nombreuses substances exogènes.

45.9 Insuffisance hépatique

Le foie est l'un des organes les plus polyvalents du corps. Malgré sa grande importance dans le métabolisme, les maladies hépatiques ne conduisent que rarement à des maladies graves. Cette chance est due au fait que le foie possède de grandes réserves et présente une capacité remarquable de régénération. Cependant, il existe des circonstances dans lesquelles les lésions du foie sont tellement importantes que sa fonction est altérée. On parle alors d'**insuffisance hépatique**, qui est diagnostiquée lorsqu'il existe des signes d'ictère, d'accumulation de liquide dans la cavité péritonéale (ascite), de défaut de la coagulation du sang et de modifications psychologiques marquées (encéphalopathie hépatique). Les nombreuses fonctions du foie résumées dans le tableau 45.1 indiquent que les conséquences d'une insuffisance hépatique seront diverses et extrêmement graves.

Le foie est sujet à la plupart des processus pathologiques pouvant affecter d'autres structures du corps, notamment l'inflammation, les troubles vasculaires, les maladies métaboliques, les lésions toxiques et les néoplasmes. L'hépatite, qui se caractérise par une inflammation du foie, et la cirrhose, caractérisée par une fibrose et une perte de la structure et de la fonction normales, sont deux des maladies hépatiques les plus courantes. Plusieurs affections peuvent conduire à une cirrhose hépatique, mais la cirrhose alcoolique est la forme la plus répandue. Les manifestations de l'insuffisance hépatique reflètent ses différentes fonctions et peuvent être divisées en effets digestifs, effets sur le sang et effets concernant l'excrétion des substances toxiques.

En cas d'insuffisance hépatique, une hypoglycémie sévère se développe rapidement en raison du rôle central joué par le foie dans le maintien de la glycémie. Cependant, les niveaux de galactose ont tendance à augmenter car le foie ne convertit plus le galactose en glucose. La production de bile diminue, ce qui peut nuire à la digestion et à l'absorption des graisses. Étant donné que l'ammoniac formé par la désamination des acides aminés ne peut être converti en urée que dans le foie, la concentration d'ammoniac dans le plasma augmente alors que celle d'urée diminue. Ces modifications sont susceptibles de perturber la régulation acide-base du corps.

Le profil protéique du sang change radicalement à la suite d'une insuffisance hépatique. La production de protéines plasmatiques par le foie est altérée, entraînant une perte d'albumine et de certaines globulines. Si la concentration de protéines plasmatiques totales diminue de manière significative, la pression oncotique plasmatique diminue, pouvant entraîner un œdème généralisé ou une accumulation de liquide dans la cavité péritonéale (ascite). La figure 45.17 montre un homme souffrant d'ascite abdominale grave secondaire à une cirrhose du foie.

Au fur et à mesure que les lésions hépatiques progressent, de nombreuses enzymes contenues dans les hépatocytes vont s'échapper des cellules endommagées et pénétrer dans le sang. Ces enzymes comprennent les aminotransférases (ou transaminases), la phosphatase alcaline et la lactate déshydrogénase, qui catalyse la conversion de l'acide pyruvique en acide lactique. Des tests de la fonction hépatique sont souvent effectués pour évaluer la présence et l'étendue des lésions hépatiques. Les tests comprennent la mesure des concentrations plasmatiques d'enzymes hépatiques, de bilirubine et d'albumine, ainsi que le temps de coagulation du sang.

Le foie joue un rôle essentiel dans l'excrétion de la bilirubine issue de la dégradation des globules rouges. En cas d'insuffisance hépatique, cette voie est bloquée et la bilirubine non conjuguée, non liée, s'accumule dans le plasma. Le patient développe progressivement un ictère, jaunissement caractéristique de la peau résul-

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com



Figure 45.17 Abdomen d'un patient souffrant d'une ascite grave (accumulation de liquide dans la cavité abdominale) à la suite d'une cirrhose du foie. (Remerciements à Sciencephotolibrary.)

tant de la présence de concentrations élevées de bilirubine (voir figure 45.10). Chez les nouveau-nés, la bilirubine peut s'accumuler dans les noyaux gris centraux du cerveau, entraînant une affection appelée **kernictère**, caractérisée par des déficits moteurs.

Lorsque le foie commence à se détériorer, la production de facteurs de coagulation va chuter, entraînant une altération de la coagulation sanguine pouvant entraîner un saignement spontané de la peau et des muqueuses. Le temps de prothrombine (ou temps de Quick) augmente également par rapport à sa plage normale de 10 à 13 secondes.

Dans les maladies hépatiques chroniques, les tissus hépatiques normaux sont progressivement remplacés par des tissus adipeux et fibreux (cicatriciels). Cela provoque une augmentation de la résistance vasculaire dans la circulation porte entraînant une **hypertension portale**. Lorsque la pression portale dépasse environ 12 mmHg, les anastomoses veineuses reliant les circulations porte et systémique se dilatent et forment des « varices » (veines gonflées) qui peuvent faire saillie dans la lumière de l'œsophage et de l'estomac. Celles-ci peuvent se rompre et provoquer des saignements gastro-intestinaux. Des varices peuvent également se développer dans la région ombilicale de l'abdomen. Celles-ci constituent un signe clairement visible d'hypertension portale appelé « tête de méduse » en raison de leur ressemblance supposée avec la tête de la créature mythologique de la légende grecque. Des varices anorectales peuvent aussi se développer. Les varices ombilicales et anorectales ne sont pas susceptibles de saigner.

Enfin, un foie défaillant est moins en mesure de réaliser une détoxification des produits chimiques toxiques. Pour cette raison, l'action d'un médicament est susceptible d'être prolongée chez les patients insuffisants hépatiques. Des troubles de la fonction gonadique et, chez l'homme, une gynécomastie (gonflement du tissu mammaire) peuvent également survenir lorsque le métabolisme des hormones stéroïdiennes sexuelles est altéré. Peut également se manifester un syndrome de Cushing, avec rétention de sodium et œdème subséquent, et hypokaliémie résultant d'une réduction du métabolisme des gluco- et des minéralocorticoïdes.

Traitement de l'insuffisance hépatique

Le traitement de l'insuffisance hépatique est nécessairement complexe et doit prendre en compte les nombreux processus physiologiques perturbés dans l'organisme. Si le problème initial était une cirrhose alcoolique, la première étape du traitement consistera à éliminer la consommation d'alcool. Une quantité suffisante de glucides et de calories sera nécessaire pour éviter la dégradation des protéines, les déséquilibres hydroélectrolytiques doivent être corrigés, tandis que l'apport en protéines peut être limité pour inhiber la production d'ammoniac. Pour les patients en phase terminale d'insuffisance hépatique, la transplantation hépatique est désormais une option réaliste de traitement.

Résumé

En cas d'insuffisance hépatique, de nombreux processus physiologiques sont perturbés. Il existe une hypoglycémie, un métabolisme altéré des lipides et une diminution de la synthèse des protéines, ce qui entraîne la formation d'ascites et un œdème périphérique. La perte de facteurs de coagulation conduit à des troubles de la coagulation sanguine. L'insuffisance hépatique entraîne un défaut des mécanismes de détoxification, ce qui prolonge l'action des hormones stéroïdiennes et provoque des symptômes de maladie endocrinienne. Une augmentation de la concentration plasmatique de bilirubine entraîne un ictère.

Liste des termes et concepts clés

Structure, fonctions et approvisionnement en sang du foie

- Le foie est le plus grand organe interne. Il est formé d'unités appelées lobules, constituées de feuillets de cellules hépatiques (hépatocytes).
- Le foie sécrète de la bile essentielle pour la digestion des graisses et l'excrétion des pigments biliaires, du cholestérol et des phospholipides.
- Le foie remplit un grand nombre de fonctions métaboliques variées, notamment la synthèse des protéines, le stockage du glucose (sous forme de glycogène) et la néoglucogenèse.
- Le foie effectue des réactions de détoxification qui métabolisent les substances endogènes et exogènes et les préparent à l'excrétion.
- Le foie sécrète plusieurs hormones, notamment les IGF, la thrombopoïétine et l'hepcidine.

- Le foie a un double apport sanguin. Il reçoit le sang de l'intestin via la veine porte et de l'artère hépatique. Le sang retourne à la circulation systémique via la veine hépatique.
- Le débit sanguin hépatique est contrôlé par les nerfs sympathiques et par les hormones.
- Des macrophages (cellules de Kupffer) sont présents sur les parois des sinusoïdes du sang. Ils phagocytent les débris cellulaires et les bactéries.

Sécrétion et fonctions digestives de la bile

- Le foie sécrète 600 à 1000 ml de bile par jour. Elle est stockée et concentrée dans la vésicule biliaire entre les repas.
- La bile est vitale pour le traitement des graisses par l'intestin grêle.
- Les sels biliaires sont amphipathiques, c'est-à-dire qu'ils possèdent à la fois des régions hydrophobes et hydrophiles.
- La vésicule biliaire se contracte en réponse à l'hormone cholécystokinine (CCK) pour acheminer la bile au duodénum après un repas.
- La CCK est sécrétée en réponse à la présence de chyme dans le duodénum.
- La circulation entérohépatique renvoie environ 94 % des sels biliaires qui pénètrent dans l'intestin grêle vers le foie.
- La formation de la bile est stimulée par les sels biliaires, la sécrétine, le glucagon et la gastrine circulant dans le sang.

Excrétion des pigments biliaires

- Les pigments biliaires (produits de l'hème) et les autres déchets sont excrétés dans la bile.
- La bilirubine est le pigment principal. Dans les hépatocytes, il est conjugué à de l'acide glucuronique pour former le diglucuronide de bilirubine, soluble dans l'eau, qui pénètre dans la bile.
- L'absence de sécrétion des pigments biliaires entraîne leur accumulation dans le sang et le développement d'un ictère (jaunisse).
- Un ictère peut survenir à la suite d'une dégradation excessive des globules rouges (ictère hémolytique), d'une maladie du foie (ictère hépatique) ou d'un blocage du canal biliaire (ictère obstructif).
- Des niveaux extrêmement élevés de bilirubine dans la circulation peuvent entraîner le développement d'une encéphalopathie hépatique ou ictère cérébral.

Excrétion du cholestérol et des phospholipides

- Le cholestérol est un composant vital des membranes cellulaires et est le précurseur de la synthèse des hormones stéroïdiennes.
- Le foie joue un rôle important dans la régulation du cholestérol plasmatique.
- Le foie synthétise la majeure partie du cholestérol nécessaire à l'organisme.
- Le cholestérol est transporté dans le plasma en association avec des lipoprotéines.
- Les lipoprotéines de basse densité (LDL) transportent le cholestérol vers les tissus qui l'utilisent pour des processus de synthèse. Les lipoprotéines de haute densité (HDL) transportent le cholestérol vers le foie en vue de son excrétion ou de son incorporation dans les sels biliaires.
- La bile est la principale voie d'excrétion du cholestérol par le corps. Les phospholipides, en particulier la lécithine, sont également sécrétés dans la bile sous forme de vésicules lipidiques, lesquelles forment alors des micelles après émulsification avec des sels biliaires.
- Tout excès de cholestérol qui ne peut pas être dispersé dans les micelles peut former des cristaux dans la bile. Ceux-ci peuvent contribuer à la formation de calculs biliaires dans les canaux hépatiques ou la vésicule biliaire.
- Un excès de cholestérol plasmatique peut se déposer sur les parois des vaisseaux sanguins, entraînant la formation de plaques athéromateuses.

Rôle du foie dans le métabolisme du corps entier

- Le foie est capable de stocker le glucose sous forme de glycogène et de le libérer en fonction des besoins.
- La synthèse du glycogène est favorisée par l'insuline, tandis que la dégradation du glycogène et la libération de glucose sont favorisées par le glucagon et l'adrénaline.
- Le foie est également capable de former du glucose à partir de précurseurs non glucidiques, y compris les acides aminés – un processus appelé néoglucogenèse.
- Le foie synthétise et sécrète de nombreuses protéines plasmatiques, notamment l'albumine, les globulines et la plupart des facteurs de coagulation.
- Le foie synthétise et sécrète un certain nombre d'hormones, notamment l'angiotensinogène, les facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF-1 et IGF-2), l'hepcidine et la thrombopoïétine.
- Les IGF sont essentiels à une croissance normale et interviennent dans de nombreuses actions de l'hormone de croissance.
- L'hepcidine est un régulateur clé du métabolisme du fer.
- La thrombopoïétine stimule la différenciation des cellules souches de la moelle osseuse en mégacaryocytes. Elle contrôle le nombre de plaquettes en circulation (thrombocytes).

Réactions de détoxication du foie

- Le foie convertit l'ammoniac libéré lors du catabolisme des acides aminés en urée, qui est non toxique. C'est le seul organe capable de le faire.
- Le foie protège l'organisme contre les toxines en modifiant leur composition chimique pour les rendre inactifs, ou moins actifs, et plus facilement excrétés.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- Le métabolisme des médicaments se produit normalement en deux étapes, les réactions de phase 1 (oxydation, réduction ou hydrolyse) et de phase 2 (conjugaison).
- Le foie est responsable de l'inactivation métabolique de nombreuses hormones.

Insuffisance hépatique

- Lors d'une insuffisance hépatique, de nombreux processus physiologiques sont perturbés. Une hypoglycémie, un métabolisme altéré des lipides et une diminution de la synthèse protéique sont les symptômes de l'insuffisance hépatique aiguë.
- La diminution de la synthèse d'albumine entraîne l'accumulation de liquide dans la cavité abdominale (ascite) et un œdème périphérique.
- La perte des facteurs de coagulation synthétisés dans le foie entraîne des troubles de la coagulation sanguine et une augmentation du temps de coagulation.
- Le foie jouant un rôle central dans le recyclage du fer provenant des globules rouges sénescents, une augmentation de la concentration plasmatique de bilirubine dans l'insuffisance hépatique entraîne un ictère.
- L'insuffisance hépatique entraîne un défaut des mécanismes de détoxification, ce qui prolonge l'action des hormones stéroïdiennes et provoque des symptômes de maladie endocrinienne.

Lectures recommandées

Benhamou, J.-P., 2002. Traité d'hépatologie clinique, 2e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.

Benhamou, J.-P., 2008. Les maladies du foie et des voies biliaires, 5e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.

Calas, A., Perrin, J.-F., Plas, C., Vanneste, P., 2016. Précis de physiologie, 2e éd. Doin, Paris.

Lacour, B., Belon, J.-P., 2016. Physiologie humaine. Elsevier Masson, Paris.

Wheater, P.R., 2015. Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater, 3e éd. De Boeck Université, Bruxelles.

Articles de revue

Boyer, J.L., 2013. Bile formation and secretion. Comprehensive Physiology **3**, 1035–1078.

Dowell, P., Hu, Z., Lane, M.D., 2005. Monitoring energy balance : Metabolites of fatty acid synthesis as hypothalamic sensors. Annual Review of Biochemistry **74**, 515–534.

Gantz, T., Nemeth, E., 2012. Hepcidin and iron homeostasis. Biochimica et Biophysica Acta **1823**, 1434–1443.

Lefebvre, P., Cariou, B., Lien, F., Kuipers, F., Staels, B., 2008. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. Physiological Review **89**, 147–191.

Ponziani, F.R., Pecere, S., Gasbarrini, A., Ojetti, V., 2015. Physiology and pathophysiology of liver lipid metabolism. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology **9**, 1055–1067.

Puche, J.E., Castilla-Cortázar, I., 2012. Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. Journal of Translational Medicine **10**, 224–253.

Siddle, K., 2011. Signalling by insulin and IGF receptors : Supporting acts and new players. Journal of Molecular Endocrinology **47**, R1–10.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 46

Nutrition et contrôle de la prise alimentaire

Sommaire

46.1 Introduction 778

46.2 Les principales exigences pour un régime équilibré 778

46.3 Contrôle de la prise alimentaire 788

46.4 Mesures utilisées pour surveiller l'état nutritionnel 790

46.5 Aides nutritionnelles entérales et parentérales 792

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Le concept de nutrition et l'importance d'un régime mixte
- Le rôle des principaux nutriments : glucides, lipides, protéines
- L'importance des vitamines, des minéraux et des oligoéléments
- Les causes et conséquences de la malnutrition et de l'obésité
- Les facteurs qui contrôlent la faim, l'appétit et la satiété
- Les troubles de l'alimentation : anorexie mentale et boulimie
- Les adaptations physiologiques en cas de famine
- Les mesures utilisées pour déterminer l'état nutritionnel
- La nutrition entérale et parentérale

46.1 Introduction

Le choix des aliments consommés par un individu s'appelle le **régime alimentaire**. Un nutriment est une substance du régime alimentaire qui est absorbée dans le sang et utilisée pour promouvoir les différentes fonctions du corps. Les nutriments comprennent les glucides, les protéines, les lipides, les vitamines, les sels minéraux et l'eau. Tous sont essentiels à la santé et une alimentation équilibrée contient des quantités appropriées de chaque nutriment. Dans certaines maladies et lors de la guérison après un traumatisme ou une maladie, les besoins nutritionnels peuvent être modifiés.

Une fonction clé du régime alimentaire est de fournir la source d'énergie nécessaire au métabolisme cellulaire. Le contenu énergétique des principaux produits alimentaires est exploré au chapitre 47, qui traite également des besoins en énergie des individus dans différentes circonstances. Les caractéristiques chimiques des glucides, des lipides et des protéines sont examinées au chapitre 3, tandis que les principes biochimiques de base du métabolisme énergétique sont traités au chapitre 4. Ce chapitre traite des besoins nutritionnels de l'ensemble du corps.

46.2 Les principales exigences pour un régime équilibré

L'essentiel du régime alimentaire humain est constitué de glucides (hydrates de carbone), de lipides et de protéines – les **macronutriments**. En outre, l'organisme a besoin d'un certain nombre de micronutriments pour le métabolisme cellulaire. Un grand nombre d'entre eux ne peuvent pas être fabriqués par le corps et doivent être inclus dans le régime alimentaire, par exemple, les vitamines, les acides aminés essentiels et les acides gras essentiels. Ce sont les **micronutriments essentiels**. Par convention, les besoins en nutriments essentiels sont évalués en déterminant la quantité par jour nécessaire pour prévenir les carences cliniques. Pour obtenir une valeur correspondant à l'« apport journalier recommandé » (AJR), 30 à 100 % supplémentaires sont ajoutés à cette quantité. Étant donné que, pour de nombreux nutriments, les carences se développent progressivement, il est souvent difficile de définir un AJR avec précision. Pour cette raison, les valeurs publiées montrent souvent un large éventail et peuvent différer considérablement d'un pays à l'autre. En outre, un certain nombre de facteurs influencent les besoins nutritionnels d'un individu : l'âge, le sexe, la taille, le niveau d'activité, la grossesse, l'allaitement et l'état de santé.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

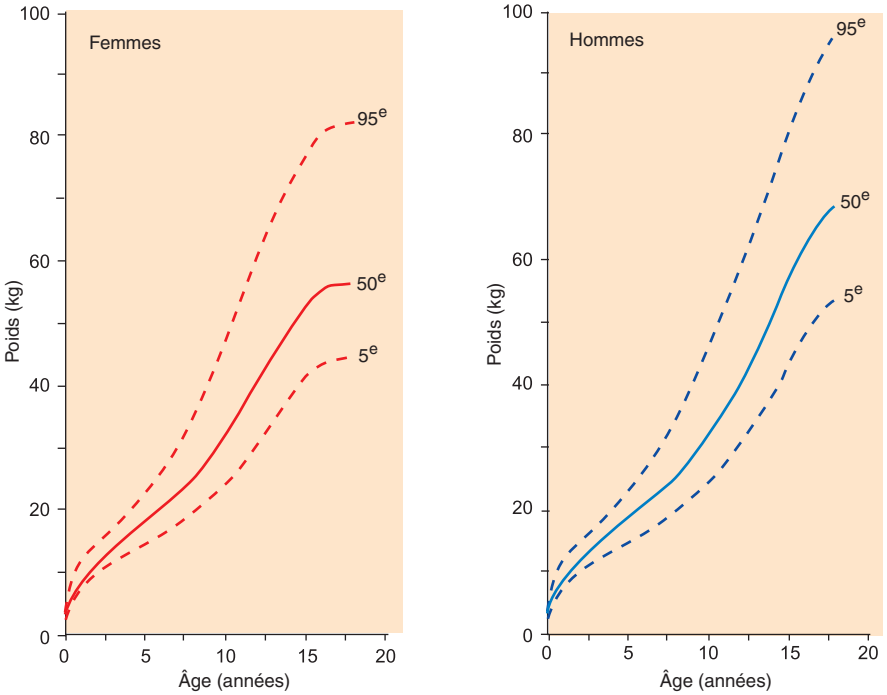


Figure 46.1 Relation entre l'âge et le poids chez les femmes et les hommes de la naissance au début de l'âge adulte. Les 50es percentiles sont représentés par des lignes continues et les 5es à 95es percentiles par des lignes pointillées. Cela couvre 90 % de la population.

L'adéquation d'un régime alimentaire peut être vérifiée en suivant le gain de poids d'enfants en bonne santé. Avec une alimentation bien équilibrée, ce gain suit un schéma bien établi : dès leur plus jeune âge (de la naissance à 4 ou 5 ans), les enfants ont un gain de poids très rapide qui ralentit progressivement jusqu'à 8–10 ans, moment où celui-ci accélère. Vers l'âge de 15 ans chez les jeunes femmes, la prise de poids ralentit, mais chez les jeunes hommes, elle continue au-delà de 20 ans, car leur masse musculaire continue d'augmenter (figure 46.1). Chez les adultes plus âgés, un régime bien équilibré est suffisant pour maintenir un poids constant.

Glucides

On les trouve dans une grande variété d'aliments tels que les céréales, le pain, les pâtes, les fruits et les légumes tels que les pommes de terre. Les glucides d'origine animale sont présents dans le glycogène de la viande et du foie et dans le lait sous forme de lactose. Les polysaccharides (molécules complexes composées d'un grand nombre de résidus monosaccharidiques) comprennent les amidons, la cellulose, le glycogène et les dextrines (glucides de faible poids moléculaire produits par l'hydrolyse de l'amidon ou du glycogène – voir chapitre 3). Cependant, certains d'entre eux ne sont pas digérés par les intestins humains et passent pratiquement inaltérés, par exemple les celluloses et les lignines, qui sont des composants des parois cellulaires des plantes. Ces glucides sont collectivement appelés **fibres alimentaires** et sont importants pour faciliter le mouvement du contenu de l'intestin. Les fibres alimentaires représentent normalement environ un dixième de l'apport total en glucides. Le reste est digéré dans le tractus gastro-intestinal. Après la digestion, les glucides sont absorbés sous forme de monosaccharides, qui sont utilisés par les cellules comme source d'énergie. En effet, la plupart des gens consomment environ la moitié de leurs besoins énergétiques totaux sous forme de glucides. Le corps stocke également les glucides sous forme de glycogène, principalement dans le foie. Une fois que les réserves de glycogène sont pleines, les glucides alimentaires en excès sont fixés sous forme de graisse.

Protéines

Les besoins de l'organisme en protéines sont déterminés par ses besoins en acides aminés, qui sont à la base des protéines structurales (utilisées pour la croissance, le maintien et la réparation des tissus) et des protéines fonctionnelles telles que les enzymes et les hormones. La plupart des régimes alimentaires mixtes fournissent environ 15 % des besoins énergétiques totaux du corps sous forme de protéines, qui sont dégradées en petits peptides et acides aminés avant d'être absorbées par l'intestin grêle (voir chapitre 44).

Sur les 20 acides α-aminés qui composent les protéines du corps, 12 peuvent être synthétisés par le corps lui-même et n'ont donc pas besoin d'être inclus dans le régime alimentaire. Ce sont l'alanine, l'arginine, l'asparagine, l'acide aspartique, la cystéine, l'acide glutamique, la glutamine, la glycine, l'histidine, la proline, la sérine et la tyrosine. Ils sont appelés **acides aminés non essentiels**. Les huit autres acides aminés ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme et doivent être inclus dans le régime alimentaire. Ces **acides aminés essentiels** sont l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane et la valine.

La valeur nutritionnelle d'une protéine dépend des acides aminés qu'elle contient. Les protéines qui contiennent tous les acides aminés essentiels dans les proportions nécessaires au maintien de la santé sont appelées **protéines complètes**. Celles-ci se trouvent dans la viande, le poisson, le soja, le lait et les œufs. Les **protéines**



Figure 46.2 Aspect typique d'un enfant atteint de marasme. Noter les rides caractéristiques de la peau et l'amincissement des cheveux. (Source : fig. 17.1 de J.A. Mann et S. Truswell (1998) *Essentials of human nutrition*, Oxford Medical Publications, Oxford.)



Figure 46.3 Aspect typique d'un enfant atteint de kwashiorkor dans lequel l'œdème masque la perte de tissu maigre. Noter également la peau craquelée, décollée et décolorée. (Source : fig. 17.2 de J.A. Mann et S. Truswell (1998) *Essentials of human nutrition*, Oxford Medical Publications, Oxford.)

incomplètes ne contiennent pas tous les acides aminés essentiels dans les bonnes proportions. Elles sont principalement d'origine végétale et proviennent des céréales et des légumineuses telles que les pois, les haricots et les lentilles. Cependant, en mangeant une grande variété de protéines incomplètes, il est possible d'éviter les carences en acides aminés. Il s'agit d'une considération particulièrement importante pour ceux qui suivent un régime strictement végétarien ou végétalien.

En cas de maladie, il se produit une augmentation du renouvellement des protéines car la synthèse et la dégradation des protéines s'accélèrent. Dans la plupart des cas, se produit une perte globale de protéines corporelles, accompagnée d'une fonte musculaire qui est restaurée au cours de la guérison.

Une alimentation pauvre en énergie et en protéines peut entraîner divers syndromes cliniques, appelés collectivement malnutrition protéino-énergétique (MPE). Dans les sociétés occidentales, celle-ci ne survient généralement que chez des patients malades ou ayant subi une maladie grave telle qu'une maladie gastro-intestinale ou une intervention chirurgicale. Dans les pays en développement, elle est plus souvent causée par une mauvaise alimentation et peut être aggravée par des infections provoquant une diarrhée. La privation chronique peut entraîner un retard de croissance et un gain de poids insuffisant. Le **marasme** et le **kwashiorkor** sont des syndromes cliniques résultant d'un régime pauvre en protéines. Dans le cas du marasme, le contenu énergétique de l'alimentation est également inadéquat. Cette affection se présente généralement chez les nourrissons de moins d'un an. L'enfant présente moins de 60 % du poids corporel médian pour son âge (voir figure 46.1). Les tissus maigres et la graisse sous-cutanée sont perdus et la peau se ride de manière caractéristique (figure 46.2). En raison de l'apparence typique de l'enfant, le marasme peut être confondu avec la déshydratation. Les cheveux sont souvent fins mais il peut y avoir de longs poils fins et soyeux (lanugo) sur les bras. L'enfant est généralement alerte et désireux de manger. L'albumine plasmatique est généralement normale, mais les concentrations plasmatiques de sodium et de potassium sont faibles. Bien que les organes internes ne soient relativement pas touchés aux premiers stades de la maladie, une atrophie du cœur et une réduction du poids du cerveau peuvent survenir dans les cas avancés de marasme.

Le kwashiorkor affecte le plus souvent les enfants au moment du sevrage (c'est-à-dire au cours de la deuxième année de vie) lorsque le lait est remplacé par des aliments solides, tels que le manioc, qui contiennent très peu de protéines. La maladie se caractérise par un œdème qui peut masquer la perte de tissu maigre et donner la fausse impression que l'enfant est bien nourri (figure 46.3). Comme l'apport en protéines est insuffisant, il en résulte une perte de protéines plasmatiques qui entraîne une chute de la pression oncotique plasmatique. Le liquide s'échappe donc des capillaires vers l'interstitium (voir chapitre 31). L'œdème apparaît pour la première

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

fois dans les jambes mais se généralise ensuite. Les cheveux peuvent devenir fins et se décolorer et il existe des modifications cutanées caractéristiques, avec des zones de pigmentation qui se fissurent puis pèlent. Le kwashiorkor se caractérise également par une hypertrophie du foie provoquée par un dépôt de graisse. Cela est dû au fait que les hépatocytes ne parviennent pas à synthétiser suffisamment de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) normalement nécessaires au transport des graisses hors du foie. De nombreux enfants atteints de kwashiorkor présentent aussi une infection concomitante. Certains agents pathogènes produisent des toxines qui génèrent des radicaux libres, ce qui peut léser les capillaires et augmenter la fuite de liquide dans les tissus environnants, exacerbant ainsi l'œdème.

Bien que la malnutrition protéino-énergétique chez les enfants soit relativement fréquente dans les pays en développement, elle se retrouve également chez les adultes du monde occidental. Par exemple, elle est présente chez de nombreux patients lors de leur admission à l'hôpital. Une perte de poids importante peut être due à des cancers du tractus gastro-intestinal, à une diarrhée de malabsorption, à de la fièvre (qui augmente la demande en éléments nutritifs) ou à des affections chroniques telles que le sida, la maladie de Crohn et une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Cependant, dans de nombreux cas, la perte de poids est due à un apport alimentaire insuffisant. Cela peut se produire pour diverses raisons, notamment la dépression, la douleur, l'exclusion sociale ou l'anorexie mentale.

Si la consommation de protéines dépasse les besoins de l'organisme, la partie azotée est détachée du foie (désamination) et excrétée par les reins sous forme d'urée. Le reste de la molécule peut être converti en graisse pour être stocké dans le tissu adipeux ou utilisé pour la synthèse du glucose (néoglucogenèse) – voir chapitre 45. Le tableau 46.1 répertorie les besoins quotidiens en protéines recommandés pour les hommes et les femmes de différents âges.

Lipides

Les graisses (lipides) sont divisées en deux groupes, saturées et insaturées (voir aussi chapitre 3). Les graisses saturées, les plus fréquentes, se trouvent dans le lait, le fromage, le beurre, les œufs et la viande. Les graisses insaturées se trouvent principalement dans les huiles végétales, mais également dans les poissons gras tels que le maquereau, les sardines et le saumon. Les acides linoléique, linolénique et arachidonique sont des acides gras poly-insaturés qui ne peuvent pas être synthétisés par l'organisme. Ils sont donc appelés **acides gras essentiels** et doivent être inclus dans le régime alimentaire. Les huiles végétales telles que le tournesol, le maïs, les noix et les graines de lin sont de bonnes sources d'acide linoléique et linolénique, alors que les tissus animaux contiennent de petites quantités d'acide arachidonique. Le cholestérol est synthétisé par l'organisme. Il est également présent dans la viande grasse, le jaune d'œuf et les produits laitiers entiers.

Les graisses ont plusieurs fonctions importantes dans le corps. En plus de former le tissu adipeux qui soutient et protège les organes tels que les reins et les yeux, la graisse est un constituant important des gaines nerveuses (myéline) et des membranes cellulaires. Le cholestérol est nécessaire à la synthèse des hormones stéroïdiennes. Certains phospholipides membranaires (par exemple la phosphatidylcholine) jouent un rôle important dans la signalisation cellulaire via l'acide arachidonique, précurseur des prostaglandines et des leucotriènes (voir chapitre 6). Les dépôts de graisse stockent les vitamines liposolubles A, D, E et K et constituent un important réservoir d'énergie métabolique.

Dans un régime alimentaire occidental typique, les graisses contribuent pour environ 30 % à l'apport énergétique total chez l'adulte, dont environ un tiers sous forme de graisses saturées, le reste étant constitué de graisses mono- et poly-insaturées. Cependant, même dans les populations dont le régime alimentaire est relativement pauvre en graisses (les graisses représentant moins de 15 % de l'énergie totale), les réserves sous-cutanées restent suffisantes, ce qui indique que de nombreux régimes contiennent des quantités d'acides gras essentiels qui dépassent largement les besoins réels. Par conséquent, les carences en acides gras sont relativement rares.

Tableau 46.1 Apport quotidien recommandé en protéines alimentaires (en grammes) pour différents groupes d'âge

Âge (ans)	Hommes	Femmes
1–3	15	15
4–6	20	20
7–10	28	28
11–14	42	41
15–18	55	45
19–50	56	45
> 50	53	47

Vitamines

Même si elles ne sont nécessaires qu'en très petites quantités, les vitamines sont essentielles au métabolisme et à la santé. On les trouve dans une vaste gamme d'aliments et elles sont subdivisées en deux catégories : les vitamines liposolubles (A, D, E et K) et les vitamines hydrosolubles (complexes C et B). Comme le montre la figure 46.4, les structures moléculaires des vitamines sont très diverses.

Le tableau 46.2 répertorie les différentes vitamines, leurs apports quotidiens recommandés, leurs principales sources et leurs principales fonctions. Les carences de certaines vitamines entraînent le développement progressif de troubles spécifiques. Certains d'entre eux sont également répertoriés dans le tableau 46.2. En outre, certaines vitamines, telles que la vitamine C et l'acide folique, interviennent de manière plus généralisée dans les processus cellulaires et leurs carences auront des conséquences plus étendues. Certains des syndromes de déficit les plus importants sont abordés dans les paragraphes suivants et, dans les cas où un excès de consommation serait néfaste pour la santé, des effets toxiques seraient également pris en compte.

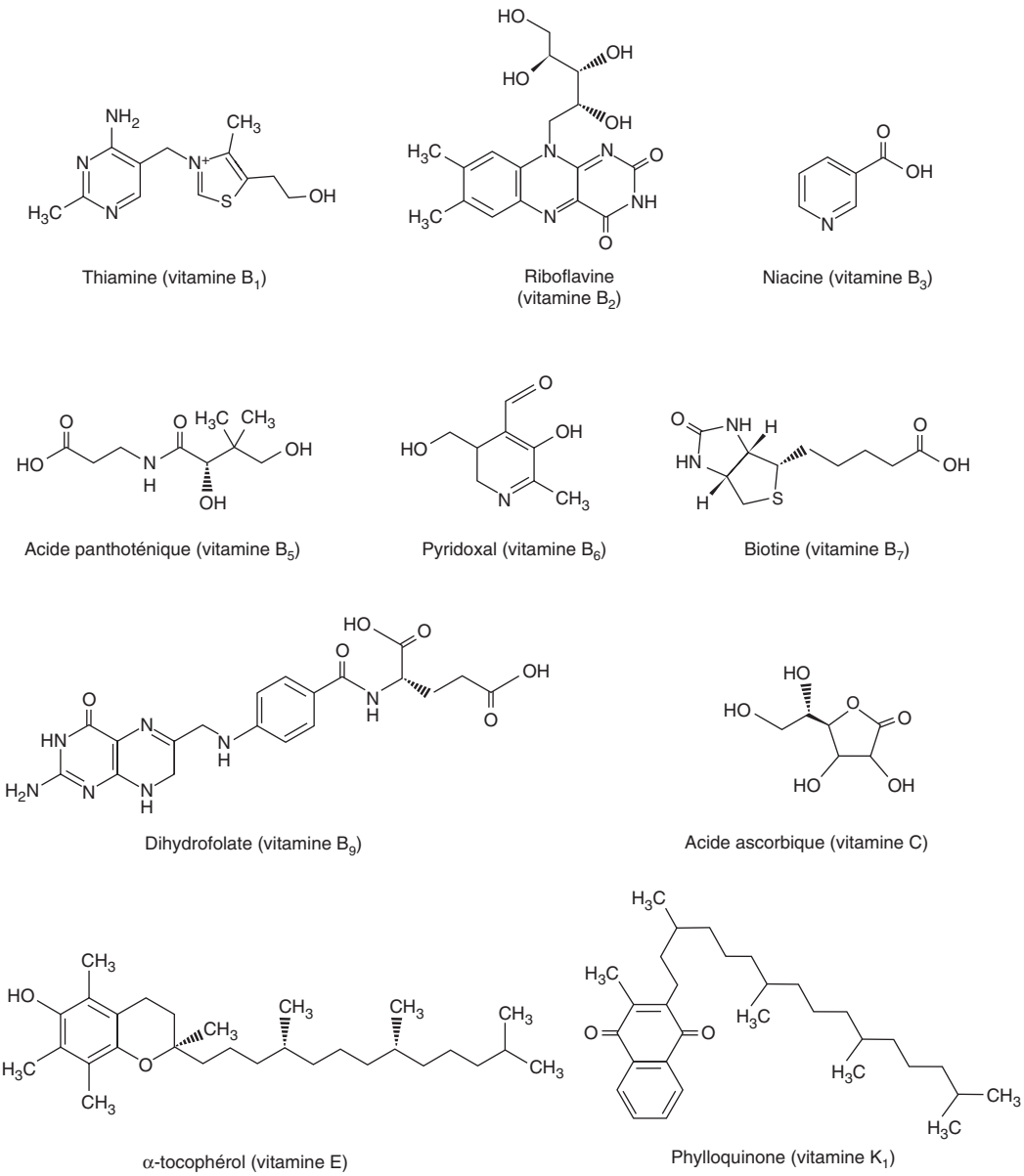


Figure 46.4 Structure de certaines des vitamines trouvées dans les plantes. Les structures des vitamines A et D_3 sont illustrées aux figures 14.16 et 22.10. Noter que si les vitamines sont toutes nécessaires en quantité variable pour se maintenir en bonne santé, elles sont très diverses sur le plan chimique.

Vitamines liposolubles (A, D, E et K)

La **vitamine A** (rétinol) est nécessaire pour la formation de pigments visuels (voir chapitre 14). Normalement, 80 à 90 % de la vitamine A de l'organisme est stockée dans le foie, mais une carence en vitamine A peut résulter d'un apport insuffisant, d'une altération de l'absorption des graisses ou de troubles du foie. La **xérophtalmie** (en grec «œil sec»), provoquée par une carence en vitamine A, est une cause majeure de cécité dans les pays en développement. Les premiers symptômes visuels sont normalement une perte de sensibilité à la lumière verte, suivie d'une perte d'acuité en cas de faible luminosité, puis d'une perte totale d'adaptation à l'obscurité (cécité nocturne). Les membranes conjonctivales des yeux s'assèchent et développent des taches ovales ou triangulaires spongieuses (taches de Bitot) constituées de débris épithéliaux et de sécrétions. Les cornées deviennent troubles et molles et, dans les cas graves, la kératinisation de la cornée, avec érosion et ulcération, peut entraîner une cécité totale. Une carence en vitamine A affecte également d'autres épithéliums, tels que ceux des voies respiratoires, des voies gastro-intestinales et des voies urogénitales. Les modifications qui en résultent peuvent provoquer des maladies respiratoires et des diarrhées. On pense que la vitamine A joue un rôle dans l'efficacité fonctionnelle du système immunitaire, et une déficience légère semble augmenter la susceptibilité aux maladies infectieuses. La vitamine A est nécessaire au développement normal des membres, de sorte qu'une carence pendant la grossesse peut entraîner des anomalies du développement du fœtus (voir toutefois le paragraphe suivant sur la toxicité).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 46.2 Actions des vitamines et besoins quotidiens en vitamines

Vitamine	Besoins quotidiens (adultes)	Sources alimentaires principales	Fonctions	Désordres liés à une déficience
A (rétinol)	700 µg	Produits laitiers, poisson gras, œufs, foie	Formation des pigments visuels, développement de cellules osseuses, développement fœtal normal	Cécité nocturne, atrophie épithéliale, susceptibilité à l'infection ; anomalies du développement fœtal
D (cholécalciférol)	15 µg (600 UI)	Huiles de poisson, produits laitiers ; synthétisée dans la peau	Développement osseux normal, absorption du calcium dans l'intestin	Rachitisme (enfants) ostéomalacie (adultes)
E (α-tocophérol)	8 µg	Noix, jaune d'œuf, germe de blé, lait, chou	Antioxydant	Anémies hémolytiques
K (vitamine de la coagulation)	100 µg	Légumes verts, céréales, foie de porc ; synthétisée par la flore intestinale	Formation de facteurs de coagulation et de certaines protéines du foie	Ecchymoses, saignements
B_1 (thiamine)	1,6 mg	Viande maigre, poisson, œufs, légumineuses, légumes verts	Métabolisme des glucides	Béribéri avec de nombreux symptômes neurologiques, perturbations du métabolisme
B_2 (riboflavine)	1,8 mg	Lait, foie, rognons, cœur, viande, légumes verts	Constituant des coenzymes à flavine	Dermatite, hypersensibilité à la lumière
B_3 (niacine ou nicotinamide)	15 mg	La plupart des aliments ; peut être synthétisée à partir du tryptophane	Constituant des coenzymes à nicotinamide	Pellagre, apathie, nausées, dermatite, troubles neurologiques
B_6 (pyridoxine)	2 mg	Viande, poisson	Métabolisme des acides aminés, synthèse de l'hémoglobine, anticorps et de nombreux neurotransmetteurs	Irritabilité, convulsions, anémie, vomissements, lésions cutanées
Acide pantothénique	5–10 mg	La plupart des aliments	Composant du coenzyme A	Neuropathie, douleur abdominale
Biotine (vitamine H)	100 µg	Foie, jaune d'œuf, noix, légumineuses	Synthèse des acides gras	Douleurs musculaires, peau squameuse, cholestérol sanguin élevé
B_{12} (cyanocobalamine)	2,4 µg	Foie, viande, poisson, produits laitiers (*pas* les plantes)	Production d'érythrocytes et métabolisme des acides aminés	Anémie pernicieuse
Acide folique (B_9)	250 µg ; 600 µg/jour pour les femmes envisageant une grossesse et 700 µg/jour pendant les 12 premières semaines de grossesse	Foie, légumes vert foncé ; synthétisé par des bactéries intestinales	Hématopoïèse, synthèse d'acide nucléique, développement du tube neural	Anémies, troubles gastro-intestinaux, diarrhée ; anomalies du tube neural – spina bifida et anencéphalie
C (acide ascorbique)	50 mg	Fruits frais (surtout agrumes), légumes	Métabolisme des protéines, synthèse du collagène	Scorbut, risque d'infection, mauvaise cicatrisation des plaies, anémie

UI : unités internationales.

La toxicité de la vitamine A est potentiellement grave. Elle a été observée pour la première fois chez des explorateurs qui avaient mangé du foie d'ours polaire très riche en vitamine A. Ses effets aigus sont les suivants : vomissements, vertiges, maux de tête, vision floue, perte de coordination musculaire et augmentation de la pression du liquide céphalorachidien. Les effets chroniques sont variables et comprennent l'hyperlipidémie, des douleurs osseuses et musculaires et des troubles cutanés. Ces symptômes disparaissent normalement quelques semaines après la réduction de l'apport en vitamine A. Cependant, on sait maintenant que l'excès

de vitamine A est à l'origine de malformations fœtales (c'est-à-dire tératogènes) au cours du premier trimestre de la grossesse. Cela peut entraîner un avortement spontané ou des anomalies du crâne, du visage (bec de lièvre), du cœur, des reins, du thymus et du système nerveux central (notamment surdité et difficultés d'apprentissage). Bien entendu, ces altérations ne peuvent être inversées.

La **vitamine D** (calcitriol) est synthétisée à partir de cholécalciférol alimentaire ou par l'action de la lumière solaire sur le 7-déhydrocholestérol de la peau. Son importance pour le maintien et la santé du squelette est décrite au chapitre 22. La carence en vitamine D a des conséquences différentes selon les stades de la vie. Chez les tout-petits, une carence est à l'origine d'un état appelé **rachitisme** dans lequel les os sont sous-minéralisés en raison d'une mauvaise absorption du calcium. Lorsque l'enfant commence à marcher et à supporter son poids sur les jambes, les os longs des jambes se déforment et se courbent (voir figure 51.20). Il peut également y avoir des malformations pelviennes et un effondrement de la cage thoracique. L'**ostéomalacie** est l'équivalent du rachitisme chez l'adulte et résulte de la déminéralisation des os plutôt que de l'absence de minéralisation. Les personnes âgées et les femmes qui ont eu plusieurs grossesses mais qui ont été peu exposées au soleil risquent davantage d'avoir des problèmes de squelette causés par une carence en vitamine D.

En plus de son importance dans le maintien du squelette, on pense que la vitamine D possède également des propriétés anticancéreuses et améliore la force musculaire. En outre, des études récentes ont révélé que plus de la moitié des adultes et des enfants dans le monde ont une carence en vitamine D et devraient modifier leur régime alimentaire ou prendre des suppléments pour éviter des troubles dus aux carences.

La vitamine D est toxique si elle est ingérée en quantités dépassant largement l'apport journalier recommandé (AJR). Les symptômes de toxicité sont liés à la concentration élevée de calcium plasmatique résultant de l'absorption accrue du calcium intestinal (voir chapitre 22). L'hypercalcémie peut entraîner la contraction des vaisseaux sanguins et une pression artérielle dangereusement élevée, ainsi que la **calcinose** – la calcification des tissus mous, notamment les reins, le cœur, les poumons et les parois des vaisseaux sanguins.

La **vitamine E** (tocophérol) est un puissant antioxydant qui protège les membranes cellulaires et les lipoprotéines plasmatiques des dommages créés par les radicaux libres. Une carence peut endommager les membranes nerveuses et musculaires. Les enfants peuvent développer une ataxie, une perte de réflexes et des troubles de l'équilibre, ainsi qu'une perte de proprioception. La vitamine E se trouve dans une grande variété d'aliments, notamment les noix, le jaune d'œuf, le lait et certains légumes verts. Comme elle est liposoluble, la vitamine E repose sur une digestion et une absorption normales des graisses pour sa propre absorption dans l'intestin. Des troubles tels que la mucoviscidose, la maladie cœliaque et l'obstruction biliaire réduisent tous l'absorption intestinale de la vitamine E. Les prématurés courent également un risque de carence car ils naissent souvent avec des réserves insuffisantes de vitamine E. Les membranes de leurs globules rouges sont très fragiles en raison de l'attaque par les radicaux libres qui peut entraîner une anémie hémolytique si des suppléments de vitamine E ne sont pas administrés. La carence chez les animaux de laboratoire provoque l'infertilité, mais rien n'indique que la vitamine E joue un rôle similaire chez l'homme.

La **vitamine K** est une vitamine liposoluble présente dans les feuilles vertes, les céréales et le foie de porc. Elle est également fabriquée à partir de bactéries présentes dans le gros intestin et absorbées en petites quantités dans le cæcum. Elle favorise la synthèse dans le foie d'un acide aminé particulier (acide γ-carboxyglutamique), composant essentiel de quatre des facteurs de coagulation de la cascade de la coagulation (prothrombine et facteurs VII, IX et X). Elle est donc nécessaire pour la coagulation normale du sang (voir chapitre 25). Une carence en vitamine K provoque des troubles de la coagulation caractérisés par une hypoprothrombinémie. La warfarine, un médicament anticoagulant largement utilisé, est un antagoniste de la vitamine K.

La vitamine K n'est pas facilement transportée de la mère vers le fœtus à travers le placenta et l'intestin du nouveau-né est stérile. Pour cette raison, les niveaux de vitamine K chez le nouveau-né peuvent être très bas. La maladie hémorragique du nouveau-né est un risque, en particulier pour les prématurés, et ces bébés reçoivent souvent une injection intramusculaire de vitamine K immédiatement après l'accouchement, à titre de précaution. Une carence peut également survenir chez les patients présentant une malabsorption des graisses et aussi après un traitement prolongé aux antibiotiques, qui détruisent les bactéries du côlon. Les patients âgés admis à l'hôpital avec une fracture du poignet ou du fémur ont souvent des taux faibles de vitamine K, ce qui suggère qu'une carence peut prédisposer à l'ostéoporose. On sait que cette vitamine est nécessaire pour la synthèse de l'ostéocalcine, une protéine qui renforce l'activité ostéoblastique et qui est une importante protéine fixant le calcium de la matrice osseuse (voir chapitre 51).

Vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B et vitamine C)

La **vitamine B_1** (thiamine) est présente dans divers aliments d'origine végétale et animale et joue un rôle essentiel en tant que coenzyme dans le métabolisme des glucides. En son absence, l'acide pyruvique et l'acide lactique (produits de la digestion des glucides) s'accumulent dans les tissus, provoquant une acidose et déclenchant diverses manifestations cliniques connues sous le nom de **béribéri**. Le béribéri se présente sous différentes formes classées comme humides ou sèches. Dans le béribéri humide, qui est généralement une réponse aiguë, les symptômes sont en grande partie cardiovasculaires. La vasodilatation entraîne une insuffisance cardiaque droite et un œdème général. Dans le béribéri sec (généralement un état de déficience chronique), on observe diverses neuropathies, notamment un nystagmus, une paralysie ou une faiblesse des muscles extraoculaires (ophtalmoplégie), une ataxie, des réactions pupillaires anormales et une altération de la conscience. Il peut y avoir des maux de tête, des vomissements et de la confusion. Si elle n'est pas traitée, elle peut évoluer vers un état irréversible appelé psychose de Korsakoff, dans lequel il est impossible de former de nouveaux souvenirs. Cette affection survient le plus souvent chez les alcooliques car le métabolisme de l'éthanol nécessite de la thiamine. On peut également le voir, bien

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

que rarement, chez des patientes souffrant d'hyperemesis gravidarum (maladie très grave au cours de la grossesse, s'accompagnant de violents vomissements).

La **vitamine B_2** (riboflavine) est un constituant des coenzymes de la flavine telles que le FAD (flavine adénine dinucléotide), qui participent à diverses réactions d'oxydation et de réduction. Ses principales sources alimentaires sont les produits laitiers, la viande et les œufs. La carence est relativement rare et non fatale. Les symptômes incluent des craquelures au bord des lèvres (**chéilose**) et des coins de la bouche (**stomatite angulaire**), une **glossite** (perte de l'épithélium recouvrant la langue) et des lésions cutanées. Les caractéristiques typiques d'une carence en vitamine B_2 sont illustrées dans la figure 46.5.

La **vitamine B_3** (niacine) est un constituant des coenzymes du nicotinamide, et son déficit donne lieu à un syndrome clinique appelé **pellagre** (littéralement peau acide), qui est fatal s'il n'est pas traité. La diarrhée, la démence et la dermatite sont des symptômes typiques de la pellagre. La peau s'enflamme lorsqu'elle est exposée au soleil, ce qui donne l'apparence d'un coup de soleil grave (figure 46.6). Les lésions deviennent pigmentées et se fissurent et, plus tard, pèlent. Ces modifications concernent le plus souvent la peau du cou (**collier de Casal**). La langue peut aussi être enflammée. Les signes neurologiques de carence grave en niacine comprennent les neuropathies, les tremblements, les crises convulsives, la dépression, l'ataxie et la rigidité. Les psychoses dépressives peuvent être dues à un manque de sérotonine à la suite d'un déficit en tryptophane.

La niacine est présente dans de nombreux aliments (voir tableau 46.2) et la carence est normalement limitée aux populations dont le principal aliment est le maïs, une céréale contenant très peu de tryptophane à partir duquel la niacine peut être synthétisée. Dans les pays développés avec un régime riche en protéines et des cultures de céréales variées, la pellagre est très rare.

La **vitamine B_6** (pyridoxine) existe sous trois formes qui sont interconvertibles dans le corps. Ce sont la pyridoxine, le pyridoxal et la pyridoxamine. Le pyridoxal 5′-phosphate (PLP) est la principale forme présente dans l'organisme. Il est impliqué dans le métabolisme des acides aminés, dans la libération du glucose des réserves de glycogène, en particulier celles du muscle, et dans la néoglucogenèse. Il peut également être impliqué dans la modulation des récepteurs aux hormones stéroïdiennes en interagissant avec les complexes hormone-récepteurs stéroïdiens et en réduisant ainsi la quantité d'hormone liée. En cas de carence en vitamine B_6, les tissus cibles sont de plus en plus sensibles à l'action de faibles concentrations d'hormones telles que les œstrogènes, les androgènes, le cortisol, et la vitamine D. Un lien possible entre une carence en vitamine B_6 et le développement et l'évolution de cancers à sensibilité hormonale tels que le cancer du sein et de la prostate a été suggéré. La vitamine B_6 est également nécessaire à la synthèse d'un certain nombre de neurotransmetteurs, notamment la sérotonine, l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine et le GABA, un important neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central (voir chapitre 7). L'insuffisance de cette vitamine est souvent associée à des convulsions, une insomnie et d'autres modifications neurologiques.



Figure 46.5 Patient ayant une carence en vitamine B_2. Noter la fissuration sur les bords des lèvres (chéilose) et les coins de la bouche (stomatite angulaire). (Source : www.cheilosis.net)



Figure 46.6 Carence en vitamine B_3. Pellagre montrant le collier de Casal et une dermatite grave au dos de chaque main. (Source : Creative Commons, remerciements aux Dr Herbert L. Fred et Hendrik A. van Dijk.)

Une utilisation exagérée de suppléments de vitamines peut entraîner une surdose toxique de vitamine B. Un surdosage modéré peut provoquer des picotements dans les doigts et les orteils, ce qui est réversible lors de la cessation des suppléments, alors qu'une consommation trop élevée peut entraîner des lésions des nerfs périphériques et une paralysie partielle.

La **vitamine B_{12}** est un terme collectif pour un groupe de substances contenant du cobalt appelé cobalamines. Celles-ci sont présentes dans la viande, le poisson et les produits laitiers et ne présentent généralement une carence que chez ceux qui suivent un régime végétalien strict ou chez des individus déficients en facteur intrinsèque (à cause d'une gastrectomie ou d'une malabsorption). L'anémie pernicieuse (voir chapitre 25) et les neuropathies sont des symptômes caractéristiques de la carence en vitamine B_{12}. Il peut y avoir une perte de sensation dans les membres inférieurs, une certaine démyélinisation des nerfs rachidiens et une perte de puissance motrice. Les nourrissons allaités au sein par des mères végétaliennes peuvent présenter un risque d'altération du développement neurologique et d'anémie.

Les **folates (vitamine B_9)** est le nom générique des composés chimiquement apparentés à l'acide folique (du latin *folia* qui signifie feuille). Les folates se trouvent dans les légumes à feuilles vertes, le foie, les oranges, les haricots et la levure. L'acide folique, la principale vitamine, est essentiel à la synthèse normale des acides nucléiques, à l'hématopoïèse et au développement du tube neural. La carence conduit à des anémies caractérisées par de gros globules rouges fragiles et, pendant la grossesse, une carence est associée à des anomalies du tube neural.

L'**acide pantothénique** est nécessaire à la synthèse du coenzyme A. Il ne peut pas être synthétisé par le corps et doit donc être fourni par le régime alimentaire. Il est présent dans presque tous les aliments et des carences alimentaires ne sont généralement pas observées, sauf en cas de famine. L'apport recommandé est de 6 mg par jour. L'acide pantothénique est parfois appelé vitamine B_5.

La **vitamine C** est nécessaire à la synthèse du collagène, principal tissu conjonctif des tendons, des artères, des os, de la peau et des muscles. Elle est également nécessaire pour la synthèse de la noradrénaline à partir de la dopamine. Le trouble provoqué par une carence en vitamine C s'appelle le **scorbut**. Dans cette maladie, il n'est pas possible de fabriquer de nouveaux tissus conjonctifs en quantités suffisantes pour remplacer les tissus vieillissants ou blessés. Les lésions cutanées sont donc fréquentes et même des lésions mineures peuvent provoquer des saignements importants. Des saignements spontanés peuvent survenir dans les gencives, le nez et les follicules pileux ou dans les articulations, la vessie ou les intestins. D'autres symptômes comprennent l'apathie, l'anorexie, la perte de poids, l'halitose (mauvaise haleine), la gingivite (maladie des gencives) et les dents lâches. La figure 46.7 illustre les lésions cutanées, le saignement des gencives et la perte de dents caractéristiques du scorbut.



(a)



(b)

Figure 46.7 Symptômes typiques du scorbut. Le panneau (a) illustre les lésions cutanées caractéristiques, tandis que le panneau (b) montre les saignements typiques et les gencives enflées ainsi que la perte de dents de la mâchoire supérieure. (Remerciements à the Wellcome Library, London.)

Minéraux essentiels

Une grande variété d'ions inorganiques est nécessaire pour les activités cellulaires normales : le calcium, le phosphore, le sodium, le potassium, le magnésium, le fer, l'iode et le zinc. En outre, un certain nombre d'autres éléments tels que le cobalt, le cuivre, le manganèse, le sélénium et le vanadium sont également nécessaires en quantités infimes. Ce sont les oligoéléments, dont beaucoup agissent en tant que cofacteurs pour les processus cellulaires catalysés par des enzymes. Le tableau 46.3 indique les quantités quotidiennes recommandées pour beaucoup de ces minéraux, ainsi que les sources alimentaires de chacun.

Le **calcium** se trouve dans le lait, les œufs, les légumes verts et certains poissons. Les sources de **phosphore** comprennent le fromage, les flocons d'avoine, le foie et les reins. Le calcium et le phosphore sont nécessaires à la minéralisation normale des os. Le calcium est impliqué dans la sécrétion, la contraction musculaire et la coagulation du sang, tandis que le phosphore est un composant important des membranes cellulaires et de l'ATP.

Le **magnésium** est largement impliqué dans les réactions enzymatiques, en particulier celles impliquant l'ATP. Les concentrations intracellulaires de magnésium sont comprises entre 5 et 20 $mmol.l^{-1}$. Seule une petite fraction est du Mg^{2+} libre ; le reste est lié à l'ATP, aux protéines et à d'autres molécules chargées négativement. Environ la

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 46.3 Valeurs de référence pour les besoins quotidiens en minéraux

Minéral	Sources	Besoins quotidiens (adultes)
Calcium	Pain, produits laitiers, œufs, poisson, fruits, viande, noix, légumineuses, légumes	700 mg
Chrome	Œufs, viande, pain, légumes	35 µg
Cuivre	Fruits de mer, viande, noix, grains entiers	1,2 mg
Fer	Viande, poisson, œufs, légumes verts	8,7 mg
Iode	Sel iodé, fruits de mer, pain, lait et produits laitiers	140 µg
Magnésium	Poisson, fruits, viande, noix, légumes verts	400 mg
Manganèse	Produits céréaliers, thé, légumes	4,1 mg
Phosphore	Produits laitiers, œufs, poisson, fruits, viande, noix, légumineuses	700 mg
Potassium	Tous les aliments frais, y compris les fruits, les légumes, la viande et le lait	3,5 g
Sélénium	Fruits de mer, viande, grains entiers, légumes	75 µg
Sodium	Aliments transformés, pain, fromage, œufs, lait, viande, fruits de mer ; souvent ajouté pendant la cuisson	1–2 g
Zinc	Poisson, viande, volaille, légumineuses, grains entiers	9,5 mg

Note : Les valeurs figurant dans le tableau ont été compilées à partir de diverses sources et concernent les hommes adultes. Les quantités requises pour les femmes non enceintes sont un peu moins élevées, sauf pour le fer, où elles sont plus élevées chez les femmes en âge de procréer.

moitié du magnésium corporel total est liée à l'hydroxyapatite dans les os, qui agit comme un tampon pour répondre aux modifications du magnésium alimentaire. La majeure partie du reste se trouve dans les muscles et autres tissus mous. L'hypomagnésémie est fréquente chez les patients hospitalisés et l'incidence est particulièrement élevée dans les unités de soins intensifs. Les signes de carence comprennent l'anorexie, les nausées, les vomissements, la léthargie, la faiblesse, les tremblements, la fasciculation musculaire et des modifications de l'ECG (voir chapitre 29). Les sources de magnésium comprennent le poisson, les légumes verts, la viande, les noix et le pain complet (grains entiers).

Le **sodium** se trouve dans la plupart des aliments, en particulier la viande, le poisson, les œufs, le lait, le pain et le sel de table et de cuisine. Les besoins quotidiens en sodium des adultes sont d'environ 1,6 g, bien que la plupart des gens en ingèrent beaucoup plus. Cation extracellulaire majeur, il joue un rôle crucial dans la régulation du volume sanguin, la contraction musculaire et la conduction nerveuse. Le **potassium** est largement présent dans tous les aliments, en particulier les fruits et les légumes. C'est le principal cation intracellulaire et il est impliqué dans de nombreux processus cellulaires.

Le **fer**, en tant que composé soluble, se trouve dans le foie, les reins, le bœuf, le jaune d'œuf, les légumes verts et le pain complet. Environ 1 à 2 mg de fer sont nécessaires chaque jour pour remplacer ceux qui sont perdus par le corps. Les femmes ont besoin d'un apport plus élevé, en particulier pendant la grossesse. Le fer est essentiel à la formation de l'hémoglobine (voir chapitre 25) et, en tant que composant important des cytochromes, est nécessaire à la respiration cellulaire.

L'**iode** se trouve dans les poissons d'eau salée et dans les légumes cultivés dans un sol riche en iode. Les besoins quotidiens sont de 140 µg. Dans les régions du monde où l'iode naturel est déficient, de petites quantités peuvent être ajoutées au sel de table. L'iode est nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les individus dont le régime alimentaire ne contient pas suffisamment d'iode développent une hypertrophie de la glande thyroïde (goitre) dans le but de piéger l'iode disponible dans le plasma (figure 46.8 et voir figure 22.7).



Figure 46.8 Femme bangladaise avec un goitre très prononcé dû à une carence en iode. (Remerciements à l'OMS).

Le **zinc** est présent dans une grande variété d'aliments, notamment la viande rouge, la volaille, les haricots, les noix, les produits laitiers, les huîtres et certains autres types de fruits de mer. L'AJR pour le zinc chez l'adulte est d'environ 11 mg pour les hommes et de 8 mg pour les femmes (atteignant 12 ou 13 mg pendant la grossesse et l'allaitement). Le zinc fonctionne comme un composant structural ou catalytique clé d'un grand nombre d'enzymes et participe à de nombreux aspects de la transduction du signal cellulaire, de la régulation de la communication entre cellules, de la prolifération, de la différenciation et de la survie des cellules. Au cours des dernières années, le rôle possible du zinc dans les réponses immunitaires et l'inflammation a suscité beaucoup d'intérêt.

Résumé

Une alimentation équilibrée est essentielle à la santé. Les principaux produits alimentaires sont les glucides, les lipides et les protéines. Ce sont les **macronutriments**. Les glucides et les graisses sont des sources d'énergie majeures. Certains acides gras sont classés comme essentiels car ils ne peuvent pas être fabriqués par l'organisme. Les protéines alimentaires sont décomposées en leurs acides aminés constitutifs avant d'être absorbées et utilisées pour la fabrication de protéines structurelles, d'enzymes, d'hormones, etc. Huit acides aminés essentiels doivent être inclus dans le régime alimentaire. En plus des macronutriments, une grande variété de micronutriments est nécessaire à la santé. Ce sont les vitamines et certains minéraux.

46.3 Contrôle de la prise alimentaire

Bien que, dans une large mesure, le contenu et la taille de nos repas soient dictés par des facteurs sociaux et le modèle d'activité quotidienne, la faim et l'appétit sont d'importants régulateurs de l'apport alimentaire. La **faim** correspond à une sensation physiologique de vide, généralement accompagnée d'une contraction de l'estomac. L'**appétit** renvoie aux sentiments associés à l'anticipation de la nourriture à venir. Il peut être affecté par l'état émotionnel d'un individu – la nervosité ou la peur, par exemple, supprime souvent l'appétit. La faim et l'appétit, donc, bien que liés, sont des sensations différentes.

L'hypothalamus joue un rôle important dans la régulation de l'apport alimentaire et de la dépense énergétique. Son rôle précis, cependant, n'est pas compris. Des expériences initiales ont suggéré que deux régions de l'hypothalamus contribuent à la régulation de l'appétit et de la satiété. Des lésions de l'hypothalamus latéral du rat produisent une **aphagie** (manque d'alimentation) menant à la famine et à la mort. Par conséquent, cette région est connue sous le nom de « centre de la faim ». Des lésions de l'hypothalamus ventromédial entraînent une augmentation de la prise de nourriture (**hyperphagie**) et constituent le « centre de la satiété ». Des études plus récentes suggèrent toutefois que la prise alimentaire est contrôlée par des voies neuronales complexes impliquant de nombreuses zones hypothalamiques et un certain nombre de neurotransmetteurs spécifiques, dont certains sont « orexigènes » (ils stimulent l'appétit et la prise alimentaire), d'autres « anorexigéniques » (ils inhibent la prise alimentaire).

Le **surpoids** ou l'**obésité** sont des affections courantes dont la prévalence augmente, en particulier dans les sociétés riches. À l'échelle mondiale, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que plus d'un milliard de personnes dans le monde sont actuellement en surpoids et que plus de 300 millions de personnes sont obèses. Le nombre croissant d'enfants et d'adolescents obèses est particulièrement préoccupant. Les personnes en surpoids ou obèses ont des réserves de graisse excessives par rapport à leur taille, leur sexe et leur origine ethnique. L'obésité a de nombreuses conséquences, à la fois physiques et physiologiques. Celles-ci comprennent des modifications métaboliques telles que diabète, stéatose hépatique, calculs biliaires, infertilité chez la femme, modifications des concentrations plasmatiques de lipides, problèmes cardiovasculaires tels qu'hypertension, maladie coronarienne, varices, œdème périphérique, arthrose, problèmes de la colonne vertébrale et apnée obstructive du sommeil. En outre, les personnes obèses ont souvent une faible estime de soi. La distribution de l'excès de graisse est considérée comme importante par rapport à certains risques pour la santé. Les dépôts adipeux abdominaux, quand le tour de taille mesure plus de 100 cm chez l'homme et 95 cm chez la femme, sont particulièrement associés à un risque accru de troubles cardiovasculaires et métaboliques tels que les crises cardiaques et le diabète. Les personnes obèses risquent davantage de mourir d'une intervention chirurgicale et de subir des complications postopératoires.

Il existe un intérêt considérable pour rechercher les causes de l'obésité et la possibilité d'un « traitement » pour les personnes en surpoids et obèses. L'obésité reflète un déséquilibre entre la dépense énergétique et l'ingestion, ce qui signifie que la quantité et le type de nourriture consommée ainsi que la quantité de travail fourni (pour maintenir les fonctions corporelles et pour l'exercice) sont des questions clés. Les régimes riches en graisses prédisposent à l'obésité et certaines études ont montré que le poids et l'indice de masse corporelle peuvent continuer à augmenter si la proportion de matières grasses dans le régime est augmentée, même lorsque l'énergie totale consommée est réduite.

Il est communément admis qu'un excès de poids peut survenir en raison de troubles endocriniens. Toutefois, tous les troubles endocriniens ne sont pas associés à l'obésité, bien que les affections suivantes puissent contribuer à la prise de poids (voir également les chapitres 21 à 24) :

- hypothyroïdisme ;
- acromégalie ;
- syndrome de Cushing ;
- résistance à l'insuline.

Certaines preuves suggèrent que la tendance à la surcharge pondérale est au moins en partie déterminée par des facteurs génétiques, probablement d'une manière multigénique, multifactorielle. Il existe actuellement beaucoup d'intérêt pour un gène (le gène *ob* découvert en 1994) qui est responsable de la production d'un facteur de satiété. Son produit protéique, la **leptine**

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

(du grec *leptos* signifiant « mince »), réduit le poids corporel de souris génétiquement obèses (souris *ob/ob* chez lesquelles il existe une mutation du gène de la leptine) et réduit l'apport alimentaire chez toutes les espèces étudiées jusqu'à présent, y compris l'homme. Les êtres humains porteurs d'une mutation (rare) du gène de la leptine semblent incapables de contrôler leur consommation de nourriture et souffrent d'obésité morbide. En plus de réduire l'apport alimentaire, chez les rats, la leptine augmente également la vitesse à laquelle l'énergie est dépensée, éventuellement en stimulant le métabolisme de la graisse brune (voir chapitre 42). Avec la découverte de la leptine et de ses effets sur la consommation alimentaire, est arrivée la suggestion inévitable que l'administration de leptine à des humains obèses puisse être utilisée pour moduler les mécanismes homéostatiques de l'**équilibre énergétique** et entraîner une perte de poids. Cependant, la leptine est produite dans les adipocytes et ses niveaux sont liés à la quantité de tissu adipeux dans le corps. Les femmes ont des concentrations de leptine plus élevées que les hommes, reflétant leur plus forte proportion de graisse corporelle, et la leptine est également élevée chez les personnes obèses. Ces résultats indiqueraient que le contrôle de l'appétit et donc du poids n'est pas une simple question de modification des concentrations de leptine.

Ces dernières années, il est devenu évident que la graisse est un tissu endocrinien actif et que, outre la leptine, elle produit et sécrète un certain nombre d'autres protéines qui agissent comme des hormones et peuvent jouer un rôle dans le contrôle de l'apport et des dépenses énergétiques. L'**adiponectine**, qui semble augmenter la sensibilité des cellules à l'insuline, est l'une des plus étudiées. Ses niveaux sont faibles chez les personnes obèses et augmentent après la perte de poids. Cela pourrait aider à expliquer l'insulinorésistance souvent associée à l'obésité. Plusieurs autres composés récemment découverts sécrétés par les cellules adipeuses et d'autres tissus, comme la résistine, la ghréline (voir chapitre 43) et l'obestatine, ont également été impliqués dans le contrôle de l'appétit et de la satiété, mais leurs contributions exactes demeurent floues. Certes, il reste encore beaucoup à faire dans cet important domaine de la nutrition.

Anorexie mentale et boulimie mentale

L'anorexie mentale et la boulimie représentent ensemble une source importante de morbidité. L'**anorexie mentale**, bien qu'observée parfois chez les personnes âgées, concerne principalement les femmes âgées de 10 à 30 ans, les hommes représentant moins de 10 % des cas. L'incidence de ce trouble chez les filles âgées de 11 à 18 ans serait comprise entre 0,2 et 1,1 %. L'anorexie mentale représente, en pratique, un état de jeûne prolongé ou de famine, et est associée à un certain nombre de symptômes caractéristiques. La prise alimentaire est généralement très limitée – entre 2,5 et 3,37 MJ par jour (600 à 900 kcal par jour). L'IMC (voir paragraphe 46.4) est généralement inférieur à 17,5 et le patient s'efforce activement de maintenir un poids excessivement bas, en exacerbant souvent son état par un programme intense d'activité physique. Il semble y avoir une peur de la graisse et une image corporelle déformée, souvent accompagnée d'un sentiment d'inutilité et de dépression.

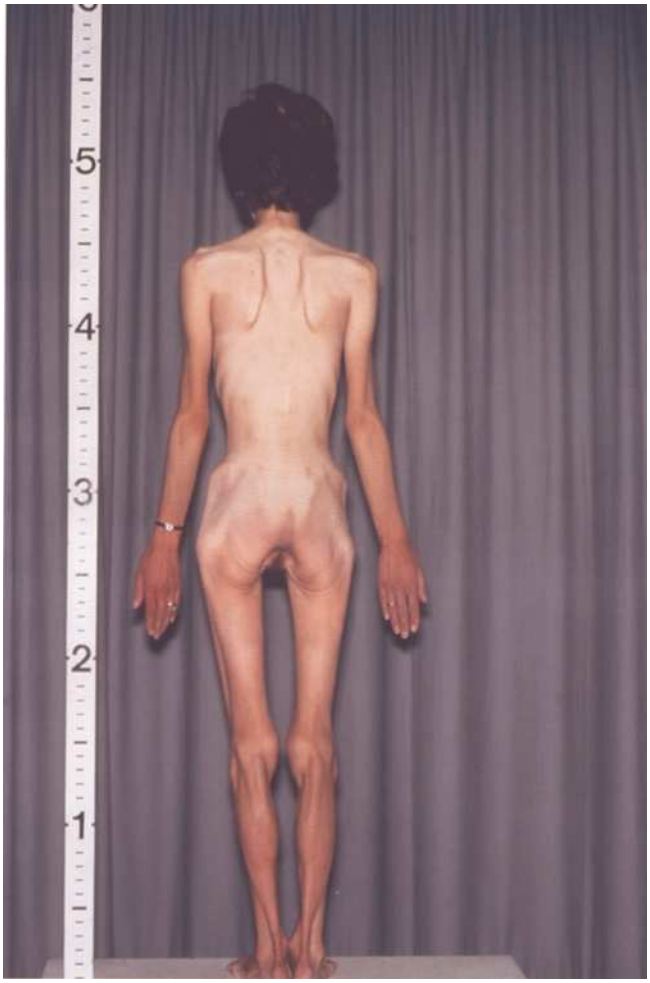


Figure 46.9 Patiente gravement anorexique. L'échelle de hauteur est en pieds. (Remerciements à Wellcome Library, London.)

L'aménorrhée (cessation des menstruations) est également typique des patientes anorexiques postménarchiques qui ne prennent pas de contraceptifs oraux, probablement parce que les réserves de graisse corporelle ne sont plus suffisantes pour maintenir une production normale de stéroïdes sexuels. L'anorexie est associée à de nombreuses autres anomalies physiologiques liées à un apport énergétique réduit et à un faible poids corporel. Ceux-ci comprennent une sensibilité accrue au froid et aux problèmes gastro-intestinaux, notamment la constipation et les douleurs abdominales. La pression artérielle et la fréquence cardiaque sont souvent faibles chez les patients anorexiques à la suite d'une cardiomyopathie (car le muscle cardiaque est dégradé par la néoglucogenèse). En effet, l'insuffisance cardiaque est une cause fréquente de décès chez ces patients. En outre, il peut aussi y avoir des modifications squelettiques telles que l'ostéoporose. Une femme gravement anorexique est montrée à la figure 46.9.

La **boulimie nerveuse** présente de nombreuses similitudes avec l'anorexie, car le patient est extrêmement préoccupé par le poids, a une image corporelle déformée et présente souvent une dépression et de l'anxiété. Chez les boulimiques, toutefois, le poids et l'IMC se situent généralement dans la fourchette normale. En règle

générale, les patients boulimiques se privent de nourriture, puis se gavent d'énormes quantités d'aliments « interdits », consommant souvent l'équivalent énergétique de 8 à 12 MJ (environ 2 000 à 3 000 kcal) à la fois. Après cela, ils se sentent très coupables et peuvent vomir ou prendre de fortes doses de laxatifs afin de purger leurs calories. Bien que peu de problèmes physiques soient directement associés à la boulimie, des vomissements persistants peuvent provoquer une érosion de l'émail sur la surface linguale de la partie supérieure des dents de devant. Des vomissements fréquents ou des abus de laxatifs peuvent également entraîner des déséquilibres électrolytiques.

Réponse métabolique à la famine

Les réponses hormonales qui se produisent pendant l'état de jeûne normal, c'est-à-dire entre les repas, et en réponse à un repas, sont décrites au chapitre 24. Ce qui suit est une brève description des réponses métaboliques produites par l'organisme pendant une période de jeûne plus prolongé (famine).

Le corps d'un homme en bonne santé pesant 70 kg possède généralement une réserve d'énergie équivalente à environ 670 000 kJ (160 000 kcal), quantité suffisante pour faire face à ses besoins calorifiques pendant 4 à 12 semaines, en fonction de son niveau d'activité. Bien qu'une partie de cette énergie soit sous forme de glucides stockés (glycogène), la grande majorité se trouve sous forme de graisse. En effet, les réserves de glucides seront épuisées dans un délai de 1 à 2 jours. Certains tissus, y compris le cerveau, étant fortement dépendants du glucose pour leur métabolisme, il est essentiel que le corps maintienne une concentration de glucose plasmatique supérieure à environ 2 à 3 $mmol.l^{-1}$ à tout moment. Comme les graisses ne peuvent pas être converties en glucose, en période de famine, le glucose ne peut être obtenu que par le processus de la néoglucogenèse – la conversion d'acides aminés en glucose. Les acides aminés ne sont pas stockées par le corps mais sont obtenus par la dégradation des protéines. La perte de protéines entraîne inévitablement un affaiblissement de la masse musculaire et, finalement, une perte de fonction et la mort. Pour minimiser la possibilité de cette catastrophe, en cas de famine prolongée, le corps doit maintenir des niveaux adéquats de glucose plasmatique tout en minimisant la perte de protéines. Cela est réalisé de deux manières : en veillant à ce que tous les tissus capables de métaboliser les acides gras le fassent (pour économiser du glucose) et en synthétisant des corps cétoniques pouvant être utilisés par le cerveau pour produire de l'énergie.

Aux premiers stades de la famine, la sécrétion d'insuline est faible et les niveaux de glucagon relativement élevés (voir chapitre 24). De plus, les niveaux de l'hormone de croissance (GH) augmentent et agissent pour contrarier les actions systémiques de l'insuline. La GH favorise également la lipolyse, rendant les acides gras disponibles pour l'oxydation (voir chapitre 21). En conséquence, l'absorption de glucose dans les tissus comme le muscle est réduite. Dans le même temps, les acides gras et le glycérol sont mobilisés à partir du tissu adipeux et oxydés de préférence au glucose par les cellules musculaires et hépatiques pour produire de l'énergie. En outre, le foie est capable de synthétiser du nouveau glucose à partir du glycérol libéré par la graisse stockée. Ces ajustements métaboliques garantissent la disponibilité de glucose pour les tissus qui en ont besoin pour la production d'ATP, tels que le SNC et le tissu germinal.

Si la famine persiste, les protéines commencent à être cataboliséés et leurs squelettes carbonés seront utilisés pour la néoglucogenèse. Initialement, des protéines telles que celles de l'épithélium intestinal et des sécrétions pancréatiques sont utilisées, mais plus tard, les protéines du muscle squelettique vont commencer à se dégrader. Le foie commence à synthétiser de grandes quantités d'acétoacétate et de β-hydroxybutyrate (corps cétoniques) à partir d'acétyl-CoA (voir chapitre 45) et les libère dans le sang. Cela aide à minimiser la perte de masse musculaire. Le cerveau est capable d'utiliser les corps cétoniques pour la production d'ATP et, vers le troisième jour de famine, il tire environ 30 % de son énergie de cette source. Si la famine continue, les corps cétoniques deviennent finalement la principale source de carburant pour le cerveau. Cependant, cette situation ne peut être maintenue que lorsque des quantités suffisantes de graisse sont disponibles, de sorte que le temps pendant lequel une personne peut survivre à la famine dépendra de l'étendue de ses réserves de graisse.

Résumé

La faim et l'appétit sont des régulateurs importants de la prise alimentaire. Tous deux sont contrôlés par des « centres » neuronaux de l'hypothalamus. Un certain nombre d'hormones synthétisées par le tissu adipeux peuvent contribuer au contrôle de l'appétit et de la satiété. Une alimentation inadéquate entraîne des problèmes de santé tels que l'obésité, l'anorexie mentale et la boulimie.

En cas de famine prolongée, le métabolisme énergétique des cellules musculaires et hépatiques s'éloigne du glucose pour se transformer en acides gras, conservant ainsi le glucose destiné au cerveau. Les corps cétoniques, produits par le foie, deviennent la principale source de carburant pour le cerveau si la famine se prolonge.

46.4 Mesures utilisées pour surveiller l'état nutritionnel

Chez les personnes traitées pour une malnutrition quelconque, il est important de pouvoir suivre leurs progrès en termes de perte ou de gain de poids. En plus de l'examen physique et des antécédents médicaux détaillés, diverses mesures de l'état nutritionnel sont utilisées.

Indice de masse corporelle (IMC)

Bien qu'une détermination unique du poids ait relativement peu de valeur, une pesée séquentielle régulière sur une période de temps est plus utile. Il est également important de considérer le poids en fonction de la taille du patient. Il s'agit de l'indice de masse corporelle (IMC), calculé comme suit :

$$\text{IMC} = \frac{\text{poids (kg)}}{(\text{taille en m})^2}$$

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

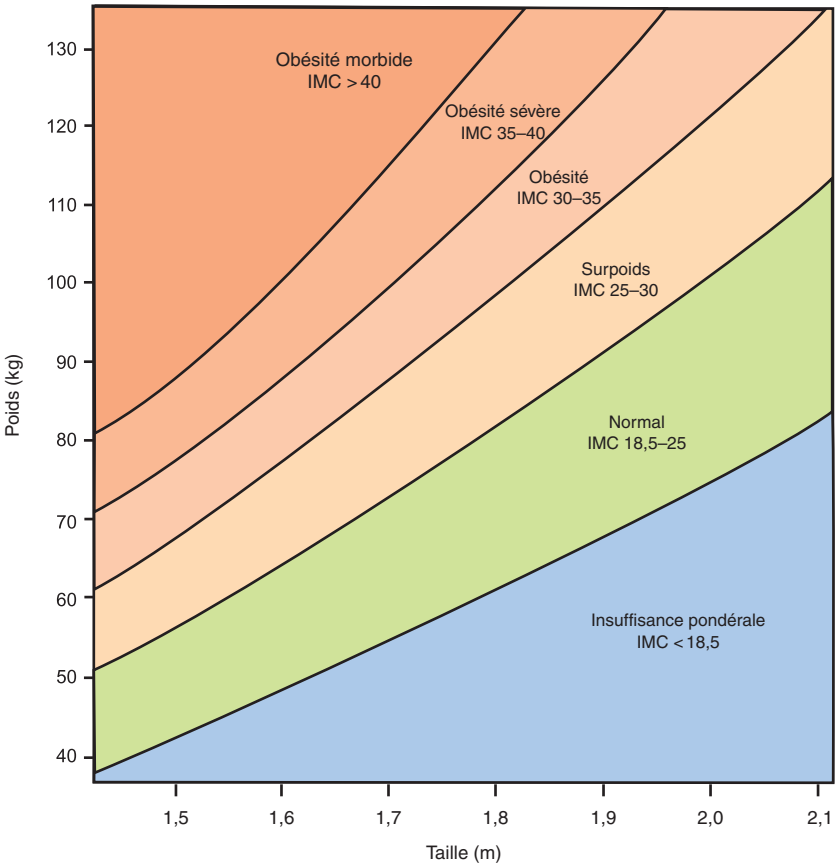


Figure 46.10 Calculateur d'indice de masse corporelle (IMC) indiquant les différentes catégories d'IMC, de l'insuffisance pondérale à l'obésité morbide. Les unités d'IMC sont en $kg.m^{-2}$. Cette valeur est utilisée pour déterminer la catégorie dans laquelle se trouve une personne. Par exemple, une personne mesurant 1,70 mètre et pesant 60 kg aurait un IMC de 20,8, ce qui est normal (comme le montre la zone verte).

Les valeurs comprises entre 18,5 et 25 $kg.m^{-2}$ sont considérées comme normales, tandis que les valeurs inférieures à 18,5 sont classées comme insuffisance pondérale pour la taille et peuvent être associées à des problèmes de santé chez certaines personnes. Les valeurs supérieures à 25 sont considérées comme un surpoids. Lorsque l'IMC est supérieur à 30, l'individu est classé comme obèse. Lorsque l'IMC est au-delà de cette valeur, l'obésité est en outre classée dans les catégories modérée, grave, clinique, etc. La figure 46.10 illustre la classification de l'IMC en poids insuffisant, poids normal, surpoids et degrés croissants d'obésité.

Bien que l'IMC puisse contribuer à l'évaluation nutritionnelle chez la plupart des adultes, il peut être trompeur chez les personnes ayant une masse musculaire importante, parce que le muscle pèse plus que le même volume de graisse. Les sportifs très entraînés, par exemple, peuvent avoir un IMC calculé supérieur à 25 en raison de leur masse corporelle maigre, mais ne peuvent pas être considérés comme en surpoids ou obèses. Il est également important de comprendre que l'IMC a beaucoup moins de valeur chez les enfants. De nombreux enfants en bonne santé ont un IMC calculé bien inférieur à 20 en raison des modifications de structure qui se produisent à différents moments du développement (par exemple la poussée de croissance à la puberté). Le suivi à plus long terme de la croissance (taille et poids) ainsi que l'évaluation des fonctions cognitives ont une plus grande valeur. L'IMC a également peu de valeur chez les patientes souffrant d'œdème excessif ou pendant la grossesse lorsque le poids augmente de manière significative à mesure que l'utérus et son contenu augmentent en taille et en poids et que le volume de liquide corporel augmente. À l'hôpital, il est aussi important de prendre en compte tout changement de poids causé par des plâtres ou des membres amputés.

Mesures de l'épaisseur des plis cutanés

Des informations supplémentaires sur l'état nutritionnel peuvent être obtenues à partir de mesures de l'épaisseur des plis cutanés sur divers sites, tels que les triceps, les biceps et les régions sous-scapulaires et supra-iliaques. Environ un tiers de la graisse corporelle est sous-cutanée. L'épaisseur du pli cutané correspond donc à la taille du dépôt de graisse sous-cutanée, qui reflète la graisse corporelle totale. Ces mesures sont effectuées avec des pinces spéciales et des valeurs normales sont publiées. Le tableau 46.4 montre quelques valeurs typiques pour les hommes et les femmes.

Tableau 46.4 Pourcentage de graisse corporelle estimé à partir de l'épaisseur du pli cutané

Pli cutané (mm)	Pourcentage de masse grasse		
	17–19 ans	30–39 ans	Plus de 50 ans
Sujets masculins			
20	8,3	12	12,5
30	13	16	18,5
40	16,5	19	23
50	19	21,5	26
60	21	23,5	29
70	23	25	32
Sujets féminins			
20	14	17	21
30	19	22	26,5
40	23	25,5	30
50	26	28	33
60	28	31	35,5
70	30,5	32,5	37,5

Notes : L'épaisseur du pli cutané est mesurée à quatre endroits : le biceps, le triceps, sous l'omoplate (le pli sous-scapulaire) et à la taille (le pli supra-iliaque). Les valeurs sont additionnées pour déterminer l'épaisseur finale du pli cutané. Pour les hommes, le pourcentage souhaitable de graisse corporelle se situe entre 15 et 21 % selon l'âge. Pour les femmes, la fourchette souhaitable est de 17 à 25 %.

Autres mesures

Les mesures du tour de bras et du tour d'avant-bras peuvent être utiles pour surveiller les progrès des personnes souffrant de malnutrition sévère. Ces mesures sont des indicateurs particulièrement utiles des réserves de protéines du corps. Couplée à de telles mesures, l'analyse de la composition corporelle peut être utile pour déterminer l'état nutritionnel. Il existe des dispositifs permettant de déterminer les proportions relatives de graisse, de tissu maigre et d'eau dans le corps. Cependant, il convient de rappeler que toutes ces mesures sont sujettes à des erreurs considérables chez les patients présentant un œdème.

Certaines mesures biochimiques peuvent également contribuer à une évaluation globale de l'état nutritionnel. L'apparition de cétones dans les urines, par exemple, indique que les graisses sont dégradées pour être utilisées dans le métabolisme. Cela reflète une perte de poids et peut être souhaitable chez les personnes obèses qui essaient de perdre du poids, bien que ce ne soit naturellement pas le cas des personnes souffrant de malnutrition. Le bilan azoté est un autre indicateur de l'ampleur de la synthèse et de la dégradation des protéines et peut faire partie d'une évaluation clinique de la malnutrition.

Le *Malnutrition Universal Screening Tool*

L'outil universel de dépistage de la malnutrition, ou *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), a été développé pour fournir un moyen normalisé de détecter et de surveiller à la fois la suralimentation et la dénutrition chez les patients hospitalisés et ambulatoires et dans d'autres milieux de soins. Il est également utilisé dans les cabinets médicaux et les dispensaires. L'évaluation comprend 5 étapes, qui sont les suivantes. Les étapes 1 à 3 sont notées comme indiqué.

1. Calcul de l'IMC :
   IMC > 20 = 0 (IMC > 30 = obèse)
   IMC 18,5–20 = 1
   IMC < 18,5 = 2
2. Estimation d'une perte de poids non programmée dans les trois à six derniers mois :
   < 5 % = 0
   5–10 % = 1
   > 10 % = 2
3. Considérer l'effet d'une maladie aiguë : si le patient est gravement malade et qu'il n'y a pas eu ou qu'il n'y aura probablement pas d'apport nutritionnel pendant plus de 5 jours, le score est de 2.
4. Ajouter les scores de 1, 2 et 3 pour obtenir un risque global de malnutrition :
   Score total = 0 – risque faible
   Score total = 1 – risque modéré
   Score total ≥ 2 – risque élevé
5. Initier une prise en charge nutritionnelle appropriée et réévaluer régulièrement.

46.5 Aides nutritionnelles entérales et parentérales

Il existe un certain nombre de circonstances dans lesquelles les personnes ne peuvent pas manger normalement : une incapacité d'avaler (dysphagie), une incapacité d'absorber des aliments dans l'intestin, un niveau de conscience réduit, une douleur ou les effets d'un traitement. De plus, des facteurs émotionnels et psychologiques associés à l'hospitalisation peuvent modifier l'appétit. Une aide nutritionnelle peut être nécessaire dans ces cas. La nutrition entérale (via le tractus gastro-intestinal) est possible si l'intestin est en bonne santé, tandis que la nutrition parentérale (en contournant le tractus gastro-intestinal) peut être nécessaire si ce n'est pas le cas.

L'**alimentation entérale** peut prendre la forme d'aliments liquides à haute teneur énergétique, pris par voie orale, ou de préparations lactées administrées au moyen d'une sonde nasogastrique. Ces aliments contiennent des quantités appropriées de protéines, de glucides (y compris du glucose), de lipides,

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

de vitamines et de minéraux. Différentes formules sont disponibles pour répondre aux besoins de différents patients. Différentes voies d'alimentation entérale sont utilisées, notamment l'alimentation nasogastrique (NG), l'alimentation nasojéjunale (NJ) et l'alimentation par gastrostomie percutanée endoscopique (GPE).

Si le tractus nasogastrique est obstrué ou si l'intestin est incapable de traiter correctement les aliments, une **alimentation parentérale** peut être nécessaire. Dans ce cas, l'intestin est contourné et les nutriments sont directement perfusés dans une grande veine centrale, généralement la sous-clavière ou la jugulaire. Les éléments nutritifs doivent être sous une forme dans laquelle ils peuvent être utilisés sans digestion, par exemple acides aminés purs, glucose et émulsion de triglycérides. Si l'alimentation parentérale est prolongée, il faudra également inclure des vitamines, des minéraux et des oligoéléments dans l'alimentation. Les aliments de ce type sont hypertoniques et doivent être accompagnés des quantités appropriées de liquide. De plus, il est essentiel de surveiller régulièrement le poids et l'hydratation du patient.

Résumé

Divers tests sont utilisés pour évaluer l'état nutritionnel, notamment les mesures de l'épaisseur des plis cutanés, du tour de bras, de la composition corporelle et du bilan azoté. L'outil universel de dépistage de la malnutrition (MUST) constitue un moyen normalisé de détecter et de surveiller la sur- et la sous-nutrition dans une grande variété de contextes.

Liste des termes et concepts clés

Qu'est-ce qui constitue un régime équilibré ?

- Une alimentation équilibrée est essentielle à la santé.
- Une alimentation équilibrée (mixte) contient des quantités adéquates de tous les nutriments essentiels.
- Les principaux produits alimentaires sont appelés macronutriments, car ils sont nécessaires en grande quantité pour l'organisme.
- Les macronutriments sont les glucides, les lipides et les protéines.
- Les glucides sont une source d'énergie importante.
- Les lipides (graisses) sont également une source d'énergie et sont des constituants importants des membranes cellulaires.
- Certains acides gras sont classés comme essentiels car ils ne peuvent pas être fabriqués par le corps.
- Les protéines alimentaires sont dégradées dans l'intestin en leurs acides aminés constitutifs qui sont absorbés et utilisés pour fabriquer des protéines structurelles, des enzymes, des hormones, etc.
- Huit acides aminés essentiels doivent être inclus dans le régime alimentaire.
- Les vitamines et les minéraux de l'alimentation sont appelés micronutriments. Ils sont essentiels à la santé.
- Les vitamines A, D, E et K sont solubles dans la graisse, tandis que la vitamine C et les vitamines du groupe B sont solubles dans l'eau.
- Les carences en vitamines sont associées à des symptômes caractéristiques, par exemple le rachitisme, la pellagre, le béribéri et le scorbut.
- Le calcium, le phosphore, le sodium, le potassium, le fer, l'iode et les oligoéléments sont nécessaires pour une bonne santé.

Contrôle de la prise alimentaire, prise alimentaire inappropriée et famine

- La faim et l'appétit sont des régulateurs importants de la consommation alimentaire. Les « centres » de la faim et de satiété sont situés dans l'hypothalamus.
- Un certain nombre d'hormones, comme la leptine et l'adiponectine, sont synthétisées par le tissu adipeux et peuvent contribuer au contrôle de l'appétit, de la satiété et du bilan énergétique.
- L'obésité, l'anorexie mentale et la boulimie sont des exemples d'abus de nourriture et entraînent toute une série de problèmes de santé.
- Les réponses métaboliques à une famine prolongée incluent un déplacement du métabolisme des cellules musculaires et hépatiques du glucose vers les acides gras. De cette manière, le glucose est conservé pour être utilisé par des tissus dépendants du glucose tels que le cerveau.
- En cas de famine prolongée, les corps cétoniques, produits par le foie, deviennent une source majeure de carburant pour le cerveau.

Bilan nutritionnel

- Divers tests anthropométriques et physiologiques peuvent être réalisés pour évaluer l'état nutritionnel. Ceux-ci incluent des mesures de l'IMC, de l'épaisseur des plis cutanés, du tour de bras, de la composition corporelle et du bilan azoté.
- L'outil universel de dépistage de la malnutrition (*Malnutrition Universal Screening Tool* [MUST]) fournit un moyen normalisé de détecter et de surveiller la sur- et la sous-nutrition dans une grande variété de contextes.
- Dans certaines circonstances, il est nécessaire de fournir une aide nutritionnelle.
- L'alimentation entérale (par l'intestin) peut être fournie par une sonde nasogastrique, une sonde nasojéjunale ou une gastrostomie percutanée endoscopique (GPE).
- Une nutrition parentérale est nécessaire lorsque l'intestin est incapable de remplir ses fonctions digestives normales. Ici, les nutriments sont perfusés directement dans le sang via une canule insérée dans une grosse veine.

Lectures recommandées

Bender, D.A., 2014. Introduction to nutrition and metabolism, 5th edn. CRC Press (Taylor and Francis Group), London.
Lecerf, J.-M., 2016. Nutrition préventive et thérapeutique. Elsevier Masson, Paris.
Mann, J.A., Truswell, S. (Eds.), 2012. Essentials of human nutrition. 4th edn. Oxford Medical Publications, Oxford.
Oullion-Simon, M., 2018. Le guide indispensable de la nutrition. Les références nutritionnelles. EDP Sciences, Paris.
Schlienger, J.-L., 2018. Nutrition clinique pratique. Chez l'adulte, l'enfant et la personne âgée, 3e éd. Elsevier Masson, Paris.

Articles de revue

Carreiro, A.L., Dhillon, J., Gordon, S., 2016. The macronutrients, appetite, and energy intake. Annual Review of Nutrition **36**, 73–103.
Mason, B.L., Wang, Q., Zigman, J.M., 2014. The central nervous system sites mediating the orexigenic actions of ghrelin. Annual Review of Physiology **76**, 519–533.
Rolls, E.T., 2016. Reward systems in the brain and nutrition. Annual Review of Nutrition **36**, 435–470.
Sutton, A.K., Myers Jr., M.G., Olson, D.P., 2016. The role of PVH circuits in leptin action and energy balance. Annual Review of Physiology **78**, 207–212.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 47

Bilan énergétique et contrôle du métabolisme

Sommaire

47.1 Introduction 795
47.2 Les réactions chimiques du corps produisent de la chaleur 795
47.3 Bilan énergétique 796
47.4 Quelle quantité de chaleur est libérée par le métabolisme ? 797
47.5 Le métabolisme de base et les facteurs qui l'influencent 800
47.6 Facteurs physiologiques qui influent sur le métabolisme 801
47.7 Actions des hormones sur le métabolisme énergétique 803

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les notions générales de métabolisme et de métabolisme de base
- La production de chaleur par des réactions cellulaires
- Le concept d'équivalent énergétique de l'oxygène pour les glucides, les lipides et les protéines
- La relation entre la consommation d'oxygène et la production de dioxyde de carbone – le quotient respiratoire
- Les besoins en énergie de différentes tâches
- Les actions des hormones circulantes sur le métabolisme

47.1 Introduction

Les chapitres précédents ont traité de l'ingestion des aliments, de leur digestion en éléments nutritifs simples et de leur absorption dans le sang avant leur participation dans les réactions chimiques de l'organisme. Ce chapitre traite des concepts généraux de bilan énergétique et de métabolisme et des divers facteurs qui les influencent.

47.2 Les réactions chimiques du corps produisent de la chaleur

On peut mesurer l'ampleur des réactions chimiques du corps en considérant le fait qu'un être humain utilise environ 360 litres d'oxygène par jour pour « brûler » plusieurs centaines de grammes de glucides et de graisses et générer environ 7 500 kJ de chaleur. Cela équivaut à peu près à une puissance calorifique constante de 90 watts (1 watt = 1 joule.s^{-1}). Les processus chimiques responsables de la génération de cette chaleur constituent le métabolisme du corps, qui peut être divisé en deux catégories, anabolique et catabolique. Le métabolisme anabolique ou **anabolisme** implique la synthèse de molécules complexes à partir de molécules plus simples, telles que la synthèse de protéines à partir d'acides aminés. Le métabolisme catabolique ou **catabolisme** implique la dégradation de molécules volumineuses et complexes en molécules plus petites et plus simples, souvent pour libérer de l'énergie destinée aux fonctions cellulaires. Le métabolisme oxydatif du glucose en dioxyde de carbone et en eau est un exemple typique.

Dans les cellules, les réactions anaboliques et cataboliques se déroulent côte à côte. Les composants structurels de la cellule sont continuellement dégradés et remplacés. Une partie de l'énergie libérée par les processus cataboliques est exploitée pour piloter les processus anaboliques de la cellule nécessitant de l'énergie et des activités cellulaires importantes telles que la contraction musculaire, les pompes à ions membranaires et les processus de sécrétion. Le reste est « perdu » en chaleur. Cette chaleur est toutefois d'une importance vitale pour le maintien et la régulation de la température corporelle (voir chapitre 42).

L'ATP joue un rôle crucial dans tous ces processus. Elle est fabriquée en grande quantité dans les mitochondries au cours du métabolisme oxydatif du glucose, des lipides et des protéines, comme décrit au chapitre 4. Elle a pour fonction de transférer, sous forme de liaisons phosphate, l'énergie libérée par le catabolisme aux réactions anaboliques des cellules ou pour fournir de l'énergie aux processus actifs mis en œuvre par les cellules, comme illustré à la figure 47.1. Des exemples du rôle crucial de l'ATP dans le transport actif et dans la contraction du muscle squelettique sont donnés aux chapitres 5 et 8 respectivement.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

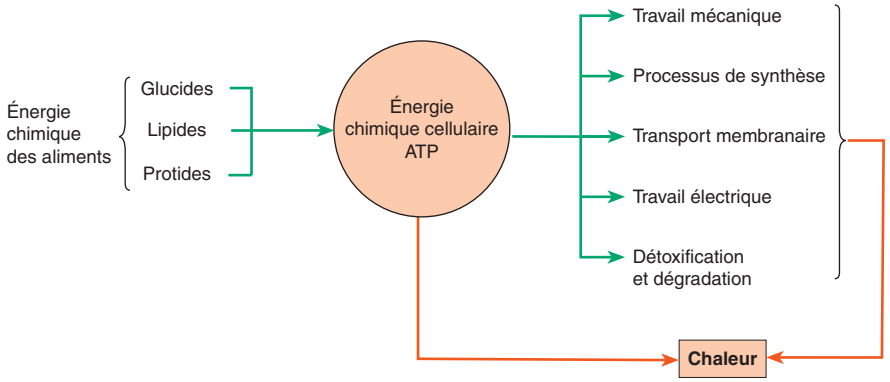


Figure 47.1 Aperçu de la transformation biologique de diverses formes d'énergie.

Pratiquement tout le travail effectué par l'organisme finit par devenir de la chaleur. Cela est particulièrement évident pendant l'exercice, où la production de chaleur augmente avec la quantité de travail effectué. Seul le travail effectué à l'extérieur du corps, comme celui de soulever un objet lourd, n'est pas directement converti en chaleur. Pour prendre un autre exemple, le cœur effectue un travail mécanique en pompant du sang contre les pressions de l'aorte et de l'artère pulmonaire. Cependant, l'énergie cinétique transmise au sang est convertie en chaleur afin de surmonter les frictions lors de son passage dans le système circulatoire. Même dans les réactions anaboliques, telles que la synthèse des protéines, l'énergie chimique stockée dans une protéine est perdue sous forme de chaleur lorsque cette protéine est finalement dégradée.

Résumé

Les réactions chimiques du corps constituent son métabolisme. Les processus métaboliques dans lesquels les grosses molécules sont synthétisées à partir de plus petites constituent l'anabolisme. Celles dans lesquelles les grosses molécules sont dégradées en molécules plus simples constituent le catabolisme. Le catabolisme fournit de l'énergie sous forme d'ATP et s'accompagne de la génération de chaleur.

47.3 Bilan énergétique

L'unité d'énergie utilisée dans l'étude du métabolisme énergétique est le kilojoule (kJ). Le joule est défini comme la quantité de travail effectuée lorsqu'une force d'un newton se déplace sur une distance d'un mètre dans la direction de la force. La vitesse à laquelle le travail est effectué (puissance) est mesurée en watts, où 1 watt équivaut à un joule de travail par seconde. Dans la littérature antérieure, l'unité d'énergie était exprimée en kilocalories (ou calories). En termes de chaleur, une kilocalorie est la quantité de chaleur nécessaire pour augmenter la température de 1 kg d'eau de 1 °C. Une kilocalorie équivaut à 1 000 calories ou 4 187 joules (4,187 kJ).

Selon la première loi de la thermodynamique, l'énergie ne peut être ni créée ni détruite. Appliqué au corps humain, cela signifie que la quantité totale d'énergie absorbée par le corps doit être égale à l'énergie produite par le corps. Ainsi :

$$\text{Apport énergétique} = \text{dépense énergétique}$$

Cela peut être exprimé de la façon suivante :

$$\begin{aligned}\text{Énergie chimique des aliments} = {} & \text{Énergie sous forme de chaleur} + \\ & \text{Énergie sous forme de travail} + \\ & \text{Énergie chimique stockée}\end{aligned} \quad [1]$$

Lorsque la quantité d'énergie ingérée dans les aliments suffit à équilibrer la quantité d'énergie produite sous forme de chaleur et de travail, l'énergie chimique du corps reste constante. En réalité, c'est rarement le cas. Le plus souvent, il existe un léger déséquilibre tel que l'énergie est soit stockée dans le corps, soit consommée par le catabolisme des glucides, des graisses et, à plus long terme, des protéines. Même au cours d'une journée, il y a de petites fluctuations dans les réserves d'énergie chimique d'un individu normal. La nuit, les réserves de glycogène du foie sont consommées lentement et elles sont restaurées après le premier repas du lendemain. Au cours de la croissance, la masse corporelle augmente considérablement en raison de la synthèse de nouvelles protéines. À la fin de la vie, lorsque l'activité diminue, il y a une tendance à un apport excessif de nourriture qui se traduit par un dépôt de graisse.

Pour étudier le bilan énergétique d'une personne dans les conditions habituelles de la vie, il faudrait mesurer trois des variables de l'équation [1] ci-dessus pour pouvoir calculer la quatrième. Cela peut être fait dans un calorimètre corps entier, qui mesure la production de chaleur totale d'un sujet. Cette technique n'est pas pratique pour l'évaluation clinique des patients, mais la mesure du bilan énergétique peut être simplifiée en éliminant certaines des variables de l'équation [1]. En effectuant des mesures sur un individu en état de métabolisme post-absorption (8 à 12 heures après un repas – voir chapitre 24), l'apport d'énergie chimique provenant des aliments peut être considéré comme nul. Si la personne

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

est au repos complet, la production d'énergie sous forme de travail externe peut également être négligée. Dans ces conditions, toute l'énergie chimique dérivée du pool métabolique est utilisée pour maintenir les fonctions vitales de l'organisme et est finalement convertie en chaleur. L'équation [1] se simplifie en :

Perte d'énergie chimique stockée = Énergie sous forme de chaleur [2]

Le taux avec quel l'énergie chimique est dépensée par le corps est appelé le **taux métabolique** ou tout simplement le **métabolisme**. Comme le montre l'équation [2], la vitesse à laquelle le corps produit de la chaleur est égale à la vitesse à laquelle l'énergie chimique est dépensée. Par conséquent, la production de chaleur est une mesure directe du métabolisme.

Bien que le métabolisme varie avec l'activité, dans les conditions de repos décrites ci-dessus, le taux de production de chaleur est censé représenter le **métabolisme de base** (MB), défini comme le besoin en énergie du corps à jeun pendant le repos complet (généralement assis), dans un environnement de neutralité thermique (environ 20 °C). Il est généralement mesuré tôt le matin, après un jeûne nocturne. Le MB est un indice du métabolisme dans des conditions standardisées. Il ne représente pas le métabolisme minimal, qui est généralement atteint pendant le sommeil profond. Étant donné que le métabolisme de base varie avec la taille, il est habituel de l'associer à la surface corporelle ou à la masse maigre. Des valeurs anormales de MB résultent souvent de perturbations hormonales, dont certaines seront abordées au paragraphe 47.5.

Résumé

L'énergie est mesurée en kilojoules (kJ) ou en kilocalories (calories) (où 1 kilocalorie équivaut à 1 000 calories ou 4 187 joules). Le taux auquel l'énergie chimique est dépensée par le corps s'appelle le métabolisme. Le métabolisme de base (MB) est mesuré dans un environnement de neutralité thermique, à la suite d'un jeûne nocturne dans des conditions de repos complet.

47.4 Quelle quantité de chaleur est libérée par le métabolisme ?

La réponse à cette question dépend de la nature et des proportions des aliments métabolisés. Si des quantités connues de lipides, de glucides ou de protéines purs sont brûlées dans un calorimètre avec 1 litre d'oxygène, différentes quantités d'énergie calorifique sont alors libérées à partir de chaque aliment. Les glucides purs, par exemple, libéreront 20,93 kJ (5 kcal) d'énergie par litre d'oxygène, tandis que les lipides purs libéreront 19,68 kJ (4,7 kcal) par litre d'oxygène et les protéines libéreront environ 18,84 kJ (4,5 kcal) par litre d'oxygène. Ces valeurs représentent l'**équivalent énergétique de l'oxygène** pour l'oxydation complète des glucides, des lipides et des protéines.

Une autre façon de considérer la valeur énergétique de différents aliments consiste à déterminer la quantité d'énergie libérée par l'oxydation complète d'une quantité standard. Ainsi, l'oxydation complète de 1 g de glucides ou de protéines libère 17,16 kJ (4,1 kcal), tandis que 1 g de lipides libère 38,94 kJ (9,3 kcal). Le métabolisme du corps peut être considéré de la même manière, car les glucides, les lipides et les protéines libèrent de l'énergie lorsqu'ils réagissent avec l'oxygène. L'énergie fournie par certains produits alimentaires courants est répertoriée dans le tableau 47.1.

Mesure de la consommation d'oxygène

Pour mesurer le métabolisme d'un individu, il est nécessaire de connaître ou de calculer deux valeurs :

1. le taux auquel la personne consomme de l'oxygène – sa consommation d'oxygène (normalement exprimée en litres.minute^{-1}) ;
2. l'équivalent énergétique de l'oxygène pour l'aliment métabolisé (exprimé en kJ par litre d'oxygène).

En multipliant ces deux valeurs par 60 (le nombre de minutes dans une heure), on obtient une valeur correspondant au métabolisme de cet individu, exprimé en kJ.h^{-1}. Alternativement, si les valeurs sont divisées par 60, le nombre de secondes dans une minute, la consommation d'énergie de la personne peut être exprimée en kW (kJ.s^{-1}). Un moyen relativement simple de mesurer la consommation d'oxygène d'un individu consiste à utiliser un spiromètre (voir chapitre 33). La cloche du spiromètre est remplie d'oxygène que le sujet inspire. L'air expiré est renvoyé dans la cloche à travers un récipient de chaux sodée, qui en élimine tout le dioxyde de carbone. Au fur et à mesure que le sujet consomme de l'oxygène, les cycles respiratoires successifs sont enregistrés et le volume de l'oxygène dans la cloche (représenté par la hauteur de la cloche) diminue progressivement (figure 47.2). Le spiromètre est calibré en termes de volume par unité de diminution de hauteur de la cloche. La différence entre la hauteur de la cloche au début et à la fin de la période expérimentale est donc une mesure du volume d'oxygène consommé pendant cette période (figure 47.3). Les méthodes modernes reposent sur la mesure du débit d'air inspiré et expiré et la différence de concentration en oxygène et en dioxyde de carbone entre l'air inspiré et l'air expiré. Comme cela peut être mesuré pour chaque respiration, il est possible d'obtenir des mesures en continu du travail d'un sujet lorsqu'il effectue diverses tâches.

Équivalent énergétique de l'oxygène

Comme expliqué ci-dessus, l'équivalent énergétique de l'oxygène varie en fonction des quantités relatives de protéines, de lipides et de glucides utilisées au moment de la détermination du métabolisme. Ces quantités ne peuvent pas être mesurées directement. L'équivalent énergétique de l'oxygène doit donc être calculé indirectement à partir du quotient respiratoire (QR). Le QR est le

Tableau 47.1 Valeurs caloriques de certains aliments courants (pour 100 g de produits frais, sauf indication contraire)

Aliment	kcal	kJ
Fruit		
Banane	85	356
Date (sèche)	274	1 147
Figue (sèche)	65	272
Fraise	37	155
Orange	49	205
Pomme	58	242
Raisin	67	280
Légumes		
Brocoli	32	133
Carottes	40	137
Céleri	17	71
Champignons	22	92
Choux	25	105
Choux-fleurs	27	113
Concombre	13	54
Haricots (verts)	32	133
Laitue	14	59
Pois	84	352
Pommes de terre	76	318
Tomates	22	92
Céréales, etc.		
Orge	347	1 148
Pain (blanc)	270	1 130
Pain (complet)	241	1 009
Pâtes (sèches)	376	1 574
Riz (complet)	360	1 507
Huiles végétales		
Huile d'olive	883	3 696
Huile de tournesol	883	3 696

Aliment	kcal	kJ
Viande		
Agneau (cuisse)	239	1 000
Bacon (lard)	353	1 473
Bœuf (maigre)	164	686
Canard	326	1 365
Dinde	218	912
Jambon (fumé)	345	1 444
Porc (maigre)	168	703
Poulet	197	824
Venaison	124	519
Poisson et coquillages		
Crabe	100	418
Crevette	97	406
Flétan	126	527
Hareng	243	1 017
Maquereau	192	800
Morue	78	326
Palourde	70	292
Pétoncle	79	331
Saumon	208	871
Thon	290	1 214
Truite	100	418
Produits laitiers, etc.		
Beurre	716	2 997
Crème (double)	288	1 205
Fromage (doux)	287	1 200
Fromage (dur)	398	1 666
Lait (entier)	64	268
Margarine	720	3 013
Œufs	162	678
Yogourt	71	297

Note : Les valeurs indiquées sont approximatives. La valeur calorique des fruits dépend de leur maturité (c'est-à-dire de la quantité de sucre qu'ils contiennent) et celle des produits carnés dépend de leur teneur en matière grasse.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

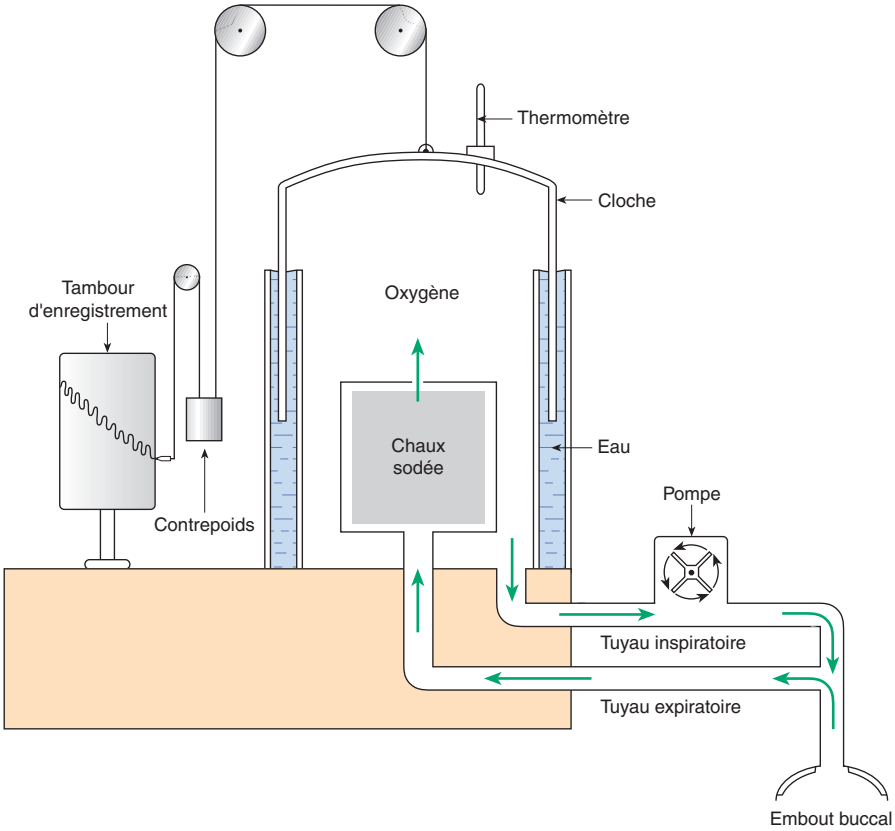


Figure 47.2 Spiromètre adapté à la mesure de la consommation d'oxygène.

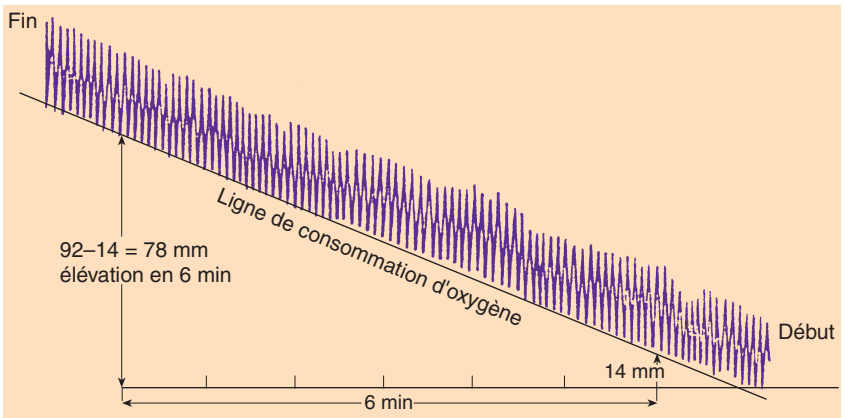


Figure 47.3 Mesure de la consommation d'oxygène. L'enregistrement se lit de droite à gauche et peut être obtenu à l'aide d'appareils du type de celui illustré dans la figure 47.2. Chaque chute d'un millimètre de la cloche du spiromètre (et la montée correspondante de l'enregistrement expérimental) représente un volume connu d'oxygène utilisé. La pente du tracé peut ensuite être utilisée pour calculer la consommation d'oxygène. (Adapté de la fig. III.81 de C.A. Keele, E. Neil et N. Joels (1992) *Samson Wright's applied physiology*, 13th ed., Oxford University Press, Oxford.)

rapport entre le volume de dioxyde de carbone éliminé par les poumons et le volume d'oxygène absorbé par les poumons en une minute :

$$QR = \frac{\text{volume de } CO_2 \text{ produit par minute}}{\text{volume d'oxygène consommé par minute}} \quad [3]$$

Le QR dépend de la nature des aliments utilisés par le métabolisme. Si l'on oxyde des glucides purs, on obtient un QR de 1,0, tandis que l'oxydation spécifique des lipides donne un QR de 0,7 et celle des protéines un QR d'environ 0,8. En réalité, le corps utilise un mélange variable des trois carburants métaboliques (bien que les protéines soient généralement une source d'énergie mineure). Le QR sera alors une valeur moyenne pondérée proche du combustible principal. Le QR d'un sujet soumis à un régime alimentaire mixte ordinaire sera d'environ 0,85, tandis que celui d'un sujet à jeun est d'environ 0,82, car une plus grande quantité de graisse (ou même de protéines) est métabolisée.

Une fois que la valeur du QR pour le sujet étudié a été obtenue, il est possible de la relier à l'équivalent énergétique de l'oxygène en utilisant des valeurs standard (figure 47.4). Le taux métabolique peut ensuite être calculé en multipliant la consommation d'oxygène par l'équivalent énergétique de l'oxygène obtenu à partir des tableaux de valeurs standard. Cette méthode indirecte simple est sujette à un certain nombre d'hypothèses et d'imprécisions, mais elle peut donner des informations sur la quantité totale de chaleur générée par le corps. Ces informations peuvent être très utiles pour aider au diagnostic de maladies telles que les troubles thyroïdiens (voir chapitre 22).

Bien que le QR soit un indice utile du type de carburant que le corps oxyde à un moment donné, il n'est pas fiable lors des changements de l'état acidobasique d'un individu. Lors d'un exercice intense, en particulier, l'augmentation du lactate dans le sang (et la baisse du pH artériel qui en résulte) favorise la formation d'acide carbonique à partir du bicarbonate du plasma, ce qui entraîne une perte de dioxyde de carbone supérieure à celle produite par le métabolisme. Dans ces conditions, la valeur du QR peut dépasser l'unité. Lors de la récupération qui suit une période d'exercice, une grande partie du lactate produit est synthétisée en glucose et en glycogène et le pH sanguin augmente. Pendant cette phase, le QR peut être inférieur à la normale car du bicarbonate est reformé.

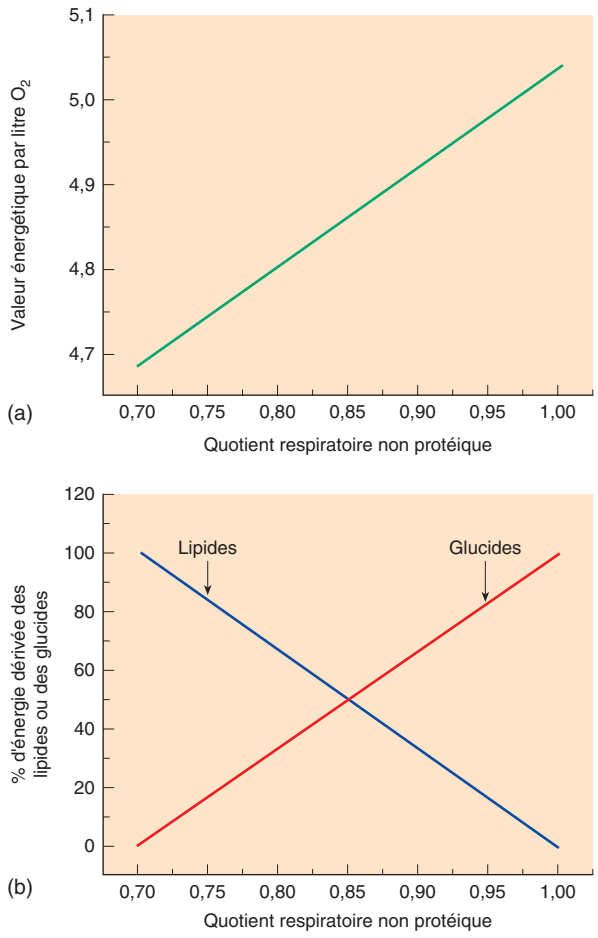


Figure 47.4 Relation entre le quotient respiratoire non protéique et l'équivalent énergétique de l'oxygène (a) et la proportion d'énergie tirée des glucides et des lipides (b). (À partir des données de G. Lusk (1924) *J Biol Chem* 59, 41–2.s)

Résumé

Le corps métabolise des quantités variables de graisses, de glucides et parfois de protéines pour produire de l'énergie. Différentes quantités d'énergie thermique sont libérées de chaque aliment. La quantité d'énergie libérée par litre d'oxygène consommé est appelée équivalent énergétique de l'oxygène. Le volume de dioxyde de carbone produit chaque minute divisé par le volume d'oxygène consommé au cours de la même période est appelé quotient respiratoire (QR) et varie en fonction du type d'aliment métabolisé. Le métabolisme peut être calculé à partir de la consommation d'oxygène et du QR.

47.5 Le métabolisme de base et les facteurs qui l'influencent

Chez les adultes, le métabolisme de base (MB) représente une dépense quotidienne moyenne de 84 à 105 kJ (20 à 25 kcal) par kg de poids corporel. Cela nécessite la consommation de 200 à 250 ml d'oxygène par minute. Environ 20 % du métabolisme de base est représenté par le système nerveux central, 25 % par le foie, 20 à 30 % par la masse musculaire squelettique et environ 16 % par le cœur et les reins.

Le MB dépend de nombreux facteurs. Sur la base de preuves obtenues auprès de jumeaux identiques et de familles, il semblerait que le MB soit déterminé au moins en partie par des facteurs génétiques. Il est également affecté par un certain nombre de variables physiologiques, notamment le poids corporel, la surface corporelle, la masse maigre, l'âge et le sexe de l'individu. Bien qu'il n'existe pas de relation simple et directe entre le métabolisme de base et la taille, il est de coutume de lier le métabolisme à la surface corporelle (kJ ou kcal par mètre carré et par heure), car la chaleur produite est proportionnelle à la surface. Étant donné que les muscles ont un

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

métabolisme beaucoup plus élevé que les tissus adipeux, le métabolisme de base est également lié à la masse maigre. La surface d'un individu peut être obtenue à partir d'un nomogramme standard ou calculée à l'aide de la formule empirique suivante :

$$\log_{10}\left[\text{surface corporelle en cm}^2\right] = 0{,}425 \times \log_{10}[\text{poids en kg}] + 0{,}725 \times \log_{10}[\text{taille en cm}] + 1{,}8564$$

Pour un homme de 70 kg qui mesure 1,8 m, le logarithme de leur surface en cm sera :

$$(0{,},425 \times 1{,},84) + (0{,},725 \times 3{,},255) + 1{,}856 = 4{,}2755$$

En prenant le logarithme inverse de 4,2755, la surface est donc de 18 856 cm^2 ou 1,88 m^2.

Toute comparaison du MB de différents individus doit prendre en compte les facteurs susceptibles de le modifier. À la suite de nombreuses mesures du MB chez un large éventail de sujets, il est maintenant possible de disposer de tableaux donnant la plage normale attendue des valeurs de MB pour des personnes de tailles, âges et sexes différents. Ces informations sont précieuses dans les situations cliniques où il est nécessaire de déterminer si le MB d'un patient se situe en dehors de la plage normale et de combien. Le MB augmente lors de la fièvre et est affecté par les changements des concentrations d'hormones thyroïdiennes circulantes.

La figure 47.5 montre les effets de l'âge sur le métabolisme normal des hommes et des femmes. Le MB des femmes est inférieur de 6 à 10 % à celui des hommes de taille et d'âge comparables. Cependant, pendant la grossesse, l'activité métabolique supplémentaire du fœtus entraîne une augmentation significative du MB. Pour les hommes adultes âgés de 20 à 60 ans, le MB normal est compris entre 142 et 168 $kJ.m^{-2}.h^{-1}$ (34–40 $kcal.m^{-2}.h^{-1}$). Pour les femmes non enceintes, la plage est comprise entre 134 et 147 $kJ.m^{-2}.h^{-1}$ (32–35 $kcal.m^{-2}.h^{-1}$).

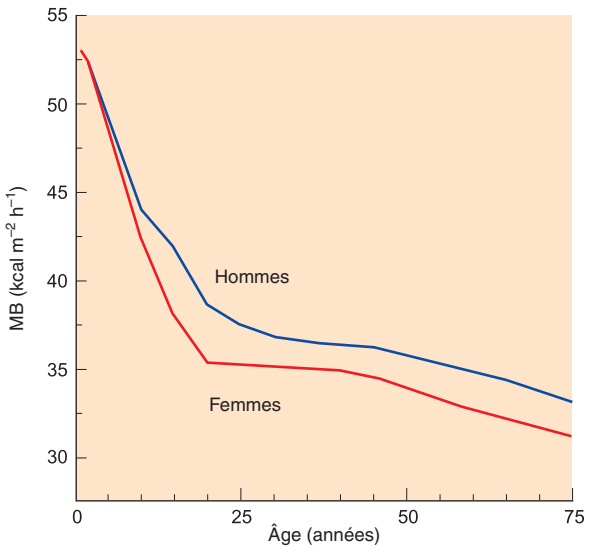


Figure 47.5 Modifications moyennes du métabolisme de base (MB) liées à l'âge chez les hommes et les femmes, corrigées en fonction de la taille. (À partir des données de W.M. Boothby, J. Berkson, H.L. Dunn (1936) *Am J Physiol* 116, 468–84.)

Le métabolisme d'un jeune enfant, par rapport à sa taille, est presque le double de celui d'une personne âgée. Le MB élevé de l'enfance résulte du rythme élevé des réactions cellulaires, de la synthèse rapide de matériaux cellulaires et de la croissance, qui nécessitent tous une quantité d'énergie modérée. Une partie de la diminution du MB observée chez les personnes âgées est due à la diminution de la masse maigre avec l'âge. Le pourcentage du poids corporel total représenté par la graisse fait plus que doubler chez les hommes entre 20 et 55 ans.

47.6 Facteurs physiologiques qui influent sur le métabolisme

Le **taux métabolique** (**métabolisme**) est la vitesse à laquelle l'énergie chimique est dépensée par le corps. Il varie de minute en minute en fonction de la nature des activités entreprises par un individu. Il est important de faire la distinction entre le taux métabolique et le métabolisme de base (MB), qui fait référence à l'activité métabolique d'un sujet dans les conditions normales de jeûne et de repos complet. Le MB constitue un moyen cohérent de comparer le métabolisme de différents sujets, ce qui est particulièrement utile dans les situations pathologiques. Cependant, il y a très peu de moments de la vie quotidienne où le métabolisme du corps se déroule aussi lentement – toute activité qui modifie l'activité chimique des cellules modifie le taux métabolique. Certains des facteurs physiologiques qui modifient ce taux métabolique sont abordés ci-dessous.

Les besoins énergétiques de différentes tâches et de différentes professions ont fait l'objet d'une étude approfondie. Le tableau 47.2 en présente quelques exemples. Les personnes impliquées dans un travail sédentaire ont un besoin énergétique modeste – environ 8,25 MJ (environ 2 000 kcal) par jour –, tandis que les travailleurs manuels dans les industries lourdes telles que l'industrie minière peuvent avoir un besoin énergétique 3 fois supérieur. Un calcul typique de la dépense énergétique quotidienne est présenté dans l'encadré 47.1.

Exercice

Tout degré d'exercice, depuis la simple réalisation des activités quotidiennes normales de la vie telles que marcher, manger et s'habiller jusqu'à l'exercice intensif impliqué dans le travail manuel entraîne une augmentation du métabolisme. Marcher lentement (4,2 $km.h^{-1}$) consomme environ 3 fois plus de kilojoules par heure que dormir allongé sur le lit, tandis que l'exercice musculaire maximal peut, en de courtes rafales, augmenter le métabolisme d'environ 20 fois. Le tableau 47.3 montre quelques exemples des besoins en énergie de formes particulières d'activité physique.

Ingestion de nourriture

Après avoir mangé un repas riche en protéines, la production de chaleur par le corps augmente, donc le métabolisme. Une partie de cette augmentation peut être due aux processus cellulaires impliqués dans la digestion et le stockage des aliments, mais elle résulterait principalement des effets spécifiques

exercés par certains acides aminés dérivés des protéines contenues dans le repas. Cela s'appelle l'**action dynamique spécifique des protéines**. La production de chaleur augmente également suite à l'ingestion d'un repas riche en glucides ou en graisses, mais dans une moindre mesure. On pense que le foie est le principal site de production de cette chaleur supplémentaire en raison de son importance dans le métabolisme intermédiaire des aliments absorbés (voir les chapitres 24 et 45).

Tableau 47.2 Coût énergétique de diverses activités professionnelles

Activité	Coût énergétique ($kJ.min^{-1}$)
Travail du bureau	5,7
Repassage	6
Laver la vaisselle	6,3
Faire la cuisine	6,7
Travail en laboratoire	7,4
Travail sur une chaîne de montage	12,3
Nettoyer des fenêtres	12,4
Laver du linge	12,8
Conduire un poids lourd	14,2
Balayer	14,6
Nettoyer et sécher	19,8
Monter des marches (72 marches/min)	20,1
Faire le lit	20,4
Labourer	21,0
Jardiner	22,5
Scier ou élaguer des arbres	25,0
Travail dans une mine (excluant le repos)	29,7
Taille de pierres	30,9

Fièvre

Quelle qu'en soit sa cause, la fièvre provoque une augmentation du métabolisme. Pour chaque augmentation de la température corporelle d'un demi-degré Celsius, le MB augmente d'environ 7 %. Ainsi, le métabolisme d'une personne ayant une fièvre à 39 °C sera

Tableau 47.3 Consommation d'énergie approximative d'un homme adulte pratiquant diverses activités physiques

Activité	Énergie consommée*	
	Watts	$kJ.min^{-1}$
Sommeil	77	4,6
Assis	105	6,3
Debout	174	10,5
Marche lente (3,2 km/h)	195	11,7
Se laver, s'habiller, etc.	230	13,4
Ménage (nettoyage, repassage, etc.)	250	15,1
Marche soutenue (6,4 km/h)	363	21,8
Jardinage	400	23,9
Cyclisme (16 km/h)	433	26,0
Travail dans la mine/port de charges	500	30,1
Course à pied (10 km/h)	712	42,7
Course à pied (14 km/h)	963	57,8
Natation (crawl rapide)	872	52,3

* 1 watt = 1 joule.s^{-1}.

1 2 3 Encadré 47.1 Calcul du bilan énergétique quotidien

Un homme travaille environ 8 heures par jour, avec une consommation moyenne d'énergie de 700 $kJ.h^{-1}$. Il passe encore 8 heures à dormir ou couché (276 $kJ.h^{-1}$). Il va et vient du travail à un rythme soutenu (1250 $kJ.h^{-1}$), ce qui prend 30 minutes par jour. Pendant le temps qu'il lui reste, il passe 7 heures assis à satisfaire ses besoins personnels (s'habiller, manger, etc.) avec une consommation d'énergie moyenne de 376 $kJ.h^{-1}$et s'entraîne en faisant du jogging pendant 30 minutes chaque soir, avec une consommation énergétique moyenne de 3000 $kJ.h^{-1}$. Son besoin énergétique journalier total peut être calculé comme suit.

Activité	Temps passé (heures)	Consommation énergétique ($kJ.h^{-1}$)	Besoins énergétiques totaux (kJ)
Sommeil et couché	8	276	2208
Assis, etc.	7	376	2632
Marche	0,5	1250	625
Jogging	0,5	3000	1500
Travail	8	700	5600
Total	24	–	12565

Sa consommation totale d'énergie est de 12,56 MJ (3000 kcal) par jour, ce que son régime alimentaire doit satisfaire. Pour une nutrition optimale, environ 60 % de la valeur énergétique des aliments doivent être sous forme de glucides, 30 % sous forme de lipides et le reste sous forme de protéines. Étant donné que chaque gramme de glucide ou de protéine produit environ 17 kJ d'énergie et que chaque g de lipide donne environ 39 kJ, l'apport alimentaire recommandé devrait être le suivant :

Glucides (12560 × 0,6) ÷ 17 = 443 g
Lipides (12560 × 0,3) ÷ 9,3 = 97 g
Protéines (12560 × 0,1) ÷ 4,1 = 74 g

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

près d'un tiers supérieur à la normale. Cela s'explique en grande partie par le fait que toutes les réactions chimiques, y compris celles qui ont lieu dans les cellules, se déroulent plus rapidement lorsque la température augmente. De plus, la fièvre est également associée à des modifications de la composition du sang et à une production accrue de globules blancs (voir chapitre 42).

Jeûne et malnutrition

Les besoins énergétiques de base d'un homme d'une surface de 1,8 m^2 sont d'environ 7 à 7,5 MJ par jour (1 700 à 1 800 kilocalories par jour). Comme déjà mentionné, différentes activités physiques nécessitent des dépenses d'énergie supplémentaires (voir tableau 47.2). Les besoins énergétiques quotidiens sont normalement satisfaits par un apport alimentaire approprié. Cependant, lorsque les aliments consommés sont minimes, voire nuls, les tissus constitutifs du corps sont utilisés pour la production d'énergie. Les réserves de glycogène hépatique sont consommées en premier, suivies de la mobilisation des graisses stockées et de la conversion des acides aminés en glucose (voir chapitre 46). Plus tard, les protéines tissulaires sont dégradées pour fournir les acides aminés nécessaires à la production de glucose et de créatine destinée à l'activité des muscles squelettiques. Une personne à jeun est considérée comme étant dans un état de catabolisme, dans lequel les réserves de graisse, de glucides et de protéines du corps vont toutes diminuer. La famine prolongée diminue le métabolisme de base jusqu'à 20 à 30 %, la disponibilité des réserves de nourriture nécessaire diminuant. Cette diminution du MB sert à limiter l'épuisement des ressources disponibles.

Sommeil

Il existe de légères variations du métabolisme au cours des différents stades du sommeil. Globalement, la baisse du métabolisme est comprise entre 10 et 15 % pendant le sommeil, du fait d'une diminution du tonus musculaire et d'une baisse de l'activité du système nerveux sympathique.

Résumé

Le métabolisme de base (MB) est en partie déterminé par des facteurs génétiques et varie avec l'âge, le sexe et la taille de chaque individu. Le métabolisme est augmenté par toute forme d'exercice, l'ingestion de nourriture et la fièvre. Il est réduit en cas de malnutrition et pendant le sommeil.

47.7 Actions des hormones sur le métabolisme énergétique

Diverses hormones sont capables de modifier le métabolisme en modifiant la manière dont les lipides, les glucides et les protéines sont utilisés par les cellules et les tissus du corps. Les principales hormones de cette catégorie sont les catécholamines (de la médullosurrénale et du système nerveux sympathique), les hormones thyroïdiennes et l'hormone de croissance. Les stéroïdes sexuels masculins et féminins exercent également un léger effet sur le métabolisme. Des détails complets sur les actions de toutes ces hormones sont donnés dans les chapitres appropriés de ce livre (en particulier les chapitres 21 à 24 et 48), de sorte que seule une brève description en est donnée ici.

L'adrénaline et la noradrénaline stimulent le métabolisme de pratiquement tous les tissus du corps. Leur principal effet est d'accroître le taux de glycogénolyse au sein des cellules. On pense que la stimulation sympathique maximale augmente le métabolisme de 25 à 100 %.

Les hormones thyroïdiennes exercent un effet puissant sur le métabolisme. La perte d'activité thyroïdienne donne lieu à un état appelé myxœdème (voir chapitre 22), dans lequel le métabolisme peut chuter de moitié par rapport à sa valeur normale. À l'inverse, chez les individus hyperthyroïdiens, le métabolisme augmente. En raison de ces effets, l'hypothyroïdie réduit la tolérance au froid, alors que la sécrétion accrue d'hormones thyroïdiennes provoque souvent une sensation de chaleur. Les hormones thyroïdiennes augmentent le métabolisme car elles stimulent bon nombre des réactions chimiques qui se produisent dans les cellules.

L'hormone de croissance et les stéroïdes sexuels masculins et féminins influent peu sur le métabolisme, mais ils ont tous un léger effet stimulant. Les stéroïdes sexuels masculins sont plus puissants que les hormones féminines à cet égard et contribuent probablement au MB plus élevé observé chez les hommes.

Résumé

Les catécholamines et les hormones thyroïdiennes sont de puissants stimulateurs du métabolisme, tandis que l'hormone de croissance et les stéroïdes sexuels n'exercent qu'un léger effet stimulant.

Liste des termes et concepts clés

Métabolisme énergétique et mesure du métabolisme

- Les processus chimiques du corps constituent son métabolisme.
- Le métabolisme dégage de la chaleur et fournit de l'énergie sous forme d'ATP.
- L'énergie est mesurée en kilojoules (kJ) ou en kilocalories (calories) (où 1 kilocalorie correspond à 1 000 calories ou 4 187 joules).
- Le taux auquel l'énergie chimique est dépensée par le corps s'appelle le taux métabolique ou métabolisme.

- Le corps métabolise des quantités variables de graisses, de glucides et parfois de protéines pour produire de l'énergie.
- Différentes quantités d'énergie thermique sont libérées de chaque aliment.
- La quantité d'énergie libérée par litre d'oxygène consommé est appelée équivalent énergétique de l'oxygène.
- Le quotient respiratoire (QR) est égal au volume de dioxyde de carbone produit chaque minute divisé par l'oxygène consommé chaque minute.
- Le QR varie selon le type d'aliment métabolisé.
- Le métabolisme peut être calculé à partir de la consommation d'oxygène et du QR.

Métabolisme de base

- Le métabolisme de base (MB) est mesuré après un jeûne nocturne dans des conditions de repos complet.
- Le MB est en partie déterminé par des facteurs génétiques, mais varie également avec l'âge, le sexe et la taille de l'individu.

Facteurs influençant le métabolisme

- Le métabolisme est augmenté par toute forme d'exercice, par l'ingestion de nourriture et par la fièvre.
- Le métabolisme est réduit en cas de malnutrition et pendant le sommeil.
- Diverses hormones peuvent modifier le métabolisme.
- Les catécholamines et les hormones thyroïdiennes sont de puissants stimulateurs du métabolisme, tandis que l'hormone de croissance et les stéroïdes sexuels n'exercent qu'un léger effet stimulant.

Lectures recommandées

Astrand, P.O., Rodahl, K., Dahl, H.A., Stromme, S., 2003. Textbook of work physiology, Physiological bases of exercise, 4th edn. Human Kinetics, Champaign, IL.

Lacour, B., Belon, J.-P., 2016. Physiologie humaine. Elsevier Masson, Paris.

Monod, H., Flandrois, R., Vandewalle, H., 2007. Physiologie du sport. Bases physiologiques des activités physiques et sportives. Elsevier Masson, Paris.

Articles de revue

Carreiro, A.L., Dhillon, J., Gordon, S., 2016. The macronutrients, appetite, and energy intake. Annual Review of Nutrition **36**, 73–103.

Lane, M.D., 2005. Monitoring energy balance : Metabolites of fatty acid synthesis as hypothalamic sensors. Annual Review of Biochemistry **74**, 515–534.

Lefebvre, P., Cariou, B., Lien, F., Kuipers, F., Staels, B., 2008. Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. Physiological Review **89**, 147–191.

Sutton, A.K., Myers Jr., M.G., Olson, D.P., 2016. The role of PVH circuits in leptin action and energy balance. Annual Review of Physiology **78**, 207. 2.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- les œstrogènes semblent également avoir des effets profonds sur l'humeur et le comportement, mais les mécanismes sous-jacents ne sont pas clairs ;
- les œstrogènes provoquent la prolifération du système canalaire du tissu mammaire (voir chapitre 49) ;
- ils ont des effets importants sur l'entretien du squelette (voir chapitre 51).

La progestérone sécrétée par le corps jaune optimise les conditions d'implantation dans l'utérus

L'utérus abrite l'embryon pendant toute la période de son développement (gestation). Il y a deux conditions pour mener cette tâche à bien :

1. la couche endométriale doit permettre l'implantation de l'embryon et doit ensuite participer à la formation du placenta (**placentation**) ;
2. le myomètre doit rester au repos pendant la gestation pour éviter l'expulsion prématurée du fœtus.

La progestérone joue un rôle clé dans chacune de ces conditions. En effet, des niveaux adéquats de progestérone sont essentiels tout au long de la gestation pour assurer le succès du processus.

Au cours de la phase folliculaire du cycle, les œstrogènes, sécrétés par le follicule antral, entraînent une prolifération de l'endomètre utérin et une augmentation du nombre de structures glandulaires. Les œstrogènes stimulent également l'acquisition de récepteurs à la progestérone par les cellules de l'endomètre. À mesure que les niveaux de progestérone augmentent pendant la phase lutéale, la prolifération stromale se poursuit et les artères spiralées se développent pleinement. En cas de grossesse, les artères spiralées constitueront l'irrigation sanguine du côté maternel du placenta. Les glandes endométriales commencent à sécréter un liquide épais, riche en sucres, en acides aminés et en glycoprotéines. Pour cette raison, la seconde moitié du cycle utérin est souvent appelée **phase sécrétoire**. Elle coïncide avec la phase lutéale du cycle ovarien. Toutes ces modifications induites par la progestérone aident à créer un environnement favorable pour l'embryon et à optimiser les conditions d'implantation et de formation du placenta.

En l'absence de fécondation, le corps jaune régresse au bout de 10 à 14 jours et la production de stéroïdes chute rapidement (voir figures 48.19 et 48.21). Une fois l'endomètre privé de son support stéroïdien, son épithélium sécrétoire élaboré s'effondre. Les couches de l'endomètre sont libérées, ainsi que le sang des artères spiralées rompues, qui se contractent pour réduire les saignements. Ce processus s'appelle la **menstruation**. Le début des saignements menstruels (les règles) marque le début (jour 1) d'un nouveau cycle ovarien. La contraction des artères spiralées peut entraîner la douleur ressentie par certaines femmes au début de la menstruation (**dysménorrhée**). Les saignements durent de 3 à 7 jours, au cours desquels la perte totale de sang se situe entre 30 et 200 ml. Après cette période, l'épithélium de l'endomètre a été complètement réparé. La figure 48.22 montre les changements spectaculaires observés dans l'endomètre de l'utérus au cours d'un cycle menstruel complet.

La progestérone relâche le myomètre utérin

Comme décrit précédemment, le myomètre dominé par les œstrogènes présente un degré assez élevé d'excitabilité et de contractilité spontanée. Clairement, bien que cela puisse être utile pour faciliter le transport des gamètes, cela est hautement indésirable une fois qu'un embryon est entré dans l'utérus. Une excitabilité excessive pourrait entraîner un avortement spontané (fausse couche) du fœtus. La progestérone a tendance à relâcher le muscle lisse du myomètre, probablement en diminuant l'expression de certaines protéines impliquées dans la formation de jonctions lacunaires (par exemple la connexine 43). Cela réduit l'excitabilité du myomètre et réduit le risque de contractions spontanées.

Certains tissus non reproducteurs sont influencés par la progestérone

À l'instar des œstrogènes, la progestérone exerce des effets généralisés sur tout l'organisme, dont la plupart sont mal compris. Par exemple, c'est un stéroïde légèrement catabolique qui stimule l'appétit. L'augmentation des niveaux de progestérone au cours de la phase lutéale entraîne une augmentation de la température centrale du corps de 0,2 à 0,5 °C (voir la partie supérieure de la figure 48.21). Cette augmentation est un indicateur utile que l'ovulation s'est produite à la fois pour les femmes qui essaient de concevoir et pour celles qui essayent de ne pas le faire ! La progestérone favorise le développement des lobules et des alvéoles du sein (voir chapitre 49) et provoque le gonflement des seins en raison de la rétention de liquide dans les tissus mammaires. C'est probablement la raison de la gêne mammaire ressentie par de nombreuses femmes au cours de la période prémenstruelle.

Les sécrétions cervicales et l'épithélium vaginal montrent des modifications cycliques hormonodépendantes

Les glandes endocervicales sécrètent du mucus dont les caractéristiques varient considérablement au cours du cycle ovarien. Ces modifications sont contrôlées par les hormones ovariennes et ont des conséquences importantes sur la fertilité. Sous l'effet des niveaux d'œstrogènes circulants élevés au cours de la dernière phase folliculaire, l'épithélium cervical augmente son activité sécrétoire et du mucus est produit en grande quantité – jusqu'à 30 fois la quantité sécrétée en l'absence d'œstrogènes (voir figure 48.21). Le mucus est mince, aqueux et clair et présente un motif caractéristique de fougère s'il est séché sur une lame de verre et examiné au microscope (figure 48.23). La glaire cervicale montre également une élasticité croissante pendant la dernière phase folliculaire, ce qui permet d'étirer une goutte de mucus sur une longueur de 10 à 12 cm. Le pic de volume et d'élasticité coïncide avec le pic d'estrogènes juste avant l'ovulation. Les spermatozoïdes pénètrent plus facilement dans ce mucus ; cette action des œstrogènes sur les glandes cervicales est un bon exemple de la manière dont l'activité endocrine de l'ovaire optimise les conditions propices à la reproduction : lorsqu'un ovocyte est susceptible d'être présent, le passage du spermatozoïde dans l'appareil génital féminin est facilité.

Pendant la phase lutéale, du fait des niveaux élevés de progestérone, la glaire cervicale est produite dans des volumes beaucoup plus petits et devient beaucoup plus épaisse, plus collante et relativement hostile au spermatozoïde. Il est donc moins probable que



Figure 48.23 Photomicrographie d'un échantillon de mucus cervical séché à l'air obtenu à mi-cycle, montrant le schéma cristallin caractéristique de fougère. (Source : fig. 1 de M. Menarguez et al. (2003) *Human Reproduction* 18, 1782–9.)

le spermatozoïde atteigne l'utérus et les trompes de Fallope au cours de la phase lutéale. Cette action de la progestérone fait partie du mécanisme d'action de la pilule contraceptive ne contenant que de la progestérone (voir aussi encadré 48.1).

L'épithélium squameux stratifié tapissant le vagin change également d'aspect en réponse aux hormones ovariennes. En effet, l'apparence histologique des cellules épithéliales vaginales peut être utilisée comme indicateur de la phase du cycle menstruel. Au cours de la phase folliculaire, une augmentation de la sécrétion d'œstrogènes stimule la prolifération des couches épithéliales. Au fur et à mesure que les couches superficielles s'éloignent de l'irrigation sanguine, elles se kératinisent et beaucoup se détachent. À mi-cycle, un frottis vaginal montre une prépondérance de telles cellules.

Résumé

La phase folliculaire du cycle menstruel est dominée par les œstrogènes sécrétés par le follicule en développement qui prépare l'appareil reproducteur à la fécondation et à l'implantation. Au cours de la phase lutéale, la progestérone sécrétée par le corps jaune maintient l'endomètre dans des conditions favorables à l'implantation et à la placentation. La progestérone rend également le myomètre moins excitable.

En l'absence d'embryon, le corps jaune dégénère après 10 à 14 jours et la production d'hormones stéroïdiennes chute fortement. À mesure que les niveaux de progestérone diminuent, l'endomètre et le sang des artères spiralées s'évacuent. Ce processus s'appelle la menstruation et son apparition marque le début d'un nouveau cycle menstruel.

Pourquoi les concentrations plasmatiques de gonadotrophines et de stéroïdes ovariens varient-elles au cours du cycle ovarien ?

Les sections précédentes ont porté en particulier sur les changements structurels et fonctionnels qui se produisent au cours des 28 jours qui couvrent un cycle menstruel. Les modifications

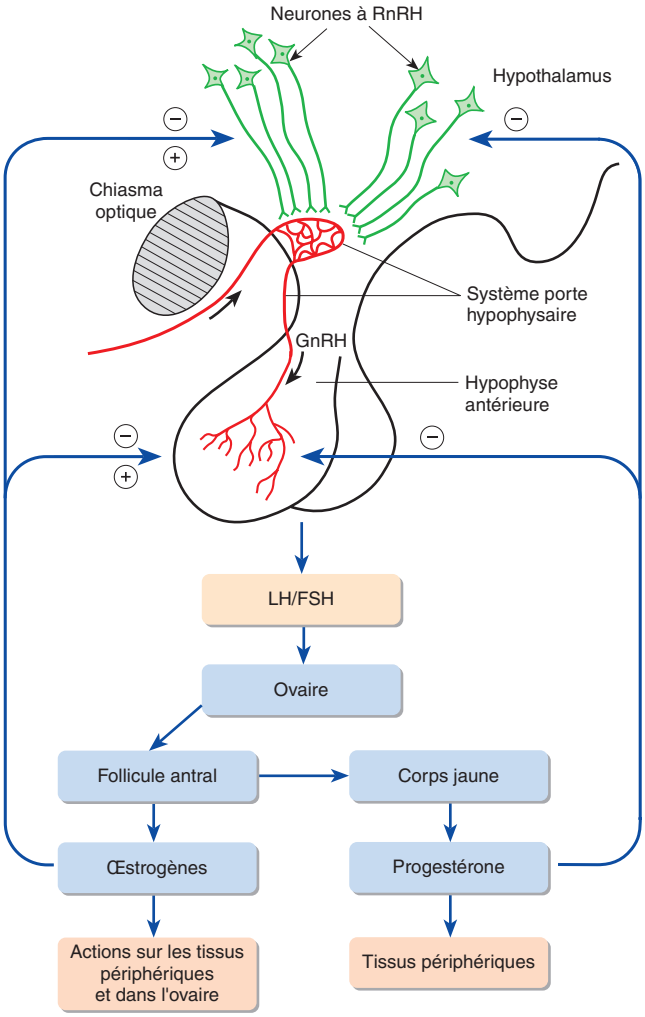


Figure 48.24 Schéma illustrant le contrôle des rétroactions positives (+) et négatives (–) des sécrétions hormonales de l'hypothalamus, de la glande pituitaire et des ovaires.

cycliques des concentrations plasmatiques de FSH et de LH (voir figure 48.19) jouent un rôle crucial dans le contrôle de l'activité cellulaire et endocrine de l'ovaire, c'est-à-dire la croissance des follicules, la formation du corps jaune et son activité hormonale. Comment se produisent ces fluctuations et comment contrôlent-elles les cellules folliculaires ? En réponse à ces questions, il est important de réaliser que la fonction ovarienne est contrôlée à la fois par les gonadotrophines et par les hormones stéroïdiennes ovariennes elles-mêmes, qui influencent à leur tour la sécrétion des gonadotrophines. Cette interaction entre l'hypophyse antérieure, l'hypothalamus et l'ovaire est illustrée à la figure 48.24.

Les stéroïdes ovariens peuvent exercer un contrôle à la fois négatif et positif sur la production de FSH et de LH, en fonction de la concentration d'hormone dans le sang et du temps depuis lequel elle est présente. Des niveaux d'œstrogènes faibles ou modérés, en particulier d'œstradiol-17β, ont tendance à inhiber la sécrétion de FSH et de LH (rétroaction négative). Si, toutefois, les œstrogènes sont présents à des concentrations élevées pendant plusieurs jours, l'effet devient un rétrocontrôle positif dans

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

lequel la production de FSH et de LH est stimulée. Les rétroactions de la progestérone sont approximativement opposées à celles des œstrogènes. Des concentrations élevées de progestérone inhibent la libération de gonadotrophines, tandis que de faibles concentrations semblent renforcer les effets rétroactifs des œstrogènes.

Les effets de rétroaction des stéroïdes ovariens passent principalement par l'hypophyse antérieure, probablement par des altérations de la sensibilité des cellules sécrétant des gonadotrophines à l'hormone de libération de la gonadotrophine (GnRH) hypothalamique. Il peut également y avoir un effet direct des stéroïdes sur la production de GnRH par les neurones hypothalamiques, bien que cela soit difficile à établir de manière concluante en raison de la difficulté à mesurer les quantités infimes de GnRH présentes dans le sang porte hypophysaire.

Le cycle ovarien commence le jour 1 de la menstruation. Juste avant, les niveaux d'œstrogènes et de progestérone ont baissé, alors que le corps jaune précédent a décliné. Libérés de l'inhibition par rétroaction négative des stéroïdes ovariens, les concentrations de FSH commencent à augmenter lentement, suivies peu de temps après de la LH (voir figure 48.19). Ces événements coïncident avec l'initiation de la phase antrale du développement folliculaire. Vers la fin de la phase pré-antrale indépendante des hormones, les cellules thécales acquièrent des récepteurs pour la LH, tandis que les cellules de la granulosa réagissent à la fois à la FSH et aux œstrogènes. La coïncidence de l'acquisition de récepteurs avec l'augmentation constante des niveaux de FSH et de LH permet au follicule d'entrer dans la phase antrale hormonodépendante.

Au début de la phase antrale du cycle, la production de stéroïdes ovariens ne varie pas beaucoup (voir figure 48.19). Cependant, au cours des 6 à 8 jours suivants environ, le follicule en cours de maturation commence à produire de grandes quantités d'œstrogènes sous l'influence de la FSH et de la LH. Au cours de cette période, les niveaux de gonadotrophines eux-mêmes restent faibles en raison de l'effet de rétroaction négative des concentrations faibles à modérées d'œstrogènes. Toutefois, cette augmentation constante de la sécrétion d'œstrogènes aboutit à un « pic d'œstrogènes » au cours des derniers jours de la phase antrale, lorsque les concentrations plasmatiques d'œstradiol-17β atteignent des valeurs comprises entre 200 et 400 $pg.ml^{-1}$. Ce pic d'œstrogènes initie des changements importants dans la production de gonadotrophines. Après environ 36 heures, le rétrocontrôle négatif des œstrogènes fait place à une rétroaction positive qui entraîne une forte augmentation de la production de gonadotrophines, mais surtout de LH. Cela constitue le pic de LH, qui est responsable des événements survenant pendant la phase pré-ovulatoire et de l'ovulation elle-même.

Une fois que l'ovulation a eu lieu, le niveau d'œstrogènes diminue fortement lorsque les cellules lutéales passent à la production de progestérone. En conséquence, les gonadotrophines sont libérées des effets de rétroaction positive des concentrations élevées d'œstrogènes et la production de FSH et de LH chute, car une rétroaction négative reprend le contrôle. Bien que les niveaux d'œstrogènes puissent atteindre des valeurs similaires à celles observées lors du pic pré-ovulatoire, ce second pic lutéal échoue à provoquer un nouveau pic de LH car les niveaux élevés de progestérone circulante semblent bloquer le rétrocontrôle positif des œstrogènes. Au lieu de cela, les rétroactions négatives continuent à prédominer et la sécrétion de gonadotrophines reste faible pendant toute la phase lutéale.

En l'absence de fécondation, le corps jaune régresse au bout de 10 à 14 jours et la production de stéroïdes diminue rapidement. Privées de support stéroïdien, les couches spécialisées de l'endomètre utérin se détachent pendant la menstruation (comme l'illustre la figure 48.22). Peu de temps après, les niveaux de FSH et de LH commencent à augmenter lentement à mesure que l'hypophyse antérieure est libérée de la rétroaction négative des œstrogènes, et un nouveau cycle se met en place lorsque les follicules pré-antraux entrent dans la phase antrale sensible à la gonadotrophine.

Le cycle menstruel peut être influencé par des facteurs neuronaux

Bien que les interactions entre les stéroïdes ovariens et les gonadotrophines hypophysaires soient bien documentées et semblent offrir une explication assez complète de l'activité cyclique des ovaires, il est connu que divers autres facteurs, tant neuraux qu'hormonaux, affectent également le contrôle de la fertilité.

Le comportement reproductif de nombreux animaux d'élevage, domestiques et de laboratoire montre comment les stimuli environnementaux induits par le SNC, tels que des signaux olfactifs, tactiles, coïtaux et visuels, jouent un rôle dans le contrôle de la fonction gonadique. Par exemple, les périodes fertiles de certains animaux tels que les moutons semblent être contrôlées par les durées relatives du jour et de la nuit. D'autres, comme les chats et les lapins, sont des ovulateurs réflexes, c'est-à-dire qu'ils ovulent en réponse au coït. De tels mécanismes de régulation doivent être relayés par le SNC, les informations afférentes étant intégrées dans l'hypothalamus afin de contrôler la production de GnRH et donc des gonadotrophines.

Bien que la fonction gonadique humaine ne soit clairement pas soumise à des mécanismes de contrôle externes de manière aussi rigide, la possibilité d'influences neurales sur la libération de gonadotrophines ne peut être exclue. En effet, la richesse des afférences neurales sur les neurones de l'hypothalamus sécrétant la GnRH plaiderait fortement en faveur de tels mécanismes. Il est bien établi que des facteurs tels que l'anxiété et le stress émotionnel peuvent perturber l'activité ovarienne cyclique et la fertilité.

Physiologiquement, le rôle de la prolactine dans le cycle menstruel normal n'est pas clair, mais il est bien connu du point de vue clinique que la sécrétion excessive de prolactine (hyperprolactinémie) est une cause fréquente d'infertilité féminine. La condition peut être physiologique, comme chez la femme allaitante (voir chapitre 49), ou pathologique, résultant d'une tumeur hypophysaire. Elle est souvent associée à des cycles anovulatoires (cycles sans ovulation) ou à une perte complète de l'activité ovarienne cyclique. Des concentrations élevées de prolactine semblent altérer la réponse de l'hypophyse antérieure à la GnRH, de sorte que les pics de LH ne se produisent pas et que l'ovulation échoue.

Résumé

Les variations cycliques des niveaux d'hormones stéroïdiennes et gonadotropes agissent ensemble pour assurer la libération régulière d'ovules matures et pour préparer le corps à la fécondation et à la grossesse. Alors que les gonadotrophines contrôlent la fonction ovarienne, les œstrogènes et la progestérone sécrétés par les ovaires contrôlent la sécrétion de FSH et de LH hypophysaires par rétroaction positive et négative. De très fortes concentrations en œstrogènes incitent l'hypophyse antérieure à déclencher un pic de LH, essentiel aux événements du stade pré-ovulatoire et à l'ovulation elle-même. Après l'ovulation, une rétroaction négative prévaut pour le reste du cycle et la production de gonadotrophines est relativement faible.

48.4 Activation et régression des gonades – puberté et ménopause

Ménarche et ménopause

Chez la femme, les années fertiles sont définies par deux événements :

- le début de la menstruation à la puberté (**ménarche**) ;
- la cessation de l'activité ovarienne cyclique (**ménopause** ou **syndrome climatérique**), qui survient vers l'âge de 50 ans.

La puberté est un terme large qui englobe divers changements se produisant dans le corps d'une adolescente au fur et à mesure que ses ovaires mûrissent. La ménarche, l'apparition de la menstruation, est le signe extérieur que ces changements ont eu lieu et que la sécrétion cyclique de stéroïdes ovariens a commencé. Les autres changements survenus au cours des deux ou trois années précédant la ménarche comprennent la poussée de croissance de l'adolescence, le développement de caractéristiques sexuelles secondaires (pilosité du pubis et développement mammaire) et des modifications de la composition corporelle – les femmes adultes ont environ deux fois plus de graisse que les hommes et une plus petite masse de muscle squelettique.

Les concentrations circulantes des gonadotrophines hypophysaires, FSH et LH, augmentent progressivement jusqu'à l'âge de 10 ans environ, probablement en raison de l'activité accrue des neurones hypothalamiques sécrétant la GnRH. Après cela, à l'approche de la ménarche, une libération pulsatile s'établit, avec des pics de sécrétion de gonadotrophines pendant le sommeil. Cette augmentation de la sécrétion de gonadotrophines entraîne également une augmentation du débit d'œstrogènes ovariens. Sous l'influence de ces stéroïdes, il se produit un bourgeonnement des seins, généralement le premier signe physique extérieur de la puberté. Deux à trois ans avant le début des règles, la sécrétion d'androgènes par le cortex surrénalien augmente (adrénarche) et ces hormones jouent un rôle important dans la stimulation de la croissance des poils pubiens. Il a également été suggéré que la sécrétion d'androgènes joue un rôle dans le contrôle de la ménarche, bien qu'aucun lien clair n'ait été établi. Cependant, il est clair que la synthèse et la sécrétion croissantes de FSH et de LH entraînent l'apparition de la menstruation, bien que les premiers cycles soient anovulatoires et que la progestérone ne soit pas produite en grande quantité. Les saignements ont donc tendance à être légers et à se produire de manière irrégulière au début. Le déclencheur exact de la menstruation n'est pas encore entièrement compris, mais diverses suggestions ont été faites :

- les ovaires peuvent devenir plus sensibles aux gonadotrophines ;
- l'hypophyse antérieure peut devenir plus sensible à la rétroaction positive par les œstrogènes.

L'âge moyen des premières règles est d'environ 12 ans, les premiers cycles ovulatoires se produisant 6 à 9 mois plus tard. La fourchette de normalité s'étend toutefois de 10 à 16 ans (voir tableau 48.1). On a

Tableau 48.1 Points clés des principales modifications à la puberté

Caractéristiques	Tranche d'âge de la première apparition	Principales hormones responsables du développement
Filles		
Bourgeon mammaire	8–13 ans	Œstrogènes, progestérone, GH
Poils pubiens	8–14 ans	Androgènes surrénaux
Ménarche	10–16 ans	Œstrogènes, progestérone
Poussée de croissance	10–14 ans	Œstrogènes, GH
Garçons		
Croissance des testicules	10–14 ans	Testostérone, FSH, GH
Croissance du pénis	11–15 ans	Testostérone
Poils pubiens	10–15 ans	Testostérone
Poils faciaux et axillaires	12–17 ans	Testostérone
Élargissement du larynx	11–16 ans	Testostérone
Poussée de croissance	12–16 ans	Testostérone, GH
Profil masculin de développement musculosquelettique	12–16 ans	Testostérone, GH

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

observé au cours des 150 dernières années une tendance à ce que la ménarche survienne plus tôt, probablement en raison de l'amélioration des soins de santé et de la nutrition. Ce dernier point peut être particulièrement important, car on pense que la ménarche nécessite soit d'atteindre une masse corporelle critique (environ 47 kg), soit éventuellement un rapport critique entre la graisse et la masse maigre. Il est certainement vrai que les cycles menstruels réguliers sont perturbés chez les filles qui perdent beaucoup de poids, que ce soit par anorexie, exercice excessif ou jeûne prolongé. La tendance persistante à une puberté précoce même au cours des 20 dernières années peut également être liée à l'incidence croissante de l'obésité chez les enfants dans les sociétés occidentales.

Cessation des cycles menstruels (ménopause ou syndrome climactérique)

La ménopause ou syndrome climatérique marque la fin des années fertiles de la femme et survient généralement entre 45 et 55 ans. Cependant, pendant plusieurs années précédant la ménopause, le système de reproduction devient progressivement défaillant. Le nombre d'ovocytes dans les ovaires a été réduit par l'atrésie (l'ovaire d'une femme de 50 ans ne contient en moyenne qu'environ 1 000 follicules) et la sensibilité ovarienne aux gonadotrophines diminue. Les cycles deviennent souvent anovulatoires et irréguliers avant de cesser complètement. Les niveaux de FSH et de LH hypophysaires sont élevés chez les femmes ménopausées en raison de la perte d'inhibition de la rétroaction négative provoquée par les œstrogènes, bien que l'on ne voie plus de pic de LH.

Les années qui précèdent et qui suivent la ménopause elle-même sont souvent appelées la « périménopause » et se caractérisent par diverses modifications somatiques et émotionnelles. Parmi les changements les plus évidents figurent une perte de tissu mammaire, une sécheresse vaginale, une fibrose accrue du muscle utérin, des sueurs nocturnes, des bouffées de chaleur et une dépression. La ménopause est associée à une susceptibilité accrue à l'infarctus du myocarde et la fragilité des os augmente souvent en raison d'une résorption osseuse accrue et d'une perte de masse osseuse. En conséquence, les fractures, en particulier du poignet et du col du fémur, sont plus fréquentes chez les femmes ménopausées. La plupart des modifications qui accompagnent la ménopause sont imputables à la perte d'œstrogènes ovariens et peuvent être traitées avec succès par un traitement hormonal substitutif (THS) si elles sont suffisamment graves pour justifier une intervention médicale.

La puberté chez l'homme

La testostérone est la clé de la fonction de reproduction chez l'homme. Elle joue un rôle crucial dans la différenciation sexuelle au cours de la vie embryonnaire (voir chapitre 50) et sa concentration dans le plasma augmente au début de la puberté pour atteindre le niveau de l'âge adulte vers 17 ans environ. Entre la petite enfance et le début de la puberté, la sécrétion de testostérone par les testicules est faible. Les niveaux de gonadotrophines hypophysaires sont également faibles. Entre 10 et 16 ans (en moyenne), les garçons développent toute leur capacité de reproduction. En même temps, ils acquièrent des caractéristiques sexuelles secondaires et la musculature adulte ; ils subissent une poussée de croissance linéaire, qui est stoppée par la fermeture des épiphyses lorsque la taille adulte est atteinte (voir plus haut ; voir aussi tableau 48.1).

Le premier événement endocrinien de la puberté est une augmentation de la sécrétion de GnRH hypothalamique entraînant une augmentation de la production de LH hypophysaire. Il en résulte une maturation des cellules de Leydig et l'initiation de la spermatogenèse. La production de testostérone est également augmentée et cette hormone est responsable des modifications anatomiques caractéristiques de la puberté masculine. Celles-ci comprennent l'élargissement des testicules, la croissance des poils pubiens à partir de la base du pénis, la rougeur et les rides du sac scrotal et, plus tard, une augmentation de la taille du pénis. Les poils du visage commencent à apparaître, la voix devient plus grave en raison de l'épaississement des cordes vocales et de l'élargissement du larynx. Ces changements de maturation se déroulent sur plusieurs années ; le tableau 48.1 montre l'évolution moyenne des principaux événements de la puberté chez l'homme.

Y a-t-il une ménopause masculine ?

Bien qu'il n'y ait pas d'événement évident marquant la fin de la capacité de reproduction chez l'homme comparable à la ménopause féminine, la production de sperme diminue entre 50 et 80 ans. Il existe également une réduction des concentrations plasmatiques de testostérone chez les hommes de plus de 70 ans et une augmentation parallèle des concentrations plasmatiques de FSH et de LH, bien que cela soit beaucoup moins marqué que chez les femmes. Cette baisse de la capacité sexuelle, parfois appelée « andropause », peut être associée à des problèmes émotionnels et à une perte de libido chez certains hommes. Néanmoins, pour la plupart des hommes, ces changements sont relativement peu importants et beaucoup d'hommes âgés ont une vie sexuelle active et sont capables d'avoir des enfants.

Résumé

Chez la femme, les années fertiles sont définies entre la ménarche et la ménopause, le début et la fin de l'activité ovarienne cyclique. La FSH et la LH sont sécrétées en quantités croissantes avant les premières règles, mais le déclencheur exact de l'apparition de l'activité ovarienne cyclique n'est pas bien établi. À la puberté, la sécrétion d'œstrogènes initie la poussée de croissance et le développement de caractères sexuels secondaires. La ménopause est due à l'épuisement du pool d'ovocytes et marque la défaillance progressive du système de reproduction. De nombreux changements somatiques et émotionnels accompagnent la perte des stéroïdes ovariens.

Entre 10 et 16 ans, les garçons présentent une poussée de croissance et développent leur pleine capacité de reproduction. Ils commencent également à produire du sperme. Les cellules de Leydig mûrissent sous l'influence de la LH hypophysaire et la production de testostérone augmente. La testostérone et la dihydrotestostérone sont responsables du développement des caractères sexuels secondaires de l'homme.

Liste des termes et concepts clés

Anatomie de l'appareil reproducteur masculin et féminin

- Une reproduction réussie nécessite la fusion de gamètes mâles et femelles pour former un zygote.
- Les spermatozoïdes, les gamètes mâles, sont produits par les testicules, les gonades mâles situées à l'extérieur de la cavité abdominale dans le scrotum.
- Les testicules sont divisés en lobules dans lesquels se trouvent les tubes séminifères, site de la formation des spermatozoïdes.
- Les tubes séminifères se vident dans une série de canaux qui finissent par se rejoindre dans l'épididyme, qui peut stocker les spermatozoïdes pendant quelques semaines.
- De l'épididyme, les spermatozoïdes passent dans le canal déférent qui se termine dans le canal éjaculateur près de la prostate.
- Le liquide des vésicules séminales se vide dans le canal éjaculateur avec les spermatozoïdes et les sécrétions de la prostate pour former le sperme, qui est évacué par le pénis lors de l'éjaculation.
- Les ovules ou œufs, les gamètes femelles, sont produits par les ovaires (les gonades femelles).
- Les ovaires se trouvent dans la cavité pelvienne à l'intérieur de la fosse ovarienne.
- Les ovaires sont fixés à l'utérus et aux trompes de Fallope par le mésentère ovarien du ligament large.
- Les trompes de Fallope sont le site normal de la fécondation.
- L'utérus abrite le fœtus en croissance tout au long de la gestation et est adapté pour permettre l'implantation et la formation ultérieure d'un placenta.
- Le vagin est un tube musculaire qui reçoit le pénis lors des rapports sexuels et forme le canal de naissance lors de l'accouchement.

Formation des spermatozoïdes

- La spermatogenèse implique la génération d'un grand nombre de cellules par mitose, suivie de la réduction de moitié du complément chromosomique par méiose pour former des spermatides haploïdes.
- La spermatogenèse et la spermiogenèse ont toutes deux lieu en association étroite avec les cellules de Sertoli.
- La spermiogenèse implique un remodelage du cytoplasme du spermatide immature et aboutit à la formation d'une cellule hautement spécialisée : le spermatozoïde mature et mobile.
- Lorsqu'ils se déplacent dans l'appareil reproducteur masculin, les spermatozoïdes sont mélangés aux sécrétions alcalines des vésicules séminales et de la prostate. Ces sécrétions nourrissent le sperme et neutralisent l'acidité du vagin.
- La spermatogenèse est contrôlée par diverses hormones, notamment les gonadotrophines hypothalamiques FSH et LH, et par la testostérone sécrétée par les cellules testiculaires de Leydig.
- Les niveaux d'hormones sont contrôlés par des boucles de rétroaction négatives opérant dans l'axe hypothalamo-hypophyso-testiculaire.

Cycle menstruel

- Au cours de la première moitié du cycle menstruel (la phase folliculaire), un follicule subit la croissance et le développement qui aboutissent à l'ovulation.
- Le développement folliculaire est étroitement contrôlé par la FSH et la LH hypophysaires, ainsi que par les œstrogènes produits par le follicule lui-même.
- La deuxième moitié du cycle est appelée phase lutéale, au cours de laquelle le follicule postovulatoire est transformé en corps jaune sous l'influence de la LH hypophysaire.
- Le corps jaune sécrète de grandes quantités de progestérone.
- En l'absence de fécondation, le corps jaune dégénère après 10 à 14 jours et la production de stéroïdes chute à des niveaux très bas. C'est le processus de lutéolyse, qui marque la fin d'un cycle ovarien.

Contrôle hormonal de l'appareil reproducteur féminin

- La phase folliculaire du cycle ovarien ou menstruel est dominée par les œstrogènes sécrétés par le follicule en développement.
- Les œstrogènes préparent l'appareil reproducteur pour le transport des gamètes, la fécondation, le développement embryonnaire précoce et l'implantation.
- Au cours de la phase lutéale (la seconde moitié du cycle ovarien), l'hormone dominante est la progestérone qui est sécrétée par le corps jaune.
- La progestérone prépare l'utérus à recevoir et à nourrir un embryon primaire en cas de fécondation.
- En l'absence d'embryon, le corps jaune dégénère après 10 à 14 jours et la production de stéroïdes diminue fortement.
- À mesure que les niveaux de progestérone diminuent, l'endomètre élaboré qui s'est construit au cours du cycle disparaît et est éliminé tout comme le sang des artères spiralées. Ce processus s'appelle la menstruation et son apparition marque le début d'un nouveau cycle ovarien.
- Les variations cycliques des niveaux d'hormones stéroïdiennes et gonadotropes reflètent les interactions entre les hormones stéroïdiennes ovariennes et la sécrétion de FSH et de LH par l'hypophyse. Ce système de régulation implique à la fois des rétrocontrôles négatifs et positifs.
- Des niveaux très élevés d'œstrogènes incitent l'hypophyse antérieure à initier un pic de LH, crucial pour les événements du stade pré-ovulatoire et pour l'ovulation elle-même.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- Après l'ovulation, les rétroactions négatives prévalent et la production de gonadotrophines est relativement faible.
- Le cycle menstruel est influencé par l'activité neurale, la prolactine hypophysaire et l'état nutritionnel.

Puberté et ménopause

- Chez la femme, les années fertiles sont définies entre la ménarche et la ménopause, le début et la fin de l'activité ovarienne cyclique, vers l'âge de 13 et 50 ans respectivement.
- De nombreux changements surviennent dans le corps d'une adolescente en plus du début des cycles menstruels. Ceux-ci incluent une poussée de croissance et le développement de caractéristiques sexuelles secondaires.
- La ménopause marque l'affaiblissement progressif du système reproducteur et est due à l'épuisement du pool d'ovocytes et à une réactivité réduite de l'ovaire aux gonadotrophines hypophysaires.
- Entre 10 et 16 ans, les garçons manifestent une poussée de croissance et commencent à produire des spermatozoïdes.
- Les cellules de Leydig mûrissent sous l'influence de la LH hypophysaire et la production de testostérone augmente.
- L'augmentation de la sécrétion de testostérone est responsable du développement des caractères sexuels secondaires de l'homme.

Lectures recommandées

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., 2015. Molecular biology of the cell, 6th edn. Garland, New York.

Humeau, C., Arnal, F., 2008. Reproduction et développement, 3e éd. Sauramps Médical, Montpellier.

Johnson, M.H., 2013. Essential reproduction, 7th edn. Wiley-Blackwell, Oxford.

Junquieira, L.C., Carneiro, J., 2005. Basic histology, 11th edn. McGraw-Hill, New York.

MacKinnon, P., Morris, J., 2005. Oxford textbook of functional anatomy, 2nd edn. Vol. 2. Oxford University Press, Oxford181–200.

Poncelet, C., 2011. Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. Springer Verlag.

Articles de revues

Drummond, A.E., Fuller, P.J., 2010. The importance of ERb signalling in the ovary. Journal of Endocrinology **205**, 15–23.

Farage, M.A., Neill, S., MacLean, A.B., 2009. Physiological changes associated with the menstrual cycle : A review. Obstetrical and Gynecological Survey **64**, 58–72.

Messinis, I.E., 2006. From menarche to regular menstruation : Endocrinological background. Annals of the New York Academy of Science **1092**, 49–56.

Ruwanpura, S.M., McLachlan, R.I., Meachem, S.J., 2010. Hormonal regulation of male germ cell development. Journal of Endocrinology **205**, 117–131.

Sofikitis, N., Giotitsas, N., Tsounapi, P., Baltogiannis, D., Giannakis, D., Pardalidis, N., 2008. Hormonal regulation of spermatogenesis and spermiogenesis. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology **109**, 323–330.

Tsutsumi, R., Webster, N.J.G., 2009. GnRH pulsatility, the pituitary response and reproductive dysfunction. Endocrine Journal **56** (6), 729–737.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

CHAPITRE 49

Fécondation, grossesse et allaitement

Sommaire

49.1 Introduction 833
49.2 Réflexes sexuels 833
49.3 Fécondation 837
49.4 Implantation et formation du placenta 839
49.5 Le placenta en tant qu'organe d'échange entre la mère et le fœtus 842
49.6 Le placenta en tant qu'organe endocrine 845
49.7 Le nouveau-né naît environ 38 semaines après la conception – qu'est-ce qui déclenche la parturition ? 847
49.8 Modifications de la physiologie maternelle pendant la gestation 849
49.9 Besoins nutritionnels de la grossesse 855
49.10 Allaitement – synthèse et sécrétion du lait après l'accouchement 857
49.11 La lactation est déclenchée par la chute de la sécrétion de stéroïdes après l'accouchement 860

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les réflexes sexuels des hommes et des femmes
- Le processus de fécondation, d'implantation et la reconnaissance maternelle de la grossesse
- La formation et la fonction du placenta
- Le rôle des hormones placentaires dans le maintien de la grossesse et la préparation à l'accouchement et à la lactation
- La parturition
- Les changements majeurs dans la physiologie maternelle pendant la gestation
- Les besoins nutritionnels de la grossesse
- La structure de la glande mammaire chez la femme non gravide
- Le contrôle hormonal du développement mammaire pendant la puberté et la grossesse
- Le contrôle hormonal de la synthèse et de l'éjection du lait
- La composition du lait et son évolution dans les premières semaines après l'accouchement
- L'involution de la glande mammaire après le sevrage

49.1 Introduction

Dans le chapitre précédent, la discussion sur la physiologie de la reproduction chez la femme supposait une situation dans laquelle l'activité ovarienne cyclique se poursuivait sans interruption pendant la grossesse, c'est-à-dire avec la régression du corps jaune 10 à 14 jours après l'ovulation et l'apparition des saignements menstruels. Cependant, si un ovocyte est fécondé, un ensemble d'événements totalement différent est initié : la perte de l'endomètre utérin est empêchée et l'utérus est maintenu dans un état de repos pour l'implantation de l'embryon, la formation du placenta et la gestation. Ce chapitre traite principalement des événements liés à la fécondation, à la grossesse et à la parturition (accouchement). Il aborde également les changements physiologiques qui se produisent dans le corps d'une femme enceinte pendant la gestation et se termine par une discussion sur la physiologie de la lactation.

49.2 Réflexes sexuels

La fécondation d'un ovule nécessite que les spermatozoïdes se déposent haut dans le vagin d'une femme proche de l'ovulation. À l'exception du cas de la fécondation par insémination artificielle, cela se fait par l'acte sexuel. Pour que le rapport sexuel soit réussi, le pénis de l'homme doit être en érection et l'éjaculation du liquide séminal doit se produire dans le vagin.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

La réponse sexuelle chez les hommes et les femmes peut être divisée en quatre phases principales : excitation, plateau, orgasme et résolution. Chaque phase est sous le contrôle de nerfs autonomes et somatiques provenant des régions lombaire et sacrée de la moelle épinière. L'innervation des organes sexuels provient à la fois des branches parasympathiques (S2-S4) et sympathiques (T11-L2) du système nerveux autonome, ainsi que des fibres somatiques circulant dans les nerfs pudendaux (figures 49.1 et 49.2).

Les principales étapes de l'acte sexuel masculin sont :

1. l'érection du pénis ;
2. la sécrétion de liquide alcalin et de mucus par les glandes bulbo-urétrales ;
3. l'émission de liquide par les vésicules séminales, le canal déférent et la glande prostatique ;
4. l'expulsion du liquide séminal du pénis – éjaculation.

L'érection du pénis est le résultat d'un réflexe parasympathique

L'érection du pénis résulte soit d'une activité nerveuse descendante prenant naissance dans les centres supérieurs du cerveau (**érection psychogène**), soit d'une stimulation de la peau dans la région génitale (**érection réflexogène**). Les fibres nerveuses afférentes de la région génitale vont des nerfs pudendaux à la région sacrée de la moelle épinière. Les fibres efférentes sont d'origine parasympathique et sont dérivées des segments spinaux S2-S4. Après avoir quitté la moelle épinière, les fibres efférentes courent dans le nerf pelvien et font synapse dans le plexus pelvien. Les neurones du plexus pelvien reçoivent également des fibres sympathiques des nerfs hypogastriques. Le nerf caverneux constitue la voie finale efférente (voir figure 49.1).

Le tissu érectile du pénis est constitué des deux **corps caverneux** et du **corps spongieux** qui entoure l'urètre (voir figure 48.1). Les tissus érectiles sont essentiellement de gros sinusoïdes veineux entourés d'une enveloppe de tissu fibreux fort. L'érection est un processus hydraulique simple qui est principalement contrôlé par les nerfs parasympathiques. Les influx dans le nerf caverneux provoquent la dilatation de l'artère pudendale interne et de ses branches principales. En conséquence, le flux sanguin vers le pénis augmente mais le débit veineux reste inchangé, de sorte que le sang s'accumule dans le tissu érectile, ce qui provoque le grossissement et l'allongement du pénis. À mesure que le volume de sang dans le tissu érectile augmente, la pression augmente, obstruant partiellement les veines émissaires (qui fournissent l'écoulement veineux), de sorte que le pénis devient rigide et bien droit. L'érection est également appelée **tumescence**.

La dilatation de l'artère pudendale interne et des artérioles associées est principalement relayée par le monoxyde d'azote dérivé de fibres circulant dans les nerfs parasympathiques. Les nerfs pudendaux afférents somatiques fournissent une rétroaction sensorielle pour maintenir l'érection pendant les rapports sexuels. La plupart de ces afférences sensorielles sont dérivées de récepteurs tactiles situés dans la peau de la partie la plus distale du pénis (le gland).

L'émission et l'éjaculation sont les dernières étapes de l'acte sexuel masculin. Lorsque la stimulation sexuelle devient très intense, les contractions rythmiques du canal déférent et de l'ampoule commencent à conduire les spermatozoïdes vers le canal éjaculatoire. Viennent ensuite la sécrétion du liquide prostatique et la contraction des vésicules séminales. Cette étape s'appelle l'**émission** ; l'expulsion du sperme du pénis s'appelle l'**éjaculation**. Au cours de l'éjaculation, l'urètre interne se ferme hermétiquement pour empêcher le liquide séminal d'entrer dans la vessie, la prostate ou les glandes séminales. Les contractions

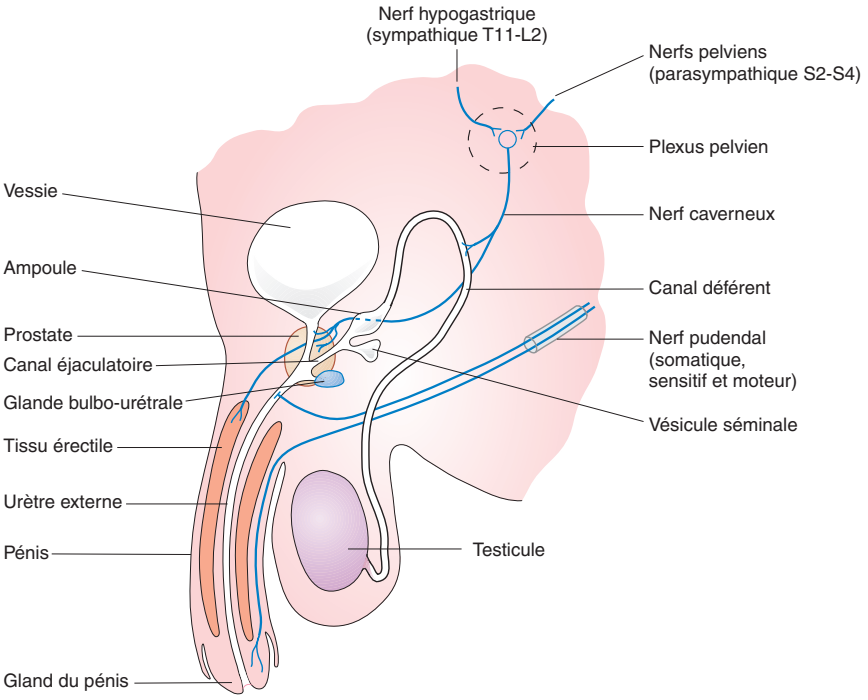


Figure 49.1 Schéma montrant l'innervation du pénis et des organes sexuels masculins accessoires.

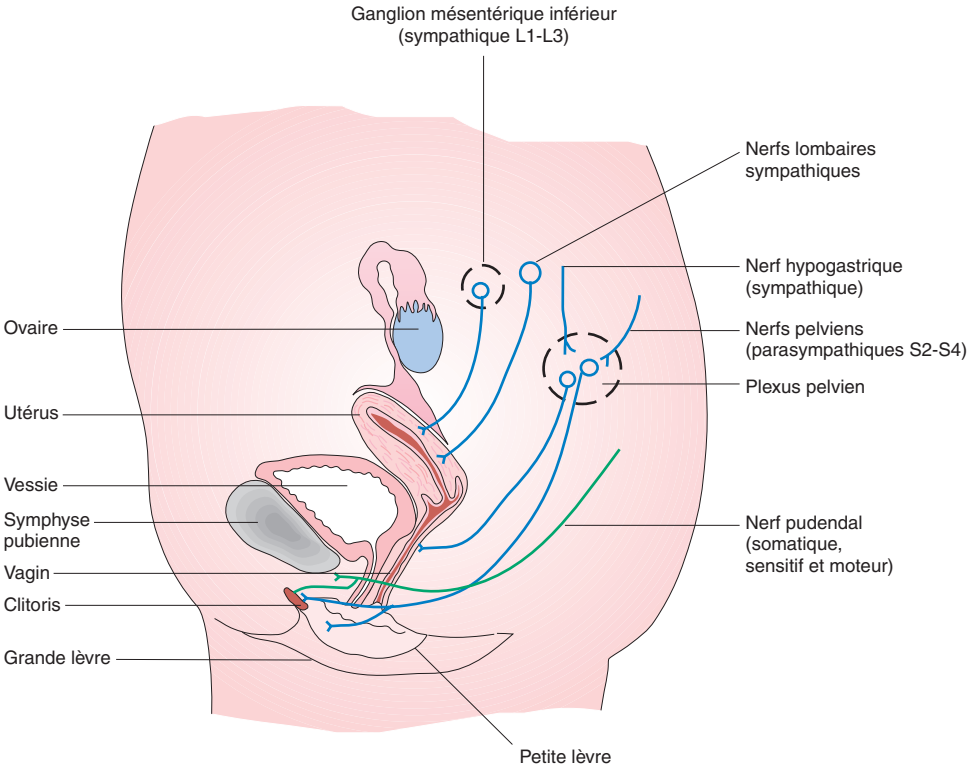


Figure 49.2 Schéma montrant l'innervation des organes sexuels féminins.

des muscles bulbocaverneux et ischiocaverneux entraînent le liquide séminal le long de l'urètre. Ensemble, ces adaptations entraînent un mouvement vers l'avant du sperme et son expulsion du pénis. L'éjaculation est accompagnée d'une sensation intense appelée **orgasme**. La détumescence (arrêt de l'érection) est probablement causée par des nerfs sympathiques provenant des ganglions sacrés.

Chez la femme, les voies nerveuses afférentes et efférentes impliquées dans le contrôle des réponses sexuelles sont les mêmes que chez les hommes. L'innervation des organes génitaux féminins est illustrée dans la figure 49.2. Les influx afférents sont transmis des organes génitaux à la région sacrée de la moelle épinière, où les réflexes sexuels sont intégrés. La voie spinothalamique transporte des informations sensorielles vers le cerveau, à partir desquelles des voies descendantes transmettent des influx aux segments sacrés de la moelle épinière. De cette manière, les réflexes sexuels sont modifiés par des influences cérébrales. Au cours de l'excitation sexuelle, le tissu érectile à l'intérieur du clitoris et autour de l'ouverture vaginale est gorgé de sang. Comme chez l'homme, cet engorgement est provoqué par une stimulation parasympathique des vaisseaux sanguins alimentant ces tissus. Les mamelons des seins peuvent également se dresser. Les sécrétions de mucus sont fournies à la fois par les **glandes de Bartholin**, adjacentes aux petites lèvres, et par l'épithélium vaginal. Ces sécrétions facilitent l'entrée du pénis dans le vagin et garantissent que les rapports sexuels sont associés à une sensation de massage agréable plutôt qu'à une irritation de friction sèche qui peut inhiber à la fois l'éjaculation et le climax féminin. La stimulation tactile des organes génitaux féminins associée aux rapports sexuels, associée à des stimuli psychologiques, déclenche normalement un orgasme. Celui-ci est associé à la contraction rythmique des muscles périnéaux, à la dilatation du canal cervical et à la motilité accrue de l'utérus. Il est probable qu'il existe également une augmentation de la motilité des trompes de Fallope. Bien que l'orgasme féminin ne soit pas requis pour la fécondation, les contractions peuvent aider à transporter le sperme vers le site de fécondation dans l'une des trompes de Fallope. Chez les hommes et les femmes, l'orgasme est suivi d'une sensation de détente agréable appelée **résolution**.

Contraception

La prévention des grossesses non désirées (contraception) revêt maintenant une importance majeure dans la plupart des sociétés, car la fécondité humaine entraîne une croissance inexorable de la population. Les principaux moyens de prévention de la conception sont résumés dans l'encadré 49.1. La plupart reposent soit sur la prévention du contact entre le sperme et l'ovule par une barrière physique (par exemple un préservatif ou un diaphragme), soit sur la prévention de l'ovulation.

Résumé

Les rapports sexuels comprennent l'érection du pénis, la pénétration du pénis dans le vagin et l'éjaculation des spermatozoïdes dans le liquide séminal. Les réponses sexuelles tant masculines que féminines sont relayées par des réflexes sacrés impliquant le système nerveux autonome.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Encadré 49.1 Un aperçu des méthodes de contraception

Méthode	Efficacité (estimation en % des couples n'ayant pas d'enfants après un an)	Commentaires
Contraceptifs oraux (pilule contraceptive)	99,5 %	Les préparations contraceptives sont de deux types : – association composée d'œstrogènes et de progestérone en concentrations suffisamment élevées pour exercer une puissante rétroaction négative sur la production de gonadotrophines. Ils imitent donc la phase lutéale du cycle menstruel et empêchent l'ovulation – mini-pilule – elle ne contient que de la progestérone et agit en modifiant les sécrétions et l'environnement interne de l'appareil reproducteur Les effets secondaires incluent des symptômes mineurs de début de grossesse : nausée, sensibilité des seins, rétention d'eau, hypertension et, dans de rares cas, thromboses (principalement chez les fumeuses de plus de 35 ans). Il existe encore un débat sur la question de savoir si ces médicaments modifient les risques de cancer de l'endomètre, des ovaires et du sein
Patchs contraceptifs transdermiques	99,5 % (plus faible chez la femme obèse)	Délivrent des œstrogènes et de la progestérone dans le sang pendant 3 semaines, suivies d'une semaine sans le patch
Norplant® (2 tiges de silicone implantées juste sous la peau)	Mieux que 99,5 %	Libère de la progestérone pendant 5 ans
Depo-Provera® (forme injectable de progestérone)	Mieux que 99,5 %	Dure 3 mois
Contraception postcoïtale (la « pilule du lendemain »)	Environ 75 à 95 % (en fonction du délai entre le coït et la prise)	Prises dans les 3 jours suivant un rapport sexuel non protégé, ces pilules contraceptives contiennent de fortes concentrations d'hormones qui empêchent la fécondation et/ou l'implantation
Dispositif intra-utérin (DIU)	98,5 %	Fonctionne probablement en créant dans l'utérus un environnement hostile à la fécondation ou à l'implantation. Les nouvelles formes de DIU administrent une faible dose prolongée de progestérone à l'endomètre. Peut causer des saignements utérins. Risque accru de maladie inflammatoire dans la région pelvienne
Préservatif	96 %	Barrière qui est plus efficace si elle est utilisée avec un gel, une éponge ou une mousse spermicide. Son principal avantage est qu'il protège contre le sida et d'autres maladies sexuellement transmissibles. Il peut également protéger contre le cancer du col utérin. Son inconvénient est qu'il peut se rompre lors de l'utilisation
Diaphragme	98 % quand utilisé avec un spermicide	Une barrière alternative. Doit être inséré avant les rapports sexuels. Il s'adapte sur le col et bloque l'entrée de l'utérus. Son utilisation comporte un petit risque d'infection
Méthode du calendrier (méthode Ogino)	Très variable, dépend de la régularité du cycle et de la précision avec laquelle le milieu du cycle est calculé. La durée de vie des spermatozoïdes dans l'appareil reproducteur féminin est variable mais peut aller jusqu'à 5 jours	Le couple doit s'abstenir de tout rapport sexuel pendant la période fertile du cycle (c'est-à-dire 2 ou 3 jours de part et d'autre de l'ovulation). Le moment de l'ovulation doit être calculé à partir du cycle précédent en supposant que l'ovulation s'est produite le 14e jour précédant la menstruation. D'autres indicateurs tels que l'évolution de la température corporelle à mi-cycle et la constitution de la glaire cervicale peuvent également être utilisés
Stérilisation (vasectomie chez l'homme et ligature des trompes de Fallope chez la femme)	Environ 100 %	Nécessite une intervention chirurgicale et n'est pas toujours réversible. Les risques sont similaires à ceux d'autres interventions chirurgicales mineures

49.3 Fécondation

Physiologiquement, la grossesse commence au moment de la fécondation ou de la conception. En règle générale, la grossesse se poursuit pendant 38 semaines à compter de la fécondation : c'est la **période de gestation**. Sur le plan clinique, on considère normalement que la grossesse débute à compter du premier jour des dernières règles de la femme plutôt que du jour où la fécondation a eu lieu. En utilisant cette méthode de calcul, une période de grossesse ou de gestation dure 40 semaines et la femme est « enceinte » de 2 semaines le jour de la fécondation (en supposant qu'elle s'est produite vers le milieu du cycle). Tout au long de ce chapitre, la période de gestation sera définie comme la période de 38 semaines entre la fécondation et la naissance du bébé.

Environ 3 ml de liquide séminal sont libérés à chaque éjaculation, ce qui devrait normalement contenir environ 200 millions de spermatozoïdes. Les spermatozoïdes déposés dans le vagin pendant les rapports sexuels traversent le mucus cervical et l'utérus jusqu'au site de fécondation dans une trompe de Fallope. La progression du spermatozoïde dans l'appareil reproducteur féminin est facilitée par la contraction du muscle lisse de l'utérus et des trompes de Fallope. Les gamètes mâles et femelles ont une période de viabilité limitée dans l'appareil reproducteur féminin. Bien que l'on pense que les spermatozoïdes conservent leur fertilité pendant environ 5 jours, les ovules ne restent viables que 24 à 48 heures après l'ovulation. Il y a donc une période relativement courte au cours de chaque cycle menstruel au cours de laquelle un rapport sexuel doit avoir lieu si une grossesse est désirée.

Pour atteindre l'ovule, les spermatozoïdes doivent se déplacer du haut du vagin à travers l'utérus et le long de la trompe de Fallope appropriée. Les cellules du cumulus abritant la masse d'ovules indiquent leur position en sécrétant de la progestérone. Cette progestérone active un canal calcique spécifique appelé CatSper, présent uniquement dans la membrane plasmique de la partie principale (la queue) du spermatozoïde. L'afflux de calcium résultant améliore le battement du flagelle (hyperactivation) et contribue à initier une série de modifications dépendant du calcium dans la tête du spermatozoïde, appelées collectivement **capacitation**. Les spermatozoïdes nouvellement éjaculés doivent subir une capacitation pour être capables de féconder un ovule. La capacitation prématurée des spermatozoïdes est empêchée par la présence de facteurs de décapacitation dans le liquide séminal qui recouvrent et stabilisent la membrane plasmique de la tête de spermatozoïde. La capacitation se produit naturellement lorsque les spermatozoïdes voyagent dans l'appareil reproducteur féminin. Les processus biochimiques impliqués sont complexes et ne sont pas complètement compris, mais dépendent de la concentration élevée en ions bicarbonate dans le liquide utérin et la trompe de Fallope. En effet, les spermatozoïdes destinés à la fécondation in vitro sont incapables de féconder un ovule à moins d'être préalablement lavés du liquide séminal et placés dans un milieu riche en bicarbonate.

Le processus de capacitation dure environ 5 heures chez l'homme, période au cours de laquelle la vésicule acrosomiale (voir figure 48.7) fusionne avec la membrane plasmique adjacente, un processus appelé **réaction acrosomique**. On pense que ce processus de fusion membranaire dépendant du calcium implique des protéines de la famille SNARE (récepteur soluble de la protéine de fixation du N-éthylmaléimide [NSF]). L'exocytose qui en résulte libère des enzymes hydrolytiques qui, associées à la force générée par l'hyperactivation de la queue du spermatozoïde, facilitent le passage du spermatozoïde à travers la zone pellucide de l'ovule.

Un certain nombre de voies de signalisation semblent contribuer à la préparation du spermatozoïde pour la fécondation. Il existe de bonnes preuves suggérant qu'un événement déclencheur clé est un afflux de bicarbonate dans la tête du spermatozoïde. L'augmentation subséquente du pH intracellulaire active une adénylate cyclase soluble qui ne dépend pas de l'activation de la protéine G. À son tour, l'augmentation de l'AMP cyclique intracellulaire active la protéine kinase A qui initie une série de réactions de phosphorylation de protéines. Se produit une perte de cholestérol de la membrane plasmique du spermatozoïde qui est cruciale pour la capacitation, les lipides de la membrane plasmique sont réarrangés et la membrane plasmique devient plus fluide (voir figure 49.3).

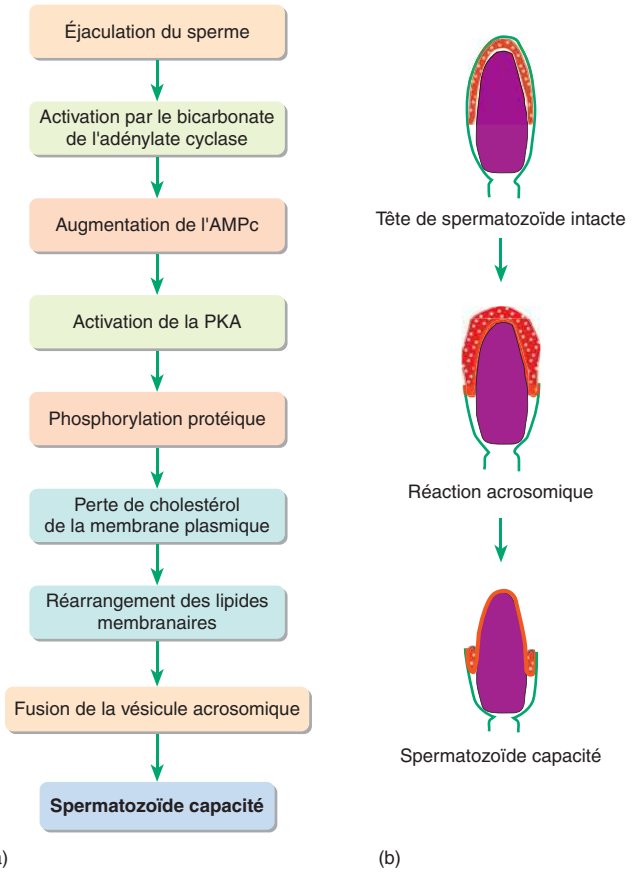


Figure 49.3 Organigramme montrant les principales étapes de la capacitation du spermatozoïde (a) et les principales modifications structurelles de la tête du spermatozoïde (b). La concentration relativement élevée de bicarbonate dans l'appareil reproducteur féminin, par rapport à celle dans l'épididyme, active une adénylate cyclase soluble. L'augmentation qui s'ensuit de l'AMPc dans la tête du spermatozoïde active une protéine kinase et initie une série d'événements conduisant à la fusion de la membrane de l'acrosome avec la membrane plasmique de la tête du spermatozoïde. Les enzymes acrosomiques facilitent ensuite la pénétration de la zone pellucide par le spermatozoïde capacité.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

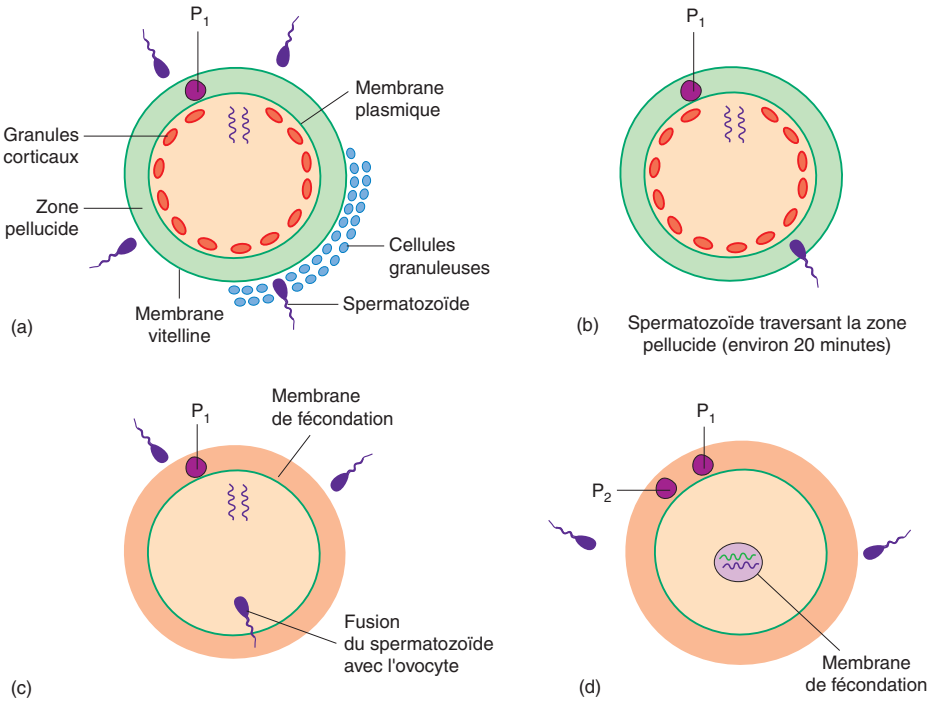


Figure 49.4 Représentation schématique des événements qui accompagnent la fécondation. Pour qu'un spermatozoïde fusionne avec un ovule, il doit d'abord pénétrer dans la couche de cellules de la granulosa et dans la zone pellucide, comme indiqué dans les panneaux (a) et (b). La fusion avec l'ovule conduit à la formation de la membrane de fécondation (c) dans laquelle les enzymes des granules corticaux sont sécrétées dans l'espace entourant l'ovocyte. Cela est suivi de la deuxième division méiotique et de l'extrusion du deuxième corps polaire (d). P_1 et P_2 : premier et deuxième corps polaires.

Cette fluidification favorise la réaction acrosomique qui se produit via un processus dépendant du calcium tel que décrit ci-dessus.

Si un spermatozoïde activé rencontre un ovule viable dans la trompe de Fallope, il commence par nager à travers les cellules du cumulus avant de se lier à la zone pellucide et de pénétrer dans l'ovule lui-même. L'œuf fécondé doit maintenant remplir trois tâches importantes pour assurer avec succès son développement continu.

- Il doit terminer sa deuxième division méiotique pour éviter la triploïdie, maintenant qu'il a fusionné avec un spermatozoïde (rappelez-vous que l'ovocyte secondaire s'est arrêté dans la deuxième métaphase méiotique ; voir chapitre 48). Cette division est normalement terminée dans les 2 ou 3 heures suivant la fécondation et le deuxième corps polaire est extrudé.
- Il doit éviter de se joindre avec un spermatozoïde supplémentaire (polyspermie). Pour éviter la polyspermie, une réaction spéciale a lieu dans l'œuf nouvellement fécondé, appelée **réaction corticale**. Une grande partie de nos informations concernant cette réaction provient d'expériences utilisant des œufs d'oursins ou de souris et il est difficile de savoir dans quelle mesure elles sont applicables à l'homme. Les événements clés sont illustrés dans la figure 49.4.
- Enfin, l'ovule fécondé doit initier des modifications empêchant la régression du corps jaune et l'excrétion de l'endomètre.

Après la fécondation, le spermatozoïde pénètre dans l'ovocyte. Ce faisant, il introduit une forme de phospholipase C (appelée PLC zeta) capable de catalyser la formation d'IP_3 à partir de lipides membranaires. Lorsque la concentration en IP_3 augmente, elle déclenche la libération de calcium des réserves internes de l'ovocyte. Le rôle crucial joué par le calcium dans ce processus a été étudié à l'aide de sondes fluorescentes sensibles au calcium, qui

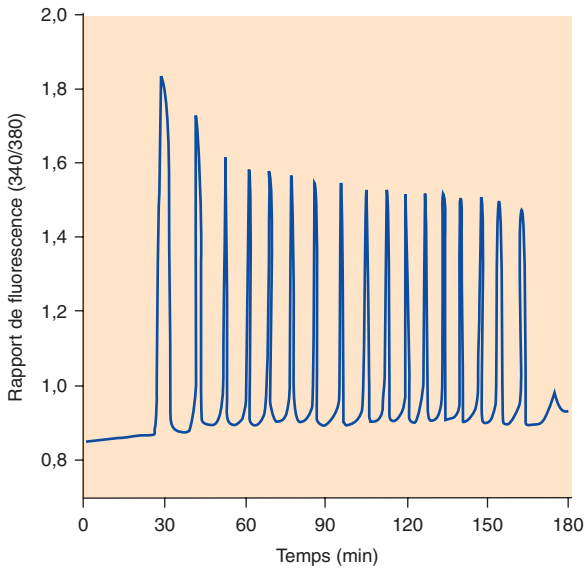


Figure 49.5 Transitoires calciques observés dans un œuf de souris après la fécondation (à temps zéro). Les modifications du calcium intracellulaire ont été contrôlées avec un colorant fluorescent (FURA-2) qui avait été injecté dans l'œuf. Une augmentation du rapport entre la lumière émise à 340 nm et celle émise à 380 nm indique une augmentation du calcium intracellulaire. (Source : fig. 3A de H. Igarashi, J.G. Knpott et al. (2007) *Developmental Biology* 312, 321–30. Reproduit avec l'autorisation d'Elsevier.)

permettent de visualiser les ondes de calcium qui se produisent après la fécondation (figure 49.5). Ces ondes calciques déclenchent la réaction corticale au cours de laquelle les granules corticaux fusionnent avec la membrane de l'ovocyte, en libérant leur contenu dans l'espace périvitellin (l'espace entourant immédiatement

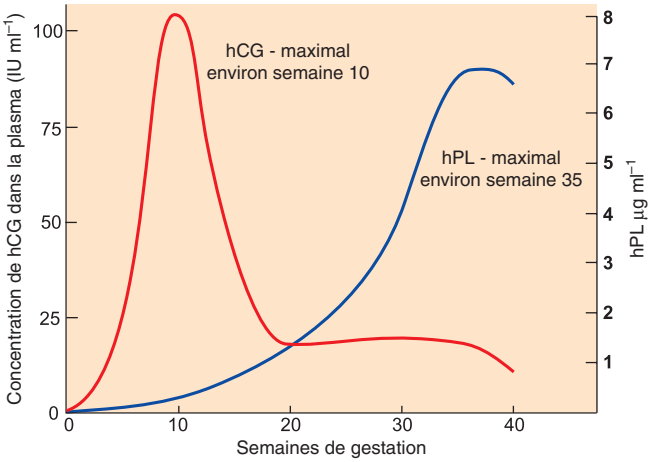


Figure 49.6 Modifications des concentrations plasmatiques de la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) et de l'hormone lactogène placentaire humaine (hPL) pendant la gestation. (D'après les données de la fig. 10.6 de B.R. Carr, V.E. Beshay (2012) In : W.J. Kovacs, S.R. Ojeda (eds) *Textbook of endocrinology*, Oxford University Press, New York.)

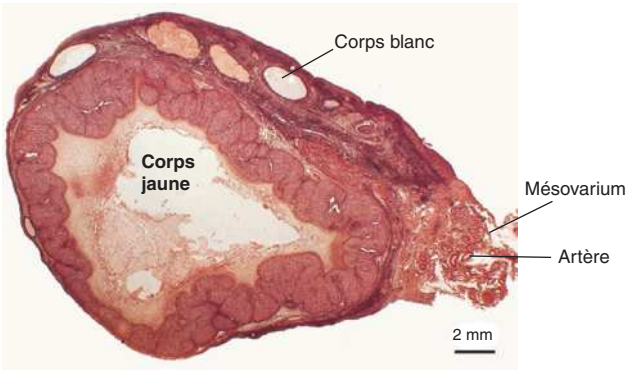


Figure 49.7 Coupe histologique d'un ovaire humain pendant la grossesse. Cette coupe montre l'espace occupé par le corps jaune. La coupe était colorée à l'hématoxyline et à l'éosine.

l'ovocyte) par exocytose (voir chapitre 4). C'est ce que l'on appelle la « membrane de fécondation ». Les enzymes libérées par les granules corticaux favorisent la réticulation des glycoprotéines ZP_2 et ZP_3 dans la zone pellucide, rendant la région impénétrable à tout autre spermatozoïde.

Le maintien de la structure et de la fonction du corps jaune au-delà de la fin du cycle dépend de la sécrétion d'une hormone glycoprotéique appelée **gonadotrophine chorionique humaine** (hCG). Cette hormone est un puissant agent lutéotrope sécrété par le zygote. Par son action lutéotrope, l'hCG maintiendrait le corps jaune au-delà de sa durée de vie normale afin qu'il continue à sécréter la progestérone nécessaire à la poursuite de la grossesse. L'hCG est structurellement très similaire à la LH hypophysaire antérieure mais a une demi-vie plus longue. Elle apparaît dans la circulation maternelle quelques jours après la fécondation et peut être détectée dans les urines environ 10 à 14 jours après l'ovulation. Les niveaux d'hCG continuent alors d'augmenter régulièrement jusqu'à 8 à 10 semaines de gestation avant de chuter plutôt fortement au cours des semaines suivantes. Ce profil de sécrétion est illustré dans la figure 49.6.

La figure 49.7 montre une coupe histologique d'un ovaire en début de grossesse, sur laquelle on peut voir que le corps jaune occupe une grande partie du tissu ovarien. Après 6 ou 8 semaines, le placenta est bien établi (comme vu plus loin dans ce chapitre) et est capable de synthétiser et de sécréter suffisamment de progestérone pour maintenir la grossesse. La grossesse est alors dite autonome et la diminution de la sécrétion d'hCG observée environ 8 semaines après la fécondation reflète probablement cette diminution de la demande en hormones du corps jaune.

Sur le plan clinique, l'hCG est une hormone très importante, principalement en raison de son apparition précoce dans les liquides corporels de la mère après la fécondation. L'hCG peut être détectée dans le plasma maternel dès 6 jours après l'ovulation. Sa présence dans l'urine environ 2 semaines après l'ovulation est utilisée comme un test simple et fiable pour la grossesse, si simple qu'il peut être réalisé, à l'aide d'un kit, par la femme elle-même à la maison. Les cliniciens peuvent également utiliser des techniques de dosage plus sophistiquées pour obtenir des informations sur la grossesse. Des niveaux d'hormones supérieurs à la normale, par exemple, suggèrent la présence de jumeaux, une situation qui peut être confirmée ultérieurement par une échographie. Chez les femmes qui ont subi plusieurs fausses couches en raison de l'insensibilité du corps jaune à l'hCG, il peut être utile de pouvoir détecter la présence d'un embryon quelques jours après la fécondation, afin d'administrer de la progestérone de manière exogène pour éviter la perte de la grossesse quand le corps jaune régresse.

Résumé

Un spermatozoïde n'est capable de féconder un ovule que s'il subit d'abord une capacitation suivie de la réaction acrosomique. La fécondation se produit dans la trompe de Fallope lorsqu'un spermatozoïde activé fusionne avec un ovocyte. L'ovule nouvellement fécondé termine ensuite sa deuxième division méiotique et subit la réaction corticale, ce qui empêche tout spermatozoïde supplémentaire de fusionner avec lui.

L'embryon primitif sécrète de l'hCG, ce qui prolonge la vie sécrétoire du corps jaune. Cela garantit que la progestérone continue à être sécrétée et que les couches spécialisées de l'endomètre utérin sont maintenues jusqu'à ce que la grossesse soit entretenue par la progestérone d'origine placentaire.

49.4 Implantation et formation du placenta

Lors de la fécondation, les noyaux d'un spermatozoïde et d'un ovocyte fusionnent pour produire une cellule diploïde appelée **zygote**. Presque immédiatement, cette cellule commence à se diviser par mitose et, au jour 4 après la fécondation, le zygote est devenu un groupe de 16 à 32 cellules formant un amas solide appelée **morula**. Au cours des 24 heures suivantes environ, la morula se creuse de sorte que les cellules embryonnaires entourent un espace rempli de

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

liquide. À ce stade, l'organisme s'appelle un **blastocyste**. Les cellules du blastocyste forment une couche appelée **trophoblaste**, qui renferme un espace rempli de liquide. Une extrémité du blastocyste possède une accumulation plus épaisse de cellules appelée **disque embryonnaire** ou masse cellulaire interne (figure 49.8a). Les cellules de cette région formeront l'embryon. La couche cellulaire externe formera le placenta et d'autres structures extra-embryonnaires.

Six ou sept jours après la fécondation, le blastocyste aura atteint l'utérus et commencera à s'implanter dans l'endomètre. L'implantation se déroule en trois étapes. Premièrement, le blastocyste entre en contact avec l'endomètre utérin réceptif au niveau de sa région du disque embryonnaire et se bloque contre lui (**apposition**). Les microvillosités situées à la surface des cellules du blastocyste interagissent ensuite avec les cellules de l'endomètre par l'intermédiaire des glycoprotéines de la surface cellulaire, ce qui entraîne l'**adhésion** du blastocyste à la muqueuse utérine. L'**invasion** de l'endomètre utérin par le trophoblaste commence alors.

Peu de temps avant le contact du blastocyste avec l'endomètre, le trophoblaste se différencie en deux régions de cellules : le **cytotrophoblaste** interne, une couche de cellules subissant une activité mitotique rapide, et le **syncytiotrophoblaste** interne, une couche multinucléée sans frontières cellulaires, formée par la fusion des trophoblastes. Les cellules de cette région sécrètent des enzymes qui dégradent les cellules de l'endomètre et les parois des capillaires. Ce comportement invasif permet à l'embryon de pénétrer dans l'endomètre et de s'y implanter. Le syncytiotrophoblaste se développe au fur et à mesure de l'implantation, de sorte qu'il entoure complètement l'embryon 9 à 10 jours après la fécondation, comme le montre la figure 49.8c. La muqueuse utérine réagit à l'implantation en subissant la **réaction décidiuale** : les cellules stromales s'agrandissent et se remplissent de glycogène qui nourrit l'embryon jusqu'à ce que le placenta soit vascularisé. L'implantation est terminée vers le 12^{e} jour après la fécondation et, au cours des semaines suivantes, les structures placentaires sont établies. Le placenta est complètement formé (le « placenta définitif ») à la fin du troisième mois de gestation (premier **trimestre**).

Tout au long de leur développement embryonnaire, tous les organismes ont besoin d'un apport important et continu en nutriments. Ils doivent également pouvoir respirer et éliminer les déchets de leur métabolisme. La plupart des espèces de mammifères, y compris l'homme, y parviennent grâce au processus de placentation au cours duquel se développe un organe spécialisé, le **placenta**. Celui-ci constitue une association entre l'endomètre utérin (à ce stade appelé la **caduque** ou déciduale) et les membranes embryonnaires dérivées du trophoblaste (voir figure 49.8). Le placenta permet de rapprocher la vascularisation sanguine du fœtus de celle de sa mère, permettant ainsi l'échange de substances entre les deux circulations. Le placenta remplit les fonctions des poumons, des reins et des organes gastro-intestinaux de l'adulte – en fait, il est la seule source d'alimentation, d'échange de gaz et d'élimination des déchets disponible pour le fœtus. C'est aussi un organe endocrine important. Pour cette raison, le développement normal du placenta est essentiel au succès d'une grossesse. De plus, dans les premiers mois de la gestation, la croissance placentaire doit suivre le rythme des besoins du fœtus en croissance. Sans une surface suffisante pour les échanges transplacentaires, la croissance du fœtus sera compromise et sa vie pourrait être menacée. L'association des circulations maternelle et fœtale établie par le placenta permet un développement prolongé du fœtus dans l'utérus et, par conséquent, la naissance d'un bébé bien développé.

Bien que les détails anatomiques de la formation placentaire dépassent le cadre de cet ouvrage, le bref exposé suivant explique comment le placenta est adapté structurellement pour lui permettre de remplir son rôle vital d'organe d'échange. La figure 49.9 montre une vue agrandie d'une coupe de placenta humain peu après le début de l'implantation embryonnaire. Ce stade de développement est appelé stade de **villosités souches** car le tissu fœtal se développe dans le tissu de l'endomètre maternel sous la forme de prolongements en forme de doigts ou **villosités** (voir aussi figure 49.8f-h). Ces villosités sont formées à partir d'une membrane appelée **chorion**, qui provient d'un tissu trophoblastique et du **mésoderme extra-embryonnaire**, c'est-à-dire du mésoderme situé à l'extérieur de l'embryon en développement. Des vaisseaux sanguins se forment dans cette excroissance pour donner naissance à la composante fœtale de la circulation placentaire, qui deviendra plus tard les vaisseaux ombilicaux dans le cordon ombilical. Lorsque le tissu trophoblastique envahit l'endomètre, il sécrète des enzymes digestives qui dégradent les artères en spirale. À la suite de cette érosion, du sang s'écoule des vaisseaux maternels pour créer des espaces remplis de sang entre les villosités choriales. Celles-ci s'appellent les espaces sanguins intervilleux. Dans le même temps, les villosités sont elles-mêmes noyées dans le mésoderme (voir figure 49.9), qui est ensuite vascularisé par les vaisseaux fœtaux. Ces vaisseaux transportent le sang fœtal à proximité immédiate des espaces sanguins maternels, ce qui établit l'interface essentielle entre les circulations maternelle et fœtale.

Ce comportement invasif du trophoblaste lors de l'implantation et de la placentation précoce est très agressif et rappelle celui d'une tumeur maligne. Il a en effet été démontré que des fragments de tissu se détachent parfois du trophoblaste et se logent dans des tissus maternels éloignés, notamment les poumons, de la même manière que les tumeurs malignes ont tendance à métastaser. Heureusement, la régression du tissu trophoblastique ectopique a généralement lieu assez rapidement après l'accouchement.

L'invasion de l'endomètre et la formation de villosités ont lieu au cours du premier mois suivant la conception (voir figure 49.8). Elles permettent la proximité entre le sang maternel et fœtal. Au cours des 2 mois suivants, les villosités hautement vascularisées deviennent beaucoup plus fortement ramifiées, ce qui augmente la surface des capillaires fœtaux disponibles pour l'échange transplacentaire de nutriments et de déchets. À la fin du premier trimestre de la gestation, le placenta est désigné comme étant le **placenta définitif** car, même si sa taille augmente, il ne présente que peu de modifications dans sa structure de base pendant le reste de la grossesse.

La figure 49.10 montre une représentation schématique et très simplifiée du placenta à 3 mois (le placenta dit définitif). Les cellules trophoblastiques situées aux marges extérieures des villosités fusionnent pour former un syncytium (le syncytiotrophoblaste), tandis que celles situées plus loin des marges extérieures conservent leurs membranes individuelles (le cytotrophoblaste). Se produit également une ramification élaborée des villosités primaires. L'érosion des artères spiralées maternelles est à présent si impor-

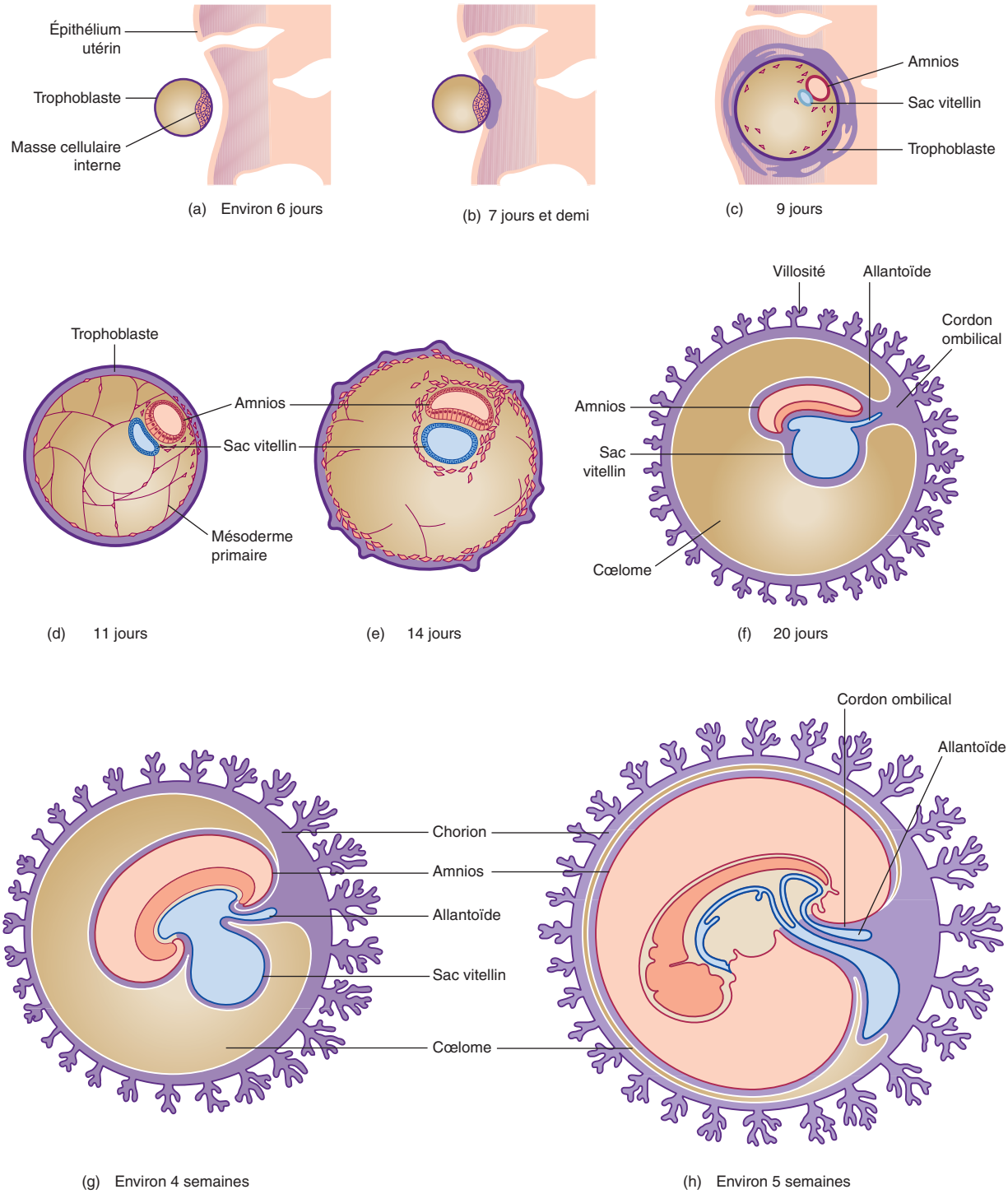


Figure 49.8 Série de diagrammes illustrant les événements qui se produisent dans les premières semaines après la fécondation. Six jours après la fécondation (a), l'embryon (blastocyste) consiste en un amas de cellules évidé avec un épaississement à une extrémité (la masse cellulaire interne). Au cours des jours suivants (b) et (c), le blastocyste s'implante dans l'endomètre utérin. Au jour 11 après la fécondation, le blastocyste est complètement entouré par le tissu maternel (d). Par la suite (e) et (f), les membranes fœtales (chorion et amnios) se développent et les villosités du tissu embryonnaire envahissent le tissu utérin pour commencer la formation du placenta. Les panneaux (f) à (h) illustrent l'invasion de l'utérus par le tissu embryonnaire et le développement de la tige ombilicale. De cette manière, l'interface cruciale entre les circulations maternelle et fœtale est établie. (Adapté de la fig. 53.3 de J.Z. Young, M.J. Hobbs (1975) *Life of mammals*, Oxford University Press, Oxford.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

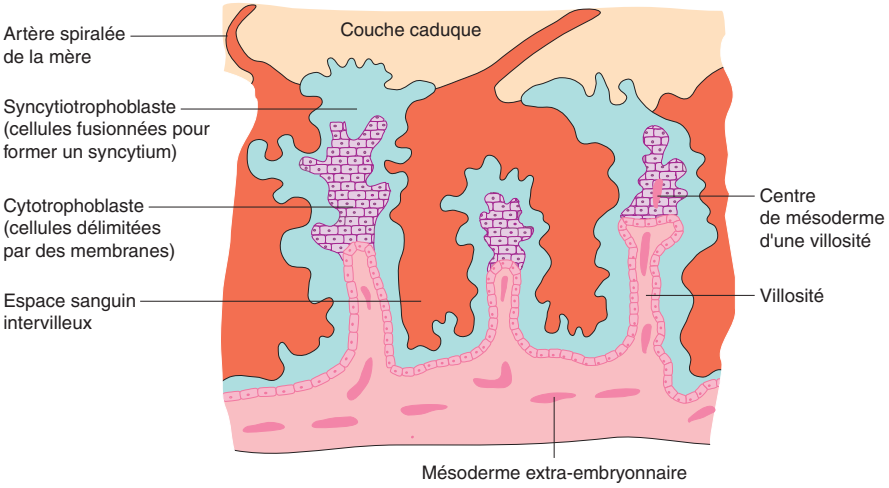


Figure 49.9 Dessin simplifié montrant le stade de développement du placenta entre la tige et les villosités vers 3 semaines de gestation.

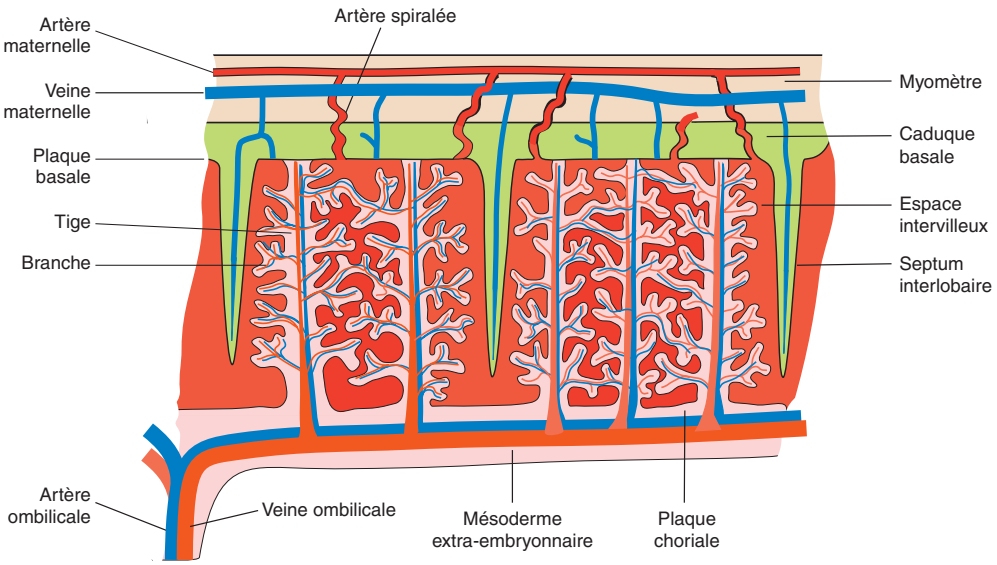


Figure 49.10 Représentation schématique du placenta définitif à la fin du premier trimestre.

tante que leur sang est simplement libéré dans les espaces intervilleux. L'irrigation sanguine du fœtus s'écoule dans les capillaires des villosités ramifiées et la disposition du flux sanguin placentaire est telle que les capillaires fœtaux pénètrent dans les espaces sanguins de la mère, de sorte qu'ils sont pratiquement entourés de sang maternel. Cette disposition des deux circulations dans le placenta correspond à un schéma de dialyse et permet le mouvement des solutés dans les deux sens en fonction du gradient de concentration, sur toute la surface des capillaires placentaires fœtaux.

Résumé

Le placenta constitue l'interface entre les circulations maternelle et fœtale. Lors de l'implantation, le tissu trophoblastique de l'embryon envahit le tissu endométrial de l'utérus. En conséquence, les artères spiralées de l'utérus s'érodent et déversent leur sang dans les espaces situés entre les villosités choriales adjacentes, ce qui permet d'établir un système de dialyse du flux sanguin.

49.5 Le placenta en tant qu'organe d'échange entre la mère et le fœtus

La vitesse et l'intensité de la diffusion d'une substance à travers une barrière cellulaire dépendent de nombreux facteurs (loi de Fick ; voir encadré 31.1). Outre les caractéristiques chimiques de la substance elle-même, ces facteurs comprennent :

- la nature et l'épaisseur de la barrière à la diffusion ;
- la surface disponible pour l'échange ;
- le gradient de concentration de la substance.

Chacun de ces facteurs va maintenant être examiné en se référant au placenta humain en tant qu'organe d'échange.

Pour qu'une substance diffuse du sang maternel vers le capillaire fœtal (ou inversement), elle doit traverser le syncytiotrophoblaste et la couche endothéliale capillaire fœtale. Cette dernière consiste simplement en une seule couche de cellules sur une membrane basale et est donc très mince, mais le

syncytiotrophoblaste contient de nombreuses couches de cellules, sans aucune voie paracellulaire pouvant servir de raccourci pour la diffusion. Cela rend donc la barrière placentaire plutôt imperméable. Cependant, cette faible perméabilité aux solutés est largement compensée par l'énorme surface disponible pour l'échange placentaire créée par la ramification extensive des capillaires fœtaux dans les villosités et par le système de dialyse entre les deux circulations.

Circulation sanguine placentaire

À l'intérieur du placenta, le gradient de concentration de toute substance entre le sang maternel et fœtal est influencé par le débit sanguin dans les circulations maternelle et fœtale, en particulier le rapport entre les débits sanguins des deux côtés. Le débit de sang entrant dans les espaces intervilleux maternels est assez difficile à mesurer car les artères utérines alimentent à la fois l'utérus et le placenta. Cela rend difficile la distinction entre le sang destiné aux espaces intervilleux et celui alimentant l'utérus. Le débit sanguin total dans l'artère utérine à terme est de 600 à 1 000 $ml.min^{-1}$, mesuré juste avant l'accouchement par césarienne. Environ la moitié de ce volume (ou 10 % du débit cardiaque total de la mère à terme) perfuserait le côté maternel du placenta. L'espace sanguin maternel ayant un volume total d'environ 250 ml, le sang situé du côté maternel du placenta est échangé environ deux fois par minute. Le sang qui pénètre dans les espaces intervilleux est soumis à une pression relativement élevée – environ 13 kPa (100 mmHg) –, car il provient des artères spiralées érodées, assurant ainsi un certain degré de turbulence et un bon mélange.

Chez le fœtus à terme, la perfusion des capillaires fœtaux dans les villosités du placenta est estimée à environ 360 $ml.min^{-1}$, soit environ la moitié du débit cardiaque fœtal. Le volume total de sang dans les capillaires avoisinant les 45 ml, le sang dans le compartiment placentaire fœtal est échangé environ 8 fois par minute. En résumé, les espaces sanguins maternels présentent un volume important de sang bien mélangé avec un renouvellement modéré, tandis que les capillaires fœtaux ont un volume beaucoup plus petit mais un plus grand renouvellement.

Ce schéma de circulation souligne la nature en dialyse du flux sanguin placentaire qui optimise les conditions pour l'échange passif de solutés en maximisant leurs gradients de concentration. Considérez la diffusion d'un soluté du sang maternel au fœtus : comme le flux sanguin du fœtus est très élevé, le soluté diffusé dans le sang fœtal à partir du côté maternel est rapidement éliminé du placenta, réduisant ainsi sa concentration dans les capillaires fœtaux. En revanche, le sang maternel a un volume beaucoup plus important et, malgré son débit plus faible, ne s'appauvrit pas facilement en soluté.

La disposition en système de dialyse du flux sanguin placentaire contribue également à optimiser les conditions d'élimination des déchets de la circulation fœtale en maintenant un gradient de concentration élevé pour la substance résiduelle à travers la barrière placentaire. Le renouvellement rapide du sang du côté fœtal assure une distribution constante des déchets dans le placenta, tandis que le volume de sang relativement important dans les espaces intervilleux maintient basse la concentration de déchets du côté maternel.

Vers la fin de la grossesse, la capacité d'échange du placenta a tendance à diminuer. Cela est principalement dû aux modifications dans la perfusion de l'organe. Le flux sanguin maternel peut se réduire quelque peu à mesure que les artères spiralées s'obstruent progressivement. Dans le même temps, les capillaires fœtaux ont tendance à se boucher avec de petits caillots et d'autres débris. Cela conduit à un déclin progressif de la perfusion placentaire vers le terme. Les parties mal perfusées des villosités choriales ne peuvent plus participer efficacement aux échanges, ce qui réduit la surface efficace de diffusion. En raison de cette perte d'efficacité, le placenta est de moins en moins en mesure de répondre aux demandes du fœtus et on dit qu'il devient « sénescent » à proximité du terme. Cela peut être l'un des nombreux facteurs impliqués dans le déclenchement de l'accouchement (voir paragraphe 49.7).

Les échanges gazeux à travers le placenta se font par diffusion

En plus de fournir de l'oxygène au fœtus, le placenta doit, en tant qu'organe fœtal d'échange de gaz, éliminer le dioxyde de carbone produit par le métabolisme fœtal. L'oxygène diffuse passivement du côté maternel vers le côté fœtal du placenta, tandis que le dioxyde de carbone diffuse dans le sens opposé. Quelle est l'efficacité du placenta en tant qu'organe d'échanges gazeux ? Pour répondre à cette question, il est nécessaire de prendre en compte les pressions gazeuses des côtés maternel et fœtal du placenta. La figure 49.11 montre les valeurs des pressions d'oxygène et de dioxyde de carbone dans chaque compartiment. Les différences artérioveineuses normales de pressions partielles semblent être plus importantes du côté maternel, avec une PaO_2 d'environ 12,6 kPa (95 mmHg) dans l'artère utérine chutant à environ 5,6 kPa (42 mmHg) dans le sang veineux utérin. La PCO_2 maternelle augmente de 5–5,6 kPa

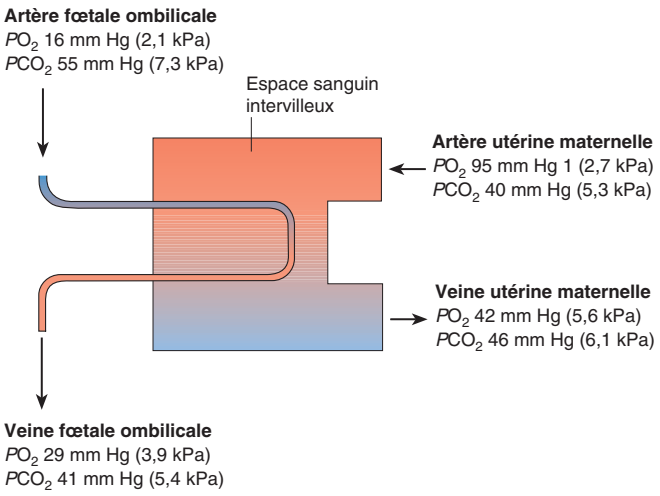


Figure 49.11 Schéma illustrant l'organisation en système de dialyse du placenta avec des valeurs typiques des gaz sanguins. Noter que les circulations maternelle et fœtale sont séparées et que le sang sortant du placenta via la veine ombilicale n'est pas complètement équilibré avec le sang maternel.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

(38–42 mmHg) dans le sang artériel à 6,1 kPa (46 mmHg) du côté veineux. Étant donné que l'espace sanguin maternel est important et que le sang y est bien mélangé, les valeurs d'équilibre des pressions partielles de gaz sont rapidement atteintes et il est donc raisonnable de supposer que le sang des espaces intervilleux a une PO_2 de 5,6 kPa (42 mmHg) et une PCO_2 de 6,1 kPa (46 mmHg).

Du côté fœtal, le sang de l'artère ombilicale, qui passe du fœtus au placenta, est à la fois fortement désoxygéné et hypercapnique, avec une PO_2 d'environ 2,1 kPa (16 mmHg) et une PCO_2 d'environ 7,3 kPa (55 mmHg). Le sang revenant du placenta au fœtus dans la veine ombilicale a une PCO_2 de 5,4 kPa (41 mmHg) et une PO_2 d'environ 3,9 kPa (29 mmHg). Le sang veineux ombilical fœtal n'est donc pas en équilibre avec le sang maternel. À cet égard, le placenta diffère du poumon, dans lequel l'équilibre complet est normalement réalisé entre le sang pulmonaire et le gaz alvéolaire. Deux raisons importantes expliquent cette incapacité d'atteindre l'équilibre. Premièrement, tout le sang maternel n'est pas en contact direct avec les villosités (zone d'échange gazeux), de sorte qu'il existe des « shunts » analogues à un déséquilibre ventilation/perfusion dans les poumons (voir chapitre 34). Deuxièmement, le tissu placentaire lui-même, qui a un métabolisme très actif, utilise environ 20 % de l'oxygène du sang maternel avant d'avoir la chance d'atteindre les capillaires fœtaux. Le placenta est donc un organe d'échange de gaz moins efficace que le poumon. Cependant, il est capable de satisfaire la demande en oxygène du fœtus grâce à diverses adaptations spécifiques qui optimisent le transfert d'oxygène vers les tissus fœtaux. Celles-ci sont examinées au chapitre 50. Comme pour l'oxygène, le mouvement passif du dioxyde de carbone dépend du débit sanguin et des gradients de diffusion, mais la barrière placentaire est plus perméable au dioxyde de carbone qu'elle ne l'est à l'oxygène et l'échange est presque complet.

L'échange placentaire de glucose et d'acides aminés est réalisé par un transporteur

Le placenta fournit tous les nutriments essentiels à la croissance du fœtus. Le glucose est la source d'énergie métabolique la plus importante. Le glucose étant une molécule polaire et donc plutôt insoluble dans les lipides, il ne peut pas compter uniquement sur la diffusion passive à travers la barrière placentaire riche en lipides. Au lieu de cela, il est transporté du côté maternel vers le côté fœtal par diffusion facilitée (voir chapitre 5). Le processus est relayé par un transporteur (GLUT1) situé dans la membrane des cellules du syncytiotrophoblaste. À moins que le transporteur ne soit saturé, les concentrations fœtales de glucose seront en équilibre avec celles de la mère. Bien que cela soit la situation normale, il existe des circonstances dans lesquelles ce n'est pas le cas. Prenons le cas du diabète maternel mal contrôlé. Dans ce cas, les concentrations maternelles de glucose peuvent être anormalement élevées et, en raison de la diffusion facilitée à travers le placenta, les concentrations fœtales seront également élevées. Cela peut conduire à une suralimentation et à une obésité du bébé – en effet, les bébés des mères diabétiques sont souvent plus gros que la normale pour leur âge gestationnel.

Les acides aminés sont également vitaux pour le fœtus lors de son développement dans l'utérus. Ils sont nécessaires pour fournir un taux élevé de synthèse des protéines pendant la gestation. Les concentrations de la plupart des acides aminés sont plus élevées dans le plasma fœtal que dans le plasma maternel. Il existe des preuves que les acides aminés sont activement transportés à travers le placenta, et des études récentes utilisant des techniques de biologie moléculaire ont montré que le placenta humain possède des transporteurs spécifiques pour tous les acides aminés essentiels.

Les lipides jouent également un rôle important dans le développement du fœtus. Alors que les phospholipides ne traversent pas facilement la barrière placentaire, les acides gras libres peuvent le faire et c'est sous cette forme que le fœtus reçoit la plus grande partie de ses lipides. Les phospholipides présents dans le sang maternel sont hydrolysés par des enzymes situées à la surface du placenta pour former des acides gras libres qui diffusent passivement selon leurs gradients de concentration vers le sang fœtal. Ils passent ensuite au foie fœtal, où ils sont reconjugués pour former de nouveaux phospholipides.

L'excrétion des déchets fœtaux par échange placentaire

Comme le dioxyde de carbone, qui diffuse du sang fœtal vers le sang maternel à travers le placenta, les autres déchets fœtaux sont éliminés de la même manière et sont ensuite excrétés avec ceux de la mère elle-même. L'un des plus importants de ces déchets métaboliques est l'urée, déchet azoté du métabolisme des protéines. Bien qu'une grande partie du métabolisme du fœtus soit liée à la synthèse de nouvelles protéines structurelles, il existe également une quantité importante de destruction des tissus tout au long de la gestation, les tissus fœtaux étant remodelés. En effet, environ 40 % de l'azote total qui pénètre dans le fœtus sous forme d'acides aminés extraits du sang maternel se retrouvent sous forme d'urée, qui doit être éliminée. L'excrétion se produit par la diffusion passive de l'urée selon son gradient de concentration entre le sang fœtal et le sang maternel.

La bilirubine, produite par la dégradation de l'hémoglobine, est un autre produit de déchet fœtal très important sur le plan clinique. Chez l'adulte, la bilirubine est conjuguée à des enzymes hépatiques pour former du glucuronide de bilirubine. Celui-ci est soluble dans l'eau et peut donc être excrété sans difficulté. Le foie fœtal, cependant, est relativement immature et ne possède pas les quantités nécessaires de ces enzymes de conjugaison. Pendant la vie fœtale, les globules rouges sont détruits de manière significative et la bilirubine produite traverse le placenta. Elle est ensuite conjuguée aux enzymes hépatiques maternelles avant d'être excrétée dans la bile. Si elle n'est pas éliminée mais s'accumule dans le sang fœtal, la bilirubine peut franchir la barrière hémato-encéphalique et provoquer de graves lésions cérébrales. Les ganglions de la base sont les régions du cerveau les plus fréquemment touchées, ce qui est à l'origine de la maladie appelée **kernictère**, pouvant entraîner une déficience permanente de la fonction motrice.

Résumé

Au cours de la vie fœtale, le placenta exerce les fonctions normalement exercées chez l'adulte par les poumons, les reins et le tractus gastro-intestinal. Bien que la barrière placentaire elle-même soit relativement imperméable aux molécules polaires, la surface disponible pour l'échange est immense en raison de la ramification considérable des villosités choriales. L'oxygène diffuse passivement du sang maternel au fœtus, bien que l'équilibre ne soit pas atteint. Le dioxyde de carbone diffuse dans la direction opposée, normalement jusqu'à l'équilibration des pressions. Le glucose et les acides aminés traversent le placenta du plasma maternel vers le plasma fœtal par le biais d'un transporteur, alors que les acides gras libres diffusent passivement à travers la barrière placentaire riche en lipides. Les déchets fœtaux, tels que l'urée et la bilirubine, diffusent du plasma fœtal vers le plasma maternel selon leurs gradients de concentration.

49.6 Le placenta en tant qu'organe endocrine

En plus de son rôle crucial de transport décrit ci-dessus, le placenta est également un organe endocrine extrêmement important. À terme, il pèse normalement environ 650 g et constitue le plus grand organe endocrine chez une femme enceinte. Pendant la grossesse, il sécrète une grande variété d'hormones peptidiques et stéroïdiennes qui sont importantes à la fois pour le maintien de la grossesse et pour la préparation du corps de la mère en vue de la parturition et de la lactation ultérieure. Les principales hormones peptidiques sécrétées par le placenta sont :

- la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) ;
- l'hormone lactogène placentaire humaine (hPL).

Les principaux stéroïdes placentaires sont :

- les œstrogènes ;
- la progestérone.

Le rôle physiologique de chacune de ces hormones sera examiné successivement.

Gonadotrophine chorionique humaine

Cette hormone a été décrite en détail au paragraphe 49.3. Sécrétée par le tissu trophoblastique de l'embryon dès le début de la grossesse, elle fournit probablement le signal qui permet au corps de la mère de reconnaître l'existence d'un œuf fécondé (reconnaissance maternelle de la grossesse). Il s'agit d'une hormone puissamment lutéotrope qui prolonge la vie du corps jaune au-delà des 12 à 14 jours normaux. En conséquence, la sécrétion de progestérone se poursuit, empêchant ainsi la perte de l'endomètre utérin et l'inhibition de l'activité contractile spontanée du myomètre. La progestérone lutéale est nécessaire pendant environ 6 à 8 semaines de grossesse, et l'ablation des ovaires pendant cette période entraîne une fausse couche. Après cette période, le placenta devient la principale source de progestérone et la grossesse devient autonome (ce que l'on appelle le décalage lutéoplacentaire). En effet, les niveaux de production de hCG baissent fortement après environ 10 semaines, bien que l'hormone continue à être produite par le placenta pour le reste de la grossesse (voir figure 49.6).

En plus de son rôle lutéotrope, un certain nombre d'autres actions ont été attribuées à l'hCG. Il a été suggéré qu'elle pourrait exercer un effet direct sur l'hypothalamus maternel pour inhiber la synthèse de FSH et de LH. Si tel est le cas, cela pourrait contribuer à la suppression de l'ovulation pendant la grossesse. Il existe également des preuves que l'hCG a un effet direct sur le muscle lisse du myomètre, favorisant la « tranquillité » utérine, éventuellement en inhibant les actions de l'ocytocine. On pense également que l'hCG joue un rôle dans la prévention du rejet du fœtus par la mère. L'hCG exerce un effet stimulant sur les cellules de Leydig des testicules chez les fœtus masculins et est supposée jouer un rôle dans la différenciation de l'appareil reproducteur mâle. Les concentrations plasmatiques d'hCG sont élevées pendant la période de développement du canal de Wolff et le début de la différenciation des organes génitaux externes (voir chapitre 50).

Des études récentes suggèrent qu'une variante hyperglycosylée de l'hCG (appelée hCG-H) est produite par le trophoblaste en plus de l'hCG normale. Elle est sécrétée par les cellules indifférenciées du cytotrophoblaste et semble exercer un effet autocrine sur les cellules qui la produisent, favorisant l'invasion des trophoblastes lors de l'implantation. Contrairement à l'hCG, qui est principalement sécrétée par le syncytiotrophoblaste, l'hCG-H semble avoir un effet lutéotrope minimal.

Hormone lactogène placentaire humaine

Le profil de sécrétion de l'hormone lactogène placentaire humaine (hPL), parfois appelée somatomammotrophine chorionique humaine (hCS), est présenté à la figure 49.6. Cette hormone apparaît dans la circulation maternelle au moment où les niveaux d'hCG commencent à baisser, vers 8 semaines de gestation environ. La concentration d'hPL dans le plasma maternel continue alors d'augmenter pendant la grossesse pour atteindre un pic vers la 35e semaine environ. Elle est sécrétée par le tissu syncytiotrophoblastique du placenta et, contrairement à l'hCG, qui apparaît de manière égale dans les circulations fœtale et maternelle, hPL est sécrétée préférentiellement dans le sang maternel.

Comme l'hCG, l'hPL est liée structurellement et fonctionnellement à d'autres hormones peptidiques. Elle a un degré d'homologie élevé avec l'hormone de croissance et la prolactine, deux substances sécrétées par l'hypophyse antérieure. Comme elles, l'hPL peut stimuler la croissance somatique et la sécrétion de lait, bien que faiblement. Son action principale est d'encourager la prolifération du tissu mammaire pendant la grossesse en vue de la lactation après l'accouchement.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

En plus de son action mammotrophique, l'hPL exerce certains effets métaboliques importants. Ceux-ci concernent principalement l'ajustement des niveaux plasmatiques maternels de certains métabolites afin de favoriser l'absorption fœtale par le placenta, sans épuisement excessif du sang maternel. L'hPL exerce un effet diabétogène en réduisant la sensibilité des tissus maternels à l'insuline. La glycémie maternelle a donc tendance à augmenter sous l'influence de l'hPL, car l'absorption du glucose dans les cellules est inhibée. La néoglucogenèse (synthèse du glucose à partir d'acides aminés) semble également être supprimée par l'hPL, entraînant une augmentation des niveaux d'acides aminés dans le plasma maternel, tandis qu'une lipolyse accrue entraîne une augmentation des acides gras libres plasmatiques. Grâce à ces actions, on pense que l'hPL contrecarre la chute des métabolites qui pourrait autrement résulter de l'absorption fœtale et assure le maintien de gradients favorables au transport placentaire de ces nutriments importants.

La concentration d'hPL peut être mesurée avec précision et simplicité par diverses techniques, notamment le dosage radio-immunologique. La surveillance des concentrations d'hPL pendant la grossesse a une signification clinique, car sa concentration dans le plasma maternel fournit une indication précieuse sur la bonne fonction du placenta. Il est connu que les grossesses peuvent se dérouler avec succès en l'absence d'hPL (dans le cas de déficiences génétiques spécifiques, par exemple) ; cependant, des niveaux effondrés de cette hormone sont généralement révélateurs d'une insuffisance placentaire susceptible de mettre le fœtus en danger.

Autres hormones polypeptidiques placentaires

Outre les deux principales hormones peptidiques placentaires décrites ci-dessus, un grand nombre d'autres protéines sont produites par le placenta. Dans la plupart des cas, aucune action spécifique n'a été attribuée à ces hormones, mais la FSH chorionique et la thyrotrophine chorionique (qui a une action similaire à la TSH) ont été identifiées. Cliniquement, la mesure de ces hormones peut être utile pour évaluer les risques possibles pour le fœtus d'une insuffisance placentaire.

La **relaxine** est une grande hormone polypeptidique sécrétée par le corps jaune des femmes enceintes et des femmes non gravides. Elle est également sécrétée par le cytotrophoblaste du placenta, en particulier pendant les trois premiers mois de la gestation, puis en quantités croissantes à l'approche de l'accouchement. La relaxine ramollit le col de l'utérus et détend les ligaments du bassin en vue de l'accouchement.

Le placenta sécrète des quantités importantes de progestérone et d'œstrogènes

Pour qu'une grossesse se termine avec succès, des quantités adéquates de progestérone sont cruciales. En effet, il n'y a pas de cas enregistré de grossesse se poursuivant normalement malgré une sécrétion insuffisante de progestérone. Au cours des premières semaines suivant la conception, la progestérone est fournie par le corps jaune, sauvée de sa phase de déclin par l'hCG, comme décrit dans les sections précédentes. Environ 8 semaines après la fécondation, toutefois, le placenta est bien établi et commence à produire de grandes quantités de progestérone. Pendant le reste de la gestation, la production de progestérone dans le placenta est extrêmement élevée. Le profil de sécrétion de progestérone par le placenta est illustré dans la figure 49.12. En fin de gestation, la progestérone est produite à raison de 250 à 350 mg par jour. Cela se compare à environ 20 mg par jour pendant la phase lutéale du cycle menstruel. Le tissu placentaire est capable de synthétiser de la progestérone sans avoir recours à des précurseurs venant d'ailleurs. Par conséquent, les niveaux de cette hormone pendant la grossesse sont déterminés uniquement par la capacité de synthèse et de sécrétion du placenta lui-même. Ainsi, la progestérone plasmatique fournit un autre indice clinique précieux de la performance placentaire.

Pourquoi la progestérone est-elle si importante pendant la grossesse ? Un certain nombre de fonctions différentes ont été suggérées, mais la plus importante d'entre elles semble être le maintien d'un myomètre au repos et la prévention de l'élimination de l'endomètre avant la placentation. La progestérone joue également un rôle dans la stimulation du développement du sein et la suppression de l'ovulation, ainsi que dans la prévention du rejet immunologique de l'embryon.

En plus de la progestérone, le placenta sécrète de grandes quantités d'un certain nombre d'hormones œstrogéniques, notamment l'œstrone, l'œstol et l'œstradiol-17β. Les profils de sécrétion de ces hormones sont également illustrés dans la figure 49.12. En comparant les valeurs des concentrations plasmatiques d'œstrogènes

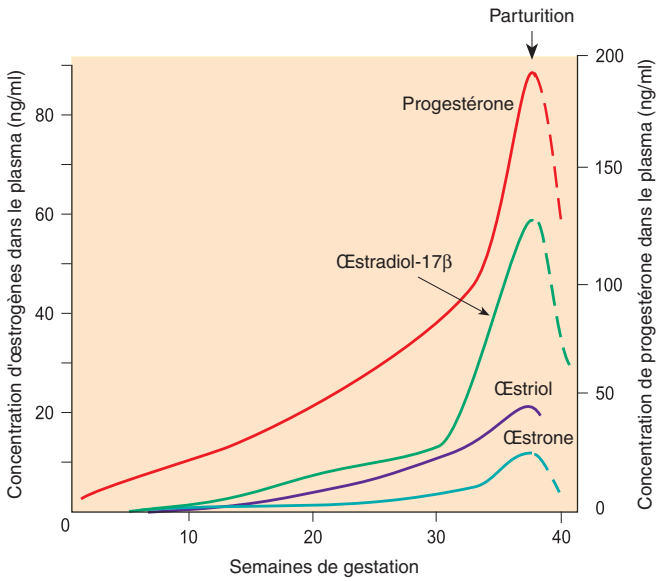


Figure 49.12 Concentrations plasmatiques de diverses hormones stéroïdiennes pendant la grossesse. Noter que la sécrétion de progestérone domine la période de gestation, ne chutant qu'après l'accouchement. Les niveaux d'œstradiol-17β commencent à augmenter rapidement vers la fin de la gestation. (D'après les données de P. Coats et al. (1977) *Acta Obst Gynecol Scand* 56, 453–7.)

pendant la gestation à celles observées chez les femmes non gravides, il est possible de se faire une idée de l'ampleur de la sécrétion d'œstrogènes pendant la grossesse. À l'état non gravide, l'œstrogène principal (sécrété par le follicule en développement) est l'œstradiol-17β et, au cours de la grossesse, le taux de cette hormone est environ 100 fois supérieur à celui des femmes non gravides. Les niveaux circulants des autres œstrogènes de la grossesse sont encore plus élevés.

Quel est le rôle des œstrogènes pendant la grossesse ? Cette question reste en grande partie sans réponse. Bien qu'il soit courant que des niveaux élevés d'œstrogènes soient présents tout au long de la gestation, les grossesses peuvent continuer avec succès même lorsque les niveaux d'œstrogènes sont plutôt faibles. Cependant, ils semblent jouer un rôle dans la préparation du corps à l'accouchement et à la lactation. Ils semblent contribuer à la relaxation de la symphyse pubienne (avec la relaxine) et, avec l'hPL, à stimuler la prolifération du tissu mammaire. Ils peuvent également jouer un rôle dans l'initiation de la parturition, abordée dans le paragraphe suivant.

Résumé

Le placenta sécrète diverses hormones peptidiques et stéroïdiennes, notamment la gonadotrophine chorionique humaine (hCG) et l'hormone lactogène placentaire humain (hPL). L'hCG empêche la régression du corps jaune et assure la sécrétion continue de progestérone en début de grossesse. L'hPL est sécrétée à partir de la 10e semaine de gestation environ et contribue au développement du tissu mammaire en vue de la lactation. Elle élève également les niveaux plasmatiques maternels de glucose, d'acides aminés et d'acides gras libres et optimise ainsi leur transport de la mère vers le fœtus.

Les œstrogènes et la progestérone sont également produits en grande quantité par le placenta. Le placenta remplace le corps jaune en tant que principale source de progestérone aux alentours de la 10e semaine de gestation. La progestérone maintient l'endomètre, réduit l'excitabilité du myomètre et stimule le développement mammaire.

49.7 Le nouveau-né naît environ 38 semaines après la conception – qu'est-ce qui déclenche la parturition ?

Chez l'être humain, comme chez tous les mammifères, la durée de la période de gestation est remarquablement constante dans des conditions normales : 40 semaines après le début des dernières règles ou 38 semaines après la conception. Cette constance suggère qu'il existe un déclencheur bien coordonné pour l'apparition de la **parturition** (le processus d'expulsion ou d'accouchement du fœtus). Quels sont les signaux critiques qui mettent fin à la grossesse ? Qu'est-ce qui amène la transition entre un maintien stable de la grossesse avec une activité myométriale minimale et un régime dans lequel le col de l'utérus se dilate et le myomètre se contracte puissamment pour expulser le fœtus ?

Au cours des dernières années, d'importants efforts de recherche ont été déployés pour tenter de clarifier cette question. La plupart de ces travaux ont été effectués soit sur de petits animaux de laboratoire tels que le rat, soit sur des animaux domestiques plus grands, en particulier des moutons. Il est maintenant évident que, chez ces animaux de laboratoire, il n'y a pas de déclencheur unique du début du travail, mais plutôt une combinaison de différents facteurs, à la fois physiques et endocriniens. Cependant, il est difficile de savoir dans quelle mesure les informations recueillies lors du travail des animaux peuvent être appliquées à l'accouchement chez une femme.

Les facteurs physiques qui semblent le plus susceptibles de contribuer à la survenue de la parturition sont l'étirement du myomètre et l'insuffisance placentaire. La musculature utérine (myomètre) est progressivement étirée à mesure que le fœtus se développe pendant la gestation. En s'étirant, il devient plus mince et son excitabilité augmente. Une fois atteint un certain niveau d'excitabilité, des contractions spontanées se produisent et tendent à comprimer le contenu de l'utérus vers le col utérin. De petites zones du myomètre agissent comme des cellules pacemaker pour initier des potentiels d'action qui diffusent ensuite dans tout le myomètre, qui se comporte alors comme un syncytium.

Le deuxième facteur physique pouvant jouer un rôle dans le processus de parturition est l'incapacité croissante du placenta de satisfaire les besoins nutritionnels sans cesse croissants du fœtus. La croissance du fœtus dépasse de loin celle du placenta après le premier trimestre de la grossesse et les capillaires fœtaux ont tendance à se boucher avec des caillots et autres débris à l'approche de la fin de la grossesse. En conséquence, le placenta devient moins efficace en tant qu'organe d'échange et, bien qu'il soit difficile de le vérifier expérimentalement, ce déclin peut contribuer à l'apparition du travail.

Le fœtus peut contrôler le moment de sa propre naissance

On peut se demander si les modifications physiques décrites ci-dessus constituent une partie vraiment significative du déclencheur du travail. Il est toutefois clair que divers facteurs hormonaux ont également un rôle à jouer, du moins chez les espèces non humaines. Un certain nombre d'observations ont conduit à penser que le système endocrinien du fœtus lui-même joue un rôle clé dans le déclenchement de son propre accouchement. Par exemple :

- des fœtus anencéphaliques (c'est-à-dire des fœtus chez qui le cerveau est absent ou gravement endommagé) naissent fréquemment après la maturité (c'est-à-dire après la période de gestation normale) ;
- chez le mouton, une perfusion de cortisol ou d'ACTH au fœtus entraîne un accouchement prématuré.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Ces observations ont conduit à l'idée que la maturation du cortex surrénalien fœtal est en quelque sorte responsable du déclenchement de la parturition. À l'aide d'un dosage sensible du cortisol, il a été démontré chez le mouton que le cortisol plasmatique fœtal augmentait de 15 à 20 jours avant la fin du terme. Cette augmentation est bien corrélée à une augmentation de l'activité des enzymes surrénaliennes fœtales et de la densité des récepteurs à l'ACTH sur les cellules corticales surrénaliennes. Comme on pouvait s'y attendre, les concentrations d'ACTH fœtal semblent augmenter à l'approche du terme complet et le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus montre une teneur accrue en CRH et en arginine vasopressine, les hormones qui agissent comme des facteurs de libération de l'ACTH (voir chapitre 21). Les mécanismes qui sous-tendent cette série de modifications chez le fœtus en fin de gestation ne sont pas encore éclaircis.

À la fin de la gestation, l'utérus est libéré du « blocage par la progestérone » qui a dominé la grossesse

Les résultats expérimentaux décrits ci-dessus suggèrent très fortement que le cortisol fœtal joue un rôle significatif dans le début du travail, au moins chez certaines espèces. Il est reconnu depuis quelque temps que diverses autres hormones présentent également des modifications marquées de leur profil de sécrétion au cours de la grossesse. Pendant la majeure partie de la période de gestation, la sécrétion placentaire de progestérone dépasse celle des œstrogènes (bien que, comme le montre la figure 49.12, ceux-ci soient également sécrétés en très grande quantité). Cela est bien sûr vital pour le succès de la grossesse car la progestérone agit comme un relaxant du myomètre qui empêche l'expulsion prématurée du fœtus de l'utérus. Elle réduit également la sensibilité du muscle lisse utérin à d'autres agents qui augmentent l'excitabilité utérine. Les œstrogènes, en revanche, augmentent l'excitabilité du myomètre et renforcent sa sensibilité à d'autres substances pouvant entraîner une augmentation de l'activité contractile. Un utérus sensibilisé aux œstrogènes est très sensible aux agents tels que l'histamine, l'ocytocine, l'acétylcholine et les prostaglandines, reflétant des altérations du potentiel de membrane de repos des cellules du muscle lisse.

Le cortisol fœtal peut déclencher le passage de la dominance de la progestérone à la dominance œstrogénique

On sait que le cortisol stimule la conversion de la progestérone en œstrogènes dans le placenta. La figure 49.13 montre une représentation schématique des événements pouvant conduire à l'apparition de la parturition, qui peuvent être résumés comme suit :

- le cortisol fœtal stimule la conversion de la progestérone en œstrogènes dans le placenta et redirige ainsi la genèse de stéroïdes placentaires au profit d'hormones augmentant l'excitabilité du myomètre ;

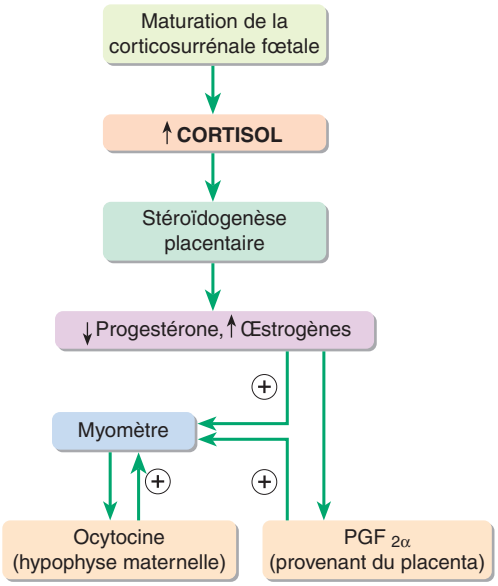


Figure 49.13 Schéma illustrant certains des facteurs endocriniens et mécaniques impliqués dans l'initiation de la parturition. ⊕ indique une action stimulante sur le muscle lisse de la paroi utérine.

- les œstrogènes stimulent à leur tour la production de $PGF_{2\alpha}$ par le placenta, ce qui peut aider à renforcer les contractions rythmiques de l'utérus ;
- ces contractions, à leur tour, stimulent la sécrétion d'ocytocine par l'hypophyse postérieure (voir plus loin dans le chapitre). L'ocytocine augmente l'excitabilité de la musculature pendant le travail.

Il faut souligner que ce schéma est purement spéculatif : la nature des interactions entre les changements neuronaux et hormonaux qui se produisent lorsque la grossesse touche à sa fin est loin d'être claire, même chez des espèces bien étudiées comme le mouton. La parturition humaine est encore moins bien comprise, car des limitations éthiques évidentes entourent la recherche utilisant des sujets humains. Les étapes du travail sont décrites dans l'encadré 49.2.

Des preuves provenant de primates non humains suggèrent que se produit juste avant l'accouchement une augmentation de la sécrétion d'ACTH fœtale et que les concentrations d'œstrogènes maternels (en particulier l'œstriol) augmentent à proximité du terme. En outre, si l'on retire le fœtus (mais pas le placenta) quelques jours avant la date prévue pour l'accouchement, l'expulsion du placenta est retardée jusqu'à 50 jours après le terme prévu. Cela suggère fortement que le fœtus lui-même joue un rôle dans le contrôle du début du travail. La naissance prématurée reste une cause majeure de mortalité infantile et d'invalidité, mais on espère que la compréhension tirée de recherches plus poussées sur les facteurs qui contrôlent le moment de la parturition conduira finalement au développement de médicaments pouvant inhiber sélectivement la contractilité du myomètre et prévenir un accouchement prématuré.

Encadré 49.2 Les stades du travail

Le travail (parturition) est le processus par lequel une femme enceinte expulse le fœtus en fin de gestation. Il commence normalement entre 250 et 285 jours après l'ovulation présumée, bien que la femme subisse souvent des contractions utérines irrégulières au cours du dernier mois de la gestation. Celles-ci sont appelées contractions de Braxton-Hicks et on pense qu'elles se produisent en réponse à une augmentation progressive de la sensibilité du muscle lisse utérin à des agents spasmogènes tels que l'ocytocine. Le processus de travail se déroule en 3 étapes.

- Stade 1. Les contractions utérines commencent à se produire régulièrement, toutes les 20 à 30 minutes, puis plus fréquemment jusqu'à ce qu'elles se produisent toutes les 2 à 3 minutes. Le but de ces contractions est de dilater le col de l'utérus à environ 10 cm pour permettre au bébé de passer dans le vagin (canal de naissance). Bien que la durée moyenne de ce stade soit d'environ 15 heures pour un premier bébé, une dilatation complète du col utérin peut être atteinte beaucoup plus rapidement lors des accouchements suivants. Le sac amniotique qui entoure le bébé dans l'utérus peut se rompre à tout moment pendant le travail, mais cela se produit souvent au début de l'accouchement, processus parfois décrit comme la « perte des eaux ». Les membranes amniotiques peuvent également être rompues artificiellement pour provoquer le travail. Parfois, du mucus et une petite quantité de sang du col de l'utérus (le « bouchon muqueux ») sortent du vagin au début du travail.
- Stade 2. À cette étape, le bébé vient au monde. En utilisant la manœuvre de Valsalva pour augmenter la pression intra-abdominale lors de contractions utérines, la femme pousse pour expulser le bébé par le col et le vagin. L'accouchement se fait normalement la tête en premier, bien que d'autres présentations se produisent parfois (par exemple un accouchement par le siège, dans lequel l'enfant sort le bassin ou les pieds en premier). Cette étape peut durer de quelques minutes à plusieurs heures. Dans certains cas, une pince ou une succion avec une ventouse sont nécessaires pour faciliter l'expulsion du nouveau-né.
- Stade 3. Environ 30 minutes après la naissance du bébé, le placenta, les membranes fœtales et tout le liquide amniotique restant sont expulsés de l'utérus en réponse à de nouvelles contractions utérines (la « délivrance »). Celles-ci aident également à cicatriser les vaisseaux sanguins rompus par la séparation du placenta de la paroi de l'utérus.

Résumé

La parturition (accouchement) est un processus multifactoriel impliquant à la fois les systèmes nerveux et endocriniens de la mère et du fœtus. Le déclencheur de la parturition est encore mal compris, mais des preuves suggèrent que le cortisol fœtal initie un basculement du placenta de la synthèse de la progestérone vers celle des œstrogènes dans les derniers jours de la grossesse. Les œstrogènes, $PGF_{2\alpha}$ et l'ocytocine augmentent ensuite l'excitabilité du myomètre pour provoquer l'accouchement du nouveau-né.

49.8 Modifications de la physiologie maternelle pendant la gestation

Tout au long de la gestation, le fœtus en croissance impose à sa mère des exigences métaboliques considérables, puisant dans les ressources maternelles pour assurer sa survie et son développement. Par conséquent, au cours des mois de la grossesse, l'anatomie, la physiologie et le métabolisme du corps de la femme enceinte subissent un certain nombre de modifications importantes qui créent des conditions favorables à la croissance du fœtus. Ces changements préparent également l'appareil reproducteur de la mère et les glandes mammaires à l'accouchement et à l'alimentation ultérieure du bébé.

La nature exacte et l'ampleur des modifications physiologiques et anatomiques observées dans l'organisme de la mère pendant la grossesse varient considérablement d'un individu à l'autre. Cependant, généralement, au cours du premier trimestre de la grossesse, les changements qui se produisent sont conçus pour préparer le corps aux demandes métaboliques supplémentaires des derniers stades de la gestation. La dernière partie de la grossesse représente un état de « famine accélérée » pour le corps de la mère, dans lequel les nutriments et les acides aminés sont conservés pour être utilisés par le fœtus. Des modifications parallèles ont lieu tout au long de la grossesse dans tous les principaux systèmes physiologiques et la plupart reviennent à la normale après l'accouchement. Un grand nombre de celles-ci, en particulier vers la fin de la grossesse, surviennent à cause des changements marqués dans les relations spatiales des organes abdominaux de la mère, causés par l'espace croissant occupé par le fœtus. La figure 49.14 illustre la croissance du fœtus et l'espace occupé par l'utérus dans l'abdomen pendant la gestation. Cela montre comment les organes des systèmes cardiovasculaire, respiratoire, rénal et gastro-intestinal de la mère sont progressivement déplacés ou compressés par l'augmentation du volume de l'utérus. En outre, les contraintes mécaniques imposées aux structures du système musculosquelettique sont considérablement modifiées pendant la grossesse.

Modifications cardiovasculaires pendant la grossesse

Le débit cardiaque s'adapte aux exigences du placenta. Pendant la grossesse, le flux sanguin dans l'artère utérine passe d'environ 50 à 70 $ml.min^{-1}$ à 600 à 1 000 $ml.min^{-1}$ à terme (figure 49.15). Il existe

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

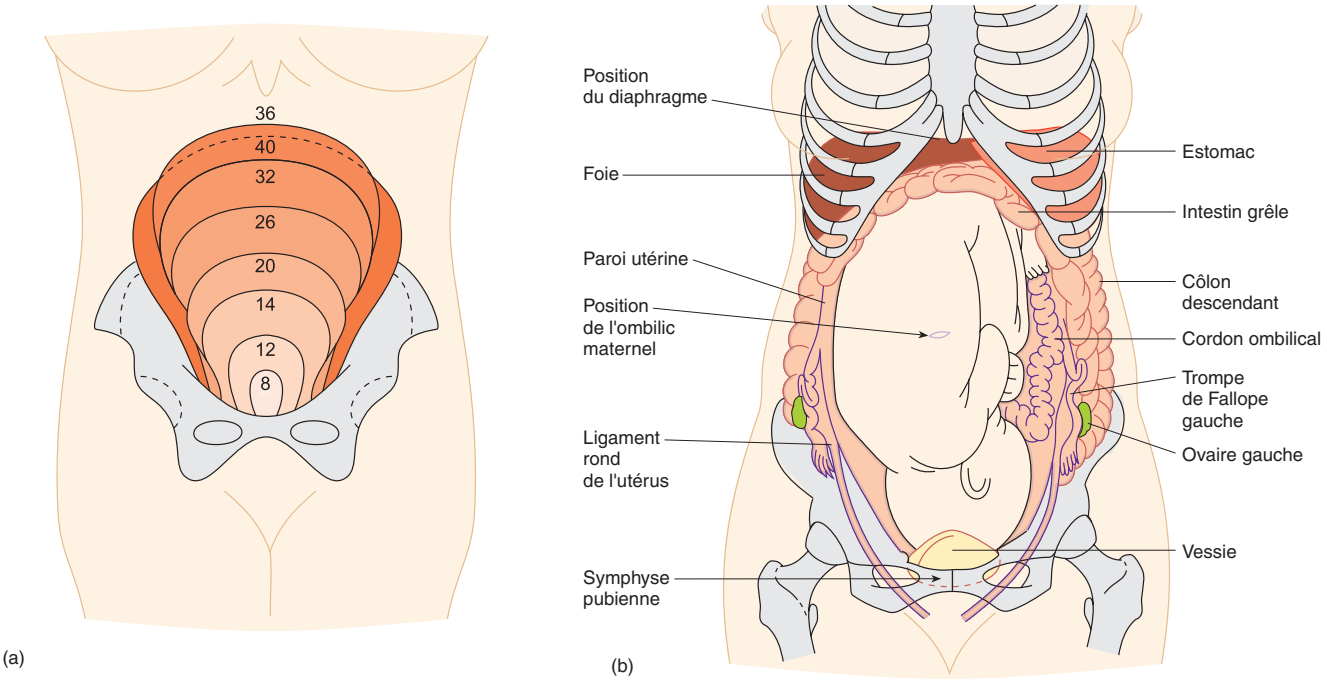


Figure 49.14 (a) Diagramme illustrant la hauteur du fundus de l'utérus tout au long de la gestation. La hauteur varie considérablement d'une femme à l'autre, mais la règle générale est qu'à 20 semaines, le fundus atteint généralement la hauteur de l'ombilic. (b) Diagramme montrant la position et l'espace occupé par le fœtus à terme. Noter le déplacement des structures gastro-intestinales et la pression exercée sur la vessie et le diaphragme.

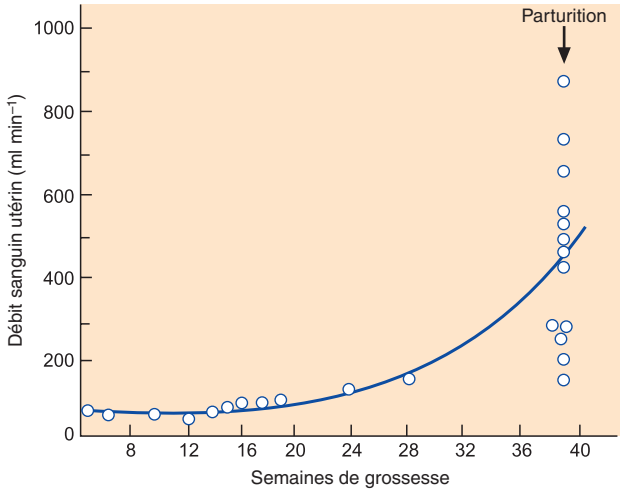


Figure 49.15 Débit sanguin utérin mesuré à différents stades de la grossesse. (D'après les données de F. Hytten, G. Chamberlain (1991) In : *Clinical Physiology in Obstetrics*, Blackwell Scientific Publications, Boston.)

également une augmentation générale du métabolisme maternel. En conséquence de ces modifications, le débit cardiaque de la mère augmente de 30 à 50 % entre la 6e et la 28e semaine de gestation, généralement entre 4,5 et 6,0 $l.min^{-1}$. Cette augmentation du débit cardiaque résulte de modifications de la fréquence cardiaque (de 70 à 80 ou 90 bpm) et du volume d'éjection systolique (qui augmente d'environ 10 %). Malgré l'élévation du flux sanguin utérin (voir figure 49.15), il est possible que le débit cardiaque au repos diminue légèrement en fin de grossesse en raison d'une obstruction partielle de la veine cave inférieure par l'utérus.

Le débit cardiaque augmente encore pendant le travail mais diminue ensuite rapidement après l'accouchement, de sorte que les valeurs d'avant la grossesse sont atteintes environ 6 semaines après l'accouchement. L'augmentation du débit cardiaque pendant la gestation répond aux besoins croissants en nutriments de l'utérus et du placenta. Elle permet également l'élimination des déchets. Les bruits du cœur fonctionnels sont plus fréquents pendant la grossesse car la circulation est plus rapide (voir chapitre 28).

Modifications du volume et de la composition du sang maternel

Les variations du volume plasmatique et de la masse de globules rouges survenant pendant la grossesse sont illustrées dans la figure 49.16. Le volume plasmatique augmente d'environ 50 %, ce qui augmente le volume sanguin total en circulation. Cependant, la masse de globules rouges n'augmente normalement que de 30 % environ, ce qui entraîne souvent une baisse du taux d'hémoglobine dans le sang maternel. Les chiffres publiés varient, mais une baisse typique du contenu en hémoglobine pourrait aller de 13,3 à 12,1 $g.dl^{-1}$ de sang. Un certain degré d'anémie par dilution est normal pendant la grossesse, mais si les concentrations d'hémoglobine baissent considérablement (jusqu'à moins de 11 $g.dl^{-1}$ environ), une supplémentation en fer peut être nécessaire (voir aussi paragraphe 49.9).

D'autres changements dans la composition du sang maternel peuvent se voir, comme une légère augmentation du nombre de glo-

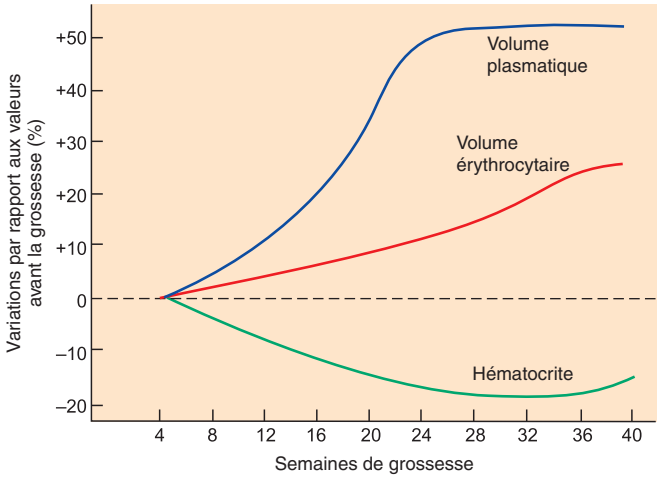


Figure 49.16 Modifications du volume plasmatique, du volume érythrocytaire et de l'hématocrite pendant la grossesse. (D'après les données de R.M. Pitkin (1976) *Clinical Obstetrics and Gynecology* 19, 489–513.)

bules blancs et une diminution du nombre de plaquettes (tout en restant généralement dans les limites normales). Malgré la baisse du nombre de plaquettes, la grossesse est parfois considérée comme un « état d'hypercoagulabilité » car les taux de fibrinogène et de facteurs de coagulation VII à X sont souvent augmentés. Par conséquent, le risque de thrombose veineuse profonde est accru (voir encadré 25.1).

Les variations de la pression artérielle maternelle sont liées au volume circulant et à la résistance périphérique

La pression artérielle systémique maternelle montre des modifications intéressantes tout au long de la gestation, conséquence des modifications du volume sanguin et de la résistance vasculaire périphérique. En dépit de l'augmentation du débit cardiaque décrite ci-dessus, la pression artérielle chute souvent au deuxième trimestre par rapport à sa valeur avant la grossesse, car la circulation placentaire est en expansion et la résistance vasculaire périphérique diminue. Une chute typique en milieu de grossesse serait d'environ 0,66 à 1,32 kPa (5 à 10 mmHg) pour la pression systolique et de 1,32 à 1,98 kPa (10 à 15 mmHg) pour la pression diastolique. En conséquence, la pression différentielle (différence entre les valeurs systolique et diastolique) augmente légèrement. La pression artérielle peut augmenter légèrement vers le terme, mais une nette augmentation, en particulier si elle est associée à un œdème ou à une protéinurie (excrétion urinaire de protéines), peut indiquer un risque de pré-éclampsie, une maladie potentiellement mortelle pour la mère et le fœtus (encadré 49.3). Pour cette raison, il est important que la pression artérielle de la mère soit surveillée très attentivement au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Le système respiratoire de la mère est influencé par la taille croissante du fœtus

Il y a normalement relativement peu de modifications significatives de la fonction respiratoire pendant la grossesse, mais ces changements peuvent être attribués à des changements de position associés à une augmentation de la taille utérine ou à des effets de la progestérone placentaire. Cependant, un certain nombre de paramètres respiratoires restent largement inchangés chez une femme enceinte, comme la capacité vitale, la fréquence respiratoire et le volume de réserve inspiratoire. De plus, la pression partielle d'oxygène dans le sang artériel n'est pas affectée par la grossesse. Néanmoins, de petites réductions des volumes respiratoires suivants sont couramment observées vers la fin de la grossesse, probablement en raison de l'obstruction provoquée par l'utérus lorsqu'il se soulève sous le diaphragme. La capacité résiduelle fonctionnelle, le volume de réserve expiratoire et le volume de réserve inspiratoire diminuent tous d'environ 20 %, tandis que la diminution de la capacité pulmonaire totale est beaucoup plus faible, à environ 5 %.

En revanche, le volume courant de repos peut augmenter de 40 % à la fin de la grossesse et la circonférence thoracique peut augmenter légèrement. Une dyspnée légère est fréquemment observée pendant l'effort, en particulier à la fin de la grossesse et peut être associée à une très légère alcalose respiratoire (pH plasmatique s'élevant à environ 7,44). La progestérone provoque une hyperémie et un œdème des tissus des voies respiratoires qui, chez certaines femmes, entraînent une sensation de congestion nasale, une obstruction de la trompe d'Eustache et une altération de la qualité de la voix.

La fonction rénale et l'équilibre hydrique maternels sont affectés par les modifications cardiovasculaires

La plupart des modifications de la fonction rénale et de l'homéostasie des liquides organiques survenant pendant la grossesse peuvent s'expliquer par les changements cardiovasculaires évoqués précédemment. À mesure que le débit cardiaque augmente, le débit sanguin rénal augmente, ce qui entraîne une augmentation du débit de filtration glomérulaire (DFG) comprise entre 30 et 50 %. Les valeurs maximales du DFG sont normalement enregistrées vers les semaines 16 à 24. Lorsque la fonction rénale augmente, les concentrations d'urée et de créatinine dans le plasma maternel diminuent par rapport à leurs valeurs antérieures à la grossesse, qui étaient de 4–7 $mmol.l^{-1}$ et de 100 $\mu mol.l^{-1}$ à environ 3,6 $mmol.l^{-1}$et 60 $\mu mol.l^{-1}$ respectivement. Vers le terme, l'utérus en expansion commence à exercer une pression sur la veine cave inférieure et le débit sanguin rénal peut diminuer légèrement. Cet effet est appelé stase de position et peut entraîner une légère diminution du DFG en fin de gestation. Comme le montre la figure 49.14, les organes abdominaux sont déplacés et compressés par le fœtus au fur et à mesure qu'il grossit. De plus, la pression accrue sur les uretères peut faire en sorte que l'urine soit refoulée vers le haut au lieu de passer librement dans la vessie. Cet effet, associé aux effets relaxants directs de la progestérone sur les muscles lisses, peut provoquer une dilatation des uretères.

Beaucoup de femmes enceintes connaissent une augmentation de la fréquence des mictions. Il y a plusieurs raisons à cela. Aux premiers et deuxièmes trimestres de la grossesse, l'augmentation du débit urinaire reflète probablement une augmentation de la fonction rénale. Au cours des dernières semaines, à mesure que le fœtus augmente en taille et en activité, la pression exercée sur la vessie est probablement accrue, ce qui entraîne une envie pressente d'uriner et un inconfort.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Encadré 49.3 Pré-éclampsie, éclampsie et HELLP syndrome – les troubles graves de la grossesse

La maladie hypertensive au cours de la grossesse est une cause majeure de morbidité et de mortalité périnatales. Elle présente un large spectre de gravité allant de la pré-éclampsie légère, avec des symptômes subtils et non spécifiques, à une éclampsie complète avec des complications potentiellement mortelles. Une troisième affection liée à la grossesse est le syndrome dit de HELLP, dans lequel surviennent des altérations dommageables de la fonction hépatique et de certaines propriétés des cellules sanguines.

La pré-éclampsie survient dans environ 3 % des grossesses. Elle se caractérise par une hypertension artérielle, l'apparition de protéines dans l'urine (protéinurie) et souvent un œdème. Dans la majorité des cas, elle commence après la 20e semaine de gestation et est plus fréquente au dernier trimestre. La pré-éclampsie bénigne est définie par une pression artérielle de 18,6/12 kPa (140/90 mmHg) ou une augmentation de 4 kPa (30 mmHg) de la pression systolique et de 2 kPa (15 mmHg) de la pression diastolique par rapport aux valeurs avant la grossesse. La pré-éclampsie est considérée comme grave si une pression artérielle de 21,3/14,6 kPa (160/110 mmHg) se maintient même pendant le repos au lit et si la protéinurie atteint une valeur de 5 g/24 heures.

Bien que la pré-éclampsie ait fait l'objet de nombreuses recherches, la physiopathologie sous-jacente de la maladie reste mal comprise et ses causes précises inconnues. Bien que le débit cardiaque de la mère et les résistances périphériques soient tous deux augmentés dans la pré-éclampsie (tous deux pouvant contribuer à l'hypertension), le placenta jouerait un rôle primordial, car la délivrance de cet organe entraîne l'inversion des signes et des symptômes de la pré-éclampsie. La maladie survient également plus fréquemment dans les grossesses gémellaires et la maladie hydatiforme, caractérisée par une augmentation de la quantité de tissu trophoblastique.

L'examen microscopique du tissu trophoblastique chez les patientes atteintes de pré-éclampsie révèle des modifications remarquables. Lors d'une grossesse normale, les trophoblastes envahissent les artères spiralées utérines à l'âge de 14 à 16 semaines de gestation. À la suite de cette invasion, les artères sont converties en vaisseaux à faible volume et à faible résistance qui ne répondent pas aux vasoconstricteurs. Ces modifications maximisent la perfusion du côté maternel du placenta. Dans la pré-éclampsie, l'invasion trophoblastique des artères spiralées semble être incomplète et les vaisseaux restent sensibles aux vasoconstricteurs. Certaines études ont également montré des signes de dysfonctionnement endothélial chez les femmes atteintes de pré-éclampsie. Se produit une réduction de la sécrétion de substances vasodilatatrices endothéliales et une augmentation de la concentration de l'endothéline, puissant vasoconstricteur. Ces changements peuvent exacerber davantage l'hypertension et accélérer la détérioration des lits capillaires du placenta et d'autres parties de la circulation maternelle. L'effet net de tous ces changements est probablement une réduction du flux sanguin placentaire. En effet, la pré-éclampsie est fréquemment associée à un retard de croissance intra-utérin du fœtus, vraisemblablement en raison de la réduction de l'apport en nutriments.

Bien que la pré-éclampsie puisse affecter toute grossesse, le risque est plus élevé chez les femmes aux âges extrêmes pour la grossesse, chez celles qui sont enceintes pour la première fois et chez les femmes qui ont eu des grossesses normales mais qui sont de nouveau enceintes d'un nouveau partenaire. Ces résultats suggèrent que des facteurs génétiques ou immunologiques pourraient jouer un rôle dans le développement de la maladie.

Dans une faible proportion des cas, la pré-éclampsie évolue vers la maladie potentiellement mortelle appelée éclampsie, dans laquelle une hypertension extrême entraîne des modifications de la pression intracrânienne, des convulsions et le coma. Il existe un risque important pour la mère d'hémorragie cérébrale, d'insuffisance rénale et d'un **décollement placentaire** (ou hématome rétroplacentaire, dans lequel le placenta commence à se détacher de la paroi de l'utérus, provoquant une hémorragie massive). L'éclampsie survient dans environ 0,05 % des accouchements ; dans ce cas, le taux de mortalité fœtale se situe entre 13 et 30 %, tandis que le taux de mortalité maternelle varie entre 8 et 36 %, selon la rapidité du diagnostic et des installations disponibles pour le traitement et l'accouchement immédiat du nouveau-né.

La pré-éclampsie peut parfois évoluer vers une autre maladie appelée syndrome de HELLP, caractérisé par une hémolyse (H), des tests de la fonction hépatique élevés (EL pour *elevated liver*) et une insuffisance plaquettaire (inférieure à 100 × 10^9/ litre) (LP pour *low platelets*). Cette affection, caractérisée par des nausées, des malaises et des douleurs abdominales, touche jusqu'à 10 % des femmes atteintes de pré-éclampsie sévère et 30 à 50 % de celles ayant progressé vers l'éclampsie. Cependant, chez quelques patientes, le syndrome de HELLP se manifeste sans hypertension ni protéinurie. Bien que les symptômes puissent être vagues et relativement légers, la nécrose hépatocellulaire sous-jacente et les problèmes de saignement associés à la thrombocytopénie sont potentiellement mortels, même chez les femmes ne souffrant pas d'hypertension grave.

Plusieurs hormones agissant sur les tubules rénaux modifient leur production pendant la grossesse

En réponse à l'augmentation de la stimulation œstrogénique pendant la grossesse, il se produit une augmentation de la sécrétion de rénine à partir de cellules granulaires de l'artériole afférente, ce qui entraîne une augmentation de l'angiotensine II plasmatique. Cela pourrait entraîner une augmentation de la pression artérielle. Heureusement, se produit en parallèle une réduction de la sensibilité des vaisseaux sanguins à l'angiotensine, ce qui semble annuler tout effet hypertenseur. Cependant, l'augmentation de la concentration d'angiotensine stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénal. À la fin de la grossesse, la sécrétion d'aldostérone peut être 6 à 8 fois plus élevée que dans l'état non gravide. L'aldostérone stimule la réabsorption du sel et de l'eau du liquide tubulaire distal, ce qui fait plus que compenser l'augmentation de l'eau et du sel filtrés résultant de l'augmentation du DFG.

La progestérone, qui est sécrétée par le placenta en très grande quantité, favorise l'excrétion du sodium (effet natriurétique) et la rétention potassique par les tubules rénaux. Cela contraste directement avec les effets de l'aldostérone, qui favorise l'excrétion de potassium et la rétention de sodium. Par conséquent, les effets des deux hormones stéroïdiennes se compensent largement pendant la grossesse. En fait, il existe un faible degré de rétention de potassium et de sodium qui peut contribuer à l'expansion du volume total de liquide corporel observé pendant la gestation.

L'eau corporelle totale augmente de 6 à 8 litres pendant la grossesse

L'augmentation du volume d'eau corporelle d'une femme enceinte contribue de manière significative à la prise de poids globale survenant au cours d'une grossesse normale (voir paragraphe 49.9). Le volume de liquide extracellulaire augmente d'environ 3 litres à terme, dont environ la moitié dans le plasma et le reste dans le liquide interstitiel. Chez certaines femmes, cette expansion du compartiment liquidien extracellulaire provoque un œdème important. Dans la mesure où il n'est pas associé à une hypertension artérielle ou à une protéinurie, un faible degré d'œdème est considéré comme une conséquence normale de la grossesse.

En plus de l'expansion du compartiment extracellulaire, l'osmolalité plasmatique peut chuter pendant la gestation jusqu'à 10 mOsm. kg^{-1}. Cette baisse peut être expliquée, du moins en partie, par la baisse des concentrations d'urée et de créatinine décrite précédemment. À l'état non gravide, une telle chute serait normalement contrée par une réduction de la sécrétion d'ADH, de sorte qu'une quantité accrue d'urine diluée serait excrétée. Pendant la grossesse, cela ne semble pas se produire, peut-être parce que les osmorécepteurs hypothalamiques sont réinitialisés à une valeur inférieure au cours de la gestation. Beaucoup de femmes enceintes ont une soif accrue. Cela peut être dû à une augmentation des niveaux d'angiotensine II dans le sang, une hormone connue pour stimuler la soif (voir chapitre 40), et à un apport hydrique accru qui contribue à l'augmentation du volume extracellulaire pendant la grossesse.

Des modifications mineures de la fonction gastro-intestinale sont fréquentes pendant la grossesse

La majorité des femmes enceintes ont des nausées et des vomissements, en particulier au cours des 12 à 14 premières semaines de grossesse. Après cette période, ces symptômes sont généralement moins sévères et disparaissent souvent complètement, mais dans de rares cas, ces problèmes peuvent persister tout au long de la gestation. Cette affection grave appelée **hyperemesis gravidarum** (hyperémèse gravidique) touche environ 1 femme enceinte sur 200. Dans les cas les plus graves, cela peut entraîner une déshydratation, des déséquilibres acidobasiques et une perte de poids. La cause précise des nausées et des vomissements en début de grossesse n'est pas claire, mais cette manifestation semble être parallèle à l'augmentation du niveau de sécrétion d'hCG par le syncytiotrophoblaste dans les 10 à 12 premières semaines après la fécondation (voir paragraphe 49.4). L'augmentation des niveaux de stéroïdes placentaires peut également contribuer au problème en entraînant une vidange plus lente de l'estomac. Les femmes enceintes ont aussi un sens de l'odorat exacerbé. Par conséquent, diverses odeurs, telles que les aliments à forte odeur, les parfums et la fumée de cigarette, peuvent provoquer des vagues de nausée.

La constipation est une autre caractéristique fréquente de la grossesse et, même si elle peut survenir à tout moment, elle survient le plus souvent vers la fin de la grossesse lorsque l'utérus grossissant se presse contre le rectum et le bas du côlon. Certains autres facteurs peuvent également contribuer à la constipation pendant la gestation ; il s'agit de la relaxation du muscle lisse du côlon sous l'influence de la progestérone placentaire et d'une réduction de la teneur en eau des selles causée par une absorption accrue d'eau par le côlon en réponse à des concentrations accrues d'angiotensine II et d'aldostérone.

De nombreux aspects de la fonction gastro-intestinale sont réduits ou ralentis pendant la grossesse, principalement à la suite du relâchement du muscle lisse de la paroi intestinale en réponse à la progestérone. La vidange gastrique, par exemple, se produit plus lentement et la motilité gastro-intestinale diminue. La relaxation du sphincter œsophagien inférieur, particulièrement la nuit en fin de grossesse, peut provoquer une régurgitation du contenu gastrique acide dans l'œsophage, provoquant éructations et brûlures d'estomac. En outre, la pression exercée par le fœtus sur le diaphragme et les organes intra-abdominaux, en particulier lorsque la mère est allongée, ajoute à la gêne et au risque de reflux.

La sécrétion d'acide gastrique diminue et les ulcères gastroduodénaux peuvent s'améliorer pendant la grossesse. Les calculs biliaires sont toutefois plus fréquents en raison du flux ralenti de la bile provoqué par la relaxation du muscle lisse de la vésicule biliaire. Une augmentation des niveaux plasmatiques de progestérone peut entraîner un gonflement et un œdème des gencives, qui ont tendance à devenir spongieuses et à saigner plus facilement.

Les fonctions de la plupart des glandes endocrines sont modifiées pendant la grossesse

Le paragraphe 49.6 décrit les actions spécifiques de la progestérone, des œstrogènes, de l'hCG et de l'hPL dans le placenta. Cependant, la grossesse modifie également les fonctions de la plupart des autres tissus endocrines dans tout l'organisme. Ces modifications sont dues en partie aux actions des hormones placentaires elles-mêmes et en partie au fait que de nombreuses hormones (en particulier les stéroïdes) circulent dans le sang en association avec les protéines plasmatiques, dont les concentrations sont souvent modifiées pendant la grossesse.

Le placenta sécrète divers facteurs hormonaux dont les actions sont similaires à celles des hormones trophiques de l'hypophyse antérieure. L'un d'eux, similaire à la TSH hypophysaire antérieure (voir chapitre 21), augmente la fonction thyroïdienne et stimule la sécrétion de thyroxine. Parfois, cela peut entraîner des symptômes rappelant l'hyperthyroïdie – tachycardie, palpitations, transpiration excessive et anxiété –, bien que, chez la plupart des femmes, les niveaux plasmatiques de globulines fixant la thyroxine augmentent également, de sorte que les concentrations plasmatiques de thyroxine plasmatique libre restent inchangés.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Le placenta sécrète aussi une substance semblable à l'ACTH (hormone adrénocorticotrope), qui stimule la production d'hormones corticosurrénales, et une hormone stimulant les mélanocytes (MSH), qui provoque une pigmentation accrue de la peau. Ce dernier facteur explique probablement le masque de grossesse (mélasma ou chloasma) relativement commun dans lequel un pigment taché, brunâtre, apparaît sur le front et les joues. La pigmentation des **aréoles** des mamelons augmente également et l'on observe parfois une ligne sombre le long de la ligne médiane du bas-ventre. De plus, les examens IRM montrent que la glande pituitaire de la mère augmente de taille pendant la grossesse. La glande hypertrophiée sécrète des quantités supplémentaires d'ACTH et de MSH, dont les effets s'ajoutent à ceux des facteurs placentaires. Dans de rares cas, l'hypertrophie de l'hypophyse pendant la grossesse peut être suffisante pour causer des troubles de la vision dus à une pression accrue sur le chiasma optique, situé à proximité immédiate.

La sécrétion d'hormone de croissance (GH), d'hormone folliculostimulante (FSH) et d'hormone lutéinisante (LH) par l'hypophyse antérieure est réduite pendant la grossesse. Cette réduction est due aux effets de rétroaction négative de l'hPL (une hormone extrêmement somatotrope) sur la GH et des stéroïdes sexuels placentaires sur la FSH et la LH. En revanche, la sécrétion de prolactine est augmentée, avec une multiplication par huit en fin de gestation. Cette hormone est en partie responsable des modifications préparatoires qui se produisent dans les glandes mammaires en vue de la synthèse et de la sécrétion du lait. Sa présence semble également être nécessaire pour que les œstrogènes et la progestérone exercent leurs effets sur les glandes mammaires (voir plus loin dans le chapitre).

La sécrétion d'hormone parathyroïdienne augmente pendant la grossesse

Le fœtus réalise une ponction significative sur les réserves de calcium maternelles, principalement en raison des exigences de son squelette en développement. En conséquence, le calcium plasmatique maternel risque de diminuer. Pour prévenir une telle chute, se produit normalement une augmentation du taux de sécrétion de l'hormone parathyroïdienne pendant la gestation. Ce léger degré d'hyperparathyroïdie augmente les niveaux plasmatiques de 1,25-dihydroxycholécalciférol (calcitriol – voir chapitre 22), ce qui stimule l'absorption intestinale du calcium. Ces modifications sont particulièrement importantes pendant les dernières semaines de grossesse.

Le diabète gestationnel est une affection relativement courante en fin de grossesse

En début de grossesse, les tissus présentent généralement une sensibilité accrue à l'insuline. Par conséquent, le glucose plasmatique peut légèrement baisser. Plus tard dans la gestation, la sensibilité à l'insuline diminue et la glycémie peut augmenter. Ces changements reflètent l'augmentation initiale des besoins en glucose des tissus maternels et les besoins ultérieurs des tissus fœtaux en développement. Une glycosurie est souvent observée pendant la grossesse et peut s'expliquer par l'association d'une augmentation du glucose plasmatique, d'une augmentation du DFG et d'une réduction de la réabsorption tubulaire de glucose (voir chapitre 39).

Le diabète gestationnel survient dans 1 à 3 % des grossesses. Dans cette situation, une intolérance aux glucides de gravité variable se développe et disparaît souvent (mais pas toujours) une fois que le bébé a accouché. Certaines des femmes qui développent un diabète gestationnel sont obèses, hyperinsulinémiques et insulinorésistantes, tandis que d'autres sont relativement minces mais déficientes en insuline. Dans les deux cas, elles sont incapables de réagir efficacement au stress métabolique de la grossesse. En outre, l'augmentation de la glycémie plasmatique provoquée par l'hPL peut augmenter le risque de développer un diabète gestationnel chez les femmes susceptibles.

Le fœtus d'une mère diabétique hyperglycémique sera également hyperglycémique, car le glucose est en équilibre entre le côté fœtal et le côté maternel de la circulation placentaire. Il n'est donc pas surprenant que le fœtus d'une mère diabétique ait souvent un poids plus élevé que la normale (ce qui peut poser des difficultés pendant le travail et l'accouchement). Le diabète gestationnel maternel est également associé à un risque accru de détresse respiratoire fœtale en raison d'un retard de maturation pulmonaire et de production de surfactant. L'incidence des anomalies fœtales est aussi augmentée. La reconnaissance précoce du diabète gestationnel et un bon contrôle de la glycémie chez la mère sont donc essentiels pour minimiser ces problèmes. Les tests de tolérance au glucose sont courants dans de nombreux services de médecine prénatale.

Résumé

Tout au long de la grossesse, tous les principaux systèmes de l'organisme maternel subissent des modifications afin de créer les conditions favorables au développement du fœtus et de préparer l'accouchement et la nutrition ultérieure du bébé. La conséquence inévitable du déplacement des organes abdominaux de la mère par le développement du fœtus est également importante.

Pendant la gestation, le débit cardiaque augmente, ce qui répond aux exigences croissantes de l'utérus et du placenta en termes de besoins de nutriments et d'élimination des déchets, tandis que la pression artérielle diminue souvent en milieu de grossesse. Les modifications de la fonction respiratoire de la mère résultent de la taille croissante de l'utérus, qui comprime le diaphragme. Les modifications de la fonction cardiovasculaire affectent la fonction rénale ; la filtration glomérulaire augmente parallèlement à la production de rénine et d'aldostérone. L'eau corporelle totale augmente et l'osmolalité plasmatique diminue. Des modifications mineures de la fonction gastro-intestinale telles que nausées, vomissements et constipation sont souvent observées pendant la grossesse. Des changements dans la sensibilité à l'insuline des tissus maternels ont lieu pendant la gestation, avec une augmentation de la sensibilité dans les premières semaines et une chute plus tard. Le diabète gestationnel survient dans 1 à 3 % des grossesses.

49.9 Besoins nutritionnels de la grossesse

Une nutrition adéquate, tant avant la conception que pendant la grossesse, est essentielle pour garantir le maintien du développement fœtal dans des conditions intra-utérines optimales et pour que la santé de la mère ne soit pas compromise par les exigences métaboliques et nutritionnelles supplémentaires du fœtus en croissance. Une mauvaise nutrition maternelle est associée à un risque accru d'insuffisance pondérale à la naissance, d'anomalies fœtales et de mortalité néonatale.

Le gain de poids pendant la grossesse se situe normalement entre 7 kg et 14 kg, soit en moyenne autour de 0,4 kg par semaine pendant les deuxièmes et troisièmes trimestres. Les grossesses gémellaires peuvent entraîner un gain de poids total compris entre 16 et 20 kg. Bien qu'il soit généralement conseillé aux femmes dont l'indice de masse corporelle est élevé (IMC supérieur à 25 $kg.m^{-2}$) de prendre moins de poids pendant la grossesse que celles présentant une insuffisance pondérale (IMC inférieur à 20 $kg.m^{-2}$), même les femmes obèses devront prendre un minimum de poids (environ 6 kg) afin d'optimiser les chances d'accoucher d'un bébé dont le poids à la naissance est normal. Une prise de poids excessive de la mère n'est toutefois pas souhaitable. Cela peut entraîner une gestation prolongée (accouchement tardif), des problèmes pendant le travail et un risque accru d'accouchement par césarienne. Le tableau 49.1 donne des valeurs de la répartition du poids gagné pendant une grossesse typique, dans laquelle le poids maternel augmente d'environ 12 kg. Le fœtus contribue pour environ 3,5 kg à la prise de poids totale, environ 1,5 kg pour le placenta et le liquide amniotique, et 0,5 à 1 kg pour les seins. Les augmentations de graisse maternelle et de liquide extracellulaire représentent le reste.

Pendant la grossesse, les besoins caloriques quotidiens augmentent

Afin de répondre aux besoins du fœtus et de maintenir une nutrition maternelle adéquate, il est nécessaire d'augmenter l'apport énergétique quotidien d'environ 1 050 à 1 250 kJ (250 à 300 kcal). Cela représente une augmentation d'environ 15 % du besoin total en énergie. En fin de grossesse, ce besoin peut être quelque peu réduit en raison de la réduction des dépenses énergétiques de la mère.

Beaucoup de femmes voient leur appétit augmenter pendant la grossesse. Les facteurs contributifs pourraient inclure la présence de fortes concentrations circulantes de progestérone et la baisse de la glycémie, caractéristique du début de la grossesse (voir paragraphe 49.8). Il peut également y avoir des envies bizarres, en particulier pour les aliments très aromatisés, liées peut-être à une sensation du goût émoussé, ainsi que des aversions envers certains aliments et certains arômes. Le vrai syndrome de **pica** (envie d'aliments inappropriés comme le charbon) est toutefois rare pendant la grossesse.

Tableau 49.1 Répartition du gain de poids maternel à 40 semaines de gestation

	Poids (kg)
Fœtus	3,3–3,5
Placenta	0,65
Volume sanguin supplémentaire	1,3
Liquide amniotique	0,8
Gain de poids de l'utérus et des seins	1,3
Rétention d'eau supplémentaire et dépôts graisseux	4,2–6,0
Total	11,5–13,5

Au début de la grossesse, le corps de la mère se prépare aux besoins métaboliques à venir

Au début de la grossesse, le métabolisme de la mère est modifié afin de garantir des réserves suffisantes pour répondre aux besoins de la mère et plus tard du fœtus. Au cours de la première moitié d'une grossesse typique, environ 3 kg de graisse maternelle se constituent, ce qui fournira une réserve d'énergie pour le dernier trimestre au cours duquel la croissance fœtale est particulièrement rapide. De plus, les tissus maternels deviennent plus sensibles à l'insuline, ce qui facilite l'assimilation des charges glucidiques. Comme vu précédemment, une légère diminution du glucose plasmatique est souvent observée après environ 6 semaines de gestation. Dans le même temps, la synthèse des protéines augmente, ce qui a pour effet net la croissance de l'utérus, des seins et de la musculature essentielle de la mère.

À la fin de la grossesse, le métabolisme de la mère s'adapte aux besoins croissants du fœtus

À mesure que les besoins en oxygène et en nutriments du fœtus augmentent et que la taille physique même du fœtus augmente au cours de la seconde moitié de la gestation, le métabolisme de la mère entre dans un état similaire à celui de la famine. Un fœtus né à terme métabolise jusqu'à 25 g de glucose par jour et il est essentiel que la concentration en glucose plasmatique de la mère reste suffisante pour répondre à ces besoins ainsi qu'à ceux de son propre système nerveux. En fin de grossesse, les tissus maternels montrent une diminution de la sensibilité à l'insuline. Cela garantit une réduction de l'utilisation du glucose par les tissus insulinodépendants, afin de l'épargner pour le fœtus et le système nerveux central maternel (rappelez-vous que l'absorption du glucose par les neurones n'est pas dépendante de l'insuline). Dans le même temps, la mobilisation des lipides est facilitée, éventuellement par l'hPL, ce qui constitue une source d'énergie alternative pour la mère. On observe une augmentation des niveaux plasmatiques de triglycérides, alors que la synthèse hépatique de lipoprotéines de très basse densité augmente sous l'influence des œstrogènes placentaires. Certains de ces triglycérides sont stockés par le tissu mammaire en vue de la synthèse du lait pendant la lactation. En fin de gestation, la mère a besoin d'une petite quantité de protéines supplémentaires (pas plus de 6 à 10 g par jour), principalement pour fournir les acides aminés nécessaires à la synthèse des protéines fœtales. Au moment de la naissance, le fœtus aura accumulé 400 à 500 g de protéines. Dans la plupart des cas, les besoins en protéines supplémentaires de la grossesse sont assurés par un régime alimentaire normal et équilibré.

Les besoins maternels en certains micronutriments augmentent pendant la grossesse

Les besoins en certains minéraux et vitamines augmentent également légèrement pendant la grossesse, à la fois pour satisfaire les

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tableau 49.2 Apport quotidien recommandé en protéines et en micronutriments pendant la grossesse

Nutriment	États-Unis	Canada	Royaume-Uni	Australie	France
Protéines (g)	60	75	51	51	60–70
Vitamine A (µg)	800	800	700	750	750
Vitamine D (µg)	10	5	10	Non défini	10
Vitamine E (mg)	10	8	Non défini	7	7
Vitamine C (mg)	70	40	50	60	85
Vitamine B_1 (thiamine) (mg)	1,5	0,9	0,9	1,0	1,0
Vitamine B_2 (riboflavine) (mg)	1,6	1,3	1,4	1,5	1,5
Vitamine B_3 (niacine ou acide nicotinique) (mg)	17	16	13	15	15
Folates (µg)	400	385	300	400	400
Vitamine B_{12} (µg)	2,2	1,2	1,5	3,0	3,0
Calcium (g)	1,2	1,2	0,7	1,1	1
Magnésium (g)	0,32	0,25	0,27	0,30	0,30
Fer (mg)	30	13	14,8	22–36	25–30
Zinc (mg)	15	15	7	16	11
Iode (µg)	175	185	140	150	150

* Données ajoutées pour la France (NdT).

besoins du fœtus et pour préparer le corps de la mère à la lactation. Un régime alimentaire mixte normal fournit généralement des concentrations adéquates de ces micronutriments, mais chez certaines femmes (par exemple celles qui suivent un régime végétarien ou végétalien strict), des suppléments nutritifs peuvent être nécessaires. Un exemple d'un tel nutriment est la vitamine B_{12}, que l'on ne trouve que dans les produits d'origine animale. Le tableau 49.2 indique les apports nutritionnels quotidiens recommandés pendant la grossesse, bien que ces recommandations varient souvent considérablement d'un pays à l'autre.

L'acide folique est nécessaire à la prolifération cellulaire normale et est maintenant reconnu comme un besoin alimentaire très important pendant la grossesse, en particulier pendant les premières semaines après la conception. La carence en acide folique a été associée à un risque accru d'anomalies lors de la fermeture du tube neural, ce qui se produit normalement entre les semaines 3 et 6 de la gestation. Les anomalies du tube neural comprennent l'**anencéphalie** (dans laquelle les hémisphères cérébraux ne se développent pas normalement) et le **spina bifida**, dans lequel la fusion des arcs vertébraux est défectueuse, le plus souvent dans la région lombaire. Les femmes sont encouragées à compléter leur apport en acide folique au cours des semaines précédant la conception et tout au long de la grossesse en consommant des légumes verts à feuilles, des grains de blé et des légumineuses.

Un apport en vitamine A d'environ 700 µg par jour est recommandé pour les femmes adultes (voir tableau 49.2) et, contrairement à la plupart des vitamines, les besoins en vitamine A restent inchangés pendant la grossesse. En effet, il est à craindre qu'un apport quotidien élevé de cette vitamine puisse être tératogène, entraînant des anomalies du système nerveux et du cœur du fœtus. Cet effet peut être lié au rôle de la vitamine A dans la différenciation cellulaire. Un apport normal en vitamine A pendant la grossesse s'est toutefois révélé important pour réduire le risque de transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) de la mère au fœtus.

Il y a un besoin accru de calcium, de fer, de zinc et de magnésium pendant la grossesse

Au cours du troisième trimestre, le fœtus a besoin d'environ 0,3 g de calcium par jour pour permettre la calcification du squelette. Les bébés naissent normalement avec environ 28 g de calcium, qui doit provenir des réserves maternelles. Pendant la grossesse, l'absorption du calcium maternel par l'intestin grêle augmente sous l'effet de concentrations élevées de calcitriol, tandis que la perte de calcium urinaire est réduite par la sécrétion accrue d'hormone parathyroïdienne. Néanmoins, pour s'assurer que l'augmentation des besoins en calcium est satisfaite, une femme enceinte doit augmenter son apport quotidien en calcium d'environ 70 % (soit environ 1 200 mg par jour). Si le calcium alimentaire n'augmente pas pendant la grossesse, le fœtus se fournira sur le calcium stocké dans le squelette maternel. Cela peut augmenter la susceptibilité de la mère à l'ostéoporose à un âge plus avancé, en particulier si cela se répète pendant plusieurs grossesses.

Il y a beaucoup de débats autour des besoins en fer pendant la grossesse. Certaines études ont indiqué qu'une carence en fer pouvait être associée à un faible poids à la naissance et à un accouchement prématuré. D'autres indiquent que les réserves maternelles peuvent satisfaire la demande fœtale en fer à condition que le régime contienne une quantité suffisante de viande et de vitamine C (qui améliore l'absorption du fer dans l'intestin) et que la mère ne soit pas carencée en fer avant la grossesse. Le fœtus et le placenta utilisent environ 300 mg de fer pendant une grossesse typique, tandis que

l'augmentation de la masse de globules rouges de la mère nécessite 500 mg supplémentaires. Le régime alimentaire occidental moyen contient de 10 à 15 mg de fer par jour, dont environ 10 % sont normalement absorbés. L'efficacité de l'absorption semble augmenter pendant la grossesse et atteindre environ 66 % à la 36e semaine de gestation. Cette augmentation contribue à la capacité des réserves de fer maternelles de répondre aux besoins du fœtus. Toutefois, si l'absorption de fer alimentaire ne répond pas aux exigences de la grossesse, les réserves de fer maternelles s'épuisent et une anémie ferriprive peut survenir. Cela peut être évité par une surveillance régulière de la concentration en hémoglobine de la mère afin que des suppléments en fer puissent être administrés si nécessaire.

Les besoins normaux en zinc alimentaire chez une femme non enceinte sont d'environ 7 mg par jour. Le zinc est un constituant d'un grand nombre d'enzymes, notamment de l'anhydrase carbonique, la transcriptase inverse et l'ADN/ARN polymérase. Il joue donc un rôle important dans de nombreux processus métaboliques, notamment la synthèse de protéines et d'acides nucléiques. Le zinc est également essentiel pour la synthèse et l'activité de l'insuline. Il n'est donc pas surprenant que les besoins en cet oligoélément augmentent légèrement pendant la grossesse. Chez la plupart des femmes, un régime alimentaire mixte normal contenant de la viande et du poisson fournira suffisamment de zinc pour soutenir l'unité fœtoplacentaire, mais les végétaliennes strictes peuvent être incapables d'absorber suffisamment de zinc à partir de leur alimentation. Les femmes prenant des suppléments en fer peuvent également devenir carencées en zinc, car il a été démontré que des rapports fer:zinc supérieurs à 3:1 interféraient avec l'absorption intestinale du zinc.

Un apport maternel adéquat en magnésium est nécessaire au développement normal de l'embryon et du fœtus. La déficience maternelle en magnésium a été associée à un travail prématuré et a également été impliquée dans la pathogenèse du syndrome de mort subite du nourrisson. Des doses élevées de sulfate de magnésium se sont révélées efficaces pour prévenir les crises convulsives associées à l'éclampsie et à la pré-éclampsie.

Résumé

Une nutrition maternelle adéquate pendant la grossesse est nécessaire pour assurer le maintien de la santé de la mère et minimiser les risques d'anomalies fœtales et d'insuffisance pondérale à la naissance. Dans la plupart des cas, une alimentation mixte normale suffit à satisfaire la demande en micronutriments supplémentaires, bien que des suppléments soient nécessaires, notamment en vitamine B_{12} et en fer. Le gain de poids pendant la grossesse est généralement de 7 à 14 kg.

En début de grossesse, la lipogenèse est favorisée et la sensibilité à l'insuline des tissus est accrue. La synthèse des protéines augmente également avec le développement des tissus mammaires et utérins. En fin de gestation, la sensibilité à l'insuline diminue pour maintenir une glycémie adéquate en vue du transfert placentaire. Les lipides sont mobilisés pour fournir une source d'énergie alternative. Les besoins en certaines vitamines sont renforcés, tandis que l'utilisation de calcium, de fer et de zinc augmente.

49.10 Allaitement – synthèse et sécrétion du lait après l'accouchement

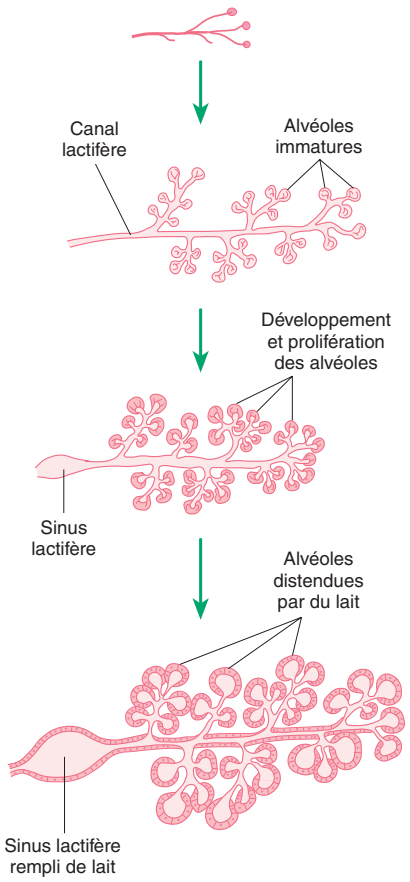
La plupart des mammifères placentaires naissent à un stade de développement relativement avancé. Cela est le résultat d'une période de gestation prolongée, rendue possible par le lien direct entre les circulations maternelle et fœtale établies dans les premières semaines de la grossesse. En conséquence, le nourrisson impose des exigences nutritionnelles considérables à sa mère. Alors que le fœtus se développe dans l'utérus de sa mère, il reçoit tous les nutriments dont il a besoin par le placenta. Une fois né, cependant, le bébé a besoin d'une quantité de lait régulière et abondante. La formation et la synthèse du lait s'appellent également **galactopoïèse**. Bien que, dans certaines communautés humaines, en particulier dans la société occidentale, l'alimentation au biberon avec du lait en poudre constitue une alternative appropriée, le sein de la mère est dans de nombreuses parties du monde la seule source de nourriture du nouveau-né. Pour que suffisamment de lait de valeur calorifique adéquate soit produit dès le début de la lactation, des modifications préparatoires doivent avoir lieu dans les glandes mammaires pendant la grossesse. Ces changements sont régulés par les hormones du placenta, de l'hypophyse et des glandes surrénales.

La glande mammaire de la femme non gravide est incapable de lactation

Jusqu'à la puberté, le sein immature est presque entièrement constitué de canaux appelés **canaux lactifères**. Vers la puberté, les gonadotrophines commencent à être sécrétées en plus grande quantité par l'hypophyse antérieure et, sous leur influence, les ovaires commencent à augmenter leur production d'œstrogènes. Ces stéroïdes amorcent le développement ultérieur du sein. En particulier, les canaux commencent à germer et se ramifient (figure 49.17). Une fois que les règles ont commencé, la progestérone sécrétée pendant la phase lutéale de chaque cycle stimule la formation de petites masses sphériques de cellules granulaires à l'extrémité de chaque canal. Celles-ci sont appelées **alvéoles** immatures et sont les cellules qui se développeront pour devenir les alvéoles sécrétant le lait de la glande en lactation en cas de réussite de la grossesse. Une fois que les glandes mammaires ont été exposées successivement aux œstrogènes et à la progestérone au cours des phases folliculaire et lutéale de nombreux cycles, on dit que le sein de la femme non gravide est complètement développé, comme le montre la figure 49.17.

Tout au long de cette période d'adolescence, des dépôts de tissu adipeux et conjonctif se forment, ce qui, associé à la croissance des canaux, entraîne une augmentation considérable de la taille de la poitrine et conduit à une glande très développée, bien qu'aucune grossesse ne se soit encore produite. Cela contraste nettement avec la plupart des autres mammifères, y compris les primates non humains, chez lesquels on observe très peu de croissance mammaire jusqu'au milieu ou à la fin de la grossesse. La figure 49.18 montre l'organisation de base de la glande mammaire humaine et illustre la manière dont les canaux séparent la glande en lobes. Dans chaque glande, il y a entre 15 et 20 lobes séparés par de la graisse. Chaque lobe est constitué de grappes de cellules granulaires aux

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com



Étape de développement	Contrôle hormonal
Glande mammaire rudimentaire	
Glande mammaire adulte non gravide	Progestérone Œstrogènes
Glande mammaire pendant le grossesse : prolifération des canaux et des alvéoles lactifères	↑Progestérone ↑Œstradiol ↑hPL ↑Prolactine
Glande mammaire pendant la lactation : alvéoles et canaux pleinement développés ; sécrétion de lait et accumulation du lait dans les alvéoles et les canaux	Prolactine Ocytocine ↓Progestérone ↓Œstradiol

Figure 49.17 Développement de la glande mammaire de son état immature à la lactation. Les hormones pituitaires et stéroïdiennes impliquées aux différents stades sont indiquées à droite.

extrémités des canaux lactifères. Les canaux se dilatent près de l'aréole (la zone de pigment brunâtre entourant le mamelon) pour former des sinus lactifères, chacun d'entre eux remontant dans le mamelon et s'ouvrant à sa surface. Autour de l'aréole se trouvent de petites glandes sébacées appelées glandes de Montgomery.

Bien que la glande mammaire soit complètement développée à la fin de la puberté, de petits changements ont lieu à chaque cycle menstruel, car d'abord les œstrogènes puis la progestérone agissent sur le tissu mammaire. Parfois, on note une faible activité sécrétoire pendant la phase lutéale du cycle, avec souvent une augmentation à la fois de la taille et du poids de la glande pendant la période prémenstruelle en raison de la rétention de liquide. Malgré son stade de développement relativement avancé, le sein n'est pas à ce stade en mesure de produire du lait à grande échelle (**lactogenèse**). Avant que cela ne puisse se produire, un développement ultérieur, en particulier des alvéoles, doit avoir lieu. Cela se produit pendant la grossesse, sous l'influence de diverses hormones.

Développement de la glande mammaire pendant la grossesse

La plupart des changements structurels et de croissance essentiels au succès de l'allaitement ont lieu au cours des quatre premiers mois de la grossesse environ. À mi-terme, la glande mammaire est complètement développée pour la sécrétion de lait. Le système lobulaire

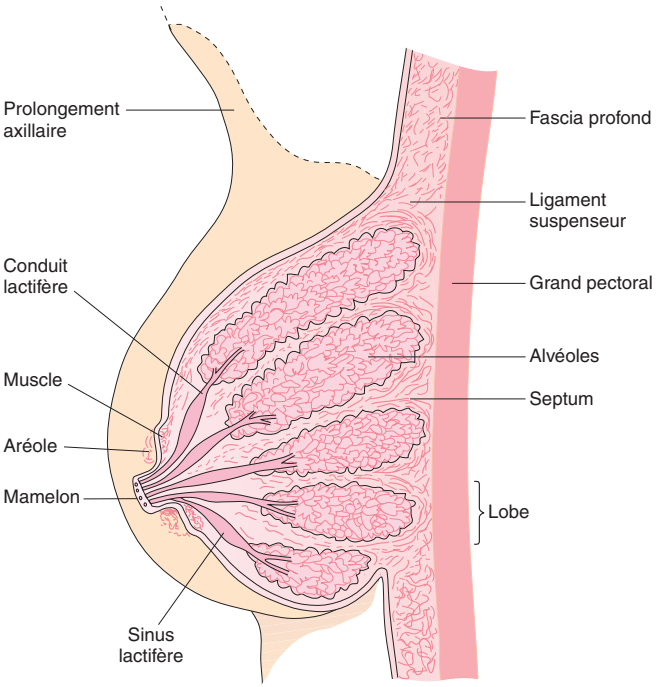
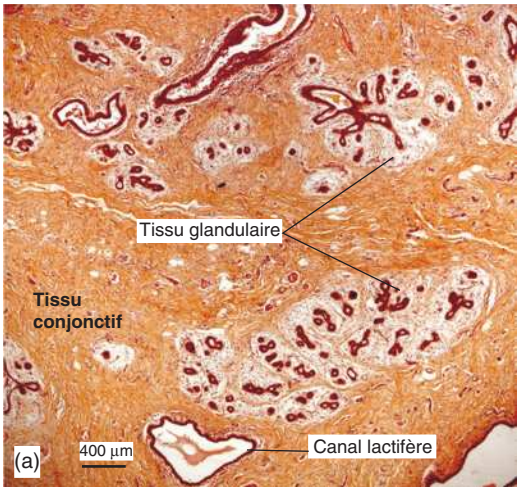
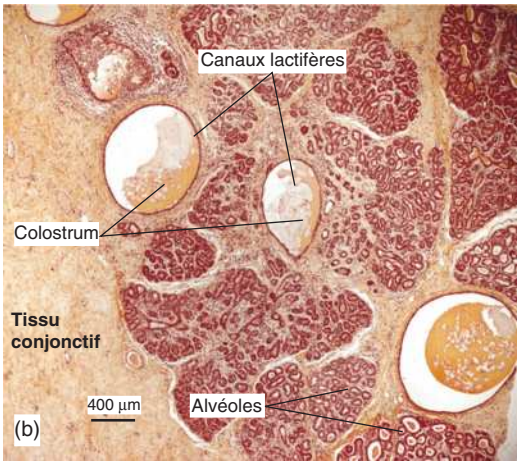


Figure 49.18 Vue en coupe de la glande mammaire pendant la grossesse. Noter le développement des alvéoles.





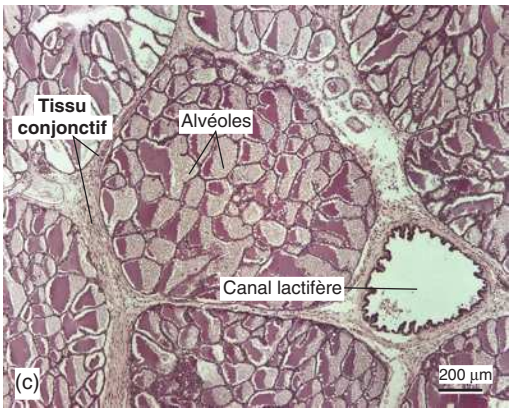


Figure 49.19 Coupes histologiques illustrant les différences entre le tissu mammaire au repos (a) et son apparence pendant la grossesse (b) et l'allaitement (c). Dans le panneau (a), les alvéoles sont immatures et il existe une grande quantité de tissu conjonctif entre les lobules et autour des cellules glandulaires. Dans le panneau (b), noter comment les alvéoles ont proliféré et se sont développées pendant la grossesse. Les alvéoles matures sont remplies de colostrum dans le panneau (b). Au cours de l'allaitement, les alvéoles se sont développées pour occuper la majeure partie du tissu mammaire et sont maintenant remplies de lait, qui se présente sous la forme de taches foncées dans la lumière alvéolaire (c). Barres d'échelle, 400 µm (a) et (b), 200 µm (c).

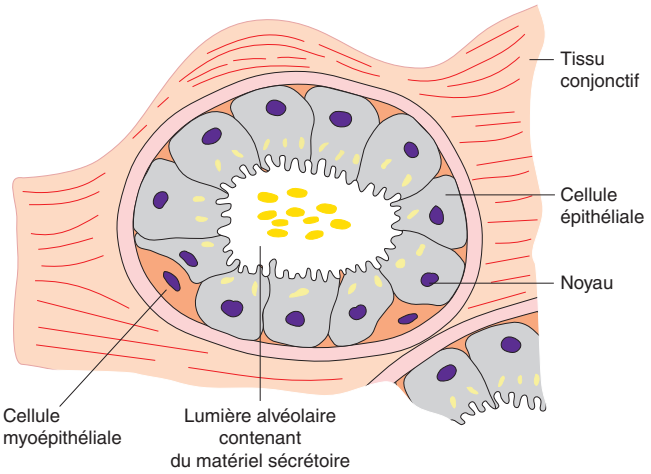


Figure 49.20 Représentation schématique d'une coupe transversale d'une alvéole mature (lactifère).

canal-alvéole installé à l'adolescence s'hypertrophie, les conduits prolifèrent davantage et les alvéoles deviennent matures. Au fur et à mesure que les alvéoles se développent, les amas de cellules granulaires se creusent et entourent une lumière centrale drainée par une branche de l'un des canaux lactifères (voir figure 49.17). Les hormones supposées responsables de ces modifications sont les stéroïdes placentaires œstradiol et progestérone et le peptide placentaire hPL. La progestérone semble en particulier être requise pour les modifications alvéolaires caractéristiques du début de la grossesse. En plus des hormones placentaires, l'hormone de croissance hypophysaire et la prolactine peuvent également jouer un rôle dans le développement du sein (c'est-à-dire avoir un effet mammotrophique), bien que leur contribution à ce stade ne soit pas claire. Du tissu adipeux supplémentaire se dépose entre les lobules de la glande au début de la grossesse, ce qui augmente encore la taille et le poids du sein. La figure 49.19 montre l'aspect du tissu mammaire au cours de son développement pendant la grossesse et l'allaitement.

Les alvéoles sont les principaux sites de production de lait

Les alvéoles matures se développent sous l'influence de la progestérone placentaire, de la prolactine et de l'hPL. La figure 49.20 est un schéma très simplifié montrant l'organisation de base d'une alvéole mature. La paroi alvéolaire est formée d'une seule couche de cellules épithéliales, dont la forme peut varier de cuboïde plat à cylindrique allongé en fonction du volume de matériau sécréteur remplissant la lumière centrale. Pendant la grossesse, mais avant le début de la lactation à grande échelle, les cellules épithéliales ont une apparence cylindrique. Après la naissance, une fois que la production de lait est en cours, les cellules sont habituellement aplaties par le matériau se trouvant dans la lumière. Ces cellules épithéliales sont les cellules qui synthétisent et sécrètent les constituants du lait. Elles présentent toutes les caractéristiques classiques de cellules sécrétoires : elles possèdent des microvillosités sur leur surface luminale et leur cytoplasme est riche en mitochondries, membranes de Golgi, réticulum endoplasmique

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

rugueux, granules sécrétoires et gouttelettes lipidiques. Les cellules alvéolaires adjacentes sont reliées par des complexes jonctionnels proches des surfaces luminales, et des cellules myoépithéliales spécialisées se trouvent entre la membrane basale et les cellules alvéolaires sécrétoires. Comme leur nom l'indique, ces cellules myoépithéliales sont contractiles. Elles jouent un rôle important dans l'acheminement du lait dans les canaux lactifères avant son éjection du mamelon lorsque le bébé tète.

Résumé

La lactation est la synthèse et la sécrétion de lait par les glandes mammaires. Les hormones stéroïdiennes ovariennes sécrétées à partir de la puberté sont responsables du développement ultérieur des glandes mammaires. La progestérone stimule le développement de masses sphériques de cellules qui produiront du lait, les alvéoles. Sous l'influence des hormones placentaires (œstrogènes, progestérone et hPL), les alvéoles deviennent matures et le sein acquiert le potentiel de sécrétion de lait.

49.11 La lactation est déclenchée par la chute de la sécrétion de stéroïdes après l'accouchement

Bien que le sein soit complètement développé pour la production de lait au milieu de la grossesse, aucune lactogenèse significative n'a lieu avant la naissance du bébé. Les modifications endocriniennes qui suivent l'accouchement sont nécessaires pour activer la glande préparée et déclencher la synthèse et la sécrétion de lait.

Il est bien établi que la prolactine, sécrétée par l'hypophyse antérieure, est la principale hormone lactogène et qu'il est nécessaire de maintenir des niveaux élevés de prolactine pour un allaitement prolongé. On sait également que cette hormone est sécrétée en grande quantité tout au long de la gestation. Pourquoi alors la lactation n'a-t-elle pas lieu pendant la gestation ? L'explication la plus probable est que les niveaux élevés de stéroïdes placentaires circulants, d'œstrogènes et de progestérone exercent un effet inhibiteur direct sur l'activité sécrétoire du tissu mammaire. La glande reste donc insensible aux concentrations élevées de prolactine jusqu'à la naissance du bébé. La figure 49.21 montre que, même si les niveaux d'œstrogènes et de progestérone dans le placenta baissent considérablement après l'accouchement, les concentrations de prolactine restent élevées et permettent ensuite d'initier la production de lait par le sein entièrement préparé.

La composition du lait maternel change progressivement au cours des premières semaines après l'accouchement

La composition du lait produit par la glande mammaire varie avec le temps écoulé depuis l'accouchement. Le « lait mature » n'est sécrété que 2 ou 3 semaines après l'accouchement. Avant cette période, des liquides de composition variable sont produits. La première semaine environ après l'accouchement, un liquide appelé **colostrum** est sécrété à raison de 40 ml par jour environ. Le colostrum est un liquide collant jaunâtre qui, bien que relativement pauvre en graisses, en lactose et en vitamines B, est riche en protéines, en minéraux et en vitamines liposolubles A, D, E et K. Il contient également des quantités importantes d'immunoglobulines (IgA) qui confèrent au nouveau-né une certaine résistance à l'infection. Au cours des deuxième et troisième semaines après la naissance, la composition du liquide sécrétée change progressivement (tableau 49.3). La proportion d'immunoglobulines et d'autres protéines diminue, et le lait devient beaucoup plus riche en matières grasses et en sucres. Sa valeur calorique augmente en

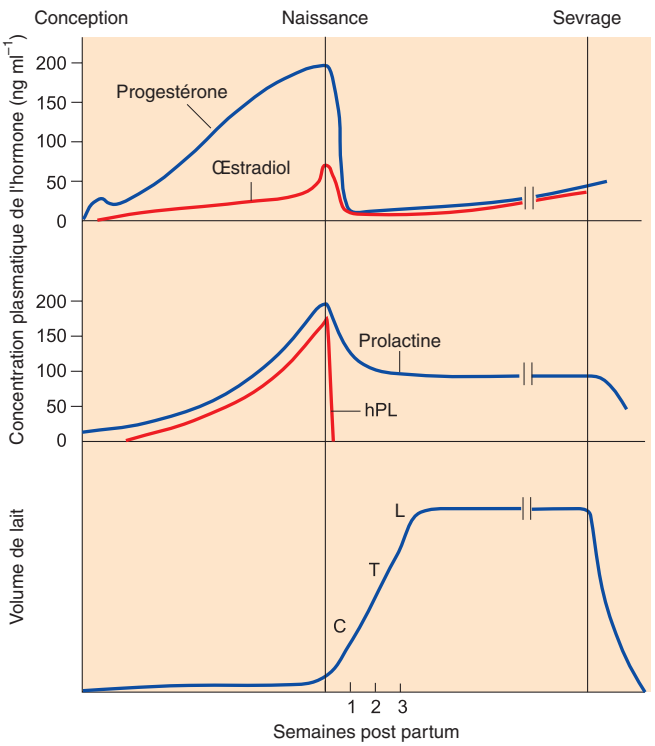


Figure 49.21 Modes de sécrétion des hormones avant et après la naissance en relation avec leur rôle dans le contrôle de la lactation. Lorsque la sécrétion de lait commence, le colostrum (C) est sécrété et subit progressivement une transition (T) jusqu'à la production de lait mature (L). Le lait n'est pas sécrété avant que les niveaux d'hormones stéroïdiennes ne baissent après l'accouchement, malgré la concentration élevée de prolactine qui prévaut aux derniers stades de la grossesse.

Tableau 49.3 Composition du lait maternel

	Colostrum	Lait de transition	Lait mature
Lipides totaux ($g\ l^{-1}$)	30	35	45
Protéines totales ($g\ l^{-1}$)	23	16	11
Lactose ($g\ l^{-1}$)	57	64	71
Solides totaux ($g\ l^{-1}$)	128	133	130
Valeur calorique ($MJ\ l^{-1}$)	2,81	3,08	3,13

Note : Ces valeurs sont approximatives car la composition change au cours d'une même tété et au cours de la journée. En général, la teneur en matière grasse augmente du début à la fin d'une tétée.

conséquence. À ce stade, le liquide est appelé « lait de transition ». Lorsque le bébé a 3 semaines, le lait a atteint sa composition « mature » : il est riche en graisses, en sucres et en acides aminés essentiels, il est iso-osmotique avec le plasma, et a une valeur calorique d'environ 3,1 $MJ.l^{-1}$ (75 kcal pour 100 ml).

La synthèse du lait maternel est contrôlée par la prolactine et l'insuline

La plupart des graisses du lait maternel sont constituées de triglycérides. Celles-ci sont synthétisées à partir de glucose et d'acides gras dans les alvéoles du tissu mammaire sous le contrôle de la prolactine et de l'insuline. Les membranes des cellules épithéliales des alvéoles sont particulièrement riches en récepteurs à la prolactine. On pense également que la prolactine stimule la sécrétion de lipides des cellules dans la lumière centrale de l'alvéole. Le mécanisme par lequel cette sécrétion se produit est intéressant. Les lipides sont fabriqués dans le réticulum endoplasmique lisse de la cellule alvéolaire et des gouttelettes de lipides migrent vers la surface luminale de la cellule. Lorsque les microgouttelettes fusionnent au sein du cytosol, leur taille augmente. Une fois qu'une gouttelette a atteint la surface luminale, elle repousse la membrane cellulaire, provoquant un renflement. La zone située derrière la gouttelette lipidique s'amincit progressivement, et la membrane finit par « se pincer » de sorte que la gouttelette liée à la membrane est libérée dans la lumière.

Les principales protéines du lait sont la caséine, l'α-lactalbumine et la lactoglobuline

Les trois principales protéines du lait ont une importance à la fois nutritionnelle et immunologique, tandis que l'α-lactalbumine joue un rôle supplémentaire et spécifique dans la synthèse du sucre du lait. Les processus de base de la sécrétion et de la synthèse des protéines du lait sont similaires à ceux qui se produisent dans d'autres tissus sécrétant des protéines tels que le pancréas ou le foie. Les acides aminés atteignent le tissu mammaire par la circulation et passent du sang dans les cellules alvéolaires via des systèmes de transporteurs spécifiques. Les protéines du lait sont synthétisées de la manière habituelle par le réticulum endoplasmique et les membranes de Golgi, puis sont emballées dans des vésicules, qui se détachent de l'appareil de Golgi dans le cytoplasme de la cellule alvéolaire. Ces vésicules ou granules se déplacent vers la surface luminale par l'action de microtubules et libèrent leur contenu dans la lumière alvéolaire par un processus d'exocytose. La prolactine contrôle la libération des vésicules de protéines, comme le bourgeonnement des gouttelettes lipidiques. Alors que la libération des gouttelettes lipidiques entraîne une perte de membrane cellulaire à mesure qu'elles se détachent des cellules alvéolaires, la libération exocytotique de vésicules contenant des protéines ajoute de la membrane cellulaire par fusion de la membrane de la vésicule avec la membrane plasmique.

Le lactose est le sucre du lait le plus abondant

Le lactose est synthétisé dans l'appareil de Golgi des cellules épithéliales alvéolaires. Sa synthèse dépend de la production préalable d'α-lactalbumine, qui est produite dans le réticulum endoplasmique et transmise au Golgi. Une fois sur place, il se combine avec la galactosyltransférase, une enzyme présente dans les membranes de Golgi. Ce système enzymatique métabolise le glucose sanguin pour former du lactose, qui est emballé avec les protéines dans des vésicules qui se détachent du Golgi et sont libérées par exocytose dans la lumière alvéolaire, comme décrit ci-dessus. Le système enzymatique comprenant l'α-lactalbumine et la galactosyltransférase est stimulé par la prolactine mais inhibé par les niveaux élevés de progestérone circulante tout au long de la gestation.

Le lait maternel humain contient plus de 50 oligosaccharides différents, dont la plupart sont synthétisés à partir de lactose. En plus de fournir la source de nombreux autres sucres du lait, le lactose favorise également la croissance de la flore intestinale qui est très importante pour le nouveau-né. De plus, le galactose, l'un des produits de digestion du lactose, est un composant essentiel de la myéline qui entoure de nombreux axones nerveux (voir chapitre 7).

Besoins nutritionnels des femmes allaitantes

Pendant l'allaitement, une femme doit ingérer suffisamment de nutriments pour subvenir à ses besoins corporels ainsi qu'à ceux dont le nourrisson a besoin pour sa croissance et son développement. De toute évidence, les besoins supplémentaires dépendront de la quantité de lait qu'elle produit. À titre indicatif, un bébé de 5 à 6 kg en moyenne boit environ 750 ml de lait maternel par jour. Ce volume de lait mature a une énergie équivalente à environ 2,6 MJ (630 kcal). Bien qu'une partie des besoins énergétiques supplémentaires provienne des réserves de graisse maternelle mobilisées, il est généralement recommandé que l'apport énergétique d'une mère allaitante augmente d'environ 2 MJ (400–500 kcal) par jour. Le tableau 49.4 illustre quelques autres

Tableau 49.4 Valeurs de référence pour l'apport quotidien en protéines et en micronutriments pendant la lactation

Nutriment	États-Unis	Royaume-Uni	France
Protéines (g)	65	56	56
Vitamine A (mg)	1,3	0,95	0,95
Vitamine D (µg)	10	10	10
Vitamine E (µg)	12	10	12
Vitamine C (mg)	95	70	130
Vitamine B_1 (thiamine) (mg)	1,6	1,0	1,8
Vitamine B_2 (riboflavine) (mg)	1,8	1,6	1,8
Vitamine B_3 (niacine ou nicotinamide) (mg)	20	15	15
Vitamine B_{12}	2,6	2,0	2,8
Folates (µg)	280	260	400
Calcium (g)	1,2	1,25	1,0
Magnésium (mg)	355	320	360
Fer (mg)	15	15	10
Zinc (mg)	19	13	15
Iode (µg)	200	140	200
Phosphate (mg)	1 200	1 350	850

* Données ajoutées pour la France (NdT).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

besoins nutritionnels importants liés à la lactation. La nécessité d'un apport adéquat en calcium et en phosphate est particulièrement importante. Une femme en âge de procréer a normalement besoin d'environ 800 mg de calcium et de phosphate par jour. Une quantité supplémentaire de 400 mg par jour de chaque minéral est normalement suffisante pour correspondre aux quantités sécrétées dans le lait.

Résumé

Pendant la gestation, la progestérone et les œstrogènes inhibent l'action lactogène de la prolactine, mais après l'accouchement, cette influence inhibitrice s'arrête et la lactation commence. La composition du lait change au cours des premières semaines après l'accouchement. Le colostrum est sécrété dans les premiers jours suivant l'accouchement. Il est riche en protéines, minéraux et immunoglobulines, mais faible en graisses et en sucres. Progressivement, la composition du lait change et, 3 semaines après l'accouchement, du lait mature est produit. Il est riche en graisses, protéines et sucres, en particulier en lactose.

Après l'accouchement, la production de lait est maintenue par une tétée régulière

La lactation est déclenchée par la chute précipitée des concentrations de stéroïdes après l'expulsion du placenta au moment de l'accouchement. Mais pourquoi le sein continue-t-il à sécréter du lait aussi longtemps que le bébé en a besoin après ce délai ? Quelle est la base hormonale sous-jacente au maintien de la lactation ? On sait que la lactation se poursuit normalement chez les femmes qui ont subi l'ablation de leurs ovaires, mais pas chez celles qui ont des hypophyses endommagées ou absentes. La prolactine semble être l'hormone essentielle à la poursuite de la sécrétion de lait. Les niveaux de cette hormone doivent rester élevés pour que la lactogenèse soit efficace, et le seul moyen de l'obtenir consiste à allaiter régulièrement l'enfant. En effet, la stimulation par la tétée est le facteur le plus important dans le maintien de la lactation : en l'absence de tétée, la production de lait cesse au bout de 2 ou 3 semaines. La succion, ou plus exactement la stimulation du mamelon, induit la libération de prolactine par l'hypophyse antérieure via un réflexe neuroendocrinien dans lequel la voie afférente est neurale et la voie efférente est endocrinienne. Les influx nerveux générés par la stimulation mécanique du bébé tétant au sein passent par la moelle épinière et le tronc cérébral à l'hypothalamus. Il en résulte une diminution de la production d'hormone inhibitrice de la prolactine (*prolactin inhibitory hormone* [PIH] – que l'on sait maintenant être de la dopamine) par les neurones hypothalamiques et une augmentation ultérieure de la sécrétion de prolactine – rappelez-vous que la libération de prolactine est habituellement inhibée par la dopamine (voir tableau 21.2). La prolactine stimule ensuite la synthèse et la sécrétion de lait, comme décrit précédemment.

La production de prolactine est une conséquence directe de la stimulation du mamelon

La dénervation du mamelon abolit la libération de prolactine en réponse à l'allaitement. La quantité de prolactine libérée dépend directement de la force et de la durée du stimulus de succion. Si les deux seins sont allaités ensemble, par exemple lors de l'alimentation de jumeaux, la prolactine est libérée davantage que lorsqu'un seul enfant est allaité, ce qui entraîne la production de plus grandes quantités de lait. En résumé : une fois la lactation amorcée par l'élimination des influences stéroïdiennes inhibitrices, la production de lait est assurée par la libération de bouffées de prolactine chaque fois que le nourrisson tète – le bébé s'assure de son prochain repas tout en savourant son repas actuel.

L'éjection de lait (la descente de lait) est une réponse directe au stimulus de succion

Les constituants du lait maternel sont produits par les cellules épithéliales alvéolaires et sécrétés dans la lumière alvéolaire sous l'influence de la prolactine. Pour qu'il ait une quelconque valeur pour le bébé, toutefois, le lait doit être déplacé de la lumière vers le mamelon. Il s'agit du processus de descente de lait et constitue un autre exemple de réflexe neuroendocrinien se produisant en réponse directe au stimulus de l'allaitement. L'**ocytocine**, hormone peptidique synthétisée dans l'hypothalamus mais stockée et sécrétée par l'hypophyse postérieure, est l'hormone responsable de la descente de lait. Lorsque le bébé tète, des influx afférents naissent au niveau du mamelon et de l'aréole et se propagent vers les noyaux paraventriculaire et supra-optique de l'hypothalamus. En réponse à cette stimulation, la synthèse et la sécrétion d'ocytocine sont toutes deux augmentées. Une fois que l'ocytocine est libérée dans la circulation générale, elle atteint le sein où elle stimule la contraction des cellules myoépithéliales situées à l'intérieur de la membrane basale alvéolaire (voir figure 49.20). Lorsque ces cellules se contractent, le contenu de la lumière alvéolaire est évacué dans les canaux lactifères. Lorsque les canaux et les sinus se remplissent de lait, la pression intramammaire augmente. Lorsqu'elle atteint un niveau suffisant, le lait est expulsé du mamelon vers le bébé qui allaite.

La figure 49.22 illustre, dans un schéma très simplifié, le contrôle réflexe de la libération de prolactine et d'ocytocine pendant l'allaitement. La production des deux hormones augmente en synchronie avec les épisodes d'allaitement. Tandis que l'allaitement semble être le seul stimulus efficace pour la libération de prolactine dans des circonstances normales, il n'en va pas de même pour l'ocytocine, dont la sécrétion peut être augmentée par un certain nombre d'autres stimuli. Les contractions utérines, par exemple, et la stimulation mécanique du col de l'utérus et du vagin peuvent initier la libération d'ocytocine, par exemple pendant la parturition. De plus, le réflexe de descente de lait est facilement conditionné. Chez les vaches, le bruit du matériel de traite peut être suffisant pour déclencher la libération du lait, tandis que chez l'homme, les pleurs d'un bébé affamé peuvent induire la sécrétion d'ocytocine. De même, le réflexe semble particulièrement susceptible d'être inhibé par le stress (tant physique que psychologique), réaction qui peut être relayée par les catécholamines.

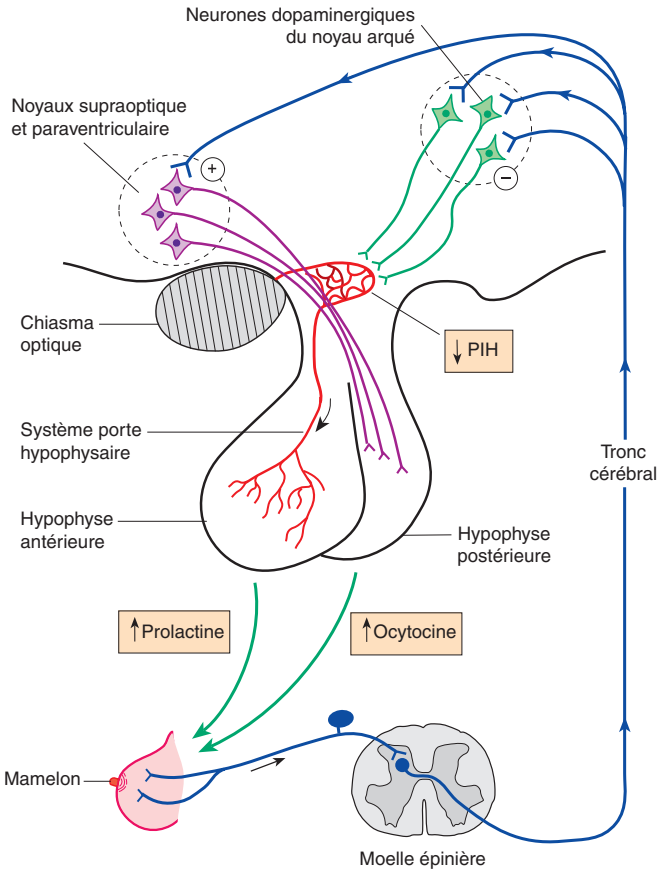


Figure 49.22 Principales voies neuroendocrines responsables de la libération réflexe de prolactine et d'ocytocine pendant l'allaitement.

Après le sevrage, cesser de téter supprime la production de lait

La lactation cesse normalement dans les 2 ou 3 semaines suivant le sevrage du bébé pour un biberon ou des aliments solides. Cela est entièrement dû à l'arrêt du stimulus de succion. En l'absence de stimulation mécanique du mamelon, la sécrétion de prolactine diminue et la lactogenèse ralentit progressivement. Bien que la production de lait elle-même s'arrête relativement rapidement, l'**involution** complète de la glande mammaire prend environ 3 mois. Au début, le lait s'accumule dans les alvéoles et les petits canaux lactifères, provoquant une distension et une atrophie mécanique des structures épithéliales. Les cellules alvéolaires se rompent et des espaces creux se forment dans le tissu mammaire. La distension provoque également une compression du réseau capillaire alimentant les alvéoles et, du fait de la réduction de leur perfusion, les cellules alvéolaires deviennent hypoxiques et manquent de nutriments. Cela à son tour déprime la production de lait. Les cellules alvéolaires desquamées et les débris glandulaires sont phagocytés et les alvéoles disparaissent presque complètement. En conséquence, le système canalaire commence à dominer et les cellules épithéliales alvéolaires involutives reviennent au type granulaire, non sécrétoire, caractéristique de l'état non gravide. Tous ces changements se produisent assez naturellement comme conséquence directe de la suppression du stimulus d'allaitement au moment du sevrage.

Il est parfois nécessaire de supprimer la lactation artificiellement et un peu plus rapidement que cela ne serait naturel. La glande mammaire humaine est entièrement préparée à la lactation à partir du quatrième mois de grossesse. Cela signifie qu'en cas de fausse couche ou d'avortement après cette période, la production de lait commencera en raison de la diminution de la sécrétion de stéroïdes suite à la perte du placenta. Dans ces circonstances, il est clairement souhaitable d'inhiber la lactation le plus rapidement possible. Auparavant, cela était facilité par l'application de sacs de glace et de bandages serrés sur les seins. Depuis la découverte que la PIH est en fait le neurotransmetteur dopamine, la suppression pharmacologique de la lactation est possible grâce à l'administration d'agonistes de la dopamine tels que la bromocriptine.

Résumé

Après l'accouchement, la production de lait est maintenue par une tétée régulière. L'hormone responsable est la prolactine, qui est sécrétée en réponse directe à la stimulation du mamelon. Les processus par lesquels le lait est transféré des alvéoles de la glande mammaire vers le mamelon (descente de lait) se produisent en réponse à l'ocytocine sécrétée pendant l'allaitement. Une fois le bébé sevré et le stimulus de succion disparu, la production de prolactine chute et la lactation cesse 2 ou 3 semaines plus tard.

Liste des termes et concepts clés

Rapports sexuels et fécondation

- Lors des rapports sexuels, environ 3 ml de liquide séminal contenant 200 millions de spermatozoïdes sont éjaculés dans le vagin de la femme.
- Les réponses sexuelles masculines et féminines sont relayées par des réflexes autonomes. L'érection du pénis passe par des nerfs parasympathiques, tandis que l'éjaculation est un réflexe sympathique.
- Avant qu'un spermatozoïde puisse fusionner avec un ovocyte pour provoquer une fécondation, il doit d'abord subir une capacitation, puis une réaction acrosomique.
- La fécondation a normalement lieu dans une trompe de Fallope.
- L'œuf nouvellement fécondé (zygote) achève sa deuxième division méiotique et subit la réaction corticale pour créer une membrane de fécondation. Cela empêche d'autres spermatozoïdes de pénétrer dans l'ovocyte.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- La gonadotrophine chorionique humaine (hCG) sécrétée par le zygote empêche la régression du corps jaune, assurant ainsi la sécrétion continue de progestérone et le maintien de l'endomètre utérin.

Implantation et formation du placenta

- Le placenta constitue une interface entre les circulations maternelle et fœtale.
- Lors de l'implantation, le tissu trophoblastique de l'œuf fécondé envahit le tissu endométrial de l'utérus au moyen de villosités choriales contenant les capillaires fœtaux.
- Un système de dialyse du flux sanguin est créé dans le placenta de sorte que les capillaires fœtaux s'immergent dans les espaces sanguins de la mère.

Fonctions de transport du placenta

- Le placenta est le seul organe d'échange pour le fœtus en développement. Il remplit les fonctions normalement exercées chez l'adulte par les poumons, les reins et le tractus gastro-intestinal.
- Des substances telles que l'oxygène, le dioxyde de carbone et les nutriments essentiels traversent le placenta par diffusion passive ou par l'intermédiaire d'un transporteur.
- L'oxygène diffuse passivement du sang maternel au fœtus, tandis que le dioxyde de carbone diffuse dans le sens opposé.
- Le glucose et les acides aminés passent du plasma maternel au plasma fœtal à travers le placenta par le biais d'un transporteur, alors que les acides gras libres diffusent passivement à travers le placenta.
- L'urée et la bilirubine fœtales diffusent du plasma fœtal au plasma maternel le long de leurs gradients de concentration.

Fonctions endocrines du placenta

- Le placenta sécrète de nombreuses hormones peptidiques et stéroïdiennes.
- La gonadotrophine chorionique humaine (hCG) et l'hormone lactogène placentaire humaine (hPL) sont les principales hormones peptidiques.
- L'hCG est un puissant agent lutéotrope qui empêche la régression du corps jaune et assure la sécrétion continue de progestérone pendant les premières semaines de la grossesse.
- L'hPL contribue aux changements prolifératifs observés dans le tissu mammaire en préparation de la lactation.
- L'hPL provoque l'augmentation des concentrations plasmatiques maternelles de glucose, d'acides aminés et d'acides gras libres, garantissant ainsi le transport placentaire des nutriments essentiels de la mère au fœtus.
- La progestérone est essentielle au succès de la grossesse et le placenta remplace le corps jaune en tant que principale source de ce stéroïde aux alentours de la semaine 10.
- Diverses hormones œstrogéniques sont sécrétées par le placenta. Elles semblent préparer le corps au travail et à la lactation.

Parturition

- La nature du déclencheur de la parturition (accouchement) est encore mal comprise, mais elle semble impliquer une combinaison de mécanismes maternels et fœtaux.
- Le cortisol fœtal semble initier une modification du placenta de la synthèse de la progestérone vers la synthèse des œstrogènes.
- Les œstrogènes dominent le profil hormonal dans les derniers jours de la gestation et ces hormones, ainsi que $PGF_{2\alpha}$ et l'ocytocine, augmentent la contractilité du myomètre en vue de la naissance du nouveau-né.

Modifications de la physiologie maternelle

- Le gain de poids pendant la grossesse est généralement de 7 à 14 kg et est associé à une augmentation des besoins caloriques quotidiens de 1050 à 1260 kJ (250 à 300 kcal)/jour.
- Tout au long de la grossesse, des changements se produisent dans tous les systèmes principaux de l'organisme maternel.
  - En début de grossesse, ces changements créent des conditions favorables au développement du fœtus.
  - Aux derniers stades de la grossesse, le corps de la mère est préparé pour l'accouchement et l'allaitement du bébé.
  - D'autres changements résultent des modifications spatiales apportées par la taille croissante du fœtus.
- Le débit cardiaque maternel augmente pour satisfaire les besoins de l'utérus et du placenta en termes d'élimination des nutriments et des déchets.
- La pression artérielle chute souvent au milieu de la grossesse lorsque les résistances périphériques diminuent, mais peut augmenter légèrement vers la fin.
- La filtration glomérulaire est augmentée jusqu'à 50 % et la production de rénine et d'aldostérone est stimulée pendant la gestation.
- L'eau corporelle totale augmente de 6 à 8 litres pendant la grossesse et l'osmolalité plasmatique diminue d'environ 10 mOsm/kg.
- Les modifications de la fonction respiratoire de la mère sont en grande partie liées aux changements de position associés à la taille croissante de l'utérus et à la compression du diaphragme.
- Au cours de la gestation, la sensibilité à l'insuline des tissus maternels augmente au cours des premières semaines, puis diminue vers le terme complet.
- Un diabète gestationnel survient dans 1 à 3 % des grossesses.

Lactation

- La lactation est la synthèse et la sécrétion de lait par les glandes mammaires.
- La glande mammaire prépubertaire est composée en grande partie de canaux lactifères.
- Dès la puberté, la progestérone stimule le développement des alvéoles aux extrémités des canaux.
- Pendant la grossesse, sous l'influence d'hormones placentaires (œstrogènes, progestérone et hPL), les alvéoles deviennent matures et le sein acquiert un potentiel de sécrétion de lait.

- Le colostrum est sécrété dans les premiers jours suivant l'accouchement. Il est riche en protéines, minéraux et immunoglobulines, mais faible en graisses et en sucres.
- Trois semaines après l'accouchement, du lait mature est produit. Il est riche en graisses, protéines et sucres.
- Après l'accouchement, la production de lait est maintenue par une tétée régulière. L'hormone responsable de la galactopoïèse est la prolactine, sécrétée en réponse directe à la stimulation du mamelon.
- La « descente de lait » se produit en réponse à l'ocytocine sécrétée par l'hypophyse postérieure pendant l'allaitement.

Lectures recommandées

Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Morgan, D., Raff, M., Roberts, K., Walter, P.A., 2015. Molecular biology of the cell, 6th edn. Garland, New York. Chapter 17.

Johnson, M.H., 2013. Essential reproduction, 7th edn. Wiley-Blackwell, Oxford.

Pourrat, O., 2018. Médecine de la grossesse. Maloine, Paris.

Raccah-Tebeka, B., 2017. Guide pratique de la contraception. Elsevier Masson, Paris.

Resnik, R., 2018. Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine : principles and practice, 8th edn. Saunders-Elsevier, Philadelphia.

Articles de revue

Bachelot, A., Binart, N., 2007. Reproductive role of prolactin. Reproduction **133**, 361–369.

Forbes, K., Westwood, M., 2010. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. Journal of Endocrinology **207**, 1–16.

Kovacs, C.S., 2016. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. Physiological Review **96**, 449. 447.

Neville, M.C., Picciano, M.F., 1997. Regulation of milk lipid secretion and composition. Annual Review of Nutrition **17**, 159–184.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 50

La physiologie fœtale et néonatale

Sommaire

50.1 Introduction 866

50.2 La circulation fœtale est conçue pour tirer le meilleur parti d'un apport limité en oxygène 866

50.3 Modifications respiratoires et cardiovasculaires à la naissance 869

50.4 Après l'accouchement, la circulation fœtale s'adapte aux échanges gazeux pulmonaires 872

50.5 Glandes surrénales et reins fœtaux 874

50.6 Tractus gastro-intestinal du fœtus et du nouveau-né 875

50.7 Régulation de la température chez le nouveau-né 876

50.8 Développement des systèmes de reproduction masculin et féminin 878

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les différences dans l'organisation du système cardiovasculaire fœtal et adulte
- Le transport d'oxygène dans le sang fœtal
- Le premier souffle et le rôle du surfactant dans l'inflation pulmonaire
- Les modifications cardiovasculaires qui suivent les premières respirations
- Les facteurs responsables de la fermeture des shunts fœtaux (foramen ovale, canal artériel et canal veineux)
- La respiration chez le nouveau-né
- Les différences entre les intestins, les reins et les glandes surrénales du fœtus, du nouveau-né et de l'adulte
- La régulation de la température chez le nouveau-né
- La différenciation des voies de reproduction masculines et féminines

50.1 Introduction

Un fœtus est totalement dépendant du placenta pour les échanges gazeux, la nutrition et l'élimination des déchets tant qu'il reste dans l'utérus de sa mère. À bien des égards, il est adapté à la vie dans un sac rempli de liquide. Les modifications physiologiques qui se produisent à la naissance ou peu de temps après permettent à un bébé de réussir la transition de son existence intra-utérine à une vie respiratoire semi-indépendante. Si les modifications des systèmes cardiovasculaire et pulmonaire survenant au moment de la naissance revêtent une importance capitale pour sa survie, un certain nombre d'autres organes doivent également s'adapter, à la naissance, aux différentes exigences de la vie extra-utérine. Parmi celles-ci, les modifications des glandes surrénales, des reins, des tissus thermorégulateurs et du tractus gastro-intestinal sont importantes. Ce chapitre commence par certains des aspects les plus importants de la physiologie du fœtus et du nouveau-né et se termine par une description simple de la différenciation des systèmes de reproduction masculin et féminin.

50.2 La circulation fœtale est conçue pour tirer le meilleur parti d'un apport limité en oxygène

Les battements cardiaques fœtaux sont détectables entre 4 et 5 semaines de gestation et, à la 11e semaine, le système cardiovasculaire est complètement développé, en miniature. La circulation fœtale diffère de celle de l'adulte de nombreuses manières importantes. Le schéma de la circulation est adapté pour les échanges gazeux placentaires plutôt que pulmonaires, et les organes pratiquement non fonctionnels tels que les poumons, les intestins et le foie sont en grande partie contournés.

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

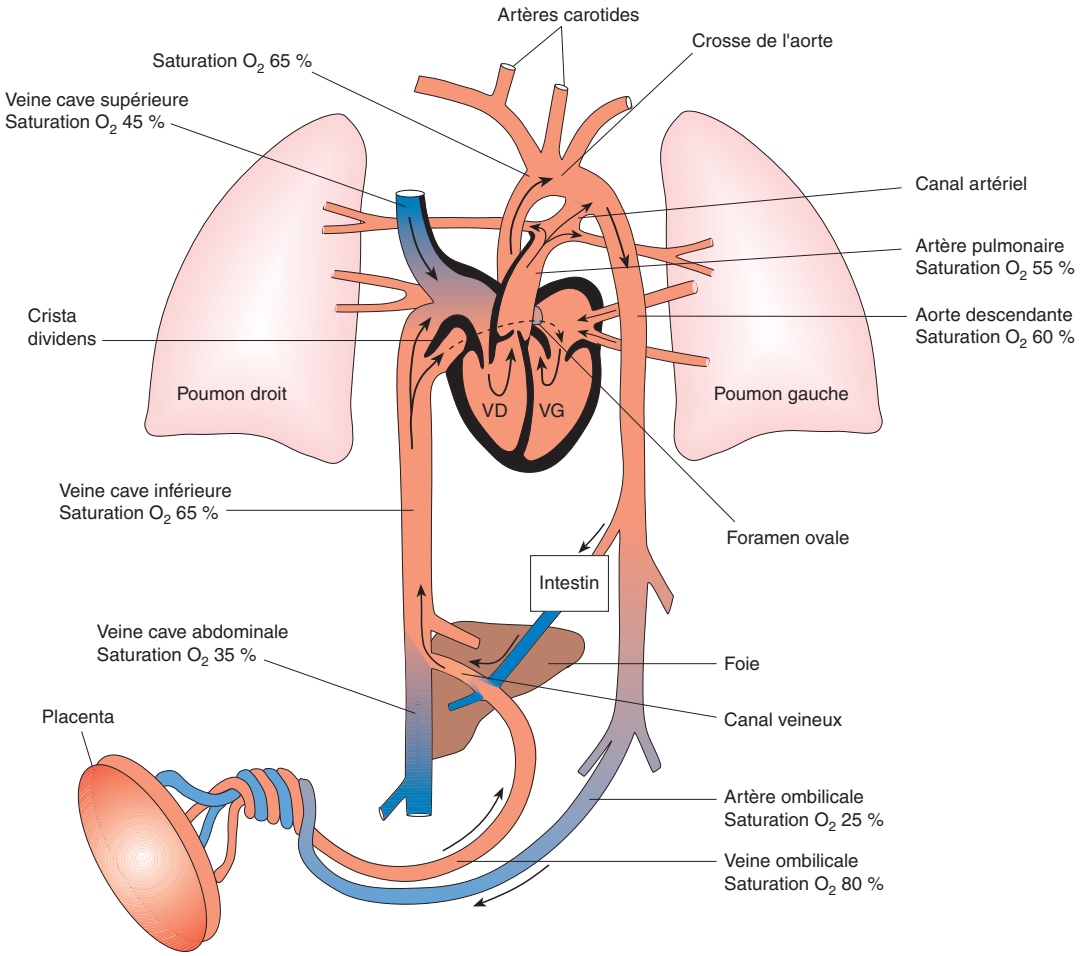


Figure 50.1 Représentation schématique de l'organisation du système cardiovasculaire fœtal. Noter que la structure du cœur a été déformée pour montrer le fonctionnement de la crista dividens. La flèche en pointillés indique le flux sanguin direct de la veine cave inférieure à travers le foramen ovale jusqu'à l'atrium gauche.

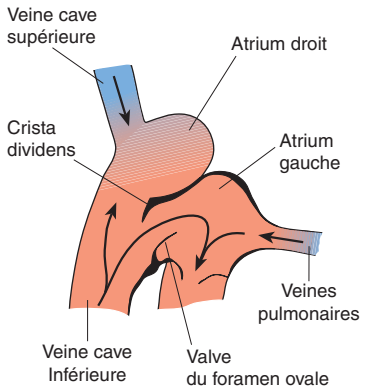


Figure 50.2 Dessin détaillé montrant la configuration du flux sanguin dans l'atrium droit. Noter comment la crista dividens dévie le flux de sang oxygéné de la veine cave inférieure à travers le foramen ovale vers l'atrium gauche.

La figure 50.1 montre un schéma simplifié de l'organisation du système cardiovasculaire fœtal entièrement développé. Il illustre les trois shunts importants qui différencient les circulations fœtale et adulte.

- le **foramen ovale** est un espace formé par la fusion incomplète du septum séparant les atriums gauche et droit. Comme le montrent les figures 50.1 et 50.2, le foramen ovale constitue un passage direct du sang entre la veine cave inférieure et l'atrium gauche ;
- le **canal artériel** forme un lien direct entre l'artère pulmonaire et l'aorte ;
- le **canal veineux d'Arantius** (ou **ductus venosus**) relie la veine ombilicale à la veine cave inférieure.

Ces shunts, qui se ferment normalement à la naissance, permettent aux deux côtés du cœur fœtal de travailler en parallèle, en mélangeant le sang qui sort des ventricules droit et gauche. Cette disposition diffère de celle de l'adulte, dans laquelle les circulations pulmonaire et systémique sont entièrement séparées (voir aussi figure 50.4).

Ce qui suit est une description de la voie empruntée par le sang dans la circulation fœtale. Il sera utile de se reporter à la figure 50.1 pendant la lecture de cette section. Le fœtus reçoit le sang oxygéné du placenta par les veines ombilicales. Une fraction importante de ce sang (entre 20 et 50 % à mi-terme) passe directement dans la veine cave inférieure par le canal veineux, contournant ainsi le foie

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

fœtal immature. Le reste, suffisant pour assurer la croissance et le développement du foie, pénètre dans le foie par la veine porte. Cette disposition signifie que le sang oxygéné provenant du placenta est mélangé presque immédiatement avec du sang désoxygéné revenant des parties inférieures du corps fœtal dans la veine cave inférieure. Chez l'adulte, le sang contenu dans la veine cave inférieure se mélange au sang provenant de la partie supérieure du corps situé dans la veine cave supérieure lorsqu'il pénètre dans l'atrium droit (voir figure 27.1). Si cela se produisait chez le fœtus, le sang oxygéné des veines ombilicales, déjà mélangé à du sang désoxygéné dans la veine cave inférieure, se mélangerait également au sang désoxygéné de la veine cave supérieure. La saturation en oxygène du sang placentaire serait ainsi encore réduite. Chez le fœtus, le mélange complet du sang de la veine cave inférieure et supérieure est évité en raison de la position anatomique et du mode de fonctionnement de deux caractéristiques anatomiques : la **crista dividens** et le foramen ovale. La crista dividens est une crête qui constitue le bord libre de la partie supérieure du septum incomplet qui divise les deux côtés du cœur. Elle divise le flux sanguin entrant dans l'atrium droit, permettant à la plus grande partie du sang venant de la veine cave inférieure de passer directement dans l'atrium gauche via le foramen ovale (situé entre la veine cave inférieure et l'atrium gauche – voir figure 50.2). Seule une petite quantité de sang de la veine cave inférieure pénètre dans l'atrium droit. En revanche, tout le sang de la veine cave supérieure pénètre dans l'atrium droit.

Le sang du ventricule gauche est pompé dans l'aorte ascendante à partir de laquelle partent les artères carotides qui alimentent le cerveau (voir figure 50.1). Le sang du ventricule droit pénètre dans le tronc artériel pulmonaire. Cependant, peu de temps après le début du tronc pulmonaire, un large vaisseau sanguin muscularisé – le canal artériel – se ramifie pour fournir un passage direct entre l'artère pulmonaire et l'aorte descendante (voir figure 50.1). Lorsque le sang atteint le point où le canal artériel se sépare de l'artère pulmonaire, il peut emprunter l'une des deux voies suivantes. Il peut se rendre aux poumons du fœtus dans les artères pulmonaires ou contourner les poumons et se rendre directement à l'aorte descendante par le canal artériel. Les poumons du fœtus étant collabés et remplis de liquide, les capillaires pulmonaires présentent une résistance élevée au flux sanguin. En revanche, la résistance dans le canal artériel et l'aorte est beaucoup plus faible, ce qui signifie qu'environ 75 à 85 % du sang sortant du ventricule droit suit cette voie ; seulement 15 à 25 % perfusent les poumons. En conséquence de cette disposition, le sang dans l'aorte ascendante a une teneur en oxygène légèrement supérieure à celle de l'aorte descendante : le sang dans l'aorte ascendante est saturé à environ 65 % d'oxygène par rapport à 60 % dans l'aorte descendante. Comme le montre également la figure 50.1, les artères carotides se séparent de l'aorte avant le point d'entrée du canal artériel. Cela garantit que le sang atteignant le cerveau fœtal contient plus d'oxygène que celui qui perfuse les autres tissus du fœtus.

Contrôle de la circulation fœtale

À la 11e semaine de gestation, une fois le système cardiovasculaire fœtal établi, le cœur du fœtus bat à environ 160 battements par minute (bpm), un rythme très élevé par rapport à la fréquence cardiaque moyenne de repos de l'adulte, qui est d'environ 70 bpm. Plus tard, au cours du troisième trimestre de gestation, le système nerveux autonome devient fonctionnel et l'innervation parasympathique du cœur s'établit : le rythme cardiaque fœtal ralentit alors aux alentours de 140 bpm.

Ce développement progressif du contrôle autonome du système cardiovasculaire se voit également dans les modifications de la pression artérielle pendant la vie fœtale. La pression artérielle systémique (généralement appelée pression aortique) est très basse au cours des premières semaines de gestation, car le tonus vasculaire périphérique est très faible et, par conséquent, la résistance périphérique totale est faible. Des valeurs d'environ 20/5 mmHg (2,5/1 kPa) ont été enregistrées à 16 semaines de gestation au cours d'un prélèvement de sang fœtal dans la veine ombilicale (cordocentèse ombilicale). La pression artérielle augmente progressivement à mesure que l'activité autonome s'établit et que le tonus vasculaire augmente. Elle atteint 40/15 mmHg (environ 5/2 kPa) après 20 à 25 semaines de gestation, au moment où les barorécepteurs aortiques et carotidiens commencent à fonctionner. Cette augmentation de la pression artérielle se poursuit pendant le reste de la gestation. À terme, la pression artérielle est d'environ 70/40 mmHg (9/6 kPa), avec une pression artérielle moyenne d'environ 50 mmHg (7 kPa). La pression artérielle pulmonaire fœtale est un peu plus élevée que la pression aortique, avec des valeurs de pression moyenne autour de 55 mmHg (7,3 kPa) à terme. La pression artérielle continue d'augmenter après la naissance, atteignant les valeurs de l'adulte à l'âge de 7 ans environ.

Le fœtus dépend du placenta pour les échanges gazeux car ses poumons sont collabés et ses alvéoles sont remplies de liquide

Le chapitre 49 décrit en détail le rôle du placenta dans le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone entre le sang maternel et le sang fœtal. Les poumons fœtaux ne sont pas fonctionnels pour les échanges gazeux et les alvéoles sont presque entièrement collabées et remplies de liquide. Ce liquide est sécrété par les cellules alvéolaires de type I (cellules épithéliales recouvrant les capillaires pulmonaires) et sa composition est différente de celle du liquide amniotique. Il apparaît pour la première fois vers la mi-gestation et, à terme, les poumons contiennent environ 40 ml de ce liquide. Comme les alvéoles se sont collabées, leurs capillaires sont tortueux et offrent une grande résistance à la circulation sanguine. En conséquence, les poumons sont relativement mal perfusés.

Les mouvements ventilatoires se développent avant la naissance

Bien que les poumons fœtaux ne participent pas aux échanges gazeux, des mouvements ventilatoires sont observés pendant la gestation. Des échographies ont révélé que les mouvements respiratoires du fœtus commençaient vers la 10e semaine de gestation. Ils restent peu profonds et irréguliers jusqu'à la 34e semaine environ de la gestation, après quoi ils commencent à être plus rythmés avec des périodes d'activité entrecoupées de périodes d'absence de mouvements. On observe parfois des mouvements de halète-

ment, en particulier si le fœtus souffre d'hypercapnie, par exemple à la suite d'une insuffisance placentaire ou d'une compression du cordon ombilical. Cette réponse suggère que les chémorécepteurs (voir chapitre 35) sont fonctionnels au cours de la dernière partie de la gestation. On pense maintenant que les mouvements respiratoires du fœtus jouent un rôle important dans la préparation du système respiratoire à sa fonction d'échange gazeux après la naissance. Les hoquets fœtaux sont également fréquents, en particulier aux derniers stades de la gestation : de nombreuses femmes enceintes les ressentent comme des mouvements épisodiques distincts de leur bébé à naître, qui peuvent durer plusieurs minutes. Des mesures non invasives de l'activité diaphragmatique fœtale ont démontré qu'ils étaient dus à des contractions spasmodiques du diaphragme similaires à celles qui causent le hoquet chez les enfants et les adultes.

Le sang fœtal a une plus grande affinité pour l'oxygène que le sang adulte

La pression partielle d'oxygène dans le sang qui passe du placenta au fœtus dans les veines ombilicales est d'environ 30 mmHg (environ 4 kPa), soit beaucoup plus basse que celle du sang artériel normal chez l'adulte, entre 95 et 100 mmHg (environ 13 kPa). De plus, la PaO_2 dans l'aorte fœtale n'est que d'environ 20 mmHg (2,6 kPa – figure 50.3), car le sang de la veine ombilicale est mélangé à du sang revenant de la partie inférieure du corps avant d'atteindre le côté gauche du cœur. Une valeur aussi faible de PaO_2 devrait entraîner une valeur très faible de saturation et de contenu en oxygène pour le fœtus. En fait, même à cette faible PaO_2, le sang artériel chez le fœtus est saturé à environ 60 à 65 %, contre 98 % environ dans le sang artériel chez l'adulte. De plus, le contenu en oxygène du sang artériel du fœtus est d'environ 16 ml.dl^{-1}, contre 19,5 ml.dl^{-1} chez l'adulte. Deux facteurs importants sont responsables de cet état de fait.

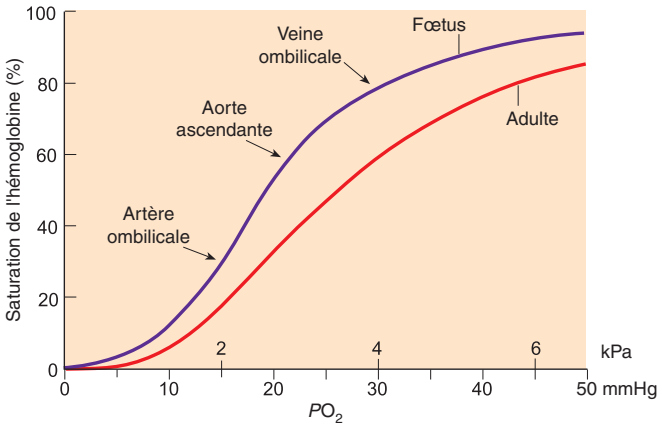


Figure 50.3 Courbes de dissociation de l'oxyhémoglobine pour l'hémoglobine adulte et l'hémoglobine fœtale. Noter que la courbe de dissociation du fœtus est décalée vers la gauche, ce qui indique un degré de saturation plus élevé de l'hémoglobine fœtale pour une pression partielle donnée d'oxygène. Les valeurs approximatives de la pression partielle et du pourcentage de saturation dans l'aorte ascendante du fœtus et dans l'artère et la veine ombilicales sont indiquées.

- Le sang fœtal a une concentration en hémoglobine plus élevée (environ 14 à 18 g.dl^{-1}) que le sang adulte (environ 11,5 à 15,5 g.dl^{-1} chez les femmes en âge de procréer). La capacité de transport de l'oxygène par le sang fœtal est donc généralement supérieure à celle d'un adulte.
- L'**hémoglobine fœtale** (HbF) a une plus grande affinité pour l'oxygène que l'hémoglobine adulte (la P_{50} pour HbF est d'environ 18 à 20 mmHg, par rapport à environ 26 mmHg pour l'hémoglobine adulte). Cette différence reflète les différences de structure entre l'Hb adulte et l'HbF. Les chaînes α sont identiques mais l'HbF possède deux chaînes polypeptidiques γ au lieu de chaînes β comme dans l'Hb adulte. Bien que les différences d'affinité pour l'oxygène créées par ces différences structurelles soient faibles, elles ont une grande importance fonctionnelle car la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine du sang fœtal est décalée vers la gauche par rapport à celle de l'adulte (voir figure 50.3).

En conséquence, le sang fœtal a une saturation en oxygène et un contenu en oxygène relativement élevés, malgré les faibles valeurs de PO_2 du fœtus. De plus, la partie de la courbe sur laquelle fonctionne normalement l'HbF est très raide. Il existe donc une grande différence de saturation en oxygène, qui se décharge facilement dans les tissus, même si la différence entre la PO_2 du sang artériel et veineux systémique est relativement faible.

Résumé

Le fœtus est dépendant du placenta pour les échanges gazeux, l'élimination des déchets et la nutrition. La circulation fœtale est agencée de manière à ce que les deux côtés du cœur travaillent en parallèle et que les organes ayant une fonction ralentie ou inexistante soient contournés par les trois dérivations fœtales : le canal artériel, le canal veineux et le foramen ovale. Les poumons du fœtus sont remplis de liquide et sont pratiquement collabés, ce qui provoque une résistance vasculaire pulmonaire élevée. En conséquence, le débit sanguin pulmonaire ne représente que 20 % du débit ventriculaire droit ; les 80 % restants passent par le canal artériel. La concentration en hémoglobine fœtale est élevée et, l'hémoglobine fœtale ayant une forte affinité pour l'oxygène, le sang fœtal transporte environ 16 ml O_2.dl^{-1}.

50.3 Modifications respiratoires et cardiovasculaires à la naissance

À la naissance, l'établissement de la respiration aérienne s'accompagne d'une série de modifications cardiovasculaires qui permettent à la circulation de s'adapter aux échanges gazeux pulmonaires. Les modifications qui se produisent à la naissance ou très peu de temps après peuvent être résumées comme suit :

1. initiation du premier souffle ;
2. expansion des poumons suivie d'une réduction de la résistance vasculaire pulmonaire entraînant une augmentation marquée du débit sanguin pulmonaire ;
3. fermeture progressive du canal artériel de manière à ce que tout le débit ventriculaire droit passe par la circulation pulmonaire ;

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

4. fermeture du foramen ovale en réponse à l'augmentation du débit sanguin pulmonaire dans l'atrium gauche ;
5. fermeture du canal veineux afin que tout le sang de la veine porte passe dans le foie

Ces modifications de la circulation après la naissance sont résumées dans la figure 50.4.

Le premier souffle est probablement déclenché par le refroidissement et l'hypercapnie

Une fois que le nouveau-né a été mis au monde, il est coupé du placenta qui a servi de lieu d'échange de gaz au cours des 9 mois précédents. Même si le cordon n'est pas pincé chirurgicalement dans la salle d'accouchement, les vaisseaux ombilicaux se ferment rapidement de leur propre chef. Ainsi, bien que le fœtus et le nouveau-né soient capables de tolérer des degrés d'hypercapnie et d'hypoxie susceptibles d'être mortels chez un adulte, le nouveau-né doit commencer à respirer de manière indépendante s'il doit survivre plus de 10 minutes environ.

Les mécanismes responsables du déclenchement de la première respiration d'un bébé ne sont pas connus avec certitude, mais plusieurs facteurs peuvent y contribuer :

- la baisse de température ambiante subie par le bébé après l'accouchement ;

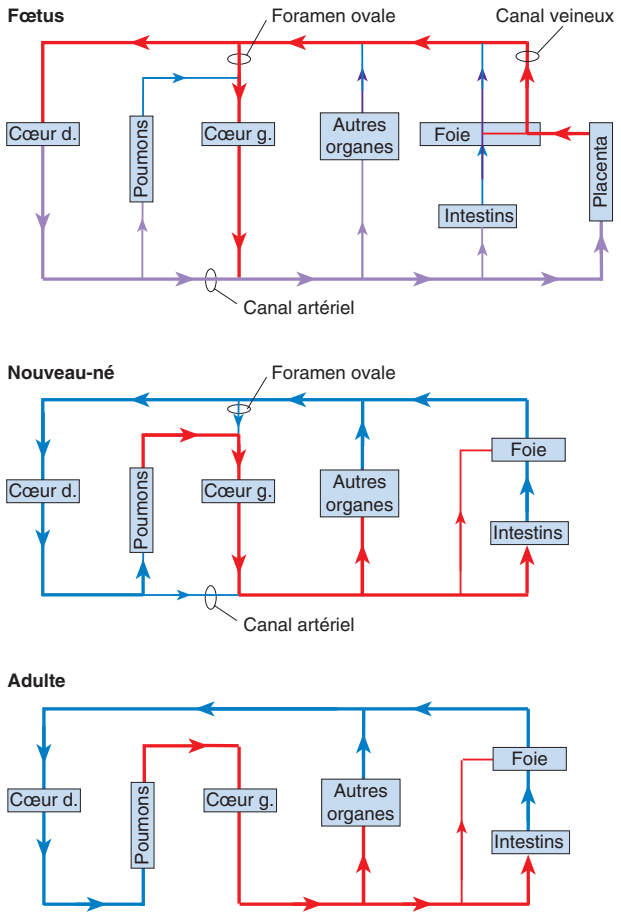


Figure 50.4 Diagramme schématique indiquant comment le modèle de circulation change à la naissance.

- l'hypercapnie subie lors de l'accouchement. Pendant le travail et l'accouchement, en particulier si cela a été long et difficile, la circulation sanguine du placenta peut être partiellement ou totalement obstruée pendant de courtes périodes. Bien sûr, une fois que le bébé est né, l'approvisionnement en sang du placenta est arrêté. En conséquence, le bébé va subir une hypercapnie considérable. En effet, les mesures de la PCO_2 dans le sang du cuir chevelu prélevé pendant et juste après l'accouchement ont révélé une augmentation marquée, qui pourrait fort bien fournir au nouveau-né un important stimulus pour la respiration. Ce réflexe est fonctionnel chez le fœtus, dont les mouvements ventilatoires deviennent plus prononcés au cours de l'hypercapnie ;
- l'augmentation des stimuli sensoriels. On sait que des stimuli tactiles et douloureux peuvent activer des mouvements respiratoires même chez le fœtus. Après la naissance, le nouveau-né est soumis à un flot d'informations sensorielles, notamment de stimuli tactiles, auditifs et visuels, desquels il a été isolé pendant son séjour dans l'utérus.

On ne sait pas lequel de ces facteurs est responsable du déclenchement de la ventilation après l'accouchement – une combinaison de stimuli physiques et chimiques est peut-être nécessaire.

L'inflation pulmonaire est facilitée par le surfactant

Les poumons sont restés collabés et remplis de liquide tout au long de la vie embryonnaire. Afin de gonfler ses poumons pour la première fois, le nouveau-né doit surmonter les énormes forces de tension superficielle à l'interface gaz-liquide des alvéoles. Vers la 20e semaine de gestation, des cellules épithéliales de type 2 commencent à apparaître dans les alvéoles en développement et, 8 à 10 semaines plus tard, sous le contrôle du cortisol fœtal, ces cellules commencent à sécréter des surfactants phospholipidiques, dont les plus importants sont la lécithine et la sphingomyéline. Ces surfactants tensioactifs sont responsables de la réduction des forces de tension superficielle qui s'opposent à l'inflation pulmonaire (voir chapitre 33). Bien que cette réduction permette au nouveau-né de gonfler ses poumons, un effort de ventilation considérable est néanmoins nécessaire pour élargir les poumons pour la première fois, comme le montre la figure 50.5.

Une très grande pression négative doit être générée pour rendre l'inspiration initiale possible. La figure 50.5 illustre les relations pression/volume pour le poumon néonatal lors de la première respiration et les suivantes. Cela montre également qu'une pression positive tout aussi importante doit être générée pour provoquer l'expiration, car la compliance pulmonaire est encore assez faible. Un grand effort mécanique est donc demandé au bébé. Lors des premières respirations, le diaphragme se contracte fortement, et les côtes et le sternum, très flexibles à ce stade, deviennent légèrement concaves. Après la première respiration, le volume des poumons ne revient pas à zéro après l'expiration, mais il reste un peu d'air dans les poumons pour former les prémices du volume résiduel (VR) qui persiste toute la vie. Les respirations suivantes sont obtenues avec des variations de pression beaucoup moins importantes et nécessitent par conséquent beaucoup moins d'efforts mécaniques, ce qui indique une augmentation de la compliance pulmonaire (voir le chapitre 33 pour plus de détails sur la mécanique ventilatoire).

Une fois les shunts fœtaux fermés et les poumons dilatés, la résistance vasculaire pulmonaire est beaucoup plus basse qu'avant

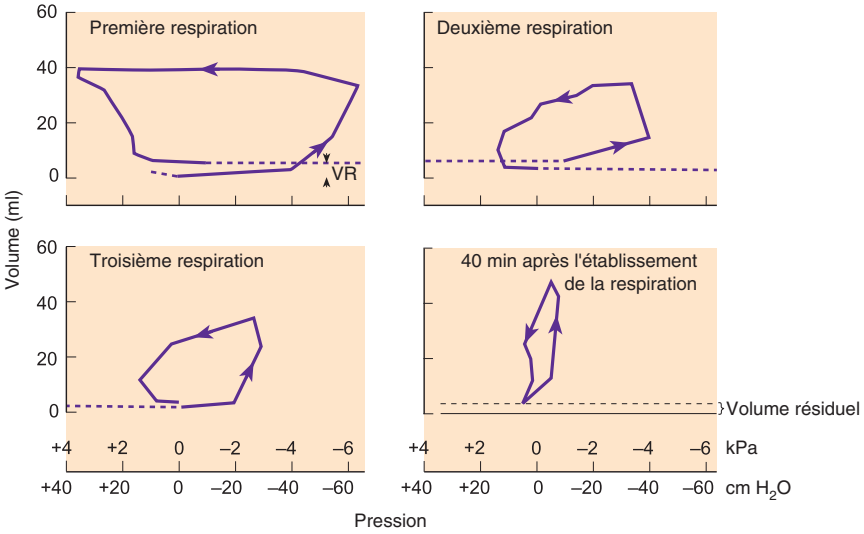


Figure 50.5 Relations pression-volume pulmonaires au cours des première, deuxième et troisième respirations, ainsi que pour la respiration environ 40 minutes après la première respiration. Noter que le volume résiduel (VR) est établi lors de la première respiration et que la compliance augmente avec les respirations suivantes (c'est-à-dire que le changement de pression requis pour un changement de volume donné diminue après la première respiration). (Adapté de la fig. 13.1 de D.J. Begley, J.A. Firth et J.R.S. Hoult (1980) *Human reproduction and developmental biology*, Macmillan Press, London.)

la naissance et le débit sanguin pulmonaire postnatal est considérablement accru. En conséquence, le liquide qui a rempli les alvéoles pendant la vie fœtale est rapidement réabsorbé dans le sang capillaire pulmonaire, qui présente une pression oncotique supérieure à celle du liquide alvéolaire.

Que se passe-t-il si le surfactant est inadéquat ?

La présence de quantités suffisantes de surfactant est cruciale pour l'initiation de la ventilation après l'accouchement. Même dans ce cas, la première respiration nécessite un effort mécanique considérable de la part du bébé (voir figure 50.5). Imaginez, par conséquent, les problèmes rencontrés par les bébés nés prématurément, c'est-à-dire avant que la sécrétion adéquate de surfactant par les cellules de type 2 n'ait été établie. Si un bébé est né avant la 28e semaine environ de gestation, il aura presque certainement des difficultés à surmonter les forces de tension superficielle qui s'opposent à la ventilation et risque fort de souffrir de détresse respiratoire. Pour que ces enfants aient une chance de survivre, ils doivent être ventilés artificiellement jusqu'à ce que leurs poumons soient suffisamment développés pour permettre une respiration autonome.

Les bébés nés de mères diabétiques présentent souvent un retard de développement des cellules alvéolaires de type 2 et même ceux nés après 30 semaines de grossesse peuvent souffrir de détresse respiratoire. Dans certains cas, l'administration de cortisol à la mère peut accélérer la maturation des cellules fœtales de type 2 et prévenir l'apparition d'une détresse respiratoire. Des surfactants peuvent également être administrés en aérosol à certains nouveau-nés présentant un risque de détresse respiratoire.

Comment la respiration néonatale diffère-t-elle de celle de l'adulte ?

Une fois que les premières respirations – assez difficiles – ont été accomplies, la respiration s'installe dans la configuration « néonatale », un rythme quelque peu erratique avec certaines caractéristiques qui diffèrent considérablement de celles d'un enfant ou d'un adulte plus mature. La fréquence ventilatoire d'un nourrisson (ou d'un nouveau-né – un bébé de moins d'un mois) est plutôt élevée et extrêmement variable. La respiration néonatale ressemble souvent au profil fœtal des mouvements respiratoires, avec des épisodes de respiration superficielle (ou même d'apnée) entrecoupés de périodes de respiration normale. Il est clair que l'étude de la fonction pulmonaire chez les très petits bébés soulève des difficultés considérables, mais certaines informations ont pu être obtenues, dont la majeure partie est présentée dans le tableau 50.1.

En raison de sa fréquence respiratoire élevée, le débit ventilatoire minute du nourrisson est relativement élevé par rapport à son poids corporel. Comme le montre le tableau 50.1, le système respiratoire néonatal a une compliance assez faible, ce qui indique une

Tableau 50.1 Comparaison des variables respiratoires entre le nouveau-né et l'adulte

Variable	Nouveau-né	Adulte
Poids corporel (kg)	3,3	70
Fréquence ventilatoire (resp./min)	20–50	12–15
Volume ventilatoire minute (ml)	Env. 500	Env. 6 500
Volume courant (ml)	18	500
Capacité vitale (ml)	120	4 500
Surface d'échanges gazeux dans les poumons (m^2)	3	60
Compliance		
($l.kPa^{-1}$)	0,05	1,7
($ml.cmH_2O^{-1}$)	5	165
Diamètre d'une bronchiole (mm)	0,1	0,2
Capacité de diffusion de l'oxygène		
($ml.s^{-1}.kPa^{-1}$)	0,6	6
($ml.min^{-1}.mmHg^{-1}$)	2,5	25
Énergie dépensée pour respirer, en % de la consommation totale d'O_2	6	2

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

résistance élevée des voies aériennes par rapport à celle d'un adulte. Un certain nombre de facteurs contribuent à cette résistance. Tout d'abord, au cours des premières semaines de sa vie, un bébé a tendance à respirer principalement par le nez. Deuxièmement, les bronchioles sont très étroites et, troisièmement, la compliance pulmonaire est encore assez faible. Ces caractéristiques signifient que la dépense énergétique de la respiration chez le nouveau-né est élevée.

Contrôle de la ventilation chez le nouveau-né

Le contrôle de la ventilation pendant les premières semaines de la vie représente une étape transitoire entre celle du fœtus et celle de l'adulte. L'activité des chémorécepteurs bulbaires centraux semble être présente depuis le début des mouvements respiratoires du fœtus. La preuve en est que l'hypercapnie fœtale semble initier des mouvements d'« halètement ». Les chémorécepteurs périphériques semblent être désensibilisés ou désactivés chez le fœtus, probablement parce que la pression partielle d'oxygène dans le sang fœtal est toujours faible. Ils présentent une légère activité tonique chez le fœtus à terme avec une PaO_2 normale de 3,0 kPa (environ 23 mmHg). Après la naissance, toutefois, la sensibilité à l'hypoxie se modifie progressivement pour devenir celle de l'adulte. Le mécanisme par lequel cela se produit n'est pas encore clair. Cette augmentation de la sensibilité signifie que, chez le nouveau-né, la même activité tonique est maintenant présente à des niveaux beaucoup plus élevés de PaO_2, et une réduction de PaO_2 inférieure à ces niveaux provoque la stimulation attendue des chémorécepteurs. La réponse ventilatoire à l'hypercapnie est très marquée chez le nouveau-né : l'ajout de seulement 2 % de CO_2 dans l'air inspiré entraîne une augmentation de la ventilation minute d'environ 80 %.

Résumé

Après la naissance, le bébé doit commencer à utiliser ses poumons pour respirer de l'air. Le déclenchement probable de la première respiration est l'hypercapnie qui survient pendant l'accouchement, mais d'autres facteurs physiques peuvent également stimuler la respiration. Lorsque les poumons se gonflent pour la première fois, le surfactant pulmonaire joue un rôle essentiel en réduisant les forces de tension superficielle à l'interface gaz-liquide dans les alvéoles. Néanmoins, un effort mécanique considérable reste nécessaire pour ouvrir les poumons et les bébés nés avant que des niveaux adéquats de surfactant aient été produits (autour de la semaine 28) risquent de présenter une détresse respiratoire.

Chez les nouveau-nés, la fréquence ventilatoire est plus élevée et plus erratique que chez les adultes. La résistance des voies aériennes étant également plus élevée, le travail respiratoire est plus intense. Comme chez le fœtus, la réponse ventilatoire à l'hypercapnie est bien développée. Les chémorécepteurs périphériques commencent à réagir à la réduction de la pression d'oxygène après l'accouchement.

50.4 Après l'accouchement, la circulation fœtale s'adapte aux échanges gazeux pulmonaires

Comme le montre la figure 50.4, la disposition anatomique de la circulation fœtale diffère de celle d'un adulte à plusieurs égards. En substance, les circulations pulmonaire et systémique fonctionnent en parallèle, les trois shunts fœtaux permettant au sang de contourner les organes n'ayant que peu ou pas de fonction. Une telle disposition est bien adaptée aux échanges gazeux via le placenta, mais serait tout à fait inappropriée une fois que le bébé a commencé à respirer par lui-même. Après l'accouchement, l'irrigation sanguine à partir du placenta s'arrête et les poumons deviennent l'unique source d'oxygène. Lorsque le nourrisson prend ses premières bouffées d'air, la circulation fœtale doit commencer à s'adapter au modèle de fonctionnement adulte pour que le sang ne contourne plus la circulation pulmonaire. Pour y parvenir, il est essentiel que les trois shunts fœtaux se ferment.

L'étape la plus importante dans l'initiation de la fermeture des shunts est probablement l'augmentation de la perfusion pulmonaire qui accompagne l'établissement de la ventilation. Pendant la vie fœtale, pas plus de 20 % du débit cardiaque ne pénètre dans la circulation pulmonaire car la résistance vasculaire dans les vaisseaux pulmonaires est élevée dans les poumons collabés. Après le premier souffle, le flux sanguin pulmonaire augmente considérablement. Deux facteurs clés contribuent à cette augmentation :

- l'inflation des alvéoles réduit la tortuosité des capillaires pulmonaires, réduisant ainsi leur résistance à la circulation sanguine ;
- suite à la respiration de l'air ambiant, la pression partielle d'oxygène dans le sang qui perfuse les poumons augmente considérablement. En réponse à cette augmentation, se produit une vasodilatation des vaisseaux pulmonaires (probablement relayée par le monoxyde d'azote endogène) et une diminution correspondante de la résistance. Ces deux modifications entraînent une augmentation importante du volume de sang circulant dans les vaisseaux pulmonaires.

En même temps, le fœtus est coupé de son apport de sang placentaire. Après l'accouchement, le cordon ombilical est normalement pincé, mais même si cela n'est pas fait, les vaisseaux ombilicaux semblent se fermer spontanément à la suite d'une vasoconstriction en réponse à une PO_2 systémique élevée. (Noter qu'il s'agit de la réaction opposée à celle des artérioles pulmonaires, qui se dilatent en réponse à une augmentation de PO_2 – voir aussi chapitre 34.)

Comment les modifications de la configuration du flux sanguin après l'accouchement entraînent-elles la fermeture des shunts fœtaux ?

Considérons d'abord le foramen ovale – le shunt entre les atriums gauche et droit. Pendant la vie fœtale, la pression atriale droite est similaire à la pression atriale gauche ou la dépasse même, en raison de la résistance pulmonaire

relativement élevée et de la résistance systémique relativement basse. Après la naissance et le début de la respiration autonome, une perfusion pulmonaire accrue entraîne une augmentation du retour veineux dans l'atrium gauche. En même temps, l'arrêt de l'apport sanguin ombilical réduit le retour veineux provenant de la veine cave inférieure vers l'atrium droit. Par conséquent, la pression atriale gauche s'élève au-dessus de la pression atriale droite. Le foramen ovale est constitué de deux septums non fusionnés. Lorsque la pression atriale droite dépasse la pression atriale gauche, le septum et le shunt sont ouverts. Une fois les pressions inversées, les septums seront pressés l'un contre l'autre et le shunt se ferme. Au début, la fermeture est purement physiologique, mais au bout de quelques jours, les septums fusionnent de façon permanente et la fermeture est anatomiquement complète. La figure 50.6 montre comment les modifications de pression entraînent la fermeture du foramen ovale.

Considérons ensuite la fermeture du canal artériel, le shunt fœtal situé entre l'aorte et l'artère pulmonaire. Il s'agit d'un canal extrêmement large, d'un diamètre presque aussi grand que celui de l'aorte elle-même (voir figure 50.1), et les mécanismes permettant d'obtenir la fermeture n'ont pas été établis de manière certaine. Le canal artériel reçoit peu ou pas d'innervation. La cause la plus probable de la fermeture après l'accouchement et le début de la respiration est donc la constriction provoquée par des facteurs transportés par le sang. On pense

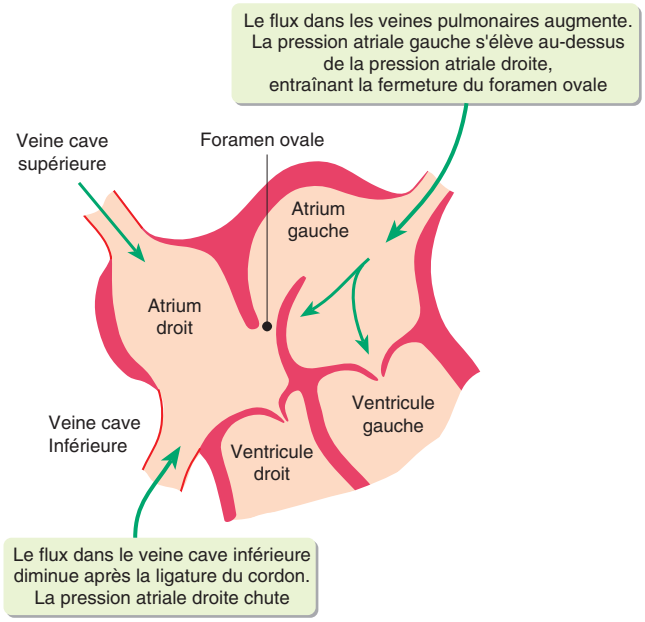


Figure 50.6 Représentation schématique de l'évolution des pressions exercées sur les atriums droit et gauche conduisant à la fermeture du foramen ovale. Bien que les poumons ne soient pas fonctionnels pour les échanges gazeux, la pression dans l'atrium droit est supérieure à celle dans l'atrium gauche et le sang passe à travers le foramen ovale. Après le premier souffle, la pression dans l'atrium gauche devient supérieure à celle dans l'atrium droit, ce qui conduit à la fermeture du foramen ovale.

que le muscle lisse du canal artériel, comme celui des vaisseaux ombilicaux, se contracte en réponse à l'augmentation substantielle de la PO_2 qui se produit après les premières respirations. La fermeture permanente du shunt se produit normalement dans les 10 jours environ à la suite d'une fibrose qui réduit la lumière du vaisseau. Le tissu fibreux reste sous la forme du ligament artériel. Chez environ 25 % des personnes, le foramen ovale ne ferme pas complètement, laissant une ouverture entre les atriums. Celle-ci est généralement trop petite pour causer des problèmes, mais dans certains cas, elle peut entraîner la formation d'embolies qui peuvent atteindre le cerveau et provoquer un accident vasculaire cérébral ischémique.

Le troisième shunt fœtal est le canal veineux d'Arantius, canal qui contourne le foie et transporte une fraction importante du sang des veines ombilicales directement dans la veine cave inférieure pendant la vie fœtale. Encore une fois, les mécanismes exacts de sa fermeture sont mal compris, mais on pense que celle-ci est due à la constriction des vaisseaux ombilicaux après l'accouchement.

En substance, la disposition parallèle des deux côtés du cœur, caractéristique du fœtus, est convertie en une disposition en série peu après la naissance et le début des échanges gazeux pulmonaires (voir figure 50.4). Dans le même temps, la charge de travail relative des deux côtés du cœur est modifiée. Pendant la vie fœtale, le ventricule droit travaille plus fort que le gauche et l'épaisseur de la paroi ventriculaire droite est légèrement supérieure à celle du gauche. Cependant, après la naissance, la résistance vasculaire pulmonaire chutant à environ 12 % de celle de la circulation systémique, la charge de travail du cœur droit est considérablement inférieure à celle du cœur gauche. Il en résulte une croissance accélérée du ventricule gauche, qui subit une charge plus forte et finit par développer une masse musculaire environ trois fois supérieure à celle du ventricule droit.

Parfois, les shunts fœtaux ne se ferment pas

Bien que l'on n'ait jamais rapporté la non-fermeture du canal veineux au cours des premiers jours de la vie, on observe parfois la persistance de communications fœtales comme le foramen ovale ou le canal artériel. En effet, chacune d'elles représente probablement environ 15 à 20 % des malformations cardiaques congénitales. Au tout début de la vie néonatale, il n'est pas inhabituel de voir un flux intermittent traverser les shunts fœtaux, mais s'ils restent ouverts longtemps après la naissance, la fonction circulatoire est altérée et une intervention chirurgicale sera nécessaire pour corriger le défaut. Par exemple, si le foramen ovale reste perméable, le volume de sang éjecté par le ventricule droit est souvent augmenté et un mélange de sang oxygéné et désoxygéné (syndrome du bébé bleu) est susceptible de persister. Quand c'est le canal artériel qui reste ouvert, 50 % ou plus du volume d'éjection systolique ventriculaire gauche peut être dévié vers la circulation pulmonaire, entraînant une hypertension pulmonaire et une insuffisance cardiaque. Cette affection peut être traitée chirurgicalement en liant le canal artériel.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Résumé

Après l'accouchement, la circulation s'adapte aux échanges gazeux pulmonaires par la fermeture des trois shunts fœtaux, convertissant ainsi un agencement en parallèle observé pendant la vie fœtale en un agencement en série. La fermeture des shunts dépend de la ventilation elle-même. À mesure que les poumons se dilatent, la perfusion pulmonaire augmente tout en fermant les vaisseaux ombilicaux. Cela fait monter la pression atriale gauche au-dessus de la pression atriale droite, favorisant ainsi la fermeture des septums formant le foramen ovale. Le canal veineux et le canal artériel se fermeraient à la suite d'une vasoconstriction en réponse à une augmentation de la PO_2 artérielle.

50.5 Glandes surrénales et reins fœtaux

La glande surrénale fœtale sécrète de grandes quantités de cortisol au cours du développement

Les glandes surrénales sont des organes endocrines essentiels chez l'adulte. Elles se composent de deux régions distinctes, le cortex, qui synthétise et sécrète divers stéroïdes (voir chapitre 23), et la médullaire, qui produit les catécholamines adrénaline et noradrénaline (également appelées épinéphrine et noradrénaline). Au cours de la vie fœtale, les glandes surrénales semblent être plus importantes encore, car elles jouent un rôle clé dans le développement de nombreux systèmes physiologiques fœtaux et jouent un rôle important dans l'initiation de la parturition.

Par rapport à la taille corporelle globale du fœtus, la glande surrénale fœtale est beaucoup plus grosse que celle de l'adulte. De plus, elle est organisée différemment. Contrairement à la glande adulte qui consiste en une médullaire et un cortex, la surrénale fœtale est divisée en trois zones aux caractéristiques différentes : une petite région de tissu médullaire dérivée de cellules de la crête neurale embryonnaire ; une petite région de tissu cortical – le cortex dit définitif – ; et une troisième très grande région, la zone fœtale. Les tailles relatives de ces zones sont indiquées dans la série inférieure des panneaux de la figure 50.7.

Les fonctions des différentes régions de la glande surrénale fœtale ne sont pas complètement établies, mais le tissu médullaire est capable de sécréter des catécholamines. Cela se produit en particulier en cas de stress hypoxique et, immédiatement après l'accouchement, en cas de stress dû au froid. La zone fœtale semble jouer un rôle très important dans la production des précurseurs nécessaires à la synthèse des œstrogènes dans le placenta (voir chapitre 49), et sa grande taille reflète probablement l'énorme production de ces stéroïdes pendant la gestation. Le « cortex définitif » semble effectuer très peu de synthèse de stéroïdes au cours de la vie fœtale, mais il effectue une tâche très importante : il convertit la progestérone en cortisol, en particulier pendant les trois derniers mois de la grossesse.

Le cortisol fœtal a plusieurs fonctions cruciales.

- il est lié à la production de surfactant par les cellules alvéolaires de type 2 ;
- il accélère la différenciation fonctionnelle du foie et active les enzymes impliquées dans la synthèse du glycogène ;
- il joue un rôle important dans le déclenchement de la parturition.

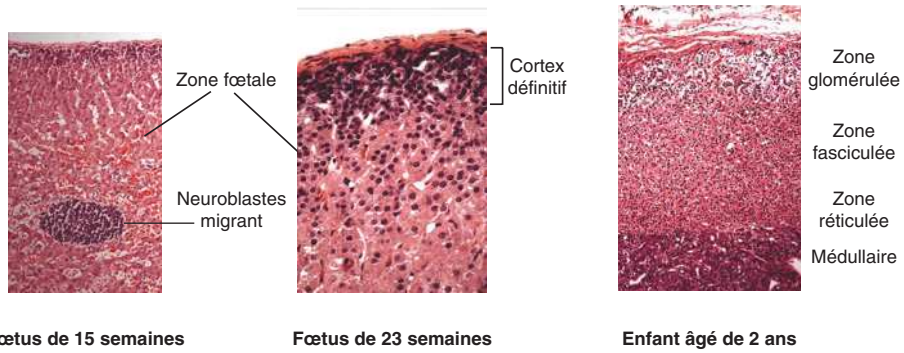


Figure 50.7 Glande surrénale fœtale. Les panneaux du haut montrent l'aspect de la glande surrénale fœtale à 15 et 23 semaines par rapport à celle observée chez un enfant de 2 ans (à droite). Les quatre diagrammes inférieurs illustrent les principaux changements dans l'organisation de la glande surrénale au cours du développement. Noter la régression complète de la zone fœtale après la naissance.

Après l'accouchement, la zone fœtale de la glande surrénale régresse rapidement, tandis que le cortex définitif se développe rapidement pour établir le schéma organisationnel de l'adulte. Alors que les zones glomérulée et fasciculée sont présentes à la naissance, la zone réticulée n'est pas complètement établie avant l'âge de 3 ans environ.

Fonction rénale et équilibre hydrique chez le fœtus et le nouveau-né

Le placenta est le principal organe de l'homéostasie et de l'excrétion des déchets métaboliques pendant la gestation, mais les reins fœtaux jouent également un rôle dans la régulation de l'équilibre hydrique et le contrôle de la pression artérielle fœtale. De plus, le volume du liquide amniotique est principalement régulé par la formation d'urine fœtale. Le fœtus humain commence à produire de l'urine vers la 8e semaine de gestation. Ce volume augmente progressivement au cours de la gestation et équivaut à peu près au volume de liquide amniotique avalé par le fœtus (environ 28 $ml.h^{-1}$ en fin de gestation). L'urine fœtale est généralement hypotonique par rapport au plasma. En effet, la capacité du rein de concentrer l'urine n'est pleinement développée qu'après la naissance, lorsque l'organe devient mature, les anses de Henlé s'allongent et la sensibilité des tubules à l'ADH augmente.

Chez l'adulte, pratiquement tout le sodium filtré est réabsorbé par les tubules rénaux. Chez le fœtus, la réabsorption du sodium est comparativement faible (85 à 95 % de la charge filtrée). Les raisons exactes de cette différence ne sont pas claires, mais cela peut s'expliquer en partie par une faible sensibilité tubulaire à l'aldostérone. On pense que la réabsorption fœtale du glucose se produit par un transport dépendant du sodium, comme chez l'adulte. De plus, le taux de réabsorption tubulaire maximal (corrigé pour le débit de filtration glomérulaire [DFG] inférieur) est supérieur à celui de l'adulte, de même que le seuil plasmatique rénal pour le glucose.

Le rein fœtal joue un rôle dans la régulation de l'équilibre acido-basique pendant la gestation. Entre 80 et 100 % du bicarbonate filtré sont réabsorbés par les tubules. La réponse fœtale à l'acidose métabolique est relativement faible, mais dans les cas d'acidose grave, l'excrétion d'ions hydrogène augmente.

Modifications rénales survenant à la naissance ou peu après

Bien que les modifications de la fonction rénale qui accompagnent la naissance soient moins spectaculaires que celles des systèmes respiratoire et cardiovasculaire, elles sont tout aussi importantes. Une fois le placenta perdu, les reins du nouveau-né deviennent les seuls responsables du maintien de l'équilibre hydrique et de l'élimination des déchets. Les bébés urinent habituellement dans les 24 heures suivant la naissance.

Le DFG et le débit urinaire augmentent progressivement au cours des premières semaines de vie, bien que les niveaux de l'adulte (par rapport à la surface corporelle) ne soient pas atteints avant 2 à 3 ans. La fonction tubulaire est difficile à évaluer chez les nouveau-nés, mais on pense que, bien que le glucose et le phosphate soient réabsorbés efficacement, le bicarbonate et les acides aminés le sont moins bien. Les bébés ne peuvent pas concentrer leur urine au niveau observé chez les adultes. Cela peut être dû à l'immaturité des tubules, aux anses de Henlé plus courtes, à une sensibilité réduite à l'ADH et à une faible concentration plasmatique en urée, car presque tous les acides aminés dérivés des protéines du régime de l'enfant sont utilisés pour la formation de nouveaux tissus – très peu sont métabolisés dans le foie pour former de l'urée.

Les nouveau-nés risquent la déshydratation

L'incapacité des jeunes bébés de concentrer efficacement leur urine signifie qu'ils peuvent se déshydrater rapidement, en particulier lors d'épisodes de diarrhée ou de vomissements. Pour cette raison, il est essentiel que les liquides soient reconstitués par la bouche et, si cela n'est pas possible, un remplacement de liquide par voie intraveineuse peut être nécessaire.

Résumé

La glande surrénale fœtale se compose d'une région médullaire, d'un petit cortex « définitif » et d'une zone fœtale plus grande. La médullaire sécrète des catécholamines ; la zone fœtale fournit les précurseurs de la synthèse des œstrogènes par le placenta, tandis que les cellules de la zone définitive convertissent la progestérone en cortisol. Le cortisol fœtal a plusieurs fonctions clés. Il stimule la production de surfactant, accélère la maturation du foie et joue un rôle dans l'initiation de la parturition.

Les reins fœtaux jouent un rôle dans les équilibres hydrique et acidobasique. L'urine est produite à partir de la 8e semaine de gestation environ, mais les reins fœtaux ne peuvent pas la concentrer efficacement. Par conséquent, l'urine qu'ils produisent est généralement hypotonique. À la naissance, les reins assument l'entière responsabilité de l'équilibre hydrique et de l'élimination des déchets. Le DFG et le débit urinaire augmentent progressivement, de même que la capacité de concentrer l'urine.

50.6 Tractus gastro-intestinal du fœtus et du nouveau-né

Le rôle du placenta dans l'apport des nutriments essentiels au fœtus a été décrit au chapitre 49. Le fœtus obtient du glucose, des acides aminés et des acides gras de sa mère. Vers la fin de la gestation, le glycogène est stocké dans les muscles et le foie du fœtus, tandis que des dépôts de graisse brune et blanche sont constitués. Ces stocks sont essentiels à la survie du bébé immédiatement après sa naissance.

L'intestin du fœtus est relativement immature, avec une motilité et une sécrétion d'enzymes digestives limitées. Certaines sécrétions salivaires et pancréatiques commencent au cours de la seconde moitié de la gestation. Les glandes gastriques apparaissent à peu près au même moment, bien qu'elles ne semblent pas être activement sécrétoires car le contenu gastrique est

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

neutre à la naissance. La plupart des principales hormones gastro-intestinales sont sécrétées pendant la vie fœtale, mais à un niveau faible. La motiline est particulièrement faible, ce qui peut expliquer le faible niveau de motricité intestinale par rapport à celle de l'adulte.

Le fœtus produit peu ou pas de matières fécales tant qu'il reste dans l'utérus. Le contenu du gros intestin s'accumule sous forme de **méconium**, une substance collante noir verdâtre. Le méconium ne pénètre normalement pas dans le liquide amniotique, mais si le fœtus est stressé, par exemple lors d'un travail prolongé ou difficile, les concentrations de motiline augmentent, la motilité intestinale augmente et du méconium est éliminé. Le liquide amniotique teinté de méconium est reconnu comme un signe de détresse fœtale et peut causer des dommages aux poumons s'il est aspiré (syndrome d'aspiration de méconium).

À la naissance, les nutriments placentaires ne sont plus disponibles mais l'alimentation par voie orale n'est pas encore établie

Lorsque le cordon ombilical est pincé peu après l'accouchement, la nutrition du bébé par voie intraveineuse cesse. Cependant, il peut s'écouler plusieurs jours avant que l'alimentation orale ne soit complètement établie. Pendant ce temps, le nouveau-né doit s'appuyer sur les réserves de graisse et de glucides constituées en fin de gestation. Cela explique la perte de poids typique observée au cours des premiers jours de la vie. Un bébé retrouvera normalement son poids de naissance dans les 7 à 10 jours suivant sa naissance. Plus important encore, le glycogène est transformé en glucose sous l'influence de catécholamines sécrétées par la médullosurrénale. Au fur et à mesure que l'alimentation lactée est établie, le principal substrat métabolique passe du glucose aux lipides. Les bébés prématurés ou de faible poids à la naissance peuvent avoir des problèmes en raison de l'insuffisance de réserves et peuvent nécessiter une nutrition par voie intraveineuse.

À mesure que les premiers aliments lactés sont ingérés par un bébé, le volume de ses intestins augmente rapidement pour s'adapter au volume relativement important de liquide qu'il doit maintenant gérer. Dans le même temps, la sécrétion des sucs digestifs est stimulée et la motilité intestinale augmente. Le lait maternel mature est riche en graisse (voir chapitre 49) et devient le principal substrat métabolique. Le lactose, l'hydrate de carbone principal du lait, est hydrolysé par la lactase, une enzyme située dans la bordure en brosse de l'intestin grêle. Un déficit spécifique de cette enzyme ou une réduction plus généralisée des enzymes pancréatiques, comme cela se produit par exemple dans la mucoviscidose, entraîne une réduction substantielle de la digestion et de l'absorption. Le méconium collant présent dans le gros intestin du fœtus est généralement évacué au cours des premiers jours de la vie. Après cela, les selles semi-liquides virent au vert puis au brun jaunâtre. Les selles sont généralement fréquentes chez les jeunes bébés, même s'il existe une grande variabilité – il peut y avoir jusqu'à 12 selles par jour ou moins d'une selle tous les 3 ou 4 jours.

Résumé

L'intestin du fœtus est relativement immature et son degré de motilité et d'activité sécrétoire est limité. Le fœtus est nourri uniquement par le placenta et son principal substrat métabolique est le glucose. Le contenu du gros intestin fœtal s'accumule sous forme de méconium, qui peut passer dans le liquide amniotique en cas de détresse fœtale.

Après la naissance, mais avant la mise en place complète de l'alimentation par voie orale, le bébé dépend en grande partie des réserves de graisse et de glucides établies en fin de gestation. Avec la mise en place des aliments lactés, le principal substrat métabolique devient les graisses.

50.7 Régulation de la température chez le nouveau-né

Le fœtus n'a aucun problème de thermorégulation, car il est entouré de liquide amniotique qui se trouve à la température centrale de la mère. La mère est responsable de la production et de la dissipation de la chaleur. Lors de l'accouchement, le nouveau-né quitte l'environnement chaud, humide et constant de l'utérus de sa mère et doit s'adapter rapidement de à un monde extérieur dans lequel la température est beaucoup plus basse et la chaleur facilement perdue par les voies de rayonnement, de convection et d'évaporation. La température centrale d'un bébé chute normalement à environ 35 °C pendant les premières heures de sa vie. Un certain nombre de facteurs se combinent pour provoquer cette chute :

- un rapport surface/volume élevé, ce qui signifie que la chaleur se perd facilement de la surface de la peau ;
- un débit cardiaque élevé en rapport à la surface corporelle ;
- une couche relativement mince de graisse isolante ;
- une tête relativement grosse à partir de laquelle une perte de chaleur importante se produit (surtout en l'absence relative de poils).

Les bébés génèrent de grandes quantités de chaleur par le métabolisme de leur tissu adipeux brun

Normalement, lorsqu'une différence de température critique de 1,5 °C est atteinte entre la peau et l'environnement, la thermogenèse commence et la consommation d'oxygène augmente afin de rétablir la température centrale à la normale. Bien que les mécanismes de thermorégulation ne soient que partiellement fonctionnels à la naissance, les nouveau-nés sont capables de maintenir leur température corporelle au-dessus de la température ambiante. Ils réagissent à une baisse de la température ambiante en augmentant les mouvements musculaires (même s'ils sont limités) et en frissonnant, mais de manière très mineure. Ces réponses ne peuvent pas rendre compte de toute la chaleur générée en réponse au froid. La cha-

leur supplémentaire est générée par une thermogenèse sans frissons via le métabolisme du **tissu adipeux brun** (graisse brune), qui est abondante chez le nourrisson. Celui-ci est situé entre les omoplates, la nuque, les axillaires, entre la trachée et l'œsophage, et en grande quantité autour des reins et des glandes surrénales. Au total, le nouveau-né possède environ 200 g de graisse brune, ce qui représente une proportion relativement élevée de la masse corporelle totale. La figure 50.8 illustre les principaux emplacements du tissu adipeux brun dans le corps du nouveau-né.

La graisse brune est bien vascularisée et présente des propriétés métaboliques uniques, qui sont déclenchées soit par l'augmentation des concentrations plasmatiques de catécholamines en circulation, soit par la noradrénaline libérée par les terminaisons nerveuses sympathiques. Le stress dû au froid entraîne une augmentation de l'activité nerveuse sympathique et une augmentation de la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline par la médullosurrénale. Ces hormones stimulent le métabolisme des cellules adipeuses brunes en interagissant avec les récepteurs β-adrénergiques situés à la surface des cellules pour activer une lipase (lipase hormonale sensible, *hormone sensitive lipase* [HSL]), qui libère ensuite du glycérol et des acides gras libres des réserves de triglycérides cellulaires (figure 50.9). La plupart de ces acides gras libres sont directement utilisés pour resynthétiser des triglycérides par incorporation d'α-glycérophosphate, pour que les réserves de graisse brune ne soient pas épuisées de manière excessive. La membrane mitochondriale interne des cellules adipeuses brunes contient une protéine qui découple l'oxydation de la génération d'ATP et génère de la chaleur au lieu d'énergie stockée sous forme d'ATP pour une utilisation ultérieure lors du métabolisme cellulaire. De plus, les acides gras libres et les glycérides qui ne sont pas immédiatement resynthétisés deviennent disponibles pour l'oxydation par la voie biochimique habituelle (voir chapitre 4) afin de fournir encore plus d'énergie thermique. Étant donné que le tissu est bien alimenté en sang, la chaleur générée par cette voie est rapidement transmise au reste du corps, ce qui permet à la graisse brune d'agir comme une source de chaleur très efficace pour le nouveau-né.

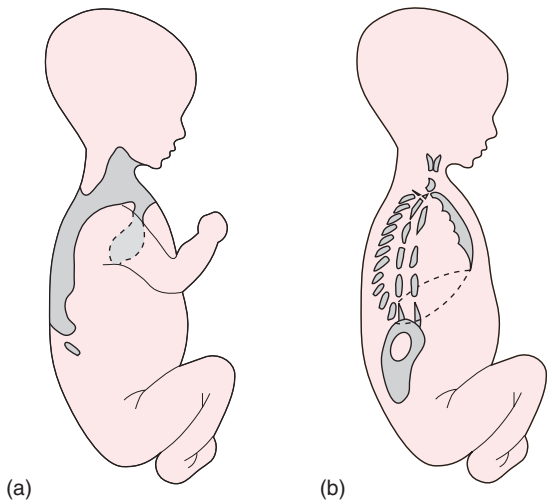


Figure 50.8 Diagramme illustrant la répartition du tissu adipeux brun dans le corps d'un nouveau-né. Le panneau (a) montre le coussinet interscapulaire et le panneau (b) les dépôts thoraciques et abdominaux.

Les prématurés ont des problèmes de thermorégulation particuliers

Les bébés prématurés ont encore plus de difficulté à maintenir leur température corporelle que les bébés normaux nés à terme. Leur rapport surface/volume est encore plus grand, ce qui induit une perte de chaleur plus rapide, leur couche de graisse isolante est encore plus mince et leurs réserves de graisse brune moins développées. Pour cette raison, il est presque toujours nécessaire de garder les bébés prématurés dans un environnement thermique contrôlé – un incubateur – jusqu'à ce que leurs mécanismes de thermorégulation se développent suffisamment pour permettre une thermorégulation autonome.

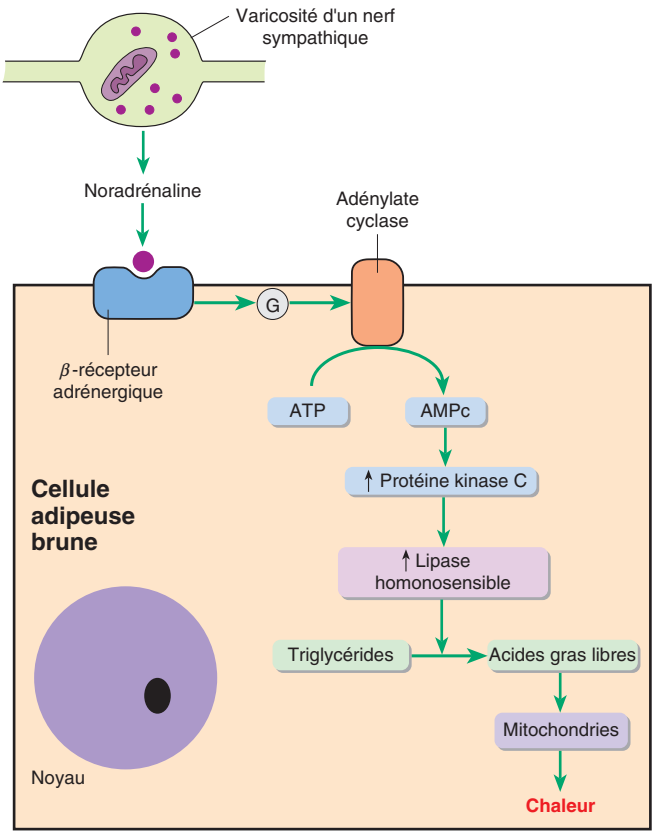


Figure 50.9 Représentation schématique du métabolisme d'une cellule adipeuse brune. L'activation des récepteurs β-adrénergiques à la surface des cellules entraîne une cascade de signaux qui entraîne une activation accrue de la lipase hormonosensible et une dégradation accrue des triglycérides, qui sont métabolisés dans la mitochondrie pour générer de la chaleur (voir le texte pour plus de détails).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Résumé

Un nouveau-né peut perdre très rapidement de la chaleur et son rapport surface/volume élevé, son débit cardiaque relativement élevé et son manque de graisse isolante se combinent pour provoquer une chute de la température centrale après la naissance. Les bébés peuvent générer de grandes quantités de chaleur par le biais du métabolisme de leur graisse brune. Le métabolisme de la graisse brune est stimulé par les catécholamines libérées en réponse au stress dû au froid. Les bébés prématurés ont encore plus de difficulté à maintenir leur température corporelle et doivent souvent être placés dans un incubateur avec régulation thermique.

50.8 Développement des systèmes de reproduction masculin et féminin

Les êtres humains ont 23 paires de chromosomes : 22 paires d'autosomes et une paire de **chromosomes sexuels**. Chez la femme, les deux chromosomes sexuels sont des chromosomes X et tous les ovules sont porteurs d'un seul chromosome X. Chez l'homme, cependant, les chromosomes sexuels consistent en un X et un Y. Le spermatozoïde peut donc porter un chromosome X ou un chromosome Y. (Rappelez-vous que les ovules et les spermatozoïdes sont haploïdes et portent la moitié de la totalité des chromosomes – voir chapitre 4.)

Dans l'espèce humaine, on dit que la femme est le sexe homogamétique (XX), alors que l'homme est le sexe hétérogamétique (XY). Si un ovule est fécondé par un spermatozoïde porteur d'un chromosome X, le bébé obtenu sera une fille, tandis que la fécondation par un spermatozoïde porteur d'un chromosome Y donnera naissance à un garçon (figure 50.10). Des études sur des patients présentant diverses anomalies chromosomiques ont révélé que la présence d'un chromosome Y était le facteur déterminant de la « masculinité », du moins en ce qui concerne le développement gonadique de l'embryon (encadré 50.1). Si un chromosome Y est présent, des gonades mâles (testicules) se développeront, mais en l'absence d'un chromosome Y, des gonades femelles (ovaires) se formeront. Récemment, il a été montré que seule une petite partie du chromosome Y est réellement nécessaire pour la détermination de la « masculinité ». Il s'agit du gène *SRY* (*sex determining region*, ou région déterminant le sexe, chromosome Y), en présence duquel se développent des testicules. En effet, des études sur des souris ont montré que le gène *SRY* pouvait induire la virilité chez des individus XX autrement dépourvus de tous les autres gènes normalement portés par le chromosome Y.

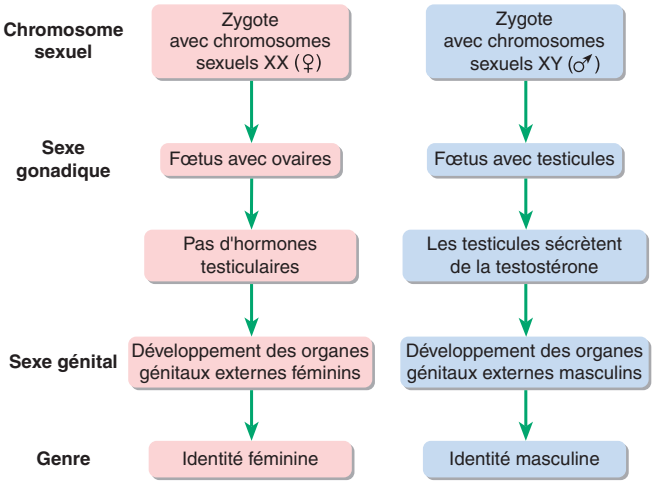


Figure 50.10 Aperçu de la séquence du développement prénatal du sexe, y compris la différenciation des gonades et des organes génitaux appropriés.

Encadré 50.1 Anomalies de la différenciation sexuelle

Le sexe est déterminé génétiquement chez l'homme. Le caryotype chromosomique masculin normal est XY alors que celui de la femme est XX. Comme décrit dans le texte principal, des testicules se développent en présence d'un chromosome Y, tandis qu'en son absence, des ovaires se forment. La différenciation ultérieure des organes génitaux masculins et féminins dépend de l'existence d'ovaires ou de testicules fonctionnels. Les erreurs génétiques peuvent entraîner des aberrations anatomiques et une distorsion de la différenciation sexuelle. Quelques-unes des anomalies de ce type les plus répandues sont décrites plus en détail ici.

Dans le syndrome de Turner (caryotype XO), il n'existe qu'un seul chromosome sexuel et, en l'absence d'un deuxième chromosome X stimulant le développement ovarien normal ou d'un chromosome Y stimulant la formation des testicules, la gonade demeure en crêtes primitives. En l'absence de testicules fonctionnels, les organes génitaux externes se développent comme le type féminin.

Dans le syndrome de Klinefelter (caryotype XXY), les organes génitaux internes et externes se développent en tant qu'homme, car un chromosome Y est présent, mais la capacité des testicules de réaliser une spermatogenèse est gravement compromise par la présence d'un chromosome X supplémentaire. Les femmes porteuses de chromosomes X supplémentaires (par exemple le caryotype XXX ou XXXX) peuvent également avoir une vie reproductive réduite ou altérée en raison d'altérations de la fonction des cellules germinales, bien que le mécanisme en soit incompris.

Certains individus présentant un caryotype XY (masculin) normal n'ont pas la capacité de répondre aux androgènes en raison d'une déficience en récepteurs. Ces personnes développeront des testicules mais ne présenteront aucune croissance ou aucun développement des canaux de Wolff, ni une masculinisation des organes génitaux externes.

Certaines déficiences enzymatiques chez des individus XX par ailleurs normaux peuvent entraîner une surproduction d'androgènes au cours de la vie fœtale. Dans ces cas, une masculinisation légère ou sévère des organes génitaux externes peut se voir malgré la présence d'ovaires normaux.

Dans l'embryon précoce, les gonades mâles et femelles sont indiscernables

Pendant les cinq ou six premières semaines de la vie fœtale, les gonades mâles et femelles se développent de manière identique. Elles sont constituées de deux types de tissus différents : le tissu mésenchymateux somatique, qui constitue la matrice de l'organe, et les cellules germinales primordiales, qui forment les gamètes. Des arêtes de tissu mésenchymateux (les cordons sexuels primitifs) se développent de part et d'autre de l'aorte dorsale entre 3 et 4 semaines de gestation. Les cellules germinales primordiales proviennent de l'extérieur de ces arêtes, mais migrent via l'intestin postérieur en développement, le mésentère intestinal et la région des reins pour se situer entre et dans les cordons sexuels à la 6e semaine de la vie fœtale. Dans le même temps, la population de cellules germinales augmente par mitose.

Le développement des testicules dépend de la présence d'un chromosome Y

Jusqu'à environ 6 semaines de gestation, les gonades mâles et femelles sont indiscernables et sont dites « indifférenciées ». La présence d'un chromosome Y dans les cellules mésodermiques de la crête génitale déclenche la conversion d'une gonade indifférenciée en testicule. Après achèvement de la migration des cellules germinales vers les cordons sexuels primitifs, la divergence des gonades résultant de la détermination de la « masculinité » du chromosome Y commence à apparaître. Les cordons sexuels primitifs de l'embryon masculin subissent une prolifération considérable pour entrer en contact avec le tissu mésonéphrique en croissance et former un organe structuré entouré d'une couche fibreuse, l'albuginée. Les cellules des cordons sexuels, incorporant des cellules germinales primordiales, sécrètent une membrane basale. Ces cordons sont alors appelés cordons séminifères et donneront naissance aux tubes séminifères du testicule développé. Au sein de ces cordons, les cellules germinales primordiales donneront finalement naissance à des spermatozoïdes, tandis que les cellules mésenchymateuses du cordon formeront les cellules de Sertoli. Les cellules endocrines spécifiques de Leydig se forment en grappes dans le tissu mésenchymateux stromal qui se trouve entre les cordons.

En l'absence de chromosome Y, les modifications de l'organisation des gonades ne se produisent pas – la gonade femelle en développement semble rester indifférenciée. Les cellules germinales primordiales continuent à proliférer de manière mitotique et les cordons sexuels primitifs disparaissent. Un second ensemble de cordons apparaît dans la région corticale de la gonade et se décompose en grappes de cellules qui entourent les cellules germinales. De cette manière, les follicules primitifs qui caractérisent l'ovaire sont installés : les cellules germinales forment les ovocytes tandis que les cellules du cordon forment les cellules granuleuses des follicules. Entre les follicules, des groupes de cellules interstitielles sont formés.

En résumé, au début du développement des gonades fœtales, l'activité d'une petite partie du chromosome Y semble jouer un rôle essentiel dans le déclenchement de la divergence des organes sexuels primitifs. Si le gène *SRY* est présent, la gonade indifférenciée est convertie en testicule avec des cordons séminifères contenant des cellules germinales primordiales, qui formeront le spermatozoïde, et un tissu mésenchymateux qui donnera naissance aux cellules de Sertoli et de Leydig. En l'absence de chromosome Y, l'organe indifférencié forme un ovaire contenant une population de follicules primordiaux.

Le développement ultérieur des organes génitaux masculins et féminins dépend des hormones sécrétées par les gonades

Une fois que les gonades fœtales sont établies, le rôle des chromosomes sexuels dans la détermination du sexe est en grande partie terminé. Les étapes ultérieures du développement des organes génitaux masculins et féminins semblent être déterminées par la nature même des gonades. C'est particulièrement le cas chez l'homme, chez qui les testicules fœtaux sécrètent deux hormones qui semblent jouer un rôle clé dans la différenciation des organes génitaux masculins. Ce sont la testostérone du tissu de Leydig et une protéine appelée hormone de régression müllérienne (HRM) des cellules de Sertoli. En l'absence de ces hormones (c'est-à-dire lorsque les ovaires sont présents), les organes génitaux féminins se forment comme indiqué aux figures 50.10 et 50.11.

Le fœtus possède deux tissus génitaux internes primordiaux, le canal de Wolff qui forme les organes masculins et le canal de Müller qui donne naissance aux parties féminines. Chez un fœtus féminin où des ovaires se sont développés, le canal de Wolff disparaît (probablement en raison du manque de testostérone) et les canaux de Müller se développent en trompes de Fallope, utérus, col de l'utérus et haut du vagin. Chez le fœtus masculin, cependant, la testostérone semble stimuler le développement des canaux de Wolff pour donner naissance à l'épididyme, aux vésicules séminales et au canal déférent. Dans le même temps, les conduits féminins müllériens régressent sous l'influence de l'HRM sécrétée par les cellules de Sertoli.

Les androgènes fœtaux jouent également un rôle dans le développement des organes génitaux externes de l'homme. Ils provoquent la fusion des plis urétraux pour entourer le tube urétral et la fusion des renflements génitaux pour former le scrotum. Il y a aussi un élargissement du tubercule génital pour former le pénis. Chez la femme, les plis urétraux et les gonflements génitaux restent séparés pour former les lèvres, tandis que le tubercule génital forme le petit clitoris. Ces étapes de développement sont schématisées aux figures 50.11 et 50.12. Comme pour la divergence des organes sexuels fœtaux, le modèle de différenciation masculin doit être activement induit. En l'absence d'intervention, le modèle féminin se développe par défaut.

Résumé

Les êtres humains ont 23 paires de chromosomes, dont une paire est les chromosomes sexuels. La femme (sexe homogamétique) a deux chromosomes X tandis que l'homme (sexe hétérogamétique) possède un chromosome X et un chromosome Y. En présence d'un chromosome Y, les gonades indifférenciées du fœtus se développent sous la forme de testicules, mais en son absence, les ovaires se développent. Les étapes ultérieures du développement des organes génitaux masculins et féminins semblent dépendre des gonades elles-mêmes. Les androgènes des testicules fœtaux jouent un rôle particulièrement important dans la stimulation du développement des organes génitaux internes de l'homme à partir des canaux de Wolff. En présence d'ovaires, les canaux de Müller se développent pour former les organes génitaux internes féminins.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

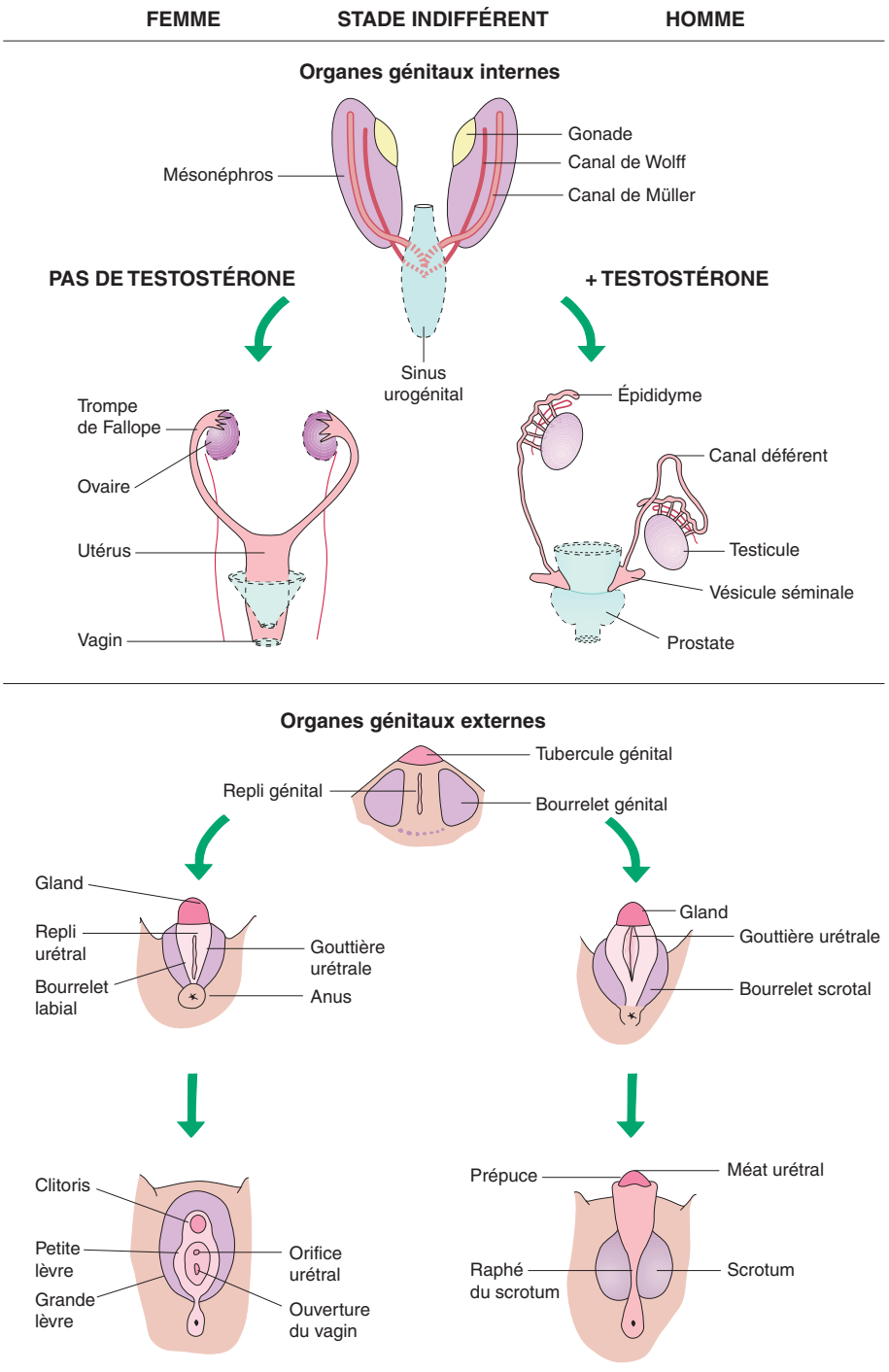


Figure 50.11 Aperçu du rôle de la testostérone dans le développement des organes génitaux internes et externes. Le panneau supérieur montre l'un des testicules en train de descendre. Noter que le modèle de différenciation masculine est activement induit par la testostérone. En son absence, le modèle féminin se développe par défaut. (D'après la fig. 7.3 de N.E. Griffin, S.R. Ojeda (1995) *Textbook of endocrine physiology*, 2nd ed., Oxford University Press, Oxford.)

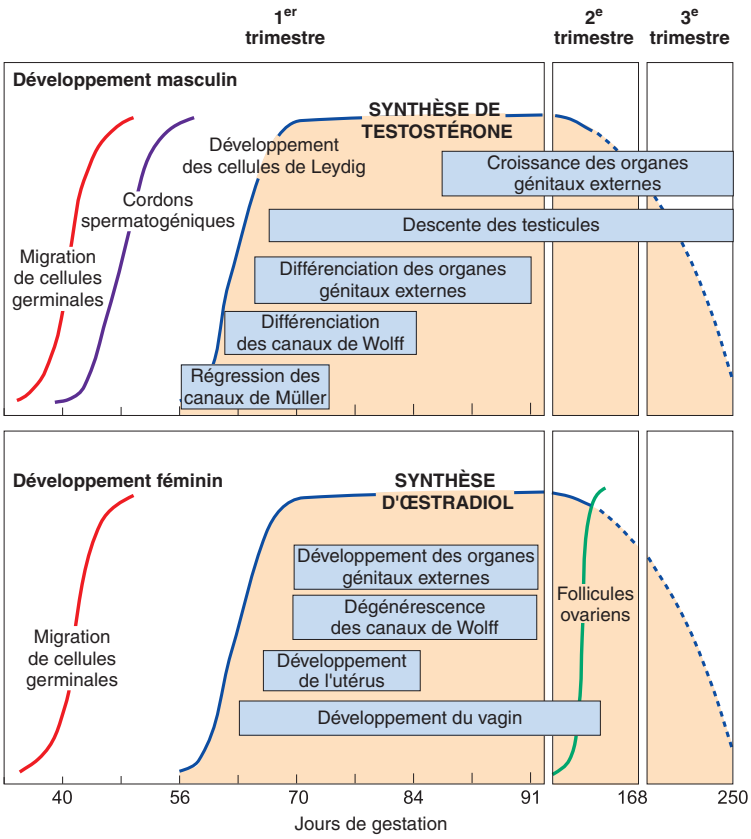


Figure 50.12 Représentation schématique du moment de la différenciation des organes génitaux internes et externes du fœtus humain. (D'après la fig. 7.2 de N.E. Griffin, S.R. Ojeda (1995) *Textbook of endocrine physiology*, 2nd ed., Oxford University Press, Oxford.)

Liste des termes et concepts clés

Circulation fœtale

- Le fœtus dépend du placenta pour l'échange des gaz et l'élimination des déchets. Le sang oxygéné est acheminé au fœtus par le placenta via la veine ombilicale.
- La circulation fœtale est disposée de manière à ce que les deux côtés du cœur travaillent en parallèle.
- Trois shunts fœtaux permettent à la majeure partie du sang circulant de contourner les organes n'ayant que peu ou pas de fonction, tout en veillant à ce que le cerveau reçoive du sang contenant le plus d'oxygène possible.
- Le canal veineux permet à une fraction importante du sang oxygéné arrivant dans la veine ombilicale de contourner le foie et d'entrer directement dans la veine cave inférieure.
- Le foramen ovale se situe entre les atriums droit et gauche. Il permet au sang oxygéné de la veine cave inférieure de passer directement dans l'atrium gauche.
- Le canal artériel relie le tronc artériel pulmonaire à l'aorte descendante. Il permet au sang de passer directement dans l'aorte, en contournant les poumons non fonctionnels.
- Le rythme cardiaque fœtal est élevé et la pression artérielle basse.

Hémoglobine fœtale

- Malgré sa faible PaO_2, le sang fœtal contient environ 16 ml d'O_2.dl^{-1}.
- Le sang fœtal a une concentration en hémoglobine plus élevée que le sang adulte.
- L'hémoglobine fœtale (HbF) a une affinité pour l'oxygène plus haute que celle de l'hémoglobine adulte (HbA).

Premier souffle et respiration néonatale

- Après l'accouchement et la séparation du placenta, un bébé doit commencer à respirer de l'air.
- L'hypercapnie est un déclencheur probable de la respiration, mais des facteurs physiques tels que la température et la stimulation tactile peuvent également y contribuer.
- Pour gonfler ses poumons pour la première fois, un bébé doit surmonter les forces de tension superficielle à l'interface gaz-liquide dans les alvéoles.
- Le surfactant joue un rôle vital dans la réduction de ces forces, mais un effort mécanique considérable est toujours nécessaire pour générer les pressions intrathoraciques nécessaires à l'ouverture des poumons.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

- Les bébés nés avant que des taux adéquats de surfactant aient été produits peuvent souffrir de détresse respiratoire.
- La fréquence ventilatoire est élevée mais irrégulière chez les nouveau-nés.
- La résistance des voies aériennes est plus élevée et le travail respiratoire plus important chez le nouveau-né.
- Les chémorécepteurs bulbaires centraux sont actifs vers le milieu de la gestation et la réponse ventilatoire à l'hypercapnie est bien développée à la fois chez le fœtus et le nouveau-né.
- Les chémorécepteurs périphériques ont un très faible niveau d'activité chez le fœtus, mais commencent à réagir à la réduction de la pression d'oxygène après l'accouchement.

Adaptations circulatoires après l'accouchement

- Après l'accouchement, la circulation du nouveau-né s'adapte aux échanges gazeux pulmonaires.
- Les trois shunts fœtaux se ferment et le schéma circulatoire chez l'adulte des circulations pulmonaire et systémique en série s'établit.
- La fermeture des shunts dépend de la ventilation elle-même.
- À mesure que les poumons se dilatent, la perfusion pulmonaire augmente et la pression atriale gauche augmente au-dessus de la pression atriale droite, ce qui entraîne la fermeture des septums formant le foramen ovale.
- On pense que le canal veineux et le canal artériel se ferment à la suite d'une vasoconstriction en réponse à une augmentation de la PaO_2.

Glandes surrénales fœtales

- Les glandes surrénales fœtales sont relativement grandes et comprennent trois régions : la médullaire, un petit cortex « définitif » et une grande zone fœtale.
- La médullaire sécrète des catécholamines. La sécrétion est augmentée par le stress.
- La zone fœtale fournit les précurseurs de la synthèse des œstrogènes par le placenta.
- Le cortex « définitif » convertit la progestérone en cortisol.
- Le cortisol fœtal stimule la production de surfactant, accélère la maturation du foie et joue un rôle dans l'initiation de la parturition.

Rein fœtal et équilibre hydrique

- Les reins fœtaux jouent un rôle dans l'équilibre hydrique et acidobasique.
- L'urine hypotonique est produite à partir de la 8e semaine de grossesse environ.
- La réabsorption du glucose est comparable à celle des adultes en proportion du débit de filtration glomérulaire (DFG), mais la réabsorption du sodium est comparativement faible.
- Dès la naissance, le DFG et le débit urinaire augmentent progressivement, de même que la capacité de concentration de l'urine.

Tractus gastro-intestinal fœtal

- Le fœtus se nourrit uniquement par le placenta, qui lui fournit du glucose ; ses intestins sont relativement immatures.
- La motilité gastro-intestinale et l'activité sécrétoire sont limitées.
- Le contenu du gros intestin fœtal s'accumule sous forme de méconium.
- Le méconium peut s'introduire dans le liquide amniotique en cas de détresse fœtale. L'aspiration de liquide amniotique coloré au méconium peut endommager les poumons.
- Avec la mise en place d'aliments lactés, le principal substrat métabolique passe du glucose aux graisses.
- La sécrétion de suc digestif et la motilité augmentent.

Régulation de la température centrale chez le nouveau-né

- Un nouveau-né peut perdre très rapidement de la chaleur en raison de son rapport surface/volume élevé, de son débit cardiaque relativement élevé et de son manque de graisse isolante.
- Les bébés peuvent générer de grandes quantités de chaleur grâce au métabolisme de la graisse brune.
- La graisse brune se situe autour des reins, de la nuque, entre les omoplates et dans les aisselles.
- Le métabolisme de la graisse brune est stimulé par les catécholamines libérées en réponse au stress dû au froid.

Différenciation sexuelle

- Les êtres humains possèdent 23 paires de chromosomes, dont une paire est constituée des chromosomes sexuels.
- La femme a deux chromosomes X, tandis que l'homme a un chromosome X et un Y.
- Les organes reproducteurs du fœtus restent indifférenciés jusqu'à environ 5 à 6 semaines de gestation.
- La présence d'un chromosome Y est nécessaire au développement des testicules. En son absence, des ovaires se développent.
- Les étapes ultérieures du développement des organes génitaux masculins et féminins semblent dépendre de la présence ou de l'absence de testicules.
- Les androgènes sécrétés par les testicules fœtaux stimulent le développement des organes génitaux masculins internes à partir des canaux de Wolff.
- En présence d'ovaires (et en l'absence d'androgènes), les canaux de Müller se développent en trompes de Fallope, en utérus, en col utérin et en haut du vagin.

Lectures recommandées

Blackburn, S., 2007. Maternal, fetal, & neonatal physiology : A clinical perspective, 3rd edn. Elsevier Health Sciences, London.
Haddad, J., 2004. Médecine fœtale et néonatale, 2e éd. Springer Verlag.
Kovacs, W.J., Ojeda, S.R. (Eds.), 2012. Textbook of endocrine physiology. 6th edn. 7. Oxford University Press, Oxford. Chapter.
Saliba, E., 2017. Néonatologie. Bases scientifiques. Elsevier Masson, Paris.

Articles de revue

Forbes, K., Westwood, M., 2010. Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. Journal of Endocrinology **207**, 1–16.
Griswold, M.D., 2016. Spermatogenesis : The commitment to meiosis. Physiological Review **96**, 1–17.
Hillman, N., Kallapur, S.G., Jobe, A., 2012. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. Clinical Perinatology **39**, 769–783.
Ruwanpura, S.M., McLachlan, R.I., Meachem, S.J., 2010. Hormonal regulation of male germ cell development. Journal of Endocrinology **205**, 117–131.
Wilhelm, D., Palmer, S., Koopman, P., 2007. Sex determination and gonadal development in mammals. Physiological Review **87**, 1–28.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

CHAPITRE 51

La physiologie de l'os et le contrôle de la croissance

Sommaire

51.1 Introduction 884

51.2 Physiologie de l'os 887

51.3 Développement et croissance de l'os (ostéogenèse) 891

51.4 Rôle de l'hormone de croissance dans le contrôle de la croissance 896

51.5 Rôle d'autres hormones dans le processus de croissance 900

51.6 Maladies du squelette 902

51.7 Croissance des cellules, des tissus et des organes 903

51.8 Altérations de la différenciation cellulaire : cancérogenèse (ou carcinogenèse) 904

Ce chapitre devrait vous aider à comprendre :

- Les modèles de croissance avant et après la naissance
- Le développement et la croissance des os pendant la vie fœtale et l'enfance
- La physiologie de l'os
- Le rôle de l'hormone de croissance dans la croissance et le développement du squelette
- Les conséquences de la surproduction et de la sous-production de l'hormone de croissance chez les enfants et les adultes
- Le rôle des autres hormones dans la croissance et la physiologie du squelette
- La poussée de croissance des adolescents et l'influence des stéroïdes sexuels
- Les facteurs qui régissent la taille globale des tissus et des organes
- Les processus impliqués dans la cancérogenèse – la transformation de cellules normales en cellules malignes

51.1 Introduction

Tous les tissus biologiques sont constitués de cellules. La vie commence par une cellule unique, l'œuf fécondé, à partir de laquelle tous les types de cellules du corps apparaissent en quelques semaines. Très tôt dans le développement, les cellules commencent à se spécialiser et se développent en différents types : cellules du foie, cellules nerveuses, cellules épithéliales, cellules musculaires, etc. Chaque type de cellule a sa place appropriée dans l'organisme. Ce développement de caractéristiques spécifiques et distinctives est appelé **différenciation**. Les cellules différenciées conservent leur caractère spécialisé et le transmettent à leur descendance au cours du processus de mitose (voir chapitre 4).

La croissance globale du corps implique une augmentation de la taille et du poids des tissus corporels avec le dépôt de protéines supplémentaires et constitue donc un changement quantitatif mesurable. Au contraire, le développement se produit à travers une série de changements qualitatifs coordonnés qui affectent la complexité et la fonction des tissus corporels. Les changements liés au développement sont plus rapides lorsqu'un individu est jeune.

La croissance et le développement sont des processus complexes qui sont influencés par un certain nombre de facteurs, à la fois génétiques et environnementaux. Les facteurs génétiques et épigénétiques déterminent à la fois les instructions de base pour la hauteur totale qui peut être atteinte (comme indiqué par la corrélation de la taille adulte entre parents et enfants) ainsi que le schéma et le moment des poussées de croissance. L'influence majeure qui se superpose à la constitution génétique d'un individu est probablement nutritionnelle, bien que la maladie, les traumatismes et d'autres facteurs socio-économiques tels que le tabagisme puissent également modifier les processus impliqués dans la croissance. Un enfant dont le régime alimentaire est insuffisant du point de vue qualitatif ou quantitatif aura peu de chances de réaliser tout son potentiel génétique en termes de taille adulte. En effet, l'amélioration de la nutrition est citée

© 2019, Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

parmi les facteurs les plus importants de l'augmentation de la taille moyenne constatée dans les sociétés occidentales au cours du siècle dernier.

La croissance se produit au niveau des cellules individuelles, dans des populations de cellules (c'est-à-dire dans les tissus et les organes) et au niveau du corps entier. Les processus sous-jacents sont contrôlés par différentes hormones, notamment l'hormone de croissance, les hormones thyroïdiennes et les stéroïdes sexuels. Les propriétés générales de ces hormones ont déjà été examinées dans les chapitres précédents et seuls les aspects de l'activité endocrinienne spécifiquement liés à la croissance seront examinés ici. La croissance globale du corps sera prise en compte en premier et l'accent sera mis sur cet aspect. L'analyse détaillée des nombreux facteurs responsables du développement et du maintien de populations de cellules différenciées de taille appropriée dépasse le cadre de cet ouvrage. Cependant, l'importance des facteurs qui contrôlent la taille globale des populations de cellules ne peut pas être ignorée et un bref aperçu général, y compris les anomalies de la croissance cellulaire et tissulaire, sera donné à la fin du chapitre.

Modèles de croissance pendant la vie fœtale

La période de croissance prénatale revêt une grande importance pour le bien-être futur de la personne. Le développement de techniques échographiques sensibles permet de surveiller très précisément la taille du fœtus tout au long de la grossesse. Des mesures de la circonférence abdominale, de la longueur du fémur et du diamètre biparietal (le diamètre de la tête mesuré d'une oreille à l'autre) sont couramment prises pour évaluer la taille croissante d'un fœtus. La visualisation et la mesure des organes internes peuvent également aider à détecter des anomalies de croissance et de développement pendant la vie fœtale.

La figure 51.1 montre que la vitesse d'augmentation de la taille corporelle est maximale entre 16 et 20 semaines de gestation. Avant cela, en particulier pendant la période embryonnaire (les huit premières semaines après la fécondation), la vitesse de croissance est inférieure, mais pendant cette phase, une différenciation des différentes parties du corps a lieu. La tête, les bras et les jambes commencent à se développer, accompagnés de la spécialisation des cellules dans des tissus tels que les muscles et les nerfs. Chaque région du corps se moule dans une forme définie à la suite de la migration cellulaire et des vitesses de croissance différentielles (cela est appelé la **morphogenèse**). Jusqu'aux semaines 26 à 28 de la gestation, l'augmentation du poids fœtal est due en grande partie à l'accumulation de protéines, à mesure que les cellules du corps se multiplient et s'agrandissent. Au cours des dix dernières semaines environ, le fœtus a commencé à accumuler une quantité considérable de graisse (jusqu'à 400 g) qui est répartie à la fois sous la peau et en profondeur. La vitesse maximale du gain de poids fœtal se produit vers 34 semaines de gestation. Le taux d'augmentation diminue ensuite vers le moment de la naissance. Le mécanisme exact de ce ralentissement n'est pas clair, mais il semble probable que l'approvisionnement en sang du placenta soit de moins en moins apte à satisfaire les besoins nutritionnels toujours croissants du fœtus (voir chapitre 48).

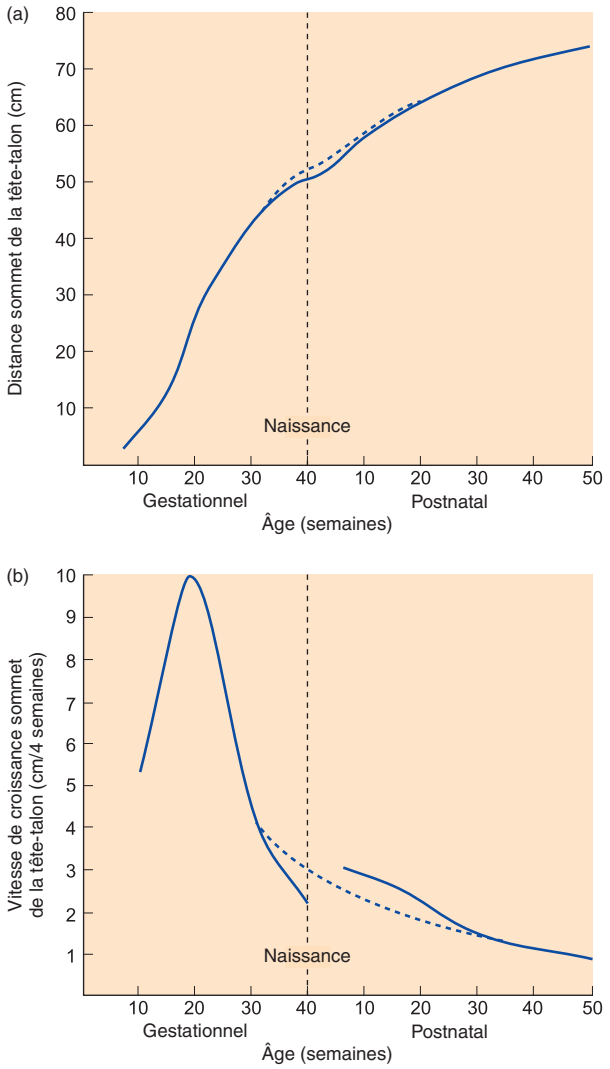


Figure 51.1 Croissance fœtale et postnatale chez les garçons. (a) Augmentation de la longueur entre le sommet de la tête et le talon. (b) Vitesse de croissance. Dans chaque cas, les lignes en pointillés représentent les valeurs théoriques attendues en l'absence de restrictions utérines. En réalité, la croissance ralentit généralement vers la fin de la gestation, le placenta devenant de moins en moins capable de répondre aux besoins sans cesse croissants du fœtus. On observe une croissance « de rattrapage » après la naissance à condition que l'enfant soit bien nourri. (D'après la fig. 16 de J.M. Tanner (1989) *Foetus into man*, 2nd ed. Castlemead, London.)

Un grand nombre de facteurs peuvent influencer le taux de croissance du fœtus, mais leur importance relative reste incertaine. Les facteurs génétiques, endocriniens et environnementaux sont probablement aussi importants dans la vie fœtale que dans le développement postnatal, la constitution génétique fixant les limites supérieures de la taille du fœtus, alors que le niveau de nourriture fourni par le placenta détermine dans quelle mesure le potentiel génétique est atteint. Néanmoins, l'efficacité placentaire sera affectée par de nombreuses influences maternelles telles que le tabagisme, les médicaments, la consommation d'alcool et l'état nutritionnel.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

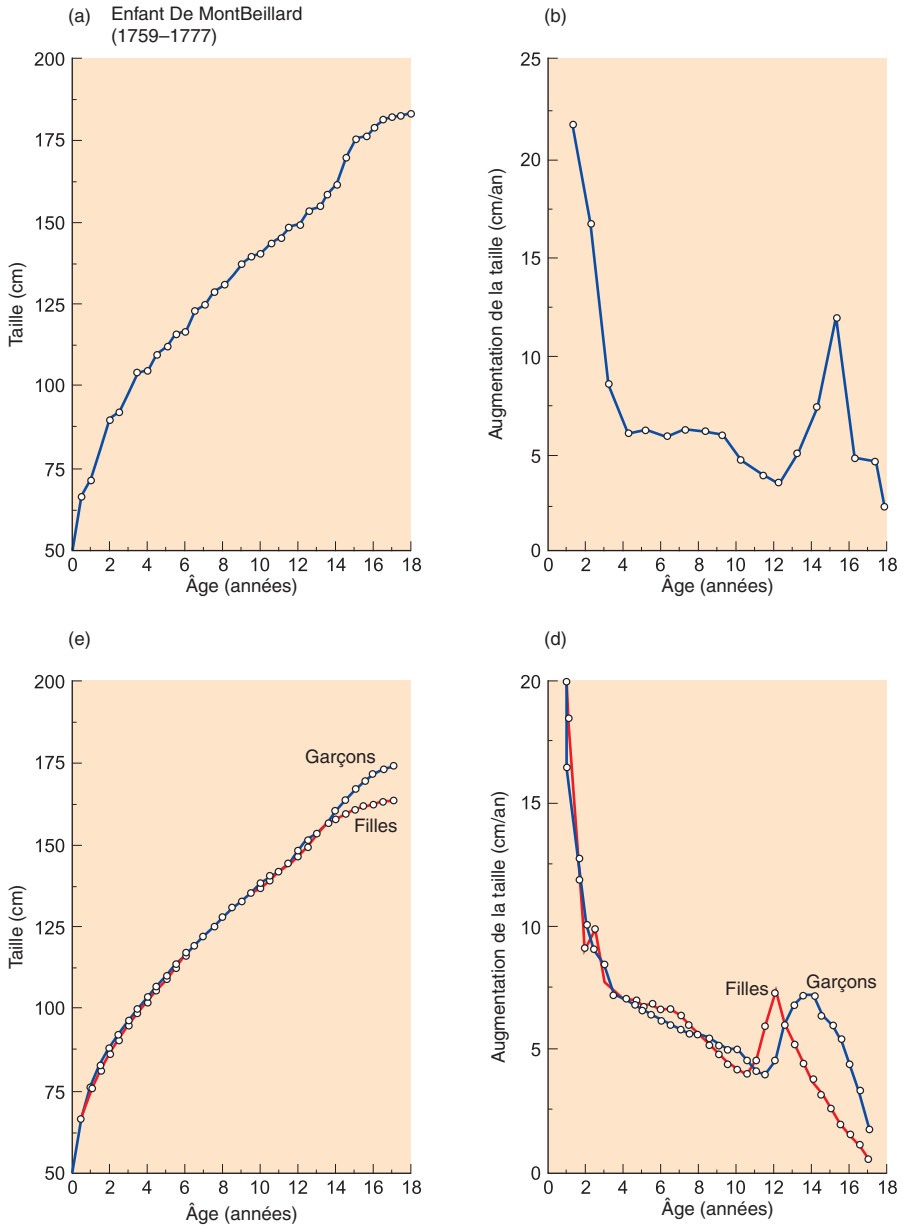


Figure 51.2 (a) et (b) Enregistrement de la croissance d'un enfant réalisé par son père au XVIII[e] siècle. (c) et (d) Croissance des garçons et des filles de la petite enfance à l'âge adulte. Noter le moment des poussées de croissance des adolescents, qui commence vers l'âge de 10 ans chez les filles et 12 ans chez les garçons. Cette différence d'âge à laquelle se produit une croissance accélérée explique la différence de taille finale atteinte. ((a) et (b) d'après la fig. 1 de J.M. Tanner (1989) *Foetus into man*, 2nd ed. Castlemead, London.)

Modèles de croissance et de développement pendant l'enfance et l'adolescence

Le taux de croissance rapide observé dans la vie fœtale se poursuit pendant la période postnatale mais diminue considérablement pendant la petite enfance. Se produit une décélération supplémentaire avant la poussée de croissance de la puberté. Ce modèle est illustré à la figure 51.2a, qui montre le plus ancien enregistrement longitudinal connu de croissance, datant des années 1759 à 1777.

L'âge auquel la poussée de croissance de l'adolescence a lieu varie considérablement d'un individu à l'autre. Celle-ci survient en moyenne entre 10,5 et 13 ans chez les filles et entre 12,5 et 15 ans chez les garçons. En général, plus la poussée de croissance est précoce, plus la taille finale sera courte. Au cours de cette période, la stature et le développement varient considérablement entre les individus du même âge chronologique. Les modifications du système endocrinien qui accompagnent la poussée de croissance chez les adolescents et contribuent à celle-ci seront examinées plus en détail au paragraphe 51.5.

La plupart des dimensions corporelles suivent approximativement les courbes de croissance décrites pour la taille. Le squelette et les muscles se développent de cette manière, ainsi que de nombreux organes internes tels que le foie, la rate et les reins. Certains tissus, cependant, ne se conforment pas à ce schéma et varient en vitesse et en rythme de croissance (figure 51.3). Les exemples incluent les organes reproducteurs (qui montrent une poussée de croissance significative pendant la puberté), le cerveau et le crâne et le tissu lymphoïde. Le cerveau, ainsi que le crâne, les yeux et les oreilles, se développe plus tôt que toute autre partie du corps et présente donc une courbe postnatale caractéristique. Le tissu lymphoïde présente également un schéma de croissance caractéristique. Il atteint sa masse maximale avant l'adolescence puis, probablement sous

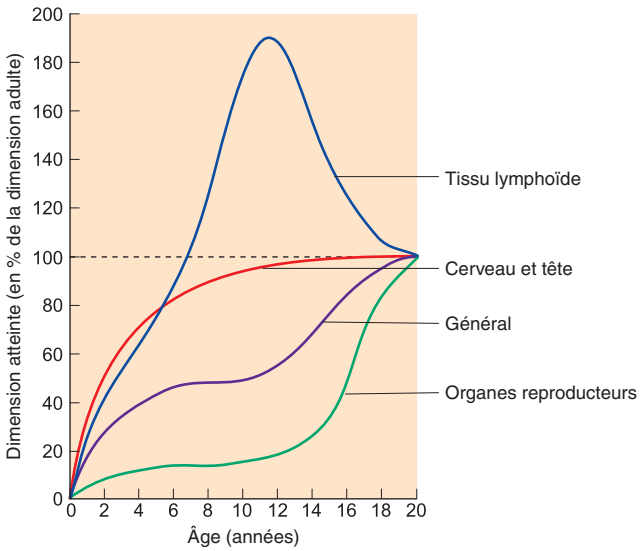


Figure 51.3 Courbes de croissance pour certains tissus corporels. Noter la croissance rapide de la tête et du cerveau. La croissance maximale des tissus lymphoïdes se produit vers l'âge de 10 ans. Les tissus reproducteurs se développent beaucoup plus tard.

l'influence des hormones sexuelles, baisse à sa valeur adulte. En particulier, le thymus, qui joue un rôle majeur dans le développement précoce du système immunitaire, est une structure bien développée chez l'enfant mais qui involue après la puberté. Chez l'adulte, il ne s'agit plus que d'un nodule résiduel de tissu.

La croissance, même du squelette, ne cesse pas complètement à la fin de la période adolescente. Bien que la longueur des os des membres n'augmente plus, la colonne vertébrale continue à se développer jusqu'à l'âge de 30 ans environ en ajoutant de l'os aux surfaces supérieure et inférieure des vertèbres. Cela donne lieu à une augmentation supplémentaire de la taille de 3 à 5 mm au cours de la période post-adolescence. Cependant, pour des raisons pratiques, on peut considérer qu'en moyenne, le garçon cesse de grandir vers 17,5 ans et la fille vers 15,5 ans, avec une plage de variabilité de 2 ans de part et d'autre.

Résumé

La croissance se produit au niveau des cellules, des tissus et de tout le corps. Elle est influencée à la fois par des facteurs génétiques et environnementaux. Des hormones sont impliquées dans le contrôle de la croissance et du développement, y compris l'hormone de croissance, les hormones thyroïdiennes et les stéroïdes sexuels. La croissance fœtale est maximale entre les semaines 16 et 20 de la gestation, quand de nouvelles protéines sont produites par le processus de division cellulaire. Avant cette période, l'accent était mis sur la morphogenèse, la différenciation et la spécialisation des cellules dans les tissus et les organes. La graisse se dépose principalement au cours des dix dernières semaines de gestation. La vitesse de croissance diminue progressivement jusqu'à la puberté, moment où se produit une poussée de croissance. La taille adulte est atteinte à la fin de la puberté, lorsque la croissance de la stature cesse. Les tissus individuels tels que le cerveau et les tissus lymphoïdes ont des schémas de croissance caractéristiques.

51.2 Physiologie de l'os

L'os est une forme spécialisée de tissu conjonctif rendue durable par le dépôt de minéraux dans son infrastructure. Chez un adulte, l'os squelettique forme l'une des plus grandes masses de tissu, pesant de 10 à 12 kg. Loin d'être la structure de soutien interne que son apparence extérieure pourrait suggérer, l'os est un tissu dynamique avec un taux élevé d'activité métabolique, qui subit continuellement des altérations structurelles complexes sous l'influence de contraintes mécaniques et de diverses hormones. Quatre fonctions principales sont attribuées à l'os :

1. assurer la protection et le soutien structurel du corps ;
2. fournir un lieu de fixation pour les muscles, les tendons et les ligaments et permettre ainsi le mouvement au moyen d'articulations ;
3. assurer l'homéostasie des minéraux (calcium et phosphate) ;
4. permettre la formation de cellules sanguines dans le tissu hématopoïétique de la moelle osseuse rouge (la moelle osseuse se trouve principalement dans les os courts, plats et irréguliers – voir chapitre 25).

L'os est formé de quatre éléments. L'hydroxyapatite ($Ca_5(PO_4)_3$), composant dur de l'émail dentaire, représente environ 60 % du tissu osseux et se présente sous la forme d'une matrice minérale fixée par l'action de la minéralisation des **cellules osseuses** et 25 % du tissu restant est du collagène fibrillaire. L'eau représente une composante importante (environ 15 % en poids), le reste étant composé de cellules osseuses et de protéines extracellulaires. Le terme d'ostéoïde est utilisé pour décrire le composant non minéralisé du tissu osseux. Le volume des ostéoïdes varie, mais dans les os normaux des jeunes enfants, il n'est jamais supérieur à 7 à 8 % et diminue progressivement jusqu'à ne représenter plus que 1 à 2 % du volume total des os chez l'adulte. La fraction ostéoïde augmente dans certaines maladies des os, par exemple dans la maladie de Paget (examinée plus loin dans le chapitre), où elle peut atteindre 10 % ou plus dans les os spongieux. Les principales cellules osseuses sont les chondrocytes (que l'on ne trouve que dans les plaques de croissance), les ostéoblastes (cellules formant les os), les ostéoclastes (cellules résorbant les os), les ostéocytes (cellules osseuses matures) et les fibroblastes. Le squelette adulte contient entre 1 et 2 kg de calcium (environ 99 % du total corporel) et entre 0,5 et 0,75 kg de phosphore (environ 88 % du total).

Structure de l'os

Les caractéristiques anatomiques d'un os long typique sont illustrées dans la figure 51.4. La tige centrale est appelée la **diaphyse**, tandis que les épiphyses sont les régions situées aux deux extrémités de l'os. Entre la diaphyse et l'épiphyse se trouve une région osseuse appelée **plaque épiphysaire** ou plaque de croissance. À côté d'elle se trouve l'extrémité en croissance de la diaphyse, appelée **métaphyse**. Pendant la croissance, cette région est constituée de cartilage, mais quand la croissance se termine à la fin de la puberté, la plaque épiphysaire est complètement calcifiée et devient la **ligne épiphysaire**. La croissance en longueur se produit par dépôt de nouveau cartilage au niveau de la métaphyse et de sa minéralisation ultérieure. Bien que le processus de minéralisation de l'os ne soit pas entièrement compris, il semble que les cristaux

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

de phosphate de calcium s'orientent le long des molécules de collagène de la matrice organique. Les ions de surface des cristaux sont hydratés, formant une couche à travers laquelle l'échange de substances avec le milieu extracellulaire peut avoir lieu.

Les surfaces des os sont recouvertes de **périoste**, constitué d'une couche externe de tissu conjonctif fibreux résistant et d'une couche interne de tissu ostéogène (« formant des os »). Un espace traverse le centre des os. Il s'agit de l'espace médullaire (ou **moelle**) recouvert de tissu ostéogène (l'**endoste**). Les espaces médullaires des os longs contiennent principalement de la moelle osseuse jaune graisseuse qui n'est pas impliquée dans l'hématopoïèse dans des circonstances normales. La moelle rouge contenant du tissu hématopoïétique se trouve dans les petits os plats, irréguliers du squelette, tels que le sternum, l'ilion et les vertèbres. C'est là que s'effectue la production de cellules sanguines (voir chapitre 25).

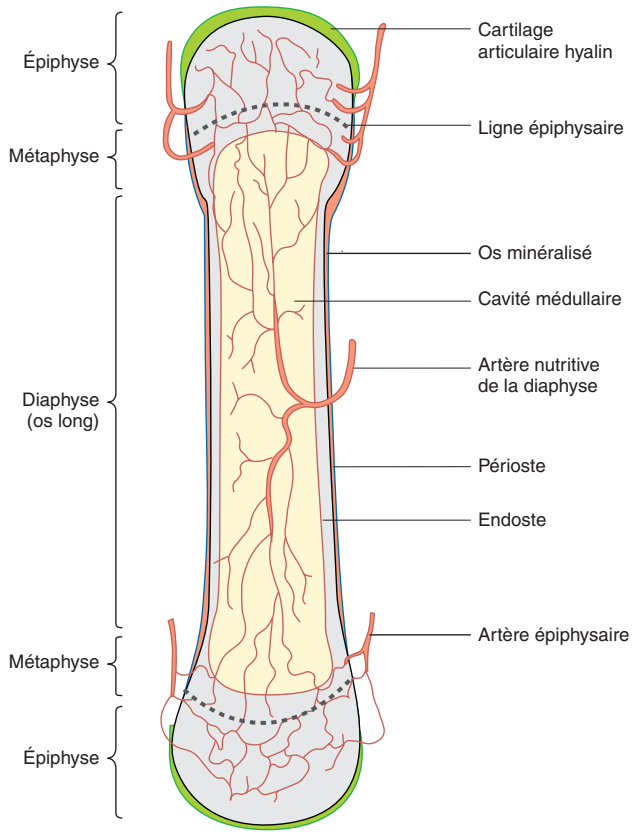


Figure 51.4 Composants structurels d'un os long typique. Le drainage veineux est omis pour plus de clarté mais il suit un schéma similaire à celui des artères nutritives.

Les os longs sont alimentés en sang par l'artère nutritive, les artères périostées et les artères métaphysaire et épiphysaire. L'artère nutritive provient d'une artère systémique et traverse la diaphyse avant de donner naissance à des artères médullaires ascendantes et descendantes dans la cavité médullaire. Celles-ci donnent des artères alimentant l'endoste et la diaphyse. L'approvisionnement en sang du périoste se fait sous la forme d'un réseau capillaire, tandis que les vaisseaux métaphysaire et épiphysaire naissent de l'artère nutritive. Au repos, le squelette utilise environ 12 % du débit cardiaque total (2 à 3 ml par 100 mg de tissu par minute). Les mécanismes qui contrôlent la circulation squelettique sont mal compris, mais il est établi que le flux sanguin augmente considérablement pendant l'inflammation et l'infection, et après une fracture (voir encadré 51.1). Le débit sanguin dans la moelle osseuse est également augmenté en hypoxie chronique, ce qui permet d'augmenter la production de globules rouges en réponse à l'érythropoïétine sécrétée par les reins.

L'os n'est pas uniformément solide, mais contient des espaces qui réduisent le poids du squelette et forment des canaux pour les vaisseaux sanguins. Les os peuvent être classés en deux catégories : **os compact** (aussi appelée **dense ou cortical**) et **spongieux** (**trabéculaire**) en fonction de la taille et de la répartition des espaces.

L'**os compact** représente environ 80 % du squelette. Il forme les régions externes de tous les os, la diaphyse des os longs et les régions externes et internes des os plats. Il contient peu d'espaces et offre une protection et un soutien, en particulier pour les os longs dans lesquels il contribue à réduire les contraintes liées à la portée de poids. Les unités fonctionnelles de l'os compact sont les **systèmes de Havers** ou **ostéons**. Comme le montre la figure 51.5, les ostéons consistent en un canal central

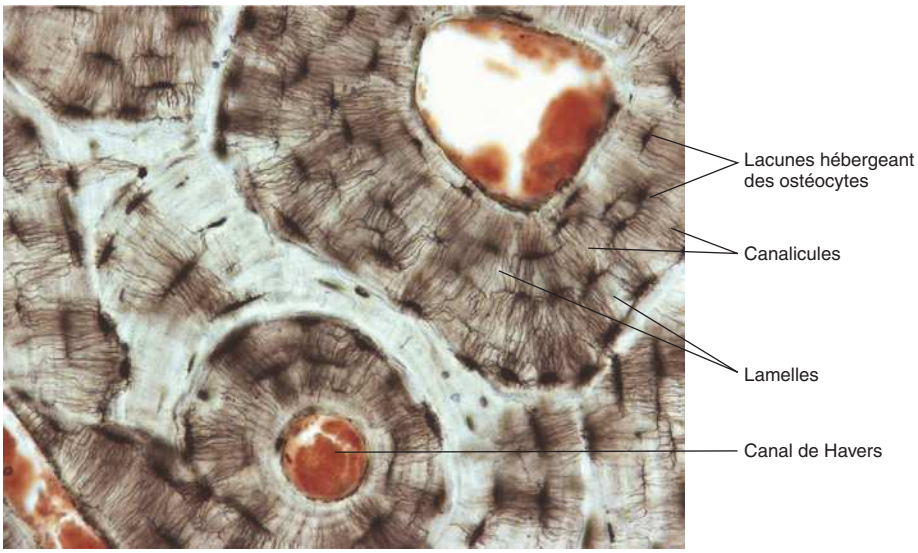
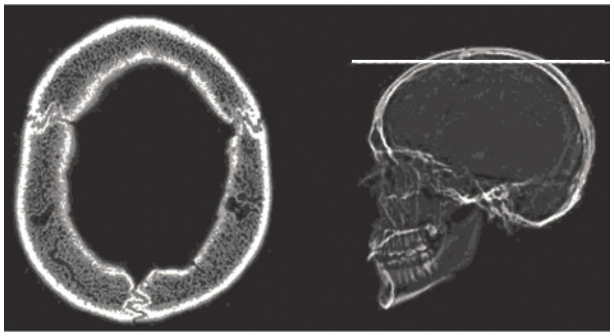
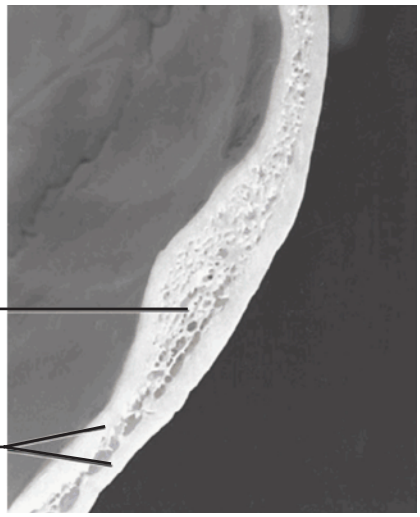


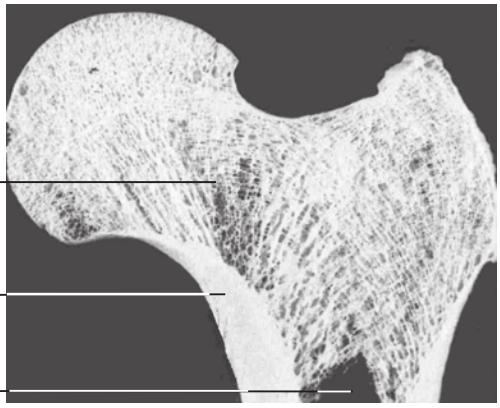
Figure 51.5 Structure de l'os compact. Noter l'organisation lamellaire des systèmes de Havers. Les lacunes, qui emprisonnent les ostéocytes, sont reliées par de minces canalicules qui, dans la vie, contiennent des prolongements ostéocytaires minces.



(a)



(b)



(c)

Figure 51.6 (a) Tête du fémur montrant les régions d'os dense et spongieux. (b) Image de tomographie par rayons X (scanner) du crâne au niveau indiqué par la ligne blanche de l'image incrustée. Les os du crâne sont constitués de deux couches externes d'os compact séparées par une couche d'os trabéculaire (le diploé). (Source (b) : fig. 1 de J. Skrzat (2006) *Folia Morphologica* 65, 132–5.)

contenant des vaisseaux sanguins, des lymphatiques et des nerfs, entouré d'anneaux concentriques de substance intercellulaire dure (lamelles) entre lesquels se trouvent des espaces (lacunes) contenant des cellules osseuses matures appelées ostéocytes. De minces canaux (canalicules) se connectent aux lacunes adjacentes pour former un réseau de ramifications permettant le transport des nutriments et des déchets vers et depuis les ostéocytes. En revanche, l'**os spongieux**, qui représente environ 20 % du squelette, ne contient pas de véritables ostéons. Au lieu de cela, il consiste en un réseau irrégulier de minces plaques ou spicules d'os appelés trabécules entre lesquels se trouvent de grands espaces remplis de moelle osseuse. Les lacunes contenant des ostéocytes se trouvent dans les trabécules.

Les ostéocytes sont nourris directement par le sang circulant dans les cavités médullaires par les vaisseaux sanguins pénétrant dans l'os spongieux à partir du périoste. La figure 51.6 illustre les différentes organisations d'os dense et spongieux. L'os spongieux se trouve dans les épiphyses des os longs (voir figure 51.6c) et au niveau des plaques de croissance. Il constitue également l'essentiel de la masse des os courts, plats et irréguliers tels que ceux du crâne, constitués de minces plaques d'os compact séparées par une couche d'os spongieux appelée diploé (voir figure 51.6b).

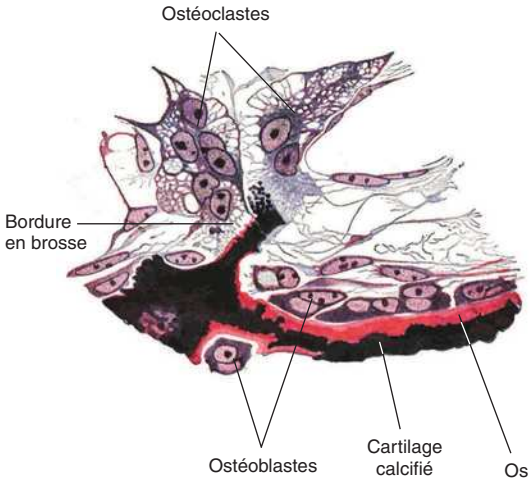
Cellules osseuses

On peut distinguer trois principaux types de cellules dans les coupes histologiques d'os. Ce sont les **ostéoblastes**, les **ostéocytes** et les **ostéoclastes**. Leur apparence générale est illustrée à la figure 51.7. Les ostéoblastes et les ostéocytes proviennent de cellules progénitrices situées dans le tissu ostéogénique de l'os. Les ostéoclastes se différencient des cellules phagocytaires mononucléées. L'os quiescent, qui ne subit pas de remodelage, est recouvert de cellules de revêtement qui sont dérivées d'ostéoblastes après la formation osseuse.

Les **ostéoblastes** sont présents à la surface de tous les os et tapissent les cavités internes de la moelle. Ils contiennent de nombreuses mitochondries et un vaste appareil de Golgi associé à une synthèse protéique rapide. Ils sécrètent les constituants de l'ostéoïde, la matrice organique de l'os, y compris le collagène, les protéoglycanes et les glycoprotéines. Ils sont également importants dans le processus de minéralisation (calcification) de cette matrice. Les ostéoblastes possèdent des récepteurs spécifiques pour l'hormone parathyroïdienne et le calcitriol.

Les **ostéocytes** sont des cellules osseuses matures dérivées d'ostéoblastes qui ont été piégées dans des lacunes (petits espaces) au sein de la matrice qu'elles ont sécrétée. La figure 51.8a montre la disposition des ostéocytes dans l'os pariétal du crâne et la couverture interne et externe des ostéoblastes. Noter que les ostéocytes adjacents sont liés par de fins processus cytoplasmiques qui traversent de minuscules canaux (canalicules) entre les lacunes. Cette disposition, clairement visible à la figure 51.5a, permet l'échange de calcium de l'intérieur vers l'extérieur des os, d'où celui-ci peut passer dans le plasma. Ce transfert est appelé ostéolyse ostéocytaire et peut être utilisé pour éliminer le calcium des cristaux minéraux les plus récemment formés lorsque les niveaux de calcium plasmatique diminuent (pour plus de détails sur l'équilibre général du calcium, voir chapitre 22). Les ostéocytes sont des mécanorécepteurs chargés d'initier le processus de remodelage osseux en réponse à une lésion ou à une modification de la charge.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com



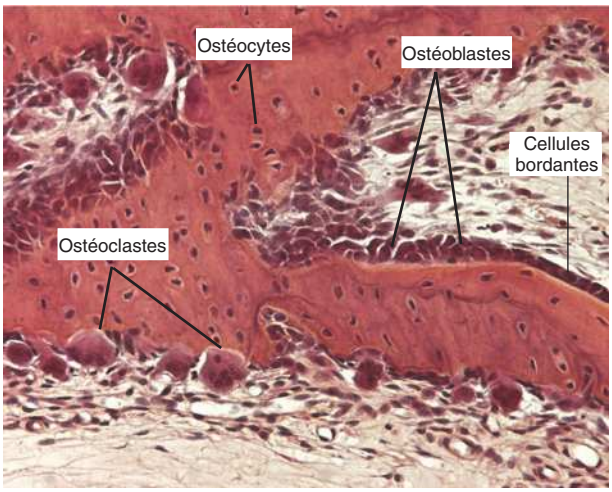
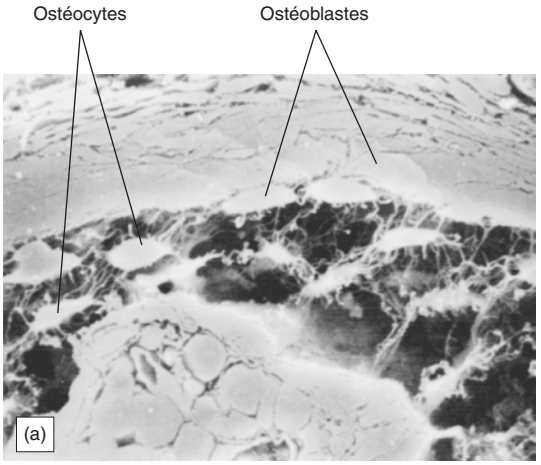


Figure 51.7 Coupe de la cavité médullaire d'un os montrant du cartilage calcifié (ici coloré en bleu foncé), des ostéoblastes et deux gros ostéoclastes multinucléés. Noter la bordure en brosse à côté du cartilage calcifié. Le panneau inférieur montre une coupe de la mâchoire dans laquelle les trois types de cellules osseuses sont clairement visibles.



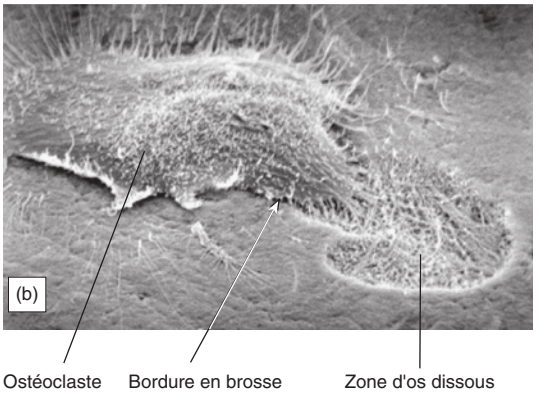


Figure 51.8 Le panneau (a) montre une micrographie électronique à balayage d'ostéocytes d'os pariétaux pris en sandwich entre les cellules bordant les régions externe et interne de l'os. L'os lui-même a été dissous pour révéler les fins canalicules. Le panneau (b) est une micrographie électronique à balayage d'un ostéoclaste. (Source (a) : fig. 1a de K. Abe et al. (1992) *Journal of Electron Microscopy* 41, 113–5 ; (b) remerciements au Pr Tim Arnett.)

Les **ostéoclastes** sont des cellules multinucléées géantes qui proviendraient de la fusion de plusieurs cellules précurseurs ; celles-ci contiennent de nombreuses mitochondries et lysosomes. Ce sont des cellules très mobiles qui sont responsables de la résorption de l'os pendant la croissance et le remodelage du squelette. Les ostéoclastes sont abondants à la surface ou près de la surface des os en érosion. Sur leur site de contact avec l'os, se trouve une « bordure en brosse » de microvillosités, très repliée, qui s'infiltre dans la surface de l'os en désintégration (figure 51.8b). La dissolution des os est provoquée par les actions de la collagénase, des enzymes lysosomales et de la phosphatase acide. Le calcium, le phosphate et les constituants de la matrice osseuse sont libérés dans le liquide extracellulaire à mesure que la masse osseuse diminue. L'activité des ostéoclastes est contrôlée par les ostéoblastes via divers facteurs. En outre, des hormones, notamment la parathormone, la calcitonine, la thyroxine, les œstrogènes et les métabolites de la vitamine D, contrôlent l'activité des ostéoclastes via leur action sur les ostéoblastes.

Résumé

La croissance des os longs est responsable de l'augmentation de la taille observée durant l'enfance et l'adolescence. Elle se produit par la prolifération et l'hypertrophie des cellules cartilagineuses au niveau des plaques de croissance des os longs, suivies de leur minéralisation ultérieure.

L'os comprend trois types de cellules osseuses (ostéoblastes, ostéocytes et ostéoclastes) et l'ostéoïde, une matrice organique renforcée par le dépôt de cristaux complexes de calcium et de phosphate (hydroxyapatite). Les ostéoblastes sécrètent la matrice organique, les ostéocytes sont des cellules osseuses matures et les ostéoclastes sont responsables de la résorption du vieil os pendant la croissance et le remodelage du squelette.

51.3 Développement et croissance de l'os (ostéogenèse)

À 6 semaines de gestation, le squelette fœtal est entièrement constitué de membranes fibreuses et de **cartilage hyalin**. À partir de ce moment, le tissu osseux commence à se développer et remplace la plupart des structures existantes. Bien que ce processus d'ostéogenèse (également appelé ossification) commence au début de la vie fœtale, il ne s'achève pas avant la troisième décennie de la vie adulte, et le remodelage et la réparation des os se poursuivent même après cette période. Les os plats du crâne, de la mâchoire inférieure, de l'omoplate, du pelvis et des clavicules se développent à partir de membranes fibreuses par un processus appelé **ossification intramembraneuse**. Pour cette raison, ces os sont collectivement appelés os membranaires. Les os du reste du squelette sont appelés os endochondraux et se développent à partir de modèles de cartilage hyalins qui sont progressivement remplacés par des os (processus appelé **ossification endochondrale**).

Développement des os plats par ossification intramembraneuse

Vers la semaine 6 à 8 du développement fœtal, les cellules mésenchymateuses situées au centre de la membrane du tissu conjonctif fibreux embryonnaire commencent à se regrouper (se condensent). Certaines de ces cellules se développent en capillaires, alors que d'autres se différencient en ostéoblastes. Ces condensations d'ostéoblastes en développement sont appelées **centres d'ossification**. Les ostéoblastes commencent alors à sécréter de l'**ostéoïde**, la matrice de collagène-protéoglycanes pour la minéralisation (ou calcification), qui prend place en quelques jours. Après la minéralisation, les ostéoblastes piégés dans la matrice deviennent des ostéocytes (des cellules osseuses). Des spicules osseux ou trabécules commencent à rayonner du centre de l'ossification de manière assez aléatoire entre les vaisseaux sanguins en développement pour former un os « tissé », que l'on ne trouve normalement pas chez l'adulte, car il est généralement transformé en os lamellaire. Cependant, les os tissés sont présents chez les adultes près des points de suture des os plats du crâne, des alvéoles dentaires et des sites d'insertion de certains tendons.

Les spicules osseux sont ensuite entourés de cellules mésenchymateuses qui forment le périoste. Les ostéoblastes situés à l'intérieur du périoste continuent à sécréter de l'ostéoïde, qui se calcifie ensuite. De cette manière, des couches d'os se forment sous le périoste. Au fur et à mesure que ces couches deviennent plus épaisses, elles forment finalement une plaque d'os compact. Plus profondément dans l'os, la structure trabéculaire persiste, donnant naissance à un os spongieux. La figure 51.9 montre un schéma simple des principales étapes intervenant au cours de l'ossification intramembraneuse.

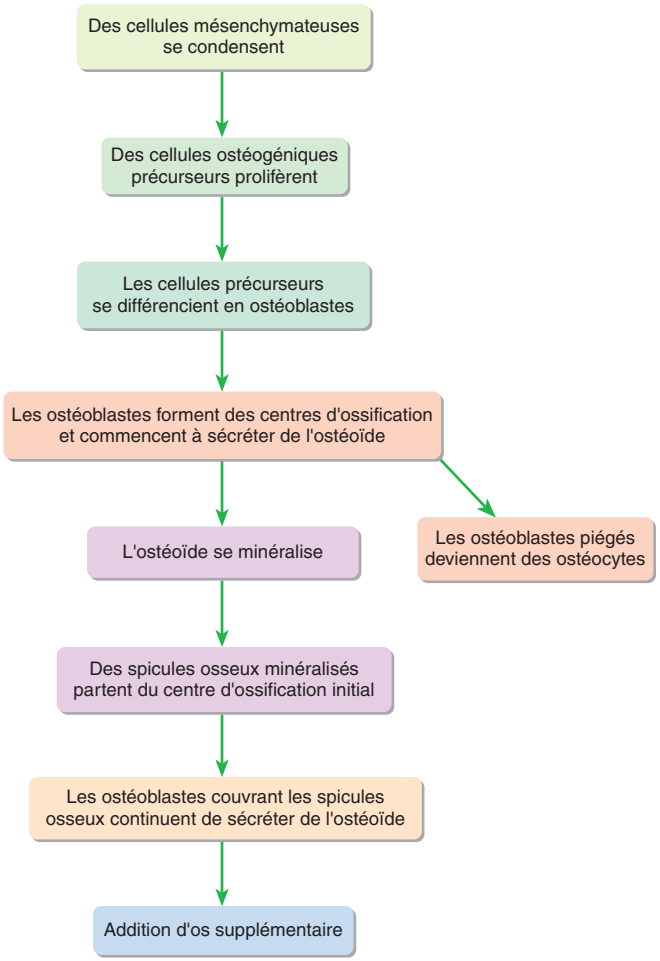


Figure 51.9 Principales étapes de l'ossification intramembraneuse.

Développement des os courts et longs par ossification endochondrale

Les os courts et longs du squelette sont formés par une ossification endochondrale, dans laquelle un gabarit cartilagineux est progressivement remplacé par de l'os. Il s'agit d'un processus assez complexe comportant de nombreuses étapes. Par conséquent, la description suivante sera nécessairement simplifiée, en prenant pour exemple la croissance d'un os long, comme le fémur (os de la cuisse) ou le radius de l'avant-bras. La série de diagrammes de la figure 51.10 résume les principales étapes impliquées.

- L'os est d'abord posé comme un modèle de cartilage hyalin formé de chondroblastes et recouvert d'une membrane appelée le périchondre. Une fois entourés par une matrice cartilagineuse, les chondroblastes sont appelés des chondrocytes. Les chondrocytes continuent à se diviser et à sécréter la matrice cartilagineuse afin que la structure se développe.
- Au cours du deuxième mois de gestation, l'os commence à se développer à partir d'une région de la diaphyse appelée **centre d'ossification primaire**. La membrane périchondrale s'infiltre dans les vaisseaux sanguins et, grâce à un apport accru en nutriments, les cellules sous-jacentes se différencient en ostéoblastes qui sécrètent une couche d'ostéoïde contre le cartilage hyalin. Cette couche d'os nouvellement sécrété forme un collet cylindrique autour du centre du modèle cartilagineux, le **collet osseux périosté**.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

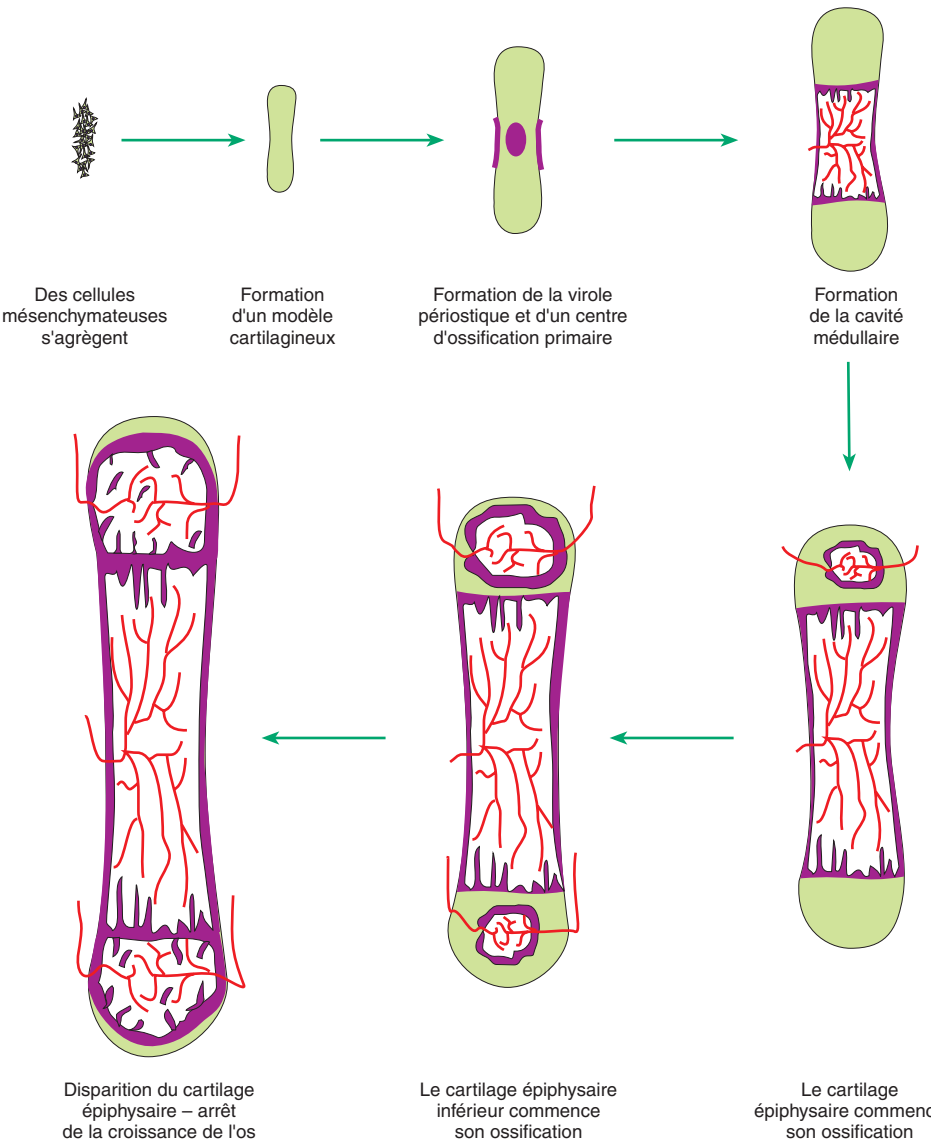


Figure 51.10 Schéma montrant les principales étapes impliquées dans la croissance d'un os long par ossification endochondrale.

- À mesure que le modèle cartilagineux se développe, les cellules cartilagineuses situées au centre du modèle commencent à subir un processus dégénératif de mort cellulaire programmée (apoptose), au cours de laquelle elles subissent une hypertrophie avant de mourir. Dans le même temps, le modèle de cartilage commence à se calcifier. De cette manière, une matrice de cartilage calcifié est formée dans la diaphyse du modèle de cartilage sous le collet osseux. La mort des chondrocytes crée des espaces (lacunes) dans le modèle, qui fusionnent par la suite.
- Au cours du troisième mois de développement fœtal, les capillaires périostés commencent à se développer dans la région de désintégration du cartilage. Des fibres nerveuses, des ostéoblastes, des ostéoclastes et des cellules de la moelle osseuse qui forment un **bourgeon périosté** sont associés à ces capillaires. Les ostéoclastes dans l'œuf commencent à éroder la matrice de cartilage calcifiée, tandis que les ostéoblastes sécrètent de l'ostéoïde autour des fragments de cartilage restants. La disposition résultante consiste en des trabécules cartilagineuses recouvertes d'os, essentiellement de l'os spongieux fœtal.
- À mesure que le centre d'ossification primaire grossit et se développe vers les extrémités de l'os, une partie de l'os spongieux est détruite par les ostéoclastes pour créer un espace (la cavité médullaire) au centre de la diaphyse.
- Vers la fin de la vie fœtale, des centres secondaires d'ossification se développent, principalement aux extrémités (épiphyses) de l'os. La formation osseuse se poursuit sur ces sites secondaires, mais ici l'os spongieux reste dans les épiphyses. De plus petits os tels que les carpes des mains et les tarses des pieds se développent à partir d'un seul centre d'ossification.
- Pendant l'enfance et l'adolescence, du cartilage reste entre les épiphyses et la diaphyse de l'os. Ces zones de cartilage sont appelées plaques de croissance épiphysaires.

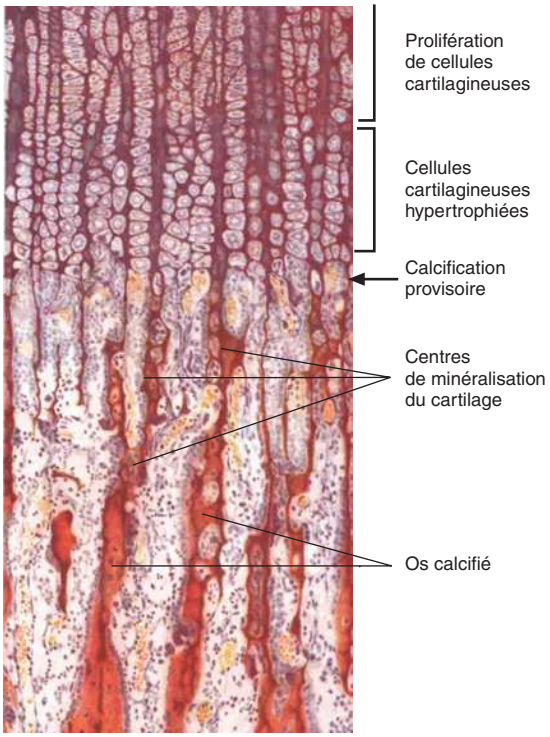


Figure 51.11 Os décalcifié montrant le processus de croissance osseuse et d'ossification dans un os long typique. De nouvelles cellules formées dans la région proliférative descendent dans la région hypertrophique pour s'ajouter à l'os accumulé au sommet de la diaphyse.

Croissance de l'os en longueur

L'élongation des os longs partage bon nombre des caractéristiques d'ossification endochondrale décrites précédemment. Dans la partie de la plaque de croissance située immédiatement sous l'épiphyse, se trouve une couche de cellules souches ou chondroblastes. Celles-ci donnent lieu à des clones de cellules (chondrocytes) disposés en colonnes s'étendant vers l'intérieur, de l'épiphyse vers la diaphyse.

Plusieurs zones peuvent être distinguées dans les colonnes de chondrocytes. La zone externe est une zone de prolifération dans laquelle les cellules se divisent rapidement. En dessous se trouvent des couches dans lesquelles les cellules mûrissent, grossissent et finissent par dégénérer, comme le montre la figure 51.11. La couche de cellules la plus interne est la région de calcification. Ici, les cellules ostéogéniques se différencient en ostéoblastes et déposent de l'os. Dans les radiographies des mains en croissance montrées dans la figure 51.12, les régions où se produit une calcification rapide sont clairement visibles en tant que zones de haute densité (qui apparaissent en blanc sur les radiographies).

Ainsi, à une extrémité de la plaque épiphysaire, du cartilage est produit, tandis qu'à l'autre extrémité, il dégénère. La croissance en longueur dépend donc de la prolifération de nouvelles cellules cartilagineuses. Chez l'homme, il faut environ 20 jours à une cellule cartilagineuse pour terminer le cheminement du début de la prolifération à la dégénérescence. La taille de la cavité médullaire doit augmenter à mesure que l'os grandit et, pour s'en assurer, les ostéoclastes érodent l'os dans la diaphyse.



(a) Radiographie de la main d'un enfant de 2 ans



(b) Radiographie de la main d'un enfant de 11 ans

Figure 51.12 Radiographies des mains de deux enfants âgés de (a) 2 ans et (b) 11 ans. Noter l'augmentation du nombre d'os du carpe ossifiés dans le poignet du garçon de 11 ans. (Remerciements à Ruth Denton.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

À la fin de la période de croissance, la plaque de croissance s'amincit au fur et à mesure qu'elle est remplacée par de l'os jusqu'à son élimination complète et jusqu'à ce que l'épiphyse et la diaphyse soient unifiées, un processus appelé **synostose**. À la suite de cette « fusion » de la plaque épiphysaire, aucune augmentation supplémentaire de la longueur de l'os n'est possible sur ce site. Bien que la croissance de la plupart des os soit complète à l'âge de 20 ans, les clavicules ne s'ossifient pas complètement avant la troisième décennie de la vie. Les dates d'ossification sont assez constantes entre les individus mais différentes entre les os. La science médico-légale exploite ce fait pour déterminer l'âge d'un corps en fonction des os qui se sont ossifiés ou non.

Croissance de l'os en largeur

La croissance en largeur des os longs est obtenue par apposition, dans laquelle les ostéoblastes situés sous le périoste de l'os forment de nouveaux ostéons sur la surface externe de l'os. L'os devient ainsi plus épais et plus fort. Une ossification rapide de ce nouveau tissu a lieu pour suivre le rythme de la croissance en longueur de l'os. Ce processus est similaire au mécanisme d'ossification intramembranaire par lequel les os plats grandissent.

Remodelage de l'os

Même après la fin de la croissance, le squelette est constamment remodelé, renouvelé et revitalisé au niveau des tissus. De gros volumes d'os sont retirés et remplacés et l'architecture osseuse change continuellement, 5 à 20 % de la masse osseuse étant recyclée chaque année. En outre, après une fracture, l'autoréparation a lieu remarquablement rapidement (encadré 51.1). Le remodelage permet à l'os de s'adapter aux contraintes externes, en ajustant sa formation pour augmenter sa résistance si nécessaire et en réparant les fractures microscopiques causées par les contraintes de la vie quotidienne. Le taux de remodelage osseux est contrôlé par les ostéocytes et est plus faible dans l'os cortical (environ 5 %) et plus élevé dans l'os trabéculaire (10 à 20 %). Il est augmenté lors d'un manque de sollicitation, notamment lors d'un repos prolongé au lit. À l'inverse, une activité physique intense, telle que celle pratiquée par des sportifs d'élite, entraîne une augmentation de la densité osseuse et de la masse musculaire. L'exercice normal aide à maintenir la densité osseuse, mais n'affecte pas de manière significative la densité ou la structure osseuse. Le remodelage se produit au cours de cycles d'activité au cours desquels la résorption précède la formation. D'abord, les os sont érodés par les ostéoclastes, puis cette érosion est suivie d'une période d'activité ostéoblastique intense durant laquelle un nouvel os est déposé pour remplacer celui qui a été résorbé.

Le remodelage osseux se produit dans des unités cellulaires distinctes appelées unités de remodelage osseux. Le signal qui initie un cycle de remodelage n'est pas encore établi avec une certitude absolue, mais des contraintes mécaniques ont été impliquées. Celles-ci semblent stimuler les ostéocytes de la zone concernée à sécréter de l'IGF-1 (voir paragraphe 51.4) et d'autres facteurs de croissance. La première étape du remodelage nécessite le recrutement de précurseurs d'ostéoclastes sur le site de résorption. Cette opération est suivie d'une rétraction des cellules de la muqueuse pour exposer la surface de l'os et d'une stimulation des ostéoclastes par les ostéoblastes. Les ostéoclastes se lient aux protéines extracellulaires via leurs récepteurs à l'intégrine et forment un compartiment de résorption dans lequel la bordure en brosse sécrète des ions hydrogène pour dissoudre le composant minéral et des enzymes protéolytiques pour digérer le collagène (figure 51.13). Une forme spécifique d'anhydrase carbonique se trouvant dans l'os (anhydrase carbonique II) catalyse la formation d'acide carbonique qui agit comme source d'ions hydrogène. Les ions hydrogène sont sécrétés dans le compartiment de résorption par une pompe à protons, où ils agissent pour dissoudre le composant minéral de l'os. Les ostéoclastes finissent par subir une apoptose (mort cellulaire programmée – voir paragraphe 51.7) et disparaissent pour être remplacés par des ostéoblastes qui sécrètent ensuite de l'ostéoïde frais. De cette façon, ils reforment un nouvel os minéralisé dans la cavité de résorption. Certains ostéoblastes restent piégés dans l'os minéralisé sous forme d'ostéocytes. Dans l'ensemble, la quantité d'os déposée correspond à celle qui a été retirée.

De manière générale, l'os se dépose proportionnellement à la charge qu'il doit supporter. Il s'ensuit que, chez une personne immobilisée, la masse osseuse est rapidement perdue (bien que de façon réversible), un processus connu sous le nom d'**ostéoporose d'immobilisation**. Les astronautes, qui connaissent de longues périodes d'apesanteur dans l'espace, perdent jusqu'à 20 % de leur masse osseuse en l'absence de programmes d'exercices correctement planifiés. De même, on pense qu'un exercice approprié pendant l'enfance et l'adolescence améliore le développement des os et donne un squelette plus fort et en meilleure santé à l'âge adulte, facteur qui peut être particulièrement important chez les femmes.

Résumé

Pendant la vie fœtale, les os plats et irréguliers du squelette sont formés par une ossification intramembraneuse, tandis que les os longs et courts du squelette sont d'abord déposés sous forme de cartilage avec une ossification endochondrale ultérieure. L'ossification n'est pas complète avant la troisième décennie de la vie.

Les zones de cartilage situées entre la diaphyse et les épiphyses des os longs sont appelées plaques de croissance épiphysaire. La longueur des os augmente avec l'ajout de nouveau matériel au niveau de ces plaques de croissance, lorsque les cellules souches (chondroblastes) donnent naissance à des clones proliférants de cellules (chondrocytes) qui s'étendent dans la diaphyse osseuse. Au fur et à mesure de leur progression, ils deviennent matures puis dégénèrent. La calcification se produit dans la couche la plus interne des cellules. Après la puberté, la plaque de croissance s'amincit lorsqu'elle est remplacée par de l'os et la diaphyse et les épiphyses fusionnent. Aucune augmentation de longueur supplémentaire n'est possible après la fusion. Environ 5 à 20 % de la masse osseuse totale est recyclée chaque année à l'âge adulte, selon que le squelette répond aux contraintes changeantes qui lui sont imposées.

Encadré 51.1 Cicatrisation osseuse après une fracture

Lorsque l'os est fracturé, sa structure et sa résistance d'origine sont rétablies assez rapidement grâce à la formation d'un nouveau tissu osseux. À condition que les bords de l'os fracturé soient repositionnés et que l'os soit immobilisé par une attelle, la réparation aura normalement lieu sans déformation du squelette. La réparation d'un os fracturé comporte trois étapes. La première étape survient au cours des quatre ou cinq premiers jours suivant la lésion et implique l'élimination des débris résultant de la lésion tissulaire. Cela comprend les os et autres fragments de tissus, ainsi que les caillots sanguins formés par un saignement entre les extrémités des os et dans le muscle environnant lorsque le périoste est endommagé. Les cellules phagocytaires telles que les macrophages nettoient la zone et du tissu de granulation se forme. Il s'agit d'un exsudat riche en protéines, faiblement gélifié, qui se forme à n'importe quel site de lésion tissulaire, et qui se fibrose plus tard et s'organise en tissu cicatriciel. En se revascularisant à partir de capillaires non endommagés des tissus adjacents, il prend une apparence rose et granuleuse. Les ostéoblastes de l'endoste et du périoste migrent vers le site de la lésion pour amorcer la deuxième étape de la réparation, comme illustré à la figure 51.1.1a. Au cours de cette phase, qui dure environ 3 semaines, les ostéoblastes sécrètent de l'ostéoïde dans le tissu de granulation pour former une masse entre les fragments d'os fracturés afin de combler le vide. Cette masse tissulaire est également appelée **cal mou**, illustré à la figure 51.1.1b. Le cal mou s'ossifie progressivement pour former une région d'os tissé (semblable à l'os spongieux), également appelée cal dur – voir figure 51.1.1c. À ce stade de la guérison, il existe normalement un certain gonflement local sur le site de la fracture causé par le dépôt de cal dur. Au cours de la phase finale du processus de cicatrisation, la masse de cal dur est restructurée afin de restaurer l'architecture originale de l'os. Cette étape peut durer plusieurs mois et implique les actions des ostéoblastes et des ostéoclastes. Pendant ce temps, le périoste se reforme également et l'os peut tolérer des charges et des contraintes normales. Les radiographies fournies dans la figure 51.1.2 montrent les principales étapes de la réparation après une fracture.

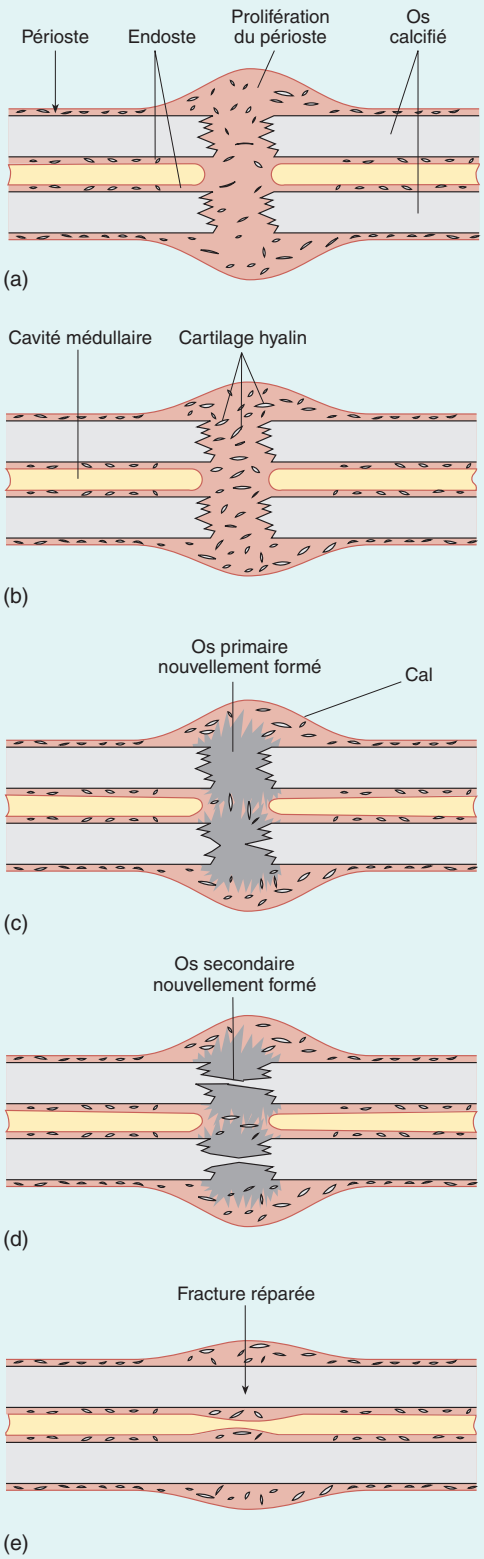


Figure 51.1.1 Principales étapes de la réparation osseuse après une fracture.

(*Suite*)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Encadré 51.1 Suite



Figure 51.1.2 Radiographies montrant les étapes de la réparation après une fracture. (a) Fracture simple de l'humérus et du radius de l'avant-bras. (b) Développement d'un cal mou. (c) Cicatrisation finale de la fracture. (d) Cal dur plus en détail. Noter que la radiographie montrée en (b) a été prise à travers un moulage en plâtre immobilisant. (Remerciements à Ruth Denton.)

51.4 Rôle de l'hormone de croissance dans le contrôle de la croissance

La croissance résulte des interactions multiples d'hormones circulantes, de la réactivité des tissus et de l'apport de nutriments et d'énergie aux tissus en croissance. De nombreuses hormones sont impliquées dans la régulation de la croissance, aux différentes étapes de la vie. Néanmoins, l'hormone de croissance (GH) est l'hormone qui exerce sans aucun doute un effet dominant sur une croissance normalement coordonnée.

La nature et la sécrétion de la GH ont été entièrement détaillées au chapitre 21, mais un bref résumé peut être utile ici. La GH est un grand polypeptide (M_r 22 000 Da) dérivé des somatotropes hypophysaires. Sa sécrétion est contrôlée par les hormones hypothalamiques : la GHRH (hormone de libération de l'hormone de croissance) stimule la production de GH, alors que la somatostatine l'inhibe. La GH présente un schéma de libération pulsatile irrégulier très marqué, influencé par un certain nombre de stimuli physiologiques. Le stress et l'exercice, par exemple, stimulent la sécrétion de GH et entraînent une augmentation significative du taux de sécrétion pendant le sommeil à ondes lentes (sommeil profond), en particulier chez les enfants. Ce profil de sécrétion est illustré dans la figure 51.14, qui montre également que le caractère pulsatile de la sécrétion et son induction par le sommeil profond sont perdus chez les patients souffrant d'hyposécrétion ou d'hypersécrétion de GH.

D'autres hormones et produits du métabolisme influencent également le taux de sécrétion de GH. Les œstrogènes, par exemple, augmentent la sensibilité de l'hypophyse à la GHRH, un effet qui contribue à la poussée de croissance plus précoce observée chez les adolescentes par rapport aux garçons. La sécrétion de GH est diminuée par les hormones glucocorticoïdes surrénaliennes (par exemple le cortisol) et stimulée par l'insuline. Le glucose oral diminue la libération de GH, alors que la sécrétion est favorisée par une glycémie faible.

Comme dans la plupart des systèmes endocriniens, la sécrétion de GH est soumise à un rétrocontrôle négatif. Cela est probablement relayé à la fois par la GH elle-même (principalement au niveau de l'hypothalamus) et par des facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF), dont on pense qu'ils agissent à la fois sur les cellules de

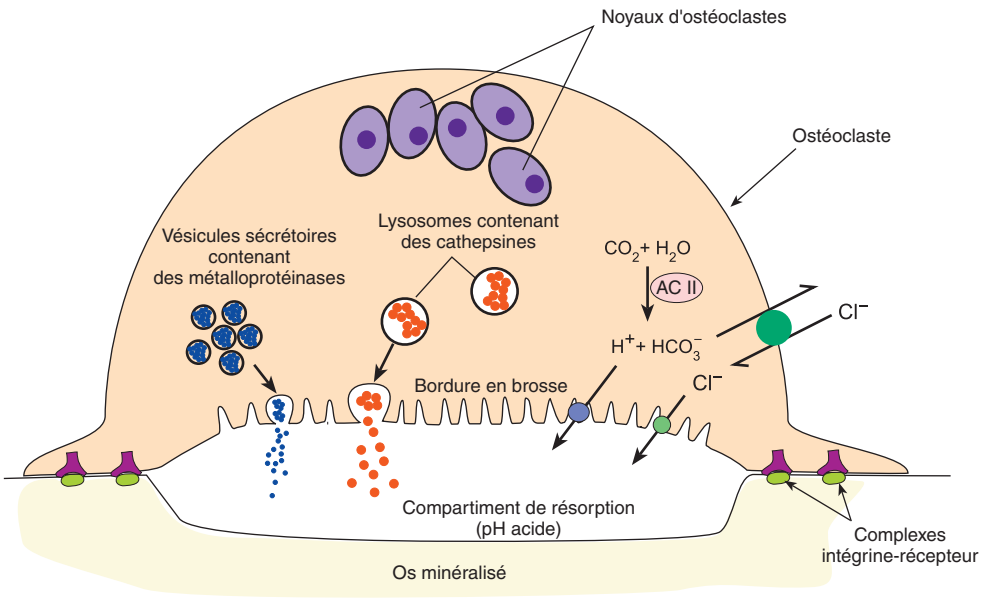


Figure 51.13 Schéma illustrant le mécanisme de la dissolution osseuse par un ostéoclaste. La cellule est attachée à la matrice osseuse via des intégrines pour sceller un petit compartiment situé en dessous. La membrane faisant face à l'os est intensément pliée pour former la bordure en brosse. La cellule sécrète des enzymes et des ions hydrogène dans le compartiment de résorption et récupère une matrice osseuse partiellement digérée par endocytose (non représentée sur la figure). AC II : anhydrase carbonique cytosolique II.

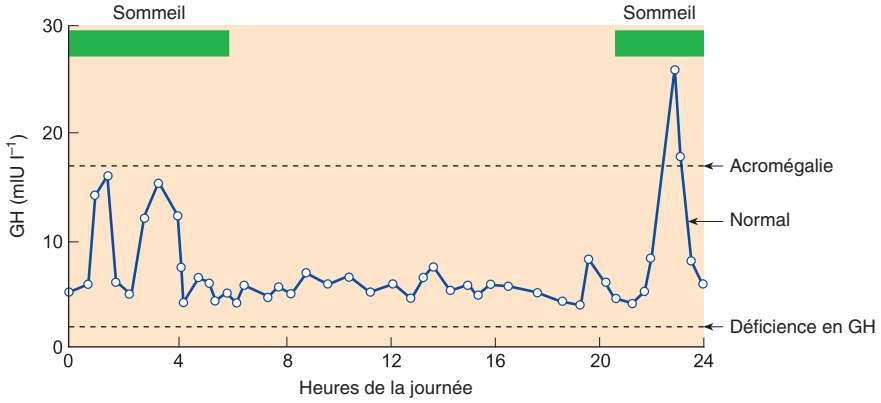


Figure 51.14 Profil de sécrétion de GH chez des individus normaux et chez des patients souffrant d'acromégalie (excès de GH à l'âge adulte) et de déficit en GH. Noter que, dans chacun des états anormaux, la sécrétion pulsatile est perdue. Dans l'acromégalie, il existe un niveau élevé permanent de GH en circulation. Chez les personnes en bonne santé, la sécrétion de GH présente des poussées importantes pendant les phases de sommeil profond (non REM). (Adapté de la fig. 3.5 de C. Brook, N. Marshall (1996) *Essential endocrinology*, Blackwell Science, Oxford.)

l'hypophyse et celles de l'hypothalamus. La GH interagit avec ses cellules cibles au niveau de la membrane plasmique, où elle se lie à des récepteurs de surface. La synthèse de ces récepteurs nécessite la présence de GH elle-même, tandis qu'un excès de GH provoque une *downregulation* des récepteurs. Les mécanismes de la transduction du signal ont maintenant été clarifiés. La GH active des tyrosine-kinases liées à la membrane, qui phosphorylent un groupe de protéines activant la transcription génique. Les actions de la GH peuvent être divisées en **effets métaboliques** et **effets promoteurs de croissance**.

Actions métaboliques

Les actions métaboliques de la GH ont tendance à s'opposer à celles de l'insuline et sont en grande partie directes (voir chapitre 21). La GH exerce ses actions directes sur divers tissus cibles, principalement le foie, les muscles et le tissu adipeux. Elle diminue le taux d'absorption du glucose par les muscles et le tissu adipeux, mais stimule la glycogénolyse par le foie, ce qui augmente la glycémie et rend le glucose disponible pour le système nerveux central, en particulier en période de jeûne ou de famine. De plus, la GH stimule la lipolyse, ce qui augmente la disponibilité des acides gras pour l'oxydation. Elle facilite également l'absorption des acides aminés dans les cellules pour la synthèse des protéines.

Actions stimulant la croissance

Les actions de la GH stimulant la croissance englobent des effets directs et indirects. La GH semble exercer un effet stimulant direct sur les chondrocytes, augmentant le taux de différenciation de ces cellules et, par conséquent, de la formation du cartilage. De nombreuses actions métaboliques directes de la GH, telles que l'augmentation de l'absorption d'acides aminés et le taux de synthèse des protéines, contribuent également aux processus globaux de croissance et de réparation.

Les actions indirectes de l'hormone de croissance sont relayées par une famille de peptides intermédiaires appelés **facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF)**, anciennement appelés somatomédines.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Il en existe deux formes, appelées IGF-1 et IGF-2. Ces dernières ont une masse moléculaire relative d'environ 7000 et sont structurellement apparentées à la pro-insuline, précurseur de l'insuline. Les IGF sont synthétisés en réponse directe à la GH, principalement par le foie, mais aussi par d'autres tissus, notamment le cartilage et le tissu adipeux. Les personnes dépourvues de GH ont de faibles niveaux d'IGF-1, mais chez les personnes en bonne santé, l'IGF-1 plasmatique est augmenté par l'administration de GH, avec un décalage de 12 à 18 heures. Les IGF ont une demi-vie plasmatique supérieure à celle de la GH car ils sont transportés dans le sang, liés à plusieurs protéines. La concentration sanguine d'IGF-1 est faible pendant la petite enfance ; elle augmente progressivement jusqu'à la puberté, puis augmente plus rapidement pour atteindre un pic correspondant à l'augmentation maximale de la taille (voir figure 51.2), après quoi la concentration chute jusqu'à sa valeur d'adulte (ou d'avant la puberté). L'IGF-2 joue un rôle important dans la croissance fœtale en favorisant la croissance et la prolifération des cellules dans de nombreux tissus en développement. Il est sécrété en quantités substantielles au cours du développement fœtal, mais sa sécrétion est beaucoup plus faible chez l'adulte. La sécrétion inappropriée d'IGF-2 a été liée à certains cancers.

Les actions des IGF, comme leur nom l'indique, tendent à ressembler à celles de l'insuline et à expliquer principalement les effets de la GH sur la croissance. Les IGF agissent sur le cartilage, les muscles, les cellules adipeuses, les fibroblastes et les cellules tumorales. L'action des IGF (en particulier IGF-1 et IGF-2) spécifiquement liée à la croissance osseuse concerne ses effets sur la croissance des clones de chondrocytes et la formation et la maturation des ostéoblastes dans les plaques de croissance des os longs. Toutes les fonctions des chondrocytes sont stimulées, y compris l'incorporation de l'acide aminé proline dans le collagène et sa conversion ultérieure en hydroxyproline. De plus, la GH (via les IGF) stimule l'incorporation de sulfate dans la chondroïtine. Le sulfate de chondroïtine et le collagène forment ensemble la matrice inorganique solide du cartilage. La croissance des tissus mous et des viscères est également attribuée aux actions indirectes de la GH via les IGF. La figure 51.15 présente un résumé des actions directes et indirectes de la GH et des facteurs contrôlant la production de GH.

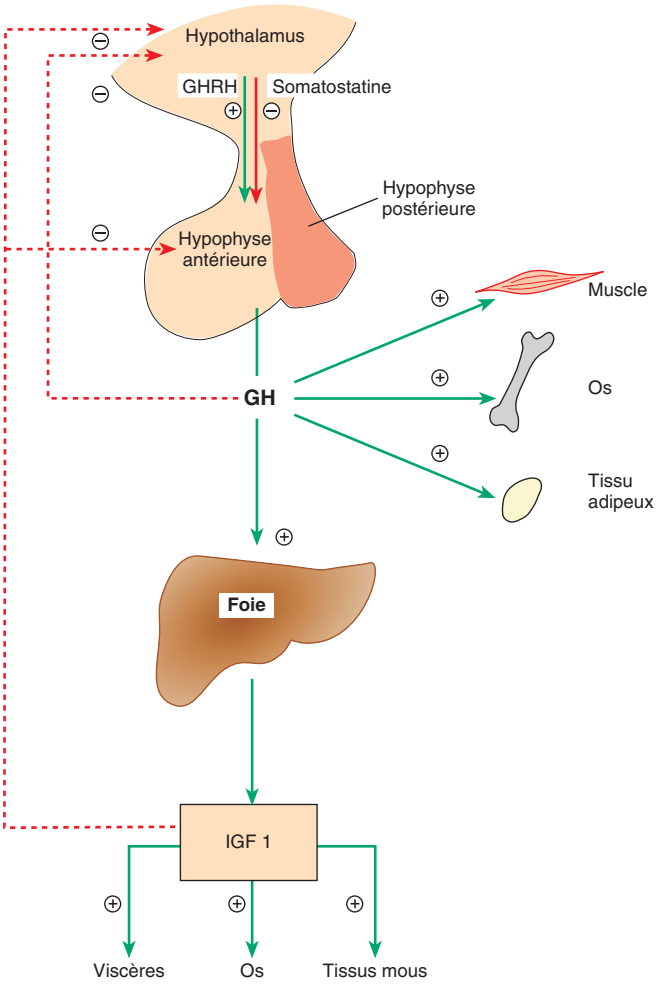


Figure 51.15 Aperçu de la régulation et des effets de l'hormone de croissance sur ses tissus cibles. + indique une action stimulante, –une action inhibitrice.

Importance de l'hormone de croissance pour la croissance à différents stades de la vie

La figure 51.16 illustre l'évolution de la sécrétion de GH au cours de la vie. Pendant la période fœtale, la GH elle-même n'a que peu d'importance dans le contrôle de la croissance et les récepteurs à la GH n'apparaissent pas avant les deux derniers mois de gestation. Les facteurs de croissance IGF-1 et IGF-2 semblent jouer un rôle dominant dans le contrôle de la croissance fœtale.

Après l'accouchement et au début de l'enfance, la sécrétion de GH augmente considérablement et, pendant cette phase, la croissance globale et l'augmentation de la stature semblent dépendre presque entièrement des actions de la GH et de l'IGF-1. À la puberté, se produit une nouvelle augmentation significative de la sécrétion de GH (probablement associée à une augmentation de la production de stéroïdes sexuels) avec une augmentation parallèle de la production d'IGF-1. Cela favorise la croissance des os longs et contribue à la poussée de croissance des adolescents.

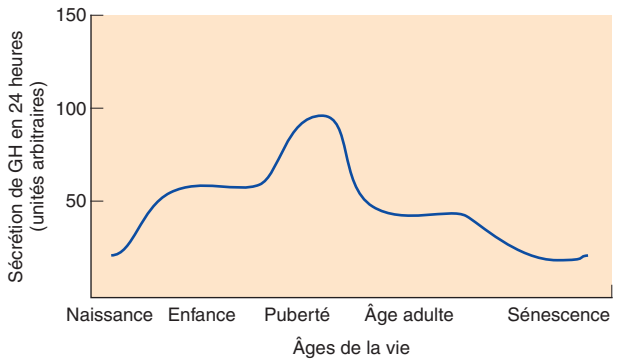


Figure 51.16 Diagramme illustrant le profil de sécrétion de GH au cours de la vie.

Pendant les phases finales de la puberté, les stéroïdes sexuels provoquent la fusion des épiphyses, après quoi aucune augmentation supplémentaire de la taille ne se produit. Cependant, la GH peut toujours jouer un rôle dans le remodelage de l'os et dans la réparation et l'entretien du cartilage.

Déficit en hormone de croissance

Comme le suggère le paragraphe précédent, la GH est nécessaire pour une croissance normale entre la naissance et l'âge adulte. Les individus dépourvus d'hormone de croissance (« nains hypophysaires ») atteignent généralement une taille d'environ 120 à 130 cm (environ la taille d'un enfant normal de 6 à 8 ans) tout en conservant des proportions normales. Cela contraste avec la croissance disproportionnée observée dans l'achondroplasie, le type de nanisme congénital dans lequel la croissance des os est altérée en raison de déficits en d'autres facteurs de croissance locaux. Un autre type de ralentissement de la croissance causé par des récepteurs de GH défectueux plutôt que par un déficit de l'hormone elle-même est connu sous le nom de **nanisme de Laron**. Les personnes atteintes de cette maladie ont le même aspect physique que celles qui manquent d'hormone de croissance.

Les enfants déficients en GH peuvent être traités par injections de GH humaine. Après le traitement, ils ont généralement une croissance de « rattrapage » importante et une taille adulte acceptable. La figure 51.17 illustre la croissance de rattrapage provoquée par le traitement d'une jeune fille présentant un déficit en hormone de croissance par de la GH humaine. Les enfants atteints de nanisme de Laron ne bénéficient pas de la thérapie de remplacement de la GH, car leurs cellules ne répondent pas à l'hormone.

Contrairement à d'autres hormones telles que l'insuline et l'ACTH, l'hormone de croissance est spécifique à une espèce : la GH animale est sans effet chez l'homme. De 1958 à 1985, la GH administrée aux patients était extraite des glandes pituitaires de cadavres humains post-mortem. Malheureusement, quelques-uns des enfants ainsi traités sont tombés malades ou sont décédés des suites de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) d'une maladie cérébrale dégénérative appelée. Au cours des dernières années, la technologie de l'ADN recombinant s'est développée et la GH humaine peut désormais être fabriquée et utilisée pour traiter le déficit en GH sans risque de MCJ.

Enfin, une petite taille peut être causée par une incapacité de produire les IGF en réponse à la GH plutôt que par un simple manque de GH. Dans de telles conditions, le traitement par GH n'aura aucune valeur, mais ces enfants peuvent être traités avec de l'IGF-1 recombinant.

Excès d'hormone de croissance

Bien que l'hypersécrétion de GH puisse survenir à n'importe quel stade de la vie, l'incidence du gigantisme hypophysaire résultant d'un excès de GH dans l'enfance est extrêmement rare. Les tumeurs de l'hypophyse ou la prolifération des cellules productrices de GH peuvent parfois provoquer une croissance excessive (bien que proportionnée). Le gigantisme cérébral (syndrome de Sotos), qui semble être causé par une réponse excessive à la GH par les tissus cibles plutôt que par un excès de GH elle-même, est une autre affection caractérisée par une taille extrême. C'est extrêmement rare. La figure 51.18 illustre les extrêmes de taille pouvant être causés par l'hyper- et l'hyposécrétion de GH.

À l'âge adulte, les tumeurs hypophysaires sécrétrices de GH sont beaucoup plus courantes et entraînent une maladie appelée **acromégalie**. Après la fusion épiphysaire, aucune augmentation supplémentaire de la longueur de l'os ne peut se produire. Au lieu de cela, en réponse aux niveaux élevés de GH plasmatique, les os commencent à s'épaissir. Cela donne au patient une apparence

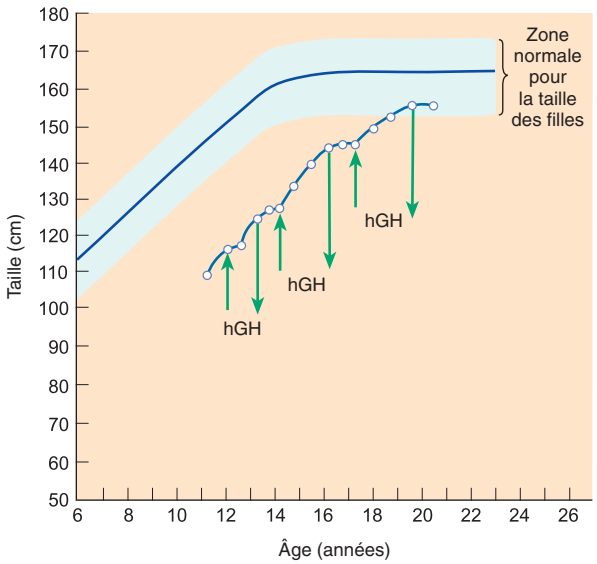


Figure 51.17 Profil de croissance chez une fille avec un déficit isolé en GH hypophysaire, traitée avec trois périodes d'administration d'hormone de croissance humaine exogène (hGH). Noter la croissance de « rattrapage » observée pendant les périodes de traitement. Les flèches pointant vers le bas représentent la fin de chaque période de traitement. La fourchette des tailles normales pour les filles est indiquée par la zone ombrée. (D'après les données de la fig. 33 de J.M. Tanner (1978) *Foetus into man*, Open Books, London.)



Figure 51.18 Géant pituitaire et nain pituitaire aux côtés de la célèbre personnalité de la télévision britannique David Frost.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

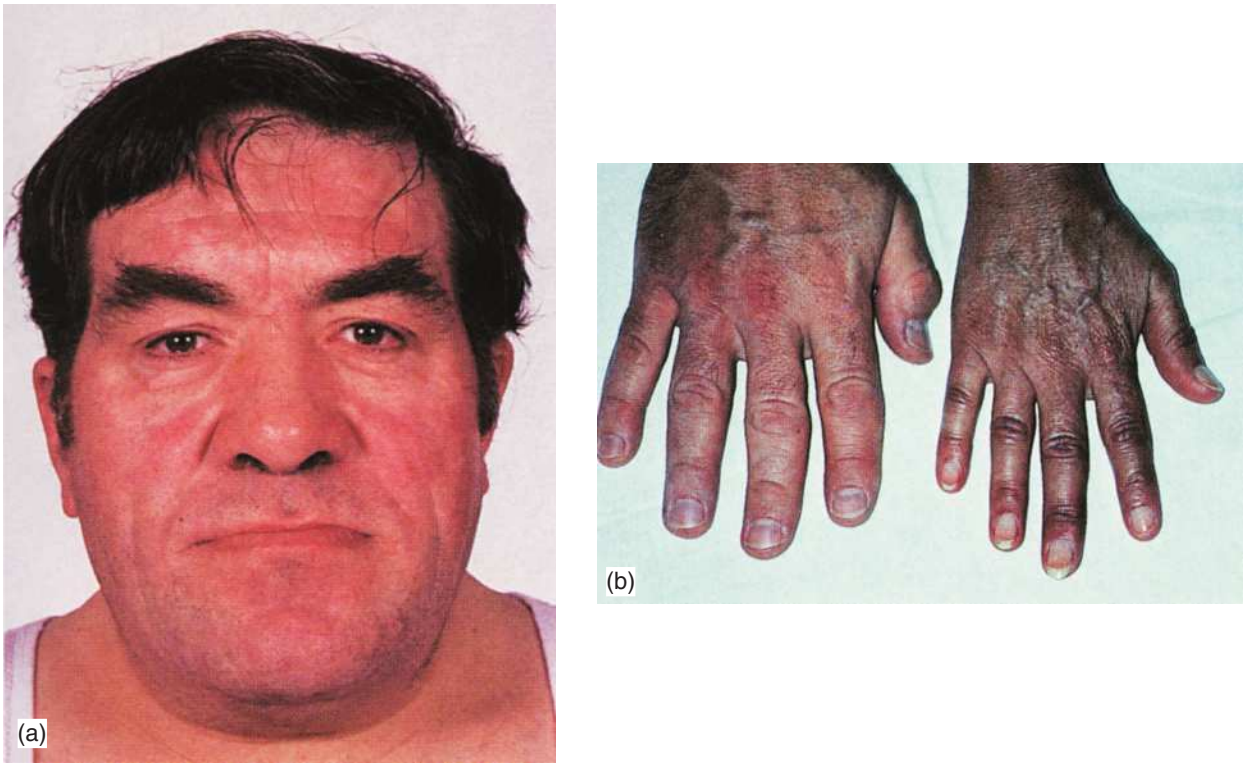


Figure 51.19 Patient atteint d'acromégalie causée par la surproduction de GH à l'âge adulte. Noter les traits grossiers caractéristiques et l'épaississement osseux du visage dans le panneau (a) et la main agrandie illustrée à gauche dans le panneau (b). (Source : planches 4.1 et 4.2 de J. Laycock, P. Wise (1996) *Essential endocrinology*, 3rd ed., Oxford University Press Oxford.)

caractéristique, avec de grandes mains et de grands pieds. Les traits du visage sont également grossiers, comme l'illustre la figure 51.19. En outre, la prolifération des tissus mous et les effets métaboliques anti-insulines de la GH peuvent provoquer un diabète. Les patients atteints d'acromégalie courent également un risque accru de maladies cardiovasculaires et de néoplasies, en raison de l'action de la GH sur le cœur et le côlon.

Résumé

L'hormone de croissance (GH) a un effet majeur sur la croissance postnatale. La sécrétion de GH augmente pendant la petite enfance et montre un autre pic pendant la puberté. Elle augmente à l'exercice, lors d'un stress, du jeûne et du sommeil non paradoxal. La GH exerce à la fois des effets métaboliques et des effets promoteurs de croissance : elle stimule directement la formation de cartilage par les chondrocytes et augmente le taux d'absorption et d'incorporation d'acides aminés dans les protéines. La GH exerce un certain nombre d'effets indirects via les IGF (facteurs de croissance analogues à l'insuline), qui stimulent l'expansion clonale des chondrocytes et la formation de la matrice osseuse organique.

Une carence en GH pendant l'enfance entraîne un nanisme hypophysaire, qui peut être traité par des injections de GH humaine modifiée génétiquement. Le gigantisme hypophysaire résulte d'une hypersécrétion de GH avant l'âge de la puberté. Après la puberté, l'hypersécrétion de GH entraîne une acromégalie.

51.5 Rôle d'autres hormones dans le processus de croissance

Bien que l'hormone de croissance joue sans aucun doute un rôle essentiel dans le processus de croissance physique, de nombreuses autres hormones sont également importantes. En effet, le nombre d'hormones impliquées dans la croissance et le développement normaux d'un individu se reflète dans la diversité d'anomalies hormonales pouvant entraîner une perturbation de la croissance et un développement anormal. Les hormones particulièrement importantes sont la thyroxine et les stéroïdes sexuels, mais un certain nombre d'autres hormones peuvent indirectement influer sur la croissance et le développement par leurs actions métaboliques générales ou leurs actions sur la physiologie osseuse ; ce sont l'insuline, les métabolites de la vitamine D, l'hormone parathyroïdienne, la calcitonine et le cortisol. Leurs actions favorisant la croissance sont décrites dans les chapitres 21 à 24, de sorte que seul un bref résumé est donné ici.

Hormone thyroïdienne

La thyroxine est nécessaire à la croissance normale dès le début de la vie fœtale et aux fonctions physiologiques normales chez les enfants et les adultes. Sa sécrétion débute entre les semaines 15 et 20 de gestation et semble essentielle à la synthèse des protéines dans le cerveau du fœtus et des très jeunes enfants. Elle est également

nécessaire pour le développement normal des cellules nerveuses. À mesure que le cerveau devient mature, cette action prend moins d'importance. Les enfants nés avec un déficit en hormone thyroïdienne seront handicapés mentalement s'ils ne sont pas traités rapidement, une maladie appelée crétinisme (voir chapitre 22).

Les enfants qui développent un déficit en hormone thyroïdienne à un stade ultérieur présentent une croissance corporelle de plus en plus ralentie et un retard de maturité squelettique et dentaire, mais ne souffrent pas de lésions cérébrales évidentes. Une croissance de rattrapage est rapidement atteinte après un traitement à la thyroxine exogène. Les hormones thyroïdiennes semblent jouer un rôle plus permissif que direct dans la croissance, permettant aux cellules (y compris les somatotropes de l'hypophyse antérieure) de fonctionner normalement.

Corticostéroïdes

Si elles dépassent les concentrations normales, les hormones du cortex surrénalien, principalement le cortisol, semblent avoir un effet inhibiteur sur la croissance. Une telle situation peut se développer de manière pathologique, par exemple dans le syndrome de Cushing ou après l'administration thérapeutique de stéroïdes pour traiter l'asthme, la polyarthrite rhumatoïde, une maladie rénale ou un eczéma grave. Dans de tels cas, la vitesse de maturation du squelette est augmentée, ce qui réduit le potentiel de croissance ultérieure.

Insuline

L'insuline est produite par les îlots de Langerhans dans le pancréas (voir chapitre 24). Elle n'a pas d'importance particulière pour la croissance, si ce n'est qu'elle doit être sécrétée à des concentrations normales pour que la croissance ait lieu. La concentration plasmatique d'insuline, à jeun et après un repas, augmente pendant la puberté et diminue à la fin de la puberté. Même de petits déséquilibres des concentrations plasmatiques d'insuline et de glucose peuvent entraîner un retard de croissance. Cependant, les enfants diabétiques dont la maladie est bien contrôlée par l'insuline injectée et une alimentation adaptée grandiront normalement.

Métabolites de la vitamine D et hormone parathyroïdienne

Les hormones qui régulent les concentrations plasmatiques de minéraux ont des effets indirects sur la croissance par leurs actions sur le développement et le maintien du squelette. Les métabolites de la vitamine D (voir chapitre 22) revêtent une importance particulière. Le calcitriol (1,25-dihydroxy-cholécalciférol) stimule l'absorption intestinale de calcium, contribuant ainsi à maintenir des niveaux plasmatiques de calcium normaux. Le calcitriol peut également avoir un effet direct sur les os pour stimuler la minéralisation.

La carence en vitamine D provoque un trouble du développement du squelette appelé **rachitisme** chez les enfants et **ostéomalacie** chez l'adulte. Les deux affections sont caractérisées par une incapacité de la matrice de l'os (ostéoïde) de se calcifier. Chez les enfants, dont les os grandissent encore, le taux de remodelage est réduit, ce qui entraîne un gonflement des régions de croissance des os, un manque d'ossification et une plaque de croissance épaissie de cartilage mou et fragile. Les os qui portent le poids se plient, ce qui entraîne des genoux cagneux ou des jambes arquées comme illustré à la figure 51.20. Dans l'ostéomalacie, il se forme des couches d'ostéoïde qui recouvrent finalement pratiquement toute la surface du squelette. La douleur est la principale caractéristique de la maladie et les os peuvent présenter des fractures partielles.

L'hormone parathyroïdienne (PTH) est importante dans l'homéostasie du calcium et des phosphates dans tout l'organisme. Une sécrétion normale de cette hormone est nécessaire à la bonne formation des os. On pense que la PTH se lie aux ostéoblastes (éventuellement sous l'influence permissive du calcitriol) et stimule leur activité. La calcitonine, sécrétée par les cellules parafolliculaires de la glande thyroïde, exerce une action hypocalcémiante favorisant la liaison du calcium à l'os. Bien que l'on s'interroge sur son importance chez l'adulte, il est possible que la calcitonine contribue à la croissance ou à la préservation du squelette pendant l'enfance et éventuellement pendant la grossesse par le biais d'une inhibition de l'activité des ostéoclastes.

Stéroïdes sexuels et poussée de croissance chez les adolescents

Les courbes de vitesse de croissance illustrées à la figure 51.2 illustrent le moment de la poussée de croissance qui apparaît évident chez les filles et les garçons à la puberté. La poussée de croissance peut être divisée en trois étapes. Il s'agit de l'âge de « démarrage » (c'est-à-dire l'âge auquel la vitesse de croissance



Figure 51.20 Courbure typique des jambes chez un enfant souffrant de rachitisme. (Remerciements à Welcome Library, London.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

commence à augmenter), de la période de vitesse maximale de croissance en taille et de la période pendant laquelle la vitesse de croissance diminue et s'arrête finalement à la fusion épiphysaire. En général, les garçons commencent leur poussée de croissance 2 ans plus tard que les filles. Les garçons sont donc plus grands au moment du « démarrage » et atteignent leur vitesse de pointe 2 ans plus tard. Pendant la poussée de croissance, les garçons grandissent en moyenne de 28 cm et les filles de 25 cm. La différence de taille moyenne entre les garçons et les filles de 10 cm est due davantage à la différence de taille au démarrage qu'à la taille gagnée pendant la poussée de croissance.

Pratiquement tous les aspects de la croissance musculaire et squelettique sont modifiés pendant la puberté. Les différences entre les sexes (par exemple en termes de croissance des épaules) entraînent une accentuation du dimorphisme sexuel (différences entre hommes et femmes) à l'âge adulte. Les mécanismes hormonaux qui sous-tendent la poussée de croissance de la puberté impliquent des actions coopératives entre l'hormone de croissance hypophysaire et les stéroïdes gonadiques. À la puberté, l'œstradiol-17β des ovaires et la testostérone des cellules de Leydig testiculaires sont sécrétés en quantités croissantes sous l'influence de gonadotrophines hypophysaires. Ces stéroïdes stimulent la sécrétion de GH, ce qui stimule la croissance des os longs et entraîne une augmentation de la taille. L'œstradiol-17β est également responsable du développement des seins, de l'utérus et du vagin, ainsi que de la croissance de parties du pelvis. La testostérone stimule le développement des caractéristiques sexuelles secondaires de l'homme et exerce une action directe sur les os et les muscles, ce qui explique les différences de masse maigre et de morphologie squelettique observées entre hommes et femmes. La sécrétion accrue des stéroïdes sexuels à la puberté est importante pour déclencher le processus de fusion épiphysaire, limitant la croissance des os longs à la fin de la puberté.

Résumé

De nombreuses hormones, outre la GH, participent au contrôle de la croissance. La thyroxine est nécessaire à la croissance dès le début de la période fœtale et joue un rôle important dans la maturation du système nerveux central. Une sécrétion excessive (ou une administration thérapeutique) de corticostéroïdes peut inhiber la croissance et la maturation normales du squelette chez les enfants. De petits déséquilibres entre la sécrétion d'insuline et le glucose plasmatique semblent également entraver le développement normal. Le calcitriol (un métabolite actif de la vitamine D) stimule l'absorption de calcium par l'intestin et l'hormone parathyroïdienne stimule l'activité des ostéoblastes. Les deux sont essentiels pour une croissance normale du squelette.

L'action coopérative des stéroïdes gonadiques et de la GH hypophysaire sous-tend la poussée de croissance de la puberté. L'œstradiol-17β et la testostérone stimulent la sécrétion de GH, ce qui augmente le taux de croissance des os longs. Les stéroïdes sexuels masculins et féminins exercent également des effets spécifiques qui génèrent les caractéristiques sexuelles secondaires et les différences de morphologie musculosquelettique entre hommes et femmes.

51.6 Maladies du squelette

Outre les anomalies congénitales du squelette et du développement, les fractures traumatiques, les anomalies endocriniennes et les carences nutritionnelles (voir paragraphe 51.5), un certain nombre d'autres troubles peuvent affecter le squelette, notamment l'ostéoporose, l'ostéomyélite, la maladie osseuse de Paget et les tumeurs osseuses.

Ostéoporose

Le squelette change tout au long de la vie à mesure que le corps vieillit. La densité osseuse maximale est généralement atteinte entre 20 et 25 ans. Elle reste ensuite stable pendant une dizaine d'années environ, la résorption osseuse allant de pair avec une accrétion osseuse. Après cette période, le taux de résorption osseuse commence à dépasser la production de nouveaux os et la densité osseuse diminue progressivement avec l'âge moyen et avancé. Cette réduction progressive de la densité osseuse est une conséquence normale du vieillissement. Chez certaines personnes, toutefois, la résorption osseuse dépasse largement la production, de sorte que des quantités excessives de minéral osseux sont perdues et que l'architecture de l'os se détériore considérablement. L'ostéoporose est une maladie osseuse métabolique courante caractérisée par une fragilité structurelle et une faible densité minérale, qui devient plus commune avec le vieillissement. Les micrographies électroniques à balayage de la figure 51.21 illustrent la différence de structure interne des os normaux et ostéoporotiques.

Bien que n'importe qui, homme ou femme, puisse souffrir d'ostéoporose, cette affection est le plus souvent observée chez les femmes ménopausées. En effet, environ un tiers des femmes âgées de 45 à 80 ans souffrent d'un certain degré d'ostéoporose. Les œstrogènes agissent sur les ostéoblastes pour réduire l'activité des ostéoclastes ; par conséquent, la réduction des œstrogènes chez la femme ménopausée entraîne une résorption osseuse accélérée. À mesure que la densité osseuse diminue, la fragilité du squelette augmente et la susceptibilité aux fractures augmente. Les sites de fracture les plus fréquents dans l'ostéoporose se situent dans les vertèbres, en raison de fractures de compression de la colonne vertébrale (en particulier celles des régions porteuses en dessous de T6).

La thérapie de remplacement des œstrogènes (THS) peut être un traitement efficace pour de nombreuses femmes, mais comporte des risques importants de dysfonction cardiovasculaire et de cancer. Les bisphosphonates, qui inhibent la fonction d'absorption osseuse des ostéoclastes, constituent désormais le traitement le plus courant de l'ostéoporose et d'autres maladies osseuses métaboliques, tandis que d'autres agents interfèrent avec la signalisation entre ostéoblastes et ostéoclastes.

Ostéomyélite

Il s'agit d'une infection bactérienne douloureuse, ou plus rarement fongique, qui provoque une destruction importante des os et de la moelle osseuse. Elle se développe le plus souvent à la suite d'une plaie cutanée ou d'une fracture osseuse. Elle provoque de la fièvre et des douleurs dans l'os infecté. Un traitement rapide

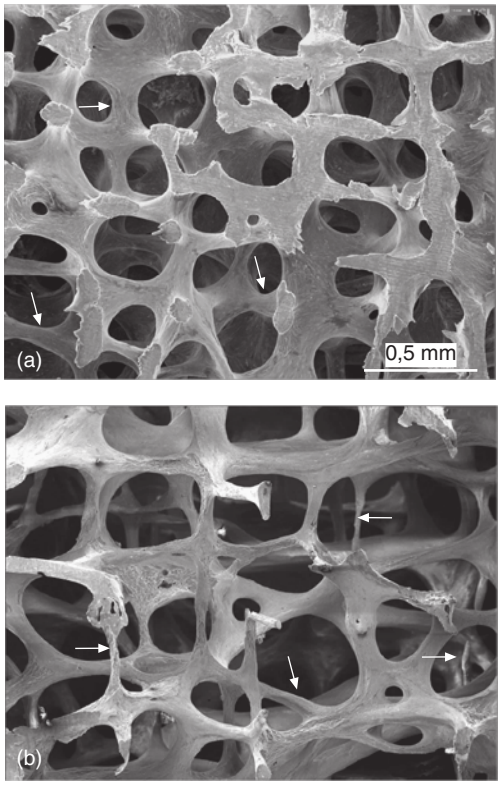


Figure 51.21 Micrographies électroniques à balayage montrant la différence d'aspect entre l'os spongieux normal (a) et l'os d'une personne souffrant d'ostéoporose (b). Noter la différence prononcée dans l'épaisseur des trabécules (dont certaines sont indiquées par les flèches). (Remerciements au Pr Tim Arnett.)

(avec immobilisation et médicaments antibactériens) est important pour enrayer la progression de la maladie et prévenir une nécrose (mort) ultérieure du tissu osseux.

Maladie osseuse de Paget

Après l'ostéoporose, la maladie osseuse de Paget est le trouble métabolique osseux le plus courant. Ainsi, sa prévalence au Royaume-Uni est la plus élevée au monde. Il s'agit d'une affection chronique caractérisée par des régions localisées d'accélération du remodelage osseux dans lesquelles l'activité des ostéoblastes et des ostéoclastes est accrue. Cela peut impliquer n'importe quelle partie du squelette. Dans les zones touchées, la matrice osseuse normale est remplacée par des plaques d'os ramolli et grossi. La maladie provoque souvent des douleurs et des altérations graduelles de la structure osseuse qui entraînent une déformation. Les médicaments qui inhibent l'activité des ostéoclastes tels que les bisphosphonates, ainsi que les agents analgésiques, sont utiles dans le traitement de cette maladie.

Tumeurs osseuses

La plupart des tumeurs osseuses se présentent sous forme de métastases provenant d'autres sites (il s'agit de tumeurs secondaires), mais il existe des tumeurs osseuses primitives bénignes et malignes. Celles-ci sont généralement décrites en fonction de leur comportement et selon qu'elles forment des os ou du cartilage. Par exemple, un ostéome ostéoïde est une tumeur bénigne formant de l'os (apparaissant le plus souvent chez les enfants ou les jeunes adultes), tandis que les ostéosarcomes et les chondrosarcomes sont des tumeurs malignes qui forment respectivement de l'os et du cartilage.

Résumé

Un certain nombre de troubles peuvent affecter le squelette, notamment des anomalies génétiques, des troubles nutritionnels et endocriniens, des maladies osseuses métaboliques et des tumeurs. La maladie osseuse la plus répandue est l'ostéoporose, caractérisée par une perte progressive de la densité osseuse et une susceptibilité accrue aux fractures.

51.7 Croissance des cellules, des tissus et des organes

Le corps est constitué de cellules organisées en populations formant des tissus et des organes. Comme indiqué précédemment dans ce chapitre, la croissance se produit par une augmentation à la fois de la taille et du nombre de cellules, processus qui sont contrôlés indépendamment. Toutes les cellules renouvellent continuellement leurs constituants par le métabolisme (voir chapitre 4). Les tissus, cependant, peuvent être divisés en trois catégories en fonction de leurs caractéristiques de croissance. Ce sont les tissus non régénérateurs, les tissus régénérateurs et les tissus qui ont un pouvoir de régénération important, même si leurs cellules ne se divisent pas normalement.

Dans les tissus non régénérateurs (tels que les nerfs et les muscles), relativement peu de nouvelles cellules naissent une fois la période de croissance terminée. Une fois formées, de nombreuses cellules de ces tissus durent presque toute la vie de l'individu et la croissance se déroule en trois phases. Premièrement, le tissu augmente sa taille par division cellulaire et augmentation du nombre de cellules. Au cours de la deuxième phase, le taux de division cellulaire diminue, mais la taille des cellules augmente à mesure que des protéines continuent à être synthétisées et entrent dans le cytoplasme. Dans la troisième phase, la division cellulaire s'arrête presque complètement et le tissu ne grossit qu'en augmentant la taille des cellules. L'âge auquel les cellules cessent de se diviser dépend du tissu ou de l'organe ; les neurones du SNC sont les premières cellules à cesser de se diviser. Dans le cas du cortex cérébral, par exemple, les neurones cessent de se diviser vers 18 semaines de gestation.

Dans la régénération de tissus tels que la peau, le sang et l'épithélium gastro-intestinal, les cellules meurent continuellement et sont remplacées par de nouvelles cellules. De tels tissus ont une zone germinative spéciale (le tissu hématopoïétique dans la moelle osseuse, par exemple) où naissent de nouvelles cellules.

Dans les tissus dont les cellules ne se divisent pas normalement, mais qui ont des pouvoirs de régénération importants, les cellules

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

ont une durée de vie relativement longue et sont stables, mais de nouvelles cellules peuvent être générées si le tissu est endommagé ou si une activité accrue est requise. Des exemples de ces tissus sont des parties du foie, des reins et de la plupart des glandes.

Un organe peut s'agrandir de trois manières :

1. le nombre de ses cellules constituantes augmente (**hyperplasie**) ;
2. la taille de ses cellules constitutives augmente (**hypertrophie**) ;
3. la quantité de substance entre les cellules augmente.

Mort cellulaire programmée (apoptose)

Chaque fois qu'une cellule se divise, deux cellules filles sont produites. Si une cellule et ses cellules filles se divisent encore dix fois, la cellule mère initiale aura donné naissance à plus de 1 000 descendants. Bien que cette augmentation sensible du nombre soit souhaitable pendant la croissance et le développement, elle deviendrait un problème chez l'adulte, où le nombre de cellules doit être régulé pour maintenir une taille corporelle plus ou moins constante. La régulation de la division cellulaire est également importante pendant la réparation d'une plaie et pour le remplacement de cellules à vie courte (par exemple les entérocytes de l'intestin grêle). Même au cours du développement embryonnaire, le nombre de cellules produites est supérieur au nombre requis pour former des tissus spécifiques. Par exemple, une main commence par une structure en forme de pelle et les doigts se développent par élimination sélective de tissus.

Le maintien d'un nombre de cellules normal à l'âge adulte et l'élimination des tissus non désirés au cours de l'embryogenèse nécessitent un programme contrôlé de mort cellulaire appelé **apoptose** (du grec signifiant « tomber », comme pour les feuilles des arbres en automne). La mort cellulaire programmée garantit également que les cellules dont l'ADN est endommagé ne sont pas autorisées à progresser dans le cycle cellulaire. Grâce à ce processus, les cellules endommagées ou indésirables peuvent être éliminées sans inflammation locale due à une fuite du contenu cellulaire.

L'apoptose est déclenchée par des signaux locaux spécifiques, qui activent les caspases

Si l'ADN d'une cellule est endommagé (par exemple par des radiations ou des produits chimiques), une protéine appelée p53 commence à s'accumuler à l'intérieur de la cellule, puis active les gènes qui conduisent à la destruction de la cellule. Le premier événement est la stimulation par p53 de protéines qui endommagent les membranes des mitochondries, permettant ainsi au cytochrome c de s'infiltrer dans le cytoplasme. Le cytochrome c déclenche un ensemble de réactions qui aboutissent à l'activation d'un groupe de protéines appelées caspases, qui initient une cascade d'enzymes protéolytiques qui détruisent la cellule. Les fragments de cellules résultants sont repris par les cellules voisines ou les macrophages qui les utilisent pour la production d'énergie et la synthèse de nouveaux composants cellulaires. Cette séquence d'apoptose (lésion mitochondriale conduisant à la mort cellulaire) est intrinsèque à chaque cellule et est responsable d'une grande partie de la mort cellulaire qui se produit lors de troubles neurodégénératifs tels que la maladie de Parkinson.

L'apoptose peut également être déclenchée par des récepteurs situés à la surface des cellules, appelés **récepteurs de mort**, dont la protéine Fas est un exemple. Si une cellule est infectée par un virus, par exemple, elle présentera des antigènes viraux sur sa membrane plasmique. Ceux-ci seront reconnus par un lymphocyte T tueur (voir chapitre 26) qui se liera ensuite à la protéine Fas. Cette liaison activera à son tour des caspases, qui détruiront la cellule comme décrit ci-dessus.

Résumé

Les tissus sont soit non régénérateurs (tels que les nerfs), soit régénérateurs. Dans les tissus non régénérateurs, la division cellulaire s'arrête lorsque le tissu a atteint une taille appropriée. Les tissus régénérateurs, comme la peau, les cellules sanguines et les cellules intestinales, se renouvellent continuellement. D'autres tissus, tels que le foie, peuvent se régénérer en réponse à une perte ou à une lésion tissulaire.

La taille des organes augmente par division cellulaire, par augmentation de la taille des cellules et par augmentation du volume de matériel intercellulaire. Chez l'adulte en bonne santé, l'équilibre entre la réplication cellulaire par la mitose et la mort cellulaire programmée (apoptose) maintient l'homéostasie tissulaire.

51.8 Altérations de la différenciation cellulaire : cancérogenèse (ou carcinogenèse)

Comme indiqué au paragraphe 51.7, les cellules se reproduisent par division cellulaire et beaucoup sont programmées pour mourir. L'équilibre entre la prolifération cellulaire et la mort cellulaire dans un tissu détermine sa taille globale. Dans des circonstances normales, il semble que les cellules différenciées puissent continuellement détecter leur environnement et adapter leur taux de prolifération aux besoins réels. Bien que certaines populations de cellules, telles que celles du tissu hématopoïétique et de l'épithélium germinal des testicules, présentent une division rapide et continue, la plupart des cellules cessent de se diviser une fois que le tissu a atteint une taille appropriée. Cependant, de nombreuses cellules peuvent augmenter leur taux de division cellulaire si nécessaire. Les cellules hépatiques, par exemple, peuvent augmenter leur taux de prolifération en réponse à la perte de tissu hépatique causée par l'abus d'alcool. Des facteurs de croissance et des cytokines semblent réguler le taux de division cellulaire dans différents tissus, pour qu'il reste adapté aux besoins de l'organisme.

Lorsque les cellules ne parviennent pas à respecter les règles normales régissant leur prolifération et se multiplient de manière excessive, une masse anormale de cellules à division rapide se forme. Cela s'appelle un **néoplasme** (nouvelle formation) et le processus s'appelle une **néoplasie**. Les néoplasmes sont composés de deux types de tissus : le tissu parenchymateux, qui représente le composant fonctionnel de l'organe dont il est issu, et le stroma, ou tissu de soutien, constitué de vaisseaux sanguins, de tissu conjonctif et de structures lymphatiques.

Les néoplasmes sont classés comme bénins ou malins en fonction de leurs caractéristiques de croissance. Les néoplasmes bénins sont des structures locales bien définies, qui se développent généralement lentement et ne **métastasent** pas (ne se propagent pas vers des sites distants pour ensemencer des tumeurs secondaires). Cependant, les tumeurs malignes sont peu différenciées, se développent rapidement et métastasent facilement. Les cellules cancéreuses consomment de grandes quantités de nutriments, privant ainsi les autres cellules des combustibles métaboliques nécessaires. Cela conduit à une perte de poids caractéristique et à une perte de tissu (**cachexie**) qui contribue souvent à la mort des patients atteints de cancer. Les cancers peuvent provenir de presque tous les types de cellules, à l'exception des neurones, mais les cancers les plus courants proviennent de la peau, des poumons, du côlon, du sein, de la prostate et de la vessie. Chaque année au Royaume-Uni, plus de 250 000 personnes (en France, près de 400 000 personnes [NdT]) reçoivent un diagnostic de cancer et environ 20 % des habitants des pays prospères du monde meurent des suites de cette maladie.

Les cellules cancéreuses diffèrent des cellules normales à bien des égards

Le cancer se développe lorsque les mécanismes qui contrôlent normalement la division cellulaire sont altérés et que se produit une multiplication incontrôlée des cellules. De plus, les cellules elles-mêmes possèdent des caractéristiques très différentes de celles des cellules normales. Les principales différences sont les suivantes.

- Contrairement aux cellules normales, qui se divisent un nombre fini de fois avant de devenir sénescentes, les cellules cancéreuses semblent avoir un potentiel reproductif illimité. En culture tissulaire, elles peuvent se diviser presque indéfiniment – elles sont « immortelles ». Les cellules normales possèdent des segments d'ADN spécialisés appelés **télomères** à chaque extrémité de leurs chromosomes qui semblent contrôler la réplication cellulaire. Chaque fois que la cellule termine un cycle cellulaire, le télomère est raccourci. Une fois que les télomères ont atteint une certaine longueur, la cellule entre en sénescence et cesse de se diviser. Les cellules cancéreuses, en revanche, maintiennent la longueur de leurs télomères, le plus souvent en produisant l'enzyme télomérase, qui remplace la région de l'ADN télomérique perdue à chaque division cellulaire.
- Les cellules normales se divisent en réponse aux signaux de croissance et cessent de se diviser à la demande des signaux antiprolifératifs agissant aux points de contrôle du cycle cellulaire. Les cellules cancéreuses semblent se diviser indépendamment des signaux de croissance et ne répondent pas aux signaux antiprolifératifs, de sorte qu'elles progressent de façon incontrôlée de G_1 à S du cycle cellulaire (voir chapitre 4).
- Les cellules cancéreuses évitent l'apoptose. Les cellules dont l'ADN est endommagé sont normalement empêchées de se répliquer et subissent une apoptose, contrôlée par *p53* (voir paragraphe 51.7). De nombreuses cellules cancéreuses présentent une perte ou des mutations du gène *p53*.
- Les cellules d'une tumeur en développement ont besoin d'oxygène et de nutriments. Les cellules cancéreuses sont capables de favoriser une angiogenèse soutenue (croissance des vaisseaux sanguins) en libérant des stimulateurs de croissance tels que le VEGF (*vascular endothelial growth factor*, ou facteur de croissance endothélial vasculaire) et le bFGF (*basic fibroblast growth factor*, ou facteur de croissance des fibroblastes de base), qui stimulent la croissance des capillaires voisins dans la masse tumorale.
- Les cellules cancéreuses semblent très différentes des cellules normales lorsqu'elles sont examinées au microscope. Comme l'illustre la figure 51.22, les cellules cancéreuses ont des formes variables (pléomorphisme), possèdent de gros noyaux et présentent souvent des figures mitotiques bien visibles (figure 51.23).
- Les cellules normales maintenues dans une culture tissulaire ont tendance à se développer en couches plates. Un processus appelé inhibition de contact empêche toute division ultérieure une fois que les cellules sont entrées en contact avec leurs voisines. Les cellules cancéreuses ne présentent pas d'inhibition de contact et se développent en amas cellulaires.
- Des cellules cancéreuses sont fréquemment transportées à partir de la tumeur primitive et passent par le sang ou la lymphe, ou dans des cavités corporelles, vers des sites distants où elles provoquent de nouveaux cancers (secondaires). C'est le processus de métastase. Plus de la moitié des personnes atteintes de tumeurs solides présentent une atteinte métastatique au moment du diagnostic.

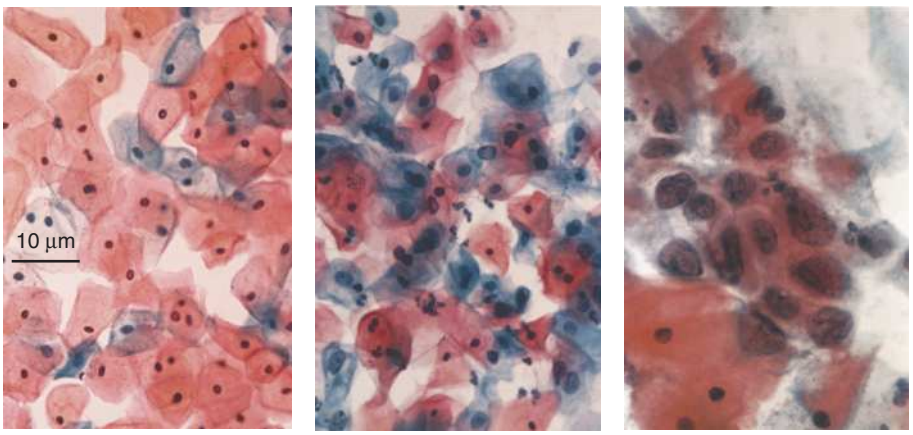


Figure 51.22 Aspect typique des cellules cancéreuses. Cette figure compare l'apparence de cellules du col de l'utérus (obtenues lors de tests de Papanicolaou) à partir de : tissus normaux (a) ; dysplasie (affection précancéreuse caractérisée par une augmentation du nombre de cellules immatures) (b) ; et cancer invasif (c). (Remerciements au Dr E. Walker, Science Photo Library.)

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

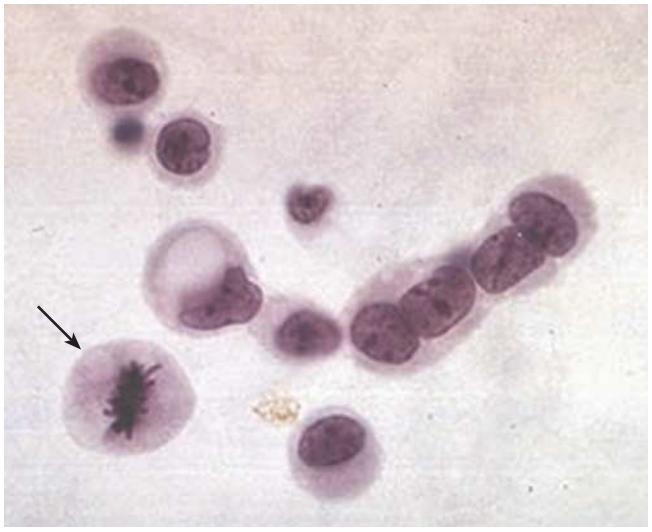


Figure 51.23 Aspect de lymphocytes malins dans le LCR. Noter la figure mitotique saillante (flèche) et les noyaux élargis.

Quels sont les facteurs qui provoquent la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse ?

Il est bien connu que certains facteurs physiques et chimiques, notamment l'irradiation, les goudrons de tabac et la saccharine, peuvent agir en tant que **carcinogènes**. Ils le font en provoquant des mutations, c'est-à-dire des modifications de l'ADN qui modifient l'expression de certains gènes impliqués dans la croissance cellulaire, la différenciation cellulaire ou l'apoptose. Des mutations dans deux classes principales de gènes semblent être impliquées dans le développement des cancers. Ce sont des proto-oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs.

Les **proto-oncogènes** se trouvent dans les cellules normales. Ils codent les protéines essentielles à la division, à la croissance et à l'adhésion cellulaires, et jouent un rôle dans le développement normal et l'entretien des tissus. Nombre de ces proto-oncogènes sont actifs au cours du développement embryonnaire mais sont ensuite désactivés dans les cellules adultes différenciées. Cependant, si les proto-oncogènes subissaient une mutation (sous l'effet néfaste des substances cancérigènes) et étaient de nouveau activés, ils deviendraient des oncogènes (gènes cancérigènes) dont l'activité stimulerait la division cellulaire mais inhiberait la différenciation et l'apoptose. Les cellules sont ainsi autorisées à devenir envahissantes et à métastaser. Plus de 100 oncogènes ont maintenant été identifiés et peuvent être détectés dans certaines tumeurs à propagation rapide. Les exemples d'oncogènes comprennent v-sis, la forme mutée du proto-oncogène c-sis qui code le facteur de croissance dérivé des plaquettes, et v-eRbB, la forme mutée du proto-oncogène c-eRbB qui code le récepteur du facteur de croissance épidermique.

Les **gènes suppresseurs de tumeur** (également appelé anti-oncogènes) « surveillent » de manière efficace les processus qui contrôlent le nombre de cellules et garantissent que les nouvelles cellules reçoivent un ADN répliqué avec précision. De nombreux produits géniques suppresseurs de tumeurs agissent comme des « signaux d'arrêt » de la croissance incontrôlée et peuvent donc arrêter le cycle cellulaire, favoriser la différenciation ou déclencher l'apoptose. D'autres peuvent protéger les cellules contre le cancer en influant sur les processus qui inactivent les agents cancérigènes, aident à réparer l'ADN ou renforcent la capacité du système immunitaire de détruire les cellules cancéreuses. Le gène du rétinoblastome (*Rb*) et le gène *p53* sont deux exemples importants de gènes suppresseurs de tumeurs. Le produit protéique du gène du rétinoblastome (pRb) contrôle le cycle cellulaire en inhibant la progression de la cellule de la phase G_1 à la phase S (voir chapitre 4). Cela encourage également les cellules à se différencier. Si cette protéine manque, il en résulte une division incontrôlée de cellules en grande partie indifférenciées. Le gène *p53* est situé sur le chromosome 17 et fait l'objet d'une investigation intense. Il est activé par des lésions de l'ADN, des signaux de croissance anormaux ou un stress cellulaire (tel que l'hypoxie). Il arrête le cycle cellulaire, encourage la réparation de l'ADN, inhibe l'angiogenèse et stimule l'apoptose. Son activité arrête la formation de tumeurs et a conduit à l'utilisation du terme « gardien du génome ». On pense que *p53* muté joue un rôle clé dans le développement pathologique du cancer, car il ne peut pas se lier efficacement à l'ADN et sa capacité d'agir en tant que signal d'arrêt pour la division cellulaire est donc perdue. Des mutations de *p53* sont présentes dans la plupart des types de tumeurs. Une maladie rare appelée syndrome de Li-Fraumeni est associée à la transmission d'une seule copie fonctionnelle du gène *p53*. Les personnes atteintes de cette maladie sont prédisposées au cancer et développent souvent plusieurs tumeurs au début de l'âge adulte.

Résumé

Dans des conditions normales, les cellules différenciées ajustent leur taux de prolifération aux besoins du corps en réponse à divers signaux. Dans le cas contraire, il se forme une tumeur bénigne ou maligne. Les cellules malignes sont peu différenciées, ont une capacité de reproduction illimitée, ne présentent pas d'inhibition de contact et peuvent métastaser. Une cellule peut être transformée en cellule cancéreuse lorsque son ADN subit une mutation et quand l'expression de certains gènes est modifiée.

Liste des termes et concepts clés

Physiologie de l'os et de la croissance osseuse

- La croissance fœtale est maximale entre les semaines 16 et 20 de gestation.
- Avant 16 semaines, la différenciation et la spécialisation des cellules ont lieu dans les tissus et les organes.
- La vitesse de croissance diminue progressivement jusqu'à la puberté, où se produit une poussée de croissance. La taille adulte est atteinte à la fin de la puberté.
- Au cours de la vie fœtale, les os plats et irréguliers du squelette sont formés par une ossification intramembraneuse.
- Les os longs et courts du squelette constituent des « modèles » de cartilage qui s'ossifient par la suite par le processus d'ossification endochondrale.
- La croissance des os longs pendant l'enfance et l'adolescence se produit par la prolifération et l'hypertrophie des cellules cartilagineuses au niveau des plaques de croissance des os longs.
- Après la puberté, la plaque de croissance s'amincit et est remplacée par de l'os. La diaphyse et les épiphyses fusionnent, arrêtant ainsi la croissance en longueur.
- L'os est constitué d'ostéoïde, une matrice organique renforcée par le dépôt de cristaux complexes de calcium et de phosphate (hydroxyapatite).
- Il existe trois types de cellules osseuses : les ostéoblastes, qui sécrètent la matrice organique ; les ostéocytes (cellules osseuses matures) ; et les ostéoclastes, responsables de la résorption du vieil os pendant la croissance et le remodelage du squelette.
- Environ 5 à 7 % de la masse osseuse totale est recyclée chaque semaine à l'âge adulte, en fonction de la réponse du squelette aux contraintes changeantes qui lui sont imposées.

Rôle des hormones dans la croissance

- L'hormone de croissance (GH), un peptide hypophysaire antérieur, est essentielle à une croissance normale dès l'âge de 3 ans environ jusqu'à la puberté.
- La GH est sous contrôle hypothalamique et présente une libération pulsatile. De plus, sa sécrétion est stimulée par l'exercice, le stress et le jeûne. Elle est également augmentée pendant le sommeil profond.
- La GH stimule directement la formation de cartilage par les chondrocytes et augmente le taux d'absorption et d'incorporation d'acides aminés dans les protéines.
- La GH exerce un certain nombre d'effets indirects par le biais des IGF (facteurs de croissance analogues à l'insuline).
- Les IGF stimulent l'expansion clonale des chondrocytes et la formation de la matrice osseuse organique.
- Une carence en GH pendant l'enfance entraîne un nanisme hypophysaire. Le gigantisme hypophysaire résulte d'une hypersécrétion de GH avant l'âge de la puberté.
- L'hypersécrétion de GH à l'âge adulte entraîne une acromégalie, caractérisée par des troubles métaboliques, un épaississement des os et une prolifération excessive des tissus mous.
- La thyroxine est nécessaire à la croissance dès le début de la période fœtale et joue un rôle important dans la maturation du système nerveux central.
- Le calcitriol (un métabolite actif de la vitamine D) stimule l'absorption de calcium par l'intestin et semble être essentiel pour la croissance normale, la calcification et le remodelage du squelette.
- L'hormone parathyroïdienne stimule l'activité des ostéoblastes et joue un rôle important dans la croissance osseuse normale.
- L'action coopérative des stéroïdes gonadiques et de la GH hypophysaire contribue à la poussée de croissance de la puberté.

Maladies du squelette

- Celles-ci comprennent les anomalies génétiques, les perturbations nutritionnelles et endocriniennes, les maladies osseuses métaboliques et les tumeurs.
- L'ostéoporose est le trouble du métabolisme osseux le plus courant. Il affecte principalement les femmes ménopausées et se caractérise par une perte progressive de la densité osseuse.

Croissance cellulaire et tissulaire

- La croissance se produit au niveau des cellules individuelles, des tissus et du corps entier.
- Les tissus sont soit non régénérateurs (tels que les nerfs), soit régénérateurs. Les tissus régénérateurs incluent ceux qui sont dans un état de renouvellement continu (peau, cellules sanguines, etc.) et ceux, tels que le foie, qui peuvent se régénérer en réponse à une perte ou à des dommages tissulaires.
- Dans les tissus non régénérateurs, la division cellulaire s'arrête lorsque le tissu a atteint une taille appropriée.
- Dans les tissus régénérateurs, l'équilibre entre la réplication cellulaire par la mitose et la mort cellulaire programmée (apoptose) maintient l'homéostasie tissulaire.

Développement pathologique du cancer

- Si les cellules différenciées ne répondent pas aux signaux normaux qui contrôlent la division, un néoplasme se développe.
- Les néoplasmes peuvent être bénins ou malins.
- Les cellules malignes sont peu différenciées, ont une capacité de reproduction illimitée et métastasent facilement.
- Une cellule peut être transformée en cellule cancéreuse lorsque son ADN subit une mutation et que l'expression de certains gènes (gènes proto-oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs) est altérée.
- Les formes mutées de proto-oncogènes (oncogènes) déclenchent une division cellulaire incontrôlée et une perte de différenciation.
- Les produits géniques suppresseurs de tumeurs agissent comme des « signaux d'arrêt » pour une croissance incontrôlée.
- Deux gènes importants suppresseurs de tumeurs sont le gène du rétinoblastome (*Rb*) et le gène *p53*. La mutation de ces gènes entraîne une division incontrôlée de cellules largement indifférenciées.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Lectures recommandées

puberté, Croissance et, 2008. Évolutions séculaires, facteurs environnementaux et génétiques. Ouvrage collectif. INSERM.
De Vernejoul, M.-C., Marie, P., 2008. Traité des maladies métaboliques osseuses de l'adulte. Médecine Sciences Publications, Paris.
Ghiringhelli, F., Vivier, E. (Eds.), 2018. La nouvelle immunothérapie des cancers. John Libbey, Eurotext, Montrouge.
Kordon, C., 2006. L'hormone de croissance. Polytechnica, Paris.
Robert, J., 2017. Bases biologiques de la cancérologie. Signalisation cellulaire et cancer, 2e éd. Médecine Sciences Publications, Paris.
Tanner, J.M., 1989. Foetus into man, 2nd edn. Castlemead, Hertford.

Articles de revue

Almeida, M., Laurent, M.R., et al., 2017. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. Physiological Review **97**, 135–187.
Eriksen, E.F., 2010. Cellular mechanisms of bone remodeling. Review of Endocrine and Metabolic Disorders **11**, 219–227.
Hill, P.A., 1998. Bone remodelling. British Journal of Orthodontics **25**, 101–107.
Kogianni, G., Noble, B.S., 2007. The biology of osteocytes. Current Osteoporosis Reports **5**, 81–86.

Pour vérifier que vous avez maîtrisé les concepts clés présentés dans ce chapitre, répondez aux questions d'auto-évaluation en ligne à l'adresse www.em-consulte.com/e-complement/475819.

Annexe 1 Glossaire des abréviations et termes courants

A

absorption L'absorption d'eau ou de solutés d'un compartiment à un autre, par exemple l'absorption d'eau et de solutés du filtrat glomérulaire par les cellules tubulaires du rein. L'absorption des produits de digestion par le tractus gastro-intestinal.

accident cérébrovasculaire Terme alternatif pour accident vasculaire cérébral (AVC).

accident vasculaire cérébral (AVC) Défaillance locale de la circulation cérébrale qui provoque la mort de nombreux neurones et entraîne une défaillance de certaines fonctions cérébrales. L'accident vasculaire cérébral peut refléter un défaut d'approvisionnement sanguin causé par le blocage d'une artère (accident vasculaire cérébral ischémique) ou par un saignement causé par la rupture d'un vaisseau sanguin cérébral (accident vasculaire cérébral hémorragique).

acclimatation Processus d'adaptation à un nouvel environnement, par exemple l'augmentation du nombre de globules rouges après le passage du niveau de la mer à une altitude élevée.

accommodation Processus physiologique qui permet à l'œil de se concentrer sur des objets situés à différentes distances.

accoutumance Déclin d'une réponse innée à un stimulus ; l'accoutumance se produit lorsque le stimulus est répété mais n'a pas de signification particulière.

acétyl coenzyme **A** Molécule hydrosoluble qui participe au transfert des groupes acétyl (CH_3CO^-) d'une molécule à une autre. L'acétyl-CoA est produit lors de la dégradation glycolytique du glucose et de l'oxydation des acides gras avant leur métabolisation via le cycle de l'acide citrique. Il participe également à diverses voies de biosynthèse.

acétylcholine (ACh) Petite molécule qui agit comme neurotransmetteur au niveau des synapses des systèmes nerveux autonome et central et à la jonction neuromusculaire. Ces synapses sont appelées synapses cholinergiques.

achromatopsie Incapacité de distinguer les couleurs, causée par des lésions des zones d'association visuelle du cerveau (zones concernées par l'interprétation des informations fournies par les yeux).

acide Substance qui libère des protons quand elle est dissoute dans l'eau. Des exemples sont l'acide acétique et l'acide chlorhydrique.

acide aminé Petite molécule organique possédant à la fois un groupe amine et un groupe carboxyle. Les protéines sont assemblées à partir de 20 acides aminés alpha – ceux dans lesquels les groupes amines et carboxyles sont liés au même atome de carbone.

acide arachidonique Acide gras insaturé présent dans les membranes cellulaires. Il possède quatre doubles liaisons dans une chaîne non ramifiée de 20 carbones. Le précurseur des prostaglandines.

acide faible Les acides sont des donneurs de protons en solution aqueuse et un acide faible est un acide qui ne s'ionise pas complètement lorsqu'il est dissous dans l'eau. L'acide acétique, par exemple, réagit avec l'eau pour produire des ions hydrogène et des ions acétate, mais certaines molécules d'acide acétique non dissociées restent également présentes.

acide nucléique Les principaux acides nucléiques sont l'ADN et l'ARN, qui consistent en de longues chaînes de nucléotides. L'ADN est constitué de deux chaînes complémentaires disposées en hélice, tandis que les différentes formes d'ARN ont une seule chaîne.

acide volatil Terme utilisé dans l'équilibre acidobasique pour le dioxyde de carbone qui est excrété par les poumons et non par les reins.

acidémie Littéralement, « acide dans le sang ». Une affection dans laquelle il y a une quantité d'ions hydrogène par unité de volume de sang supérieure à la normale (c'est-à-dire supérieure à 45×10^{-9} moles par litre) ou un pH inférieur à 7,35. Voir aussi pH.

acides aminés essentiels Les acides aminés, au nombre de dix, qui ne peuvent pas être synthétisés par le corps. Ce sont l'arginine, l'histidine, l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la thréonine, le tryptophane et la valine.

acides carboxyliques Terme alternatif pour acides gras.

acides gras Également appelés acides carboxyliques, les acides gras ont une formule moléculaire générale $CH_3 (CH_2)$ nCOOH. Leurs esters de glycérol sont les principaux constituants des graisses et des huiles.

acides gras essentiels Acides gras poly-insaturés nécessaires à la santé mais non synthétisables par l'organisme. Ce sont l'acide linoléique et l'acide linolénique.

acides non volatils Acides dérivés du métabolisme des acides aminés soufrés qui ne peuvent pas être excrétés par les poumons mais qui doivent être excrétés dans l'urine. Les acides non volatils sont également produits dans les cas de diabète grave et non contrôlé en raison du métabolisme incomplet des glucides et des lipides.

acidocétose pH sanguin diminué du fait d'une concentration excessive de corps cétoniques : une complication dangereuse du diabète sucré de type 1 qui nécessite un traitement urgent.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

acidose Tout processus entraînant une concentration sanguine en ions hydrogène supérieure à la normale. Cela peut être dû à une accumulation de dioxyde de carbone dans le corps (acidose respiratoire) ou à une augmentation des quantités d'acide non volatil (acidose métabolique).

acidose métabolique Voir Acidose.

acidose respiratoire Voir Acidose.

acinus Groupe de cellules situé à l'extrémité des canaux d'une glande exocrine. C'est à cet endroit que la sécrétion primaire de la glande est produite, par exemple dans les glandes salivaires et le pancréas.

acouphènes Un son incessant qui trouve son origine dans le système auditif lui-même. Parfois décrit comme « bourdonnement d'oreille », bien que son caractère varie d'un sujet à l'autre.

acromégalie Trouble endocrinien caractérisé par un épaississement excessif des os des mains, des pieds et de la mâchoire. Elle est causée par une sécrétion excessive d'hormone de croissance.

acrosome, vésicule acrosomiale Vésicule située à la tête d'un spermatozoïde mature contenant des enzymes hydrolytiques qui lui permet de digérer le revêtement protecteur autour d'un ovocyte (ovule) en prélude à la fécondation.

ACTH *adrenocorticotrophic hormone* ou hormone corticotrope (corticotrophine).

actine Protéine largement distribuée qui polymérise pour faire partie du cytosquelette de la plupart des cellules. Elle joue également un rôle important dans la motilité cellulaire et la contraction musculaire. La forme monomère est appelée actine G (globulaire) et la forme polymérique actine F (filamenteuse).

action dynamique spécifique ou effet thermique des aliments Augmentation du métabolisme consécutive à la consommation d'aliments, en particulier d'aliments contenant une quantité relativement importante de protéines. Elle correspond à la chaleur produite lors des réactions métaboliques.

acuité visuelle Capacité de voir les détails d'un objet. Elle est mesurée par l'angle sous-tendu par deux points que l'on peut facilement distinguer en tant qu'entités séparées.

adaptation Changement de sensibilité d'un récepteur sensoriel en réponse à un stimulus régulier. En général, les récepteurs répondent plus fortement aux changements de l'environnement qu'à une stimulation constante. Subdivisés en récepteurs à adaptation rapide tels que les barorécepteurs du sinus carotidien et des récepteurs à adaptation lente tels que les fuseaux musculaires.

adaptation à l'obscurité Processus par lequel la sensibilité de l'œil augmente lorsque vous passez d'un environnement bien éclairé à un environnement sombre. C'est principalement un processus qui se produit dans les photorécepteurs.

adaptation à la lumière Processus par lequel la sensibilité de la rétine s'ajuste à une lumière vive.

adaptation d'impédance Processus par lequel les osselets de l'oreille moyenne transfèrent les vibrations du son transmises par l'air au liquide de l'oreille interne. L'adéquation de la faible impédance acoustique de l'air à la haute impédance de la rampe cochléaire est obtenue en grande partie parce que la pression accumulée par la grande surface de la membrane tympanique est transférée à la petite surface de la semelle des étriers, ce qui permet une augmentation nette de la pression d'un facteur 17.

adénohypophyse Terme alternatif pour hypophyse antérieure.

ADH *Antidiuretic hormone* ou hormone antidiurétique.

admission veineuse Mélange de sang veineux avec du sang oxygéné.

ADN Acide désoxyribonucléique. Polynucléotide dans lequel deux chaînes de désoxyribonucléotide sont liées dans un arrangement hélicoïdal par des liaisons hydrogène dans lesquelles des bases adénine sont appariées avec des bases thymine, tandis que les bases guanine sont liées à des bases cytosine. L'ADN est le constituant d'acides nucléiques des chromosomes et sert de réserve d'informations génétiques.

ADP Adénosine diphosphate.

adrénaline Catécholamine sécrétée par la médullosurrénale. En Amérique du Nord, elle est plus communément appelée épinéphrine.

adrénarche L'augmentation de la sécrétion d'hormones mâles (androgènes) par le cortex surrénalien des femmes qui se produit avant le début de la menstruation.

afférences vagales Fibres nerveuses sensorielles du nerf vague ; voir Afférences viscérales.

afférences viscérales Fibres nerveuses afférentes qui fournissent les informations des récepteurs sensoriels dans les organes internes, les membranes qui les recouvrent ou leurs attaches à la paroi du corps. Elles jouent un rôle important dans le contrôle physiologique des organes viscéraux.

afférent Allant vers une structure, comme dans les artérioles afférentes des glomérules rénaux ou les nerfs périphériques afférents (voir Efférent).

agglutination Agrégation des globules rouges après une transfusion de sang incompatible.

agnosie Incapacité de reconnaître des objets, causée par des lésions des lobes pariétaux du cortex cérébral.

agoniste En physiologie et en pharmacologie, il s'agit d'une substance qui déclenche une réponse physiologique lorsqu'elle se lie au récepteur approprié (voir Ligand). En anatomie, il s'agit d'un muscle dont la contraction agit pour déplacer une partie du corps.

agranulocytes Globules blancs (leucocytes) dont le cytoplasme n'a pas de granules saillants. Le groupe comprend les lymphocytes et les monocytes, qui ont des noyaux arrondis ou indentés (voir Granulocytes).

AJR Apports journaliers recommandés (de denrées alimentaires).

alcalémie Littéralement « alcalins dans le sang ». pH sanguin supérieur à la normale (c'est-à-dire que la concentration en ions hydrogène est inférieure à la normale). Un pH supérieur à 7,45, équivalent à une concentration plasmatique en ions hydrogène inférieure à 35×10^{-9} moles par litre), constitue une alcalémie.

alcalose Tout processus entraînant une concentration sanguine en ions hydrogène inférieure à la normale. Elle peut être causée par l'élimination excessive de dioxyde de carbone de l'organisme (alcalose respiratoire) ou par un déficit en acide non volatil (alcalose métabolique).

alcalose métabolique Voir Alcalose.

alcalose respiratoire Voir Alcalose.

aldostérone Hormone stéroïde sécrétée par le cortex surrénalien pour réguler la composition ionique du sang. C'est le principal minéralocorticoïde.

alexie Trouble de la lecture causé par une interruption des voies reliant les zones d'associations visuelles au gyrus angulaire du lobe temporal.

algogènes Substances qui provoquent une sensation de douleur lorsqu'elles sont appliquées sur les terminaisons nerveuses sensorielles. Des exemples sont la bradykinine et la sérotonine (5-HT).

allèle Une ou plusieurs variantes d'un gène qui ont la même position relative sur des chromosomes homologues chez des personnes différentes. Les allèles sont responsables des caractéristiques particulières d'un individu, telles que la couleur des yeux. Lorsque les allèles de chacun des chromosomes homologues d'une paire sont identiques, on dit qu'ils sont homozygotes ; quand ils sont différents, on dit qu'ils sont hétérozygotes.

allergène Toute molécule capable de provoquer une réaction immunitaire.

alvéoles Petits compartiments à paroi mince contenant de l'air et qui sont le principal site d'échange gazeux dans les poumons. Le terme est également utilisé pour désigner des groupes de cellules aux extrémités des canaux d'une glande, par exemple les alvéoles de la glande mammaire.

aménorrhée Absence de règles.

AMH Hormone anti-müllerienne.

ammoniogenèse Formation d'ammoniac par élimination des groupes amines de la glutamine. Cela se produit dans le tubule proximal et permet l'excrétion des ions hydrogène en excès.

amnésie Perte de mémoire. L'amnésie antérograde est une perte de mémoire pour les événements survenus après un traumatisme crânien. L'amnésie rétrograde est une perte de mémoire d'événements survenus avant une telle lésion.

AMP Adénosine monophosphate.

AMP cyclique Nucléotide utilisé comme molécule de signalisation intracellulaire. Il est formé à partir d'ATP en réponse à l'activation d'un récepteur couplé à la protéine G. Il active la protéine kinase A.

amphipathique, amphiphile Description d'une molécule comportant une partie polaire (soluble dans l'eau – hydrophile) et une partie non polaire (insoluble dans l'eau – hydrophobe).

amyélinique Terme utilisé pour décrire les fibres nerveuses dépourvues de gaine de myéline. Celles-ci sont généralement classées dans la catégorie des fibres C, qui conduisent les impulsions nerveuses relativement lentement.

amylase Enzyme qui hydrolyse le glycogène et les amidons pour former des sucres simples tels que le glucose.

anabolisme Métabolisme anabolique. Processus métaboliques au cours desquels de grandes molécules sont synthétisées à partir de molécules plus petites ; par exemple la synthèse de protéines à partir d'acides aminés (voir Catabolisme).

analgésique Substance qui réduit la sensibilité à la douleur.

analyse d'urine L'examen d'un échantillon d'urine au moyen d'analyses chimiques et l'examen microscopique du sédiment obtenu par centrifugation.

anaphase Stade de la mitose au cours duquel les deux ensembles de chromosomes se séparent.

anaphylaxie Réaction inflammatoire généralisée à un antigène. Si elle est grave, elle provoque un collapsus circulatoire appelé choc anaphylactique.

anastomose Connexion entre deux structures tubulaires telles que deux vaisseaux sanguins.

anastomose artérioveineuse Connexion directe permettant le passage du sang d'une artère à une veine sans passer par les capillaires. Située dans certaines régions de la peau.

anatomie Description systématique des structures du corps. La micro-anatomie fine des tissus s'appelle l'histologie.

androgène Toute hormone stéroïdienne associée à la testostérone qui favorise le développement et le maintien des caractères sexuels masculins.

anémie Hémoglobine sanguine anormalement basse, souvent accompagnée d'une réduction du nombre ou de la taille des globules rouges. Elle peut avoir de nombreuses causes.

anémie pernicieuse Trouble caractérisé par la présence de globules rouges plus volumineux que la normale, mais présents en nombre considérablement réduit. Généralement causé par le manque de vitamine B_{12} ou de folates, qui sont tous deux nécessaires à la maturation normale du globule rouge. Aussi connu sous le nom d'anémie macrocytaire.

anencéphalie Absence d'hémisphères cérébraux complètement formés résultant d'un défaut de développement.

angine de poitrine Douleur intense dans la région de la poitrine et de l'épaule gauche, irradiant souvent à l'intérieur du bras gauche. Elle est causée par une réduction importante du flux sanguin dans la circulation coronaire (ischémie cardiaque).

angiotensinogène Protéine plasmatique qui peut être scindée pour former l'angiotensine I, précurseur de l'hormone angiotensine II.

anion Molécule ou ion qui porte une charge négative (voir Cation).

anorexie Perte de l'appétit normal.

anorexie mentale Trouble psychiatrique grave dans lequel l'appétit est perdu.

anoxie L'absence d'oxygène (voir Hypoxie).

ANP Peptide atrial natriurétique. Une hormone qui favorise l'excrétion de sodium, sécrétée par les myocytes atriaux en réponse à l'expansion du volume circulant.

antagoniste Substance qui inhibe l'action physiologique d'une autre. En anatomie, un muscle qui agit en opposition à un autre.

anticoagulants Substances qui empêchent la coagulation du sang.

anticodon Séquence de trois nucléotides dans une molécule d'ARN de transfert qui est complémentaire d'un codon de trois nucléotides dans une molécule d'ARN messager.

anticorps Protéines connues sous le nom d'immunoglobulines qui sont sécrétées par les cellules B du système immunitaire en réponse à un micro-organisme envahisseur ou à une molécule étrangère.

antigène Molécule capable de déclencher une réponse immunitaire.

antiport Protéine de transport qui échange un ion ou une molécule d'un côté de la membrane plasmique contre un ion ou une molécule de l'autre côté.

antipyrétique Substance qui agit pour réduire l'augmentation de température résultant d'une fièvre.

aphasie Défaut de la capacité de parler normalement. L'aphasie de Broca est caractérisée par un discours produit avec un effort considérable. Elle est généralement causée par des lésions du lobe frontal gauche. L'aphasie de Wernicke indique une altération de la capacité de parler intelligemment, généralement causée par des lésions du lobe temporal gauche.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

apnée Interruption de la respiration normale.

apnée volontaire Acte de retenir son souffle.

apoprotéine Protéine qui doit être associée à une autre molécule ou à un groupe prosthétique pour remplir sa fonction.

apoptose Mort cellulaire programmée dans laquelle les composants de la cellule sont dégradés sans causer de dommages aux cellules voisines. L'apoptose joue un rôle essentiel dans le développement et dans l'élimination des cellules lésées ou infectées.

appareil juxtaglomérulaire Unité fonctionnelle située à côté d'un glomérule rénal qui contrôle la sécrétion de rénine. Il se compose de cellules juxtaglomérulaires dans la paroi de l'artériole afférente, des cellules de la macula densa du tubule distal et de cellules mésangiales associées.

appétit Désir instinctif de consommer de la nourriture ; une envie (voir Faim).

apprentissage Acquisition de connaissances ou de compétences par le biais d'étude ou d'expérience. Également un changement de comportement durable né de l'expérience.

apraxie Perte de la capacité d'effectuer des mouvements précis, même en l'absence de paralysie ou de perte de sensation. Généralement causée par des lésions dans les lobes pariétaux du cortex cérébral.

aquaporines Protéines membranaires intégrales qui permettent le mouvement de l'eau d'un côté d'une membrane cellulaire à l'autre.

aréflexie Perte d'activité réflexe, généralement due à une lésion de la moelle épinière.

aréole La région pigmentée entourant le mamelon du sein.

ARN Acide ribonucléique. Un polymère linéaire composé de quatre types de nucléotide : l'adénine, la cytosine, la guanine et l'uracile. Il existe trois formes distinctes : l'ARN messager (ARNm), l'ARN ribosomique (ARNr) et l'ARN de transfert (ARNt). Des brins individuels d'ARNm forment une copie d'un segment d'ADN (un gène) et migrent du noyau vers les ribosomes, où les protéines sont synthétisées à partir d'acides aminés liés à des molécules d'ARN de transfert spécifiques.

ARNm ARN messager. Voir ARN.

ARNr ARN ribosomique. Voir ARN.

ARNt ARN de transfert. Voir ARN.

Arrecteur du poil (muscle) Petit muscle en forme d'éventail, attaché à un follicule pileux, qui provoque l'érection des poils.

artère Vaisseau musculaire qui distribue le sang du cœur vers les tissus. Les artères sont les vaisseaux de distribution primaires et peuvent être subdivisées en artères élastiques, qui sont de gros vaisseaux aux parois extensibles, et artères musculaires, de diamètre plus petit et dont les parois contiennent une forte proportion de muscles lisses.

artériole Petit vaisseau sanguin musculaire reliant les artères aux réseaux capillaires. Les artérioles contrôlent le flux sanguin à travers chaque lit vasculaire et sont les principaux vaisseaux de résistance.

arythmie Tout battement irrégulier du cœur.

ascite Accumulation de liquide dans la cavité péritonéale entraînant un gonflement abdominal.

asphyxie Manque d'oxygène dans le sang en raison d'une restriction de la respiration. Si elle se prolonge, il en résulte une perte de conscience et, finalement, la mort.

astéréognosie Incapacité de reconnaître un objet au toucher.

astrocytes (astroglie) Cellules non neuronales présentes dans le cerveau et la moelle épinière. Ils ont de longs et minces prolongements émanant de leur corps cellulaire qui forment des attaches fermes avec de petits vaisseaux sanguins, en particulier les capillaires. On pense que ces attaches font partie de la barrière hémato-encéphalique.

asynergie Manque de coordination musculaire causé par des lésions des voies motrices.

athétose Mouvements lents et sinueux des extrémités, en particulier des doigts, des mains et des bras, causés par des lésions du cerveau, en particulier des noyaux gris centraux.

atomes Particules élémentaires qui constituent toute la matière. Chaque atome comprend un noyau dense de protons et de neutrons entouré d'un nuage d'électrons. Le noyau atomique de l'hydrogène est constitué d'un seul proton.

ATP Adénosine triphosphate, un nucléotide avec trois groupes phosphate. Le groupe phosphate terminal est utilisé pour transférer de l'énergie chimique dans les cellules.

ATPase Enzyme utilisant l'hydrolyse de l'ATP pour catalyser un processus cellulaire. Par exemple, la Na^+,K^+-ATPase (pompe à sodium) fournit l'énergie nécessaire au déplacement des ions sodium et potassium contre leurs gradients de concentration.

ATPS Condition associant une température et une pression ambiantes saturées de vapeur d'eau (en référence aux gaz respiratoires).

atrésie Incapacité d'une structure tubulaire de se développer normalement, entraînant l'absence d'une ouverture normale – comme dans l'atrésie biliaire, où le canal biliaire est obstrué ou absent. L'atrésie des follicules ovariens est le processus par lequel les follicules ovariens immatures dégénèrent au cours de la phase folliculaire du cycle menstruel.

atropine Alcaloïde qui bloque une classe de récepteurs de l'acétylcholine appelés récepteurs muscariniques.

audiogramme Représentation graphique du seuil d'audition pour les fréquences normalisées mesurées chez un individu particulier. Il est obtenu à l'aide d'un audiomètre clinique et représente l'intensité sonore minimale que l'individu est capable d'entendre à chaque fréquence comparée à la sensibilité moyenne des sujets normaux.

Auerbach (plexus d') Terme alternatif pour plexus myentérique.

auscultation Examen du corps réalisé en écoutant les sons émanant de ses structures internes, généralement à l'aide d'un stéthoscope. Particulièrement utile pour étudier le cœur et les poumons, également utilisé pour déterminer la pression artérielle – voir Korotkoff (bruits de).

autocrine Processus de signalisation chimique dans lequel le signal chimique agit sur la cellule qui l'a sécrété.

auto-immunité État pathologique dans lequel le système immunitaire ne reconnaît pas le tissu hôte et déclenche une réponse immunitaire contre lui. Le diabète sucré de type 1 est un exemple d'auto-immunité.

autorégulation Capacité d'un organe de réguler son propre apport sanguin.

autorythmicité Capacité d'une cellule d'initier son propre rythme, par exemple les cellules pacemaker cardiaques du nœud sino-atrial.

autosomes Chromosomes qui ne sont pas impliqués dans la détermination du sexe d'un individu. Le sexe d'un individu est déterminé par les chromosomes sexuels X et Y.

AV Atrioventriculaire.

Avogadro (nombre d') Le nombre d'atomes ou de molécules dans une mole d'une substance donnée : $6{,}022 \times 10^{23}$.

axone Prolongement fin qui relie le corps d'une cellule nerveuse à son site cible. Les axones conduisent des potentiels d'action, souvent sur de longues distances, vers leurs terminaisons, qui forment l'extrémité présynaptique d'une synapse.

axonème Le paquet de microtubules qui forment le noyau d'un cil ou d'un flagelle.

B

Babinski (signe de) Test clinique utilisé pour déterminer la localisation des lésions en cas de handicap moteur. Quand le signe de Babinski est positif, la réponse à la stimulation de la plante du pied provoque une extension du gros orteil et un écartement des autres orteils. Chez une personne normale, les orteils fléchissent vers le bas. Un test de Babinski positif est normal chez un bébé, mais chez un adulte, il indique des lésions du cortex moteur ou du faisceau corticospinal (lésion du motoneurone supérieur).

bactéricidines Facteurs inhibiteurs sécrétés par la population bactérienne résidente de la peau et des intestins pour lutter contre l'infection par des agents pathogènes envahisseurs.

barorécepteurs Récepteurs qui détectent la pression : les récepteurs dynamiques à haute pression des corpuscules carotidien et de la crosse aortique.

barotraumatisme Lésions des tissus causées par des modifications de la pression ambiante.

barrière hémato-encéphalique La barrière séparant le sang circulant du liquide extracellulaire du cerveau. Elle est formée par les cellules endothéliales des capillaires cérébraux, reliés par des jonctions serrées. De plus, les astrocytes envoient des prolongements qui entrent en contact avec les cellules endothéliales, contribuant ainsi à isoler l'espace interstitiel du cerveau contre les fluctuations des concentrations d'ions, d'hormones et de métabolites tissulaires de la circulation générale.

base Substance qui accepte les protons en solution aqueuse. Également une purine ou pyrimidine trouvée dans certaines coenzymes, ADN et ARN.

base faible Les bases sont des substances qui fixent les protons, et une base faible est une base qui n'est pas complètement protonée dans une solution aqueuse.

basophile Type de globule blanc qui se colore avec des colorants basiques tels que le bleu de méthylène. Les basophiles sont les moins communs des globules blancs. Lorsqu'ils sont stimulés, ils sécrètent de l'histamine, des prostaglandines et des cytokines.

bâtonnets L'une des deux classes de cellules photosensibles de la rétine de l'œil, l'autre classe étant les cônes.

battement ectopique Contraction du cœur provenant d'un site autre que le nœud sinusal.

béribéri Maladie causée par une carence en vitamine B_1 (thiamine). Marquée par des perturbations métaboliques généralisées et des troubles neurologiques.

besoins alimentaires La gamme complète de produits alimentaires nécessaires à une vie saine, notamment les glucides, les lipides et les protéines, ainsi que certains minéraux et vitamines.

bilan azoté Différence entre l'apport en azote et l'excrétion d'azote. Un solde positif indique que le régime alimentaire absorbe plus d'azote qu'il n'en excrète, tandis qu'un bilan négatif existe lorsque l'azote est plus excrété que consommé. Un bilan azoté positif est associé à la croissance des tissus. Voir aussi Catabolisme et Anabolisme.

bilan énergétique Différence entre la quantité d'énergie absorbée sous forme de nourriture et l'exécution d'un travail sous forme de génération de chaleur, d'activité musculaire, de sécrétion ou de croissance tissulaire. Un bilan énergétique positif se produit lorsque le corps constitue des réserves de glucides ou de graisses ou lorsqu'il se produit une croissance des tissus. L'équilibre négatif se produit lorsque l'apport alimentaire est insuffisant pour répondre aux exigences du métabolisme. Cela épuise les réserves de l'organisme et entraîne la chute de la masse tissulaire.

biochimie Science qui concerne les substances et les processus chimiques se produisant dans les organismes vivants. Aussi appelée chimie biologique.

biologie moléculaire Branche des sciences biologiques qui concerne les bases moléculaires des phénomènes biologiques, en particulier les bases moléculaires de la fonction des gènes.

biotransformation Altération chimique d'une substance, telle qu'un médicament, par une activité enzymatique dans l'organisme.

bivalent 1. Complexe de quatre chromosomes avec une paire de chromosomes homologues se liant à une paire identique. Cette combinaison apparaît au début de la méiose (stade appelé zygotène). 2. Avoir la capacité de former deux liaisons covalentes.

blastocyste Stade de développement embryonnaire précoce où la masse cellulaire de la morula est évidée de sorte que les cellules embryonnaires entourent un espace rempli de liquide.

bloc atrioventriculaire Défaut dans la conduction de l'activité électrique du cœur entre le nœud sinusal et les ventricules. Classé en fonction de la gravité du bloc en bloc du premier, deuxième ou troisième degré.

bloc de branche Ralentissement ou arrêt de la conduction du potentiel d'action cardiaque dans le faisceau de His.

Bohr (effet) Décalage vers la droite de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, provoqué par une augmentation de la pression partielle de dioxyde de carbone ou une baisse du pH du sang.

Bohr (équation de) Équation utilisée pour quantifier le rapport entre l'espace mort physiologique dans les voies aériennes et le volume courant total.

boulimie nerveuse Trouble émotionnel caractérisé par une image corporelle déformée et un désir obsessionnel de perdre du poids, dans lequel des épisodes de suralimentation extrême sont suivis de jeûne ou de vomissements ou de purges volontaires (voir Anorexie mentale).

Boyle (loi de) Principe physicochimique de base selon lequel la pression exercée par une quantité donnée de gaz est inversement proportionnelle à son volume.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

2,3-BPG 2,3-bisphosphoglycérate. Anciennement appelé 2,3-DPG (2,3-diphosphoglycérate). Il est produit lors de la glycolyse dans les globules rouges à partir de 1,3-BPG par une enzyme appelée BPG mutase, spécifique des globules rouges. Lorsque le 2,3-BPG est lié à l'hémoglobine, la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine se décale vers la droite (c'est-à-dire que l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est diminuée), ce qui facilite le relargage de l'oxygène dans les tissus.

bpm Battements par minute : unité de mesure de la fréquence cardiaque.

bradycardie Fréquence cardiaque anormalement lente ; une fréquence cardiaque inférieure à 60 battements par minute.

bradykinésie Extrême lenteur des mouvements et des réflexes : caractéristique de certaines maladies neurologiques telles que la maladie de Parkinson.

Brodmann (aires de) Différentes zones du cortex cérébral classées selon la disposition et la taille de leurs neurones. Ces zones, distinguées pour la première fois par le neuroanatomiste K. Brodmann en 1909, reflètent globalement différentes fonctions cérébrales.

bronches, bronchioles Principales voies aériennes. À partir de la trachée, il y a 11 générations (branches successives) de bronches. De la 12e génération aux canaux alvéolaires, les voies aériennes sont appelées bronchioles. Les parois des bronches sont soutenues par des anneaux ou des plaques de cartilage. Les bronchioles n'ont pas de cartilage dans leurs parois.

bronchodilatation Dilatation des voies aériennes bronchiques entraînant une diminution globale de la résistance des voies aériennes.

bronchospasme Contraction soudaine du muscle lisse des parois des bronchioles, entraînant des difficultés respiratoires.

BTPS *Body temperature and pressure saturated*. Conditions réunissant une température et une pression corporelle saturée (en vapeur d'eau).

bulbe rachidien Voir Moelle allongée.

C

C Contenu en gaz du sang (par exemple le contenu en dioxyde de carbone du sang veineux – C_vCO_2).

cadhérines Groupe de protéines important dans l'adhésion des cellules.

calcinose Trouble dans lequel des dépôts de calcium se forment dans les tissus mous tels que la peau.

calcitriol (1,25-dihydroxycholécalciférol) Hormone dérivée de la vitamine D_3 qui stimule l'absorption du calcium par l'intestin.

calorie Unité de chaleur. La quantité d'énergie nécessaire pour élever la température de 1 gramme d'eau de 1 °C. Lorsque vous orthographiez un C majuscule, il s'agit de l'énergie nécessaire pour élever de 1 °C la température d'un kilogramme d'eau, plus précisément appelée kilocalorie ou kcal. Les kilocalories sont généralement utilisées pour indiquer la valeur énergétique des aliments. Les calories et les kilocalories sont maintenant des unités obsolètes et les quantités d'énergie sont normalement exprimées en joules (J). Une calorie équivaut approximativement à 4,186 joules.

calorigenèse, hormones calorigènes La calorigenèse est une production de chaleur et les hormones calorigènes sont celles qui augmentent la production de chaleur corporelle.

canal alimentaire Terme alternatif pour le tractus gastro-intestinal.

canal artériel Connexion directe dans le cœur fœtal entre l'artère pulmonaire et l'aorte, permettant à une grande partie du sang provenant du ventricule droit de contourner les poumons.

canal ionique Protéine transmembranaire permettant à une ou plusieurs espèces d'ions de traverser la membrane plasmique. Certains canaux ioniques sont sélectifs pour un ion particulier, par exemple les canaux sodiques, les canaux potassiques et les canaux chlorures ; d'autres permettent le passage d'ions chargés de manière similaire, tels que les canaux nicotiniques de la jonction neuromusculaire, qui sont des canaux cationiques non sélectifs.

canal ionique lié à un ligand Canal ionique ouvert à la suite de la liaison avec un ligand.

canal ionique voltage-dépendant Un canal ionique ouvert ou fermé en réponse à une modification du potentiel transmembranaire.

canal veineux (ductus venosus) Shunt fœtal reliant la veine ombilicale à la veine cave inférieure, permettant à une fraction importante du sang oxygéné du placenta de contourner le foie immature.

canalopathies Maladies affectant la fonction d'un ou de plusieurs canaux ioniques.

canaux aqueux Terme équivalent à aquaporines.

cancer Voir Néoplasme.

cancérogène Substance ou agent capable de provoquer un cancer.

cancérogenèse Processus par lequel les cellules cancéreuses se développent à partir de cellules saines.

candela Intensité d'une source lumineuse produisant une lumière monofréquence à une fréquence de 540 térahertz (THz) avec une puissance de 1/683 watt par stéradian, ou 18,3988 milliwatts, sur une sphère complète centrée sur la source lumineuse. Cette fréquence correspond à une longueur d'onde d'environ 555 nanomètres (nm), ce qui correspond à la lumière verte. L'œil humain normal est le plus sensible à la lumière de cette longueur d'onde.

capacitation Processus se produisant normalement dans la trompe de Fallope au cours duquel le revêtement de glycoprotéine et les protéines du liquide séminal sont retirés de la tête du spermatozoïde. C'est l'avant-dernière étape de la maturation des spermatozoïdes chez les mammifères, qui permet à la réaction acrosomique de se produire. Les deux événements doivent rendre les spermatozoïdes compétents pour féconder un ovocyte.

capacité de fermeture Le volume auquel les voies aériennes commencent à se collaber lors d'une expiration forcée. Chez les jeunes adultes en bonne santé, elle représente environ 10 % de la capacité vitale.

capacité vitale Volume d'air expiré lors d'une expiration maximale après une inspiration maximale. Contrairement aux mesures de la capacité vitale forcée (VEMS, etc.), l'expiration n'est pas limitée dans le temps.

capillaire Le plus petit des vaisseaux sanguins, reliant les artérioles et les veinules. Les parois des capillaires permettent l'échange de diverses substances entre le sang et le liquide tissulaire.

capsule de Bowman La capsule à double paroi qui comprend l'amas de capillaires qui constituent un glomérule rénal. Aussi appelée capsule glomérulaire.

capsule glomérulaire Voir Capsule de Bowman.

caractères sexuels secondaires Changements observés à la puberté qui sont spécifiques à chaque sexe, tels que la distribution des tissus adipeux et le développement des seins chez les femmes ; la croissance d'une barbe, le changement de hauteur de la voix et le développement musculaire chez l'homme.

cardiodynamique Étude du contrôle du cœur par des facteurs intrinsèques et extrinsèques.

cartilage Tissu conjonctif souple qui tapisse les surfaces articulaires des articulations et forme le cadre élastique de l'oreille externe, du nez, du larynx et de la trachée. Chez les jeunes enfants, il constitue la majeure partie du squelette ; il se transforme progressivement en os au fur et à mesure de la croissance vers l'âge adulte.

cartilage hyalin Cartilage qui se trouve sur les surfaces articulaires, dans les parois des plus grandes voies respiratoires et dans le squelette immature. Il ne possède pas de vaisseaux sanguins et de nerfs et se compose de chondrocytes qui synthétisent une matrice d'acide hyaluronique, de collagène et d'autres protéines.

catabolisme (ou métabolisme catabolique) Processus biochimiques dans lesquels les grosses molécules sont dégradées en molécules plus petites, soit pour fournir de l'énergie, soit pour les modifier avant leur excrétion.

cation Ion ou molécule possédant une charge positive, telle que le sodium (Na^+) et l'ammonium ($NH4^+$).

cavéoles Fosses de la membrane plasmique inframicroscopiques que l'on trouve dans de nombreux types de cellules de mammifères. Elles jouent un rôle important dans diverses fonctions cellulaires, notamment l'endocytose.

CCK Cholécystokinines.

cellule L'unité fonctionnelle de base de l'organisme. Tous les tissus et organes sont constitués de cellules et de leurs produits. Chaque cellule est entourée d'une membrane plasmique, qui délimite un espace contenant un noyau, un cytoplasme et de petites structures appelées organites.

cellule dendritique Cellule présentatrice d'antigène du système immunitaire qui a des processus de ramification et est dérivée de la même lignée que les monocytes sanguins. Elles se trouvent dans la peau, les muqueuses et les tissus lymphoïdes et initient une réponse immunitaire primaire en activant les lymphocytes T auxiliaires.

cellule nerveuse Voir Neurone.

cellules B Lymphocytes sécrétant des immunoglobulines en réponse à une infection spécifique.

cellules chromaffines Cellules qui se colorent avec des sels chromiques ; le terme désigne généralement les cellules de la médullosurrénale contenant des catécholamines, qui sécrètent les hormones adrénaline et noradrénaline.

cellules épendymaires Cellules ciliées qui tapissent les espaces centraux du cerveau remplis de liquide (les ventricules cérébraux et l'aqueduc) et le canal central de la moelle épinière.

cellules gliales Principales cellules non neuronales du système nerveux. Quatre types morphologiques distincts sont reconnus : les astrocytes, les oligodendrocytes, les cellules microgliales et les cellules épendymaires.

cellules mémoire Lymphocytes qui ont été amorcés par une exposition préalable à un antigène. Elles résident dans les ganglions lymphatiques et sont capables de réagir rapidement à cet antigène lors de toute exposition ultérieure.

cellules mésangiales Cellules de la tige centrale du glomérule rénal.

cellules osseuses Terme collectif pour les ostéocytes, les ostéoblastes et les ostéoclastes de l'os.

cellules oxyntiques Terme alternatif pour cellules pariétales.

cellules pacemaker Cellules qui déterminent le rythme électrique du cœur et de certains muscles lisses.

cellules parafolliculaires Cellules sécrétoires de la glande thyroïde situées à l'extérieur des follicules. Elles sécrètent l'hormone calcitonine.

cellules pariétales Cellules épithéliales de l'estomac sécrétant de l'acide chlorhydrique (HCl) et un facteur intrinsèque. Aussi appelées cellules oxyntiques.

cellules progénitrices Cellules de la moelle osseuse capables de se diviser pour générer de nouvelles cellules sanguines, mais dont les cellules filles ont une trajectoire développementale prédéterminée et donnent lieu à une seule lignée cellulaire (par exemple des globules rouges).

cellules souches Cellules indifférenciées donnant lieu à des lignées cellulaires spécifiques telles que celles de la moelle osseuse qui génèrent les différents types de cellules sanguines.

cellules T Classe de lymphocytes impliqués dans l'immunité à médiation cellulaire. La classification comprend les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes T cytotoxiques.

cellules tueuses naturelles (cellules *natural killer* [NK]) Les cellules tueuses naturelles sont de gros lymphocytes granulaires qui ne nécessitent pas de sensibilisation préalable pour être activés (contrairement aux cellules T cytotoxiques). Leurs granules contiennent des protéases ainsi que des protéines pénétrantes dans la membrane, appelées perforines, qui lysent leurs cellules cibles. Elles jouent un rôle important dans la lutte contre les infections virales et l'élimination des cellules tumorales.

centriole Réseau cylindrique de microtubules situé au centre du centrosome d'une cellule.

centromère Le centromère est la région à laquelle les deux chromatides sœurs formant un chromosome sont reliées. C'est la région de fixation d'un chromosome à la fibre fusiforme lors de la division cellulaire.

centrosome Organite trouvé près du noyau d'une cellule. Il comprend deux centrioles perpendiculaires entre eux et entourés d'une masse de protéines responsables de l'ancrage des microtubules et du déclenchement de leur formation. Lors de la division cellulaire, le centrosome est dupliqué et des fibres fusiformes se développent à partir des centrosomes.

cervelet Petite structure très convolutée située au-dessus du tronc cérébral et au-dessous des lobes occipitaux des hémisphères cérébraux. Il joue un rôle important dans le contrôle moteur.

cétonurie Présence de corps cétoniques dans les urines. Bien que de faibles concentrations de cétones soient présentes dans le sang de personnes en bonne santé, ceux-ci ne se retrouvent normalement pas dans les urines.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

chaîne de transport d'électrons Terme collectif désignant un ensemble de molécules de transport situées dans la membrane interne des mitochondries qui transfèrent des électrons de l'hydrogène à l'oxygène. L'énergie électrochimique générée par ce transport d'électrons est ensuite utilisée pour former de l'ATP à partir d'ADP.

champ récepteur Terme général désignant la plage sensorielle sur laquelle un récepteur peut répondre. Pour le système somatosensoriel, il s'agit de la surface du corps sur laquelle un récepteur sensoriel est capable de détecter des stimuli. Dans la rétine, c'est la zone de l'espace visuel (le champ visuel) qui influe sur l'activité d'un photorécepteur ou d'un neurone. Dans le système auditif, il s'agit de la gamme de fréquences sonores auxquelles une cellule ciliée ou un neurone auditif peut répondre.

champ visuel Zone de l'espace qui peut être vue par un œil ou les deux yeux à tout moment.

changement conformationnel Changement dans la configuration d'une molécule, souvent d'une importance fonctionnelle, tel que le changement d'état d'un canal ionique d'ouvert à fermé ou inversement.

Charles (loi de) Cette loi stipule que le volume occupé par une quantité donnée de gaz est directement lié à la température absolue.

chémorécepteur Récepteur sensoriel qui répond à un changement chimique local, tel que les chémorécepteurs des corpuscules carotidiens.

Cheyne-Stokes (respiration de) Respiration cyclique dans laquelle les mouvements respiratoires s'arrêtent progressivement (apnée) avant de reprendre après 10 à 20 secondes. Chaque cycle se répète toutes les 1 à 3 minutes. La respiration de Cheyne-Stokes chez l'adulte se produit dans diverses pathologies et à haute altitude. Aussi appelée respiration périodique.

chimiokine Terme alternatif pour cytokine.

chimiotaxie Mouvement d'une cellule vers ou à partir de la source d'un produit chimique diffusible.

choc circulatoire Situation pathologique qui survient lorsque l'irrigation sanguine des tissus est insuffisante. S'il n'est pas traité rapidement, le choc circulatoire entraîne un cercle vicieux pouvant conduire à la mort.

choc spinal Perte de réflexes suite à une lésion traumatique de la moelle épinière.

cholagogue Substance provoquant la contraction de la vésicule biliaire, telle que la cholécystokinine.

cholécalciférol Vitamine D_3.

cholécystokinines Hormones peptidiques sécrétées et synthétisées par les cellules I de la muqueuse intestinale afin de favoriser la contraction de la vésicule biliaire et la sécrétion de suc pancréatique riche en enzymes.

cholérétique Toute substance qui augmente le débit de la bile hépatique.

cholestérol Stéroïde synthétisé par le corps et qui constitue un composant essentiel de la membrane plasmique des cellules. Il agit également en tant que précurseur des hormones stéroïdiennes, de la vitamine D_3 et des sels biliaires.

chondrocytes Les cellules qui sécrètent et entretiennent le cartilage.

chorée Dyskinésie (trouble neurologique) caractérisée par des mouvements saccadés involontaires affectant en particulier les épaules, les hanches et le visage.

chorion Membrane embryonnaire dérivée du tissu trophoblastique et du mésoderme extra-embryonnaire. Au fur et à mesure que le chorion se développe, il est envahi par les vaisseaux sanguins pour former le côté fœtal du placenta.

chromatide Un des deux chromosomes identiques liés par un centromère.

chromosome Structure formée par la condensation de l'ADN et des protéines associées au début de la division cellulaire.

chromosomes sexuels Les chromosomes qui déterminent le sexe d'un organisme. Ils sont appelés chromosomes X et Y. Un chromosome Y est nécessaire au développement des caractéristiques masculines. Dans le développement humain normal, les femmes ont deux chromosomes X tandis que les hommes ont un chromosome X et un Y.

chronotropisme, effet chronotrope Le chronotropisme est l'action qui affecte le rythme cardiaque. Les facteurs influençant la fréquence cardiaque ont un effet chronotrope.

chylomicrons Particules de lipoprotéines présentes dans le sang et la lymphe après un repas contenant des graisses. Ils sont formés par les cellules de la muqueuse intestinale pour transporter les lipides de l'intestin grêle vers les tissus corporels.

chyme Matériau semi-liquide produit par la sécrétion gastrique et l'activité mécanique au cours des premières étapes de la dégradation des aliments.

cils Extensions ressemblant à des cheveux courts de certaines cellules épithéliales que l'on trouve dans les voies respiratoires, de la trachée aux bronchioles terminales. Les cils sont également présents dans les cellules épithéliales des trompes de Fallope et à la surface libre des cellules épendymaires des ventricules cérébraux. Les cils ont un noyau caractéristique de microtubules appelé axonème qui est lié au cytosquelette via une structure appelée corps basal. Les cils battent avec des mouvements rythmiques qui produisent un mouvement ondulatoire sur la surface ciliée.

circulation cutanée L'apport sanguin à la peau.

circulation splanchnique Circulation sanguine du tractus gastro-intestinal comprenant les circulations alimentant l'estomac, le petit et le gros intestins, le pancréas, le foie et la rate. Les organes splanchniques sont alimentés en sang par les artères cœliaque, mésentérique supérieure et mésentérique inférieure.

clairance Le volume de plasma complètement épuré d'une substance donnée en 1 minute. Généralement utilisé en référence à la clairance rénale, mais également applicable à d'autres systèmes tels que les poumons. Les unités sont un volume par unité de temps.

clairance de l'inuline Le débit avec lequel l'inuline, un polysaccharide végétal, est éliminée de l'organisme. L'inuline n'est pas métabolisée par l'organisme mais elle est filtrée librement par les glomérules rénaux. Comme elle n'est ni absorbée ni sécrétée par les tubules rénaux, elle est utilisée pour déterminer le volume de plasma filtré chaque minute, soit le débit de filtration glomérulaire.

claudines Protéines membranaires situées aux jonctions serrées des épithéliums.

claustrum Le noyau le plus latéral des noyaux gris centraux. C'est une mince feuille de cellules située dans un plan sagittal entre le cortex insulaire et le putamen. Sa fonction est en grande partie inconnue.

climatère Terme alternatif pour ménopause.

CLIP *Corticotrophin-like peptide* ou peptide intermédiaire analogue à la corticotropine : peptide endogène dérivé de l'ACTH.

clone Population de cellules provenant d'une cellule ancestrale unique à la suite de divisions répétées.

CMH Complexe majeur d'histocompatibilité.

CMM Complexe moteur migrant.

CoA Coenzyme A.

cobalamine Nom collectif du groupe de substances contenant du cobalt, appelées vitamine B_{12}.

cochlée Partie de l'oreille interne située dans l'os temporal du crâne. Elle se compose de trois tubes remplis de liquide disposés en hélice de 2½ tours. La cochlée abrite l'organe de Corti, la structure qui convertit les ondes sonores en influx nerveux.

codon Séquence de trois nucléotides d'ADN ou d'ARN qui code un acide aminé spécifique dans une séquence peptidique.

coenzyme A Cofacteur important dans le transfert des groupes acétyle (CH_3CO^-) dans les réactions enzymatiques.

colostrum Liquide jaunâtre riche en protéines et en anticorps, sécrété par le sein pendant les premiers jours de lactation, avant le début de la sécrétion du véritable lait.

commande anticipatrice Méthode de régulation dans laquelle un changement dans une variable physiologique conduit à un ajustement du système à la nouvelle situation avant que le système ne réagisse au changement. En cela, elle se distingue d'un processus de rétroaction qui détecte un changement de la variable de sortie d'un système avant de procéder aux ajustements nécessaires. Voir aussi les rétroactions négatives et positives.

commissure Une région de fibres nerveuses passant d'un côté de la moelle épinière ou du cerveau à l'autre.

complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) Molécules de la surface cellulaire qui se lient à des fragments peptidiques dérivés d'agents pathogènes et les affichent à la surface cellulaire en vue de leur reconnaissance par les cellules T appropriées. Le complexe CMH est également appelé complexe HLA (antigène des leucocytes humains).

compliance (pulmonaire) Mesure de la facilité avec laquelle le thorax peut être distendu. Elle est mesurée lorsqu'il n'y a pas de mouvement d'air dans les, ou hors des poumons (compliance statique). Les unités sont exprimées en litres par unité de changement de pression avec des valeurs typiques de 1,0 $l.kPa^{-1}$. La compliance statique est déterminée par l'élasticité de la paroi thoracique et celle des poumons.

composé chimique Combinaison de deux ou plusieurs éléments chimiques maintenus ensemble par des liaisons chimiques.

conditionnement opérant Le lien entre un comportement spécifique et une récompense ou une punition. Après un certain nombre d'appariements, un individu en vient à associer le comportement au plaisir ou à la détresse provoqués par le stimulus renforçateur.

conduction (chaleur) Processus par lequel la chaleur est transférée d'un milieu à un autre par contact physique direct (voir Convection).

conduction saltatoire Mode de propagation des potentiels d'action le long des axones myélinisés, d'un nœud de Ranvier à l'autre, plutôt que sous la forme d'une onde continue de dépolarisation.

cônes Une des deux classes de cellules photosensibles de la rétine de l'œil, l'autre étant les bâtonnets. Chez la plupart des gens, il existe trois types de cônes qui détectent différentes longueurs d'onde de la lumière, ce qui permet une vision des couleurs complète. Les cônes sont actifs dans des conditions de lumière relativement brillantes, tandis que les bâtonnets fonctionnent mieux dans des conditions de faible luminosité. Aussi appelées cellules coniques ou cônes rétiniens.

conformation La forme tridimensionnelle d'une molécule, en particulier une molécule protéique ; une des configurations d'une molécule peut exister en équilibre avec des molécules de configuration différente.

conjugaison Terme chimique utilisé pour relier deux molécules, fréquemment observé dans les réactions de détoxification, qui inactive les poisons et les prépare à l'excrétion.

connexon Partie d'une jonction communicante (*gap*) ; les connexons de deux cellules adjacentes sont liés pour former un pore aqueux continu permettant aux matériaux solubles dans l'eau de diffuser entre les cellules adjacentes.

contraction isométrique Contraction d'un muscle dans lequel une tension est développée tandis que sa longueur est maintenue constante.

contraction isotonique Une contraction d'un muscle sous une charge constante telle que le muscle puisse se raccourcir lorsqu'il se contracte.

controlatéral Terme anatomique désignant des structures situées sur les côtés opposés de la ligne médiane du corps.

contrôle adaptatif Capacité d'un système de régulation d'évoluer en fonction des circonstances. Un exemple en est l'augmentation de la sécrétion d'hormone thyroïdienne en réponse au stress dû au froid.

convection Le principal moyen de transfert de chaleur dans les liquides et les gaz. Il s'agit du transfert de chaleur d'une source de chaleur vers des régions plus froides par le mouvement du liquide ou du gaz entraîné par les différences de densité.

convergence 1. Fusion d'informations dérivées de récepteurs sensoriels (voir Divergence). 2. Mouvement coordonné des deux yeux pour maintenir une seule image claire d'un objet qui se déplace vers la tête.

coronale (coupe) Terme anatomique pour un plan vertical qui divise le corps ou un organe en parties ventrale (avant) et dorsale (arrière). Aussi appelé une section frontale.

corps calleux Large bande de substance blanche reliant les deux hémisphères cérébraux.

corps caverneux, corps spongieux Colonnes de tissu érectile spongieux du pénis. Les deux corps caverneux forment le dos et les côtés du pénis, tandis que le corps spongieux est situé au milieu de la surface ventrale, près de l'urètre. Au fur et à mesure que les trois colonnes érectiles se remplissent de sang, le pénis grossit et est en érection.

corps cétoniques Acide acétoacétique et β-hydroxybutyrate synthétisés par les hépatocytes du foie à partir d'acides gras lors d'une restriction de consommation de glucides ou à jeun.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

corps polaire Petite cellule apparaissant lors des divisions méiotiques apparaissant lors du développement d'un ovocyte. Les corps polaires contiennent un noyau et une petite quantité de cytoplasme mais ne se développent pas davantage et ne subissent pas d'apoptose.

corps strié Partie importante des noyaux gris centraux du cerveau. Il comprend le noyau caudé qui est séparé du globus pallidus et du putamen (les noyaux lenticulaires ou lentiformes) par la capsule interne. Des filets de matière grise courent entre le putamen et le noyau caudé à travers la capsule interne, donnant ainsi l'apparence d'une masse rayée de matière blanche et grise.

corpuscules carotidiens Petits organes hautement vascularisés situés entre les artères carotides internes et externes juste au-dessus de la bifurcation carotidienne. Ils détectent les variations de pressions partielles d'oxygène et de dioxyde de carbone dans le sang artériel.

cortex cérébral Partie la plus externe des hémisphères cérébraux. Il est constitué de matière grise contenant des neurones et des cellules gliales.

cortex moteur Région du lobe frontal du cortex cérébral qui dirige l'activité motrice volontaire : le gyrus précentral.

cortex surrénalien La partie la plus externe de la glande surrénale qui est divisée en trois régions ; de l'extérieur à l'intérieur, il s'agit de la zone glomérulée, de la zone fasciculée et de la zone réticulée. Les trois régions sont impliquées dans la synthèse et la sécrétion d'hormones stéroïdiennes.

corticotropine Synonyme d'hormone corticotrope (ACTH).

cortisol Hormone stéroïdienne sécrétée par le cortex surrénalien. Le cortisol est essentiel à la vie et joue un rôle important dans la régulation du métabolisme des glucides (c'est un glucocorticoïde).

cotransmission Sécrétion de deux neurotransmetteurs différents par la même terminaison nerveuse.

cotransport, transport couplé Mouvement d'une molécule ou d'un ion à travers la membrane plasmique nécessitant le déplacement simultané ou séquentiel d'une autre molécule, dans le même sens (cotransport) ou dans le sens opposé (contre-transport).

coupe frontale Terme alternatif pour une coupe coronale.

couplage excitation-contraction Processus par lequel l'activité électrique d'un muscle déclenche une contraction.

créatine phosphate Petite molécule organique présente dans le muscle et qui agit comme un réservoir d'énergie métabolique facilement mobilisable, car son groupe phosphate est facilement transféré à l'ADP pour former de l'ATP.

crête Pli de la membrane interne de la mitochondrie.

crêtes ampullaires La partie sensorielle des canaux semi-circulaires de l'appareil vestibulaire.

crétinisme Développement cérébral anormal causé par un manque d'hormone thyroïdienne chez le jeune enfant.

Creutzfeldt-Jakob (maladie de) Maladie neurodégénérative causée par des prions (particules protéiques infectieuses).

CRF Capacité résiduelle fonctionnelle : volume d'air dans les poumons à la fin d'une expiration spontanée et calme. Aussi appelée volume pulmonaire en fin d'expiration.

CRH *corticotropin-releasing hormone* ou hormone de libération de la corticotropine (ou corticotrophine), ou corticolibérine.

crista dividens Structure dans le cœur du fœtus qui divise l'atrium droit de telle sorte que le sang oxygéné s'écoulant du placenta soit principalement dévié à travers le foramen ovale dans l'atrium gauche ; le lambeau de septum qui forme le bord supérieur du foramen ovale.

cristallin Corps transparent biconvexe situé derrière l'iris de l'œil, capable de changer de forme pour concentrer la lumière sur la rétine et former une image. Plus généralement, une lentille est un morceau de matériau transparent permettant de faire converger ou de diverger la lumière pour former une image optique. Voir aussi Accommodation.

cryptorchidie Échec de la descente d'un ou des deux testicules de la cavité abdominale au scrotum.

CV Capacité vitale.

CVF Capacité vitale forcée : le volume d'air maximal pouvant être rapidement expiré après une inspiration complète.

cyanose Décoloration bleue de la peau et des muqueuses provoquée par une mauvaise circulation ou une oxygénation insuffisante du sang. On la voit lorsque la concentration sanguine de désoxyhémoglobine dépasse 5 $g.dl^{-1}$.

cycle anovulatoire Cycle ovarien dans lequel aucun ovule n'est libéré pour la fécondation.

cycle cardiaque Série d'événements allant de l'initiation d'un battement du cœur à l'initiation du suivant, comprenant à la fois la systole et la diastole.

cycle cellulaire Séquence dans laquelle une cellule grandit puis se divise. Le cycle cellulaire est classiquement divisé en cinq phases : G0 (phase de latence) ; G1 (*gap* 1, phase de contrôle) ; S (phase de synthèse au cours de laquelle l'ADN est synthétisé et répliqué) ; G2 (*gap* 2, phase de réparation) ; et M (mitose) suivi d'une cytokinèse, processus de division proprement dit.

cycle de l'acide citrique Terme alternatif pour le cycle de l'acide tricarboxylique ou cycle de Krebs.

cycle de l'acide tricarboxylique (cycle TCA) Il s'agit d'un cycle de réactions chimiques permettant de générer de l'ATP par oxydation complète de l'acétate (sous forme d'acétyl-CoA) en dioxyde de carbone. Aussi appelé cycle de l'acide citrique ou cycle de Krebs.

cycle ovarien Les variations cycliques au cours desquelles un ovocyte se développe pour former un follicule mature qui se rompt ensuite pour libérer l'ovule, ce qui entraîne la formation d'un corps jaune.

cycle utérin Les modifications de l'endomètre de l'utérus observées au cours du cycle ovarien.

cytokine Polypeptide sécrété par les cellules du système immunitaire afin d'agir comme un signal local pour déclencher une réponse immunitaire. Les exemples sont les interleukines et les interférons. Parfois appelée chimiokine.

cytokinèse Dernière étape de la division cellulaire lorsque le cytoplasme est partagé entre les deux cellules filles.

cytoplasme Tout le contenu d'une cellule entourée par la membrane plasmique, à l'exception du noyau.

cytosol Contenu du cytoplasme sauf les organites liés à la membrane.

cytosquelette Filaments de protéines qui donnent à une cellule sa forme distinctive.

cytotrophoblaste Cellules qui, avec le syncytiotrophoblaste, recouvrent toute la surface des villosités placentaires et sont en contact direct avec le sang maternel de l'espace intervilleux.

D

DAG Diacylglycérol.

Dalton Nom alternatif pour une unité de masse atomique (abrégé en D ou Da). Utilisé principalement en biochimie en relation avec de grosses molécules telles que les protéines, où les kilodaltons (kDa) sont souvent utilisés.

Dalton (loi de) sur les pressions partielles Elle stipule que la pression totale exercée par un mélange de gaz est égale à la somme des pressions partielles de tous les gaz du mélange.

daltonisme Maladie affectant des personnes qui ont un défaut spécifique dans leur perception des couleurs. La plupart des gens (>90 %) sont des trichromates et peuvent associer une couleur donnée en mélangeant les proportions appropriées de lumière rouge, verte et bleue. Ceux qui peuvent associer n'importe quelle couleur avec seulement deux couleurs de lumière s'appellent dichromates et représentent environ 2,5 % de la population. Cependant, environ 6 % de la population associe des couleurs avec des proportions anormales des couleurs primaires ; ces sujets sont appelés trichromates anormaux.

Darcy (loi de) Elle stipule que la vitesse à laquelle un liquide traverse un milieu perméable est directement proportionnelle au gradient de pression entre les points d'entrée et de sortie. Appliqué à la circulation, cela implique que le débit sanguin à travers un lit capillaire dépendra de la différence entre la pression dans les artérioles et celle des veinules.

dB décibel.

DC Débit cardiaque.

débit cardiaque Le volume de sang pompé par le cœur en une minute. Il varie avec la taille et l'activité physique. Au repos, il est d'environ 4 à 7 $l.min^{-1}$ chez un adulte en bonne santé.

débit de filtration glomérulaire Le volume de plasma filtré en une minute par les glomérules des deux reins. Il est estimé par la mesure de la clairance de l'inuline ou de la créatinine et vaut environ respectivement 120 et 110 $ml.min^{-1}$ chez les jeunes hommes ou femmes en bonne santé.

décibels (dB) Un dixième d'une unité appelée Bel ; mesure relative de l'intensité de la pression acoustique. L'intensité sonore de référence est de 20 µPa, ce qui est proche du seuil d'audition humaine normale. L'échelle de décibels est logarithmique, de sorte que si la pression d'un son est 10 fois celle de la pression de référence, cela correspond à 20 dB. Une différence de pression acoustique de 1 000 fois correspond à 60 dB, etc.

déciduale Endomètre de l'utérus d'une femme enceinte. La réaction déciduale est le terme utilisé pour décrire les modifications cellulaires et vasculaires qui se produisent dans l'endomètre au moment de l'implantation.

défécation Acte d'éliminer les déchets solides par l'anus.

déglutition Acte d'avaler.

Déjerine-Roussy (syndrome de) Terme alternatif pour douleur thalamique.

dénaturation Modification de la structure tridimensionnelle d'une protéine native par des moyens chimiques ou physiques (par exemple exposition à une solution de sel fort ou à une température élevée). Cela implique la rupture des liaisons faibles, telles que les liaisons hydrogène, nécessaires au maintien de sa structure hautement ordonnée. La dénaturation perturbe le fonctionnement normal d'une protéine.

dendrites Prolongements fins et hautement ramifiés qui proviennent du corps cellulaire d'un neurone et reçoivent des contacts synaptiques d'autres neurones (voir Axone).

dépolarisation Diminution du potentiel transmembranaire d'une cellule.

dermatome Zone de la peau qui reçoit des informations sensorielles via une seule racine nerveuse spinale. C'est également le terme qui désigne la partie latérale d'un segment corporel embryonnaire.

désamination Élimination d'un groupe amine. Les enzymes qui remplissent cette fonction s'appellent des désaminases.

désintoxication Modification biochimique d'une molécule pour la rendre moins toxique ou plus facilement excrétée.

desmosomes Type de plaque de fixation entre les cellules épithéliales comprenant des protéines membranaires spécialisées qui relient les cytosquelettes des cellules voisines. Ils lient les cellules ensemble.

désoxyhémoglobine Hémoglobine sans oxygène lié.

desquamation Perte naturelle de cellules épithéliales mortes comme dans l'élimination de la couche la plus externe de l'épithélium, telle que l'épiderme de la peau.

deutéranope Personne ayant une mauvaise vision des couleurs («daltonisme») dans laquelle les nuances de vert et de rouge sont confondues. Ces personnes ont une insensibilité relative au vert.

DFG Débit de filtration glomérulaire.

diabète Trouble caractérisé par l'excrétion de grands volumes d'urine. Les deux formes les plus courantes sont le diabète insipide, qui est causé par le manque d'hormone antidiurétique (ADH) ou par son insensibilité, et par le diabète sucré, causé par une insuffisance en insuline (diabète de type 1) ou par un manque de sensibilité à l'insuline (diabète de type 2).

diacinèse Phase finale prophase I de la méiose. Elle se caractérise par la dissolution du nucléole et de la membrane nucléaire, la formation du fuseau et la répulsion des paires de chromosomes.

diapédèse Passage des globules blancs (leucocytes) à travers la paroi capillaire intacte dans les tissus. Elle fait partie de la surveillance immunologique normale et des réactions inflammatoires.

diaphragme Le muscle principal de la respiration ; le diaphragme et le tissu fibreux associé séparent le thorax de l'abdomen.

diaphyse Tige centrale d'un os long tel que le fémur.

diastole Stade de relaxation du muscle cardiaque au cours duquel les cavités se remplissent de sang (voir Systole).

dichromate Personne ne possédant qu'un type de pigment visuel sensible à la couleur, généralement le pigment rouge ou le pigment vert. Une personne daltonienne, généralement, mais pas exclusivement, est un homme.

différenciation Processus par lequel les cellules embryonnaires se modifient en formant les tissus et organes individuels du corps.

diffusion Mouvement passif d'une substance d'une zone de concentration relativement élevée vers une zone de concentration plus faible. La quantité de substance qui se déplace d'une région à

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

l'autre est exprimée par la loi de diffusion de Fick, qui stipule que la quantité de substance diffusée dépend de la surface à travers laquelle elle diffuse, du gradient de concentration et d'une constante appelée coefficient de diffusion. La diffusion dépend également de la température : plus la température est élevée, plus la diffusion est facilitée.

diffusion (capacité de) Volume d'un gaz transféré des alvéoles vers le sang capillaire par seconde pour une différence de pression de 1 kPa. Aussi appelé facteur de transfert.

diffusion (coefficient de) Masse de soluté ou de gaz diffusant par unité de temps entre les faces opposées d'une unité de cube d'un système lorsqu'il existe une différence de concentration d'une unité entre elles. Les unités SI d'un coefficient de diffusion sont donc $m^2.s^{-1}$. Outre la température et la pression, le coefficient de diffusion d'une substance dissoute dépend à la fois des propriétés du solvant et du soluté. Pour un gaz, cela dépend de la taille de la molécule.

diffusion facilitée Diffusion relayée par un transporteur à travers les membranes cellulaires le long d'un gradient de concentration. La diffusion facilitée ne nécessite pas la dépense d'énergie métabolique.

dioptrie Unité de mesure de la puissance optique d'une lentille ou d'un miroir incurvé, égale à l'inverse de la longueur focale mesurée en mètres. Les unités sont donc m^{-1}.

dioptrique (puissance) Aussi appelée puissance de focalisation ; le degré auquel un objectif est capable de focaliser la lumière.

diploïde Possède deux copies de chaque chromosome, avec un membre de chaque paire de chromosomes dérivé de l'ovule et un du spermatozoïde (voir Haploïde).

diplotène Le quatrième stade de la première division cellulaire de la méiose : le stade où les ovules en développement arrêtent leur division méiotique et commencent à accumuler du matériel. Pour cette raison, on l'appelle aussi l'étape de synthèse.

disjonction Séparation normale des chromosomes homologues pendant l'anaphase.

disques intercalaires Zones de fixation fortement colorées entre les cellules du muscle cardiaque, constituées de jonctions lacunaires, de fascia adherens, qui ancre les filaments d'actine des sarcomères terminaux, et de macula adherens (desmosomes), qui empêche les cellules cardiaques de se séparer pendant la contraction.

distal Situé loin du centre du corps ou d'un point de référence ; par exemple le tubule distal du rein est la partie du tubule rénal la plus éloignée du glomérule rénal (voir Proximal).

DIT Di-iodotyrosine, précurseur de l'hormone thyroïdienne.

diurèse Production d'urine.

diurétique Substance qui favorise l'augmentation de la production d'urine.

divergence Propagation de l'influence de l'activité d'une seule cellule nerveuse par le biais de connexions synaptiques multiples (voir Convergence).

division cellulaire Processus par lequel une cellule forme deux cellules filles à la fin du cycle cellulaire. Il en résulte une distribution de matériel génétique identique entre les deux cellules filles. Il peut impliquer soit une mitose, dans laquelle le nombre de chromosomes est préservé, soit une méiose, dans laquelle les cellules filles formées après la division cellulaire II ont la moitié du complément normal des chromosomes.

DMT1 Transporteur d'ions métalliques divalents 1.

Donnan (équilibre de) Équilibre qui existe entre deux solutions ioniques séparées par une membrane semi-perméable lorsqu'une ou plusieurs des espèces ioniques (généralement une protéine) ne peuvent pas passer d'une solution à l'autre. Dans une telle situation, la distribution des ions diffusibles est inégale, donnant lieu à une différence de potentiel à travers la membrane. Il existe également une différence de pression osmotique entre les deux solutions.

dopamine Le nom usuel de la 3,4-dihydroxyphénéthylamine, qui est un neurotransmetteur monoaminé dérivé de la tyrosine. Elle joue un rôle important dans le contrôle moteur et dans les comportements motivés par la récompense. Structurellement, elle est étroitement liée à la noradrénaline.

dorsal Terme anatomique relatif au dos d'une personne (voir Ventral) ; vers l'arrière, comme dans la corne dorsale de la moelle épinière. Fait également référence au côté le plus élevé d'un animal à quatre pattes.

dosage biologique Détection d'une substance (telle qu'une hormone) et de sa concentration relative par son effet sur un système biologique par rapport à son effet sur une préparation standardisée.

dosage radio-immunologique Test immunologique sensible utilisant des marqueurs radioactifs sur des anticorps pour détecter et quantifier la quantité d'une substance biologiquement importante, telle qu'une hormone.

double innervation Ayant une innervation à partir des deux divisions du système nerveux autonome (sympathique et parasympathique).

douleur référée Douleur perçue comme provenant d'une partie du corps autre que sa source réelle.

douleur thalamique Douleur intense et persistante résultant d'une lésion du thalamus, généralement causée par un petit accident vasculaire cérébral (infarctus thalamique). Aussi appelée syndrome de Déjerine-Roussy.

2,3-DPG (2,3-diphosphoglycerate) Voir 2,3-biphosphoglycérate.

DPR Débit plasmatique rénal.

dromotropisme (effet dromotrope) Effet sur la vitesse de conduction dans le muscle cardiaque. Un effet dromotrope positif est une augmentation de la vitesse de conduction, tandis qu'un effet dromotrope négatif est une diminution.

DSR Débit sanguin rénal.

dure-mère Enveloppe membraneuse externe dure du cerveau et de la moelle épinière. La couche la plus externe des trois méninges.

dysarthrie Articulation difficile ou peu claire de la parole.

dyskinésie Déficience du contrôle des mouvements volontaires, entraînant des mouvements fragmentés ou saccadés.

dysménorrhée Douleur associée aux menstruations.

dysphagie Difficulté à avaler.

dyspnée Difficulté à respirer ou sensation subjective d'essoufflement.

dyspraxie Difficulté à effectuer un mouvement coordonné.

dysrythmie Rythme physiologique anormal, généralement du cœur.

E

ECG Électrocardiogramme.

échange anionique L'échange d'ions chlorure et bicarbonate entre le plasma et les globules rouges quand le dioxyde de carbone est transporté des tissus aux poumons, où le processus est inversé. L'échange des chlorures aide à atténuer les variations du pH sanguin. Aussi appelé effet Hamburger.

échocardiographie Image des cavités cardiaques obtenue par échographie. Utilisée comme test de diagnostic.

éclampsie Affection potentiellement mortelle qui se développe parfois en fin de grossesse et qui se caractérise par une pression artérielle extrêmement élevée, un œdème, une protéinurie et des convulsions (voir Pré-éclampsie).

écoulement laminaire Type d'écoulement dans lequel un liquide se déplace sans à-coups à travers un tuyau tel qu'un vaisseau sanguin, sans former de tourbillons.

écoulement turbulent Profil d'écoulement d'un gaz ou d'un liquide dont la direction et la vitesse en un point quelconque présentent une variation continue.

ectoderme Couche externe du tissu embryonnaire qui se développe dans l'épiderme et le système nerveux.

EDRF *Endothelium-derived relaxing factor* ou facteur relaxant dérivé de l'endothélium, dont on sait maintenant qu'il s'agit de monoxyde d'azote (NO).

EDTA Acide éthylènediaminetétraacétique : composé organique qui fixe les ions divalents, en particulier le calcium. Utilisé pour prévenir la coagulation des échantillons de sang.

EEG Électroencéphalogramme.

effecteur Glande ou muscle qui devient actif en réponse à une stimulation nerveuse. Également une molécule qui se lie sélectivement à une protéine et régule son activité biologique.

efférences sacrées Les nerfs rachidiens qui innervent les ganglions parasympathiques du gros intestin, de la vessie et des organes reproducteurs et proviennent des segments sacrés de la moelle épinière.

efférent Terme utilisé pour indiquer une voie nerveuse qui transmet l'influx nerveux du système nerveux central à un effecteur – une glande ou un muscle. Indique également un vaisseau sanguin quittant un organe, comme dans veine efférente, une artériole efférente.

eicosanoïdes Molécules de signalisation dérivées d'acides gras insaturés à 20 carbones, notamment d'acide arachidonique. Les familles des eicosanoïdes physiologiquement importantes comprennent les prostaglandines, les thromboxanes et les leucotriènes.

Einthoven (triangle d') Triangle théorique équilatéral inversé formé par les épaules gauche et droite et la région pubienne, le cœur étant positionné au centre. En pratique, le triangle d'Einthoven est approximé par le triangle formé par les axes des dérivations des membres de l'ECG standard, sachant que la somme des différences de potentiel dans les trois dérivations est nulle à tout instant. Ce concept est utilisé pour déterminer l'axe électrique du cœur et pour fournir un zéro de référence aux dérivations ECG monopolaires.

électrocardiogramme (ECG) Enregistrement des variations du potentiel électrique mesurées sur le thorax qui reflètent l'activité électrique du cœur. Largement utilisé comme outil de diagnostic.

électroencéphalogramme (EEG) Enregistrement de l'activité électrique dans le cerveau obtenue par un ensemble d'électrodes fixées sur le cuir chevelu. L'EEG est utile dans le diagnostic de l'épilepsie et d'autres troubles neurologiques.

électrolyte Toute substance pouvant se dissocier en ions dans les liquides corporels. Une substance qui conduit l'électricité dans une solution aqueuse ; les substances qui se dissocient complètement en ions constitutifs tels que NaCl (chlorure de sodium) sont appelées électrolytes forts, tandis que celles qui ne se dissocient que partiellement, telles que CH_3COOH (acide acétique), sont des électrolytes faibles.

électron Particule subatomique présente dans tous les atomes et portant une charge électrique négative. Les électrons sont les principaux vecteurs du courant électrique dans les solides.

élément chimique Substance constituée d'un seul type d'atome, caractérisée par son numéro atomique. Il y a 92 éléments naturels.

embolie Obstruction dans un vaisseau sanguin causée par un caillot de sang, une bulle d'air ou des particules en suspension qui se sont détachées d'un site distant.

empreinte L'apprentissage rapide qui se produit pendant la courte période réceptive peu après la naissance. L'empreinte établit un attachement durable avec un parent, une progéniture ou un lieu.

émulsification Dégradation de globules graisseux en fines particules dispersées (une émulsion). Dans les intestins, ce processus est facilité par les sels biliaires.

énantiomères Molécules de même composition dont les structures sont des images inversées les unes des autres, de sorte qu'elles ne peuvent pas se superposer les unes aux autres. Elles se distinguent par leur capacité de faire pivoter la lumière polarisée dans un plan dans des directions opposées, mais elles le font avec la même amplitude. Un isomère optique.

endo- Préfixe utilisé pour désigner quelque chose qui se trouve à l'intérieur du corps, d'une cellule ou d'un organe, comme dans l'endoderme d'un embryon, ou l'endoscope, un instrument permettant d'examiner les caractéristiques internes d'une cavité corporelle (voir Extra-).

endocarde La couche épithéliale qui tapisse les chambres du cœur.

endocytose L'absorption de matériel par une cellule (voir Exocytose).

endocytose dépendante de la clathrine Terme alternatif pour endocytose à récepteurs.

endocytose à récepteurs Processus par lequel les cellules absorbent des molécules de l'espace extracellulaire par le remplissage de fosses membranaires plasmiques. Les protéines se lient aux récepteurs avant d'être absorbées, après quoi la membrane s'invagine pour former des vésicules recouvertes de clathrine. Pour cette raison, on l'appelle également endocytose dépendante de la clathrine.

endoderme La plus interne des trois couches germinales de l'embryon d'un animal. Au cours du développement, l'endoderme forme la muqueuse des voies digestive et respiratoire.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

endogène Processus qui a son origine dans l'organisme, tel qu'un rythme endogène (c'est-à-dire un rythme généré en interne).

endolymphe Liquide riche en potassium du canal cochléaire et du labyrinthe membraneux de l'oreille interne (voir Périlymphe).

endomètre Muqueuse de l'utérus, qui s'épaissit sous l'effet des œstrogènes et de la progestérone au cours de chaque cycle menstruel en prévision de l'implantation ; il est éliminé avec la menstruation en l'absence de grossesse.

endomysium Tissu conjonctif fin recouvrant la membrane cellulaire (le sarcolemme) de fibres musculaires individuelles.

endonèvre La couche la plus interne du tissu conjonctif dans un nerf périphérique ; la membrane délicate qui entoure les fibres nerveuses individuelles.

endosomes Grandes vésicules situées soit juste sous la membrane plasmique (endosomes périphériques), soit près du noyau (endosomes périnucléaires). Les endosomes jouent un rôle dans le recyclage des matériaux dans les cellules.

endosteum La membrane vasculaire qui tapisse la cavité médullaire des os longs.

endothélium Couche continue de cellules épithéliales squameuses recouvrant les vaisseaux sanguins, le cœur et les vaisseaux lymphatiques.

énergie Capacité d'un système physique d'effectuer un travail. L'énergie elle-même existe sous plusieurs formes telles que l'énergie électrique, la chaleur, la lumière ou l'énergie mécanique.

enveloppe nucléaire La membrane entourant le noyau d'une cellule, également appelée membrane nucléaire.

épi- Préfixe utilisé pour désigner une structure qui se trouve au-dessus d'une autre structure, comme dans l'épiderme, l'épinèvre et l'épithélium. Il indique également quelque chose qui est près d'une autre structure (comme dans l'épiglotte) ou y est attaché (comme dans l'épiphyse). Il est aussi utilisé pour indiquer un processus qui s'ajoute à un sujet principal, comme dans l'épigénétique.

épicarde Membrane qui entoure le cœur ; la couche la plus interne du péricarde.

épiderme La couche épithéliale qui recouvre la surface externe du corps ; la couche la plus externe de la peau.

épidural (espace) La partie du canal rachidien située entre la colonne vertébrale et la dure-mère entourant la colonne vertébrale.

épilepsie Trouble neurologique caractérisé par des épisodes récurrents d'activité électrique anormale dans le cerveau. Les symptômes comprennent des troubles sensoriels, une perte de conscience et, dans certains cas, des convulsions manifestes. Souvent causée par une lésion cérébrale traumatique. Le site où l'activité électrique anormale commence est appelé foyer épileptique.

épimysium Couche de tissu conjonctif dense qui entoure un muscle, le protégeant des frottements contre les muscles et les os voisins. De l'épimysium, de minces feuilles de tissu conjonctif forment le périmysium, qui recouvre les faisceaux de fibres qui constituent le muscle. Aux extrémités d'un muscle, le périmysium se confond avec les tendons qui attachent le muscle à l'os.

épinéphrine Le terme utilisé en Amérique du Nord pour l'adrénaline.

épinèvre Couche la plus externe de tissu conjonctif dense et irrégulier entourant un nerf périphérique.

épiphysaire (plaque) Couche de cartilage hyalin séparant la diaphyse d'un os long des deux extrémités (les épiphyses). Une plaque épiphysaire, également appelée plaque de croissance, ne se trouve que chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes en croissance. Lorsqu'un jeune a cessé de grandir, le cartilage s'ossifie et sa position est marquée par une ligne osseuse dense appelée ligne épiphysaire.

épiphyse Une des extrémités d'un os long ; l'extrémité d'un os qui forme un côté d'une articulation.

épithélium Couche continue de cellules qui sépare un espace interne d'un autre. Les épithéliums tapissent les organes creux tels que l'intestin, les voies urinaires et les poumons (voir Endothélium et Mésothélium).

épitope Partie d'un antigène reconnue par le système immunitaire. Aussi connu comme déterminant antigénique.

équilibre acidobasique Terme collectif désignant les processus qui maintiennent la concentration en ions hydrogène du sang dans ses limites normales ($40–45 \times 10^{-9}$ moles par litre ; pH 7,35–7,45).

équivalent énergétique de l'oxygène Quantité d'énergie libérée lorsqu'un aliment est brûlé par un litre d'oxygène. Les glucides purs dégagent 20,93 kJ ou 5 kcal par litre d'oxygène, les graisses pures 19,98 kJ ou 4,7 kcal par litre d'oxygène et les protéines environ 18,84 kJ ou 4,5 kcal par litre d'oxygène.

érythrocytes Terme alternatif pour les globules rouges.

érythropoïétine Hormone glycoprotéique sécrétée par les cellules endothéliales des capillaires rénaux qui contrôle la production de globules rouges par la moelle osseuse.

espace mort L'espace mort anatomique est le volume total de toutes les voies aériennes qui ne participent pas aux échanges gazeux. Il comprend les voies aériennes supérieures, la trachée, les bronches et les bronchioles les plus grandes. L'espace mort physiologique est le volume d'air inspiré lors d'une respiration qui ne participe pas aux échanges gazeux. Il comprend l'espace mort anatomique et le volume des alvéoles qui ne participent pas aux échanges gazeux.

espace mort anatomique Voir Espace mort.

espace mort physiologique Voir Espace mort.

euchromatine État de l'ADN chromosomique qui se colore légèrement avec des colorants basiques. Il est généralement admis qu'il s'agit de la forme d'ADN partiellement ou totalement non enroulée et activement engagée dans la transcription des gènes (voir Hétérochromatine).

eupnée Respiration normale et calme (voir Dyspnée).

évaporation Conversion de l'eau liquide en vapeur d'eau, un processus qui nécessite une quantité importante de chaleur et qui est exploité pour réguler la température corporelle.

exercice Activité des muscles squelettiques afin d'accomplir une tâche physique telle que marcher, soulever, etc.

exocytose Processus par lequel les cellules exportent du matériel dans l'environnement extracellulaire.

exogène Terme utilisé pour décrire quelque chose qui provient de l'extérieur du corps, par exemple stimuli exogènes.

exon Segment d'un gène séparé des autres parties par une région de l'ADN appelée intron.

exophtalmie Gonflement des yeux, caractéristique de l'hyperthyroïdie.

expression génique Processus par lequel l'information d'un gène est utilisée dans la synthèse d'un produit génique fonctionnel tel qu'une protéine ou une molécule non protéique telle qu'un ARN de transfert (ARNt).

extenseur Un muscle qui agit sur une articulation pour redresser un membre (voir Fléchisseur).

extérocepteur Récepteur sensoriel conçu pour détecter les modifications de l'environnement externe du corps (voir Intérocepteur). Les récepteurs de l'oreille, des yeux et du toucher sont tous des extérocepteurs.

extra- Préfixe signifiant extérieur, comme dans extracellulaire. Relatif à l'environnement en dehors des cellules, comme dans le liquide extracellulaire, la matrice extracellulaire (voir Intracellulaire).

extrasystole Contraction des ventricules qui n'est pas initiée par le nœud sinusal.

F

facteur de transfert Terme équivalent à la capacité de diffusion.

facteur intrinsèque Glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales de l'estomac qui se lie à la vitamine B_{12} (cobalamine) dans le haut de l'intestin grêle, la protégeant ainsi des enzymes digestives de l'intestin. Le complexe formé par la vitamine B_{12} et le facteur intrinsèque est absorbé dans la partie inférieure de l'intestin.

facteur rhésus (facteur Rh) Antigène trouvé à la surface des globules rouges. On dit que les globules rouges contenant l'antigène sont Rh positifs (Rh+) – environ 85 % de la population possède ce type de sang. Ceux sans antigène de surface sont dits Rh négatif (Rh−). Le facteur Rh est également appelé antigène D.

facteurs de coagulation Protéines présentes dans le sang normal qui peuvent être converties de leur forme inactive pour initier la formation d'un caillot sanguin. La dernière étape du processus est la conversion du fibrinogène en fibrine induite par la thrombine.

facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF-1 et IGF-2) Protéines structurellement apparentées à l'insuline. Le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) est sécrété par le foie et d'autres tissus cibles en réponse à l'hormone de croissance (GH) et est nécessaire à la réalisation d'une croissance normale. Le facteur de croissance analogue à l'insuline 2 (IGF-2) semble être nécessaire au développement précoce. IGF-1 est aussi appelé somatomédine C.

FAD Flavine adénine dinucléotide.

$FADH_2$ Flavine adénine dinucléotide réduite.

faim Sensation physiologique de vide résultant d'un manque de nourriture. Elle s'accompagne généralement de contractions de l'estomac (voir Appétit).

faisceau corticospinal Faisceau qui traverse la capsule interne avant de passer sur la surface ventrale du tronc cérébral. Aussi appelé faisceau pyramidal. Les fibres du faisceau corticospinal proviennent principalement des neurones situés dans la région motrice primaire du lobe frontal, mais une proportion significative de neurones provient des lobes pariétaux. Environ 80 % des axones décussent du côté controlatéral au niveau des pyramides médullaires (décussation pyramidale) avant de passer le long de la moelle épinière en tant que faisceau corticospinal latéral. Les fibres non croisées passent le long de la moelle épinière par le faisceau corticospinal ventral.

faisceau de His Fibres musculaires cardiaques spécialisées qui conduisent les potentiels d'action provenant des atriums vers les ventricules. Le faisceau de His commence au nœud AV qui se trouve à la jonction des atriums et du ventricule droit. Il traverse l'anneau fibreux atrioventriculaire droit et longe la partie membraneuse du septum interventriculaire avant de se diviser en branches droite et gauche du faisceau de His, qui distribuent le potentiel d'action cardiaque vers les parois des ventricules via les fibres de Purkinje.

faisceau pyramidal Terme alternatif pour faisceau corticospinal.

faisceau rubrospinal Ce faisceau prend naissance dans le noyau rouge du mésencéphale. Les fibres efférentes décussent près de leur point d'origine, puis descendent le long de la moelle épinière à côté du faisceau corticospinal latéral. Les neurones situés dans la partie postérieure du noyau rouge génèrent des axones qui influent sur les motoneurones du cou et des membres supérieurs. Ceux de la partie antérieure influencent l'activité motrice des muscles des membres inférieurs.

fécondation Processus par lequel les gamètes mâles et femelles fusionnent pour former un zygote.

fente synaptique Écart infinitésimal entre une terminaison nerveuse et sa cellule cible ; également appelé écart synaptique.

fibre alimentaire La cellulose non digestible et la lignine dérivée des plantes. Considérée comme jouant un rôle important dans le passage des éléments dans l'intestin.

fibre efférente gamma Terme alternatif pour les fibres fusimotrices.

fibre extrafusale Fibre musculaire qui ne fait pas partie d'un récepteur à l'étirement. Une des fibres qui constituent la majeure partie d'un muscle.

fibre intrafusale Une fibre musculaire squelettique qui se trouve dans la capsule d'un fuseau musculaire, récepteur à l'étirement.

fibre nerveuse Nom alternatif pour un axone.

fibres A Groupe de fibres nerveuses périphériques myélinisées caractérisées par leur vitesse de conduction élevée. Elles remplissent des fonctions motrices et sensorielles et sont subdivisées en groupes Aα, Aβ, Aγ et Aδ en fonction de leur fonction et de leur vitesse de conduction.

fibres B Fibres préganglionnaires autonomes finement myélinisées de 3 µm de diamètre avec des vitesses de conduction de 3 à 15 $m.s^{-1}$.

fibres C Les fibres nerveuses de plus petit diamètre des nerfs périphériques. Elles ont un diamètre compris entre 0,5 et 2,0 µm et ne sont pas myélinisées. Elles conduisent les potentiels d'action à des vitesses de 0,5 à 2,0 $m.s^{-1}$. Dans le système nerveux périphérique, ce sont des fibres afférentes qui transmettent des informations sur le toucher, la température de la peau et la douleur. Les fibres postganglionnaires autonomes sont également des fibres C.

fibres fusimotrices Fibres nerveuses innervant les fibres musculaires qui se trouvent dans la capsule d'un fuseau musculaire et contrôlent leur sensibilité à l'étirement. Aussi appelées efférents gamma.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

fibres postganglionnaires Fibres nerveuses qui relient les ganglions autonomes à leurs organes cibles.

fibres préganglionnaires Fibres nerveuses qui relient le système nerveux central aux ganglions autonomes.

fibrillation ventriculaire Une contraction non coordonnée des fibres du muscle ventriculaire du cœur ; un état potentiellement mortel.

fibroblastes Les cellules les plus courantes du tissu conjonctif. Les fibroblastes sécrètent les matériaux qui forment la matrice extracellulaire, comprenant le collagène, l'élastine et les glycoprotéines qui constituent les fibres du tissu conjonctif.

Fick (loi de diffusion de) C'est à proprement parler la première loi de diffusion de Fick, qui concerne la vitesse à laquelle un soluté diffuse à travers une couche de tissu uniforme à l'état d'équilibre. La loi stipule que la quantité transférée est proportionnelle à la surface tissulaire et à la différence de concentration entre les deux côtés et inversement proportionnelle à son épaisseur. Cela signifie que plus la différence de concentration entre les deux côtés est grande, plus le taux de diffusion est élevé, et plus la barrière tissulaire est épaisse, plus la diffusion est limitée. La deuxième loi de diffusion de Fick concerne les conditions de non-équilibre. Voir aussi Diffusion.

Fick (principe de) Principe important de la physiologie selon lequel le flux sanguin vers un organe ou un tissu est proportionnel à la différence de concentration d'une substance dans le sang lorsqu'elle entre et sort de cet organe ou de ce tissu. Il est également utilisé pour déterminer le débit cardiaque, qui est calculé à partir de la différence de contenu en oxygène entre le sang veineux mêlé et le sang artériel systémique et de la consommation d'oxygène par le corps entier.

fièvre Température corporelle supérieure à 38 °C non provoquée par l'exercice ni par l'environnement. La fièvre survient généralement en réponse à une infection par un organisme envahisseur. Elle s'accompagne de frissons, de maux de tête et, dans les cas graves, de délire. Aussi appelée pyrexie.

filaments intermédiaires Les filaments cellulaires dont le diamètre varie de 8 à 12 nm et qui jouent un rôle important dans les fixations cellule-cellule et cellule-substrat (desmosomes et hémidesmosomes). Avec les filaments minces d'actine et les microtubules, ils constituent le cytosquelette. Les trois types de filaments stabilisent la forme de la cellule et assurent son intégrité structurelle.

filtration Séparation de petites et grandes particules en faisant passer un liquide à travers une membrane poreuse. En physiologie, la pression nécessaire pour le faire est la pression sanguine, et les pores de la membrane sont souvent suffisamment petits pour permettre la filtration des ions et des petits solutés (par exemple le glucose) à partir de protéines.

flaccide Décrit un muscle qui manque de tonus musculaire. Se voit dans les muscles des membres après une lésion du motoneurone inférieur et est accompagné de réflexes tendineux diminués ou absents.

flagelle Long prolongement en forme de tête apparaissant à la tête d'un spermatozoïde qui lui fournit ses moyens de locomotion. Il partage la même structure interne de microtubules (axonèmes) que les cils.

fléchisseur Muscle qui agit sur une articulation pour permettre à un membre de se plier (voir Extenseur).

flutter atrial, fibrillation atriale Le flutter auriculaire fait référence à une affection dans laquelle les atriums se dépolarisent plus de 220 fois par minute environ. L'ECG présente alors une ligne de base en dents de scie caractéristique. Dans la fibrillation atriale, les atriums se dépolarisent plus de 350 fois par minute environ et ne parviennent pas à se contracter de manière coordonnée. La ligne de base de l'ECG est alors très irrégulière et les ondes P sont absentes.

fœtus Un être humain à naître 8 semaines ou plus après la conception. À moins de 8 semaines, il est appelé un embryon.

follicule Masse sphérique de cellules contenant une cavité remplie de liquide, comme dans le cas d'un follicule ovarien. Également une petite cavité dans la peau d'où émerge un poil (un follicule pileux) et un autre nom pour un petit ganglion lymphatique.

follicule antral Stade de développement du follicule caractérisé par la formation d'une cavité remplie de liquide autour de l'ovocyte qui reste attaché aux cellules environnantes par le stigmate. Un follicule antral entièrement développé est appelé follicule de De Graaf.

follicule ovarien Ovule en maturation, ses cellules de la granulosa associées, et sa capsule environnante (stroma).

foramen ovale Ouverture dans le septum qui relie les deux atriums du cœur fœtal. Il se ferme normalement après la naissance lorsque les poumons se gonflent. C'est également le terme utilisé pour l'ouverture ovale de la grande aile du sphénoïde qui permet le passage de plusieurs nerfs, artères et veines.

force Influence dynamique qui modifie l'état de mouvement d'un corps physique. La magnitude (F) d'une telle force est égale à la masse du corps (M) multipliée par son accélération (A), soit $F = M \times A$. L'unité SI de force est le newton, avec des unités de base de joules par mètre.

formation réticulaire (réticulée) Réseau complexe de neurones et d'axones répartis dans tout le tronc cérébral qui joue un rôle majeur dans le contrôle central des fonctions autonomes et endocriniennes. Il joue également un rôle important dans la posture et la régulation du cycle veille-sommeil.

formule moléculaire Expression indiquant le nombre d'atomes de différents types constituant une molécule donnée mais n'indiquant pas leur disposition spatiale. Par exemple, la formule du glucose $C_6H_{12}O_6$ ne donne aucune indication sur sa structure cyclique.

formule structurelle Formule chimique qui montre la disposition spatiale des atomes d'une molécule.

Frank-Starling (mécanisme de) Voir Starling (loi de).

FSH *Follicle stimulating* hormone ou hormone de stimulation du follicule.

fuseau musculaire Un organe sensoriel sensible à l'étirement d'un muscle. Aussi appelé récepteur à l'étirement.

G

GABA acide γ-aminobutyrique.

galactopoïèse La formation et la sécrétion de lait par les cellules de la glande mammaire.

GALT *Gut-associated lymphoid tissue* ou tissu lymphoïde associé à l'intestin.

gamète Un ovule mature non fertilisé (ovocyte) ou un spermatozoïde mature.

ganglion Ensemble de corps de cellules nerveuses. Dans le cas des ganglions autonomes, un site d'activité synaptique.

ganglion de la racine dorsale Ganglion non synaptique présent sur la racine dorsale de la moelle épinière qui contient les corps cellulaires des fibres afférentes primaires. Aussi appelé ganglion (sensitif) spinal ou rachidien.

ganglions lymphatiques Petits corps en forme de haricot qui abritent un grand nombre de lymphocytes et se trouvent le long des vaisseaux lymphatiques, en particulier dans le cou, les aisselles et l'aine.

gaz du sang L'oxygène et le dioxyde de carbone présents dans le sang, exprimés soit en pressions partielles (PCO_2, PO_2) en mmHg ou en kPa, soit en contenu dans le sang (CaO_2, $CaCO_2$, etc.) en millilitres par décilitre.

GDP guanosine diphosphate.

gène Région de l'ADN qui détermine une caractéristique héréditaire spécifique, correspondant généralement à une seule espèce de protéine ou d'ARN.

gènes suppresseurs de tumeurs Gènes qui limitent la croissance, la division et l'apoptose (mort cellulaire programmée) inappropriées. Certains de ces gènes sont impliqués dans les processus de réparation de l'ADN et contribuent ainsi à prévenir l'accumulation de mutations dans les gènes, liées au cancer. Lorsque les gènes suppresseurs de tumeurs sont endommagés, le contrôle de la division cellulaire peut être altéré et entraîner une prolifération anormale des cellules tumorales.

génotype La constitution génétique d'une personne, par opposition à son apparence physique (appelée phénotype).

gestation Période allant de la fécondation à la naissance. Le temps pendant lequel le fœtus se développe avant la naissance.

GH *Growth hormone* ou hormone de croissance.

GHIH *Growth hormone inhibiting hormone* ou hormone inhibitrice de l'hormone de croissance ; voir Somatostatine.

GHRH *Growth hormone releasing hormone* ou hormone libérant l'hormone de croissance.

GI gastro-intestinal, comme dans tractus gastro-intestinal.

GIP *Gastric inhibitory peptide* ou peptide inhibiteur gastrique.

glande Un groupe de cellules formant souvent un organe spécifique qui synthétise des matériaux qui seront sécrétés soit dans le sang (glande endocrine), soit sur une surface épithéliale telle que la muqueuse de l'intestin grêle (glande exocrine).

glande endocrine Glande qui sécrète une ou plusieurs hormones directement dans le sang ; une glande sans canal. Les glandes surrénales et pituitaire en sont des exemples.

glande exocrine Glande qui sécrète un produit, tel qu'une enzyme digestive, dans un canal qui se vide sur une surface épithéliale. Les glandes salivaires, les glandes sudoripares et le pancréas en sont des exemples.

glandes sébacées Glandes exocrines dans le derme qui produisent et sécrètent une matière grasse (sébum) dans les follicules pileux. Aussi appelées follicules sébacés.

glandes sudoripares apocrines Glandes sudoripares sécrétant un liquide gras dans les follicules pileux. Chez l'homme, les glandes sudoripares apocrines ne se trouvent que dans certaines régions du corps, telles que les aisselles, les aréoles et les mamelons du sein, ainsi qu'autour de l'anus.

glandes sudoripares eccrines Les glandes sudoripares, largement réparties dans la peau, sécrètent une solution aqueuse importante pour la régulation de la température corporelle dans les environnements chauds et à l'exercice tout au long du processus d'évaporation.

globules blancs Cellules mobiles du système immunitaire du corps. Les globules blancs sont transportés rapidement dans des zones d'infection et d'inflammation pour défendre le corps contre les organismes envahisseurs et le protéger contre les maladies. Généralement plus gros que les globules rouges, ils possèdent un noyau et sont présents en plus petit nombre. Ils s'appellent également les leucocytes.

globules rouges Les cellules du sang transportant l'oxygène. Ce sont des disques biconcaves d'environ 7 à 8 µm de diamètre et dépourvus de noyau et de mitochondries. Ils contiennent l'hémoglobine, une protéine de liaison à l'oxygène. Aussi appelés érythrocytes.

globus pallidus (ou pallidum) Partie des noyaux gris centraux adjacente au putamen et caractérisée par sa coloration pâle avec des colorants basiques. Avec le putamen, il forme le noyau lenticulaire (ou lentiforme).

glomérule rénal Amas de capillaires situé dans une capsule de Bowman, site de l'ultrafiltration dans un néphron.

glucagon Une hormone peptidique sécrétée par les cellules alpha des îlots pancréatiques en réponse à une glycémie basse. Le glucagon mobilise le glucose à partir du glycogène pour rétablir une glycémie normale.

glucides Composés chimiques qui ne contiennent que du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène. Ils font partie d'un groupe plus large de composés chimiques appelés saccharides. Les glucides sont une source d'énergie majeure dans le régime alimentaire normal.

glucocorticoïdes Hormones stéroïdiennes sécrétées par la zone fasciculée du cortex surrénalien pour réguler le métabolisme des glucides, des protéines et des graisses. Les glucocorticoïdes exercent également une activité anti-inflammatoire. Le glucocorticoïde le plus connu est le cortisol (également appelé hydrocortisone).

glucogénique Terme utilisé pour décrire les acides aminés pouvant être convertis en glucose au cours du processus de néoglucogenèse. Tous les acides aminés présents dans les protéines, sauf la leucine et la lysine, sont glucogéniques.

glucose Un monosaccharide de formule moléculaire $C_6H_{12}O_6$ qui est la principale source d'énergie métabolique pour la plupart des cellules, en particulier celles du cerveau et des testicules.

GLUT2 Membre 2 de la famille des transporteurs de glucose.

GLUT5 Membre 5 de la famille du transporteur de glucose.

glycation L'addition non enzymatique d'un résidu de glucose à une protéine (voir aussi Glycosylation).

glycocalyx Le revêtement filamenteux externe de glycoprotéines qui protège la surface apicale des cellules épithéliales.

glycogène Polysaccharide qui forme les réserves de glucides du foie, des muscles et d'autres organes. Il consiste en de longues chaînes ramifiées de résidus de glucose qui peuvent facilement être hydrolysées pour libérer du glucose dans le sang.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

glycogenèse La formation de glycogène à partir du glucose.

glycogénolyse Le processus d'hydrolyse du glycogène pour libérer du glucose dans le sang pour une utilisation par d'autres tissus.

glycolipide Ester formé par la combinaison d'un acide gras et de sphingosine pour former un céramide. Il existe deux classes de glycolipides : les cérébrosides, dans lesquels le céramide est lié à un monosaccharide, et les gangliosides, dans lesquels le céramide est lié à un oligosaccharide.

glycolyse Voie par laquelle le glucose est dégradé, avant son métabolisme oxydatif via le cycle de Krebs. Contrairement au cycle de Krebs, la glycolyse peut continuer à générer de l'ATP en l'absence d'oxygène (métabolisme anaérobie).

glycoprotéine Protéine contenant une ou plusieurs chaînes glucidiques. Les glycoprotéines sont des constituants importants des os et des tissus conjonctifs.

glycosurie Présence de glucose dans les urines.

glycosylation Processus consistant à ajouter un résidu de sucre à une protéine pour former une glycoprotéine.

GMP Guanosine monophosphate.

GMP cyclique Nucléotide formé à partir de GTP, qui agit comme une molécule de signalisation intracellulaire un peu comme l'AMP cyclique. Le GMP cyclique est produit en réponse à la formation de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Il joue également un rôle dans la réponse des photorécepteurs à la lumière.

GnRH *Gonadotrophin releasing hormone* ou hormone libérant des gonadotrophines.

Goldman (équation de) Une expression qui relie le potentiel de membrane aux concentrations des principaux ions (sodium, potassium et chlorure) de part et d'autre de la membrane et à la perméabilité de la membrane à ces ions.

Golgi (appareil de) Un complexe membraneux de vésicules, vacuoles et de saccules aplatis près du noyau de la cellule. Il se trouve dans la plupart des cellules, en particulier celles impliquées dans une sécrétion. L'appareil de Golgi est impliqué dans la modification post-traductionnelle des protéines avant leur transport dans d'autres parties de la cellule où elles remplissent leurs fonctions spécifiques.

Golgi (organe tendineux de) Récepteur à l'étirement qui mesure la tension dans les tendons des muscles squelettiques.

gonades Les organes qui produisent les gamètes féminins et masculins : les ovaires et les testicules.

gonadotrophine chorionique humaine (hCG) Hormone glycoprotéique synthétisée dans le placenta qui maintient le corps jaune jusqu'à ce que le placenta soit capable de produire suffisamment de progestérone pour rester en gestation.

gonadotrophines Hormones hypophysaires antérieures stimulant la croissance et l'activité des ovaires et des testicules : hormone folliculostimulante (FSH) et hormone lutéinisante (LH).

gradient électrochimique La tendance d'un ion à se déplacer passivement d'un côté à l'autre de la membrane cellulaire, en tenant compte de sa charge électrique, du gradient de concentration et de la différence de potentiel entre les deux côtés de la membrane.

Graham (loi de) sur la diffusion Elle stipule que la vitesse de diffusion d'un gaz dans un mélange est inversement proportionnelle à la racine carrée de sa masse molaire. Ainsi, plus la masse molaire est élevée, plus la vitesse de diffusion est lente. Dans le cas des gaz respiratoires, il existe peu de différence entre leurs vitesses de diffusion car leurs masses molaires sont très similaires.

graisse brune Aussi appelée tissu adipeux brun ; ses cellules sont plus petites que celles de la graisse blanche et le tissu doit sa couleur à la fois au grand nombre de mitochondries qu'il contient et au nombre relativement élevé de vaisseaux sanguins présents par rapport au tissu adipeux blanc. Sa fonction principale est la production de chaleur pour le maintien de la température corporelle. Les nourrissons, en particulier les nouveau-nés, dépendent de la graisse brune pour générer de la chaleur et ont des dépôts de graisse brune relativement importants par rapport aux adultes.

granulocytes Les globules blancs qui contiennent de gros granules – les basophiles, les éosinophiles et les neutrophiles. Les neutrophiles sont des cellules phagocytaires. Les granulocytes sont également appelés leucocytes polymorphonucléaires, car leurs noyaux sont divisés en lobes ou en segments.

grossesse Période allant de la conception à la naissance, soit environ 38 semaines chez la femme, ou 40 semaines à compter du premier jour des dernières règles.

GTP Guanosine triphosphate.

gustation Le sens du goût.

gyrus Un pli sinueux à la surface du cerveau, délimité par des sillons peu profonds (sulcus). Aussi appelé circonvolution cérébrale

gyrus postcentral La surface du lobe pariétal du cortex cérébral située immédiatement en arrière du sillon central (scissure de Rolando). C'est le cortex somatosensoriel primaire.

gyrus précentral Surface du lobe frontal immédiatement antérieure au sillon central (scissure de Rolando) ; la zone motrice principale.

H

Haldane (effet) Augmentation de la quantité de dioxyde de carbone transportée par le sang résultant de sa désoxygénation.

Hamburger (effet) Terme alternatif pour l'échange de chlorure.

haploïde Avoir la moitié du nombre normal de chromosomes ; les gamètes mâles et femelles sont haploïdes ; les humains ont 23 chromosomes non appariés dans leurs gamètes (voir Diploïde).

haptique Se rapporte à l'utilisation des sens du toucher et de la proprioception pour déterminer les caractéristiques d'un objet grâce aux mouvements des doigts sur l'objet.

haustrales (contractions) Contractions du muscle circulaire du côlon qui mélange son contenu pour faciliter l'absorption d'eau et d'électrolytes à partir des matières fécales.

haustrations Petits sacs du côlon en forme de poche qui donnent au côlon son apparence segmentée caractéristique.

hauteur (d'un son) La perception de la hauteur d'un son entrant dans l'oreille dépend de sa fréquence. Les sons aigus ont des fréquences plus élevées que les sons graves. L'oreille humaine peut percevoir les sons avec des fréquences allant de 20 Hz à 20 kHz.

Havers (canal de) Canal central d'un ostéon (ou ostéone) par lequel passent les vaisseaux sanguins et les nerfs.

haversien (système) Structure cylindrique en colonnes des os longs constituée d'une série de lamelles disposées de manière concentrique entourant un canal central appelé canal de Havers. L'unité structurelle de base de l'os compact ; aussi appelé un ostéon ou ostéone.

Hb Hémoglobine.

HbF Hémoglobine fœtale.

HbS Hémoglobine drépanocytaire.

hCG *Human chorionic gonadotrophin* ou gonadotrophine chorionique humaine.

HDL *High density lipoproteins* ou lipoprotéines de haute densité.

héliox Mélange d'hélium (He) et d'oxygène (O_2) utilisé en plongée commerciale pour éviter les complications de la narcose à l'azote et du syndrome de décompression. Il est également utilisé chez certains patients présentant des difficultés respiratoires, car le mélange nécessite moins d'effort pour respirer. Il est principalement utilisé en cas d'obstruction des voies aériennes supérieures ou de dysfonctionnement des cordes vocales.

hématocrite La fraction du volume sanguin occupée par les globules rouges : environ 45 % chez les hommes et 42 % chez les femmes.

hématopoïèse Processus par lequel de nouvelles cellules sanguines se forment dans la moelle osseuse rouge.

hématurie Présence de sang dans les urines.

hémianopsie Terme généralement utilisé pour désigner une vision défectueuse ou une cécité dans une moitié du champ visuel.

hémiballisme Trouble rare du mouvement caractérisé par de brusques mouvements spontanés des membres d'un côté du corps. Il est généralement causé par une lésion des ganglions de la base du côté opposé du cerveau.

hémidesmosome Complexe protéique semblable à un la moitié d'un desmosome servant à relier la surface basale d'une cellule épithéliale à la membrane basale.

hémisphère dominant L'hémisphère cérébral, généralement le gauche, qui contrôle la main qui est utilisée préférentiellement dans les mouvements habiles et qui contrôle la compréhension et la production de la parole. C'est un concept quelque peu simpliste, car il est maintenant établi que chaque hémisphère est spécialisé pour remplir différentes fonctions.

hémisphères cérébraux Les structures les plus importantes du cerveau humain. Originaires du télencéphale embryonnaire (cerveau antérieur), ils s'agrandissent considérablement au cours du développement et enveloppent la plupart des structures majeures du cerveau moyen (le diencéphale). Les hémisphères droit et gauche sont séparés par la fissure cérébrale longitudinale. Chaque hémisphère est subdivisé en quatre lobes : les lobes frontal, pariétal, occipital et temporal.

hémoconcentration Augmentation de l'hématocrite provoquée par une réduction du volume plasmatique.

hémodynamique L'étude des forces qui déterminent la circulation du sang.

hémoglobine La protéine de liaison de l'oxygène dans les globules rouges. Elle transporte l'oxygène des capillaires pulmonaires vers les tissus et contribue au transport du dioxyde de carbone des tissus vers les poumons.

hémoglobine fœtale (HbF) La forme d'hémoglobine présente chez le fœtus – elle a une plus grande affinité pour l'oxygène que l'hémoglobine adulte.

hémolyse Rupture des globules rouges et libération d'hémoglobine dans le plasma.

hémophilie Trouble de la coagulation du sang résultant d'un facteur de coagulation sanguin défectueux, généralement le facteur VIII. La maladie est souvent héréditaire mais peut résulter d'une mutation spontanée. Elle affecte les hommes plus souvent que les femmes.

hémorragie Perte aiguë de sang ; la réponse circulatoire dépend de l'étendue de la perte de sang.

hémostase Processus qui préviennent la perte de sang, impliquant la vasoconstriction des artères endommagées et la coagulation du sang.

Henderson-Hasselbalch (équation de) Relation entre le pH (concentration en ions hydrogène) et le rapport entre la concentration d'acide non dissocié et de sa base conjuguée. Quand le rapport est égal à un, le pH est égal à la constante de dissociation de cet acide (son pKa).

Henry (loi de) Elle stipule que la quantité de gaz dissous dans un volume donné de liquide est proportionnelle à sa pression partielle en phase gazeuse. La constante de proportionnalité s'appelle le coefficient de solubilité, avec des unités de $ml.l^{-1}.kPa^{-1}$.

hépatocyte Cellule épithéliale polygonale du foie sécrétant la bile. Les hépatocytes constituent la majeure partie du parenchyme hépatique. Aussi appelée cellule hépatique.

Hering-Breuer (réflexe de) Réflexe respiratoire qui limite la profondeur de la respiration. Le réflexe est initié en adaptant lentement les récepteurs d'étirement dans les bronches et les bronchioles, qui envoient des impulsions afférentes aux zones respiratoires du cerveau par le nerf vague. Il en résulte une diminution de la commande des muscles respiratoires.

hétérochromatine État de l'ADN chromosomique qui se colore intensément avec des colorants basiques. Elle représente la forme d'ADN étroitement enroulée la plus abondante dans les cellules moins activement impliquées dans la transcription des gènes (voir Euchromatine).

hGH *Human growth hormone* ou hormone de croissance humaine.

hippocampe Région du cortex cérébral qui forme le plancher du ventricule latéral. Ainsi nommée parce que sa section transversale a la forme d'un hippocampe. Elle fait partie du système limbique et participe au traitement des émotions et de la mémoire.

histologie L'étude de la structure microscopique des tissus.

HLA *Human leukocyte antigen* ou antigène leucocytaire humain.

holocrine Type de sécrétion constitué par des cellules sécrétoires désintégrées mélangées à leur produit de sécrétion. Les glandes sébacées de la peau sont des glandes holocrines, car le sébum à sécrétion grasse est mélangé aux restes de cellules mortes.

homéostasie Propriété d'un organisme de maintenir un environnement interne stable par un ajustement approprié de ses processus physiologiques.

hormone Signal chimique véhiculé par le sang, sécrété par les cellules endocrines pour contrôler l'activité d'un autre groupe de cellules.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

hormone antidiurétique (ADH) Hormone peptidique sécrétée par l'hypophyse postérieure pour réguler la pression osmotique du plasma.

hormone corticotrope (ACTH) Hormone sécrétée par l'hypophyse antérieure pour contrôler la sécrétion d'hormones stéroïdiennes par le cortex surrénalien.

hormone de croissance (GH) Une grande hormone polypeptidique synthétisée dans et sécrétée par les somatotropes de l'hypophyse antérieure. Elle agit pour favoriser la croissance et augmente la synthèse des protéines essentielles à la croissance. Elle élève la glycémie et favorise la dégradation des graisses pour libérer les acides gras dans le sang. Ces deux processus sont importants en période de jeûne. Aussi appelée somatotropine.

hormone de croissance humaine (hGH) Hormone synthétisée et sécrétée par les cellules somatotropes de l'hypophyse antérieure. Bien que la structure de l'hormone de croissance soit similaire à celle d'hormones de croissance d'autres espèces, celles-ci ne peuvent pas être utilisées comme traitement substitutif, car elles n'ont pas d'effet significatif sur le récepteur de l'hormone de croissance humaine.

hormone libérant la corticotrophine Hormone sécrétée par l'hypothalamus pour stimuler la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse antérieure. Aussi appelée corticolibérine ou CRH.

hormone lutéinisante (LH) Hormone peptidique produite par les gonadotropes de l'hypophyse antérieure. Chez les femmes en âge de procréer, une poussée de sécrétion de LH déclenche l'ovulation suivie du développement du corps jaune. Chez les hommes, la LH stimule la production de testostérone par les cellules de Leydig. Voir aussi Hormone stimulante du follicule.

hormone parathyroïdienne (PTH) La principale hormone sécrétée par les glandes parathyroïdes. Elle joue un rôle important dans la régulation du calcium plasmatique.

hormone stimulante des cellules interstitielles (ICSH) Hormone mâle identique à l'hormone lutéinisante.

hormone stimulante du follicule (FSH) Hormone glycoprotéique sécrétée par les gonadotropes de l'hypophyse antérieure qui agit en synergie avec l'hormone lutéinisante pour contrôler les processus de reproduction. Chez les hommes, la FSH induit les cellules de Sertoli des testicules à sécréter la protéine de liaison aux androgènes. Chez la femme, la FSH stimule la croissance et le développement des follicules ovariens.

hormones hypothalamiques libératrices Hormones sécrétées par divers noyaux de l'hypothalamus dans les vaisseaux portes hypophysaires afin de contrôler la sécrétion d'hormones par l'hypophyse antérieure. Actuellement, cinq hormones libératrices différentes sont connues, ainsi que deux hormones inhibitrices.

hormones trophiques Hormones sécrétées par le lobe antérieur de l'hypophyse, telles que la thyréostimuline (TSH) et l'hormone corticotrope (ACTH), qui influencent la croissance, la maturation ou la fonction d'autres glandes endocrines.

horripilateur (muscle) Voir Arrecteur du poil (muscle).

hPL *Human placental lactogen* ou lactogène humain placentaire.

HSL *Hormone-sensitive lipase* ou lipase hormonosensible.

humeur aqueuse Liquide qui remplit la chambre antérieure de l'œil.

hydrolyse Dégradation d'une grosse molécule en une molécule plus petite par addition d'eau, généralement catalysée par une enzyme. La dégradation du glycogène pour libérer du glucose en est un exemple ; la digestion des protéines en leurs acides aminés constitutifs en est un autre.

hydrophile Facilement soluble dans l'eau. Exemples de matériaux hydrophiles : les sucres simples tels que le glucose et le fructose et les sels inorganiques tels que le chlorure de sodium.

hydrophobe Insoluble ou peu soluble dans l'eau. Dans les systèmes biologiques, les matériaux hydrophobes sont caractérisés par la présence de longues chaînes hydrocarbonées. Des exemples sont les acides gras à longue chaîne tels que l'acide palmitique et l'acide arachidonique.

5-hydroxytryptamine (5-HT) Nom chimique de la sérotonine.

hyper- Préfixe indiquant quelque chose qui est excessif, comme dans l'hypertension – une pression artérielle excessivement élevée.

hyperalgésie Augmentation sensible de la sensibilité à la douleur.

hypercapnie Niveau anormalement élevé de dioxyde de carbone dans le sang artériel ($PCO_2 > 45$ mmHg ou 6 kPa).

hyperglycémie Concentration de glucose sanguin anormalement élevée (> 7 mmol.l^{-1} ou 126 mg.dl^{-1}). Souvent observée dans le diabète sucré non contrôlé, où des valeurs beaucoup plus élevées peuvent être rencontrées.

hyperhémie Augmentation importante du flux sanguin dans un tissu ou un organe, comme dans l'hyperhémie fonctionnelle : augmentation du flux sanguin qui accompagne un exercice intense.

hyperhémie active Terme alternatif pour hyperhémie fonctionnelle.

hyperhémie fonctionnelle Augmentation du flux sanguin qui accompagne l'activité d'un muscle ou d'un tissu. Aussi appelée hyperhémie active.

hypermétropie Défaut de vision qui rend difficile la mise au point de près d'objets. Elle est causée par une imperfection de l'œil dans laquelle le globe oculaire est trop court ou un cristallin trop rigide pour permettre l'accommodation de près.

hyperphagie Besoin obsessionnel de nourriture. Les malades continuent souvent à manger longtemps après avoir été rassasiés, comme dans le syndrome de Prada-Willi.

hyperplasie Augmentation de la taille d'une structure anatomique causée par une prolifération accrue de ses cellules.

hyperpnée volontaire Acte d'augmenter de façon délibérée le rythme et la profondeur de la respiration. Aussi appelée hyperventilation volontaire.

hyperpolarisation Augmentation du potentiel de membrane, c'est-à-dire un état dans lequel le potentiel de membrane devient plus négatif.

hyperpyrexie maligne Une élévation rapide de la température corporelle (fièvre) causée par un trouble génétique au cours duquel certains anesthésiques généraux provoquent de sévères contractions musculaires. Ce n'est pas une réponse à tous les anesthésiques mais à des agents spécifiques.

hyperréflexie Réflexes tendineux exagérés associés à la spasticité causée par des lésions du cortex moteur primaire. Voir aussi Spasticité.

hypertension Pression artérielle excessivement élevée : pression artérielle systémique supérieure à 140/90 mmHg (18,7/12 kPa).

hyperthermie Augmentation de la température centrale au-dessus de la plage normale de 35,5 à 37,7 °C.

hypertonique (solution) Solution dont le contenu en soluté est suffisamment élevé pour provoquer le rétrécissement des cellules en suspension – voir Hypotonique (solution), Isotonique (solution).

hypertrophie Augmentation de la taille d'un tissu ou d'un organe résultant d'une augmentation de la taille de ses cellules constituantes plutôt que de leur prolifération.

hypo- Préfixe indiquant : 1. une structure se trouvant sous une autre, comme dans l'hypothalamus ; ou 2. une variable physiologique inférieure à la normale, comme dans l'hypoglycémie.

hypocapnie Basse pression partielle de dioxyde de carbone (PCO_2) dans le sang artériel – inférieure à 35 mmHg (PCO_2 < 5,33 kPa) (voir Hypercapnie).

hypoglycémie Glycémie inférieure à 3,5 mmol.l^{-1} (63 mg.dl^{-1}).

hypophyse antérieure La partie antérieure de la glande pituitaire, située le long de la ligne médiane, à la base du cerveau. On l'appelle aussi lobe antérieur ou adénohypophyse.

hypophyse postérieure Partie de l'hypophyse qui provient directement du système nerveux et qui lui est reliée par le tractus hypothalamo-hypophysaire. Elle sécrète deux hormones peptidiques : l'ocytocine et la vasopressine (ADH). Aussi appelée neurohypophyse, post-hypophyse ou pars nervosa.

hypotension Pression artérielle anormalement basse, généralement définie par une pression systolique inférieure à 90 mmHg (12 kPa).

hypothalamus La partie du cerveau antérieur qui se trouve sous le thalamus. Son rôle est de contrôler les processus homéostasiques du corps tels que la température corporelle, la soif et l'appétit. Il contrôle également l'activité de l'hypophyse et participe à la régulation du cycle veille-sommeil.

hypothermie État dans lequel la température corporelle centrale est inférieure à 35 °C.

hypotonie État de faible tonus musculaire souvent accompagné d'une force musculaire réduite. L'hypotonie survient dans de nombreuses maladies touchant le système moteur.

hypotonique (solution) Solution dont la concentration en soluté est suffisamment faible pour faire gonfler les cellules en suspension – voir Hypertonique (solution), Isotonique (solution).

hypoxémie État où la pression partielle d'oxygène dans le sang est anormalement basse.

hypoxie Oxygénation insuffisante des tissus. On distingue quatre types d'hypoxie : l'hypoxie hypoxique, l'hypoxie anémique, l'hypoxie circulatoire et l'hypoxie histotoxique.

hypoxie anémique Apport insuffisant en oxygène aux tissus, causé par une concentration anormalement basse d'hémoglobine.

hypoxie histotoxique Hypoxie dans les tissus résultant de l'incapacité des tissus d'utiliser l'oxygène disponible – comme dans l'intoxication des enzymes oxydantes.

hypoxie hypoxique Pression partielle en oxygène dans le sang artériel (PaO_2) basse. La condition est normale lors d'une montée en altitude ; à basse altitude, elle peut refléter une pathologie telle qu'une insuffisance respiratoire.

hypoxie stagnante (ou d'origine circulatoire) Oxygénation insuffisante des tissus résultant d'un faible débit sanguin.

hystérésis État qui se produit lorsque la variation d'une grandeur physique est en retard par rapport à la variation de la cause qui la produit. L'hystérésis apparaît dans les relations pression/volume du système respiratoire, où une pression plus élevée est requise pour inspirer un volume d'air donné que pour expirer le même volume.

I

ICSH *Interstitial cell stimulating hormone* ou hormone stimulant les cellules interstitielles. Une hormone masculine identique à l'hormone lutéinisante.

Ictère Voir Jaunisse.

IgA, IgD, IgE, IgG et IgM Abréviations pour les différentes classes d'immunoglobulines : A, D, E, G et M.

IGF-1, IGF-2 *Insulin-like growth factors*. Voir Facteurs de croissance analogues à l'insuline.

iléon Partie de l'intestin grêle située entre le jéjunum et le côlon.

ilion L'un des trois os soudés qui forment chaque côté du pelvis, situé en position supérieure par rapport aux deux autres os qui sont l'ischion et le pubis.

illusions visuelles Images dans lesquelles l'objet perçu diffère dans ses caractéristiques de l'objet réel.

imagerie par résonance magnétique fonctionnelle Voir IRMf.

IMC Indice de masse corporelle.

immunité à médiation cellulaire Réponse immunitaire à médiation par les lymphocytes T (cellules T). Les cellules T auxiliaires sécrètent des cytokines pour stimuler la sécrétion d'anticorps par les cellules B, tandis que les cellules T cytotoxiques sécrètent des cytotoxines pour tuer les cellules cibles.

immunoglobulines Anticorps : protéines du système immunitaire adaptatif qui se lient aux particules étrangères telles que les bactéries avant leur élimination. Ce sont des globulines ayant la même structure de base de deux chaînes légères identiques liées par deux chaînes lourdes identiques pour donner une molécule en forme de Y. Il existe cinq principaux types de chaînes lourdes qui déterminent la classe particulière d'un anticorps : IgA, IgD, IgE, IgG et IgM.

implantation Stade de la grossesse au cours duquel l'embryon précoce adhère à la paroi de l'utérus avant la formation du placenta. L'implantation permet à l'embryon de recevoir l'oxygène et les nutriments qui lui permettent de se développer et de grandir. Chez l'homme, l'implantation d'un ovule fécondé a généralement lieu 6 à 12 jours après l'ovulation.

incisure catacrote L'encoche vers le bas de la courbe de pression aortique qui se produit entre le maximum systolique et le minimum diastolique. Elle reflète le reflux de sang qui se produit juste avant la fermeture de la valve aortique. Une incisure désigne également une entaille, une fente ou une fissure dans un organe ou une partie du corps.

incrétines Hormones sécrétées par les cellules entéro-endocrines de l'intestin en réponse à l'ingestion d'aliments qui modulent la sécrétion d'insuline pour améliorer la réponse au glucose. Deux incrétines sont connues : le polypeptide inhibiteur gastrique (ou peptide insulinotropique dépendant du glucose, GIP) et le peptide-1 semblable au glucagon (GLP-1).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

index cardiaque Le débit cardiaque divisé par la surface corporelle, généralement exprimé en $l.m^{-2}.min^{-1}$. La plage normale est de 2,6–4,2 $l.m^{-2}.min^{-1}$.

indice de masse corporelle (IMC) Fournit une indication simple du poids d'un individu par rapport à sa taille corporelle. Il est largement utilisé pour déterminer si un adulte est en sous-poids, en surpoids ou obèse. Il est défini comme le poids d'un individu exprimé en kilogrammes divisé par le carré de sa taille en mètres. Les unités sont $kg.m^{-2}$.

infarctus Interruption de la circulation sanguine d'un organe ou d'une partie de celui-ci, généralement causée par un caillot sanguin (thrombus) et entraînant des lésions du tissu touché, comme dans le cas d'un infarctus cardiaque : arrêt de la circulation sanguine dans une partie du cœur, communément appelé « crise cardiaque ».

inférieur Terme anatomique indiquant qu'une structure se trouve en dessous d'une autre, comme dans le colliculus inférieur et la veine cave inférieure.

inhibine Une des deux hormones protéiques (appelées inhibines -A et -B) sécrétées par les cellules de Sertoli chez l'homme et les cellules de la granulosa folliculaire chez la femme. Les inhibines, comme leur nom l'indique, inhibent la production de l'hormone folliculostimulante (FSH) par l'hypophyse. Elles n'inhibent pas la sécrétion de GnRH par l'hypothalamus. L'inhibine est impliquée dans le contrôle de la spermatogenèse.

inhibition latérale Influence inhibitrice d'un neurone activé sur l'activité de neurones faiblement activés auxquels il est connecté, limitant ainsi la propagation latérale de l'excitation.

inhibition réciproque Arrangement antagoniste de connexions synaptiques entre les motoneurones contrôlant des paires de muscles antagonistes. Elle fonctionne de telle sorte que la contraction d'un fléchisseur empêche l'excitation simultanée du muscle extenseur opérant sur la même articulation (et vice versa). Cette inhibition implique des interneurones inhibiteurs dans la moelle épinière.

inotropisme (état inotrope) L'état de contractilité du cœur, c'est-à-dire la force avec laquelle il peut se contracter. L'inotropisme est augmenté par l'adrénaline et des agents similaires (agents inotropes positifs) et diminué par divers médicaments (agents inotropes négatifs).

INR *International normalized ratio* ou rapport normalisé international. Mesure de l'efficacité de la voie extrinsèque de la coagulation du sang utilisée pour déterminer la tendance de la coagulation du sang, principalement pour le suivi du dosage de warfarine. L'INR est fondé sur le temps nécessaire pour que le plasma coagule après l'addition du facteur tissulaire, mais comme cela varie avec différents lots de facteur tissulaire, les résultats sont standardisés par comparaison avec un standard de référence international.

insuffisance cardiaque Situation dans laquelle le cœur est incapable de pomper suffisamment de sang à des pressions de remplissage normales pour répondre aux demandes métaboliques de l'organisme.

insuffisance hépatique Incapacité du foie de remplir ses fonctions synthétiques et métaboliques normales.

insuffisance rénale aiguë ou chronique Dysfonctionnement aigu ou chronique des reins entraînant des modifications majeures de la chimie du sang, notamment une acidose métabolique et une urémie.

insuffisance respiratoire État pathologique dans lequel le système respiratoire ne parvient pas à maintenir des niveaux normaux d'oxygène et de dioxyde de carbone dans le sang artériel.

insuline Hormone peptidique de masse moléculaire de 5 805 Da, sécrétée par les cellules des îlots pancréatiques pour réguler la glycémie. Elle favorise l'absorption de glucose par les tissus.

intégrines Grande famille de protéines transmembranaires qui lient les cellules les unes aux autres ou à la matrice extracellulaire.

interférons (IFN) Cytokines qui préparent le système immunitaire à éliminer une infection, notamment par un virus. Elles sont nommées pour leur capacité de minimiser la réplication virale. Les IFN activent également les cellules tueuses naturelles et les macrophages et régulent positivement la présentation de l'antigène.

interneurone Neurone qui reçoit des contacts synaptiques de fibres nerveuses afférentes et fait synapse avec des neurones efférents, par exemple des motoneurones dans un réflexe disynaptique. Parfois appelé neurone intercalaire.

intérocepteur Récepteur sensoriel qui répond aux modifications de l'environnement interne (voir Extérocepteur). Des exemples sont les chémorécepteurs carotidiens et les récepteurs à l'étirement de la crosse aortique (qui répondent à la pression sanguine artérielle).

interphase Stade entre les divisions cellulaires successives au cours desquelles le noyau ne se divise pas. Ce stade comprend les phases appelées G1, S et G2.

interstitium Espace entourant les cellules d'un tissu ou d'un organe.

intestin grêle Partie du tube digestif située entre l'estomac et le gros intestin, qui comprend le duodénum, le jéjunum et l'iléon. L'intestin grêle est la partie de l'intestin qui complète la digestion de la nourriture et absorbe les produits de la digestion.

intra- Préfixe signifiant à l'intérieur, comme dans intraveineux.

intracellulaire Relatif au contenu des cellules, comme dans le liquide intracellulaire (LIC) – le liquide à l'intérieur de la cellule elle-même (voir Extracellulaire).

intron Région non codante d'un gène qui est éliminée lors de la production d'ARN messager (ARNm).

invagination. Le repliement d'une blastula pendant la gastrulation.

involution 1. Le déclin progressif d'une fonction physiologique normale qui accompagne le processus de vieillissement. 2. La restauration de la taille de l'utérus après l'accouchement.

ion Un atome ou une molécule qui a perdu ou gagné un ou plusieurs électrons et est donc porteur d'une charge électrique.

ion hydrogène Atome d'hydrogène ayant perdu son électron ; un proton. Les ions hydrogène (H^+) se trouvent dans des solutions aqueuses d'acides, où ils sont solvatés par une ou plusieurs molécules d'eau pour former des ions hydronium (H_3O^+).

ionisation Processus par lequel une molécule ou un atome neutre acquiert une charge électrique. Dans les systèmes physiologiques, elle se produit lorsqu'un acide faible se dissocie partiellement pour donner un ion hydrogène (H^+) et sa base conjuguée chargée négativement.

IP_3 Inositol triphosphate.

ipsilatéral Terme anatomique désignant une structure ou une voie nerveuse située du même côté du corps.

IRMf Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle : une technique d'imagerie qui mesure directement le débit sanguin local dans le cerveau. Elle fournit des informations sur l'activité cérébrale régionale.

iso- Préfixe signifiant égal ou identique, comme dans isomère isotope.

isoenzymes Deux ou plusieurs enzymes qui ont une fonction similaire mais diffèrent légèrement par leurs séquences d'acides aminés (voir Isoformes).

isoformes Deux protéines ou plus, fonctionnellement similaires, ayant des propriétés similaires et des séquences d'acides aminés similaires, mais non identiques.

isomère Deux composés chimiques ayant la même composition moléculaire mais une structure différente.

isomères optiques Composés dans lesquels un atome de carbone est lié à quatre groupes chimiques différents. La molécule résultante peut exister sous l'une des deux formes suivantes qui sont une image miroir de l'autre (énantiomères) et qui ne peuvent pas être superposées. Leurs propriétés chimiques et physiques sont pratiquement identiques, mais leurs effets sur la rotation de la lumière polarisée diffèrent. Une forme, désignée par la forme (+) ou la forme d, fait pivoter un faisceau de lumière polarisée vers la droite ; l'autre, la forme (–) ou la forme l, la fait pivoter vers la gauche. Cependant, comme les isomères optiques ont une forme tridimensionnelle différente, ils ont souvent des effets biologiques différents.

iso-osmotiques (solutions) Deux solutions ayant la même osmolarité. Les solutions iso-osmotiques ne sont pas nécessairement isotoniques avec les cellules.

isotonique (solution) Une solution en équilibre osmotique avec les cellules du corps – voir Iso-osmotiques (solutions).

isotopes Atomes avec le même numéro atomique mais une masse atomique différente. Ces atomes ont un nombre différent de neutrons dans leurs noyaux. Certains isotopes sont instables et donc radioactifs.

J

jaunisse (ou ictère) Pigmentation jaune du blanc des yeux et de la peau due aux concentrations élevées de pigments biliaires dans le sang. Elle peut être causée par une augmentation du taux de destruction des globules rouges, une obstruction des voies biliaires ou une maladie du foie.

jéjunum La partie de l'intestin grêle située entre le duodénum et l'iléon. Il mesure environ 1,5 mètre de long et se distingue de l'iléon car il possède une paroi plus épaisse et des plis plus circulaires.

jonction adhérente (ou jonction d'ancrage) Jonction entre les cellules dans laquelle la face intracellulaire de la membrane plasmique est attachée à l'actine et aux filaments intermédiaires. Important dans la ceinture d'adhésion des cellules épithéliales.

jonction communicante (*gap*) Jonction entre des cellules permettant à des ions et à de petites molécules telles que l'AMP cyclique de diffuser du cytoplasme d'une cellule à celui d'une autre.

jonction neuromusculaire La région de contact entre un nerf moteur et une fibre musculaire squelettique. À proximité de sa terminaison, un axone moteur perd sa gaine de myéline et court le long de la surface de la membrane musculaire pour former un terminal nerveux complexe appelé plaque terminale motrice.

jonction serrée ou occlusive Aussi appelée zonula occludens. Région continue de contact entre les cellules adjacentes d'un épithélium, éliminant l'espace entre elles et isolant ainsi l'espace situé au-dessus de la surface apicale de celui de la membrane basolatérale.

joule (J) Unité de travail ou d'énergie du système international, définie comme le travail effectué par une force d'un newton déplaçant un objet sur une distance d'un mètre.

K

kernictère Lésions cérébrales causées par la bilirubine chez un nouveau-né atteint de jaunisse grave.

kilo- Préfixe désignant un millier d'une unité donnée, par exemple kilocalorie, kilojoule, kilopascal.

kinase Enzyme qui facilite le transfert d'un groupe phosphate de l'ATP vers une molécule donnée, comme lorsque le transfert d'un groupe phosphate de l'ATP au glucose est catalysé par l'hexokinase.

kinesthésie Sens de la conscience de la position et du mouvement des membres.

kinocil Gros cil qui émerge du corps basal des cellules ciliées. Des kinocils se trouvent dans les cellules ciliées matures du système vestibulaire et dans les cellules ciliées immatures de la cochlée.

Kohn (pores de) Petits orifices dans le septum alvéolaire permettant la communication entre les alvéoles adjacentes des poumons.

Korotkoff (bruits de) Sons entendus lors de la mesure indirecte de la pression artérielle avec un tensiomètre. Un stéthoscope est appliqué sur l'artère brachiale à l'intérieur du coude, sous un brassard gonflable. Le brassard est d'abord gonflé pour obstruer l'artère, puis la pression est relâchée lentement tout en écoutant les sons entendus à travers le stéthoscope. Lorsque le brassard se dégonfle, on entend du sang pulser à travers l'artère obstruée. Il s'agit du premier bruit de Korotkoff qui indique la pression artérielle systolique. La pression à laquelle le bruit disparaît est considérée comme la pression diastolique.

Krebs (cycle de) Terme alternatif pour le cycle de l'acide tricarboxylique.

Kupffer (cellules de) Cellules phagocytaires présentes dans le foie.

kwashiorkor Affection résultant de la malnutrition sévère chez les jeunes enfants et causée par un régime pauvre en protéines. Elle se caractérise par une ascite, un œdème, une perte de pigment cutané et une perte de cheveux.

L

labyrinthe Différentes chambres de l'oreille interne situées dans l'os temporal du crâne. Le labyrinthe est constitué de cavités osseuses (labyrinthe osseux) à l'intérieur desquelles se trouve une série de tubes membraneux (labyrinthe membraneux).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

lactation Sécrétion de lait par la glande mammaire.

lactogène placentaire humain (hPL) Hormone peptidique sécrétée par le placenta. Elle est structurellement liée à l'hormone de croissance humaine et agit pour augmenter la glycémie dans le sang maternel et mobiliser les acides gras pour la production d'énergie afin de faciliter l'approvisionnement en énergie du fœtus. Très peu d'hPL entre dans la circulation fœtale. Aussi appelée somatomammotropine chorionique humaine.

lactogenèse Processus de synthèse du lait.

lame basale Mince matrice de fibres du tissu conjonctif sur laquelle reposent les cellules épithéliales.

lamellipode Extension aplatie d'une cellule qui lui permet d'adhérer ou de se déplacer sur une surface.

lamina propria Couche de tissu conjonctif située immédiatement sous l'épithélium d'une membrane muqueuse.

Langerhans (cellules de) Cellules dendritiques de la peau (ce sont des cellules immunitaires présentant un antigène).

langue Moyen de communication entre personnes, constitué d'un vocabulaire spécifique et de règles d'expression (grammaire).

Laplace (loi de) Relation formelle entre la différence de pression (ΔP) à travers la paroi d'une alvéole ou d'un vaisseau sanguin, la tension dans sa paroi (T) et son rayon de courbure (R). Pour une alvéole sphérique $\Delta P = 2T/R$; pour un récipient cylindrique $\Delta P = T/R$. Dans chaque cas, la tension est la force exercée par unité de surface de la paroi qui tend à collaber la sphère ou le cylindre.

Laron (nanisme de) Également appelé syndrome de Laron : maladie génétique caractérisée par une insensibilité à l'hormone de croissance (GH).

latéral Terme anatomique désignant le côté du corps ou une caractéristique anatomique plus éloignée de la ligne médiane qu'une autre.

LCR Liquide céphalorachidien.

LDL *Low density lipoproteins* ou lipoprotéines de basse densité.

LEC Liquide extracellulaire.

lectines Protéines qui fixent étroitement les résidus de sucre.

leptotène Début de la première division cellulaire de la méiose (prophase I) lorsque les chromosomes homologues dupliqués se condensent et peuvent être vus au microscope.

leucocyte Globule blanc.

leucocytes polymorphonucléaires Terme alternatif pour les granulocytes.

leucopénie Déficit en globules blancs.

leucotriènes Médiateurs inflammatoires générés par l'oxydation de l'acide arachidonique et possédant trois doubles liaisons conjuguées.

Leydig (cellules de) Cellules interstitielles des testicules sécrétant de la testostérone et d'autres androgènes.

LH *luteinizing hormone* ou hormone lutéinisante.

LHRH *luteinizing hormone releasing hormone* ou hormone de libération de l'hormone lutéinisante (voir GnRH).

liaison hydrogène Liaison chimique faible dans laquelle un atome d'hydrogène d'une molécule est attiré par un atome électronégatif, notamment un atome d'oxygène ou d'azote. Communément observée dans les protéines, où la structure est stabilisée par des liaisons hydrogène. Elle est également importante pour l'appariement des bases dans l'ADN.

liaison peptidique Liaison chimique formée entre le groupe carboxyle (COOH) d'un acide aminé et le groupe amine (NH_2) d'un autre.

LIC Liquide intracellulaire : le liquide contenu dans les cellules, caractérisé par une concentration élevée en protéines et en ions potassium et par une faible concentration en ions sodium et en ions chlorure.

ligaments denticulés Bandes minces de tissu conjonctif qui restreignent le mouvement de la moelle épinière dans le canal rachidien.

ligand Toute molécule qui se lie à un site spécifique d'une protéine ou d'une autre grande molécule.

lipase Enzyme qui dégrade les graisses pour libérer des acides gras et du glycérol.

lipide Membre d'un groupe de substances chimiquement diverses qui sont insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques. Par exemple : le cholestérol et les triglycérides.

lipolyse La dégradation des triglycérides en acides gras et en glycérol pour la production d'ATP.

lipoprotéine Association d'un acide gras et d'une protéine de transport spécifique.

liquide céphalorachidien Le liquide clair qui se trouve dans les ventricules cérébraux et dans l'espace entourant le cerveau (l'espace sous-dural). Ce n'est pas un ultrafiltrat du plasma mais il est formé par les plexus choroïdes des ventricules latéraux et du quatrième ventricule.

liquide extracellulaire Le liquide qui entoure les cellules, caractérisé par une concentration élevée en sodium et en chlorure et une faible concentration en potassium. Il comprend le plasma, le liquide transcellulaire et le liquide interstitiel.

liquide interstitiel Fluide aqueux dans les espaces entre les cellules (interstitium) qui baigne les cellules des tissus. S'agissant du milieu par lequel les matériaux sont acheminés vers les cellules et dont les déchets sont éliminés, sa composition précise dépend des échanges entre les cellules d'un tissu et le sang. Néanmoins, sa composition est similaire à celle d'un ultrafiltrat de plasma. Aussi appelé liquide tissulaire.

liquide tissulaire Terme équivalent à liquide interstitiel.

loi des gaz parfaits Loi qui définit les relations entre la pression P, le volume V et la température T d'une quantité donnée d'un gaz idéal. L'équation mathématique décrivant la loi est $PV = nRT$, où n est le nombre de moles de gaz et R est la constante des gaz. Aussi appelée loi universelle des gaz. Voir aussi Boyle (loi de), Charles (loi de).

LTB_4 Leucotriène B_4.

lusitropisme (effet lusitrope) La relaxation du muscle cardiaque s'appelle le lusitropisme. En cas de lusitropisme positif, la relaxation du cœur est accélérée, tandis qu'en cas de lusitropisme négatif, le taux de relaxation est ralenti. Les catécholamines telles que l'adrénaline ont un effet lusitrope positif.

lutéinisation Processus par lequel un corps jaune est formé après l'ovulation.

lutéolyse Régression d'un corps jaune à la fin de la phase lutéale du cycle menstruel.

lymphe Liquide clair des vaisseaux lymphatiques. Sa composition est semblable à celle du plasma mais sa teneur en protéines est faible.

lymphocytes Petits globules blancs de 6 à 12 µm de diamètre, chacun avec un noyau proéminent mais peu de cytoplasme (sauf s'il a été transformé en plasmocyte). Ils jouent un rôle central dans la lutte contre les infections. Ils produisent des anticorps (lymphocytes B ou cellules B) ou sont impliqués dans l'immunité à médiation cellulaire (lymphocytes T ou cellules T). Ce sont les plus nombreux des globules blancs et ils représentent entre 20 et 45 % des globules blancs du sang (leucocytes).

lysosomes Organites liés à la membrane contenant des enzymes protéolytiques ; ceux-ci permettent aux cellules de digérer les matières qu'elles ont absorbées lors d'une endocytose ou d'une phagocytose. Les lysosomes ont un pH interne bas.

lysozymes Enzymes qui font partie du système immunitaire inné et peuvent être trouvées dans le liquide lacrymal, la salive et d'autres liquides corporels. Ce sont des enzymes hydrolytiques (glycoside hydrolases) qui attaquent les glucides complexes des parois des cellules bactériennes. Aussi appelés muramidase ou N-acétylmuramide glycanhydrolase.

M

macro- Préfixe signifiant gros ou excessif, comme dans macromolécule, macrocyte, etc.

macrocyte Un globule rouge anormalement grand, fréquemment observé dans l'anémie pernicieuse, également appelée anémie macrocytaire.

macronutriments Glucides, lipides et protéines – les principaux composants de l'alimentation.

macrophages Grandes cellules phagocytaires se développant à partir des monocytes sanguins qui migrent du sang vers la rate, le poumon et les ganglions lymphatiques où ils mûrissent. Ce sont des cellules immunitaires non spécifiques qui phagocytent à la fois les débris cellulaires et les organismes envahisseurs.

macula densa Groupe dense de cellules épithéliales modifiées dans le tubule distal d'un néphron, adjacentes aux cellules juxtaglomérulaires.

macula lutea (ou tache jaune) Petite région de forme ovale jaunâtre proche du centre de la rétine qui présente une forte densité de cônes.

mal aigu des montagnes Le mal aigu des montagnes est un effet délétère de la haute altitude (supérieure à 2 400 mètres) causée par une exposition aiguë à de basses pressions partielles d'oxygène. Il survient généralement après une ascension rapide. Il peut être évité ou réduit par une ascension lente.

mal d'altitude Terme alternatif pour mal aigu des montagnes.

malabsorption Trouble dans lequel il est difficile d'absorber les éléments clés de l'alimentation. Il en existe beaucoup de causes.

MALT *Mucosa-associated lymphoid tissue* ou tissu lymphoïde associé à la muqueuse.

marasme Dégradation des tissus corporels provoquée par la famine. On le voit chez les jeunes enfants qui ont un apport insuffisant en glucides et en protéines.

masse atomique La masse d'un atome est déterminée par le nombre total de protons et de neutrons dans son noyau ; la masse des électrons est négligeable en comparaison.

masse moléculaire relative (M_r) La masse d'une molécule en unité de masse atomique.

mastocytes Cellules formées dans la moelle osseuse avant de migrer pour s'associer aux nerfs, aux vaisseaux sanguins et aux épithéliums des voies respiratoires et de l'intestin. Une fois activés, ils dégranulent pour initier une réponse immunitaire en libérant de l'histamine, des leucotriènes et d'autres médiateurs.

matière grise Partie du système nerveux central contenant les corps des cellules nerveuses.

MB Métabolisme de base.

mécanorécepteurs Récepteurs sensoriels qui répondent à des stimuli mécaniques tels que la pression, l'étirement ou les vibrations.

médial Terme anatomique désignant une structure située plus près de la ligne médiane du corps qu'une autre (voir Latéral).

médiastin La partie centrale de la cavité thoracique contenant tous les viscères thoraciques sauf les poumons.

médullosurrénale La région la plus interne de la glande surrénale. Elle est impliquée dans la synthèse et la sécrétion des hormones adrénaline et noradrénaline.

mégacaryocyte Grande cellule multinucléée de la moelle osseuse qui donne naissance aux plaquettes sanguines.

méiose Division cellulaire qui produit les ovules et les spermatozoïdes. Dans la méiose, il y a deux divisions cellulaires successives donnant naissance à quatre cellules filles haploïdes.

Meissner (plexus de) Terme alternatif pour plexus sous-muqueux.

membrane arachnoïdienne Membrane fine située sous la dure-mère et qui recouvre la surface externe du cerveau et de la moelle épinière ; la couche médiane des trois méninges (voir Dure-mère, Pie-mère).

membrane basale La région mince du tissu conjonctif qui sépare la couche épithéliale de la lamina propria du tissu sous-jacent. Elle est composée de deux régions distinctes : la lame basale et la lame réticulaire sous-jacente. Elle fournit un support physique à un épithélium.

membrane basilaire La structure membraneuse rigide qui soutient l'organe de Corti dans l'oreille interne. Elle sépare le canal cochléaire (ou rampe médiane, qui contient l'endolymphe) de la rampe tympanique (qui contient la périlymphe). Les propriétés physiques de la membrane basilaire varient dans le sens de la longueur : elle est plus rigide et plus étroite près de la base de la cochlée qu'au sommet, de sorte que les cellules ciliées situées à différents points de sa longueur sont excitées par différentes fréquences sonores. Les caractéristiques physiques de la membrane basilaire contribuent donc à la perception de la hauteur d'un son.

membrane plasmique Membrane lipidique qui recouvre toute la surface d'une cellule. Les noms alternatifs sont la membrane cellulaire et le plasmalemme.

membrane séreuse Mince couche de tissu qui tapisse certaines cavités internes du corps, en particulier le péritoine, le péricarde et la plèvre. Les membranes séreuses sont des feuillets de tissus transparents à deux couches qui sont lubrifiés par un liquide dérivé du plasma sanguin.

mémoire Stockage d'informations dans le cerveau utilisé pour se rappeler des événements passés et orienter les comportements futurs.

ménarche L'apparition des menstruations à la puberté.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

méninges Membranes recouvrant le cerveau et la moelle épinière, comprenant la dure-mère, la membrane arachnoïdienne et la pie-mère.

ménopause Période à laquelle la menstruation cesse définitivement. Elle survient généralement entre 45 et 55 ans et est formellement définie par l'absence de menstruation pendant un an. Aussi appelée climatère.

menstruation, cycle menstruel Changements physiologiques cycliques qui se produisent dans les ovaires et l'utérus d'une femme au cours du développement, de la libération et de la dégénérescence d'un ovocyte. La période entre le début d'une menstruation et le début de la suivante est d'environ 28 jours. (Voir aussi Cycle ovarien.)

mepps *Miniature end-plate potentials* ou potentiels miniatures de plaque terminale : petites dépolarisations enregistrées à la jonction neuromusculaire résultant de la sécrétion spontanée d'une vésicule synaptique individuelle.

Merkel (cellules de) Cellules sensorielles présentes dans la couche basale de l'épiderme. À la base de chaque cellule de Merkel se trouve une terminaison nerveuse en forme de disque, un disque de Merkel. Le complexe cellulaire de Merkel est considéré comme un récepteur tactile à adaptation lente.

mérocrine Type de sécrétion qui se produit sans dommage pour les cellules sécrétoires (voir Holocrine).

mésaxone Fente longitudinale de la membrane plasmique d'une cellule de Schwann enroulée autour d'un axone nerveux.

mésoderme La couche du milieu des trois couches germinales primaires du très jeune embryon, située entre l'ectoderme (couche externe) et l'endoderme (couche interne).

mésothélium Doublure des cavités abdominales et thoraciques qui entoure également les organes reproducteurs internes de l'homme. Le mésothélium qui recouvre les organes internes est appelé mésothélium viscéral, tandis que la couche qui recouvre les parois du corps est appelée mésothélium pariétal.

métabolisme Processus biochimiques se déroulant au sein d'un organisme vivant. Voir aussi Anabolisme et Catabolisme.

métabolisme aérobie Processus métaboliques nécessitant la présence d'oxygène.

métabolisme anaérobie Processus métaboliques se produisant en l'absence d'oxygène.

métabolisme de base (ou taux métabolique basal) L'énergie utilisée par l'organisme à l'état de jeûne pendant le repos complet dans un environnement de neutralité thermique.

métabolisme énergétique Processus cellulaires impliqués dans la production d'ATP (la monnaie d'échange de l'énergie dans les cellules) à partir de la dégradation des glucides, des lipides ou d'autres composés organiques. Il peut survenir à la fois en présence d'oxygène (métabolisme aérobie) et en son absence (métabolisme anaérobie).

métaborécepteurs Terminaisons nerveuses sensorielles sensibles aux métabolites produits par les muscles actifs, par exemple les ions hydrogène et le lactate.

métaphase Le stade de la mitose au cours duquel les chromosomes s'alignent le long de la région équatoriale du fuseau mitotique.

métaphyse Extrémité en croissance de la diaphyse d'un os long adjacent à la plaque de croissance.

micelles Agrégat de grosses molécules dispersées dans une solution colloïdale. Les grosses molécules présentes dans les micelles ont un groupe de tête polaire faisant face à la phase aqueuse et une chaîne hydrophobe orientée vers l'intérieur de la micelle. Les micelles lipidiques formées par l'action des sels biliaires sur les acides gras constituent un exemple important.

micro- (μ) Préfixe indiquant le millionième (10^{-6}) d'une unité donnée, exprimée en micromole (μmole), un millionième de mole. Indique également tout ce qui est très petit – par exemple microscopiques et microtubules.

microcirculation Circulation du sang dans les artérioles, les capillaires et les veinules.

microglie Petites cellules interstitielles migratrices du système nerveux central qui agissent comme des phagocytes pour éliminer les débris cellulaires.

micronutriments Minéraux et vitamines qui constituent une partie essentielle de l'alimentation mais qui ne sont nécessaires qu'en très petites quantités.

microtubules Polymères tubulaires longs de tubuline faisant partie intégrante du cytosquelette. Ils transportent des vésicules et des organites de sécrétion autour de la cellule et sont des constituants majeurs des fuseaux mitotiques.

miction L'acte d'éliminer l'urine.

milli- Préfixe indiquant le millième (10^{-3}) d'une unité donnée, exprimée en millimoles – un millième de mole – ou un millimètre – un millième de mètre.

minéralocorticoïde Toute hormone stéroïdienne sécrétée par le cortex surrénalien qui intervient principalement dans la régulation de l'équilibre électrolytique et hydrique. Le principal minéralocorticoïde est l'aldostérone. Les minéralocorticoïdes sont essentiels à la vie.

MIT Mono-iodotyrosine.

mitochondries Organites liés à une membrane qui produisent l'essentiel de l'ATP d'une cellule par phosphorylation oxydative. Les mitochondries tamponnent également le calcium intracellulaire.

mitose Division d'une cellule diploïde en deux cellules filles.

modification post-traductionnelle Modification enzymatique de protéines qui suit leur synthèse par les ribosomes. Une telle modification modifie les propriétés d'une protéine et joue un rôle important dans la signalisation cellulaire.

moelle allongée (ou bulbe rachidien) Partie du tronc cérébral située sous le cervelet entre le pont et la moelle épinière et qui joue un rôle majeur dans le contrôle des fonctions autonomes.

moelle épinière La partie du système nerveux central qui s'étend le long du canal rachidien et donne naissance aux nerfs rachidiens. Elle s'étend généralement jusqu'au bord supérieur de la deuxième vertèbre lombaire.

molalité La molalité d'une solution est la concentration d'une substance exprimée en moles par kilogramme de solvant.

molarité La molarité d'une solution est la concentration d'une substance exprimée en moles par litre de cette solution.

mole Une mole d'un composé chimique est égale à sa masse moléculaire relative exprimée en grammes. Une mole de toute substance contient $6{,}023 \times 10^{23}$ molécules.

molécule Combinaison d'atomes reliés par des liaisons chimiques.

molécule de signalisation Produit chimique sécrété par une cellule pour influencer l'activité des autres cellules. Voir aussi Hormone, Cytokine, Neurotransmetteur.

monocyte Globule blanc qui provient de la moelle osseuse mais migre vers les tissus pour devenir un macrophage.

monosaccharide Tout glucide qui ne peut pas être hydrolysé pour donner des glucides plus simples. Les monosaccharides ont la formule moléculaire générale $(CH_2O)n$, où n = 3 à 8.

morphogenèse Le développement des organes du corps à partir de l'embryon jusqu'à l'âge adulte.

morula Amas solide de cellules qui apparaît lors des divisions successives d'un ovule fécondé.

motoneurone Neurone qui fait synapse directement avec une fibre musculaire ou une cellule d'une glande.

motoneurone gamma (γ) Motoneurone qui contrôle l'activité des fibres musculaires dans un fuseau musculaire.

mouvement de poursuite Mouvement lent des deux yeux qui permet de suivre en douceur un objet se déplaçant dans le champ de vision.

mouvement oculaire rapide Voir REM (*rapid eye movement*).

mouvements de vergence Mouvements qui nécessitent le mouvement simultané convergent ou divergent de l'axe visuel de chaque œil pour obtenir ou maintenir une mise au point claire sur un objet situé près de la tête.

M_r Masse moléculaire relative.

MSH *melanocyte stimulating hormone* ou hormone stimulant les mélanocytes, également appelée mélanotrophine.

muqueuse Terme alternatif pour membrane muqueuse.

muscle Tissu composé de faisceaux de cellules allongées (cellules musculaires) capables de se contracter pour produire un mouvement. Terme utilisé pour décrire une structure composée de tissu musculaire.

muscles accessoires Muscles du cou et de l'abdomen qui aident au processus de respiration forcée et à la respiration vigoureuse qui accompagne un exercice intense. Au cours de l'inspiration, les principaux muscles accessoires sont les muscles scalène et sternocléidomastoïdien du cou. Au cours de l'expiration, les principaux muscles accessoires sont le muscle droit de l'abdomen et les muscles obliques externe et interne de l'abdomen.

muscles extraoculaires Les muscles de l'orbite qui contrôlent la position de l'œil et donc la direction du regard.

musculaire muqueuse Fine couche continue de muscle située entre la lamina propria et la sous-muqueuse du tractus gastro-intestinal.

myéline Matière lipidique et blanche qui forme une gaine isolante autour de certains axones nerveux (appelés axones myélinisés ou fibres myélinisées).

myocarde Le muscle du cœur.

myocyte Cellule musculaire.

myoépithélium Un épithélium contenant des cellules contractiles (cellules myoépithéliales) disposées autour des glandes sécrétoires et des alvéoles de la glande mammaire.

myofibrille Long filament de protéine composé d'actine ou de myosine. Le mouvement relatif des filaments d'actine et de myosine est la base de toute contraction musculaire.

myogénique (activité) Activité musculaire qui a son origine dans le muscle plutôt que de la stimulation par un nerf. L'activité rythmique du cœur est d'origine myogénique.

myoglobine Protéine de liaison à l'oxygène présente dans les tissus musculaires.

myopathie Tout trouble caractérisé par une déficience structurelle ou fonctionnelle primaire du muscle squelettique.

myopie Défaut optique de l'œil dans lequel la lumière est focalisée devant la rétine plutôt que sur celle-ci. Il est dû à un globe oculaire trop long ou à un cristallin défectueux (voir Hypermétropie).

myosine Une des familles de protéines motrices dépendantes de l'ATP et jouant un rôle clé dans la contraction musculaire. Le constituant principal des filaments épais des cellules musculaires.

N

NAD Nicotinamide adénine dinucléotide. Coenzyme pouvant accepter l'hydrogène d'une autre molécule pour former du NADH (nicotinamide adénine dinucléotide réduit). Le NADP (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) a une structure similaire à celle du NAD mais possède un groupe phosphate supplémentaire. Le NADH joue un rôle important dans la génération d'ATP par les mitochondries, tandis que le NADP joue un rôle important dans les réactions de biosynthèse.

nano- Un préfixe pour indiquer un milliardième (10^{-9}) d'une unité, comme dans un nanomole (nmole ; 10^{-9} mole) ou un nanomètre (nm ; 10^{-9} mètre).

NC Nerf crânien.

néoglucogenèse Processus métabolique par lequel certains acides aminés peuvent être convertis en glucose.

néoplasme, néoplasie Un néoplasme est une croissance anormale d'un tissu (néoplasie) qui forme souvent une masse ou une tumeur.

néphron Unité fonctionnelle des reins constituée du glomérule, de la capsule glomérulaire ou de Bowman, du tubule proximal, de l'anse de Henlé, du tubule distal et du canal collecteur.

nerf Structure longue et mince comprenant des faisceaux de fibres nerveuses qui transportent des influx nerveux vers le système nerveux central (nerfs sensoriels) ou du système nerveux central vers les organes effecteurs (nerfs moteurs). La plupart des nerfs contiennent des fibres motrices et sensorielles et sont appelés nerfs mixtes.

nerf moteur Nerf transmettant les influx du cerveau ou de la moelle épinière à un muscle ou à une glande sécrétoire.

nerf périphérique Nerf moteur ou sensoriel qui relie la moelle épinière au reste du corps.

nerf vague Le 10e nerf crânien (NC X). C'est le plus long de tous les nerfs crâniens avec la distribution la plus étendue. C'est un nerf mixte, avec des fonctions motrices (parasympathiques) et sensorielles. Il innerve le larynx, le pharynx, le cœur, les bronches et divers organes du tractus gastro-intestinal. L'activation du vague provoque un ralentissement du cœur, une constriction des bronches et une motilité accrue du tractus gastro-intestinal.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

nerfs afférents Nerfs qui transmettent des informations sensorielles de la périphérie au système nerveux central. Fréquemment appelé afférences.

nerfs crâniens Nerfs provenant directement du cerveau. Il y en a 12 paires en tout, ayant à la fois des fonctions motrices et sensorielles.

nerfs mixtes Troncs nerveux ayant à la fois des fonctions motrices et sensorielles.

nerfs pudendaux Les nerfs principaux du périnée. Ils transmettent des signaux sensoriels, autonomes et moteurs vers et depuis les organes génitaux, la région anale et l'urètre.

nerfs rachidiens ou spinaux Ce sont 31 paires de nerfs qui proviennent de la moelle épinière. Chez l'homme, la moelle épinière comprend 8 paires cervicales, 12 paires thoraciques, 5 paires lombaires, 5 paires sacrées et 1 paire de nerfs coccygiens.

neurogène Terme utilisé pour décrire un processus ayant pour origine l'activité nerveuse (voir Myogénique) ; par exemple, le rythme respiratoire est d'origine neurogène.

neurohypophyse Terme alternatif pour l'hypophyse postérieure.

neurone Terme usuel pour cellule nerveuse. Il s'agit de cellules spécialisées dans la transmission de signaux électriques sur de longues distances dans le corps via des prolongements appelés axones.

neurophysines Protéines solubles qui se lient à la vasopressine (ADH) et à l'ocytocine dans l'hypothalamus et les transportent vers l'hypophyse postérieure. Elles n'ont pas de fonction endocrine indépendante.

neuropile Réseau dense de cellules gliales et de prolongements neuronaux présents dans la substance grise du système nerveux.

neurosécrétion Sécrétion d'une substance, telle qu'une hormone, par les terminaisons nerveuses des neurones.

neurotransmetteur Signal chimique émis au niveau d'une terminaison nerveuse synaptique en réponse à un potentiel d'action. Les neurotransmetteurs diffusent à travers la fente synaptique pour influencer l'activité d'une cellule cible spécifique telle qu'un autre neurone, une fibre musculaire ou une cellule sécrétoire.

neutron Une des deux particules qui composent un noyau atomique. Les neutrons ont une masse mais pas de charge électrique.

neutrophiles Les plus nombreux des globules blancs, dont le cytoplasme ne se colore pas à l'éosine ni aux colorants basiques. Ils font partie du système immunitaire naturel et phagocytent activement les bactéries envahisseuses.

névralgie Douleur intense causée par une irritation ou une lésion d'un nerf.

névroglie Voir Cellules gliales.

névrome Masse de tissu nerveux résultant d'une repousse anormale de l'extrémité d'un nerf coupé, et constituée par un enchevêtrement de fibres nerveuses.

newton (N) de force du SI. Une force d'un newton accélère une masse d'un kilogramme à raison d'un mètre par seconde par seconde. Dans des unités plus faciles à comprendre, le newton est égal à environ 0,102 kilogramme-force.

nocicepteur Récepteur qui réagit à une lésion des tissus corporels pour donner lieu à une sensation de douleur.

nœud atrioventriculaire (AV) Jonction entre le tissu atrial et le système conducteur du cœur, le faisceau de His.

nœud de Ranvier Espace entre les segments de la gaine de myéline de la fibre nerveuse. La présence des nœuds permet la propagation rapide d'un potentiel d'action par conduction saltatoire.

nœud sinusal ou sino-atrial (SA) Groupe de cellules musculaires spécialisées situées sous l'épicarde dans la paroi de l'atrium droit, latéralement à sa jonction avec la veine cave supérieure. Les cellules du nœud SA déterminent la fréquence cardiaque en générant spontanément des potentiels d'action à une fréquence déterminée par le système nerveux autonome et par certaines hormones circulantes, en particulier l'adrénaline.

non-disjonction Échec de la séparation normale des chromosomes homologues dans l'anaphase. Il en résulte que l'une des cellules filles a moins de chromosomes que la normale alors que l'autre en a plus que la normale. La non-disjonction provoque un certain nombre de maladies génétiques, dont la trisomie 21 est peut-être la plus connue.

noradrénaline Une catécholamine sécrétée par la médullosurrénale. En Amérique du Nord, on l'appelle plus généralement norépinéphrine.

nouveau-né Ce terme fait référence à un bébé au cours du premier mois (28 jours) suivant sa naissance.

noyau 1. Noyau atomique ; le noyau dense d'un atome composé de neutrons et de protons. 2. noyau cellulaire ; l'organite le plus gros et le plus important d'une cellule. Le noyau contient le matériel génétique (ADN). 3. Un groupe de corps de cellules nerveuses dans le système nerveux central.

noyau caudé L'une des principales structures qui constituent les noyaux gris centraux du cerveau.

noyau rouge Partie du système extrapyramidal du contrôle moteur qui est située dans le mésencéphale rostral. Ce noyau est ainsi nommé pour sa teinte rouge, attribuée à la présence de composés organiques du fer.

noyaux de raphé Noyaux neuronaux non appariés contenant de la sérotonine, situés dans le plan médian du tronc cérébral.

noyaux gris centraux Noyaux profonds des hémisphères cérébraux comprenant les noyaux caudés, les putamens, les globus pallidus et les claustrum.

NTS Noyau du tractus solitaire.

nucléole Coloration dense d'un noyau cellulaire contenant des protéines et de l'ARN. Le nucléole est le site sur lequel l'ARN ribosomique est synthétisé et des sous-unités de ribosomes sont formées. Pour cette raison, il est important dans les cellules à division rapide.

nucléosides Composés organiques constitués d'une base de purine ou de pyrimidine liée à un sucre pentose. Des exemples sont l'adénosine et la cytidine.

nucléosomes Sous-unités fondamentales de la chromatine nucléaire, composées d'ADN enroulées autour d'un noyau de protéines appelées histones.

nucléotides Composés organiques constitués d'une base de purine ou de pyrimidine liée à un sucre pentose et d'un ou de plusieurs groupes phosphate. Des exemples sont l'adénosine triphosphate (ATP) et le GMP cyclique.

numéro atomique Nombre de protons dans le noyau de l'atome. Il détermine les caractéristiques chimiques de l'élément concerné.

nutrition entérale Alimentation en nutriments du système digestif par une sonde nasogastrique. Cette technique est utilisée lorsqu'un individu peut digérer et absorber des nutriments mais ne peut pas manger, mâcher ou avaler ses aliments.

nutrition parentérale Alimentation d'un individu en perfusant des nutriments directement dans une grosse veine, en contournant ainsi l'intestin.

nystagmus Mouvement involontaire répété des yeux consistant en une dérive lente dans une direction suivie d'un retour en arrière rapide. Il se produit dans diverses situations physiologiques, par exemple immédiatement après une rotation du corps (nystagmus postrotatoire). Il peut également se produire lors de troubles du cervelet.

O

œdème Accumulation anormale de liquide dans les tissus ou les cavités séreuses du corps.

œstrogènes Terme générique pour les hormones stéroïdiennes qui favorisent le développement et le maintien des caractéristiques féminines du corps.

olfaction Le sens de l'odorat, l'un des sens chimiques.

oligodendrocyte Cellule gliale avec relativement peu de prolongements, qui forme la myéline entourant plusieurs axones dans le système nerveux central.

oligurie Production de faibles volumes d'urine.

oncogènes Gènes qui régulent normalement la croissance cellulaire et qui peuvent muter et permettre une croissance cellulaire non contrôlée (cancer). Le gène non muté est également appelé proto-oncogène.

opsine La partie protéique des molécules de photorécepteur qui change de forme quand un photon de lumière est absorbé. C'est le processus fondamental de la phototransduction, la réponse physiologique à la lumière (voir Rhodopsine).

opsonisation Processus par lequel une particule étrangère est marquée avec un anticorps avant son élimination par un phagocyte. Les molécules qui activent le système du complément sont également considérées comme des opsonines.

organites Structures ayant des fonctions spécifiques dans une cellule. Les exemples sont les mitochondries, le noyau et les ribosomes.

os compact Partie externe dense de l'os qui fournit l'essentiel de la force du squelette, également appelée os cortical ou dense. L'os compact consiste en grande partie en une série d'ostéons parallèles au long axe de l'os – voir Haversien, système de.

os dense Terme alternatif pour os compact.

os spongieux Type d'os se trouvant aux extrémités des os longs et au centre des vertèbres. Il se caractérise par un réseau de spicules osseux minéralisés avec les espaces intermédiaires remplis de moelle osseuse. Aussi appelé os trabéculaire.

osmolalité L'osmolalité est définie comme le nombre d'osmoles d'une substance dans 1 kg d'eau (c'est-à-dire osmol.kg^{-1}). Cette définition est importante car certains composés peuvent se dissocier en solution dans leurs ions constitutifs et le nombre de particules osmotiquement actives peut être supérieur à celui suggéré par la concentration molaire. Le terme « osmolalité » est préféré à « osmolarité » en physiologie pour des raisons techniques.

osmolarité L'osmolarité d'une solution est la mesure de la concentration en soluté, définie comme le nombre d'osmoles de soluté par litre de solution (osmol.l^{-1} ou Osm.l^{-1}). L'osmolarité mesure le nombre d'osmoles de particules de soluté par unité de volume de solution.

osmorécepteurs Récepteurs sensoriels de l'hypothalamus détectant les modifications de la pression osmotique du sang. Ils contrôlent l'équilibre hydrique via la sécrétion de vasopressine (ADH).

osmose Mouvement de l'eau d'une solution moins concentrée à une solution plus concentrée via une membrane semi-perméable, jusqu'à ce que les deux solutions aient la même concentration. La pression osmotique est celle qui, appliquée à la solution moins concentrée, est juste suffisante pour empêcher un tel mouvement.

osselets Petits os de l'oreille moyenne – le malleus (marteau), l'incus (enclume) et le stapes (étrier) – qui transmettent les vibrations aéroportées à la membrane ovale de l'oreille interne.

ossification Processus naturel de formation osseuse à partir du cartilage. Aussi le processus conduisant à la calcification des tissus mous.

ossification endochondrale Formation d'os à partir d'un gabarit cartilagineux progressivement remplacé par de l'os calcifié. Le processus impliqué dans la formation des os longs.

ossification intramembraneuse Le développement des os plats à partir de tissu conjonctif fibreux embryonnaire. Les cellules de la membrane tissulaire embryonnaire commencent à se regrouper (se condenser) et à se différencier en ostéoblastes pour former des centres d'ossification. Les ostéoblastes commencent alors à sécréter de l'ostéoïde, la matrice de collagène-protéoglycane de l'os qui devient minéralisée. Les spicules osseux commencent à irradier du centre d'ossification de manière assez aléatoire entre les vaisseaux sanguins en développement pour former un os « tissé ». Les spicules osseux sont ensuite entourés de cellules mésenchymateuses qui forment le périoste. Les ostéoblastes situés à l'intérieur du périoste continuent à sécréter de l'ostéoïde, qui se calcifie ensuite. De cette manière, des couches d'os se forment sous le périoste.

ostéoblastes Cellules osseuses sécrétant la matrice organique de l'os (ostéoïde). Ils jouent également un rôle important dans la minéralisation osseuse.

ostéoclastes Grandes cellules multinucléées qui résorbent l'os lors de la modification du squelette.

ostéocytes Cellules osseuses matures. Ce sont des ostéoblastes qui ont été piégés dans les petits espaces laissés dans la matrice osseuse.

ostéoïde Matrice organique de l'os constituée principalement de collagène, d'acide hyaluronique, de sulfate de chondroïtine et d'ostéocalcine.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

ostéomalacie Maladie osseuse de l'adulte causée par un déficit en vitamine D.

ostéomyélite Infection bactérienne des os.

ostéone ou ostéon Terme alternatif pour système haversien.

ostéoporose Perte de masse osseuse résultant de l'épuisement du calcium et des protéines de l'os. Maladie fréquemment observée chez les femmes ménopausées, probablement causée par une chute de la sécrétion d'œstrogènes.

otolithes Cristaux de carbonate de calcium présents sur les membranes sensorielles du saccule et de l'utricule de l'oreille interne. Les mouvements de la membrane des otolithes stimulent les cellules ciliées et fournissent des informations sur l'orientation de la tête.

ovaire Organe de reproduction féminin qui produit les gamètes (ovules) et sécrète les hormones qui contrôlent le cycle féminin.

ovocyte Un ovule ou œuf immature. Les ovocytes se développent dans l'ovaire à partir d'ovogonies.

ovogonies Cellules diploïdes qui se développent à partir de cellules germinales primordiales. Elles prolifèrent par mitose. Une fois la mitose terminée, elles subissent une division méiotique pour devenir des ovocytes primaires.

ovulation Libération d'un ovule mature par l'ovaire, qui a lieu au milieu du cycle ovarien.

ovule Gamète femelle non fertilisé ; un œuf non fertilisé.

P

P Pression.

P_{50} Pression pour une saturation de 50 % ; par exemple la P_{50} pour la liaison de l'hémoglobine à l'oxygène des globules rouges normaux est de 26 mmHg pour une PCO_2 de 40 mmHg (ou de 3,4 kPa pour une PCO_2 de 5,3 kPa).

PA Pression artérielle.

pachytène Troisième étape de la première division cellulaire de la méiose (prophase I) au cours de laquelle les chromosomes homologues maternels et paternels s'alignent sur leur longueur et les segments chromosomiques se recombinent. Cette étape se termine par la séparation des chromosomes homologues en quatre chromatides distinctes.

Pacini (corpuscules de) Grandes terminaisons encapsulées situées dans le tissu sous-cutané. Ces corpuscules répondent aux vibrations mécaniques. Ce sont des mécanorécepteurs à adaptation rapide.

PAH Para-aminohippurate, utilisé pour estimer le flux sanguin rénal.

PAM Pression artérielle moyenne. Elle est calculée par la pression diastolique plus un tiers de la pression différentielle.

papille optique La région de la rétine à travers laquelle le nerf optique quitte l'œil. Elle est dépourvue de photorécepteurs et constitue un angle mort.

paralysie musculaire L'incapacité d'un muscle de se contracter. Elle est causée par des lésions de la voie nerveuse ou par un blocage neuromusculaire provoqué par des médicaments tels que le curare.

paraplégie Paralysie des jambes et du bas du corps résultant d'une lésion ou d'une maladie de la colonne vertébrale.

parenchyme Tissu constituant la partie spécialisée d'un organe tel que le poumon ou le foie, distinct des vaisseaux sanguins associés, du tissu conjonctif, des vaisseaux lymphatiques et des nerfs.

paresthésie Sensation confuse résultant généralement de la stimulation d'un nerf par la pression, par des lésions traumatiques ou lors d'une maladie. Souvent ressentie comme des « fourmillements ».

parole Communication vocale dans laquelle les perceptions, les idées et les pensées sont exprimées dans le langage ; l'articulation des mots pour transmettre le sens.

pars anterior Terme alternatif pour l'hypophyse antérieure.

pars nervosa Terme alternatif pour l'hypophyse postérieure.

parturition Le processus de l'accouchement.

pascal L'unité SI de pression. Une pression d'un pascal est égale à un newton par mètre carré.

PCR *Polymerase chain reaction*. Voir Réaction en chaîne par polymérase.

PDGF *Platelet-derived growth factor* ou facteur de croissance dérivé des plaquettes.

péricarde La membrane entourant le cœur.

péricytes Cellules contractiles incluses dans la membrane basale qui s'enroulent autour des cellules endothéliales des capillaires et des petites veinules (veinules péricytiques). Elles semblent jouer un rôle dans la régulation du flux sanguin. Aussi appelés cellules de Rouget.

périlymphe Liquide clair de la rampe vestibulaire et de la rampe tympanique de l'oreille interne. Similaire en composition à un ultrafiltrat du plasma (voir Endolymphe).

périmétrie Détermination de l'étendue du champ visuel.

périmysium La couche de tissu conjonctif la plus externe recouvrant un muscle ; voir Épimysium.

périnèvre La couche la plus externe du tissu conjonctif autour d'un nerf périphérique.

période réfractaire La brève période après le passage d'un potentiel d'action lorsque le nerf ou la membrane musculaire est moins excitable que la normale. Elle comporte deux phases : premièrement, une brève période pendant laquelle aucun potentiel d'action ne peut être déclenché, la période réfractaire absolue, suivie d'une période plus longue pendant laquelle la cellule ne peut être excitée que par des stimuli plus forts que la normale, la période réfractaire relative.

périoste Couche de tissu conjonctif vasculaire recouvrant la surface des os, à l'exclusion des surfaces articulaires des articulations.

péristaltisme Contractions de l'œsophage, de l'estomac et de l'intestin qui déplacent les aliments et les produits de la digestion le long du tube digestif.

péritoine Membrane séreuse qui tapisse la paroi de la cavité abdominale et recouvre les organes abdominaux.

peroxysomes Organites liés à la membrane trouvés dans le cytoplasme de la plupart des cellules de mammifère. Les peroxysomes contiennent des enzymes qui oxydent les acides gras et les acides aminés lors de la production de peroxyde d'hydrogène, d'où leur nom. Cependant, ils contiennent également des enzymes telles que la catalase qui convertissent le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène. Les peroxysomes contribuent à la biosynthèse des lipides membranaires appelés plasmalogènes.

Peyer (plaques de) Agrégats de cellules lymphatiques qui se forment dans la muqueuse de l'intestin grêle, principalement dans l'iléon. Partie du tissu lymphatique associé à l'intestin (GALT).

PGE_2 Prostaglandine E_2.

$PGF_{2\alpha}$ Prostaglandine $F_{2\alpha}$.

PGI_2 Prostacycline.

pH L'échelle de pH va de 0 à 14. Elle est définie soit comme le logarithme de l'inverse de la concentration en ions hydrogène, soit comme le logarithme négatif de la concentration en ions hydrogène, de sorte qu'un nombre élevé indique des concentrations inférieures en ions hydrogène. À la température ambiante, les solutions dont le pH est inférieur à 7 sont acides, tandis que celles dont le pH est supérieur à 7 sont alcalines.

phagocytose Forme particulière d'endocytose dans laquelle une cellule, telle qu'un globule blanc, absorbe des débris cellulaires ou des micro-organismes envahisseurs.

phagosome Vacuole formée par un phagocyte au cours du stade final de la phagocytose. Une fois formé, un phagosome fusionne avec un lysosome pour donner naissance à un phagolysosome, qui est ensuite capable de digérer le matériel ingéré.

phénotype Caractéristiques physiques d'un organisme, alors que sa constitution génétique est son génotype.

phonocardiogramme Enregistrement des sons émis par le cœur pendant le cycle cardiaque.

phospholipides Groupe de composés contenant du phosphore, composé d'acides gras, de glycérol et d'une autre petite molécule comme la sérine ou l'éthanolamine. Aussi appelées phosphatides. Ils sont des composants majeurs des membranes cellulaires.

photon Petite particule ayant une masse nulle, aucune charge électrique et une durée de vie indéfiniment longue. C'est la plus petite particule qui véhicule le rayonnement électromécanique (c'est-à-dire un quantum). Chaque photon porte un quantum d'énergie égal au produit de la fréquence de rayonnement et de la constante de Planck.

physiologie Branche de la biologie qui concerne les fonctions du corps plutôt que sa structure, qui est le domaine de sa discipline sœur, l'anatomie. La physiologie tente de rendre compte de l'activité des organes et des tissus en termes de propriétés chimiques et physiques.

pica La soif persistante et la consommation compulsive de substances non alimentaires (pica vrai).

pie-mère La plus interne des trois méninges, la pie est une délicate membrane vasculaire de tissu conjonctif qui recouvre complètement la surface et les replis du cerveau et de la moelle épinière. La pie-mère forme également les ligaments dentelés (ou denticulés) de la moelle épinière.

PIH *Prolactin inhibitory hormone* ou hormone inhibitrice de la prolactine (dopamine).

pilomoteur Relatif à l'érection de poils dans la peau, comme dans le nerf pilomoteur, réflexe pilomoteur (voir aussi Arrecteur du poil, muscle).

pinocytose Également appelée endocytose en phase liquide, elle implique l'invagination d'une petite zone de membrane qui est ensuite scellée de manière à renfermer un petit volume de liquide extracellulaire et toutes les petites particules qui y sont dissoutes ou suspendues. Les vésicules résultant de ce processus fusionnent ensuite avec des lysosomes, qui digèrent le matériel capté.

placenta Structure hautement vascularisée formée entre l'endomètre utérin et les membranes embryonnaires et dotée d'un arrangement en dialyse permettant l'échange de substances entre les circulations fœtale et maternelle. Le placenta agit à la fois pour nourrir le fœtus et pour éliminer ses déchets.

placentation Processus de formation du placenta.

plaque motrice voir Jonction neuromusculaire.

plaquettes Petits fragments de cellules liés à la membrane se trouvant dans le sang total qui sont dérivés de grosses cellules multinucléées (mégacaryocytes) présentes dans la moelle osseuse. Les plaquettes jouent un rôle crucial dans la coagulation du sang et l'entretien des vaisseaux sanguins. Aussi appelé thrombocytes.

plasma La partie liquide du sang, qui représente 55 à 58 % du volume sanguin. Contrairement au sérum, le plasma contient tous les facteurs protéiques de la coagulation.

plasmocyte Un lymphocyte B qui a été stimulé par un antigène pour sécréter de grandes quantités d'un seul type d'anticorps.

plasticité Capacité d'un processus de s'adapter au changement. Appliquée à une synapse (plasticité synaptique), elle fait référence à une modification de la puissance d'un contact synaptique induite par une activité antérieure.

plèvre Membranes séreuses qui tapissent la cavité thoracique (plèvre pariétale) et recouvrent les poumons (plèvre viscérale).

plexus Réseau ou arrangement complexe, comme dans un réseau complexe de nerfs ou de vaisseaux sanguins.

plexus myentérique (d'Auerbach) Réseau nerveux situé entre la couche de muscle lisse circulaire et la couche de muscle lisse longitudinal du tractus gastro-intestinal.

plexus sous-muqueux (de Meissner) Réseau nerveux situé dans la couche sous-muqueuse sous la musculaire muqueuse dans le tractus gastro-intestinal.

PLT Potentialisation à long terme.

pneumotachographe Appareil pour enregistrer le débit d'air pendant la respiration.

pneumothorax État dans lequel de l'air est entré dans la cavité pleurale, provoquant un effondrement de l'un des poumons ou des deux.

Poiseuille (loi de) Loi physique régissant l'écoulement d'un liquide dans un tube tel qu'un vaisseau sanguin. Elle indique que le flux est proportionnel à la pression appliquée et à la quatrième puissance du rayon du tube, mais est inversement proportionnel à la longueur du tube et à la viscosité du liquide.

polaire En chimie, il s'agit de la tendance des électrons d'une liaison chimique à être associés à l'un des deux atomes impliqués ; par exemple, dans les liaisons entre le carbone et l'oxygène, les électrons de liaison tendent à s'associer à l'atome d'oxygène. Les molécules avec des liaisons polaires ont tendance à être solubles dans l'eau.

polycythémie Production excessive de globules rouges.

polysaccharide Grande molécule constituée d'un certain nombre de molécules de sucre liées entre elles, par exemple glycogène et amidon.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

polyurie Production d'un volume d'urine anormalement élevé.

pompe à calcium Protéine de transport, présente dans la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique des cellules, qui agit pour éliminer le Ca^{2+} du cytoplasme soit à travers la membrane plasmique, soit dans les réserves intracellulaires. La pompe à calcium est une Ca^{2+}-ATPase liée à la membrane.

pompe à sodium Protéine de transport utilisant l'ATP pour transférer des ions sodium à travers une membrane cellulaire en échange d'ions potassium. Le processus consomme de l'énergie sous forme d'ATP et constitue un transport actif. Son activité entraîne une concentration élevée en ions potassium et une faible concentration en ions sodium dans une cellule. Aussi appelée Na^+,K^+-ATPase.

pompe métabolique Protéine de transport membranaire nécessitant la dépense directe en énergie métabolique, telle que l'hydrolyse de l'ATP.

pore nucléaire Ouverture recouverte de protéines dans l'enveloppe nucléaire qui permet le passage de molécules entre le noyau et le cytoplasme.

position anatomique Terme utilisé pour décrire le corps debout tourné vers l'avant avec les pieds légèrement écartés, les bras sur les côtés, les paumes des mains tournées vers l'avant et les doigts tendus.

postcharge La tension dans la paroi du ventricule gauche qui se produit pendant la phase d'éjection du cycle cardiaque : la charge contre laquelle le cœur doit travailler pour éjecter du sang dans l'aorte.

postsynaptique Terme utilisé pour décrire les structures situées sur le côté récepteur d'une synapse, ou les événements survenant de ce côté. Le côté distal d'une synapse. Par exemple : neurone postsynaptique, potentiel postsynaptique.

potentiel d'action Baisse transitoire du potentiel membranaire (dépolarisation) autopropagée le long d'un axone ou d'une fibre musculaire. Utilisé par le système nerveux pour la signalisation à longue distance. On l'appelle parfois l'influx nerveux. Les potentiels d'action des cellules musculaires initient le processus de contraction.

potentiel d'action composé Somme des potentiels d'action enregistrés à partir d'un tronc nerveux après stimulation électrique. C'est l'activité totale de nombreuses fibres nerveuses qui se déclenchent de manière synchronisée.

potentiel d'équilibre Le potentiel de membrane pour lequel il n'existe pas de force électrochimique nette entraînant le mouvement d'un ion dans ou hors d'une cellule. Le potentiel pour lequel les forces électriques et chimiques agissant sur un ion sont équilibrées. Il peut être calculé à l'aide de l'équation de Nernst.

potentiel de membrane Différence de potentiel existant à travers la membrane plasmique d'une cellule, qui résulte de la répartition inégale des ions entre le cytoplasme et le liquide extracellulaire.

potentiel de plaque motrice (PPM) Dépolarisation d'une fibre musculaire squelettique résultant de l'activité de son nerf moteur. La dépolarisation est provoquée par l'acétylcholine, libérée par la terminaison nerveuse, se liant aux récepteurs nicotiniques de la membrane postsynaptique (muscle) et activant les canaux ioniques déclenchés par un ligand.

potentiel de récepteur Changement dans le potentiel de membrane d'un récepteur sensoriel qui reflète l'intensité d'un stimulus. C'est la première étape de la transduction sensorielle, qui consiste généralement en une dépolarisation pouvant induire des potentiels d'action dans la fibre nerveuse afférente à laquelle le récepteur est connecté.

potentiel pacemaker Changement rythmique du potentiel membranaire qui définit la vitesse à laquelle un tissu est activé. Classiquement, la dépolarisation lente des cellules du nœud sinusal qui définit la fréquence cardiaque.

potentiel postsynaptique excitateur (PPSE) Dépolarisation d'une cellule nerveuse résultant de l'activité synaptique. Tous les PPSE ont tendance à augmenter l'excitabilité des neurones et la probabilité qu'ils initient un potentiel d'action.

potentiel postsynaptique inhibiteur (PPSI) Activité synaptique qui entraîne une diminution de la probabilité qu'une cellule nerveuse initie un potentiel d'action. Ce potentiel résulte d'une hyperpolarisation du potentiel membranaire, le décalant davantage du seuil de génération du potentiel d'action.

PPM Potentiel de plaque motrice.

PPSE Potentiel postsynaptique excitateur.

PPSI Potentiel postsynaptique inhibiteur.

précharge La tension dans la paroi du cœur immédiatement avant la systole. Elle est liée à la pression télédiastolique, à l'épaisseur de la paroi et au diamètre de la cavité.

pré-éclampsie Trouble de la grossesse caractérisé par une hypertension et une protéinurie (voir Éclampsie).

presbytie Augmentation progressive liée à l'âge de la distance la plus proche à laquelle les yeux peuvent former une image claire (punctum proximum) ; le recul du punctum proximum est provoqué par une perte progressive d'élasticité du cristallin.

présynaptique (inhibition) Type d'inhibition induite par un contact synaptique entre un axone et une terminaison axonale. Une telle inhibition entraîne le blocage sélectif d'un contact synaptique spécifique sans altérer l'excitabilité de la cellule postsynaptique.

présynaptique (structure) Structure située sur le côté proximal d'une synapse ou événement survenant à cet endroit. Par exemple, neurone présynaptique, nerf présynaptique, potentiel d'action présynaptique.

pression alvéolaire (pression intrapulmonaire) La pression dans les poumons.

pression artérielle Pression mesurée dans les grandes artères au cours du cycle cardiaque. Chez les jeunes adultes en bonne santé, la pression artérielle est d'environ 120 mmHg (environ 14,7 kPa) au plus fort de la contraction ventriculaire (systole). Lors de la relaxation ventriculaire (diastole), la pression chute à environ 80 mmHg (environ 10,7 kPa). Des valeurs significativement plus élevées sont souvent observées chez les personnes âgées (voir Hypertension).

pression de perfusion Différence de pression entre les côtés artériel et veineux d'un lit vasculaire.

pression diastolique La pression artérielle la plus basse enregistrée pendant le cycle cardiaque.

pression intraoculaire La pression exercée par le liquide dans l'œil sur sa paroi. La pression intraoculaire sert à maintenir la

forme de l'œil et joue donc un rôle important dans la formation de l'image. Une production excessive d'humeur aqueuse peut toutefois provoquer le glaucome, qui doit être traité pour éviter une pression excessive sur la rétine entraînant une interruption de la circulation sanguine. La pression intraoculaire normale est d'environ 2 kPa (15 mmHg).

pression intrapleurale La pression dans l'espace entre les membranes de la plèvre viscérale et pariétale. Elle est normalement inférieure à la pression atmosphérique et considérée comme égale à la pression mi-œsophagienne. À la fin d'une expiration calme, elle est d'environ 0,5 kPa inférieure à la pression atmosphérique. Parfois appelée pression intrathoracique ou pression pleurale.

pression intrapulmonaire Terme alternatif pour pression alvéolaire.

pression intrathoracique Terme alternatif pour pression intrapleurale.

pression intravésicale La pression dans la vessie. Elle agit comme un signal pour initier la miction et fournit la pression motrice pour uriner.

pression oncotique La pression osmotique exercée par les protéines plasmatiques.

pression pleurale Terme alternatif pour pression intrapleurale.

pression systolique Pression artérielle maximale atteinte pendant la contraction du ventricule gauche du cœur. Normalement aux environs de 120 mmHg (16 kPa) chez un adulte jeune sain. (voir Pression diastolique).

pression veineuse centrale Pression hydrostatique à la jonction des veines caves inférieure et supérieure lors de leur entrée dans l'atrium droit. Elle est mesurée pour évaluer la précharge du ventricule droit et se situe normalement entre 0 et 6 mmHg chez les individus en bonne santé.

principe isohydrique Principe stipulant que, dans un système aqueux contenant plus d'un tampon, toute modification des conditions affectant un tampon modifiera également l'équilibre de tous les autres. La situation se présente parce que tous les couples acide/base d'une solution seront en équilibre les uns avec les autres et avec la concentration en ions hydrogène prédominante.

PRL, prolactine Hormone polypeptidique hypophysaire antérieure qui stimule et entretient la production de lait par les glandes mammaires après la parturition.

profond Terme anatomique qui signifie loin de la surface du corps, vers son centre.

prométaphase Stade de la mitose au cours duquel les chromosomes s'attachent au fuseau mitotique et la membrane nucléaire disparaît. Elle est suivie de la métaphase.

pronation 1. Mouvement par lequel on tourne la main, de manière que la paume regarde en dessous, l'extrémité inférieure du radius se portant au-devant du cubitus. 2. Terme anatomique indiquant une personne couchée sur le ventre avec la face tournée vers le bas.

prophase Première phase de la mitose au cours de laquelle la chromatine nucléaire se condense pour former les chromosomes, suivie de la formation du fuseau mitotique.

propriocepteurs Récepteurs sensoriels dans les muscles, les tendons et les articulations qui transmettent des informations sur leur longueur et leur tension au système nerveux central.

prostaglandine Un des acides gras insaturés d'origine naturelle dérivés de l'acide arachidonique. Les prostaglandines sont des hormones locales importantes.

protanope Personne ayant une relative insensibilité au rouge et qui a donc tendance à confondre les nuances de vert et de rouge.

protéine Grande molécule biologique constituée d'une ou de plusieurs chaînes d'acides α-aminés liés par des liaisons peptidiques.

protéine canal Protéine qui forme un pore qui permet aux ions chargés de traverser la membrane plasmique.

protéine de liaison au GTP Terme alternatif pour la protéine G.

protéine de transport Protéine transmembranaire qui possède des sites de liaison spécifiques pour un ion ou une molécule particulière afin de transporter cette substance à travers la membrane plasmique. Voir aussi Uniport, Symport, Antiport.

protéine G Protéine de liaison au GTP. Membre d'une grande famille de protéines qui contrôlent l'activité biochimique des cellules. Lorsqu'une protéine G est liée au GTP, elle est active. Lorsqu'elle est liée au GDP, elle est inactive. Il existe deux classes de protéines G : les petites GTPases monomériques et les complexes de protéines G hétérotrimériques. Les protéines G hétérotrimériques sont impliquées dans le contrôle de l'activité au sein d'une cellule via une cascade de signalisation. Elles se composent de trois sous-unités distinctes appelées alpha (α), bêta (β) et gamma (γ), qui se dissocient lorsque le complexe est activé par la liaison d'un récepteur de surface à son ligand. Les protéines G monomériques contrôlent l'activité de nombreuses cascades de signalisation et peuvent être considérées comme des seconds messagers enzymatiques.

protéines complètes et incomplètes Les protéines complètes sont principalement d'origine animale et contiennent les dix acides aminés essentiels ; les protéines incomplètes en ont un ou plusieurs en moins. Des exemples de denrées alimentaires contenant des protéines complètes sont les œufs, le fromage et la viande. Les protéines incomplètes sont principalement d'origine végétale et se trouvent dans les céréales et les légumineuses telles que les haricots et les lentilles.

protéinurie Présence de quantités importantes de protéines dans les urines.

proto-oncogène Voir Oncogène.

proton Particule chargée positivement présente dans les noyaux atomiques ; le noyau d'un atome d'hydrogène.

proximal Situé plus près du tronc ou d'un point de référence ; par exemple le tubule proximal du rein est la partie du tubule rénal la plus proche du glomérule rénal (voir Distal).

prurit Terme alternatif pour démangeaisons.

PTH *Parathyroid hormone* ou hormone parathyroïdienne.

puberté Stade de développement au cours duquel les adolescents atteignent la maturité sexuelle et deviennent capables de procréer.

puissance La vitesse de réalisation d'un travail physique : la quantité d'énergie consommée par unité de temps. Dans le système SI, l'unité de puissance est le watt.

punctum proximum Le point le plus proche où l'œil peut former une image nette d'un objet.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Purkinje (cellules de) Grands neurones situés dans la couche centrale du cortex cérébelleux avec un arbre dendritique très ramifié. Leurs axones se synchronisent avec les noyaux cérébelleux profonds.

Purkinje (fibres de) Cellules musculaires cardiaques spécialisées, conçues pour permettre la propagation rapide du potentiel d'action cardiaque dans les ventricules gauche et droit.

putamen L'une des principales structures des noyaux gris centraux.

PVC pression veineuse centrale.

PVJ Pression veineuse jugulaire : la pression à l'intérieur de la veine jugulaire, normalement comprise entre 0,59 et 0,79 kPa (6 à 8 cmH_2O).

pyrexie Terme alternatif pour fièvre.

pyrogènes Substances causant de la fièvre.

Q

quadriplégie Terme alternatif pour tétraplégie.

quotient d'échanges gazeux respiratoires Rapport entre le volume de dioxyde de carbone éliminé par les poumons sur le volume d'oxygène absorbé par unité de temps.

quotient respiratoire (QR) Rapport entre la production de dioxyde de carbone et la consommation d'oxygène par les cellules métabolisantes. Dans des conditions d'équilibre, il est numériquement identique au quotient d'échanges gazeux respiratoires. C'est pourquoi il est souvent utilisé là où le terme « quotient d'échanges gazeux respiratoires » serait plus approprié.

QR Quotient respiratoire.

R

rachitisme Maladie infantile due à un manque de vitamine D. Elle se caractérise par une calcification imparfaite des os longs, qui se déforment. Cela se traduit généralement par des jambes arquées.

rameau communicant Faisceau de fibres nerveuses qui relie les ganglions sympathiques aux nerfs spinaux. Les rameaux qui relient les fibres préganglionnaires sont appelés rameaux communicants blancs, tandis que ceux qui relient les fibres postganglionnaires aux nerfs rachidiens sont appelés rameaux communicants gris.

rampe cochléaire (médiane), rampe tympanique et rampe vestibulaire Canaux de la cochlée remplis de liquide.

rayonnement Processus par lequel de l'énergie thermique (chaleur) est émise par un corps, traverse un espace intermédiaire et est absorbée par un autre corps.

RE Réticulum endoplasmique.

réaction allergique Une réaction hypersensible à un allergène. Une telle réaction fait généralement suite à une exposition initiale à l'allergène, qui sensibilise le système immunitaire. Les exemples sont le rhume des foins et l'asthme.

réaction corticale Événement déclenché par l'entrée d'un spermatozoïde mature dans un ovocyte mature (ovule). Le moment de la fécondation est suivi de la fusion des granules corticaux de l'ovocyte avec sa membrane plasmique pour former la membrane de fécondation. Cela empêche d'autres spermatozoïdes d'entrer dans l'ovule.

réaction en chaîne par polymérase (PCR) Technique utilisée pour amplifier plusieurs copies d'un fragment d'ADN de plusieurs ordres de grandeur afin de générer un grand nombre de copies d'une séquence d'ADN spécifique.

REB Rythme électrique de base.

récepteur Terminaison cellulaire ou nerveuse spécialisée qui répond à un stimulus sensoriel spécifique. Également une molécule dans une membrane cellulaire qui répond à un ligand spécifique (tel qu'un neurotransmetteur, une hormone ou un antigène).

récepteur adrénergique Membre d'une classe de récepteurs couplés aux protéines G qui sont les cibles des catécholamines, en particulier de la noradrénaline et de l'adrénaline. Il existe deux sous-groupes principaux : les alpha (α)-adrénorécepteurs et les bêta (β)-adrénorécepteurs, qui présentent tous deux différents sous-types (par exemple α_1, α_2, etc.).

récepteur de l'acétylcholine (AChR) Protéine présente dans la membrane postsynaptique qui se lie à l'acétylcholine. On en trouve principalement deux types : les canaux ioniques qui s'ouvrent lorsqu'ils se lient à l'acétylcholine (récepteurs nicotiniques) et les récepteurs liés aux protéines G qui activent des cascades de seconds messagers (récepteurs muscariniques).

récepteur muscarinique Type de récepteur de l'acétylcholine qui active les systèmes de seconds messagers liés à la protéine G dans ses cellules cibles. Il peut être activé par la muscarine, un alcaloïde.

récepteur nicotinique Canal cationique non sélectif, déclenché par un ligand, activé par l'acétylcholine pour déclencher une réponse rapide, par exemple la dépolarisation et la contraction d'une fibre du muscle squelettique. Les récepteurs nicotiniques peuvent être activés par la nicotine, un alcaloïde.

récepteur sensoriel Structure reliée à un nerf afférent qui répond à un stimulus chimique ou physique dans l'environnement interne ou externe du corps. Certains récepteurs sensoriels sont des terminaisons nerveuses nues, tandis que d'autres sont des structures encapsulées telles que les corpuscules de Pacini.

réflexe L'acte moteur le plus simple contrôlé par le système nerveux : une réponse automatique et stéréotypée rapidement exécutée en réponse à un stimulus particulier. La voie nerveuse à l'origine d'une telle réponse constitue un arc réflexe comportant au minimum deux neurones et une synapse.

réflexe axonal Réflexe dans lequel un influx afférent se déplace le long d'une fibre sensorielle jusqu'à ce qu'il atteigne un point de ramification, où il se propage vers un organe final avant d'atteindre le corps du neurone. Comme il ne s'agit pas d'un arc réflexe complet, il n'est pas considéré comme un véritable réflexe. La réaction d'érythème de la peau en réponse à une lésion est l'exemple le plus connu.

réflexe conditionné Type d'apprentissage appelé apprentissage associatif, dans lequel un stimulus neutre est associé à un événement plus important tel que l'alimentation. Il fut d'abord exploré systématiquement par I.V. Pavlov chez les chiens qu'il a entraînés à saliver en faisant sonner une cloche, puis en les nourrissant. Après un certain nombre d'appariements de ce type, les chiens ont commencé à saliver en réponse à la cloche seule, dans l'espoir d'être nourris. La réaction réflexe salivaire

normale à la nourriture était devenue conditionnée au son de la cloche, d'où le terme de réflexe conditionné.

réflexes autonomes Réflexes relayés par le système nerveux autonome qui contrôlent les fonctions des viscères, par exemple contrôle réflexe de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la sudation.

réflexes toniques Réflexes qui maintiennent un niveau d'activité musculaire constant, en particulier ceux qui sont concernés par le maintien de la posture.

relaxine Hormone protéique d'environ 6 000 Da appartenant à la superfamille de l'insuline. Elle est produite par les tissus reproducteurs chez les hommes et les femmes et est responsable de la motilité des spermatozoïdes, du relâchement des ligaments pelviens pendant la grossesse et du ramollissement de la symphyse pubienne lors de l'accouchement.

REM *Rapid eye movement*; mouvement oculaire rapide au cours du sommeil paradoxal. Le sommeil paradoxal est l'une des étapes du sommeil profond.

rénine Enzyme sécrétée par les cellules juxtaglomérulaires du rein pour cliver l'angiotensine I de l'angiotensinogène plasmatique. L'angiotensine I est ensuite convertie en angiotensine II, qui stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien afin de favoriser la rétention de sodium par le tubule distal.

Renshaw (cellules de) Interneurones inhibiteurs se trouvant dans la substance grise de la corne antérieure (ventrale) de la moelle épinière qui exercent une rétroaction négative sur la décharge des motoneurones alpha auxquels ils sont connectés.

repolarisation Restauration du potentiel membranaire de repos d'une fibre musculaire ou d'une cellule nerveuse à la suite d'un potentiel d'action.

résistance des voies aériennes Résistance offerte par les voies aériennes au flux d'air. Elle est en grande partie déterminée par les voies respiratoires supérieures (nez, pharynx et larynx) et le diamètre des bronches segmentaires.

résistance périphérique totale (RPT) La résistance instantanée à la circulation du sang offerte par tous les vaisseaux sanguins périphériques. Avec le débit cardiaque, la résistance périphérique totale détermine la pression sanguine artérielle systémique.

résistance vasculaire Résistance de la circulation à l'écoulement du sang. Elle est principalement déterminée par le tonus artériolaire (c'est-à-dire le degré de constriction des artérioles).

respiration périodique Terme alternatif pour respiration de Cheyne-Stokes.

réticulocyte Globule rouge immature dans la circulation. Les réticulocytes n'ont pas de noyau mais ont un aspect granuleux ou réticulé lorsqu'ils sont colorés de manière appropriée. Ils représentent normalement environ 1 % de la population de globules rouges.

réticulum endoplasmique (RE) Organite cellulaire constitué d'un réseau de membranes qui entoure un espace distinct du cytoplasme. Le RE brut est le site de synthèse des protéines sécrétoires et de celles liées à la membrane, tandis que le RE lisse est le site de synthèse des lipides. Le RE lisse fournit également une réserve de calcium dans une cellule. Dans les cellules musculaires, le RE s'appelle le réticulum sarcoplasmique.

réticulum endoplasmique rugueux Partie du réseau membranaire d'une cellule parsemée de ribosomes. Cette partie du réticulum endoplasmique concerne la synthèse des protéines.

réticulum sarcoplasmique Réticulum endoplasmique des fibres musculaires, en particulier celui du muscle squelettique. Il est le lieu de stockage majeur de calcium dans une fibre musculaire.

rétinal (ou rétinaldéhyde) Aldéhyde de la vitamine A rétinien; un pigment orange qui est le composant photosensible du pigment visuel rhodopsine.

rétine La couche la plus interne de la chambre postérieure de l'œil, composée de cellules photosensibles, des bâtonnets et des cônes, qui sont connectés au nerf optique via des cellules bipolaires et des cellules ganglionnaires de la rétine.

retour veineux La quantité totale de sang retournant au cœur.

rétroaction négative Processus dans lequel une modification d'un paramètre physiologique a pour effet de ramener le système à son état d'origine; a une influence stabilisante. La sécrétion de nombreuses hormones est contrôlée par une rétroaction négative.

rétroaction positive Processus par lequel les effets d'un petit changement dans un système entraînent une augmentation de l'ampleur de ce changement – comme lorsqu'une petite dépolarisation d'une cellule nerveuse entraîne un potentiel d'action.

Reynolds (nombre de) Nombre sans dimension qui indique si le flux de sang dans un vaisseau est laminaire ou turbulent.

rhodopsine Pigment rouge présent dans les cellules de la rétine qui se dissocie en opsine et en rétinal lorsqu'il est exposé à la lumière au cours du premier stade de la phototransduction (conversion de la lumière en signaux nerveux). Aussi appelé pourpre rétinien.

ribosomes Petits organites trouvés dans le cytoplasme composé d'ARN et de protéines. Les ribosomes peuvent être libres dans le cytoplasme ou fixés à la surface externe du réticulum endoplasmique (réticulum endoplasmique rugueux). Ils sont le site de synthèse des protéines.

Rouget (cellules de) Terme alternatif pour péricytes.

rugae Autre terme pour les plis dans la muqueuse de l'estomac. Plus généralement, tout pli ou ride d'un organe.

rythme circadien Rythme biologique qui dure environ un jour.

rythme d'échappement Battements du cœur initiés par une partie du cœur autre que le nœud sinusal.

rythme électrique de base (REB) Lente fluctuation rythmique du potentiel membranaire des cellules musculaires lisses du tractus gastro-intestinal. La fréquence de ces fluctuations varie le long du tractus, diminuant avec la distance à partir de la bouche. Le REB coordonne l'activité et la vidange de l'estomac et les mouvements péristaltiques du petit et du gros intestin.

rythme sinusal Rythme cardiaque normal, imposé par le nœud sinusal (cf. arythmie).

S

SA nœud sinusal (ou sino-atrial).

saccades Mouvements rapides des yeux entre différents points de fixation.

saccharides Voir Glucides.

saccule Partie du labyrinthe membraneux de l'oreille interne impliquée dans le sens de l'équilibre. Avec l'utricule, il réagit à une accélération linéaire telle que la gravité.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

sagittal Terme anatomique signifiant un plan vertical qui divise le corps en moitiés droite et gauche. Les plans parallèles au plan sagittal sont appelés plans parasagittaux.

sarcolemme Membrane plasmique d'une fibre musculaire.

sarcomère Unité contractile répétitive du muscle strié constituée des filaments épais et minces séparant deux lignes Z successives.

sarcoplasme Le contenu situé à l'intérieur de la membrane cellulaire (sarcolemme) d'une cellule musculaire sans le(s) noyau(x).

Schwann (cellules de) Cellules entourant les axones des nerfs périphériques. Dans le cas des fibres myélinisées, elles forment l'enveloppe de myéline.

scorbut Maladie causée par un manque de vitamine C dans le régime alimentaire, caractérisée par des gencives enflées et saignantes, la perte des dents, des ecchymoses et une mauvaise cicatrisation des plaies.

scotome Angle mort dans le champ visuel autre que la papille optique.

SDMV Syndrome de défaillance multiviscérale

SDRA Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte.

second messager Signal chimique se formant dans une cellule en réponse à un signal d'une hormone ou d'un neurotransmetteur après sa liaison à un récepteur sur la surface cellulaire. Les seconds messagers initient généralement une série de modifications au sein de la cellule appelée cascade de signalisation.

sécrétagogues Agents qui favorisent une sécrétion.

sécrétine Hormone peptidique sécrétée par la paroi du duodénum pour stimuler la sécrétion du suc pancréatique riche en bicarbonate.

sécrétion Processus par lequel des substances sont libérées par une cellule ou une glande pour une fonction particulière. Également une matière sécrétée, telle que la salive, le suc gastrique, une hormone ou la sueur.

sécrétion paracrine Sécrétion d'une hormone ou d'une autre molécule de signalisation extracellulaire dans les tissus environnants afin de modifier l'activité des cellules situées à proximité immédiate.

segmentation 1. En physiologie, la segmentation fait référence aux contractions des muscles circulaires qui se produisent principalement dans l'intestin grêle, bien que des contractions similaires soient observées dans le gros intestin. Les contractions de segmentation favorisent le mélange du chyme avec les sucs digestifs. 2. En biologie, le terme est utilisé pour décrire la subdivision d'un organisme en parties similaires (segments).

sélectines Famille de glycoprotéines membranaires qui favorisent l'adhésion cellule par cellule par une liaison dépendant du calcium. Aussi appelées molécules d'adhésion (ou d'adhérence) cellulaire (CAM).

sens chimiques Les sens du goût (gustation) et de l'odorat (olfaction).

sepsis (état septique) État pathologique causé par la présence d'agents pathogènes bactériens ou de leurs toxines.

septum Feuillet de tissu divisant une cavité, telle que la cavité nasale, ou deux structures : feuillet de tissu divisant les côtés gauche et droit du cœur.

sérotonine Monoamine synthétisée à partir du tryptophane, présente dans le cerveau, les intestins et les plaquettes sanguines. Elle agit en tant que neurotransmetteur, vasoconstricteur et médiateur paracrine. Aussi appelée 5-hydroxytryptamine (5-HT).

Sertoli (cellules de) Grandes cellules qui tapissent les tubes séminifères et forment la barrière sang-testicule. Elles sécrètent des protéines de liaison aux androgènes ainsi que diverses hormones. Les cellules de Sertoli sont essentielles au développement et à la maturation des spermatozoïdes.

sérum Le liquide clair qui est exsudé du sang coagulé. Le sérum diffère du plasma sanguin en ce qu'il ne contient pas de facteurs de la coagulation.

seuil Valeur d'une variable physiologique à dépasser pour déclencher une réponse ; par exemple le potentiel membranaire à atteindre pour déclencher un potentiel d'action dans un nerf ou un muscle constitue le seuil de génération du potentiel d'action.

seuil anaérobie Le stade de l'exercice auquel le lactate sanguin commence à dépasser 1 à 2 $mmol.l^{-1}$.

SGLT1 *Sodium linked glucose transporter 1* ou transporteur 1 de glucose lié au sodium.

SI Système international d'unités.

sida Syndrome d'immunodéficience acquise.

sinus carotidien Dilatation de l'artère carotide commune lors de sa division pour former les carotides internes et externes. Il contient des barorécepteurs qui contrôlent les variations à court terme de la pression artérielle.

SNARE Grand groupe de protéines qui interviennent dans la fusion de vésicules intracellulaires telles que les lysosomes ou les vésicules synaptiques avec la membrane plasmique. Le nom est un acronyme de *Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Attachment protein REceptor*.

SNC Système nerveux central.

SNE Système nerveux entérique.

SNHP Syndrome nerveux des hautes pressions.

soluté Substance qui est dissoute dans un liquide (un solvant) pour former une solution. L'un des composants d'une solution.

solution Mélange homogène de deux substances ou plus dans lequel les molécules, ions ou atomes de ces substances sont complètement dispersés. Les constituants peuvent être des solides, des liquides ou des gaz.

somatomédine Voir Facteurs de croissance analogues à l'insuline (IGF-1 et IGF-2).

somatostatine Hormone peptidique qui inhibe la sécrétion de l'hormone de croissance par l'hypophyse antérieure ou hormone paracrine dans le tractus gastro-intestinal. La somatostatine inhibe également la sécrétion d'insuline et de glucagon par les cellules des îlots pancréatiques. On la trouve également dans une population dispersée de neurones dans le cerveau.

somatotopique Terme décrivant les cartographies ordonnées des régions corporelles dans les régions motrices et sensorielles du cerveau. Par exemple, la zone motrice contrôlant la langue est adjacente à celle contrôlant la mâchoire, elle-même située à côté de la zone contrôlant les muscles concernés par les lèvres, etc.

somatotrophine Terme équivalent à hormone de croissance.

sommation spatiale Somme des potentiels synaptiques de différentes fibres afférentes sur les dendrites d'un neurone. Si les afférences synaptiques sont excitatrices, la somme peut être suffisante pour générer un potentiel d'action dans la cellule

recevant ces afférences. Si les afférences synaptiques sont inhibitrices, la somme peut empêcher le neurone de générer un potentiel d'action.

sommation temporelle Augmentation progressive d'un potentiel postsynaptique qui se produit lorsque l'intervalle entre les potentiels d'action présynaptiques est plus court que la durée d'un potentiel postsynaptique. Si les entrées synaptiques sont excitatrices, la sommation peut être suffisante pour générer un potentiel d'action dans la cellule postsynaptique ; mais si elles sont inhibitrices, la sommation peut empêcher le neurone de générer un potentiel d'action.

son Ondes de pression dans l'air ou dans d'autres milieux conducteurs perçus par l'oreille. Chez les jeunes adultes en bonne santé, la fréquence de ces ondes vibratoires varie de 20 Hz à 20 kHz.

son pur Onde sonore composée d'une seule fréquence ; une onde sinusoïdale pure.

souffle Un bruit anormal entendu lors de l'auscultation du cœur, provoqué par un rétrécissement ou une insuffisance d'une valve cardiaque, aortique ou pulmonaire.

spasmogène Substance qui provoque la contraction du muscle lisse.

spasticité Augmentation du tonus musculaire causée par des lésions du cortex moteur primaire. La spasticité est caractérisée par une paralysie rigide sans perte de masse musculaire. L'augmentation du tonus musculaire est associée à des réflexes tendineux exagérés (hyperréflexie).

spermatides Cellules mâles haploïdes issues de la division méiotique de spermatocytes secondaires (cellules diploïdes). Comme leurs précurseurs cellulaires, les spermatides restent reliés par des ponts cytoplasmiques et doivent subir une maturation supplémentaire pour se développer en spermatozoïdes (processus appelé spermiogenèse).

spermatocytes Précurseurs cellulaires pour la formation du sperme qui se développe à partir de cellules germinales immatures appelées spermatogonies. Les spermatocytes se trouvent dans les tubes séminifères des testicules.

spermatogenèse Processus conduisant à la formation de spermatozoïdes matures.

spermatogonie Cellule germinale mâle indifférenciée.

spermatozoïdes Les gamètes mâles matures.

sperme Sécrétion épaisse blanchâtre des organes reproducteurs mâles. Le sperme contient des spermatozoïdes ainsi que des sécrétions provenant des vésicules séminales, de la prostate et des glandes bulbo-urétrales.

spermiogenèse Processus par lequel les spermatides se développent en spermatozoïdes matures.

sphincter Anneau de muscle qui maintient normalement la constriction d'un passage ou d'un orifice corporel mais se détend quand il le faut pour une fonction physiologique normale. Des exemples sont le sphincter pylorique situé entre l'estomac et le duodénum et les sphincters anaux qui se relâchent pour permettre l'élimination des fèces.

sphygmomanomètre Instrument utilisé pour mesurer la pression artérielle, composé d'un manomètre et d'un brassard gonflable en caoutchouc que l'on positionne autour du bras pour comprimer l'artère brachiale.

spiromètre Instrument utilisé pour mesurer le volume d'air entrant et sortant des poumons. La mesure de tels volumes est appelée spirométrie.

SPL *Sound pressure level* ; niveau de pression acoustique, pression d'un son par rapport à une valeur de référence de 20 µPa. Il est mesuré en décibels (dB SPL).

Starling (loi de) Le cœur éjecte le même volume de sang qu'il reçoit du retour veineux. Si le retour veineux augmente, les ventricules se distendent plus (le volume télédiastolique augmente) et les ventricules répondent par une contraction plus forte. Aussi appelée loi de Frank-Starling.

Starling (forces de) Forces qui régissent le mouvement des liquides entre la circulation et les tissus. Ce sont la pression hydrostatique dans les capillaires, la pression hydrostatique interstitielle et la différence de pression oncotique entre le plasma et le liquide interstitiel.

sténose Rétrécissement anormal d'une structure creuse telle qu'un conduit ou un vaisseau sanguin, comme dans une sténose aortique (rétrécissement de l'aorte) ou une sténose mitrale (rétrécissement de la valve mitrale) etc.

stéréocils Microvillosités spécialisées trouvées sur la surface apicale des cellules ciliées. Ne sont pas mobiles mais réagissent au mouvement des liquides dans l'oreille interne et jouent un rôle crucial dans l'audition et dans le sens de l'équilibre.

stéréosélectivité Capacité d'une enzyme, d'un récepteur ou d'une protéine de transport transmembranaire de différencier les isomères optiques d'un composé organique.

stéroïdes Composés organiques de structure moléculaire rigide constitués de trois cycles de six atomes de carbone liés à un cycle de cinq atomes de carbone. Le cholestérol et de nombreuses hormones, notamment les œstrogènes et la testostérone, sont des stéroïdes.

stimulus adéquat Le stimulus physique ou chimique auquel un récepteur sensoriel particulier est le plus sensible.

STP *Standard temperature and pressure* ou conditions de température et de pression standard.

STPD *Standard temperature and pressure dry* ou conditions de température et de pression standard d'un gaz sec (gaz respiratoire).

stroma Tissu conjonctif qui constitue l'armature d'un organe ou d'une glande, par opposition aux tissus qui remplissent la fonction particulière de cet organe.

sucre Voir Glucide.

sulcus Sillon peu profond à la surface du cerveau qui sépare les circonvolutions (gyrus) adjacentes du cortex cérébral.

superficiel Terme anatomique indiquant quelque chose à la surface du corps ou orientée vers elle.

supérieur Terme anatomique désignant une structure située au-dessus d'une autre, ou vers la tête ou le sommet d'une structure.

supination 1. Terme anatomique indiquant une personne couchée sur le dos avec la face tournée vers le haut. 2. Mouvement de l'avant-bras et de la main de manière à ce que la paume regarde vers le haut, avec le pouce à l'extérieur. Il est réalisé par les muscles supinateurs (voir Pronation).

surface apicale Surface d'un épithélium qui fait face à la surface libre exposée ; la surface basolatérale est la région tournée vers l'intérieur, vers le tissu sous-jacent.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

surface basolatérale La surface d'un revêtement de cellules épithéliales du côté des tissus du corps. Fonctionnellement, le côté opposé à la membrane apicale.

surfactant pulmonaire Complexe de phospholipides et de protéines sécrétés par les cellules alvéolaires de type 2. Il agit pour abaisser la tension superficielle du liquide tapissant les alvéoles et réduit la pression nécessaire pour gonfler les poumons. Ce faisant, il stabilise la structure alvéolaire et réduit le travail respiratoire.

SWS *Slow-wave sleep* ou sommeil à ondes lentes.

symbole chimique Code à une ou deux lettres représentant un élément chimique spécifique, par exemple carbone (C) ; calcium (Ca) ; chlore (Cl) ; sodium (Na).

sympathique (tonus) Niveau continu de l'activité dans les nerfs sympathiques. Il varie selon les exigences de l'organisme : lors d'un stress, le tonus sympathique s'élève, et pendant le repos il baisse.

symport Protéine qui transporte deux molécules ou ions différents dans la même direction à travers la membrane plasmique. L'absorption du glucose et du sodium par les cellules de l'intestin grêle en est un exemple. Aussi appelé un symporteur.

synapse Jonction entre une terminaison nerveuse et sa cellule cible, soit un autre neurone, soit une cellule glandulaire, soit un muscle. Voir aussi Postsynaptique et Présynaptique.

synapse chimique Jonction spécialisée entre une terminaison axonale et une cellule cible qui agit par la sécrétion d'une petite quantité d'un produit chimique (neurotransmetteur) par la terminaison axonale pour influencer l'activité de la cible. La cellule cible peut être un autre neurone, une fibre musculaire ou une cellule glandulaire.

synapse électrique Synapse formée entre deux neurones au moyen d'une jonction communicante. La plupart des synapses du système nerveux central sont des synapses chimiques, mais on sait maintenant que les synapses électriques sont présentes dans le néocortex, l'hippocampe, le noyau de l'olive inférieure, la rétine et la moelle épinière. Ce n'est en aucun cas une liste exhaustive.

synaptogenèse Formation de nouvelles connexions synaptiques.

syncytiotrophoblaste Couverture épithéliale des villosités placentaires formée par la fusion complète des cellules de la couche externe du trophoblaste. Il agit comme une cellule géante sans lacunes, de sorte que les cellules immunitaires ne peuvent pas envahir l'embryon en développement (voir Cytotrophoblaste).

syncytium Cellule multinucléée formée par la fusion complète de nombreuses cellules avec l'élimination des membranes cellulaires qui les séparaient. Le terme renvoie également aux cellules interconnectées par des jonctions communicantes formant une unité fonctionnelle unique, comme dans le cœur et certains muscles lisses.

syndrome Combinaison de signes et de symptômes caractéristiques d'une maladie ou d'un trouble particulier.

syndrome nerveux des hautes pressions (SNHP) Trouble physiologique qui affecte les plongeurs à une profondeur supérieure à 130 mètres lorsqu'ils inhalent des mélanges d'hélium et d'oxygène. Les effets subis et leur gravité dépendent de la vitesse de descente, de la profondeur et du pourcentage d'hélium. Les symptômes incluent des tremblements, des vertiges et des nausées. La performance mentale est beaucoup moins affectée.

synostose Processus par lequel les cartilages de croissance (ou cartilages de conjugaison) aux extrémités des os longs sont remplacées par l'os jusqu'à ce que les épiphyses s'unissent avec la tige principale de l'os (la diaphyse). Le terme est également utilisé pour décrire la fusion de deux os distincts par l'ossification des tissus de connexion, comme dans la fusion des os crâniens distincts pour former le crâne.

synthase Toute enzyme qui catalyse la synthèse d'une molécule à partir d'un précurseur (qu'il utilise ou non l'ATP ou le GTP).

système cardiovasculaire Le cœur et les vaisseaux impliqués dans la circulation sanguine.

système digestif Le tube digestif et les glandes associées forment un système intégré capable d'ingérer, de digérer et d'absorber des aliments. Le tube digestif proprement dit commence au niveau de la bouche et s'étend à travers l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin, et se termine par le rectum et l'anus. Les principales structures associées sont les glandes salivaires, le pancréas, le foie et la vésicule biliaire.

système du complément Groupe d'environ 30 protéines plasmatiques faisant partie du système immunitaire naturel. Elles sont activées par les surfaces des cellules microbiennes et agissent avec le système immunitaire adaptatif pour tuer les organismes envahisseurs.

système immunitaire Système de défense des cellules et des protéines capable d'identifier les organismes envahisseurs, puis de les inactiver et de les éliminer. Composé de deux divisions principales : le système immunitaire inné ou naturel et le système immunitaire adaptatif.

système immunitaire adaptatif Partie du système immunitaire qui répond à un antigène spécifique et génère une mémoire immunologique, afin de permettre une réponse rapide à toute infection ultérieure.

système immunitaire inné (naturel) Le système immunitaire naturel ou inné est la partie du système immunitaire qui est efficace à la naissance, ne nécessite pas d'exposition préalable à un organisme envahisseur et est capable de répondre immédiatement à un antigène étranger. Bien que le système immunitaire naturel ne puisse réagir qu'à un nombre limité d'antigènes, ceux-ci se retrouvent sur de nombreux envahisseurs. Contrairement à l'immunité acquise, l'immunité innée n'a aucun souvenir d'une exposition antérieure.

système lymphatique Série de vaisseaux à paroi mince et de ganglions lymphatiques associés qui drainent les excès de liquide des tissus et les renvoient dans le sang. Les cellules associées, les lymphocytes, jouent un rôle majeur dans la lutte contre l'infection.

système moteur Les parties du système nerveux qui contrôlent l'activité des muscles squelettiques, comprenant principalement les voies pyramidales et extrapyramidales.

système nerveux Système comprenant le système nerveux central (le cerveau et la moelle épinière), les ganglions autonomes et les nerfs périphériques. Il utilise des signaux électriques pour transmettre rapidement des informations à des cellules spécifiques ou à des groupes de cellules. Le système nerveux agit conjointement avec le système endocrinien pour contrôler et coordonner les activités de l'organisme entier.

système nerveux autonome Partie du système nerveux qui contrôle l'activité des organes internes. Aussi appelé système nerveux involontaire ou système nerveux végétatif.

système nerveux central (SNC) Le terme collectif pour le cerveau et la moelle épinière.

système nerveux entérique (SNE) Réseau de neurones et de fibres nerveuses qui contrôle l'activité du système digestif. C'est l'une des quatre divisions principales du système nerveux. Le SNE a sa propre activité réflexe indépendante mais est lié au système nerveux autonome.

système nerveux parasympathique Une des deux divisions principales du système nerveux autonome ; l'autre est le système nerveux sympathique.

système nerveux périphérique (SNP) Système composé de nerfs et de ganglions situés à l'extérieur du cerveau et de la moelle épinière.

système nerveux sympathique Une des deux divisions du système nerveux autonome. Il est originaire des segments thoraciques et lombaires de la moelle épinière et, lorsqu'il est activé, accélère le cœur, constricte les vaisseaux sanguins et dilate les voies respiratoires. Il tend à s'opposer aux effets physiologiques du système nerveux parasympathique.

système porte hypothalamo-hypophysaire Système de vaisseaux sanguins reliant l'hypothalamus à l'hypophyse antérieure. Certains noyaux hypothalamiques sécrètent de petites quantités d'hormones qui pénètrent dans un réseau capillaire de l'hypothalamus et sont acheminées vers l'hypophyse antérieure par les vaisseaux porte hypothalamo-hypophysaires, où ils se divisent pour former un plexus capillaire secondaire.

système rénal Le système qui régule la composition du liquide extracellulaire. Il comprend les reins, les uretères, la vessie et l'urètre.

système respiratoire Organes spécialisés de la respiration comprenant les voies nasales et la cavité buccale, la trachée, les bronches, les bronchioles, les poumons, la paroi thoracique et le diaphragme.

système réticulo-endothélial Agrégat diffus de cellules phagocytaires tapissant les sinusoïdes de la rate, des ganglions lymphatiques et de la moelle osseuse. Il fait donc partie des systèmes cardiovasculaire et immunitaire plutôt que d'un système anatomiquement séparé.

système tégumentaire La peau et ses structures associées telles que les cheveux, les ongles et les glandes sudoripares.

systole Période du cycle cardiaque pendant laquelle les ventricules se contractent pour éjecter le sang dans l'aorte et les artères pulmonaires (voir Diastole).

T

T Température absolue mesurée en kelvin (K) ; précédemment mesurée en degrés Kelvin (°K). Un kelvin représente la même différence de température qu'un degré Celsius.

T_3 Tri-iodothyronine ; une hormone thyroïdienne dont la demi-vie est plus courte que la thyroxine. Les concentrations sanguines normales sont de 80 à 180 $ng.dl^{-1}$.

T_4 Thyroxine ; la principale hormone thyroïdienne circulant dans le sang. Les concentrations sanguines normales sont de 4,6 à 12 $\mu g.dl^{-1}$.

tachycardie Fréquence cardiaque au repos supérieure à 100 battements par minute.

tachypnée Fréquence respiratoire anormalement élevée au repos ; respiration rapide. La plage normale est de 12 à 18 respirations par minute.

teniæ coli Les trois rubans longitudinaux distincts du muscle lisse se trouvant à l'extérieur des segments ascendant, transversal et descendant du côlon.

tampon Substance limitant le changement de concentration en ions hydrogène après l'addition d'un acide ou d'une base à une solution aqueuse.

tamponnade cardiaque Accumulation de liquide dans le sac péricardique qui entrave l'expansion normale du cœur pendant la diastole.

tapis roulant (phénomène de) ou *treadmilling* Le maintien de la longueur des filaments de protéines polymères (par exemple l'actine) par addition de sous-unités à une extrémité et élimination des sous-unités de l'autre.

taux métabolique (ou métabolisme) L'énergie utilisée par le corps à tout moment. Voir aussi Métabolisme de base.

tectum Toute structure du corps ressemblant à un toit, en particulier la partie dorsale du mésencéphale.

télomère Extrémité d'un chromosome possédant une séquence d'ADN caractéristique.

télophase Phase finale de la mitose, au cours de laquelle les deux ensembles de chromosomes sont enveloppés dans leurs membranes nucléaires respectives.

température Propriété physique fondamentale liée à l'énergie cinétique moyenne des atomes ou des molécules constituant l'énergie thermique d'une substance. C'est une mesure de la capacité de cette substance de transférer cette énergie thermique à une autre substance. La température est généralement mesurée à l'aide d'une échelle avec des points de référence fixes, telle que l'échelle Celsius où 0 °C est le point de fusion de la glace et 100 °C le point d'ébullition de l'eau.

température centrale La température de la partie centrale du corps, normalement autour de 37 °C. Contrairement à la température de la peau, la température du noyau central est relativement constante et ne varie que de 1 °C, même si celle de son environnement subit des changements beaucoup plus importants.

température de l'écorce Température des parties externes du corps, en particulier de la peau et des tissus sous-cutanés, dont la température diminue pendant l'exposition à un environnement froid.

TENS *Transcutaneous electrical nerve stimulation* ou stimulation nerveuse électrique transcutanée. Utilisée dans le contrôle de la douleur.

tension superficielle Force exercée sur les molécules de la surface d'un liquide qui tend à les attirer vers la masse du liquide. La tension superficielle fait qu'une goutte de liquide prend une forme avec la plus petite surface possible. Elle a les dimensions de force par unité de longueur ($N.m^{-1}$) ou d'énergie par unité de surface ($J.m^{-2}$).

testicule Organe reproducteur qui produit les gamètes mâles (spermatozoïdes) et les hormones sexuelles mâles (androgènes).

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

testostérone La principale hormone stéroïdienne sécrétée par les cellules de Leydig des testicules. Elle est cruciale pour le développement fœtal du système reproducteur masculin. Dans la vie adulte, elle est nécessaire au développement normal du spermatozoïde et au maintien des caractéristiques sexuelles secondaires de l'homme. Elle est également produite en plus petites quantités par les ovaires et par le cortex surrénalien des hommes et des femmes.

tétanie Spasmes musculaires intermittents à la suite d'une hypocalcémie (faible concentration plasmatique de calcium). Cela peut être dû à un manque de calcium, à un excès de phosphate ou à un dysfonctionnement des glandes parathyroïdes.

tétanos Contraction prolongée d'un muscle squelettique causée par des stimuli répétés à haute fréquence (stimulation tétanique). Le terme désigne également une maladie caractérisée par une rigidité musculaire et des spasmes, provoquée par une infection par la bactérie *Clostridium tetani*.

tétraplégie Paralysie causée par une lésion de la région cervicale de la moelle épinière entraînant une perte totale ou partielle de l'usage de tous les membres. La lésion affecte généralement les fonctions sensorielles et motrices. Aussi appelée quadriplégie.

TGF-α, TGF-β *Transforming growth factors* -α, -*β* ou facteurs de croissance transformants -α et -β.

TH *Thyroid hormone* ou hormone thyroïdienne (thyroxine ou T_4).

thalamus La plus grande subdivision du diencéphale – la partie postérieure du cerveau antérieur qui relie le mésencéphale aux hémisphères cérébraux. Les deux thalamus sont des structures appariées, chacune consistant en une grande masse ovoïde de matière grise faisant partie des parois latérales du troisième ventricule. Le thalamus sert principalement à relayer des informations sensorielles vers le, et à partir du cortex cérébral.

thermogenèse Génération de chaleur par l'activité métabolique.

thermogenèse sans frissons Génération de chaleur corporelle par augmentation du métabolisme dans la graisse brune.

thermorécepteur Récepteur sensoriel qui répond aux variations de température sur une plage spécifique. Certains répondent au refroidissement de la peau (récepteurs au froid) tandis que d'autres répondent au réchauffement (récepteurs à la chaleur). En outre, il existe des thermorécepteurs dans le système nerveux central (thermorécepteurs centraux).

thermorégulation Processus impliqués dans la régulation de la température corporelle.

thrombocyte Terme équivalent à celui de plaquette.

thrombocytopathie Troubles rares de la fonction plaquettaire dans lesquels la numération plaquettaire est normale ou même augmentée mais le temps de saignement est prolongé ; la maladie de von Willebrand en est un exemple.

thrombocytopénie Trouble dans lequel la numération plaquettaire est considérablement réduite par rapport à la plage normale de 150–400 × 10^9 plaquettes par litre. Cette réduction s'accompagne de saignements spontanés dans les tissus et d'ecchymoses.

THS Traitement hormonal substitutif.

thyréostimuline Hormone glycoprotéique également appelée hormone stimulant la thyroïde ou thyrotropine (TSH), synthétisée et sécrétée par les cellules thyréotropes de l'hypophyse antérieure. C'est un membre de la famille des hormones glycoprotéiques comprenant l'hormone folliculostimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH). La TSH exerce une influence importante sur la thyroïde, notamment en stimulant l'absorption d'iode et la libération d'iodothyronines par la glande. Elle favorise également la croissance de la thyroïde.

timbre Caractéristique spécifique d'un son qui le distingue des autres sons de même hauteur et de même volume.

tissu Groupement de cellules similaires qui remplissent une fonction spécifique. Les principaux types de tissus sont le sang et la lymphe, le tissu conjonctif, le tissu nerveux, le tissu musculaire et le tissu épithélial.

tissu adipeux Tissu en grande partie constitué de cellules contenant des dépôts adipeux (adipocytes).

Tm transport maximum.

ton Un son avec une hauteur et une qualité particulières.

tonicité des solutions Pression osmotique des solutions aqueuses par rapport à celle des cellules.

tonique (activité) Activité continue des nerfs, en particulier ceux du système nerveux autonome et des muscles qu'ils innervent. L'état de contraction partielle de nombreux vaisseaux sanguins est maintenu par l'activité tonique de leurs nerfs sympathiques.

tonus 1. Le niveau d'activité continu dans une fibre nerveuse 2. L'état normal de contraction observé dans le muscle lisse et dans les muscles squelettiques au repos (comme dans le tonus abdominal).

tonus vagal Niveau d'activité dans les fibres motrices du nerf vague.

TPA *Tissue plasminogen activator* ou activateur tissulaire du plasminogène.

tractus gastro-intestinal Le système physiologique impliqué dans la prise et le traitement des aliments. Le tractus comprend la cavité buccale, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le gros intestin et le rectum. Aussi appelé canal alimentaire.

traduction (traduction d'ARN) Processus par lequel le code génétique intégré dans un brin d'ARN messager est converti en une séquence d'acides aminés pour former une protéine. Cela se produit dans les ribosomes d'une cellule (voir Transcription).

transcellulaires (liquides) Les liquides des espaces séreux, y compris les liquides oculaires, le liquide céphalorachidien, le liquide synovial et le liquide de la cavité abdominale et de l'espace intrapleural. Ils sont séparés du plasma et du liquide interstitiel par des barrières cellulaires et représentent environ 5 % de l'eau extracellulaire totale.

transcription Copie du code génétique d'un brin d'ADN en un brin complémentaire d'ARN messager. Aussi appelée transcription de l'ADN.

transcription génique Processus de transcription de la séquence de bases d'ADN qui forment un seul gène dans la séquence de bases d'ARNm qui code la séquence d'acides aminés d'une protéine.

transcytose L'absorption de matériau au niveau d'une face d'une cellule épithéliale ou endothéliale par endocytose, suivie de son transfert sur l'autre face et de sa sécrétion dans l'espace extracellulaire.

transduction Processus par lequel une cellule biologique convertit un type de signal ou de stimulus en un autre ; par exemple,

mécanotransduction – la conversion d'un stimulus mécanique en une séquence d'influx nerveux – ; transduction auditive – la conversion d'un son en impulsions nerveuses.

transduction du signal Réponse d'une cellule lorsqu'une molécule telle qu'une hormone ou un neurotransmetteur se fixe à un récepteur situé sur la membrane cellulaire. Dans de nombreux cas, la réponse initiale d'une cellule est la génération d'une molécule de signalisation interne (un second messager, par exemple l'AMP cyclique et l'IP_3), qui active une cascade de réactions biochimiques à l'intérieur de la cellule, aboutissant finalement à une réponse spécifique telle que contraction musculaire, sécrétion ou division cellulaire.

transduction sensorielle Processus initié dans un récepteur sensoriel en réponse à un stimulus adéquat se traduisant par un changement graduel du potentiel de membrane avant d'initier un potentiel d'action dans le nerf afférent.

transmission neuromusculaire Processus d'excitation d'un muscle squelettique par un potentiel d'action provenant de son nerf moteur.

transmission synaptique Processus par lequel les cellules nerveuses transmettent des informations à leurs cellules cibles. Il existe deux types de transmission synaptique : 1. la transmission chimique, dans laquelle une petite quantité d'un signal chimique diffuse à travers la fente synaptique pour influencer l'activité de sa cellule cible. 2. la transmission électrique, dans laquelle les cellules présynaptiques et postsynaptiques sont connectées électriquement par des jonctions communicantes.

transport actif Mouvement d'un ion ou d'une molécule à travers une membrane cellulaire qui s'oppose à son gradient électrochimique dominant.

transport axonal Mouvement directionnel des organites et des grosses molécules le long d'un axone. Le transport antérograde est un transport du corps cellulaire vers la périphérie, tandis que le transport de la périphérie vers le corps cellulaire est un transport rétrograde.

transport épithélial Processus qui déplace une substance d'un compartiment de l'organisme à un autre. Cela peut être un processus actif nécessitant une source d'énergie, ou passif, comme dans le cas d'une substance diffusant le long de son gradient de concentration.

transport maximum (Tm) La quantité en $mmole.min^{-1}$ d'un soluté (glucose, par exemple) filtrée par le glomérule rénal qui sature simplement les processus de transport tubulaire responsables de sa réabsorption ou de sa sécrétion.

transport paracellulaire Transport de solutés à travers un épithélium qui a lieu entre les cellules plutôt qu'à travers elles.

transport transcellulaire Le transport épithélial de solutés qui se produit à travers les cellules plutôt qu'entre elles.

transversal Terme anatomique indiquant une section qui divise le corps ou la structure interne en une partie supérieure et une partie inférieure. Aussi appelé section horizontale.

travail Le travail est effectué lorsqu'une force déplace un corps sur une distance. L'unité de travail du système international est le joule (J), qui est le travail effectué par une force d'un newton agissant sur un objet et le déplaçant sur une distance d'un mètre.

TRH *Thyrotrophin releasing hormone* ou hormone libérant la thyrotropine : une hormone hypothalamique sécrétée dans le système hypothalamo-hypophysaire pour contrôler la sécrétion de l'hormone stimulant la thyroïde.

triades Structures visibles sur des micrographies électroniques de fibres musculaires squelettiques montrant la région de contact entre les tubules transversaux (tubules T) et les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique de chaque côté. Les triades permettent au potentiel d'action musculaire de déclencher la libération rapide des ions calcium du réticulum sarcoplasmique et de provoquer une contraction. Chez les mammifères, les triades sont situées à la jonction A-I.

triglycéride Composé de trois acides gras liés par des liaisons ester au glycérol. Les triglycérides constituent la principale réserve d'énergie dans le corps et contiennent généralement des acides gras comportant de nombreux atomes de carbone, tels que l'acide oléique, l'acide palmitique et l'acide stéarique.

trigone Région approximativement triangulaire de la surface interne de la vessie entre les orifices de l'urètre et des deux uretères.

trimestre Une période de trois mois, en particulier l'une des trois périodes de la grossesse (premier, deuxième et troisième trimestres), au cours de laquelle se déroulent différentes phases du développement du fœtus.

triple réponse La rougeur locale, la vasodilatation de la zone environnante et la formation d'œdème sur le site d'une blessure cutanée telle qu'une brûlure. Aussi appelée triple réponse de Lewis.

trisomie 21 (syndrome de Down) Maladie congénitale causée par la présence d'une copie supplémentaire du chromosome 21 qui se manifeste par des déficiences intellectuelles et physiques.

tritanopes Personnes atteintes d'une forme de daltonisme dans laquelle la sensibilité au bleu est réduite de sorte qu'elles ont tendance à confondre le bleu et le vert.

trophoblaste La couche de cellules ectodermiques d'un blastocyste, qui érode la muqueuse utérine pour former le placenta. Ces cellules ne contribuent pas à la formation de l'embryon.

tropomyosine et troponine Protéines régulatrices du muscle squelettique et cardiaque qui s'associent à l'actine pour empêcher sa liaison avec la myosine pendant les périodes d'inactivité. Lorsque la troponine fixe les ions calciques, elle éloigne la tropomyosine des sites de liaison de la myosine sur l'actine, permettant ainsi à l'actine et à la myosine d'interagir et entraînant une contraction musculaire.

TSH *Thyroid stimulating hormone* ou hormone stimulant la thyroïde – voir Thyréostimuline.

tubules séminifères Tubules contournés du testicule dans lesquels sont produits les spermatozoïdes.

tubules T Invaginations tubulaires profondes de la membrane plasmique (sarcolemme) des cellules du muscle squelettique et du muscle cardiaque permettant à la dépolarisation d'un potentiel d'action de se propager à l'intérieur de la cellule et d'initier une contraction (voir également Triades). Aussi appelés tubules transversaux.

turbulence Mouvement secondaire chaotique et aléatoire provoqué par des tourbillons dans un gaz ou un liquide en écoulement.

TXA_2 Thromboxane A_2.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

U

ultrafiltration Séparation physique des grosses molécules des petites telles que les protéines, en faisant passer une solution à travers une membrane de filtration. Elle a une importance particulière dans la microcirculation, en particulier lors de la formation du filtrat glomérulaire dans les reins.

uniport Protéine de transport qui transporte un soluté unique d'un côté de la membrane cellulaire à l'autre (voir Antiport, Symport).

unité de masse atomique Un douzième de la masse d'un atome de carbone 12.

unité motrice Un seul axone moteur et les fibres musculaires auxquelles il est connecté.

utricule Partie de l'organe de l'équilibre (le labyrinthe membraneux de l'oreille interne). En même temps que le saccule, il répond à une accélération linéaire telle que la gravité et peut donc signaler les changements de position de la tête.

V

$\dot{V}/\dot{Q}$ Rapport ventilation/perfusion (dans les poumons) .

$\dot{V}$ Débit de gaz.

v Volume (généralement du gaz ; voir l'encadré 31.1 pour une explication des indices).

Valsalva (manœuvre de) Expiration forcée contre une glotte fermée.

valve bicuspide Terme alternatif pour valve mitrale.

valve mitrale Valve atrioventriculaire du côté gauche du cœur, séparant l'atrium gauche du ventricule gauche. Aussi appelée valve bicuspide.

valve tricuspide La valve cardiaque entre l'atrium droit et le ventricule droit. Comme son nom l'indique, elle comporte trois valvules membraneuses, contrairement à la valve mitrale (bicuspide) qui en possède deux.

vasoconstriction Diminution du diamètre des vaisseaux sanguins causée par la contraction de leur muscle lisse.

vasodilatation Augmentation du diamètre des vaisseaux sanguins causée par la relaxation de leurs muscles lisses.

vasomotricité spontanée Modifications spontanées du tonus des artérioles, indépendantes de l'influence des hormones ou de l'activité nerveuse.

VCE Volume circulant efficace.

veines Les veines sont des vaisseaux sanguins à paroi mince, de 0,5 à 3 cm de diamètre, qui transportent le sang vers le cœur.

veinules Petits vaisseaux sanguins à paroi mince, de 50 à 200 µm de diamètre, reliant les capillaires aux plus petites veines.

VEMS Volume expiratoire maximal en une seconde, après une inspiration maximale. Voir aussi CVF.

ventilation Variation du volume d'air dans les poumons par rapport à leur volume de repos au cours d'un seul cycle respiratoire. Plus généralement, échange d'air entre les poumons et l'atmosphère. Aussi appelée respiration externe.

ventilation minute Volume d'air entrant et sortant des poumons en une minute.

ventral Relatif à la face antérieure du corps (voir Dorsal) ; vers l'avant, comme la racine ventrale d'un nerf spinal. Fait également référence à la face inférieure d'un animal à quatre pattes.

ventricules cérébraux Espaces remplis de liquide au centre du cerveau. Il existe deux ventricules latéraux reliés à un plus petit ventricule, le troisième ventricule, situé le long de la ligne médiane et relié au quatrième ventricule par l'aqueduc. Le quatrième ventricule se situe entre le tronc cérébral et le cervelet.

VES Volume d'éjection systolique.

vésicule Sac membranaire dans le cytoplasme d'une cellule qui stocke ou transporte les produits du métabolisme. Dans certains cas, les vésicules sont les sites de digestion ou de recyclage des constituants cellulaires (voir Lysosomes).

vestibulaire (système) Structures de l'oreille interne et du cerveau qui agissent pour fournir le sens de l'équilibre et de l'orientation dans l'espace.

VIH Virus de l'immunodéficience humaine.

villosités Prolongements en forme de doigt de la membrane muqueuse qui tapisse l'intestin grêle. Le terme est également utilisé pour décrire des structures similaires telles que celles du placenta. Les structures subcellulaires similaires sont appelées microvillosités.

VIP *Vasoactive intestinal polypeptide* ou polypeptide intestinal vasoactif.

viscosité Mesure de la résistance interne d'un liquide à l'écoulement. C'est une propriété intrinsèque qui dépend de la température du liquide.

vision Sens de la vue.

vision en tunnel Un champ de vision restreint dans lequel la région centrale persiste mais avec une perte de vision périphérique. De nombreuses causes existent, notamment le glaucome et la compression du chiasma optique due à la présence d'une tumeur hypophysaire.

vision photopique Vision adaptée à la lumière du jour. Dans les conditions photopiques, l'acuité visuelle est élevée et la vision des couleurs est complète.

vision scotopique Vision adaptée aux faibles niveaux de lumière.

vitamine Petite molécule organique essentielle à une vie saine, qui ne peut pas être synthétisée par l'organisme et qui doit donc être fournie par le régime alimentaire.

vitesse de conduction Vitesse à laquelle un potentiel d'action se propage le long d'un axone ou d'une fibre musculaire.

VMV Ventilation maximale volontaire. Volume maximal de gaz qu'un sujet peut inspirer profondément et expirer à un moment donné en respirant le plus rapidement possible.

vocalisation Production d'un son qui n'a pas de signification spécifique, comme lors d'un appel d'alarme par un animal.

voies aériennes conductrices La trachée, les bronches et les bronchioles qui conduisent l'air vers la surface d'échange respiratoire mais ne participent pas aux échanges gazeux.

volorécepteurs Mécanorécepteurs qui répondent aux basses pressions. Ils sont situés dans les grandes veines systémiques, dans les vaisseaux pulmonaires et dans les parois de l'atrium droit et du ventricule droit. Ils jouent un rôle majeur dans la régulation du volume sanguin.

volume courant Le volume d'air entrant et sortant des voies aériennes à chaque respiration.

volume d'éjection systolique (VES) Volume de sang éjecté dans l'aorte et les artères pulmonaires à chaque battement du cœur.

volume de fermeture Dans les poumons et les voies aériennes, le volume de fermeture est la capacité de fermeture moins le volume résiduel.

volume résiduel (VR) Le volume d'air restant dans les poumons et les voies aériennes après une expiration maximale.

von Willebrand (maladie de) Maladie de la coagulation sanguine causée par un déficit en facteur de von Willebrand (protéine nécessaire à l'adhésion des plaquettes) ou par une mutation affectant son efficacité. Bien que le trouble soit généralement héréditaire, une déficience en facteur de von Willebrand peut résulter d'une réponse auto-immune ou d'autres processus pathologiques.

VR Volume résiduel.

VTD Volume télédiastolique : volume de sang dans les ventricules à la fin de la diastole, juste avant le déclenchement de la systole.

VTS Volume télésystolique : volume de sang restant dans les ventricules à la fin de la phase d'éjection du cycle cardiaque.

vulve Organes génitaux externes de la femme, comprenant le mont de Vénus (ou monticule prépubien), les lèvres externes et internes, le clitoris et l'ouverture du vagin.

W

warfarine Anticoagulant normalement utilisé pour prévenir la formation de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins. Il agit en inhibant la synthèse, dépendante de la vitamine K, de plusieurs facteurs de la coagulation.

watt Unité SI de puissance (la vitesse à laquelle le travail est effectué ou dépensé). Un watt équivaut à un joule de travail par seconde.

Wernicke (aire de) Aire du lobe temporal concernée par le traitement du langage. Les lésions de l'aire de Wernicke provoquent un type d'aphasie appelé aphasie réceptive, dans laquelle la compréhension de la langue écrite et parlée est faible. De plus, le discours des personnes touchées est fluide mais souvent dépourvu de sens.

Windkessel (effet) Lorsque le ventricule gauche du cœur se vide pendant la systole, il étire le tissu élastique de l'aorte et des grosses artères de sorte que l'onde de pression augmente régulièrement (pendant l'étirement), puis diminue progressivement pendant la diastole ventriculaire au fur et à mesure que l'énergie emmagasinée dans le tissu élastique se dissipe. Les tissus élastiques agissent essentiellement comme un réservoir d'énergie.

X

xénobiotique Substance présente dans le corps et qui lui est étrangère, telle qu'un médicament ou un cancérogène.

xérophtalmie Un état sec de la cornée résultant généralement d'une carence en vitamine A.

Z

Zinn (zonule de) Terme équivalent à ligament suspenseur du cristallin.

zone pellucide La zone de glycoprotéine acellulaire entourant un ovocyte.

zone prémotrice Partie du lobe frontal du cortex cérébral concernée par l'activité motrice et localisée antérieurement au cortex moteur primaire.

zones d'association (du cortex cérébral) Ce sont les zones du cortex cérébral situées en dehors des zones concernées par le contrôle moteur direct et les zones sensorielles primaires. Elles sont impliquées dans l'interprétation détaillée des impressions sensorielles et dans l'initiation de l'activité motrice.

zonula occludens Terme équivalent à jonction serrée.

zygote Cellule diploïde résultant de la fusion de deux gamètes haploïdes (spermatozoïde et ovocyte) : un ovule fécondé.

zygotène Stade de prophase I de la méiose au cours duquel des chromosomes homologues s'alignent en longueur.

zymogène (granules de) Vésicules fortement colorées contenant des précurseurs d'enzymes inactifs (proenzymes). Ils sont présents en grand nombre dans les cellules sécrétoires telles que celles des glandes salivaires et du pancréas.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Annexe 2 Système international des unités (SI)

Un système d'unités fondé sur le mètre, le kilogramme et la seconde a été adopté au niveau international. Ce système est connu sous le nom de système international d'unités (SI). Il y a sept unités de base, énumérées ci-dessous.

Quantité physique	Unité	Symbole standard
Masse	kilogramme	kg
Longueur	mètre	m
Temps	seconde	s
Courant électrique	ampère	A
Température	kelvin	K
Intensité lumineuse	candela	cd
Quantité de substance	mole	mol

Toutes les autres unités sont dérivées de ces unités de base. Les principales unités SI dérivées sont les suivantes.

Quantité physique	Unité	Symbole standard	Définition
Potentiel électrique	volt	V	$J.A^{-1}.s^{-1}$
Énergie	joule	J	$kg.m^2.s^{-2}$
Force	newton	N	$J.m^{-1}$
Fréquence	hertz	Hz	s^{-1}
Puissance	watt	W	$J.s^{-1}$
Pression	pascal	Pa	$N.m^{-2}$
Volume	litre	L (ou dm^3)	$10^{-3}\ m^3$

Chaque unité peut être exprimée sous la forme d'un multiple de dix ou d'une fraction décimale. Les plus importantes en physiologie sont les suivantes.

Multiple		Nom	Symbole
1 000	10^3	kilo	k
0,1	10^{-1}	déci	d
0,001	10^{-3}	milli	m
0,000001	10^{-6}	micro	µ
0,000000001	10^{-9}	nano	n
0,000000000001	10^{-12}	pico	p
0,000000000000001	10^{-15}	femto	f

Dans le système SI, le volume standard pour exprimer les concentrations est le litre. Ainsi, une concentration en protéines plasmatiques de 7 g pour 100 ml doit être exprimée en 70 $g.l^{-1}$, bien que 7 $g.dl^{-1}$ (7 g par décilitre) soit également correct. Lorsque le poids moléculaire d'un constituant de l'un des liquides corporels est connu, sa concentration doit être exprimée en tant que concentration molaire (moles par litre). Ainsi, la concentration plasmatique de sodium doit être 0,14 $mol.l^{-1}$ ou 140 $mmol.l^{-1}$. La même règle s'applique pour l'expression du nombre de cellules dans le sang, de sorte qu'un nombre de globules rouges de 5×10^6 cellules par microlitre dans l'ancien système est maintenant exprimé en 5×10^{12} cellules par litre.

L'unité de pression dans le système SI est le pascal, qui est un newton par mètre carré ($N.m^{-2}$), la pression étant la force par unité de surface. L'unité de pression conventionnelle est le millimètre de mercure (mmHg), qui est encore largement utilisé. Pour convertir le mmHg en pascal, multipliez par 133,325. Pour les kilopascals, multipliez par 0,1333325. Une pression de 7,5 mmHg équivaut à $7,5 \times 0,1333325$ kPa = 0,9999375 kPa.

Ainsi avec une bonne approximation :

7,5 mmHg = 1 kPa
15 mmHg = 2 kPa
40 mmHg = 5,3 kPa
60 mmHg = 8 kPa
75 mmHg = 10 kPa
100 mmHg = 13,3 kPa
150 mmHg = 20 kPa
760 mmHg = 101 kPa

L'unité de température est K (Kelvin), mais les °C (degrés Celsius) sont encore couramment utilisés. Pour convertir des degrés Celsius en Kelvin, ajoutez 273,15 :

$$\text{ainsi } 37\ ^{\circ}\text{C} = 37 + 273{,}15 = 310{,}15\ \text{K}$$

La calorie n'est pas une unité SI, le joule étant utilisé comme unité d'énergie. La chaleur n'est qu'une forme d'énergie. Pour convertir des calories en joules, il faut multiplier par 4,185. Par exemple : l'équivalent énergétique de 100 g de pain est de 240 calories ; (240 × 4,185) joules = 1 004 joules.

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Index

A

Absences, 297
Absorption, 517
  dans l'estomac, 734
  paracellulaire, 74
  transcellulaire, 74
  troubles de l', 750
Accident vasculaire cérébral, 105
Accommodation, 227
Accouchement, stades de l', 849
Acétyl coenzyme A, 62
Acétylcholine, 113, 196
Achlorhydrie, 731
Achromatopsie, 241, 290
Acide(s), 21, 30
  aminés, 8–9, 309
    absorption des, 748
    essentiels, 779
    non essentiels, 779
    structure des, 33
    transport transépithélial, 73
  arachidonique, 31, 94
  biliaires, 766
  carbonique, 392
  chlorhydrique, 727
  excrétion d', 674
  gastrique, troubles
      de la sécrétion d', 731
  gras
    essentiels, 31, 781
  linoléique, 31
  non volatil, 673
  nucléiques, 27, 36–37
  oléique, 31
  pantothénique, 786
  titrable, 674
  tranexamique, 400
  volatil, 673
Acidémie, 676
Acidocétose, 676
Acidose, 376
  métabolique, 676, 679
  respiratoire, 676
    chronique, 677
  tubulaire rénale, 677
Acinus, 61
Acouphène, 260
Acromégalie, 899
Actine, 127
Acuité visuelle, 234
Adaptation
  à l'obscurité, 237
  à la lumière, 237
Addison, maladie d', 355
Adénohypophyse, 313–314
Adénosine
  diphosphate (ADP), 36
  monophosphate (AMP)
    cyclique (AMPc), 36, 93
  triphosphate (ATP), 36, 131
    glycolyse et, 62
    métabolisme oxydatif et, 63
Adénylate cyclase, 93
Adiponectine, 789
ADN, 41
  mitochondrial, 50
Adrénaline, 198, 348, 355, 493
Adrénocorticostéroïdes, 351
Adrénorécepteurs, 356
Adventice, 434, 708
Affectifétat
  état, 278
Afférences
  primaires, 205
  viscérales, 190
Agglutination, 403
Agnosie
  auditive, 293
  d'objet visuel, 289
  visuelle associative, 241
Agoniste, 75, 90
Albinisme, 686
Albumines, 376
Alcalémie, 676
Alcalose
  métabolique, 676–677, 679
  respiratoire, 584, 676
    chronique, 678
Aldostérone, 348, 350
  effets de l', 351
Alexie, 293
Algogènes, 219
Alimentaire, prise, contrôle de la, 788
Alimentation
  entérale, 792
  parentérale, 793
Allaitement, 857
  femmes en phase d',
      besoins nutritionnels et, 861
Allèle, 38
Allergiques, réactions, 424
Allogreffe, 426
Alpha-amylase, 719
Alpha-lactalbumine, 861
Altitude, haute, 583–594
  effets physiologiques de la, 583
Alvéoles, 532
Alzheimer, maladie d', 277–287
Ammoniogenèse, 674
Amnésie
  antérograde, 285
  rétrograde, 285
Amphiphiles (amphipathiques), substances, 20
Amplificateur cochléaire, 257
Ampoule, 263
Amygdale, 272, 279
Amylase pancréatique, 742
Anabolisme, 3–4, 795
Anacousie, 259
Anaphase, 57
  I, 58
Anastomose, 436
  artérioveineuse, 504
Anatomie, 2–3
Androgène(s), 808
Androstènedione, 350, 812
Anémie, 336
  aplasique, 394

falciforme, 394
macrocytaire, 394
microcytaire, 394
pernicieuse, 394, 728
Anencéphalie, 856
Angine de poitrine, 98, 459
Anhydrase carbonique, 392
Anion, 18
Anisotropie, 127
Anorexie, 733
mentale, 789
Anosmie
spécifique, 270
Anoxie, 569
Anse de Henlé
ascendante, transport du sel et, 635
descendante, 613
transport tubulaire dans l', 631
Antagoniste, 90
Anticodon, 41
Anticorps, 381, 408
classes d', 417
monoclonaux, 408–428
production d', 417
réponse des à l'infection, 423
Antigène(s), 409
D, 404
présentation de l', 410, 421
Antiport, 70
Antipyrétiques, 701
Antithrombine, 400
Antre de l'estomac, 724
Anurie, 626
Aphagie, 788
Aphasie
de conduction, 293
de Wernicke, 293
expressive (de Broca), 293
réceptive, 293
Apnée(s)
de déglutition, 722
du sommeil
centrales, 577
obstructives, 576
volontaire, 564
Apolipoprotéine(s), 33
Apoprotéine(s), 33
Apoptose, 412, 904
Appendice, 753
Appendicite, 753
Appétit, 788
Apprentissage
associatif, 282
aversif, 283
complexe, 282
latent, 282
mécanismes cellulaires de l', 283
par observation, 282
simple, 282
Apraxie
cinétique, 290
constructive, 290
Aquaporine, 69
Arc
aortique, 433
réflexe, 164, 169
Aréflexie, 172
Argyll-Robertson, pupilles d', 232
ARN, 41
ARNm, 41
ARNt, 41
Artère(s)
arquées, 613
élastiques, 435
interlobaires, 613
musculaires, 435
pulmonaires, 433
Artériole(s), 435
résistance vasculaire et, 488
terminales, 513
Artériosclérose, 487
Arythmie, 137, 472
d'origine atriale ou ventriculaire, 477
sinusale respiratoire, 498
traitement, 480
Ascenseur mucociliaire, 534, 573
Ascite, 662, 708
Asphyxie, 592
Astéréognosie, 289
Asthme, 575
Astigmatisme, 234
Astrocyte, 161
Astroglie, 161
Asynergie, 183
Ataxie cérébelleuse, 183
Aténolol, 198
Athérosclérose, 402
Athétose, 186
Atome, 14
Atrium, 432, 439
Atropine, 197
Audiogramme, 248
Audiomètre, 248
Audiométrie tonale, 259
Audition, déficits de l', 259
Auscultation, 486
Autogreffe, 426
Auto-immunité, 424–425
Autorégulation, 490
débit sanguin rénal et, 613
Autorythmicité, 440
Autosome(s), 813
Autotolérance, 425
Avogrado, constante d' (nombre d'), 18
Axe
cardiaque, détermination de l', 465–481
électrique du cœur, 473
hypothalamo-hypophysaire, 313
hypothalamo-hypophyso-testiculaire, 814
Axone(s), 88, 108
myélinisés, 106
non myélinisés, 106
Axonème, 54, 813

B

Babinski, signe de, 175
Bactéricidines, 409
Bactéries, destruction des, 411
Balancement postural, 176
Bande
A, 127
I, 127
Barorécepteurs, 494
Baroréflexe, 496–497
Barotraumatisme, 591
Barrière
hémato-encéphalique, 161, 508
muqueuse, 728
Base(s), 21
de purines, 36
de pyrimidine, 36
déficit de, 681
excès de, 681
Basedow, maladie de, 337
Basophiles, 380, 412
Bassinet, 611
Bâtonnets, 228
Béribéri, 784
Biguanides, 370
Bilan, 5–6
azoté, 3–4
négatif, 2, 9
positif, 2, 9
énergétique, 796
calcul du, 795–804
Bile
hépatique, 764
rôle excrétoire de la, 768
Bilirubine, 385, 768
Biliverdine, 385
Bio-essai, 309
Biotransformation des médicaments et des poisons, 773
Bivalent, 58
Blastocyste, 840
Bloc
atrioventriculaire
de deuxième degré, 476
de premier degré, 475
de troisième degré, 476

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

de branche, 476
de conduction cardiaque, 475
du faisceau postérieur gauche, 476
Bohr, équation de, 552
espace mort physiologique, 551–561
space mort physiologique, 551–561
Bordure en brosse, 737
Boucle pression-volume, 446
Boulimie mentale, 789
Bourgeon(s)
gustatifs
structure des, 273
périosté, 892
Bouton
axonal, 106
synaptique, 106
Bradycardie, 451
sinusale, 473
Bradykinésie, 185
Bradykinine, 690, 722
Bronche(s), 531
lobaires, 532
Bronchiole(s)
respiratoires, 532
terminales, 532
Bronchopneumopathie chronique obstructive, 576
Bronchospasme, 536
Bruits du cœur, 446
Bulbe(s)
olfactifs, 278
rachidien, 155

C

Cachexie, 905
Cadhérine, 60
Cæcum, 740, 753
Cage thoracique, 2, 6
Caillot
dissolution du, 400
rétraction du, 399
Cal mou, 895
Calcinose, 784
Calcitonine, 331
actions de la, 345
contrôle de la sécrétion de, 345
Calcitriol, 342, 610
Calcium, 340, 786
carence en, 664
hémostase et, 399
intracellulaire, 73
réabsorption du, 627
Calculs biliaires, 769
Calice
majeur, 611
mineur, 611
Callosotomie, 291
Calmoduline, 95, 145
Calorigenèse, 335
Canal(ux)
alvéolaires, 532
artériel, 867
auditif, 250
biliaire, 762
cationiques non sélectifs, 70
cochléaire, 252
collecteurs, 613
équilibre potassique dans l'organisme et, 633
cystique, 762
de Schlemm, 230
déférent, 809
efférent, 809
éjaculateur, 809
ioniques, 69
ligand-dépendants, 75, 91
voltage-dépendants, 75
lactifères, 857
pour l'eau, 69
semi-circulaires, 262–263
mouvements oculaires et, 264
sodium
voltage-dépendants, 108
TRP, 215
veineux d'Arantius, 867
Canalicule(s)
biliaire, 764
sécrétoires, 727
Canalopathie, 664
Cancérogenèse, 904
Candela, 227
Capacitation, 837
Capacité
de diffusion, 557
de fermeture, 548
pulmonaire totale, 538
résiduelle fonctionnelle, 538
dilution à l'hélium et, 538–550
respiratoire maximale, 549
ventilatoire, 574
vitale, 538
forcée, 546
Capillaire(s), 435
continus, 436, 513
discontinus, 436, 513
fenêtrés, 436, 513
lymphatiques, 520
péritubulaires, 613
sinusoïdes, 436
Capsule
de Bowman, 611
interne, 155
Carboxypeptidase, 742
Carcinogènes, 906
Carcinogenèse, 904
Carcinome
basocellulaire, 686
épidermoïde, 686
Cardiaque, fonction, contrôle de la, 451
Carte somatotopique, 178
Cartilage hyalin, 891
Cartographie cochléotopique (tonotopique), 256
Cascade
de coagulation, 399
de signalisation, 92–93
Caséine, 861
Catabolisme, 3–4, 795
Catécholamines
actions des, 356
modulation de divers processus physiologiques et, 356
régulation de la glycémie et, 366
Cation, 18
Causalgie, 223
Cavéole, 127
Cavité, 9–13
abdominopelvienne, 2, 6
buccale, 718
crânienne, 2, 6
dorsale, 2, 6
péritonéale, 708
spinale, 2, 6
tympanique, 250
ventrale, 2, 6
Cécité verbale, 293
Cellule(s), 3, 45–66, 74–76
à mucus du collet, 726
adventitielles, 382
B, 380
cancéreuses, 905
ciliées, 254, 256
de Betz, 175
de Kupffer, 411
de Langerhans, 421, 685–686
de Leydig, 809
de Malpighi, 684
de Merkel, 685–686
de Purkinje, 161
de Renshaw, 166
de Schwann, 106
de Sertoli, 809
dendritiques, 385, 408
folliculaires, 421
interdigitales, 421
interstitielles, 421
diploïdes, 58, 807
entéro-endocrines, 726
épendymaires, 161
formant des colonies d'érythrocytes, 385
ganglionnaires, 228
germinales, 684

gliales, 105, 159
haploïdes, 58, 807
intercalaires, 634
interstitielles, 809
de Cajal, 143
juxtaglomérulaires, 613
mémoire, 417
mésangiales, 411, 611
musculaires, 2, 4
nerveuses, 105, 4, 103–124, 159
osseuses, 887, 889
oxyntiques, 726
parafolliculaires, 331
pariétales, 726
postsynaptique, 113
précurseurs, 383
principales, 726
progénitrices
lymphoïdes communes, 383
myéloïdes communes, 383
sanguines, 381
satellites, 105
souches
hématopoïétiques, 383
pluripotentes, 55
induites, 56
progénitrices, 56
unipotentes, 56
T cytotoxiques, 421
tueuses naturelles (NK), 412
voilées, 421
Centromère, 56
Centrosome, 53
Cérumen, 250, 689
Cerveau
activité du, 295
organisation du, 153
vision et, 241
Cervelet, 154
afférences du, 182
contrôle des mouvements volontaires et, 182
contrôle moteur et, 180
efférences du, 182
Cétonurie, 611
Chaleur
métabolisme et, 797
production de, réactions chimiques
du corps et, 795
Champ
récepteur, 205
discrimination de deux points et, 212
visuel, 234
nasal, 232
temporal, 232
Changement conformationnel, 70
Charge filtrée, 622
Chaud, réponses thermorégulatrices au, 698
Chéilose, 785
Chémoréflexes
artériels périphériques, 566
centraux, 568
pulmonaires, 566
Cheveu(x), 688
Chimie, 14–26
Chimiotaxie, 379
Chimique, composition, du corps, 27–44
Choc
anaphylactique, 425, 658
circulatoire, 657
distributif, 658
hypovolémique, 648–666
neurogénique, 658
obstructif, 659
septique, 658
spinal, 172
Cholagogues, substances, 767
Cholécalciférol, 341
Cholérétiques, substances, 766
Cholestérol, 31–32
plasmatique, régulation du, 769
Chondrocyte, 321
Chorée, 186
Chorion, 840
Chroïde, 227
Chromatide sœur, 56
Chromosome(s), 49
homologues, 58
sexuels, 878
Chylomicrons, 749
Chyme, 725
Chymotrypsine, 742
Cicatrisation osseuse après une fracture, 895
Cils (protéines), 33
Circonvolution, 154
Circuits de ré-entrée, 477
Circulation, 482–512
axiale, 485
bronchique, 554
cérébrale, 506
coronaire, 502
cutanée, 504, 689
dans le muscle squelettique, 505
entérohépatique, 766
fœtale, 866, 868
hépatique, 764
pulmonaire, 431, 433, 554
fonctions métaboliques
de la, 559
rénale, 613
sanguine placentaire, 843
splanchnique, 714
système nerveux central et, 494
systémique, 431, 433
Citernes terminales, 128
Clairance
de l'eau libre, 639
de l'inuline, 622
de la créatinine, 622
du para-aminohippurate, 624
Claude Bernard-Horner, syndrome de, 199
Claudine, 59
Claustrum, 184
Clitoris, 817
Clone, 416
Clou plaquettaire, 397
Co-activation alpha-gamma, 171
Coagulation, cascade de, 399
Cobalamine, 728
Cochlée, 202
Codon, 37, 41
Coenzyme
A, 36
nucléotidique, 36
Cœur, 439–464
bruits du, 446
Col de l'utérus, 817
Colique, 222
Collet osseux périosté, 891
Côlon, 753
mouvements du, 754
Colostrum, 860
Commande centrale, 601
Commensalisme, 408
Commissures cérébrales, 291
Compartiment
extracellulaire, 67
intracellulaire, 67
Complément, 408, 413
système du, défaut du, 426
Complexe
jonctionnel, 59
majeur d'histocompatibilité (CMH), 410
moteur migrant, 740
QRS, 443, 468
Compliance pulmonaire
statique, 542
Composé chimique, 14, 16
Concentration, 20
Conditionnement
opérant, 283
passif, 282
Conduction, 693
saltatoire, 110
vitesse de, 110
Conduit(s)
aériens, 532
auditif externe, 250
Cône(s)
médullaire, 157
photorécepteurs, 228
Conjugaison, 773

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Conn, syndrome de, 354
Connexon, 100
Constance
  de la taille, 241
  des couleurs, 243
Contraception, 835
  méthodes de, 833–865
Contractilité myocardique, altération de la, 457
Contraction(s)
  gastriques, 733
  isométrique, 134
  isotonique, 135
  isovolumique, 444
  mictionnelles, 642
  myogène, 143
  péristaltiques, 709
Contrôle, 3–4
  adaptatif, 2, 12
  prédictif, 2, 11
Convection, 693
Convergence, 206
Convulsions généralisées, 296
Cordes tendineuses, 440
Corne(s)
  dorsales, 158
  ventrales, 158
Cornée, 227
Cornet nasal, 531
Corps, 17
  blanc (albicans), 819
  calleux, 154–155, 290–291
  caverneux, 834
  cétoniques, 64
  ciliaire, 227
  de l'estomac, 724
  dense, 143
  humain, organisation du, 2–3
  jaune, 819
  mamillaires, 278, 280
  spongieux, 834
  strié, 156
Corpuscule(s)
  aortiques, 566
  carotidiens, 566
  de Pacini, 202
  rénal (malpighien), 611
Cortex
  cérébelleux, organisation cellulaire du, 181
  cérébral, 288–304
    associatif, 289
    émotion et, 280
  frontal, 289
  insulaire, 278
  moteur, 177
    connexions du, 178
    effets des lésions du, 180
    organisation somatotopique du, 178
  préfrontal, 278
  visuel, 240
Corticoréline, 318
Corticosurrénale, 348–349
Cortisol, 348, 350, 848, 874
  actions métaboliques du, 352
  effets du, 351
  surproduction de, 354
Cotransmission, 196
Cotransport, 70
Couche(s)
  basale, 684
  claire, 685
  cornée, 685
  de valence, 18
  électroniques, 15
  épineuse, 684
  granulaire, 684
  papillaire, 686
  réticulaire, 686
Couleurs
  confusion des, 244
  constance des, 243
  vision des, 242
Coup de chaleur, 699
Coupe(s), 6–8
  coronale, 2, 5
  histologiques, 2, 4
  sagittale, 2, 5
  transversale, 2, 5
Couplage excitation-contraction, 129
  de pression aortique, 445
  débit-volume, 547
  force-vitesse, 134
Créatine
  phosphate, 131
  phosphokinase, 131
Crête ampullaire, 263–264
Crétinisme, 337, 339
Cristallin, 227
Crohn, maladie de, 751
Croissance, modèles de
  adolescence et, 886
  enfance et, 886
  vie fœtale et, 885
Cryofixation, 2, 4
Cryotome, 2, 4
Cryptorchidie, 809
Cupule, 263
Cushing
  réflexe de, 507
  syndrome de, 354
Cyanose, 389, 683
Cycle
  cardiaque, 443
  cellulaire, 54, 57
  de Krebs, 63, 596
  de l'acide citrique, 63
  de l'urée, 773
  menstruel, 819, 828
  ovarien, 818
  respiratoire, 541
  sommeil-éveil, 298
  utérin, 818
Cyclophotocoagulation, 231
Cytocinèse, 54, 57
Cytoplasme, 3–4, 47
Cytosquelette, 47, 52
Cytotrophoblaste, 840

D

Daltonisme, 244
Débit
  cardiaque, 449
    détermination du, 450
    exercice et, 601
    mesure du, 452
    méthodes de mesure du, 450
  de filtration glomérulaire, 618
    mesure du, 620
  expiratoire de pointe, 547
  plasmatique rénal, mesure du, 624
  sanguin, 483
    pulmonaire, 554
    rénal, 613
    transfert de solutés et, 515
Débit-volume
  courbe de, 547
Décibel(s)
  échelle de, 249
Décollement placentaire, 852
Décompression, accident de, 589
Défécation, 717, 755
Défensines, 411, 574
Déglutition, 565, 722
Déhydroépiandrostérone, 350
Dendrite, 106
Dent(s), 718
Dépolarisation, 75
Dérivations
  augmentées, 467
  bipolaires, 466
  précordiales, 467
  unipolaires, 466
Dermatome, 159
Derme, 684, 686
Déshydratation, 650, 654
  chez le nouveau-né, 875
Desmine, 127
Desmosome, 59
Désoxyhémoglobine, 389
Desquamation, 59, 685
Diabète
  gestationnel, 854

insipide, 327, 654
sucré
de type 1, 367
de type 2, 367
prise en charge du, 369
symptômes aigus du, 368
Diacinèse, 58
Diapédèse, 379, 383
Diaphragme, 535
Diaphyse, 887
Diastole, 443
Dichromates, personnes, 244
Différenciation, 5
cellulaire, 4
altérations de la, 904
terminale, 56
sexuelle, anomalies de la, 866–883
Diffusion, 515
coefficient de, 23
échanges gazeux et, 557
facilitée, 69
Diglycérides, 31
Dihydrotestostérone, 812
Dioptrie, 232
Dioxyde de carbone
courbe de dissociation du, 393
régulation respiratoire du, 673
transport dans le sang, 388, 392
Dipeptide, 2, 34
Diplopie, 245
Diplotène, 58
Disaccharide, 29
Disjonction, 59
Disque
embryonnaire, 840
intercalaire, 128
Diurèse, 638
Divergence, 206
Diverticules, 753
Division cellulaire, 54
II, 58
Domaine protéique, 35
Donnané quilibres de, 518
Donneur universel, 405
Dopamine, 113
Douleur
aiguë, 219
chronique, 219
du membre fantôme, 223
projetée, 223
référée, 219
sites de, 222
sens de la, 219
thalamique, 220
viscérale, 221
voies de perception de la, 220
Ductus venosus, 867
Duodénum, 735
Dure-mère, 153
Dynéine, 53
ciliaire, 54
Dynorphines, 220
Dyskinésie, 185
Dysménorrhée, 826
Dysphagie, 722
Dyspnée, 574
Dysrythmie, 137, 472

E

Eau, 20
corporelle, 27
répartition entre les compartiments, 648
totale, grossesse et, 853
extracellulaire, 28
facteurs stimulant la consommation d', 651
intracellulaire, 28
perte insensible en, 650
Ecchymoses, 397
Échange(s)
de chaleur entre la peau
et l'environnement, 690
de liquide, 517
dans les poumons, 559
de solutés, 514
paracellulaire, 515
transcellulaire, 515
gazeux, 551–561
à travers la membrane
alvéolaire, 557
à travers le placenta, 843
Échocardiographie, 451
Échographie-Doppler pulsée, 451
Éclampsie, 500, 852
Ectoderme
de surface, 55
Effet
analgésique, 220
Bohr, 391
chronotrope, 141
négatif, 451
positif, 451
dromotrope positif, 454
Haldane, 393
Hamburger, 392
inotrope
négatif, 141
positif, 141, 456
lusitrope positif, 454
shunt, 557
vent, 693
Windkessel, 445
Eicosanoïde, 96
Éjaculation, 834
Électrocardiogramme, 443, 465–481
activité électrique du cœur et, 470
aspects cliniques de l', 472
enregistrement de l', 465
Électroencéphalogramme (EEG), 295
ondes de l', 296
Électrolyte(s)
absorption des, 749
faibles, 21
forts, 21
Électron(s), 14
chaîne de transport d', 62
Élément chimique, 14
Embolie, 401
Emmétropie, 234
Émotion, 277–287
fondement physiologique
de l', 277
Emphysème, 575
Émulsification des graisses alimentaires, 744
Énantiomères, 19
Endocarde, 439
Endocytose, 78, 81
à récepteurs, 629
clathrine-dépendante, 82
en phase liquide, 82
via un récepteur, 82
voies de l', 82
Endoderme, 55
Endolymphe, 252
Endomètre, 817
Endomysium, 126
Endonèvre, 106
Endorphines, 220
Endosome, 82
Endoste, 888
Endothélium, 59
vasculaire, 433
Enképhalines, 220
Entraînement, effets de l', 603
Enveloppe nucléaire, 49
Enzyme(s)
de conversion, 632
du cytochrome P-450, 350
lipolytiques du pancréas, 744
protéolytiques du pancréas, 742
Éosinophiles, 380, 412
Épanchement pleural, 536, 662
Éphédrine, 658
Épicarde, 439
Épiderme, 684
Épididyme, 809
Épilepsie, 296
Épimysium, 126
Épine dendritique, 106
Épinèvre, 106
Épithélium(s), 59
classification des, 60

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

de l'intestin grêle, 738
glandulaires, 61
olfactif, 270
pigmentaire, 228
Épitope, 417
Équilibre, 9, 11
acidobasique, 667–682
chimie physique de l', 668
perturbations primaires de l', 676
électrolytique, désordres de l', 663
énergétique, 789
hydrique
grossesse et, 851
troubles de l', 654
hydroélectrolytique, 648–666
sens de l', 262–268
Equilibre
acidobasique, 677
compensation, 677
Équivalent
énergétique de l'oxygène, 595, 797
métabolique de la tâche, 596
Érection, 834
Érythroblastes
basophiles, 385
orthochromatiques, 385
polychromatiques, 385
Érythrocytes, 378
formation des, 385
Érythrocytose excessive, 395
Érythropoïèse, 381, 383
Érythropoïétine, 383, 610
Espace
épidural, 156
intercellulaire latéral, 613
mort, 551
anatomique, 552
physiologique, 552
sous-arachnoïdien, 154
Estomac, 714, 724
apport sanguin et innervation de l', 725
fonction de stockage de l', 731
formation d'acide dans l', 727
Éternuement, 565
Euchromatine, 49
Eupnée, 564
Évaporation, 693
Exercice
ajustements cardiovasculaires et respiratoires à l', 598
dynamique, 596
facteurs limitant la performance à l', 604
métabolisme et, 596, 801
physiologie de l', 595–606
sources d'énergie à l', 596
statique, 596
travail et, 595
Exocytose, 78
mécanismes de l', 80
Exon(s), 38, 419
Exophtalmie, 337
Expiration, 539
Explosion respiratoire, 411
Extérorécepteurs, 202
Extrasystole, 477

F

Facteur(s)
de coagulation. *Voir* IGF 397
de croissance analogues à l'insuline, 897
de croissance hématopoïétiques, 383
de la coagulation, synthèse altérée des, 403
de transfert, 557
intrinsèque, 384, 726, 728, 750
relaxant dérivé de l'endothélium, 491
rhésus, 404
tissulaire, 397
Faim, 788
Faisceau
arqué, 293
de His, 442
pyramidal (corticospinal), 173–174
rubrospinal, 174
Famine, réponse métabolique à la, 790
Fascia, 126
Fécondation, 807, 837
Feedback. *Voir* Rétroaction
Fenestrations, 436
Fenêtre
ovale, 250, 252
ronde, 252
Fente synaptique, 113
Fer, 787
absorption dans l'intestin du, 387
métabolisme du, 386, 772
Ferritine, 386
Fibres
alimentaires, 755, 779
de chromatine, 49
de Purkinje, 442
fusimotrices, 168
grimpantes, 181
moussues, 181
musculaires, 125
extrafusales, 167
intrafusales, 167
lentes, 134
rapides, 134
nerveuses
afférentes, 159
efférentes
autonomes, 159
périphériques, classification des, 111
postganglionnaires, 190
préganglionnaires, 190
parallèles, 182
Fibrillation
atriale, 477
ventriculaire, 477
Fibrine, 397, 399
Fibrinogène, 377, 397
Fibroblaste, 126
Fibrose pulmonaire, 576
Fick, principe de, 439–464
Fièvre, 700
métabolisme et, 802
Filaments
d'actine, 52
intermédiaires, 53
Filopodes, 381
Filtrat glomérulaire, 616
formation du, 618
Filtration, 23, 517
Flore bactérienne intestinale, 754
Flutter atrial, 477
Flux sanguin, 485
pulmonaire, 555–556
Fœtale, physiologie, 866–883
Foie, 761–777
détoxification par le, 773
fonctions endocrines du, 772
métabolisme énergétique et, 770
structure du, 762
Folates, 786
Follicule ovarien, 815
de De Graaf, 820
développement d'un, 819
Foramen ovale, 867
Force, 135
Force-vitesse
courbe de, 134
Formation réticulaire, 173
Formule(s)
moléculaire, 16
structurelle, 16
Fornix, 278, 280
Fovéa centrale, 228
Fraction
d'éjection, 444
de filtration, 624
Fracture, cicatrisation après une, 895
Frank-Starling, relation de, 454–455
Frein de la langue, 719
Frémissements précordiaux, 448
Fréquence
cardiaque, exercice et, 599
respiratoire, 538
Frissons, augmentation de la production de chaleur et, 697
Froid, réponses thermorégulatrices au, 695

Fundus de l'estomac, 724
Fuseaux musculaires, 127, 166–167
Fusion membranaire, 80

G

Galactopoïèse, 857
Gamètes, 807
Ganglion(s)
  autonomes, 190
  de la base, 161
    connexions afférentes et efférentes des, 184
    contrôle moteur et, 185
  de Scarpa, 263
  lymphatiques, 380, 522
  spinal, 159
Gastrique, sécrétion, 729
Gastrite, 728
Gaz
  alvéolaires, équation des, 583–594
  de l'espace intrapleural, absorption des, 541
  dissous, diffusion dans les poumons, 530
  du sang, 389
    contrôle de la ventilation et, 566
    exercice et, 600
  expiré, composition du, 530
  solubilité des, 530
Gazeux, mélanges, respiration de, 568
Gencive, 718
Gène(s)
  expression des, 49
  suppresseurs de tumeur, 906
  transcription et traduction des, 38
Génome, 38
  humain, projet du, 39–40
Génotype, 38
Gestation, 837
  modifications de la physiologie maternelle et, 849
Ghréline, 713
Gigantisme, 323
Gilbert, syndrome de, 768
Glande(s), 59
  apocrines, 688
  bulbo-urétrales, 809
  cérumineuses, 250, 689
  de Bartholin, 835
  eccrines, 688, 694
  endocrines, 61, 87
    grossesse et l', 853
  exocrines, 61
  gastriques, 726
    sécrétion d'enzymes par les, 728
    sécrétion de facteur intrinsèque par les, 728
  lacrymales, 229
  médullosurrénales, 198
  parathyroïdes, 331–347
  parotides, 720
  sébacées, 688
  sous-maxillaires, 720
  sous-muqueuses de Brunner, 738
  sublinguales, 720
  sudoripares, 688
  surrénales, 348–358
    anatomie, 348
    chez le fœtus, 874
  thyroïde, 331–347
    histologie de la, 332
Glaucome
  à angle fermé, 230
  à angle ouvert, 230
Glitazones, 370
Globules
  blancs, 375, 379
    anomalies des, 395
    maturation des, 385
  rouges, 375, 378
    anomalies des, 394
    durée de vie des, 385
Globulines, 376
Globus pallidus, 155, 184
Glomérule(s)
  olfactifs, 271
  rénal, 517, 611
Glomérulonéphrite, 425, 644
Glomérulotubulaire, balance, 625
Glomus carotidiens, 566
Glossite, 785
Glucagon, 361, 363
  actions hyperglycémiantes du, 364
  régulation de la sécrétion de, 364
Glucides, 27, 779
  intolérance aux, 751
Glucocorticoïdes, 349
  régulation de la glycémie et, 365
Glucose, 4, 359
  transport transépithélial, 73
Glycémie, régulation de la, 359–372
  après un repas, 366
Glycocalyx, 47, 514
Glycogène, 770
Glycogenèse, 360
Glycogénolyse, 198, 360
Glycolipide(s), 30–32
Glycolyse, 62, 359
Glycoprotéine(s), 30
Glycosurie, 368, 624
GMP cyclique (GMPc), 36, 98
Goitre endémique, 338
Goldman, équation de, 76, 78
Golgi
  appareil de, 47, 51
  organes tendineux de, 166, 168
  réflexe tendineux de, 170
Gonade(s), 3, 8
  chez l'embryon, 879
Gonadotrophine chorionique humaine, 839, 845
Goût, 269, 272
  modalités de base du, 273
Goutte, 629
Gradient
  de potassium, 74
  électrochimique, 68
Graisses, absorption des produits de digestion des, 749
Grand épiploon (ou omentum), 708
Grand mal, 296
Granulations arachnoïdiennes, 509
Granules
  de zymogène, 722
  lamellaires, 684
Granulocytes, 379
  maturation des, 385
Granulome, 415
Granulomère, 381
Granzymes, 412
Gros intestin
  innervation du, 752
Grossesse
  besoins nutritionnels et, 855
  modifications de la physiologie maternelle et, 849
  troubles graves de la, 852
Groupe sanguin
  système ABO, 403
  système rhésus, 404
Gustation, 269–276
Gyrus, 154
  cingulaire, 278
  fusiforme, 290
  parahippocampique, 278
  postcentral, 217
  précentral, 177

H

Haptocorrine, 750
Hashimoto, thyroïdite de, 338
Haustration colique, 752, 754
Havers, systèmes de, 888
Hélicotrème, 252
Héliox, 590
HELLP syndrome, 852
Hématocrite, 377
Hématopoïèse, 381
Hématurie, 610
Hémianopsie
  bitemporale, 235
  homonyme, 235
Hémiballisme, 185
Hémidesmosome, 60

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Hémisphère cérébral, 154
dominant, 288
fonctions spécifiques, 288
Hémochromatose héréditaire, 388
Hémoconcentration, 600
Hémodynamique, 482
Hémoglobine, 378, 388
affinité pour l'oxygène, 390
fœtale, 869
Hémolyse, 394, 403
Hémophilie
A, 402
B, 402
Hémorragie, 655
cérébrale, 105
Hémorroïdes, 752
Hémostase, 396
Henderson-Hasselbalch, équation de, 669
Héparine, 401
Hépatocytes, 762
production de bile et, 764
Hepcidine, 388, 772
Hernie hiatale, 723
Hétérochromatine, 49
Hexosamine(s), 29
Hexose, 29
Hippocampe, 278, 283
formation de l', 281
Hirschsprung, maladie de, 711
Histologie, 2–3
Homéostasie, 2, 9
Hormone(s), 8, 54–56, 87, 307
adrénocorticotrope, 316, 323
antidiurétique, 325, 638–639
corticosurrénaliennes
carence en, 355
synthèse et sécrétion des, 349
troubles de la sécrétion des, 354
de croissance, 316, 896
actions de l', 320
déficit en, 899
excès d', 899
régulation de la glycémie et, 365
de l'hypophyse antérieure, 315
de libération de l'hormone de croissance, 317
folliculostimulante, 4, 12, 316, 325
lactogène placentaire humaine, 845
libérant la corticotropine, 318
lutéinisante, 4, 12, 316, 325
mécanisme d'action des, 309
mesure de la concentration des, 309
métabolisme énergétique et, 803
nature chimique des, 308
parathyroïdienne, 331, 343
contrôle de la sécrétion de, 344
croissance et, 901
troubles de la sécrétion de, 344
polypeptide pancréatique, 361
sécrétion des, 310
stéroïdiennes, 99
régulation de la sécrétion à partir de la corticosurrénale, 353
sexuelles, biosynthèse des, 811
stimulant les mélanocytes, 323, 685
thyréostimuline, 316, 325
thyréotrope, 317
thyroïdiennes, 99
action des, 335
croissance et, 900
excès d', 337
régulation de la glycémie et, 365
sécrétion des, 334
synthèse des, 332
troubles de la sécrétion des, 337
transport dans le sang des, 308
trophi ques, 325
Humeur aqueuse, 227
Hyalomère, 381
Hybridome, 420
Hydrates de carbone, 29
Hydrocéphalie, 510
Hydrolyse, 29
Hydrophiles, substances, 20
Hydrophobes, substances, 20
Hyperalgésie
primaire, 220
secondaire, 220
Hypercalcémie, 341, 479
Hypercapnie, 568
Hyperemesis gravidarum, 853
Hyperémie
fonctionnelle, 490, 505
métabolique (active), 490
réactionnelle, 491, 505
Hyperglycémie, 367
Hyperkaliémie, 479, 633, 664
Hypermagnésémie, 479, 665
Hypermétropie, 234
Hypernatrémie
hypervolémique, 663
hypovolémique, 664
Hyperparathyroïdie, 344
Hyperphagie, 788
Hyperplasie, 904
Hyperpnée volontaire, 564
Hyperpolarisation, 75
Hyperpyrexie, 700
maligne, 701
Hyperréflexie, 172
Hypersensibilité, 424
cytotoxique dépendante des anticorps, 425
de dénervation, 121
par le complexe immun, 425
retardée à médiation cellulaire, 425
Hypertension, 487, 499
causes endocriniennes de l', 500
causes nerveuses de l', 501
causes rénales de l', 501
causes vasculaires de l', 501
classification de l', 500
effets vasculaires de l', 502
grossesse et l', 500
modifications cardiaques dans l'', 502
portale, 775
primaire, 500
secondaire, 500
traitement de l', 502
Hyperthermie, 699
Hyperthyroïdie, 337
Hypertonique, concentration, 24
Hypertrophie, 904
atriale, 475
ventriculaire, 473
Hyperventilation volontaire, 564
Hypervolémie, 652
Hypocalcémie, 341, 479
Hypocapnie, 569
Hypoderme, 684, 687
Hypoglycémie, 371
Hypokaliémie, 479, 633, 664
Hypomagnésémie, 479, 664
Hyponatrémie
hypervolémique, 663
hypovolémique, 663
normovolémique, 663
Hypoparathyroïdie, 345
Hypophyse, 154, 313–330
antérieure, 88
lobe antérieur, 313
lobe intermédiaire, 313
lobe postérieur, 313
postérieure, 88
rôle de l', 325
Hypotension orthostatique, 489, 497
idiopathique, 199
Hypothalamus, 154, 278, 313–330
émotion et, 280
régulation de la température centrale et, 694
système nerveux autonome et, 199
Hypothermie, 698
chez le sujet âgé, 699
utilisation clinique de l', 699
Hypothyroïdie, 337
manifestations cliniques de l', 338
Hypotonie, 183
Hypotonique, concentration, 24
Hypovolémie, 652
Hypoxémie, 569
Hypoxie, 357, 569, 577
aiguë, 583
sévère, 584

anémique, 579
chronique, adaptation à l', 587
d'origine circulatoire, 579
histotoxique, 579
hypoxique, 578
oxygénothérapie et, 579
Hystérésis, 543

I

Ictère
hémolytique, 385, 768
hépatique, 768
obstructif, 768
IGF (*insulin-like growth factor*), 320–321, 772, 897
Iléon, 735
Illusions visuelles, 241
Îlots de Langerhans, 361
Immunité à médiation cellulaire, 421
Immunodéficience, 424
primaire, 426
secondaire, 426
Immunoglobuline(s), 87
Immunopathologie, 424
Impédance
adaptation d', 253
transformateur d', 253
Impulsion nerveuse, 108
Inactivation, 76
Incrétines, 362
Indice de masse corporelle (IMC), 790
Infarctus
cardiaque, 479
du myocarde, 458
Infection(s)
barrières passives contre l', 409
défense contre l', 408–428
Inhibine, 814
Inhibition
latérale, 207
postsynaptique, 117
présynaptique, 116
réciproque, 170
Inotrope(s)
agents
négatifs, 457
positifs, 457
état, 456
Insomnie, 299
Inspiration, 539
Insuffisance
cardiaque, 198
aiguë, 459
chronique compensée, 460
classification de l', 462
d'origine cardiaque, 457
due à des facteurs extracardiaques, 458
œdème, 460
de la valve aortique, 449
de la valve mitrale, 449
hépatique, 774
rénale, 224, 643
aiguë, 644
chronique, 644
respiratoire, 579
aiguë, 580
tricuspide, 446
valvulaire, 448
Insula, 278
Insuline, 861
actions hypoglycémiantes de l', 363
actions sur le système nerveux de l', 363
croissance et, 901
sécrétion d', en réponse au glucose, 361
régulation de la, 362
Intégrine, 60
Interféron, 412
Interneurone, 160, 169
Intérorécepteurs, 202
Interphase, 54
Interstitium, 28, 616
Intestin, 714
grêle, 73, 735
absorption et, 747
gros. *Voir* Gros intestin
Intima, 434
Intron(s), 38, 419
Inuline, 620
Iode, 787
carence en, 338
Iodure
oxydation de l', 334
pompe à, 332
Ionisation, 21
Ions
ammonium, 674
calcium, 95
contraction musculaire et, 131
chlorure, 18
hydrogène, 21, 668
tampons des, 670
Iridectomie, 231
Iris, 227
Ischémie
aiguë du tractus gastro-intestinal, 715
cardiaque, 479
Isoforme, 134
Isohydrique, principe, 672
Isomère(s), 18
optiques, 19, 29
Isotonique, concentration, 24
Isotope, 15

J

Jargon, 293
Jéjunum, 735
Jeûne, 803
Jonction
adhérente, 59
communicante, 59, 100
neuromusculaire, 119
serrée, 59
Joule, 135, 595

K

Kallikréine, 399
Kératinisation, 685
Kératinocytes, 684
Kernictère, 775, 844
Kétoconazole, 354
Kinésine, 53
Kinesthésie, 213
Kinocil, 254, 263
Klinefelter, syndrome de, 878
Korotkoff, bruit de, 486
Korsakoff, psychose de, 280
Kwashiorkor, 661, 780

L

Labyrinthe
membraneux, 252, 263
osseux, 252
Labyrinthite, 267
Lactation, 88, 860
Lactogenèse, 858
Lactoglobuline, 861
Lactose, 861
Lait maternel
composition du, 860
tétée et, 862
Lambert, 227
Lame
basale, 59
élastique interne, 435
Lamellipode, 53
Lamina propria, 59
Langage, 292
Langue, 719
Larmes, 229
Larynx, 531
Lentilles, calcul de la puissance des, 233
Leptine, 307, 788
Leptotène, 58
Leucémie, 396
Leucocytes, 408
mononucléaires, 379
polymorphonucléaires, 379
Leucocytose, 396

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Leucopénie, 395
Leucopoïèse, 381
Leucotomie frontale, 289
Leucotriène(s), 32
Lévothyroxine, 339
Liaison(s)
  covalentes, 18
  hydrogène, 19
  ioniques, 18
  peptidique, 34
  polaires, 19
Libération du Ca^{2+} induite par le Ca^{2+}, 140
Libérines, 317
Lieberkühn, cryptes de, 737
Ligament(s)
  dentelés, 157
  suspenseur, 227
Ligand, 75
Ligne
  épiphysaire, 887
  Z, 127
Liothyronine, 339
Lipase, 64
Lipides, 23, 27, 30, 781
  métabolisme des, foie et, 771
  structuraux, 31
Lipolyse, 31
Lipoprotéine(s), 33
Liquide(s)
  absorption des, 749
  céphalorachidien, 154, 508
  corporels
    tampons des, 670
    volume des, 650
  extracellulaire, 24, 28
  interstitiel, 28
  intracellulaire, 24, 28
  iso-osmotiques, 24
  séminal, 814
  transcellulaire, 28
Lobe
  occipital, 290
  pariétal, 289
  temporal, 290
Lobules du foie, 762
Loi
  d'Avogadro, 528
  de Boyle, 528
  de Charles, 528
  de conservation de la matière, 19
  de Dalton, 529
  de Darcy, 482–512
  de Fick, 513–524, 530
  de Graham, 529
  de Henry, 530
  de Laplace, 545
  de Muller, 201
  de Poiseuille, 483–484
  de Starling, 141
  des gaz parfaits, 528
Lumen, 227
Lumière, 73
  adaptation à l', 237
  unités de mesure de la, 226–247
Lusitrope, action, 141
Lutéinisation, 822
Lutéolyse, 819
Lux, 227
Lymphe
  afférente, 520
  efférente, 520
Lymphoblaste, 386
Lymphocytes, 379, 416
  B, 380, 417
  maturation des, 386
  T, 380
    auxiliaires, 421
    récepteurs des, 422
Lymphome, 396
Lysosome, 51
Lysozyme, 229

M

Macronutriments, 778
Macrophages, 83, 380, 385, 411
Macula densa, 613
Macule, 263
Magnésium, 786
  équilibre du, désordres de l', 664
Mal
  aigu des montagnes, 586
  des transports, 267
Malabsorption, 660
  syndromes de, 750
Maladie(s)
  auto-immunes, 425
  cardiovasculaires, exercice et, 604
  cœliaque, 751
  démyélinisantes, 113
  du sinus, 473
  du squelette, 902
  hémolytique du nouveau-né, 404
  respiratoires, 574
Malnutrition, 803
Malnutrition Universal Screening Tool, 792
Marasme, 780
Margination, 414
Masse atomique, 15
Mastication, 718–719
Mastocytes, 408, 412
Mécanorécepteurs, 211
Méconium, 876
Média, 434
Médiastin, 439
Médullaire, 611
Médullosurrénale, 348, 355
  actions des catécholamines de la, 356
  contrôle de la sécrétion de la, 357
  troubles des sécrétions de la, 357
Mégacaryoblastes, 386
Mégacaryocytes, 381, 386
Méiose, 54, 58, 807
Mélanine, 324
  contrôle de la synthèse de, 685
Mélanocytes, 685
Mélanome malin, 686
Mélatonine, 300
Membrane(s)
  apicale, 74
  basale, 59
  basilaire, 252
    onde progressive de la, 254
  basolatérale, 74
  cellulaire, 47
  de Reissner, 252
  nucléaire, 49
  plasmique, 47
    fonctions de transport de la, 67–85
  postsynaptique, 113
  séreuses, 61
  tympanique, 250–251
  vestibulaire, 252
Mémoire, 282
  à court terme, 283
  à long terme, 283
  déclarative, 284
  épisodique, 284
  fondement nerveux de la, 285
  immédiate, 283
  lobe temporal et, 285
  procédurale, 284
  retrouver la, 285
  sémantique, 284
Ménarche, 829
Ménière, maladie de, 267
Méninges, 153
Méningite, 510
Ménopause, 829–830
Menstruation, 826
Mésaxone, 106
Mésentère, 708
Mésocôlon, 708
Mésoderme, 55
  extra-embryonnaire, 840
Mésothélium, 59
Messager, second, 91, 93
Métabolisme, 4, 15, 19
  à l'exercice, 596
  aérobie, 64
  anaérobie, 62

contrôle du, 795–804
de base, 797
facteurs physiologiques influençant le, 800
énergétique, 36
cellulaire, 61
état d'absorption du, 366
état de post-absorption du, 366
facteurs physiologiques influençant le, 801
Métaborécepteurs, 602
Métamyélocytes, 385
Métaphase, 57
I, 58
Métaphyse, 887
Métastase(s), 905
Métyrapone, 354
Micelles, 32, 749
Microcirculation, 513–524
Microglie, 161, 411
Micromole(s), 18
Micronutriments essentiels, 778
Microscopie, 5–6
confocale, 2, 4
électronique, 3
à balayage, 2, 4
Microtubule, 53
Microvillosités, 737
Miction, 611, 641
Millimole(s), 18
Minéralocorticoïdes, 349
excès de, 354
Minéraux essentiels, 786
Mitochondrie, 47, 50
Mitose, 54
étapes de la, 56
Modalité sensorielle, 201
Moelle
allongée, 155
épinière, 153, 166
effets des lésions de la, 172
section de la, 643
osseuse
jaune, 381
rouge, 381
Molalité, 24
Molarité, calcul de la, 2, 14–26
Molécule(s), 8, 16
de signalisation, 3, 89–90
hydrophiles, 68
hydrophobes, 68
non polaires, 20
polaires, 20, 68
Monoblastes, 385
Monocytes, 379–380
maturation des, 385
Monoglycérides, 31
Monosaccharides, absorption des, 747
Monoxyde
d'azote, 491
de carbone, 392
Morphogenèse, 885
Morula, 839
Motilité
cellulaire, 53
de l'intestin grêle, 739
du tractus gastro-intestinal, 709
Motoneurone(s)
lésions inférieures, 172
lésions supérieures, 172
Mouvement(s)
dans le côlon, 754
intentionnels, 177
oculaires
conjugués, 245
de poursuite, 244
de vergence, 245
Mucoviscidose, 576
Muqueuse, 709
gastrique, 725
Muscarine, 197
Muscle(s), 125–150
abdominaux, 535
accessoires, 535
antagonistes, 132
arrecteur du poil, 193, 688
cardiaque, 125, 137
réponse contractile du, 138
structure du, 128
ciliaires, 233
détrusor, 640
dilatateur pupillaire, 227
extenseurs, 166
extraoculaires, 245
fléchisseurs, 166
intercostaux internes et externes, 535
lisse, 125, 142
couplage excitation-contraction, 144
multi-unitaire, 144
tonus et, 146
unitaire, relation tension-longueur d'un, 146
papillaires, 440
puissance des, 135
rendement des, 135
respiratoires, 544
sphincter pupillaire, 227
squelettique
activation et propriétés mécaniques du, 132
contraction du, 129
dénervation, 121
développement d'une tension constante dans un, 134
force développée par un, 132
innervation du, 132
longueur d'un, tension et, 135
maladies du, 136
puissance dans un, 134
structure du, 125
stapédien, 252
strié, 125
synergistes, 132
tenseur du tympan, 252
Musculaire muqueuse, 709
Musculeuse externe, 708
Mutualisme, 408
Myasthénie, 121
Myéline, 106
Myéloblastes, 385
Myélocytes, 385
Myélome, 396
Myocarde, 433, 439
Myocardite, 458
Myocyte(s), 125
atriaux et ventriculaires, potentiel d'action des, 138
cardiaques, 128
potentiel d'action des, 137
Myoépithélium, 143
Myofibrille, 127
Myogène
activité, 137
contraction, 132
Myoglobine, 391
Myomètre, 817
Myopathie, 136
thyréotoxique, 336
Myopie, 234
Myosine, 127
Myxœdème, 338

N

Na^+,K^+-ATPase, 71
Naissance, modifications respiratoires et cardiovasculaires à la, 869
Nanisme
de Laron, 899
hypophysaire, 323
Nanomole(s), 18
Narcose à l'azote, 590
Narines, 531
Nausées, 733
Néoglucogenèse, 65, 352, 360, 770
Néologismes, 293
Néonatale, physiologie, 866–883
Néoplasie, 904
Néoplasme, 904
Néostigmine, 121
Néphron(s), 611
corticaux (superficiels), 613
juxtamédullaires, 613
ultrafiltration et, 616

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Nerf(s)
crâniens, 156
fonctions des, 157
noyaux moteurs des, 174
mixtes, 106
moteurs, 106, 119
périphériques, 105
sensitifs, 106
Nernst, équation de, 68
Neurectoderme, 55
Neurinome, 223
Neurogène, contraction, 132
Neuroglie, 105, 159
Neurohypophyse, 313–314
rôle de l', 325
Neuromédiateurs
action des, 117
récepteurs et, 114
Neurone(s), 159
afférents, 160
corticospinaux,
lésions des, 172
efférents, 160
morphologie des, 160
présynaptique, 113
structure des, 105
sympathiques
préganglionnaires, 190
Neuropathie périphérique, 369
Neurophysines, 325
Neuropile, 160
Neurosécrétion, 308
Neurotransmetteurs du système
nerveux autonome, 196
Neutron, 14
Neutropénie, 395
Neutrophiles, 83, 380, 411
Névralgie
du trijumeau, 223
Newton(s), 135
Nicotine, 196
Nocicepteurs, 170, 219
Nœud(s)
atrioventriculaire, 442
de Ranvier, 106
sino-atrial, 441
potentiel pacemaker du, 137
Nombre atomique, 15
Non-disjonction, 59
Noradrénaline, 113, 198, 348,
355, 493
Normoglycémie, 359
Nourriture
métabolisme et, 801
prise de, 718
Noyau(x), 47, 49
accumbens, 282
caudé, 155, 184
du tractus solitaire, 492
hypothalamiques, 317
rouge, 184
septaux, 278
subthalamiques, 184
suprachiasmatique, 300
thalamiques antérieurs, 278
Nucléole, 49
Nucléoside, 36
Nucléosome, 49
Nutrition, 778–794
Nystagmus
optocinétique, 245
postrotatoire, 264
vestibulaire, 264

O

Obésité, 788
Obestatine, 713
Obscurité, adaptation à l', 237
Occludine, 59
Ocytocine, 325–326, 862
actions de l', 327
contrôle de la sécrétion d', 328
désordres de la sécrétion d', 329
Odeurs, classification des, 269
Odorat, 269
Œdème, 520, 659
pulmonaire, 559, 662
Œil, 226–247
anatomie de l', 226
physiologie générale de l', 229
Œsophage, 714
Œstradiol, 812
Œstrogène(s), 821, 824
sécrétion par le placenta, 846
Olfaction, 201, 269–276
Oligodendrocyte, 161
Oligodendroglie, 161
Oligosaccharide, 29
Oligurie, 655
Ondes sonores, 248–261
Ongle(s), 688
Opsine, 238
Opsonisation, 414
Orbitale, 15
Oreille, 248–261
externe, 250
interne, 252
moyenne, 250, 252
Orexines, 299
Organe(s), 2, 4
Organite(s), 4
du cytoplasme, 49
structure et fonctions, 47
Orgasme, 835
Os
cicatrisation de l', après
une fracture, 884–908
compact, 888
courts, 891
développement et croissance de l', 891
physiologie de l', 887
plats, 891
remodelage de l', 894
spongieux, 888–889
structure de l', 887
Oscillopsie, 262
Osmolalité, 649–650
du plasma, 635
Osmolarité, 23
Osmorécepteurs, 638, 650
Osmose, 23
Osselets, 250
Ossification, 337
centres d', 891
endochondrale, 891
intramembraneuse, 891
Ostéoblastes, 340, 889
Ostéoclastes, 340, 889–890
Ostéocytes, 341, 889
Ostéogenèse, 891
Ostéoïde, 891
Ostéomalacie, 342, 784, 901
Ostéomyélite, 902
Ostéon(s), 888
Ostéoporose, 346, 902
d'immobilisation, 894
Otoconies, 265
Otolithes, 265
Ovaire(s), 807, 815
physiologie des, 818
Ovocyte, 813
Ovulation, 819, 822
Ovule(s), 807
Oxygène
capacité en, 390
contenu en, 390
déficit en, exercice et, 597
dette d', exercice et, 597
insuffisance d'apport
d', aux tissus, 577
mesure de la consommation d', 797
saturation en, 390
toxicité de l', 589
transport dans le sang, 388
Oxygénothérapie
en hypoxie, 579
hyperbare, 579
Oxyhémoglobine, 389
courbe de dissociation de l', 389
Oxymétrie de pouls, 390

P

Pacemaker
  activité, 137
  potentiel, 137
Pachytène, 58
Paget, maladie osseuse de, 903
Pancréas, 714
  endocrine, 359–372
  fonctions exocrines du, 740
Pancréatique, sécrétion, 745
Pancréatite, 742
Papille(s)
  linguales, 272
  optique, 228
  rénale, 611
Paralysie
  de Bell, 252
  flasque, 172
  musculaire, 172
  périodique
    hyperkaliémique, 664
    hypokaliémique, 664
  spastique, 172
Paraplégie, 173
Parasitisme, 408
Paresthésie, 223
Parkinson, maladie de, 185
Paroi thoracique, 535
Parole, 292
  cerveau et, 293
Parturition, 847
  stades de la, 849
Patch-clamp, techniques d'enregistrement, 77
PCR. *Voir* Réaction en chaîne par polymérase
Peau, 683–704
  caractéristiques structurales de la, 684
  glabre, 684
  structures accessoires de la, 687
  velue, 684
Pédicelles, 620
Pédoncules cérébelleux, 180
Pellagre, 785
Pentose, 29
Pepsinogènes, 726
Peptide atrial natriurétique (ANP), 494
Peptides, 309
  absorption des, 748
Perception de forme, 241
Perforines, 412
Péricarde, 433
  fibreux, 439
  séreux, 439
Péricardite, 458
Péricytes, 435, 514
Périlymphe, 252
Périmètre, 817
Périmétrie, 234–235
Périmysium, 126
Périnèvre, 106
Période réfractaire
  absolue, 108
  relative, 108
Périoste, 888
Péristaltisme, 739, 754
Péritoine, 708
Péritonite, 753
Perméabilité glomérulaire, 620
Peroxysome, 51
Perte auditive, 259
  conductrice, 253
  neurosensorielle, 260
Pétéchies, 397
Petit épiploon, 708
Petit mal, 297
pH, 8, 21
  artériel, 672
    régulation du, 673
  calcul du, 2, 22
  d'une solution aqueuse, 667–682
  échelle de, 668
Phagocytes, 83
Phagocytose, 83, 411
Phagolysosome, 83
Phagosome, 83
Pharynx, 531
Phénotype, 38
Phéochromocytome, 357
Phonocardiogramme, 444, 447
Phosphate, 341
  plasmatique, régulation du, 628
  réabsorption du, 627
Phosphatonines, 341, 629
Phosphocréatine, 36, 131
Phosphodiestérase, 93
Phospholipide(s), 31
Phosphore, 786
Photons, 202
Phototransduction, 238
Physiologie
  définition, 2–3
  sensorielle, 201–208
Pica, syndrome de, 855
Pie-mère, 153
Pinocytose, 82, 629
Placenta, 839
  échanges entre la mère et le fœtus et, 842
  en tant qu'organe endocrine, 845
Placentation, 826
Plan(s), 3–4
  horizontal, 2, 5
  médian, 2, 5
Plaque(s)
  de Peyer, 424, 738
  dense, 143
  épiphysaire, 887
  motrice, 119
Plaquettes, 375, 381
  carence en, 402
  production des, 386
Plasma, 28, 375
  caractéristiques physiques et chimiques du, 376
  constituants ioniques du, 376
  osmolalité du, 635
Plasmine, 400–401
Plasminogène
  tissulaire, activateur du, 400
Plasmocytes, 380, 417
Plasticité de l'estomac, 731
Plèvre
  pariétale, 535
  viscérale, 535
Plexus
  myentérique, 193, 711
  sous-muqueux, 193, 711
Plis cutanés, mesures de l'épaisseur des, 791
Plongée, 583–594
  avec bouteille, 591
  avec tuba, 591
  en apnée, 591
  en saturation, 589
  respiration d'air comprimé et, 589
Pneumonie, 576
Pneumotachographe, 546
Pneumothorax, 536, 540
Podocytes, 620
Poil(s), 687
Polypeptide, 34
Polysaccharide, 29
Polyurie, 639
Pompe
  à calcium, 73
  à iodure, 332
  à sodium, 71
  cardiaque, 443
  métabolique, 141
Pont, 154
Pool veineux, 489
Pore(s)
  de Köhn, 535
  gustatif, 273
  nucléaires, 49
Position, 4, 6
  anatomique, 2, 5
  couchée sur le dos, 2, 5
  couchée sur le ventre, 2, 5
Postcharge, 455
  augmentée, 459
Post-traditionnelles
Posture, contrôle de la, 176
Potassium, 633, 787
  équilibre du, désordres de l', 664

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Potentialisation à long terme, 116, 283
Potentiel
d'action, 88, 108–109
cardiaque
fondement ionique du, 139
composé, 111
d'équilibre, 68
du potassium, 75
de membrane, 255
au repos, 68
de plaque motrice, 115, 120
endocochléaire, 252
membranaire
de repos, 74
miniature de plaque motrice, 121
pacemaker, 137, 441
postsynaptique
excitateur (PPSE), 115
inhibiteur (PPSI), 116
récepteur, 203
Pouls jugulaire, 445
Prazosine, 198
Précharge, 454
augmentée, 458
Pré-éclampsie, 500, 852
Presbyacousie, 248, 260
Presbytie, 233
Pression
alvéolaire, 541
aortique, courbe de, 445
artérielle, 433
exercice et, 599
maternelle, grossesse et, 851
mesure de la, 486
moyenne, 487
valeur normale de la, 486
capillaire, 488, 517
de perfusion, 482
de vapeur, 528
diastolique, 445, 482
différentielle, 486
hydrostatique, 649
intracrânienne, 507, 510
intraoculaire, 230
intrapleurale, 540, 542
mesure de la, 541
intrapulmonaire, 541
intrathoracique, 455, 540
intravésicale, 641
nette de filtration, 517, 620
oncotique, 24, 376, 517, 620
plasmatique, 518
osmotique, 23, 649
colloïdale, 24
systolique, 445, 482
transpulmonaire, 541
veineuse, 488–489
centrale, 455, 482
Proérythroblastes, 385
Progestérone, 826
sécrétion par le placenta, 846
Prolactine, 316, 323, 861–862
Prolymphocytes, 386
Prométaphase, 57
Promonocytes, 385
Promyélocytes neutrophiles, 385
Prophase, 56
I, 58
Propranolol, 198
Propriocepteur(s), 166
musculaires, activité motrice volontaire et, 171
Prosopagnosie, 241, 290
Prostacycline, 401
Prostaglandine(s), 32
Protéine(s), 4, 27
action dynamique spécifique des, 802
basique majeure, 412
canaux, 68–69
complètes, 779
de phase aiguë, 414
de transport, 68–70
du complexe majeur d'histocompatibilité, 410
G, 81
hétérotrimériques, 92
monomériques, 95
récepteurs couplés à des, 92
transduction olfactive et, 271
incomplètes, 780
kinases, 57
membranaires, 48
plasmatiques, 376
synthèse des, 772
structure des, 33–34
Tau, 281
uniport, 70
Protéinurie, 630
Proton, 14
Proto-oncogènes, 906
Prurit, 223
Puberté, 322
chez l'homme, 830
chez la femme, 829
Puissance, 135, 595
dioptrique, 233
maximale aérobie, 597
Putamen, 155, 184
Pylore, 724
Pyramides rénales, 611
Pyrexie, 700
Pyrogènes, 701

Q

Quadriplégie, 173
Queue de cheval, 159
Quotient respiratoire, 320, 530

R

Rachitisme, 342, 784, 901
Racine(s)
dorsales, 159
ventrales, 159
Radiation, 692
Rampe
tympanique, 252
vestibulaire, 252
Rate, 714
Raynaud, maladie de, 696
Réabsorption tubulaire, 623
phase obligatoire de, 616
Réaction, 8
acrosomique, 837
corticale, 838
de défense, 199
de soutien positive, 176
déciduale, 840
en chaîne par polymérase (PCR), 3, 39, 41
Récepteur(s), 89
β-adrénergique, 93
à adaptation lente (non adaptatifs), 205
à adaptation rapide, 204
adrénergiques, 197, 356, 493
catalytiques, 91
couplés à des protéines G, 92
de l'acétylcholine (AChR), 70
de pression des pieds, 176
encapsulés, 211
muscariniques, 90, 197
neuromédiateurs et, 114
nicotiniques, 90, 196
nucléaires, 99
polymodaux, 201
sensoriels, 201
classification des, 202
viscéraux, 214
Receveur universel, 405
Rectum, 755
Réflexe(s), 164
autonomes, 199
cervicaux, 177
conditionné, 282
cornéen, 231
d'accommodation, 231
d'axone, 220
d'éblouissement, 231
d'étirement
de flexion, 170
dynamique, 169
tonique, 169

d'extension croisée, 170
d'immersion, 591
de clignement, 231
de Cushing, 507
de Hering-Breuer
d'inflation pulmonaire, 564
de déflation, 564
de redressement
labyrinthique, 176
disynaptique, 169
entérogastrique, 732
gastro-iléal, 740
iléogastrique, 740
mictionnel, 641
monosynaptique, 169
myotatique inverse, 170
polysynaptique, 169
pupillaires, 231
respiratoires, rôle protecteur des, 573
rotulien, 169
sexuels, 833
tendineux de Golgi, 170
toniques, 176
vestibulaire dynamique, 176
vestibulo-oculaires, 264
Réfractifs, troubles, 234
Régime alimentaire
équilibré, 778
Régurgitation
aortique, 449
valvulaire, 448
Réhydratation orale,
traitement par, 655
Rein(s)
anatomie des, 610
chez le fœtus, 874
innervation des, 613
Relaxation isovolumique, 445
Relaxine, 846
Remodelage osseux, 894
Rénale, fonction
grossesse et, 851
modifications avec l'âge de la, 643
Rénine, 610, 613
Rénine-angiotensine-aldostérone,
système, 494
Repolarisation, 137
Réponse
cellulaire chronique, 414
inconditionnée, 282
inflammatoire
aiguë, 414
pupillaire
consensuelle, 231
directe, 231
triple, 414
vasculaire aiguë, 414
Reproducteur, appareil
développement de l', 878
physiologie de l', 805–832
Reproduction, physiologie de la
chez l'homme, 808
chez la femme, 815
Résistance
des voies aériennes, 542–543
non élastique, 542
vasculaire, 482, 484, 488
pulmonaire, 556
Résolution, 415
Respiration
contrôle de la, 562–571
de Cheyne-Stokes, 577
externe, 527
interne (cellulaire), 527
néonatale, 871
régulation réflexe de la, 564
Respiratoire, fonction, modifications
avec l'âge, 559
Rete testis, 809
Réticulocytes, 385
Réticulum, 5
endoplasmique, 3, 47, 51
sarcoplasmique, 51, 127
Rétine
nasale, 232
organisation de la, 227
temporale, 232
traitement visuel et, 240
Rétinopathie, 369
Retour veineux, 450
Rétrécissement valvulaire, 448
Rétroaction, 5–6
négative, 3–4
boucle de, 2, 10
positive, 2, 12
Rétrocontrôle
tubuloglomérulaire, 625
Reynolds, nombre de, 483
Rhésus, système, 404
Rhinite allergique, 574
Rhodopsine, 238
Ribosome, 41, 49, 52
Rigidité cadavérique, 131
Rinne, test de, 259
Rythme(s)
circadiens, 299, 310
d'échappement, 473
diurnes, 310
infradiens, 299
respiratoire, origine du, 562
sinusal, 472
supraventriculaire, 477
ultradiens, 299
Rythmicité cardiaque, 440

S

Sac(s)
alvéolaires, 532
péricardique, 439
Saccades oculaires, 244
Saccule, 262, 265
Salbutamol, 198
Salivaire, sécrétion, 718–720
Salive, actions digestives de la, 722
Sang
coagulation du, 397
écoulement turbulent du, 449
éléments figurés du, 377
fœtal, 869
maternel, grossesse et, 850
propriétés du, 373–407
viscosité du, 378, 485
Sarcolemme, 127
Sarcomère, 127
Scissure, 154
Sclère, 227
Scorbut, 786
Scotome, 236
Sébum, 688
Secousse musculaire, 132
Sécrétine, 362
Sécrétion(s), 78
hormonales, 87
tubulaire, 616, 623
Segmentation, 709, 739
Sein(s), grossesse et, 858
Sélectines, 416
Sélectivité, 69
Sels biliaires, 766
Sens chimiques, 201
Sensibilité
au toucher, 211
thermique, 209–225
Septum, 432
atrial, 440
interventriculaire, 440
pellucidum, 154
Séquence peptidique, 34
Séreuse, 708
Sérotonine, 113
Sérum, 399
Seuil
anaérobie, 597
rénal, 624
Shunt
effet, 557
équation de, 553
fœtal, 872
Signal(ux)
autocrine, 87
chimiques, 89

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Signalisation
cascade de, 92–93
cellulaire, 86–102
paracrine, 87
synaptique, 87
Sinus carotidien, 2, 12
Sinusoïdes, 763
SNARE, complexe, 80
Sodium, 651, 787
équilibre du, désordres de l', 663
Soif, 651
Soluté, 20
Solution, 20
tonicité, 24
Solvant, 20
Somatolibérine, 317
Somatostatine, 317
Somesthésie, 209–225
Sommation, 133
spatiale, 116
temporelle, 116
Sommeil
lent, 297
métabolisme et, 803
paradoxal, 297
privation de, 298
REM, 297
troubles du, 299
Son
hauteur, 250
intensité, 250
localisation d'un, 258
nature physique du, 248
timbre, 250
transduction du, 253
Souffle cardiaque, 448
holosystolique, 449
protosystolique, 449
télésystolique, 449
Sous-muqueuse, 709
Spasme carpopédal, 341
Spasticité, 172
Spermatide(s), 813
Spermatocytes, 812
Spermatogenèse, 812, 814
Spermatozoïdes, 807, 809
Sperme, 809
Spermiogenèse, 813
Sphérocytose héréditaire, 385
Sphincter, 709
d'Oddi, 735, 762
iléocolique, 740
Sphygmomanomètre, 486
Spina bifida, 856
Spiromètre, 538
Split-brain, 291
Starling, forces de, 460, 517
filtrat glomérulaire et, 621
filtration capillaire et, 519
œdème et, 660
Statines, 769
Sténose
aortique, 449
mitrale, 449
valvulaire, 448
Stéréocil, 254, 263
Stéréognosie, 292
Stéréosélectivité, 70
Stéroïdes, 32, 309
sexuels, 349
Stimulus
adéquat, 201
codage de l'intensité et de la durée du, 203
infraliminaire, 108
liminaire, 108
maximal, 132
supraliminaire, 108
Stomatite angulaire, 785
Streptokinase, 400
Striatum, 184
Strie(s), 687
Stroma, 383
Substance
blanche, 155
de Nissl, 159
grise, 155
Substantia nigra, 156, 184
Suc
gastrique, 726
intestinal, 739
pancréatique, 741
Sucres aminés, 29
Sudation accrue, 698
Sueur, 694
Sulfonylurées, 370
Surdité
centrale, 260
de transmission, 253, 259
Surface
apicale, 59
basolatérale, 59
Surfactant pulmonaire, 534, 546
naissance et, 870–871
Surpoids, 788
Symbole chimique, 14
Symport, 70
Synapse(s), 88, 106
chimiques
structure des, 113
électrique, 113
excitatrice, 113
inhibitrice, 113
Synaptogenèse, 363
Syncytiotrophoblaste, 840
Syncytium, 101
Syndrome
de détresse respiratoire de l'adulte (aiguë), 580
nerveux des hautes pressions, 590
Synostose, 894
Système, 73–82, 84–88
ABO des groupes sanguins, 403
auditif
central, 250
périphérique, 250
cardiovasculaire, 4, 8, 429–438
innervation du, 436
digestif, 4, 8, 705–716
organisation générale du, 707
endocrinien, 3, 8, 305–312
immunitaire, 9, 11, 408–428
adaptatif, 408, 416
inné, 408, 410
organisme étranger et, 410
transplantation et, 426
troubles du, 424
limbique, 272
composantes du, 278
lymphatique, 4, 8, 513–524
moteur, 164–189
musculosquelettique, 4, 3–4, 8
nerveux, 4, 8, 20–21, 151–163
autonome, 105, 153, 190–200
transmissions chimiques dans le, 194
central, 105, 153
constituants cellulaires du, 159
entérique, 105, 153, 193, 710–711
parasympathique, 191
périphérique, 105, 153
sympathique, 190
olfactif périphérique, 270
physiologique, 2, 4
porte hypothalamo-hypophysaire, 314
rénal, 3, 8, 607–647
reproducteur, 2, 8
respiratoire, 8, 4, 6–8, 525–537
grossesse et, 851
structure du, 531
réticulo-endothélial, 83
sensoriel, 209–225
tégumentaire, 3, 9, 683
trigéminé, 218
vestibulaire, 262–268
contrôle de la posture et, 176
structure du, 262
troubles du, 266
voies nerveuses du, 265
Systole, 443

T

Tache aveugle, 228
Tachycardie, 451
  sinusale, 473
  ventriculaire, 477
Tachypnée pulmonaire, 566
Tampon(s), 21
  système, 671
Tamponnade cardiaque, 458, 659
Tamponnage, 72
Tapis roulant, 52
Tectum, 173
Télécepteurs, 202
Télophase, 57
Température
  centrale, 691
  de l'écorce, 690
  du noyau central, 690
  régulation de la, chez le nouveau-né, 876
Tension musculaire
  active, 135
  passive, 135
Terminaison(s)
  annulo-spiralées, 167
  en bouquet, 167
  nerveuse, 88
Test(s)
  de chimiluminescence, 310
  de dosages radio-immunologiques, 310
  de fonction ventilatoire, 546
  de liaison compétitive, 310
  oral de tolérance au glucose, 367
Testicule(s), 807
  développement des, 879
  rôle des, 810
Testostérone, 811–812
Tétanie
  latente, 341
Tétanos
  fusionné, 133
Tétraplégie, 173
Thalamus, 154
Thalassémie, 395
Théorie du filament
    glissant, 130
Thèque, 819
Thermogenèse, 337
  sans frissons, 695, 697
Thermorécepteurs, 201, 214
Thermorégulation, 683–704
  base neuronale de la, 695
  circulation cutanée et, 692
  désordres de la, 698
  problèmes chez le nouveau-né, 700
Thiazolidinediones, 370
Thiouréylènes, 338
Thrombine, 397
Thrombocytes, 381
Thrombocytopathie, 402
Thrombocytopénie, 397, 402
Thrombomoduline, 400–401
Thrombopoïèse, 381
Thrombopoïétine, 383, 386
Thrombose veineuse
    profonde, 373–407
Thrombus, 401
Thyréotoxicose, 337
Thyroglobuline, 332
  iodation de la, 334
  synthèse de la, 334
Thyroxine, 331
Tic douloureux, 223
Tissu(s), 3, 6, 45–66
  adipeux brun, 876
  lymphoïdes
    primaires, 416
    secondaires, 416
Titine, 127
Ton pur, 248
Tonicité des solutions, 24
Tonus
  sympathique, 193
  vagal, 193
  veinomoteur, 488
Toucher
  haptique, 213
  sensibilité au, 211
Toux, 565
Trachée, 531
Tractus gastro-intestinal, 717–760
  chez le fœtus, 875
  chez le nouveau-né, 875
  contrôle hormonal du, 713
  innervation du, 710
  irrigation sanguine du, 713
  motilité du, 709
Traduction génique, 38
Transcortine, 350
Transcription
    génique, 38, 96, 99
Transducine, 239
Transduction, 90
  du goût, 274
  du signal, 35
  du son, 253
  olfactive, 271
  sensorielle, 109, 201–202
Transferrine, 387
Transfert maximal, 623
Transfusion sanguine
  incompatibilité, 403
Transmission
  neuromusculaire, 119
  synaptique
    excitatrice rapide, 115
    inhibitrice rapide, 115
    lente, 115
    rapide, 115
Transplantation, 426
Transport
  actif, 69
    primaire, 70
    secondaire, 70
  axonal, 80, 122
  couplé, 70
  épithélial, 747
  passif, 69
  transcellulaire, 747
Transporteur(s), 70
Travail
  d'éjection, 446
  exercice et, 595
  intense, 596
  léger ou modéré, 596
  très intense, 596
Triacylglycérols, 31
Triade, 128
  de Lewis, 219
Trichromates, personnes, 244
Triglycérides, 31
Tri-iodothyronine, 331
Triose, 29
Trisomie 21, 59
Trompe(s)
  d'Eustache, 250
  de Fallope, 816
Tronc(s)
  cérébral, rythme respiratoire et, 562
  nerveux périphériques, structure des, 106
  pulmonaire, 433
Trophique, action, 121
Trophoblaste, 55, 840
Trou anionique, 680
Trypsine, 742
Tube(s)
  droits, 809
  séminifères, 808
Tubule
  distal, 613
    absorption des ions sodium
      par le, 632
    équilibre potassique
      dans l'organisme et, 633
  intermédiaire, 613
  proximal, 611, 626
    absorption d'eau dans le, 629
    sécrétion par les cellules du, 630
    transport de l'urate par le, 629
  T, 127
Tubuline, 53

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces,
préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com

Tumeurs osseuses, 903
Turner, syndrome de, 878
Tympan, 250–251
Tympanométrie, 253
Tyrosine, 685

U

Ultrafiltration, 23, 616, 618
Uncus, 272
Unité(s)
  alvéolocapillaire, 534
  de masse atomique, 15
  de mesure de la lumière, 227
  motrice, 119, 132, 165
  musculaire lisse, 143
Urée, 637
  synthèse de l', 773
Urine, 640
  analyse de l', 607–647
Urothélium, 640
Utérus, 816
Utricule, 262, 265

V

Vaccin antipoliomyélitique oral, 424
Vagin, 817
Vaisseaux
  capacitifs, 488
  sanguins
    contrôle hormonal des, 493
    contrôle nerveux des, 492
    mécanismes contrôlant le calibre des, 490
    systémiques, 434
Valence, 18
Valsalva, manœuvre de, 497
Valve
  aortique, 433
  mitrale, 433
  pulmonaire, 433
  tricuspide, 433
Valvule sigmoïde, 433
Variant d'épissage, 38
Varices œsophagiennes, 714
Vasa recta, 613, 638
Vasculaires, troubles, 403
Vasoconstriction, 437, 490
  cutanée, 696
Vasodilatation, 437, 490
  cutanée, 698
Vasomotricité, 514
Vasopressine, 325, 493
  actions de la, 326
  désordres de la sécrétion de, 327
Veine(s), 436, 488
  cave inférieure, 433
  cave supérieure, 433
  en pont, 509
  pulmonaires, 434
Veinule(s), 436
  collectrices, 514
  péricytiques, 514
Ventilation
  alvéolaire, 551–561
  exercice et, 600–601
  maximale volontaire, 549
  minute, 538
  néonatale, 872
Ventilatoire, mécanique, 538–550
Ventricule(s)
  cardiaques, 432, 439
  cérébraux, 154, 508
Vertige(s), 266
Vésicule(s), 10, 47, 80
  acrosomiale, 813
  biliaire, 761–777
    rôle de la, 766
  liées à la membrane, 51
  sécrétoires, cycle des, 2, 79
  séminales, 809
  synaptiques, 113
Vessie, 640
  atone, 643
  automatique, 643
  neurogène non inhibée, 643
  section de la moelle épinière et, 643
Vestibule, 718
Villosités, 737
  arachnoïdiennes, 509
  souches, 840
Virus de l'immunodéficience humaine (VIH), 426
Vision
  des couleurs, 242
  en tunnel, 235
  mésopique, 226, 234
  neurophysiologie de la, 238
  photopique, 226, 234
  scotopique, 226, 234
Vitamine(s), 781
  A, 782
  absorption des, 750
  B_1, 784
  B_{12}, 786
  B_2, 785
  B_3, 785
  B_6, 785
  B_9, 786
  C, 786
  D, 341, 784
    carence en, 901
    déficience en, 342
    excès de, 342
  E, 784
  hydrosolubles, 784
  K, 784
  liposolubles, 782
Vitiligo, 686
Vocalisation, 292
Voie(s)
  aériennes, 532
    clairance des, 573
    mécanismes
      de défense des, 572
  afférentes, 217
    du goût, 275
  alternative (immunologie), 413
  auditives, 248–261
  classique (immunologie), 413
  de glycosylation des protéines, 360
  de la lectine, 413
  du cordon postérieur, 216
  du polyol, 360
  extrapyramidales, 173
  extrinsèque, 397–398
  finale commune, 399
  intrinsèque, 397, 399
  nerveuses, 155
  olfactives centrales, 271
  optiques, 226–247
  paracellulaire, 616
  respiratoires
    compression
      dynamique des, 548
    proprement dites, 532
    transitoires, 532
  sensorielles, 205
  somatosensorielles, 216
  spinothalamique, 217
  transcellulaire, 616
  urinaires, anatomie des, 610
  visuelles
    lésions des, 235
    organisation des, 238
Volorécepteurs, 494
Volume
  atomique, 15
  cellulaire, régulation du, 649
  circulant efficace, 651
  courant, 538
  d'éjection systolique, 444, 454, 456
    exercice et, 599
  de fermeture, 548
  de réserve
    expiratoire, 538
    inspiratoire, 538
  des compartiments liquidiens, 27–44
  expiratoire maximal en une seconde, 547
  résiduel, 538
    dilution à l'hélium et, 540
  sonore, déterminants
    nerveux du, 257

télédiastolique, 444, 455
télésystolique, 444
Vomissement, 733
Vomissure, 733
von Willebrand, maladie de, 402
Vulve, 817

W

Wada, test de, 294
Warfarine, 376
Watt, 135, 595
Wernicke, aire de, 258
Willis, cercle de, 506
Wolf-Parkinson-White, syndrome de, 478

X

Xénobiotiques, substances, 773
Xérophtalmie, 782
Xérostomie, 719

Z

Zinc, 788
Zone
H, 127
pellucide, 819
prémotrice, 177
Zonula occludens, 59
Zonule de Zinn, 227
Zygote, 808, 839
Zytogène, 58

pour plus des livres médicaux gratuits,polycopiés, astuces, préparation:PACES,résidanat,ECNi,...visitez: www.sba-medecine.com