

UNIVERSITE DU BURUNDI



FACULTE DE MEDECINE

Cours : **Physiologie I**

1^{ère} partie

Titulaire : Prof. François NDIKUMWENAYO

0. Table de matières

Catalog

0. Introduction.....	4
0.1. Arborisation du curriculum contenu	4
1. Physiologie de la membrane cellulaire	4
2. Physiologie du nerf.....	4
3. Physiologie de la cellule musculaire	4
4. Physiologie de l'appareil respiratoire	4
5. Bioénergétique	4
6. Physiologie du système endocrinien	4
1. Physiologie de l'appareil cardiovasculaire	4
2. Physiologie de l'appareil digestif	4
3. Physiologie de l'appareil urinaire	4
4. Neurophysiologie	4
0.2. Compétences attendues	5
0.3. Pré-requis	5
0.4. Besoins de la formation	5
0.5. Objectifs d'apprentissage	5
0.6. Plan standard de chaque chapitre	6
CHAP I. PHYSIOLOGIE DE LA MEMBRANE CELLULAIRE	7
I.0. Objectifs	7
I.1.Introduction	7
I.2.Structure de la membrane cellulaire	7
I.3. La communication intercellulaire et intracellulaire	8
I.3.1. Communication intercellulaire par contact direct	9
I.3.2. La communication par intermédiaire des molécules de signalisation	9
I.3.2.1. Communication endocrine	10
I.3.2.2 communication paracrine	10
I.3.2.3 Communication neurocrine	10
I.3.2.4 Communication autocrine	11
I.3.2.5 Communication intracrine	11
I.3.2.6 Communication juxtacrine	11
I.3.3. Nature chimique des Molécules de signalisation	11
I.3.4 Transduction du signal à partir des récepteurs membranaires	12
I.3.4.1 Transduction du signal par le RCPG	13
I.3.4.2 seconds messagers	13
I.3.4.2.1 AMPC	14
I.3.4.2. GMPC	14
I.3.5 Facteurs de transcription	14
I.4. Fonctions de la membrane cellulaire	15
I.4.1. Perméabilité de la membrane cellulaire aux ions et aux molécules non polarisées	15
I.4.2. Perméabilité de la membrane cellulaire aux ions et aux molécules chargées	16
I.4.2.1 Notion de transport passif et actif	16
I.4.2.1.1. Métabolisme transmembranaire et Pompe à sodium	17
I.4.2.1.2 Métabolisme d'ion H ⁺	17
I.4.2.1.3 Métabolisme du Ca ²⁺	18
I.4.2.1.4 Transport transépithélial du glucose et des acides aminés	18
I.4.2.1.5 Métabolisme transmembranaire du chlore	19
I.4.2.2 Canaux ioniques ligands et voltage dépendants	19
I.4.3 Endocytose et phagocytose	20
I.4.4. Sécrétion –exocytose	20
Chapitre II. PHYSIOLOGIE DU NEURONE	22
II.0. Objectifs	22

II.1. Définitions	22
II.2. Structure de l'axone	23
II.3. Fonctionnement de l'axone et le potentiel d'action	23
II.3.1 Genèse du PA	24
II.3.2. Propagation du P.A. au long de l'axone	25
II.4. Synapse chimique	25
II.4.1 Transmissions synaptiques	25
2.4.1.1. Transmission excitatrice rapide	25
2.4.1.2. Transmission inhibitrice rapide	26
II.4.2.2 Transmission neuromusculaire	27
Chapitre III. PHYSIOLOGIE DU MUSCLE	29
III.0.Objectifs	29
III.1. Introduction	29
III.2. Structure du muscle squelettique	29
III.2.1.Composition des myofilaments	30
III.2.2.Types de fibre musculaire.	31
III.2.3.Energétique de la contraction musculaire et adaptation métabolique à l'exercice.	32
III.2.4.Créatine kinase	Error! Bookmark not defined.
III.2.5. Utilisation des substrats par le même au cours de l'exercice.	33
III.3. Structure du muscle cardiaque	34
III.4. Structure du muscle lisse	34
III.5. Contraction du muscle squelettique	34
3.5.1 Rôle du Calcium	35
III.5.2. Relation tension- longueur	36
III.5.3. Rôle de la créatine phosphate	36
III.6. Fatigue musculaire	36
III.11. Propriétés mécaniques du muscle squelettique	37
III.12. Le muscle cardiaque	40
III.13. Activités du muscle lisse	41
Chapitre IV : PHYSIOLOGIE DU SYSTEME RESPIRATOIRE	42
IV.0.Objectifs	42
IV.1 Introduction	42
IV.2. Lois physiques des gaz appliqués à la respiration	42
IV.3. Mécanisme de la respiration	44
IV.3.1. Mécanisme respiratoire	44
IV.3.2. Variation des pressions et la respiration	46
IV.3.3. Compliance et résistances	47
IV.3.4.Sites de résistance des voies aériennes	47
IV.4. Volumes respiratoires	48
IV.5. Tension superficielle des alvéoles et l'élasticité pulmonaire	48
IV. 6. Surfactant alvéolaire- tension	49
IV.7. Ventilation alvéolaire et l'espace mort	49
IV.8. débit sanguin et la ventilation alvéolaire.	50
IV.9. Echange gazeux à travers la membrane alvéolaire.	51
IV.10. Transport des gaz par le sang	51
IV.10.1. Transport de l'O ₂	51
IV.10.2 Transport du CO ₂	52
IV.11.Relation CO ₂ capillaire et CO ₂ pulmonaire (C CO ₂ - P CO ₂).	53
IV.12. CO ₂ et équilibre acide- basique	53
IV.11. Régulation de la ventilation	53
1. Les chémorécepteurs :	53
2. Les mécanorécepteurs	54
3. Centres nerveux supérieurs	55
Annexe : Cours de physiologie, Bac I : Fiche signalétique	56

0. Introduction.

La physiologie est une science qui étudie la manière dont un organisme conduit ses différentes activités comme se nourrir, se déplacer, se reproduire et s'adapter à des circonstances changeantes. C'est une science qui permet d'expliquer comment un organisme accomplit ses tâches quotidiennes. Bien que certains processus physiologiques soient similaires dans l'ensemble du monde biologique, beaucoup sont spécifiques à des groupes particuliers d'organismes.

En effet, la physiologie est divisée en physiologie humaine, animale, végétale et en physiologie bactérienne. C'est la physiologie humaine qui sera l'objet de ce cours.

0.1. Arborisation du curriculum contenu

La physiologie humaine relève de la discipline pédagogique des sciences fondamentales, enseignées en médecine (tableau n°1). C'est la matière à enseigner dans les 2 premières années de baccalauréat (BAC). Elle est répartie en 2 cours : la physiologie I (physiologie de la 1^{ère} année) et la Physiologie II (physiologie de la 2^{ème} année).

La physiologie I comprend les chapitres suivant :

1. Physiologie de la membrane cellulaire
2. Physiologie du nerf
3. Physiologie de la cellule musculaire
4. Physiologie de l'appareil respiratoire
5. Bioénergétique
6. Physiologie du système endocrinien

La physiologie II comprend :

1. Physiologie de l'appareil cardiovasculaire
2. Physiologie de l'appareil digestif
3. Physiologie de l'appareil urinaire
4. Neurophysiologie

Tableau : Arborisation du curriculum contenu

Discipline	matière	cours	chapitres
Sciences fondamentales	Physiologie humaine	Physiologie I	Physiologie de la membrane cellulaire, du nerf, du muscles, ...

Ce syllabus contient une partie (les 4 premiers chapitres) de la physiologie I. Ce sont ces chapitres qui sont à la charge du rédacteur de ce syllabus.

0.2. Compétences attendues

Compétences terminales: A l'issue de la session de formation en Physiologie I, l'étudiant sera capable de décrire la structure et la fonction de la membrane cellulaire, le métabolisme transmembranaire de toute cellule et de la cellule musculaire, la structure et la physiologie du nerf, la physiologie d'une respiration normale.

Compétences attendues à la fin de chaque chapitre seront définies au début de celui-ci.

0.3. Pré-requis

Compte tenu de la composition de la matière à dispenser, l'étudiant, lauréat des humanités générales, inscrit au rôle en BAC1 de médecine doit initialement appris de l'anatomie humaine, de la cytologie et de la biochimie.

0.4. Besoins de la formation

Ils sont normatifs et institutionnels. Ce sont des besoins fixés à partir des normes de la discipline et les exigences de la médecine.

0.5. Objectifs d'apprentissage

Les objectifs d'apprentissage seront la traduction des besoins de la formation en comportements observables en fin d'apprentissage et couvriront les 3 domaines du savoir suivant:

- Cognitif: savoir, connaissances
- Psychomoteur: savoir-faire, habiletés
- Psychoaffectif : savoir-être, attitudes

0.6. Plan standard de chaque chapitre

- Titre ou nom du chapitre
- Objectifs d'apprentissage
- Introduction
- Contenus : des sous chapitres avec des schémas d'illustration numérotés en chiffres arabes donnant référence au numéro du chapitre, du sous chapitre et des titres. Exemple : 1.1. ; 1.1.2 ; etc.

CHAP I. PHYSIOLOGIE DE LA MEMBRANE CELLULAIRE

I.0. Objectifs : à la fin de cette leçon chaque étudiant doit :

- Connaitre la structure moléculaire de la membrane cellulaire
- Connaitre les différents mécanismes physiologiques qui s'effectuent à travers la membrane cellulaire ;
- Connaitre les mécanismes de communications intercellulaires.

I.1.Introduction

Une cellule, quelle que soit sa taille et sa forme est l'unité de base composant un organisme. La structure d'une cellule typique de mammifère est constituée de 3 grandes parties :

- Membrane cellulaire ou plasmique
- Cytoplasme et
- Noyau

La membrane cellulaire est un feuillet continu qui sépare la phase aqueuse intra cellulaire de la phase aqueuse extracellulaire. La structure globale de la cellule est maintenue par un ensemble de protéines filamenteuses formant le cytosquelette.

I.2.Structure de la membrane cellulaire

La membrane plasmique a une épaisseur de 5 à 10 μm , une surface externe couverte par une couche de filaments fins. La membrane plasmique est une bicouche lipidique contenant des protéines en quantité approximativement identiques sur les 2 couches.

Les lipides sont disposés de sorte que le groupement polaire soit orienté vers la phase aqueuse. Les chaînes d'acides gras hydrophobes sont orientées face à face formant une région centrale hydrophobe.

Les principaux lipides constituant la membrane cellulaire sont les phospholipides, les glucolipides, le cholestérol. La partie externe contient des glucolipides, de la phosphatidyl choline, de la sphingomyéline. La partie interne est riche en phospholipides chargée négativement. Le cholestérol est présent sur les 2 faces de la bicouche.

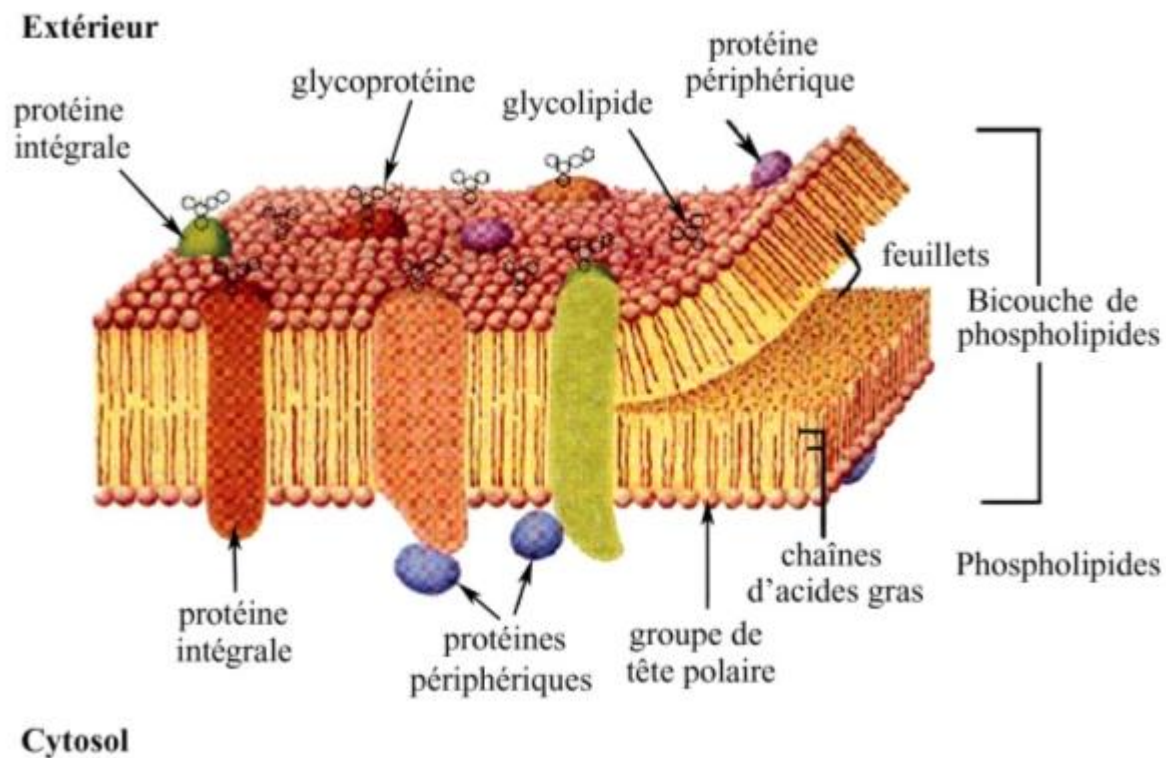
Les molécules phospholipidiques sont capables de diffuser librement dans un plan de la bicouche et basculent rarement d'un feuillet à l'autre.

Les protéines membranaires peuvent être divisées en 2 groupes principaux :

- Les protéines intrinsèques
- Les protéines extrinsèques

Les protéines membranaires traversent la bicouche lipidique ou se perdent dans la bicouche de différentes façons.

Les protéines qui facilitent le mouvement des ions et des autres molécules polaires à travers la membrane plasmique appartiennent toutes à la catégorie intrinsèque. Les protéines extrinsèques relient la cellule à son environnement et à des cellules voisines. Elles jouent aussi un rôle dans la transmission des signaux de la membrane plasmique à l'intérieur de la cellule.



I.3. La communication intercellulaire et intracellulaire

La vie de tout organisme multicellulaire repose sur la communication cad sur les échanges d'informations entre les cellules qui le composent. Ces interactions cellulaires conditionnent et contrôlent le fonctionnement des organes tout en déterminant l'homoeostasie à l'échelle de l'organisme entier.

Les informations sont transmises de cellule en cellule sous forme de signaux moléculaires dont la nature et la fonction déterminent à la fois les mécanismes d'actions au niveau cellulaire et leurs conséquences fonctionnelles au niveau tissulaire.

On distingue 2 types de communication cellulaire, communication intercellulaire par contact direct, la communication intercellulaire par intermédiaire des molécules de signalisation.

I.3.1. Communication intercellulaire par contact direct

Elle n'est possible que quand les cellules sont suffisamment proches les unes des autres. Ici, on distingue 2 types de communication :

- Communication à travers les jonctions communicantes de la membrane cellulaire
- Communication par intermédiaire des molécules d'adhérence

I.3.1.1. Communication par des jonctions communicantes

Les jonctions communicantes permettent le passage entre deux cellules voisines de petites molécules comme les électrolytes et des seconds messagers.

I.3.1.2 Communication par molécules d'adhérence

Les molécules d'adhérence sont des glycoprotéines transmembranaires qui appartiennent à 5 familles de molécules qui sont :

- Integrine, – Cadhérine, – Immunoglobuline, - Selectine, - Leucine

Les molécules d'adhérence cellulaire aussi appelées cell adhesion molécule (CAM) jouent un rôle important dans les circonstances suivantes : au cours du développement embryonnaire, lors des phénomènes de réparation tissulaire chez l'adulte normale, dans la lutte contre les invasions tumorales.

I.3.2. La communication par intermédiaire des molécules de signalisation

Les molécules de signalisation sont des substances chimiques d'origine cellulaire capables de jouer le rôle de messenger en mettant en communication deux cellules distantes l'une de l'autre. Ces molécules peuvent appartenir à différentes familles de molécules.

On distingue plusieurs types de communication cellulaire selon la nature des cellules qui émettent ou reçoivent le signal moléculaire et la disposition de ces cellules les unes par rapport aux autres.

Ainsi nous distinguerons dans les différents groupes des molécules de signalisation, les familles suivantes :

- Les neurotransmetteurs, - Les cytokines,- Hormones et neurohormones, - Immunoglobulines
- Les dérivées de l'acide arachidonique qui sont des leucotriènes.
- Des Gaz (NO, CO)

La communication par intermédiaire des molécules de signalisation est opérée en différents types. Il s'agit de la communication endocrine, paracrine, autocrine, intracrine et juxtacrine.

1.3.2.1. Communication endocrine

Ici la molécule de signalisation est une hormone. Cette communication utilise la circulation sanguine pour atteindre les cellules cibles à partir de la cellule émettrice. Les cellules émettrices appartiennent aux glandes endocrines. Les cibles peuvent se comporter dans certains cas comme de véritables cellules émettrices en synthétisant d'autres hormones.

Les nouvelles hormones peuvent agir soit sur la cellule émettrice c'est le principe de rétro action, soit sur une autre cellule cible ce qu'on appelle action en cascade. Ce mécanisme permet de contrôler la synthèse des hormones et un ajustement précis de leurs effets biologiques sur les organes cibles.

1.3.2. 2 communication paracrine

C'est le moyen utilisé par les cellules voisines dont la proximité, rend inutile l'utilisation de la circulation sanguine pour emmener un message à distance de son lieu d'origine. On citera la communication de cellules endothéliales et les cellules de muscles lisses vasculaires. Ces cellules endothéliales secrètent le NO qui est une substance myorelaxante pour moduler le tonus vasculaire local.

Ce NO agit aussi sur les plaquettes circulantes à leur contact en inhibant leur agrégation. Cette action ne concerne que les plaquettes de voisinage du lieu de production du NO. C'est cette notion de proximité qui détermine cette communication paracrine.

1.3.2.3 Communication neurocrine

Elle permet aussi de communiquer avec des cellules voisines mais elle diffère de la communication paracrine par le lieu où s'effectue l'émission ou la réception du signal, le type de cellules impliquées qui sont des cellules

neurologiques entre elles ou des cellules neurologiques à des cellules musculaires.

1.3.2.4 Communication autocrine

Ici le signal émis, agit sur la cellule émettrice. Ce signal peut avoir un effet amplificateur c'est-à-dire rétroaction positive ou un effet inhibiteur, la rétroaction négative. Cela permet aux cellules de réguler leurs propres activités en fonction des besoins et des effets physiologiques obtenus.

1.3.2.5 Communication intracrine

C'est la forme particulière de la communication autocrine. Ici le signal ne sort pas de la cellule qui le synthétise et agit en se liant à un récepteur intracellulaire (alors que le récepteur est membranaire dans la communication autocrine). Dans les deux cas le signal appartient à la cellule qui lui a donné naissance.

1.3.2.6 Communication juxtacrine

Ici les molécules de signalisation sont des molécules de faible poids moléculaire c'est à dire des molécules d'adhérence. Le contact étroit entre les molécules d'adhérence à la surface membranaire permet non seulement d'accoler les cellules voisines mais aussi favorise également la transmission des signaux entre les cellules ainsi solidarisées.

1.3.3. Nature chimique des Molécules de signalisation

Les molécules de signalisation sont des substances hydrosolubles et liposolubles. En effet, leurs destinations cellulaires dépendent en grande partie de leur nature chimique. Les substances Hydrosolubles sont soit des molécules de gros poids moléculaire comme les peptides, soit des petites molécules dérivées des acides aminés comme des catécholamines. Ce sont des hormones et des neurotransmetteurs.

Les substances Liposolubles sont des molécules de petite taille caractérisée par leur propriété à diffuser à travers la membrane plasmique. Selon la nature chimique ces substances peuvent être classées en :

- Substances dérivées du cholestérol c'est à dire les hormones stéroïdiennes
- Substances dérivées d'un acide aminé
Ex : tyrosine donne naissance aux hormones thyroïdiennes
- Composants gazeux : NO ou CO

Ainsi les hormones peptidiques, les neurotransmetteurs et les neurohormones ne traversent pas la membrane cellulaire. Au contraire les hormones thyroïdiennes et les gaz traversent cette membrane. En effet, les signaux portés par ces hormones peptidiques trouvent leurs récepteurs à la surface membranaire. Ce sont des récepteurs de membrane.

Pour les substances liposolubles, leurs récepteurs sont dans le cytoplasme ou dans le noyau. Les hormones peptidiques et d'autres hormones hydrophiles agissent en se liant à des protéines de membranes : (ligands). L'interaction entre ligand et récepteurs membranaires marque le début d'une série de réactions aboutissant à de diverses modifications du comportement cellulaire. Ces modifications sont de 3 ordres :

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

1.3.4 Transduction du signal à partir des récepteurs membranaires

Les protéines de membrane sont des récepteurs de membrane qui sont directement en contact avec les molécules de signalisation hydrophiles. Ce sont des protéines transmembranaires ayant une double capacité :

- reconnaître spécifiquement une molécule de signalisation
- induire des modifications à la surface et à l'intérieur de la cellule à l'occupation du récepteur par un ligand.

On distingue 3 récepteurs membranaires :

- Récepteurs canaux
- Récepteurs enzymatiques
- Récepteurs couplés à la protéine G (RCPG)

Ces RCPG appartiennent à des structures moléculaires constituées de 3 éléments :

- Les récepteurs de membrane, - La protéine G, - L'effecteur

La famille des RCPG est la plus nombreuse et la plus diversifiée. Elle sert de récepteurs à des molécules dont les fonctions et les structures moléculaires peuvent varier entre elles.

Les ligands des RCPG sont :

- Les hormones peptidiques: TSH (Tyrosin Stimulating Hormone), LH, FSH, glucagon, endothéline ,parathormone,.....
- Les cytokines (Interleukines,)
- Les molécules de petite taille à savoir des molécules odorantes, les catécholamines, prostaglandines

1.3.4.1 Transduction du signal par le RCPG

Plusieurs étapes sont mises en jeu pour que la cellule cible élabore les réactions adaptées à une réponse au message initial. Ces étapes sont à 7:

1. Le ligand se fixe sur le RCPG qui lui est spécifique
2. Le RCPG modifie sa conformation tridimensionnelle et attire de ce fait la protéine G qui lui est associée.
3. Le nucléotide guanosine diphosphate (GDP) quitte la sous unité de la protéine G
4. Le nucléotide guanosine triphosphate, (GTP) remplace le GDP sur le site de fixation nucléotidique de la sous couche α . La sous unité α est activée par la liaison avec le GTP et se détache du dimère α et β
5. Les deux complexes α GTP et $\beta\gamma$ activent chacun de son côté un effecteur différent
6. Le GTP est hydrolysé en GDP non active de l'enzyme GTPase intrinsèque de la sous unité α .
7. La molécule α GDP se réassocie avec les deux dimères pour reconstituer à nouveau la protéine G

Les deux complexes activés α -GTP et $\beta\gamma$ vont agir en inhibant ou en activant les deux effecteurs moléculaires. Ces dernières peuvent être soit des enzymes membranaires soit des canaux ioniques. Ainsi les conséquences des effets cellulaires des protéines G sur les effecteurs sont l'activation - inhibition de la synthèse de petites molécules appelées second messagers et l'altération de la perméabilité ionique de la membrane cellulaire.

1.3.4.2 seconds messagers

Les seconds messagers sont libérés dans la cellule en réponse aux molécules de signalisation extra cellulaires qui sont appelés 1^{er} messenger. Ces 2nds messagers sont classés :

- En nucléotides cycliques : Adénosine mono phosphate cyclique (AMP_c)
guanosine mono phosphate cyclique(GMP_c)
- Ions calciums (Ca²⁺)
- Glucides (Inositol 1,4,5 triphosphate : IP₃)

- Lipides : 1,2 diacylglycérol (DAG)

1.3.4.2.1 AMP_C

L'AMP_C est synthétisé à partir de l'ATP sous l'effet de l'enzyme, adénylyl-cyclase. Cela se fait sous l'effet d'un ligand en passant par la stimulation de la protéine G activatrice ou inhibitrice. Ainsi l'adrénaline stimule la synthèse de l'AMP_C lorsqu'elle est liée aux récepteurs β_2 – adrénergique couplé à la protéine G activatrice alors que sa liaison à la protéine G inhibitrice au récepteur α_2 – adrénergique couplé à la protéine G inhibitrice, inhibe la synthèse de l'AMP_C. Dans la plupart de cas, l'action Intra cellulaire du second messenger passe par l'activation d'une protéine kinase pour le cas de l'AMP_C. C'est la protéine kinase dépendante de l'AMP_C qui active le second messenger. Cette protéine kinase dépendante de l'AMP_C est notée PKA. La PKA est capable de connaître un grand nombre de substrats ce qui explique la diversité des effets physiologiques de l'augmentation de la concentration de l'AMP_C allant de la relaxation du muscles lisses bronchiques au processus de mémorisation, en passant par des effets métaboliques de la libération du glucose à partir du glycogène.

1.3.4.2. GMP_C

Le GMP_C est synthétisé à partir de GTP sous l'action du guanylylcyclase (GC). Il existe 2 formes de GC : forme membranaire et la forme soluble. La forme membranaire reconnaît des hormones peptidiques de la famille des peptides natriurétique. La forme soluble est un récepteur intracellulaire de NO et du CO. En effet, l'effet physiologique de NO est donc de stimuler la synthèse du GMP_C sous l'action du guanylyl cyclase soluble.

1.3.5 Facteurs de transcription

Ce sont des protéines intra cellulaires à destination intra nucléaire ayant pour fonction le contrôle et l'activation de l'inscription de la transcription du gène. Ces facteurs sont nombreux par rapport aux molécules de signalisation intra cellulaires. Les plus importants sont :

- Nuclear factor KB (NF- κ B)
- Activation protein -1(AP-1)

Le NF- κ B active la transcription de la chaîne légère κ de l'immunoglobuline produite par les lymphocytes B. La libération de NF- κ B se fait par la protéolyse

de $\text{Ig}\kappa\beta$. Le $\text{NF-}\kappa\beta$ pénètre dans le noyau et active la transcription de gènes particulièrement de groupe pro inflammatoire.

Les protéines codées par les gènes régulés par $\text{NF-}\kappa\beta$ sont :

Cytokines pro inflammatoire qui sont facteurs de nécroses tissulaires notés $\text{TNF}\alpha$:

- Les interleukines (IL-1,-2,-3,...,-12). IL-6, IL-8 sont des interleukines pro inflammatoires
- Les facteurs de stimulation des granulocytes et des macrophages (GM-CSF)

Les enzymes pro inflammatoires :

- NO synthétase inductible
- 5 lipooxygénase
- Cyclo oxygénase-2
- Phospholipase A_2 cytolitique

Les molécules d'adhérence qui sont :

- molécule d'adhérence intercellulaire (ICAM-1),
- sélectine E

La protéine Inhibitrice ($\text{I}\kappa\beta$)

1.4. Fonctions de la membrane cellulaire

La composition du liquide intra cellulaire et extra cellulaire est très différente. Le liquide intra cellulaire est riche in ions K^+ , relativement pauvre en Na^+ et en Cl^- . Il est aussi riche en protéines (c à d les enzymes et protéines de structure) et en petites molécules organiques qui sont impliquées dans le métabolisme et la signalisation cellulaire. Ces petites molécules sont des Acides Aminés, Acides gras, ATP,... Il existe de différents mécanismes qui sont responsables de l'établissement et du maintien de la différence de composition ionique entre les compartiments intra cellulaire et extra cellulaire.

1.4.1. Perméabilité de la membrane cellulaire aux ions et aux molécules non polarisées

La membrane lipidique est perméable aux gaz et aux molécules liposolubles et à l'eau. Elle est très imperméable aux ions K^+ , Ca^{2+} , Cl^- , Na^+ et aux molécules hydrosolubles. Elle est aussi imperméable aux molécules polarisées comme le glucose. La membrane plasmique a une grande perméabilité aux molécules hydrophiles et aux ions mais présente une grande sélectivité pour le transport de certaines substances. Le sens selon lequel les molécules non chargées tel que l'urée traverse la membrane cellulaire est simplement déterminé par le gradient de concentration. Ainsi le mouvement se

fera de la région la plus concentrée vers la moins concentrée. Ceci est valable pour tous les éléments non chargés. Au contraire, la diffusion contre un gradient de concentration impose un transport actif qui nécessite une dépense d'énergie.

1.4.2. Perméabilité de la membrane cellulaire aux ions et aux molécules chargées

Quand une molécule a une charge positive ou négative son mouvement à travers la membrane cellulaire dépend du potentiel électrique qui existe à travers cette membrane. Il s'agit du potentiel de membrane. Comme le potentiel de repos de membrane est négatif, l'entrée des ions chargés positivement comme le Na^+ et le Ca^{2+} , est facilitée. Ainsi ils peuvent diffuser selon leurs gradients de concentration respectifs. A l'inverse, la valeur négative du potentiel de membrane s'oppose à l'entrée des ions chargés négativement comme le Cl^- même si le gradient de concentration devrait faciliter leur entrée. Ainsi le sens selon lequel les ions et les molécules chargés électriquement traversent la membrane cellulaire est influencé par le potentiel de membrane, par le gradient de concentration et par la charge de la molécule ou de l'ion. L'ensemble de ces facteurs est connu sous le nom de *gradient électrochimique*. La perméabilité de la membrane aux molécules chargées électriquement peut être attribuée à deux sortes de protéines de transport membranaire. Il s'agit des *protéines canaux* et des *protéines de transport*. Les protéines canaux ont un pore rempli d'eau qui ouvre la membrane et qui constitue pour un soluté particulier une voie pour diffuser selon le gradient de concentration.

Les protéines canaux ioniques sont un groupe important de protéines qui contrôlent le mouvement des ions inorganiques (*qui ne contiennent pas de carbone, sans caractéristique nécessaire à la vie*) à travers la membrane plasmique. Les canaux ioniques ont une sélectivité vis-à-vis d'un type d'ions qui peut traverser le pore. Ils sont identifiés selon l'ion principal qui le traverse.

Les protéines de transport (transporteurs protéiniques) lient des substances spécifiques. Généralement de petites substances organiques tels que le glucose et des ions inorganiques tels que le K^+ et le Na^+ . Elles changent ensuite de forme pour faire passer le soluté de la membrane d'un côté à l'autre.

1.4.2.1 Notion de transport passif et actif

Lorsque les molécules et les ions diffusent à travers la membrane cellulaire selon le gradient électrochimique, ils le font par transport passif. Lorsque ce transport s'effectue par les canaux ioniques et des protéines de

transport, il s'agit d'un « *Transport passif facilité* ». Lorsque le transport se fait contre le gradient électrochimique, il demande de l'énergie soit directement ou indirectement, il s'agit d'un « *transport actif* ». Dans d'autres cas, le transport d'une substance comme le glucose dans la cellule peut se faire contre son gradient électrochimique en couplant son mouvement à celui du sodium qui se fait selon son gradient de concentration, il s'agit d'un *transport actif secondaire*.

Il existe des particularités dans le transport couplé selon la direction (le sens) que prend le deuxième élément transporté. Lorsqu'un transporteur fait traverser une substance de l'extérieur à l'intérieur de la cellule, il s'agit d'un « *uniport* ». Lorsqu'une substance fait transporter une deuxième substance, il s'agit d'un *Co-transport ou transport couplé*. Lorsque ces deux substances vont dans le sens opposé, on parle d'*antiport*.

1.4.2.1.1. Métabolisme transmembranaire et Pompe à sodium

La pompe à sodium existe dans toutes les cellules et échangent le sodium intra cellulaire et le potassium extra cellulaire contre leur gradient de concentration.

Ce transport nécessite de l'ATP. Ainsi une hydrolyse de l'ATP est étroitement couplé à la sortie du sodium et à l'entrée du potassium de tel manière que à chaque molécule d'ATP hydrolysée une cellule pompe à l'extérieur trois ions de sodium en échange de deux ions de potassium. En effet, la pompe à sodium est appelé Na,K,ATPase. La pompe à sodium stabilise le volume cellulaire en maintenant une faible concentration intra cellulaire de sodium du fait que la pression osmotique à l'extérieur de la cellule est due principalement aux grands nombres des ions inorganiques du liquide intra cellulaire à savoir le sodium, le potassium, le chlore. A l'intérieur de la cellule, l'osmolarité est assurée par des molécules qui ne traversent pas la membrane, il s'agit de l'ATP et des protéines. En gardant la concentration de sodium intracellulaire faible, la pompe à sodium contribue à maintenir l'osmolarité totale du compartiment intra cellulaire égale à celle du liquide extra cellulaire. Ainsi le volume de la cellule est maintenue relativement constant.

1.4.2.1.2 Métabolisme d'ion H⁺

Toute cellule qui respire produit continuellement des acides métaboliques, du CO₂, de l'acide carboxylique (H₂CO₃) capable de modifier la concentration de l'ion H⁺.



La cellule développe trois mécanismes de régulation de la concentration intracellulaire de H^+ :

- échange d'ions H^+ intracellulaire contre le Na^+ extracellulaire
- un co-transport du sodium et du bicarbonate extracellulaire (dans la cellule)
- échange du bicarbonate intracellulaire contre le chlore extracellulaire.

L'échange du Na^+ - H^+ est un transport actif secondaire qui existe dans toutes les cellules, particulièrement important dans les cellules épithéliales. Le bicarbonate (HCO_3^-) co-transporté avec le sodium, une fois arrivée dans la cellule va réagir avec l'ion H^+ pour produire H_2O et CO_2 . Le CO_2 va traverser la membrane par la diffusion après avoir fait consommer une ion H^+ pour former le H_2O . Ainsi, quand la concentration sanguine du CO_2 chute, la concentration d'ion H^+ intracellulaire chute et les cellules deviennent alcalines. En effet, les ions H^+ sont consommés pour la formation d'acide carbonique à partir du bicarbonate pour maintenir la concentration intracellulaire de l' H^+ dans les limites de la normale. Quant au HCO_3^- intracellulaire est échangé contre le chlore extracellulaire.

1.4.2.1.3 Métabolisme du Ca^{2+}

Le calcium est un ion extracellulaire. Ceci définit un gradient de concentration de celui-ci qui est très important à travers la membrane plasmique. Ce gradient est utilisé par de nombreuses cellules pour transmettre des signaux à l'intérieur de la cellule. En effet, l'augmentation de l'ion calcium intracellulaire est à l'origine d'une contraction musculaire, d'une sécrétion. Au repos, la cellule maintient la concentration calcique intracellulaire à faible niveau de la façon suivante :

- ❖ Le Ca^{2+} peut être pompé de l'intérieur de la cellule à travers la membrane grâce à un Ca^{2+} ATPase, il s'agit d'un transport actif
- ❖ Le Ca^{2+} intracellulaire peut être échangé avec le Na^+ extracellulaire ;
- ❖ Le Ca^{2+} intracellulaire va être refoulé dans les vésicules intracellulaires ;
- ❖ Le Ca^{2+} entre dans la cellule selon son gradient électrochimique.

1.4.2.1.4 Transport transépithélial du glucose et des acides aminés

Il est lié l'activité de la pompe à sodium. Le glucose et les acides aminés proviennent de l'alimentation. Ils doivent traverser la cellule épithéliale avant d'atteindre la circulation sanguine. Il s'agit d'une absorption. Cette absorption se poursuit même si la concentration intraluminale est inférieure à celle du sang.

Cette absorption se fait au niveau de la membrane du pôle apical pour sortir de la cellule par le pôle basal latéral. Ceci assure un transport passif du sodium couplé au transport actif du glucose.

Le Na^+ entré avec le glucose est éliminé de la cellule épithéliale par la pompe à sodium. Le glucose intracellulaire subit un mouvement à partir de l'intérieur de la cellule vers la circulation selon son gradient de concentration. Le même mécanisme est appliqué pour le métabolisme des acides aminés.

1.4.2.1.5 Métabolisme transmembranaire du chlore

La distribution du chlore à travers la membranaire cellulaire dépend principalement du gradient de concentration de potassium car le chlore intracellulaire est en petite quantité par rapport au chlore extracellulaire.

Le liquide intracellulaire contient des molécules qui sont chargées négativement c'est-à-dire les protéines, les acides aminés, de l'ATP. Ces molécules ne diffusent pas à travers la membrane. Ainsi, l'intérieur de la cellule contient une quantité fixe de charges négatives. La somme des charges de tous les groupes ionisés se trouvant dans la cellule, doit être égale à zéro. Ce qui fait que les charges négatives des ions non-diffusibles équilibrent la charge positive due aux cations principalement le K^+ . La différence entre la charge négative totale due aux anions non diffusibles et les charges positives dues aux cations provient des petits ions diffusibles qui sont le Cl^- et le HCO_3^- . Si le gradient de K^+ est modifié, le chlore est redistribué pour maintenir l'électro neutralité.

1.4.2.2 Canaux ioniques ligands et voltage dépendants

Certains canaux ioniques s'ouvrent quand ils fixent un agent appelé ligand. Ce type de canal s'appelle canal ionique ligand dépendant. D'autres canaux ioniques s'ouvrent quand la membrane est dépolarisée, il s'agit des canaux ionique voltage dépendant. Deux types de canaux sont fortement représentés dans les cellules de l'organisme mais un type particulier de cellules possédera un ensemble spécifique de canaux qui sont appropriés à sa fonction. Les canaux ligands dépendants sont largement utilisés par les cellules pour envoyer des signaux de l'une à l'autre cellule.

Des canaux voltage dépendants s'ouvrent généralement en réponse à une dépolarisation de la membrane. Quand ils sont ouverts, ils permettent à certains ions de traverser la membrane puis le canal se ferme spontanément après une

période de temps bref même si la membrane reste toujours dépolarisée. Le nombre d'ions qui passent à travers un canal est déterminé par le gradient électrochimique de ces ions et par la capacité de ce canal à faire passer des ions.

1.4.3 Endocytose et phagocytose

L'endocytose est le processus permettant l'internalisation des substances extracellulaires dans la cellule. Elle joue un rôle crucial dans la réponse immunitaire, la neurotransmission, la communication intercellulaire, la transduction du signal et l'homéostasie cellulaire en général.

La phagocytose est la forme particulière de l'endocytose. Elle concerne l'internalisation de grandes particules comme des bactéries reconnues par des récepteurs spécifiques de surface de la cellule phagocytaire.

Les récepteurs les plus connues sont les récepteurs aux mannoses (CD 206) qui reconnaissent les résidus de mannose, les mannoprotéines présentes sur la paroi des bactéries ; les récepteurs aux intégrines (les récepteurs Fcγ) qui reconnaissent le domaine Fc des IgG et IgE. La reconnaissance entre la bactérie opsonisée c'est-à-dire recouverte de Ig G et son récepteur est appelée « phase d'adhérence ». Cette phase est également assurée par les molécules CAMs et substrate adhesion molecule (SAMs). Les canaux ioniques sont associés aux récepteurs et la reconnaissance ligand – récepteur entraîne une entrée importante d'ions sodiques dans le cytoplasme. Cette entrée provoque une chute du potentiel de membrane et la libération du calcium contenant dans le réticulum endoplasmique qui permet l'activation d'actomyosine et la contraction des faisceaux d'actine. En effet, la cellule émet des expansions membranaires appelées « pseudopodes » qui englobent la particule à ingérer et fusionnent par leur extrémité pour former les vacuoles ou phagosomes.

Le phagosome est fusionné avec le lysosome contenant des hydrolases (enzymes), les phagolysomes ainsi obtenus sont dégradés avant d'être éliminés à l'extérieur.

1.4.4. Sécrétion –exocytose

Beaucoup de cellules libèrent des molécules qu'elles ont synthétisées dans l'environnement extracellulaire, c'est la sécrétion. Dans certains cas la sécrétion s'effectue par simples diffusions à travers la membrane cellulaire. C'est le cas des hormones de la glande surrénale.

Les molécules polaires comme les enzymes digestives sont enveloppées dans des vésicules qui peuvent fusionner avec la membrane pour libérer leur contenu dans l'espace extracellulaire, c'est l'exocytose. L'exocytose est donc une forme particulière de la sécrétion. Elle s'effectue par deux voies : la voie constructive et la voie régulée.

La voie constructive est la voie continue alors que la voie régulée se fait en réponse à un signal spécifique. L'exocytose constructive est commune à toutes les cellules, c'est le mécanisme par lequel les cellules peuvent intégrer de nouvelles molécules protéiniques tel que les transporteurs et canaux ioniques dans la membrane cellulaire.

L'exocytose régulée est utilisée par toutes les cellules exocrines et endocrines pour contrôler le mouvement et le taux de libération de leurs vésicules dans l'espace extracellulaire. Cette voie est rencontrée au niveau des glandes endocrines comme la glande thyroïde et les glandes exocrines comme le pancréas.

Chapitre II. PHYSIOLOGIE DU NEURONE

II.0. Objectifs : à la fin de ce chapitre chaque étudiant doit :

- connaître les différentes cellules qui composent le système nerveux ;
- connaître la structure anatomique d'un neurone et du synapse ;
- connaître la naissance et la propagation d'un potentiel d'action jusqu'à la cellule cible ;
- connaître le fonctionnement du synapse.

II.1. Définitions

Le système nerveux central est fait de 2 groupes de cellules (neurone et cellules gliales).

Le neurone : est une cellule nerveuse constituant l'unité fonctionnelle du système nerveux. Il est rencontré particulièrement dans la substance grise du cerveau et de la moelle épinière avec une taille et une forme très différente. Chaque neurone possède des prolongements appelés « dendrites » qui reçoivent des informations des autres cellules et les transmettent à leurs cibles par un prolongement du corps cellulaire appelé : « axone ». Chaque neurone donne naissance à un seul axone qui se ramifie pour innervier plusieurs cellules. Chaque axone se termine par un petit renflement appelé « axone terminal ». celui-ci entre en contact avec la cellule cible constituant l'espace fonctionnel appelé « synapse ».

Cellules gliales : ce sont des cellules non neuronales présentes dans le cerveau et dans la moelle épinière. On distingue 4 groupes :

1. Les astroglies ou astrocytes : ce sont des cellules qui forment de longs prolongements attachés fermement avec les vaisseaux sanguins constituant la barrière hémato –céphalique.
2. Les oligodendroglies ou oligodendrocytes : ce sont des cellules gliales plus nombreuses qui appartiennent à la substance blanche où elles forment la gaine de myéline des axones.
3. Les microglies : ce sont des cellules présentes dans la matière grise et dans la substance blanche ; ce sont des phagocytes qui convergent rapidement sur un territoire d'inflammation ou d'infection.
4. Les cellules épendymères : cellules striées bordant les espaces liquidiens centraux du cerveau et le canal central de la moelle

II.2. Structure de l'axone

L'axone est un prolongement du neurone. On distingue 2 sortes d'axone : l'axone myélinisé et celui non –myélinisé.

L'axone myélinisé est recouvert par une fine couche de lipides appelé « myéline » qui forme par des couches de membrane plasmique provenant des cellules satellites spécifique. Les axones de la substance blanche ont une myéline faite d'oligodendrocytes.

La gaine de myéline des cellules périphériques est formée de cellules de Schwann. Tout au long d'un axone, la gaine de myéline est interrompue à des intervalles réguliers par les nœuds de Ranvier.

A ce niveau la membrane de l'axone est en contact avec le liquide extracellulaire. La distance entre deux nœuds de Ranvier varie selon le diamètre de l'axone c'est-à-dire plus la distance est grande plus les fibres sont de gros diamètres. Dans les nerfs périphériques, les axones non myélinisés sont aussi recouverts par des cellules de Schwann. Mais dans ce cas, il n'y a pas de gaine de myéline et plusieurs fibres nerveuses sont recouvertes par une seule cellule de Schwann. Les axones non myélinisés sont donc en communication directe avec le liquide extracellulaire par une fente longitudinale appelée «Mésaxone »

II.3. Fonctionnement de l'axone et le potentiel d'action

Une stimulation nerveuse déclenche une excitation électrique qui se propage ensuite tout le long de l'axone. Cette excitation électrique est appelée influx nerveux ou potentiel d'action. Pour générer un potentiel d'action, un axone nécessite un stimulus d'intensité minimale appelé « seuil de stimulation ». Une stimulation électrique en dessous du seuil c.à.d. stimulus infraluminaire ne provoque pas de potentiel d'action contrairement au stimulus supraluminaire.

Avec un stimulus supraluminaire, un potentiel d'action a approximativement la même amplitude, la même durée quelle que soit l'intensité de la stimulation : c'est la « loi du tout ou rien » de la transmission du potentiel d'action. Chez les mammifères chaque potentiel d'action dure environ 1 ms. Pendant ce temps, le nerf connaît un temps d'inexcitabilité : période réfractaire absolue. Après cette période réfractaire, le seuil est plus élevé que la normale pendant une courte période. C'est la période réfractaire relative qui dure 10 ms.

II.3.1 Génèse du PA

Au repos, le potentiel de la membrane plasmique d'une cellule d'un mammifère est à -70mV ($PR=-70\text{mV}$), il est donc négatif et est proche d'un potentiel d'équilibre du potassium. Durant le potentiel d'action, la polarité du potentiel d'une membrane s'inverse brièvement et atteint une valeur pic de $+40\text{mV}$ à $+50\text{mV}$ avant de tomber à la valeur du potentiel de repos. Au pic du potentiel d'action, le potentiel de membrane est proche du potentiel d'équilibre de sodium. Cela suggère que le potentiel d'action résulte d'une augmentation importante de la perméabilité de la membrane d'axone au sodium (Na^+). Cette perméabilité de membrane passe par des canaux ioniques particuliers qui sont des canaux sodiques voltage dépendant.

Dès que la membrane commence à se dépolariser, ces canaux s'ouvrent. Les ions sodium entrent dans l'axone selon le gradient de concentration. C'est cette entrée de sodium qui dépolarise un peu plus la membrane ce qui conduit à l'ouverture d'un nombre important de canaux sodiques. Cela entraîne une plus grande entrée de sodium qui accentue la dépolarisation jusqu'au pic.

A ce moment la plus grande partie de canaux sodiques est ouverte et la membrane est par un bref instant fortement perméable au sodium. Au pic du potentiel d'action, la membrane est devenue plus perméable au sodium qu'au potassium. Cela explique le fait qu'au pic, le potentiel de membrane soit positif. A ce même pic du potentiel d'action, une proportion croissante de canaux sodiques commence à s'inactiver et la perméabilité de membrane commence à chuter. A ce moment, les canaux potassiques voltages dépendants commencent à s'ouvrir en réponse à la dépolarisation et les ions K^+ quittent l'axone selon le gradient de concentration. Ceci augmente la perméabilité de la membrane aux K^+ en même temps que celle du Na^+ commence à chuter, ce qui finit par ramener la membrane au potentiel d'équilibre du potassium qui est le potentiel de repos de membrane.

Lorsque le potentiel de membrane s'approche de la valeur de repos, les canaux potassiques voltages dépendants se ferment et le potentiel de membrane retrouve sa valeur de repos. Les canaux sodiques sont inactifs et se referment. Ainsi l'axone est à nouveau prêt pour générer un autre potentiel d'action.

Le potentiel d'action débute en réponse à des stimuli spéciaux qui proviennent des organes de sens. Ceci convertit le stimulus externe en une séquence de potentiel d'action qui est transmis au système nerveux central. Dans

le cerveau, le potentiel d'action du nerf sensitif active les neurones impliqués dans le traitement des informations sensibles appropriées. Ce type d'activation direct des neurones se poursuit continuellement aussi longtemps que les organes de sens rendent compte des conditions expérimentales ou naturelles. C'est quand toutes les influences sur un neurone particulier conduisent à la dépolarisation de sa membrane au-delà du seuil, qu'un potentiel d'action apparaisse.

II.3.2. Propagation du P.A. au long de l'axone

Quand un P.A apparaît, il est transmis rapidement sur toute la longueur de l'axone. A ce moment, la zone active de la membrane et celle au repos sont à des potentiels différents.

En effet, un petit courant se développe entre ces deux zones et forme un circuit électrique local qui lie les deux zones et qui se dépolarise ensuite. Les canaux sodiques s'ouvrent ensuite et quand le nombre suffisant de canaux sont ouverts, le potentiel d'action envahit cette partie de la membrane. Ce processus se répète jusqu'à ce que le potentiel d'action parcoure toute la longueur de l'axone. Dans les conditions normales, la propagation d'un influx nerveux prend une seule direction ; c'est la « propagation orthodromique ». Ceci est le fait que quand un potentiel d'action se déplace, il laisse des canaux sodiques dans un état inactif. Ils ne pourront plus être actifs que lorsqu'ils seront refermés.

Le mécanisme précis par lequel le potentiel d'action est propagé, varie selon que l'axone est myélinisé ou pas. Dans l'axone non myélinisé la propagation de l'influx se fait sous forme d'une onde continue. Dans l'axone myélinisé le potentiel d'action saute d'un nœud de Ranvier à l'autre. C'est la *conduction saltatoire*. Cette adaptation permet d'augmenter la vitesse de propagation du potentiel d'action. Toutefois, à diamètre égale, les fibres nerveuses myélinisées ont une vitesse de conduction plus rapide que des fibres non –myélinisées.

II.4. Synapse chimique

Quant un axone atteint sa cible, il forme une jonction spécialisée appelé synapse.

II.4.1 Transmissions synaptiques

2.4.1.1. Transmission excitatrice rapide

Elle survient quand un neurotransmetteur, acétylcholine ou glutamate, libéré par la terminaison nerveuse pré synaptique est capable de se lier et d'ouvrir des canaux ioniques non sélectifs(les cations) .Cette ouverture provoque la

dépolarisation de la cellule post synaptique laissant naître un potentiel d'action qui se propagera ensuite dans la cellule cible. Au niveau de la jonction neuromusculaire le potentiel synaptique est appelé « potentiel de la plaque Motrice »

Le potentiel post synaptique excitateur dépasse en durée la période d'activation de la transmission nerveuse. De ce fait une activation subséquente de la même synapse avant que le premier potentiel post synaptique ait baissé peut conduire à une seconde réponse qui s'ajoute à la première ce qui conduit à une très forte dépolarisation. Il s'agit d'une «sommation temporelle». Cela arrive à un neurone qui reçoit plus synapses sur son corps cellulaire. Si les dendrites arrivent à additionner tous ces potentiels, il s'agit d'une «sommation spatiale».

2.4.1.2. Transmission inhibitrice rapide

Elle se produit quand un neurotransmetteur tel que Gamma Aminobutyric acid (GABA) libérée par une terminaison nerveuse pré synaptique, se fixe à un récepteur et l'ouvre. Cette ouverture rend plus négative la membrane post synaptique pendant une courte durée ; il s'agit donc d'un potentiel post synaptique inhibiteur. Comme le potentiel post synaptique excitateur, les sommations spatiales et temporelles sont aussi applicables. En effet, c'est l'équilibre entre l'activité des synapses excitatrices et inhibitrices sur un neurone qui détermine son niveau d'excitabilité.

-Inhibition pré synaptique. Des synapses peuvent s'effectuer entre une terminaison nerveuse et corps cellulaire d'un neurone post synaptique ; il s'agit d'une synapse axo-somatique

-une terminaison nerveuse et une dendrite de la cellule post synaptique il s'agit d'une « synapse axo-dendritique ».

-Une terminaison nerveuse et la terminaison d'un autre axone il s'agit d'une synapse axo- axonique.

L'activation d'une synapse axo- axonique empêche un potentiel d'action d'atteindre l'élément post synaptique. Il s'agit ici d'une «inhibition pré synaptique». Cette inhibition diffère d'une transmission post synaptique inhibitrice car l'inhibition pré synaptique permet le blocage sélectif d'une connexion synaptique spécifique sans modification de l'excitabilité du neurone post synaptique.

-Métabolisme synaptique des neurotransmetteurs. Elle est limitée dans le temps par 3 mécanismes :

- 1) la destruction enzymatique rapide du neurotransmetteur ;
- 2) le captage du neurotransmetteur par les terminaisons nerveuses sécrétrices ou les cellules voisines
- 3) diffusion hors de la synapse, suivie par une destruction enzymatique, un captage ou les deux.

La destruction enzymatique rapide se limite à l'acétylcholine qui est hydrolysé à l'acétylcholine par l'acétyl-cholinestérase.

Les mono- amines sont inactivées par le captage dans les terminaisons nerveuses où elles peuvent être réincorporées dans les vésicules synaptiques par une libération ultérieure. Les mono- amines non captés sont métabolisés par la mono- amine oxydase soit par la catéchol-oxy- méthyl –transférase.

II.4.2.2 Transmission neuromusculaire

Un nerf moteur destiné à un muscle squelettique est myélinisé. Il se ramifie quand il pénètre dans le muscle. Le nerf qui contrôle directement l'activité musculaire est appelé «moto neurone». Chaque moto neurone contrôle l'activité de plusieurs fibres musculaires. Le moto neurone et les fibres musculaires contrôlés constituent «une unité motrice». Ainsi un potentiel d'action apparaissant dans l'axone principal d'un motoneurone, provoque la contraction de toutes les fibres musculaires auxquelles cet axone est connecté.

La zone de contact entre un axone moteur et une fibre musculaire est appelée : Jonction neuromusculaire ou plaque motrice. Sur la branche terminale de l'axone la membrane musculaire forme les replis appelés « replis post synaptiques » c'est la zone post synaptique de la membrane de la fibre musculaire. Elle contient les récepteurs nicotiniques auxquels se lie l'acétylcholine avant d'être dégradée dans la fente synaptique par son enzyme spécifique. Entre temps un potentiel d'action d'un axone moteur aura envahi la terminaison nerveuse et dépolarisé la membrane musculaire. Cette dépolarisation ouvre les canaux calciques voltage dépendants. Les ions calciques entrent dans la terminaison nerveuse par diffusion selon leur gradient de concentration. Cela conduit à l'une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire libre. Cela va déclencher la fusion des vésicules synaptique avec la membrane plasmique. L'acétylcholine contenant dans ces vésicules sera libérée dans la fente synaptique. Les molécules d'acétylcholine se lient aux récepteurs nicotiniques sur la membrane post synaptique. Quand les récepteurs lient l'acétylcholine, ils provoquent l'ouverture des canaux cationiques non sélectifs.

Par conséquent, la membrane musculaire dans la zone de la plaque motrice est dépolarisée, c'est le «potentiel de plaque Motrice».

Quand le potentiel de plaque motrice atteint le seuil, la membrane musculaire génère un potentiel d'action ; c'est le «couplage excitation contraction».

Chapitre III. PHYSIOLOGIE DU MUSCLE

III.0.Objectifs : à la fin de ce chapitre, chaque étudiant doit :

- Connaître la structure du muscle squelettique, du muscle cardiaque et du muscle lisse ;
- Connaître le processus de contraction du muscle squelettique ;
- Connaître les propriétés mécaniques du muscle squelettique ;
- Connaître les particularités du muscle cardiaque et muscle lisse.

III.1. Introduction

La musculature de l'être humain est composée de 3 types de muscles :

- Muscles squelettiques qui sont fixés sur les os et assurent la posture et le déplacement,
- Le muscle cardiaque
- Les muscles lisses que l'on trouve au niveau des organes creux (les vaisseaux, les voies respiratoires, urinaires et génitales).

III.2. Structure du muscle squelettique

Le muscle squelettique est constitué de plusieurs fibres musculaires groupés en faisceaux appelés fascicules. Les fibres musculaires sont attachées ensemble par une couche de tissus conjonctifs. Ce tissu joue un rôle essentiel pour la transmission aux squelettes de la force mécanique générée par le muscle. Les fibres musculaires squelettiques sont constituées de structures filamenteuses qui parcourent toute la longueur du muscle.

Ces structures filamenteuses sont appelées « myofibrilles ». Chaque myofibrille est composée d'une succession d'unités appelées « sarcomères ». C'est l'alignement des sarcomères entre des myofibrilles adjacentes qui donne l'aspect strié caractéristique du muscle squelettique.

Le sarcomère est l'unité fonctionnelle contractile du muscle squelettique. Si on regarde une fibre musculaire sous une lumière polarisée, on voit une alternance de zone sombre et de zone claire. La zone sombre est appelée « bande A », celle claire « bande I ».

Chaque bande I est divisée par une ligne caractéristique appelée « strie Z ». L'unité délimitée par 2 stries Z consécutives qui constitue le sarcomère. La bande A apparait constituée de filaments épais.

Les bandes I sont constituées de filaments fins. La protéine principale de la bande A est « myosine » alors que celle de la bande I est l'« actine ». La membrane plasmique qui entoure chaque cellule musculaire s'appelle sarcolème. Le noyau et de nombreuses mitochondries de la cellule musculaire sont disposés dans le sarcomère. Au niveau de la strie z, le sarcolème s'invagine pour former un tube droit qui traverse la fibre ; ce sont des tubes T.

Chaque myofibrille est entourée par le réticulum sarcoplasmique. Celui-ci est une structure membranaire semblable au réticulum endoplasmique des autres cellules. Là où les tubes T et le réticulum sarcoplasmique entrent en contact, le réticulum sarcoplasmique s'élargit pour former la citerne terminale. Du fait de cette disposition, chaque tube T est en contact étroit avec la citerne des 2 sarcomères. Ce complexe formé s'appelle triade. Les tubes T et la triade jouent un rôle important dans le couplage excitation-contraction.

III.2.1.Composition des myofilaments

Les filaments épais sont constitués par un assemblage longitudinal de 300-400 molécules de myosine. Chaque molécule de myosine est formée de 2 chaînes protéiques lourdes et de 4 chaînes protéiques légères. Les 2 chaînes lourdes sont enroulées en double hélice et une de leurs extrémités qui est rempli, se combine à deux chaînes légères pour former la tête de la molécule de myosine. Ainsi à l'extrémité de la double hélice, il existe deux têtes de myosine côte à côte. Les têtes de myosine situées en regard des filaments fins possèdent 2 caractéristiques essentielles pour le développement des mécanismes moléculaires de la contraction. En effet, elle possède un site de liaison avec l'actine et un site catalytique pour hydrolyser de l'ATP. L'autre extrémité constitue la queue de myosine. Dans le sarcomère les molécules de myosine sont disposées tête bêche de telle manière que le centre des filaments épais ne contient que des queues de myosine. Une portion de la partie hélicoïdale de la myosine déborde sur les côtés avec la tête. Elle permet de former le point d'union transversal avec l'actine lors de la contraction musculaire. Les filaments fins sont composés de 3 éléments protéiques : actine, tropomyosine et troponine. Parmi ces protéines, l'actine est la plus abondante. Elle se présente sous forme de l'ensemble de monomères ovoïdes, polymérisés en 2 chaînes disposées en double hélice. D'un côté, cette structure est accrochée au strie « z » alors que l'autre extrémité se trouve dans la partie médiane du sarcomère à la limite de la bande A et la Zone H.

La tropomyosine se trouve sous forme de 2 polymères situées dans le sillon formée par 2 chaînes d'actines et recouvre au repos les sites actifs de l'actine. Enfin on trouve un complexe protéique disposé à intervalle régulière le long de ces molécules de tropomyosine. Ce complexe comprend 3 sous unités : troponine I qui a une grande affinité pour l'actine et qui est à l'origine de l'inhibition de l'interaction entre la myosine et actine. La troponine C qui contient les sites de liaison pour le Ca^{2+} et la troponine T, qui lie les deux sous unités précédentes à la tropomyosine. Ce complexe protéique joue un rôle majeur lors du couplage excitation- contraction.

Le cytoplasme de la cellule musculaire (sarcoplasme) contient du K^+ , Mg^{2+} , phosphore, enzymes et des substrats énergétiques (ATP, créatine phosphate(CP), glycogène, lipides, la myoglobine qui fixe l' O_2 . Les mitochondries permettent le renouvellement de l'ATP et contribue au maintien de l'homéostasie calcique de la fibre.

III.2.2.Types de fibre musculaire.

Toutes les fibres musculaires ne possèdent pas les mêmes caractéristiques biochimiques histologiques, enzymatiques et physiologiques. 2 grandes catégories sont identifiées :

Fibre lente de type I, fibre rapide de type II. La propriété contractile de ses 2 types de fibres sont liées à l'intensité de l'activité de l'ATPase. Un muscle peut contenir une proportion variable des fibres de types I et II et selon le type de muscle, sa fonction, sa localisation. Cela fait que les muscles squelettiques avec leur structure hétérogènes sont capables de s'adapter à la demande fonctionnelle.

Les fibres de type I contiennent beaucoup de mitochondries et de myoglobines. Elles contiennent en réseau capillaire dense et une forte quantité de glycogène et de Triglycéride. En effet, son métabolisme est essentiellement de type oxydatif. Ces fibres se caractérisent par une faible fatigabilité, un développement de contractions lentes et prolongées. Les muscles de ce genre sont impliqués dans le maintien de la posture (contraction lente et soutenue).

Les fibres de type II contiennent plus de myofibrilles et une capacité de pompage de Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique plus élevée. Les mitochondries sont peu abondants et le réseau capillaire peu développé, plus de glycogène que de Triglycéride. Le métabolisme est essentiellement de type glycolytique. La contraction est rapide et développe une tension élevée et une fatigabilité élevée. Ces muscles sont impliqués dans les mouvements très fins et précis. Il y a sous

types (II_a , II_b). Les fibres type II_a sont glycolytique rapide et les fibres de type II_b sont glycolytique lente.

Ces différents types de fibres musculaires confèrent au muscle squelettique une grande adaptabilité à la demande fonctionnelle. Ainsi, en cas d'exercices musculaires de faible intensité et de longue durée, l'augmentation de l'équipement du muscle en enzymes oxydatives lui permet de devenir plus résistant à la fatigue. Cette adaptation est accompagnée d'une densification du réseau capillaire, qui a pour effet d'améliorer la vascularisation. Il en résulte une transition des fibres les plus rapides vers les fibres moins rapides mais plus oxydatives et plus résistants à la fatigue.

Les exercices intenses de courte durée ont plutôt pour effet d'accroître la masse musculaire. Ainsi un individu qui pratique régulièrement des exercices de longue durée aura des muscle essentiellement constitué de fibres de type I alors que celui qui pratique des exercices courts et puissants aura des muscles constitués de fibres de types II.

III.2.3.Energétique de la contraction musculaire et adaptation métabolique à l'exercice.

La contraction- relaxation du muscle est régulée par l'ATP et Ca²⁺ présents dans les myofibrilles. Or la concentration en ATP dans le muscle au repos est très faible et ne permet que de contraction musculaire de quelques secondes. Pour que le muscle contracte plus long temps, il est nécessaire que l'ATP soit ressynthétisé en permanence au fur et à mesure qu'il est hydrolysé. Deux processus sont possibles aérobie et anaérobie. D'une façon générale la prédominance de la voie métabolique mis en jeu et l'utilisation du substrat dépendant de la durée, de l'intensité de l'exercice et du degré d'entraînement. Le processus aérobie est directement dépendant des capacités de transport de l'O₂ par le système cardio vasculaire et respiratoire.

Les Triglycérides constituent le potentiel énergétique le plus élevée pour le renouvellement de l'ATP dans le muscle en activité. Le glycogène musculaire et hépatique sont en quantité plus faible que les lipides mais présentent au côté de l'ATP, la 2^e source immédiate représentée par la créatine phosphate (CP), qui se trouve dans le muscle en concentration 5 à 6 fois supérieur ATP. L'hydrolyse de la CP permet de ressynthétiser l'ATP : CP+ADP→ATP sous l'effet de la Créatine kinase.

Cette adaptation n'est valable que pour quelques secondes. En effet le renouvellement de l'ATP doit être assuré par d'autres processus métabolique qui utilisent principalement le glucides et lipides.

Les glucides ont la particularité de pouvoir être utilisée en conditions d'anaérobie (glycolyse et glycogénolyse) et d'aérobie (oxydation mitochondriale). La glycolyse/glycogénolyse correspond à la dégradation du glucose et glycogène en acide pyruvique avec libération d'hydrogène. L'hydrogène se fixe sur le pyruvate sous l'effet de lactate déshydrogénase pour former du lactate. Il en résulte les formations de 2 ATP et 2 lactates.

Ce sont les fibres II_b qui utilisent cette voie. Cette voie a un rendement faible par rapport à la voie oxydative. Son utilisation est trop importante lors de l'exercice et conduit à la production d'une acidose métabolique musculaire.

Le glucide peut être dégradé dans les mitochondries (cycle de Krebs). C'est la phosphorylation oxydative. Ce processus est particulièrement développé à des synthèses d'une quantité importante d'ATP.

Les facteurs de variation de l'utilisation des glucides au cours de l'exercice musculaires sont: intensité de l'exercice, le niveau d'entraînement en endurance, le profil de recrutement de fibres musculaires et les hormones (insuline, glucagon, catécholamines).

L'utilisation de lipides est localisée au niveau de mitochondrie (métabolisme oxydative) cad principalement pour les fibres de type I. Les avantages de l'utilisation des lipides à l'exercice sont : source d'énergie importante, épargne du glycogène pour éviter la déplétion en glycogène, facteur limitant les performances. Le rendement en ATP est largement supérieur à celui du glucose et glycogène.

L'oxydation de lipides par le muscle est conditionnée par l'intensité de l'exercice, l'entraînement en endurance et la durée de l'exercice.

III.2.5. Utilisation des substrats par le même au cours de l'exercice.

L'utilisation des substrats (Lipide, glucide) au de l'exercice est largement influencée par l'intensité de l'exercice et par l'entraînement qui ont en fait des effets combinés sur le métabolisme énergétique musculaire. Ainsi, chez tout sujet qui effectue un exercice, l'utilisation des substrats énergétique dépend à tout moment de l'interaction entre les effets de l'entraînement, qui facilite

d'utilisation des lipides, et de l'intensité de l'exercice, qui impose l'augmentation de l'utilisation des glucides.

III.3. Structure du muscle cardiaque

Le muscle cardiaque est constitué de nombreuses cellulaires individuelles appelées myocytes cardiaques. Elles sont liées entre elles par des disques intercalaires. A la différence des muscles squelettiques, les myocytes cardiaques présentent des rangées ordonnées de sarcomères. Toutefois, les principales protéines contractiles sont la myosine ou l'actine aussi bien pour le muscle squelettique que pour le muscle cardiaque. La myocyte cardiaque à un seul noyau central et plusieurs mitochondries localisées un peu partout dans le cytoplasme. Les myocytes contiennent aussi des tubes T et du réticulum avec leur disposition est régulière. Chaque tube T est associé à une citerne pour former une diade.

III.4. Structure du muscle lisse

Le muscle lisse est constitué de feuillets contenant de petites cellules en forme de faisceaux liées entre elles par des jonctions spécifiques. Les cellules musculaires lisses contiennent de l'actine et de la myosine mais ces protéines ne sont pas disposées dans des sarcomères régulières. En effet, chaque cellule musculaire lisse dispose d'une matrice H de protéines contractiles qui est fixée à la membrane plasmique au niveau de complexes jonctionnels situés entre les cellules voisines. Il existe plus sortes :

- Le muscle lisse unitaire
- Le muscle lisse multi unitaire

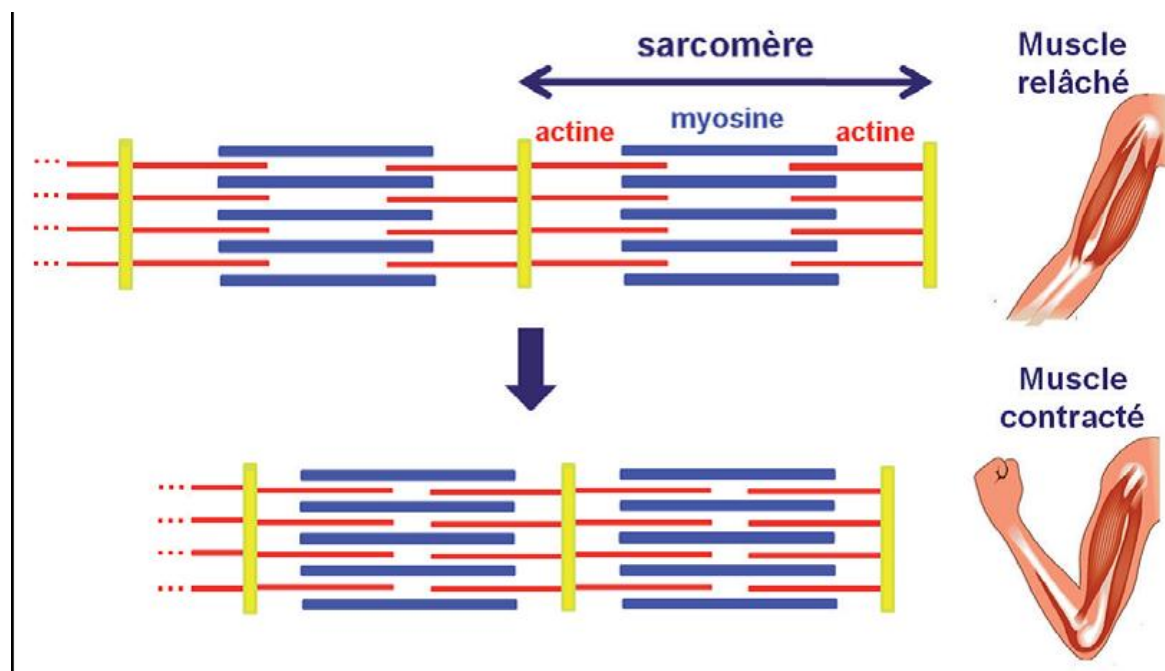
Le muscle unitaire a une activité myogénique alors que le muscle lisse multi unitaire a une petite activité spontanée et est activée par des influx provenant des nerfs moteurs spécifiques. Les 2 types de muscles lisses sont innervés par des fibres du système nerveux autonome.

III.5. Contraction du muscle squelettique

Comme le nerf, le muscle squelettique est un tissu excitable. En effet, la stimulation d'une fibre musculaire en un point, conduira à l'excitation de toute la cellule à partir de la plaque motrice. Le passage du potentiel d'action musculaire est suivi d'une contraction musculaire et du développement de la tension.

La dépolarisation de la membrane sarcoplasmique survient pendant que le potentiel d'action se propage le long des tubes T où il provoque l'ouverture des canaux calciques du réticulum sarcoplasmique. Il en résulte une libération du calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique et une augmentation du taux de Ca^{2+} dans le sarcoplasme. Cette augmentation de Ca^{2+} déclenche la contraction de la fibre musculaire. La relaxation musculaire survient quand le Ca^{2+} sarcoplasmique sera repompée dans le réticulum sarcoplasmique par une pompe calcique « Ca^{2+} ATPase».

La contraction musculaire s'effectue par des interactions entre l'actine et la myosine. Cela passe par un glissement des protéines de myosine et l'actine entre elles. Les molécules de myosine sont disposées de telle sorte que leurs fines queues soient regroupées pour former le point d'appui des filaments épais alors que la zone plus épaisse de la tête se projette vers l'extérieur pour former le pont d'union avec les filaments fins voisins. Chaque molécule d'actine est capable de lier une tête de myosine.



3.5.1 Rôle du Calcium

La fibre musculaire contient deux autres protéines appelées troponine et tropomyosine. Ces protéines forment un complexe avec l'actine qui l'empêche de se lier aux têtes des myosines. Quand le calcium est libéré du réticulum sarcoplasmique, le Ca^{2+} libre du sarcoplasme s'élève transitoirement au dessus de son faible niveau observé au repos. Le complexe troponine lie le Ca^{2+} libre

et en faisant cela, il change sa position sur la molécule d'actine de telle sorte que les têtes des myosines peuvent interagir avec l'actine.

III.5.2. Relation tension- longueur

Quand un muscle est à l'état naturel ou au repos, les filaments fins et épais se superposent complètement et le maximum de points d'union peut être formé.

Quand le muscle est étiré, le degré de superposition entre les filaments fins et les filaments épais est réduit, le nombre de ponts d'union diminue. Ceci conduit à la diminution de la capacité du muscle à générer la tension.

Quand le muscle est plus court que sa longueur de repos naturel, les filaments fins chevauchent déjà complètement avec les filaments épais. Les filaments de chaque extrémité du sarcomère se touchent au centre de la bande A et chacun contrarie le mouvement de l'autre. De ce fait la tension développée diminue.

Quand les filaments fins et les filaments épais se superposent complètement les bandes A atteignent les stries z et le développement de la tension n'est plus possible.

III.5.3. Rôle de la créatine phosphate

L'énergie nécessaire à la contraction musculaire provient de l'hydrolyse de l'ATP. Comme dans d'autres tissus, cet ATP est fourni par le métabolisme oxydatif des lipides et du glucose. Cependant, pendant le cycle contractile, il est important que le taux d'ATP soit maintenu constant. Or, le débit sanguin musculaire peut être intermittent pendant la contraction. En effet, un stock de phosphate à haut potentiel est nécessaire pour maintenir la concentration de l'ATP étant donné que celle disponible sera hydrolysée dans quelques secondes.

III.6. Fatigue musculaire

La fatigue musculaire s'observe lors de la contraction musculaire. Elle s'accompagne avec l'accumulation du lactate et la chute du pH musculaire. Pendant l'exercice intense, la quantité d'oxygène apporté aux muscles en activité peut être insuffisante. A ce moment, l'ATP est généré à partir du glucose par la voie glycolytique. C'est une voie anaérobie. Cette phase anaérobie est moins efficace pour régénérer de l'ATP. En plus, elle produit du lactate et d'ion hydrogène en quantité croissante. En conséquence, le pH musculaire va diminuer et l'effort musculaire s'affaiblit progressivement, c'est la fatigue.

A ce moment, c'est seulement la capacité de développer la tension qui est perturbée. Heureusement, les fibres musculaires n'ont pas une même susceptibilité à la fatigue. Les fibres musculaires à contraction rapide contiennent une grande quantité de glycogène, peu de myoglobines et de mitochondries. Elles ont une concentration élevée d'enzymes glycolytiques. En effet, elles sont bien adaptées à développer une tension musculaire en anaérobie. C'est quand leur stock de glycogènes sera épuisé que la concentration en lactate augmente et leur pH diminue que ces fibres deviennent donc fatiguer.

Au contraire, les fibres musculaires à contraction lente, ont beaucoup plus de mitochondries et contiennent de grandes quantités de myoglobine. Elles ont une densité capillaire plus importante. Elles sont adaptées pour de longues activités en aérobie. En conséquence, elles n'accumulent pas du lactate et ont une plus grande résistance à la fatigue.

III.11. Propriétés mécaniques du muscle squelettique

Dans les conditions normales un muscle squelettique se contracte seulement quand le nerf moteur destiné à ce muscle est activé. Le signal qui provoque la contraction du muscle squelettique trouve son origine dans le système nerveux central (SNC). La contraction qui en résulte est dite d'origine neurogénique. Les contractions qui surviennent de l'activité propre du muscle sont dites d'origine myogénique. Les nerfs moteurs destinés aux muscles squelettiques sont myélinisés. Lorsque celui-ci arrive dans le muscle, il se ramifie. Ces ramifications axoniques se ramifient à nouveau de telle sorte qu'un axone moteur se met en contact avec de nombreuses fibres musculaires. L'ensemble constitué par un axone moteur et les fibres musculaires qui lui sont associées est appelé « unité motrice ». Lors de l'activation d'un nerf moteur, toutes les fibres musculaires qu'il innerve, se contractent selon le principe de « tout ou rien ». La taille de l'unité motrice varie d'un muscle à l'autre, et selon le degré de contrôle nécessaire. Là où un contrôle précis n'est pas nécessaire, les unités motrices sont de grande taille. Elles peuvent contenir plus de 2000 fibres musculaires. Là où la précision est nécessaire, (Ex. : l'unité motrice du muscle oculomoteur), chaque unité peut contenir ici 6 à 10 fibres musculaires.

Quand un muscle se raccourcit, il exerce une force sur les tendons auxquels il est attaché.

L'importance de la force exercée dépend des facteurs suivants :

- Le degré d'activation (la proportion des fibres musculaires activées)
- La fréquence de stimulation,

- Le niveau de raccourcissement du muscle,
- La longueur initiale du muscle au repos,
- La surface de section du muscle.

Prenons un exemple une situation où le muscle serait en train d'être activée artificiellement par un choc électrique unique sur son nerf moteur, seule une petite proportion de fibres musculaires se contractera pour développer une tension. Si l'intensité du stimulus est augmentée, un plus grand nombre de fibres musculaires sera recruté et la tension totale développée augmentera proportionnellement. Quand toutes les unités motrices seront activées, la tension totale atteindra son maximum. Il s'agit là, d'un stimulus maximal. La réponse d'un stimulus unique est appelé une secousse musculaire. La tension développée est appelée « tension de secousse ».

Les muscles ne s'allongent pas lors de la relaxation, à moins qu'ils ne soient étirés. Cet étirement est effectué par les muscles squelettiques antagonistes.

La force développée par un muscle augmente lors de l'activation répétitive (*c'est-à-dire que quand une fibre musculaire est activée*). Le processus de contraction commence avec un potentiel d'action qui se propage sur toute sa longueur, suivie par la réponse contractile. Cette réponse consiste en une phase d'accélération pendant laquelle la tension dans le muscle augmente jusqu'à ce qu'elle soit égale à la charge à laquelle il est attachée. Ensuite la fibre se raccourcit,. Cette période est suivi par une autre période pendant laquelle la fibre se raccourcit de manière relativement constante ; puis la vitesse de raccourcissement chute progressivement. Cela correspond à la phase de décélération. Enfin le muscle se relâche et la tension qu'il exerce décroît jusqu'à 0. Le cycle complet de raccourcissement et relaxation dure quelques 10 msec alors que le potentiel d'action du muscle est terminé dans un délai de 2-3 msec. Ce qui veut dire que la réponse mécanique dure beaucoup plus longtemps que le signal qui lui a donné naissance.

Si le muscle est activé par une paire de stimuli rapprochés, le 2nd stimulus arrive avant que le muscle ne soit complètement relâché. La tension totale développée après le 2nd stimulus est plus importante. C'est la sommation. Le degré de sommation atteint son maximum avec des intervalles courts de stimulation et diminue avec l'augmentation de l'intervalle entre les stimuli.

Si plusieurs stimuli sont portés à un faible intervalle, la tension développée augmente progressivement. Si ces stimuli sont à faible fréquence la

tension oscille à la fréquence de la stimulation. Lorsque la fréquence de stimulation augmente, la tension développée oscille de moins en moins et se stabilise en plateau. Il s'agit d'une contraction tétanique.

Quand le muscle est activé, il doit transmettre la tension développée à la charge. Ainsi, la tension des tendons et du tissu conjonctif du muscle lui-même va être augmentée au niveau de la charge. Comme les tendons ont un certain degré d'élasticité, elles ont besoin d'être étirées jusqu'à ce que la tension qu'ils exercent sur la charge soit égale à celle du muscle. La transmission de la force à la charge est en conséquence réduite en efficacité à la fin de la stimulation.

Pendant un trait d'influx, le processus contractile est activé répétitivement et la tension dans les tendons a peu de temps pour décroître entre les contractions successives. La transmission de la tension à la charge est plus efficace et une tension plus importante est développée. Lorsque les stimuli sont rapidement répétés, le processus contractile sera amorcé car tout le calcium libéré pendant un stimulus n'aura pas été pompé dans le réticulum sarcoplasmique avant l'arrivée du prochain stimulus.

En l'absence de pathologie, le développement de la tension au cours d'un mouvement normal est régulier et progressif. Cela est dû au recrutement progressif de motoneurones par le SNC. En conséquence, les unités motrices contenues dans le muscle sont activées à des temps différents lors d'une activation asynchrone. Les unités motrices peuvent être activées par des stimulations de fréquence relativement faible. A ce moment, la maintien d'une tension assure la transmission efficace de la force à la charge. L'amplitude du muscle à maintenir une contraction régulière est de plus améliorée par la présence à la fois de fibres musculaires rapides et lentes dans un même muscle.

La force développée pour soulever une charge subit une influence de la vitesse de raccourcissement du muscle. La vitesse à laquelle le muscle se raccourcit dépend de la charge sur laquelle il agit. S'il n'y a pas de charges externes un muscle se raccourcit à sa vitesse max. Avec l'augmentation progressive de charges externes, la vitesse de raccourcissement diminue jusqu'à ce que la charge soit trop élevée. A ce moment on dit que ce muscle effectue une contraction isométrique. S'il se raccourcit à sa vitesse max, il effectue une contraction isotonique.

Le travail d'un muscle est déterminé par la distance sur laquelle il est capable de déplacer une charge donnée.

La puissance d'un muscle est la vitesse à laquelle elle effectue ce travail. Ainsi la puissance $P = \text{Force} \times V$

A partir de la courbe reliant la vitesse de raccourcissement à la puissance développée. Cette puissance passe par un maximum avant de décroître progressivement. Quand un muscle se raccourcit iso métriquement il ne travaille pas car la charge n'est pas déplacée sur une distance et aucune puissance n'est développée (*parce que la vitesse est nulle*). Lorsqu'il se contracte de façon isotonique aucun travail n'est effectué car le muscle n'agit pas contre une charge externe une fois de plus aucune puissance n'est développée. Entre les deux extrêmes, le muscle effectue un travail utile et développe une puissance. En général la puissance la plus élevée est développée quand le muscle se raccourcit à 1/3 de sa vitesse maximale.

III.12. Le muscle cardiaque

Le muscle cardiaque a un rythme intrinsèque c'est-à-dire un rythme myogénique qui est responsable du battement régulier. La fréquence à laquelle le cœur bat est déterminée par des cellules rythmogènes du nœud sino-atrial. Dans ces cellules le potentiel d'action est précédé par un potentiel rythmogène. La pente de ce potentiel fixe la fréquence des potentiels d'actions et ainsi 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 de la membrane aux Na^+ alors que la longue phase en plateau est maintenue par l'entrée du Ca^{2+} . Le potentiel d'action du muscle cardiaque varie en fonction de la localisation des cellules dans le cœur. Toutefois, il est toujours de longue durée. La réponse contractile du muscle cardiaque chevauche largement le potentiel d'action pendant la majeure partie de la réponse contractile. En effet, le muscle cardiaque ne peut pas être excité une nouvelle fois. Cela l'empêche de se tétaniser comme dans le muscle squelettique. La réponse du muscle cardiaque est déclenchée par une augmentation du Ca^{2+} en intra cellulaire. Le raccourcissement survient grâce à un mouvement relatif des filaments d'actine et de myosine par un mécanisme comparable à celui observé dans le muscle squelettique. La longue durée de la contraction est soutenue par une entrée du Ca^{2+} pendant la phase en plateau du potentiel d'action. La force de contraction du muscle cardiaque est déterminée par deux facteurs :

- La longueur initiale des fibres musculaires cardiaques

- L'effet inotrope selon lequel les fibres musculaires cardiaque peuvent augmenter la force développée pour une même longueur initiale en réponse à la noradrénaline circulante ou à la stimulation du nerf sympathique.

III.13. Activités du muscle lisse

L'innervation des muscles lisses est assurée par les fibres nerveuses du système nerveux autonome (SNA). Le muscle lisse maintient un niveau stable de tension appelé « tonus ». Le tonus développé par un muscle particulier peut être augmenté ou diminué par des hormones circulantes, par des facteurs locaux et par une activité des nerfs autonomes. Le muscle lisse est beaucoup élastique dans ses propriétés que les autres types de muscles, il peut ajuster sa longueur sur une gamme plus importante que le muscle squelettique et le muscle cardiaque.

Chapitre IV : PHYSIOLOGIE DU SYSTEME RESPIRATOIRE

IV.0.Objectifs : A la fin de ce chapitre chaque étudiant doit connaître :

- les lois de gaz appliquées à la respiration ;
- Le mécanisme de la respiration et les sites de résistance des voies respiratoires ;
- le travail respiratoire et les volumes pulmonaires ;
- la tension alvéolaire et l'élasticité pulmonaire ;
- le mécanisme de ventilation alvéolaire, débit sanguin ;
- les échanges gazeux à travers la membrane alvéolaire et transport des gaz dans le sang ;
- la régulation de la ventilation.

IV.1 Introduction

L'énergie nécessaire à l'homme pour maintenir un niveau normal d'activité est principalement dérivée de la dégradation oxydative des aliments notamment les carbohydrates et lipides.

Au cours de ce processus, l'oxygène est utilisé par les mitochondries pour produire de l'ATP, du CO_2 et de l'énergie. L'oxygène nécessaire est prélevé dans l'atmosphère. Le CO_2 est éliminé aussi dans l'atmosphère. Cette opération est faite par le poumon au cours de la respiration. Le point clé de cette respiration est le processus d'échange gazeux qui s'effectue entre l'air et le sang à travers la membrane alvéolo-capillaire.

En plus de ce rôle, le poumon assure le piégeage de particules fermées dans le sang (ex: caillot) et le métabolisme de plusieurs substances vaso-actives (ex : adrénaline).

IV.2. Lois physiques des gaz appliquées à la respiration

La connaissance des lois physiques des gaz permet de comprendre les facteurs déterminant leur captation et rejet par le poumon.

L'air que nous respirons est un mélange de gaz à savoir l'azote N_2 , O_2 , CO_2 et les particules de l'eau (H_2O)

N_2 : 78,2% ; O_2 : 20,9% ; CO_2 : 0,04% ; H_2O : 0,5%.

La loi de Dalton relative aux pressions partielles établit que la pression totale est la somme des pressions de chaque gaz qu'il exercerait s'il était présent tout seul dans le même volume.

$$P_t = P_{CO_2} + P_{CO_2} + P_{H_2O} + P_{N_2}$$

La loi Boyle établit que la pression exercée par un gaz est inversement proportionnel à son volume $P = 1/V$. La loi de Charles établit que le volume occupé par un gaz, est directement lié à la température absolue $V_G = T^0$. Ces deux lois se combinent avec la loi d'Avogadro pour donner la loi des gaz parfaits $PV = n R T$ où « n » représente le nombre de molécules de gaz dans les Conditions Normales de Température et de Pression, « R » la constante des gaz. Ainsi, la pression et le volume d'une masse donnée de gaz sont liés à la température absolue par la relation : $P_1 V_1 / T_1 = P_2 V_2 / T_2$. cela indique que le volume d'un gaz dépend à la fois de la température et la pression, car une masse de gaz donné occupe des volumes différents à 0^0 et à 37^0 , Il est essentiel de préciser dans quelles conditions standards on se situe. Il y a deux conditions standards :

- STPD (standard temperature and pressure dry) c'est-à-dire. les conditions dans lesquelles il n'y a pas de vapeur d'eau dans ces gaz et que la température est à 0^0 c
- BTPS (Body temperature and pressure saturated)

Il est nécessaire de préciser ces conditions pour déterminer le volume de ces gaz.

Comme les liquides, les gaz s'écoulent des régions de haute pression vers celles de basse pression. De plus comme la pression partielle d'un gaz est une mesure directe de sa concentration moléculaire, un gaz diffusera d'une région où la pression partielle est élevée vers celle où la pression partielle est basse même si la pression totale de la phase gazeuse est uniforme.

Le taux de diffusion dans ces conditions est inversement proportionnel au poids moléculaire du gaz c'est-à-dire que plus le poids moléculaire est grand, plus le taux de diffusion est lent ; c'est *la loi de GRAHAM*.

Cependant comme le poids moléculaire de l' O_2 , du CO_2 et de l' N_2 est respectivement 32 ; 44 ; 28 daltons, ces trois gaz diffusent à des taux très similaires dans la phase gazeuse.

- Solubilité des gaz

Pour atteindre les cellules qui l'utilisent, l'O₂ doit être dissout dans le film-liquidien qui tapisse les alvéoles. La quantité d'O₂ dissoute est proportionnelle à sa pression partielle dans la phase gazeuse ; c'est *la loi d'Henry*: $V = S P$ ou S est le coefficient de solubilité d'un gaz, V = volume de gaz dissout dans 1 litre de la phase liquide et P : pression partielle.

En effet, dans les conditions de BTSP où la T est à 37° , le coefficient de solubilité de l'O₂ est à 0,03ml/l mm Hg . La quantité d'O₂ dissous V_{O_2} dans 1l d'eau quand la pression partielle en O₂ ($P_{aO_2} = 100\text{mm Hg} = 13,33\text{kPa}$) est de 3ml selon la formule $V = 0,225 \times 13,33 = 3\text{ml}$.

Cette formule s'applique uniquement aux gaz dissous. Quand le gaz forme un complexe chimique, la quantité totale de gaz dans la phase liquide est la somme de la quantité liée chimiquement et en solution. La vitesse de diffusion de l'O₂ et du CO₂ à travers la membrane alvéolaire dépend de *la loi de Fick*.

Cette diffusion tient compte de la surface, de l'épaisseur, de la solubilité et du gradient de concentration du gaz à diffuser. L'influence de la solubilité sur le taux de diffusion est évidente pour le CO₂ dont sa solubilité est 20 fois plus élevée que celle de l'O₂ alors que son gradient de concentration est 10 fois inférieur à celui de l'O₂. Le CO₂ diffuse du sang vers les alvéoles 10 fois plus rapide que l'O₂ ne diffuse des alvéoles vers le sang.

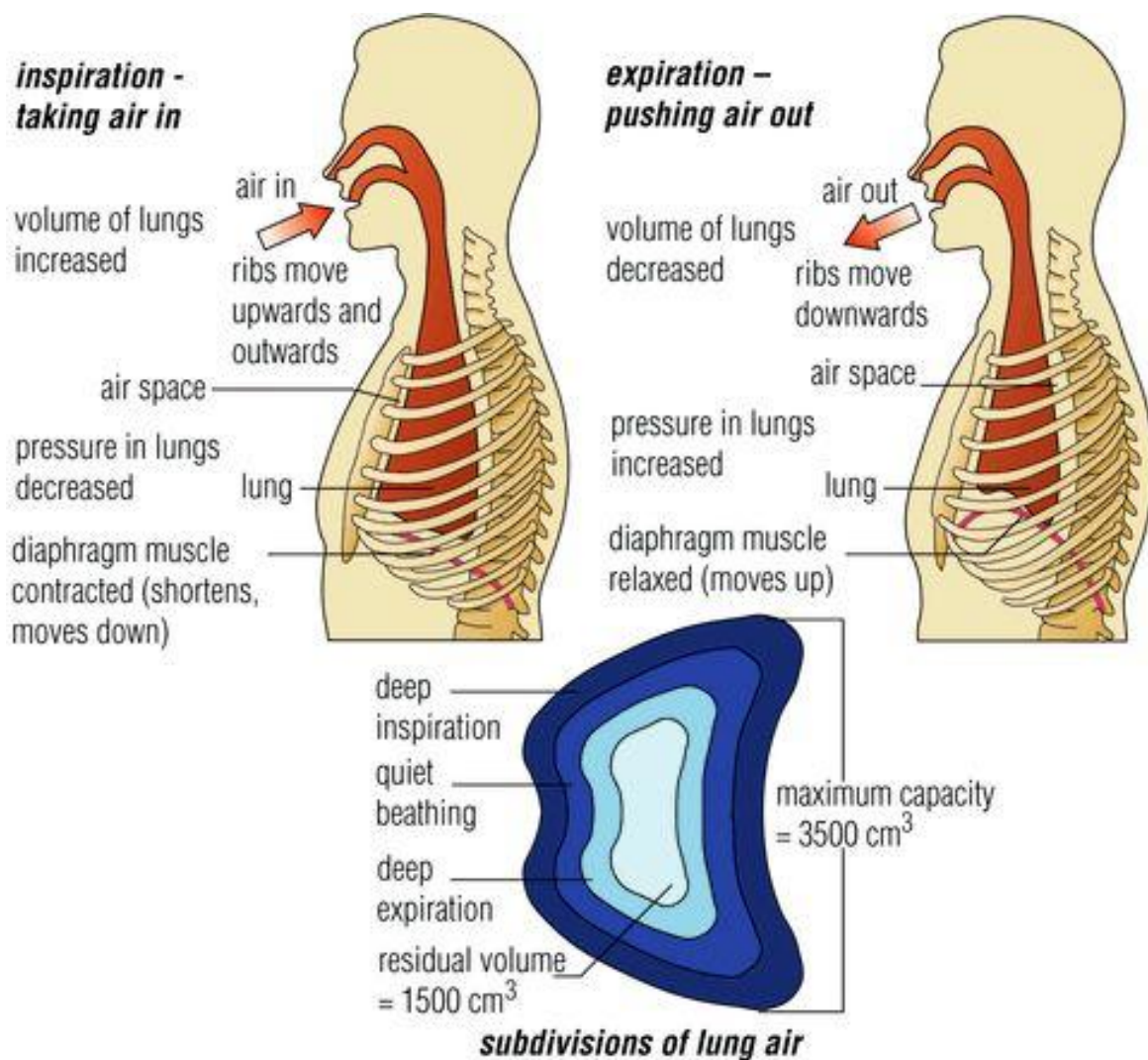
En effet la composition de l'air expiré est $N_2 = 74,5\%$; $O_2 = 15,8\%$; $CO_2 = 3,5\%$; $H_2O = 6,2\%$

IV.3. Mécanisme de la respiration

IV.3.1. Mécanisme respiratoire

La respiration est faite de deux mouvements répétitifs de façon régulière à un rythme constant dans les conditions normales. Il s'agit de l'inspiration et de l'expiration. La respiration associe à des variations de volume de la poitrine. Celle-ci s'élargit durant l'inspiration pour revenir à l'état normal au moment de respiration. Ce qui laisse l'entrée et sortie de l'air des poumons. C'est la : « ventilation ». L'action ventilatoire est sous le contrôle du système nerveux des muscles respiratoires. Ainsi l'inspiration est causée par la contraction du diaphragme et des muscles inter costaux externes. L'expiration est largement passive, elle est due à la force de rétraction élastique du poumon et de la cage thoracique.

La contraction du diaphragme est le moteur de l'inspiration au repos. C'est quand la demande en O_2 augmente que les autres muscles respiratoires sont recrutés. Ainsi, la cage thoracique est étirée vers le haut et vers l'extérieur suite à l'activité des muscles intercostaux externes et du diaphragme. Quand les besoins en O_2 augmentent ces muscles se contractent plus fortement pour une augmentation supplémentaire du volume thoracique. Durant l'exercice les muscles intercostaux internes se contractent pour assister à la diminution du volume thoracique. L'expiration cette fois ci devient active. En cas de besoin d'une expiration puissante, on assiste à une intervention des muscles abdominaux, qui en poussant sur le diaphragme, le fait monter dans la cage thoracique et réduit ainsi le volume thoracique.



IV.3.2. Variation des pressions et la respiration

Chez le sujet sain, les poumons sont déployés pour remplir la cage thoracique au moment de l'inspiration car la pression qui règne dans l'espace pleurale est inférieure à la pression exercée par l'air dans les alvéoles. Cette pression s'appelle « pression intra pleurale ». A la fin d'une expiration calme, cette pression est de l'ordre de 0,5 kPa (5cm d'eau) en dessous de la pression atmosphérique.

Par convention, les pressions inférieures à la pression atmosphérique sont appelées : « pressions négatives » et celles supérieures à celle-ci sont des pressions positives ». Ainsi à la fin d'une expiration normale la pression intra pleurale est de $-0,5$ KPa soit -5 cm d' H_2O .

De même que les liquides et les gaz, l'air se déplace d'une région de haute pression vers celle de basse pression. C'est ainsi que l'air pénètre dans le poumon lors de l'inspiration parce que la pression alvéolaire aussi appelée : « pression intra pulmonaire » est inférieure à la pression atmosphérique.

Cette variation de la pression intra thoracique résulte d'une variation des volumes intra thoraciques. Ainsi, à l'inspiration, la cage thoracique augmente de volume ce qui fait que la pression intra pleurale diminue pour permettre l'expansion du poumon. Par conséquent une chute de la pression intra alvéolaire se développe pour devenir inférieure à la pression atmosphérique. Cela permet donc l'écoulement de l'air vers les alvéoles. Au fur et à mesure que l'air entre, la pression alvéolaire augmente pour devenir enfin de compte égale à la pression atmosphérique, cela correspondra à la fin de l'inspiration. C'est à ce moment, la pression intra pleurale atteint sa valeur la plus négative.

Durant l'expiration, la pression intra pleurale augmente et la tension au niveau des fibres élastiques du parenchyme pulmonaire induit une diminution du volume pulmonaire. Cela provoque une augmentation de la pression alvéolaire qui pousse l'air à sortir du poumon.

Ensuite cette pression alvéolaire chute pour atteindre la pression atmosphérique et le cycle respiratoire recommence. La variation du volume du thorax en fonction de la pression intra pleurale est appelé « compliance » dont l'unité de mesure est en $l/cm H_2O = l/KPa$

IV.3.3. Compliance et résistances

La compliance mesure la facilité avec laquelle le volume thoracique peut être modifié durant la respiration normale. Les résistances non élastiques s'ajoutent de telle sorte qu'une plus grande variation de pression est nécessaire pour faire entrer de l'air dans le poumon. Ces résistances sont :

- Résistance des voies aériennes au mouvement de l'air
- Forces de friction induite par la viscosité des poumons et la cage thoracique
- L'inertie de l'air et du tissu

Dans tout cela, c'est la résistance des voies aériennes qui joue le rôle le plus important. La résistance des tissus ne présente que presque 1/5 du total, l'inertie du système respiratoires n'est important que lors des modifications secondaires et majeures du flux de l'air.

IV.3.4. Sites de résistance des voies aériennes

Les sites de résistance des voies aériennes se situent au niveau des voies aériennes supérieures (le nez, bouche,....) à environ 1/3 des résistances. En effet la respiration par la bouche diminue fortement ces résistances. Les 2/3 restants sont localisés au niveau de l'arbre trachée-bronchique, essentiellement au niveau des bronches de taille moyenne où le débit de l'air est relativement important et la surface de section des bronches est assez faible.

Plus loin dans l'arbre bronchique, la surface de section totale des bronchioles augmente au fur et à mesure des générations. La résistance diminue progressivement ce qui fait que la résistance des bronchioles terminales est très faible.

Travail respiratoire

Le travail fourni lors du remplissage des poumons comporte deux composantes :

- Le travail nécessaire pour vaincre la force de rétraction des poumons et de la cage thoracique
- Le travail nécessaire pour vaincre les résistances non élastiques.

Durant l'inspiration calme les variations de volume sont modestes et le travail effectué est faible. Quand la profondeur de la respiration est augmentée comme c'est le cas pendant l'exercice la courbe pression- volume a une grande surface et le coût énergétique de chaque cycle respiratoire augmente.

Si la résistance des voies aériennes est élevée ou si la compliance de la cage thoracique est diminuée une plus grande pression pleurale sera requise pour induire un changement donné de volume pulmonaire et plus d'énergie sera mobilisée pour réaliser le travail respiratoire.

IV.4. Volumes respiratoires

Les échanges gazeux pulmonaires se font dans un espace creux. Cet espace comprend différents volumes qui peuvent être mesurés à l'aide d'un spiromètre. Ainsi on distingue :

- La capacité pulmonaire totale qui est le volume pulmonaire atteint lorsque la poitrine est complètement étirée et les poumons sont totalement remplis d'air.
- Le volume résiduel (volume d'air restant dans les voies respiratoires à la fin d'une expiration maximale). Le volume rejeté à ce moment est appelé « capacité vitale ».

La quantité d'air inhalé et exhalé à chaque respiration est appelé « volume courant ». La différence de volume entre la fin d'une inspiration normale et la capacité vitale est appelé « volume de réserve inspiratoire ». Le volume d'air qui peut être exhalé de façon forcée après une expiration maximale est le « volume de réserve expiratoire ». Le volume d'air qui reste dans le poumon à la fin d'une expiration normale est la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). Le volume d'air qui entre dans les poumons lors d'une inspiration forcée : capacité inspiratoire.

Ces différents volumes sont dépendants de la taille, de l'âge, du sexe et de l'entraînement. Toutefois, le volume courant varie selon la demande en O_2 de l'organisme. En conséquence, les volumes courant et volume de réserve expiratoire sont également variables c'est-à-dire que plus le volume courant est grand, plus les réserves diminuent.

Par contre chez un individu donné la capacité vitale et le volume résiduel ne varient pas. A l'exception du volume résiduel et la capacité résiduelle fonctionnelle, les autres volumes sont mesurés par le spiromètre. Ces deux autres volumes sont plutôt mesurés par la méthode de dilution de l'Hélium.

IV.5. Tension superficielle des alvéoles et l'élasticité pulmonaire

Le gonflement et le dégonflement du poumon lors de la respiration entraîne la variation du volume pulmonaire. Cela se fait sous l'effet de :

- la tension exercée par les éléments élastiques du parenchyme qui est étiré au fur et à mesure que les poumons se gonflent ;
- La tension superficielle exercée au niveau de l'interface air – liquide dans les alvéoles qui s'oppose au gonflement. L'ampleur de cette tension superficielle dans l'alvéole est donnée par la loi de Laplace : $P=2T/R$ qui dit que la pression est égale au rapport de deux fois la tension superficielle sur le rayon.

P : la pression dans une sphère creuse

T : tension superficielle

R : rayon de la sphère

IV. 6. Surfactant alvéolaire- tension

Les alvéoles sont recouvertes de liquide contenant du surfactant pulmonaire. Ce surfactant est fait des protéines secrétées par des pneumocytes du type II. Il a pour effet de diminuer la tension superficielle du fluide recouvrant les espaces aériens du poumon ainsi que la pression nécessaire pour maintenir les alvéoles ouvertes. En diminuant la tension superficielle, le surfactant pulmonaire minimise la tendance de petites alvéoles à se fermer et tend à stabiliser la structure alvéolaire. De plus, la diminution de la tension superficielle a pour effet d'augmenter la compliance et de diminuer le travail respiratoire.

Enfin en diminuant la tension superficielle, le surfactant limite l'accumulation de fluide dans les alvéoles et joue donc un rôle important en maintenant au sec l'espace alvéolaire.

IV.7. Ventilation alvéolaire et l'espace mort

Schématiquement le système respiratoire comporte deux grandes parties : la première qui sert à conduire de l'air et la deuxième qui est constituée par la zone d'échange .

En effet tout l'air inspiré n'atteint pas les alvéoles, donc ne participe à l'échange gazeux. Le volume d'air qui se trouve dans les voies aériennes reliées à l'atmosphère et les surfaces alvéolaires ne participe pas à l'échange. C'est ce volume qui constitue l'« espace mort ».

On distingue :

- L'espace mort anatomique c'est-à-dire le volume d'air inhalé mais n'atteignant pas les alvéoles ;
- L'espace mort physiologique qui représente le volume d'air qui atteint les alvéoles mais qui ne participe pas à l'échange gazeux.

La ventilation alvéolaire est le volume d'air qui rentre dans les alvéoles par minute. Cette ventilation diminue de la base vers l'apex d'un poumon en position verticale. En effet, la base et l'apex du poumon ne sont pas situés au même endroit de la courbe pression- volume du poumon durant l'inspiration.

IV.8. débit sanguin et la ventilation alvéolaire.

Comme la ventilation alvéolaire, la perfusion diminue de bas en haut. Ainsi, le rapport ventilation alvéolaire et débit sanguin varie en fonction de la distance de bas en haut.

Pour le poumon dans son ensemble, la ventilation alvéolaire est + 4,2l/min c'est-à-dire. que le rapport ventilation alvéolaire et débit sanguin est de plus de 0,84. A la base ce rapport est de 0,6 ; à environ 2/3 de la hauteur du poumon, ce rapport est de 1 ; à l'apex ce rapport est de 3. Toutefois, ce rapport peut être modifié en trois situations :

1. Les alvéoles bien ventilées qui sont en contact avec des capillaires bien perfusés ; c'est les conditions optimales où le rapport ventilation alvéolaire et débit sanguin est de 1.
2. Les alvéoles faiblement ventilées sont en contact avec des capillaires bien perfusés ; ici le rapport ventilation alvéolaire et débit sanguin est inférieur à 1. Dans ce cas la pression partielle en O_2 et en CO_2 alvéolaire tendent à s'équilibrer avec celle régnant dans le sang. La qualité de cet équilibre dépendra de l'ampleur de la ventilation alvéolaire. Quand le rapport ventilation alvéolaires et débit sanguin est proche de 0, la pression partielle O_2 et CO_2 alvéolaire ont la même valeur que le sang veineux mêlé.
3. Les alvéoles bien ventilées qui sont en contact avec les capillaires mal perfusés. Le rapport ventilation alvéolaires et débit sanguin est supérieur à 1. Dans ce cas le sang qui sort du lit alvéolaire a une pression partielle en CO_2 faible mais le contenu en O_2 du sang varie peu car l'hémoglobine est complètement saturée.

IV.9. Echange gazeux à travers la membrane alvéolaire.

Pour oxygéner le sang, une molécule d'O₂ doit être dissoute dans la couche aqueuse qui tapisse l'épithélium alvéolaire. Après cette dissolution, elle peut alors diffuser à travers la fine membrane qui sépare l'espace alvéolaire du sang. Cette opération se fait par simple diffusion. La vitesse de diffusion est proportionnelle à celle de perfusion capillaire. Le rejet du CO₂ du sang vers l'espace alvéolaire se fait aussi par simple diffusion à travers la membrane alvéolaire et la couche aqueuse qui tapisse les alvéoles.

IV.10. Transport des gaz par le sang

IV.10.1. Transport de l'O₂

L'O₂ est transporté dans le sang sous 2 formes. La forme dissoute conformément à la loi d'Henry (*A température constante et à saturation, la quantité de gaz dissous dans un liquide est proportionnelle à la pression partielle qu'exerce ce gaz sur le liquide.*) et la forme combinée à l'hémoglobine pour former l'oxy-hémoglobine ($\text{Hb} + \text{O}_2 = \text{HbO}_2$). Toute cette forme d'hémoglobine prend une couleur rouge d'où la couleur du sang alors que l'hémoglobine réduite a une couleur violet.

Dans les conditions normales une molécule d'hémoglobine peut transporter 1,39ml d'O₂. Ainsi, la saturation du sang artériel en O₂ est le contenu en HbO₂ sur le contenu maximal en Hb multiplié par 100. La quantité d' HbO₂ formé dépend de la pression partielle en O₂.

Pour une pression partielle en O₂ inférieure à 60 mm Hg, la quantité d'O₂ transporté par l'hémoglobine augmente rapidement jusqu' à une pression partielle de 50 mm Hg ; pour une pression partielle en O₂ supérieure à 60 mm Hg, la courbe plate c'est-à-dire que la pression partielle en O₂ varie peu dans ces conditions. Si Pression P est comprise entre 100 et 60mm Hg, la quantité d'O₂ transportée ne diminue que modérément. Si la pression partielle en O₂ est inférieure à 50mmHg, toute diminution supplémentaire de la pression entraîne un déficit en O₂ au niveau tissulaire.

Il existe des facteurs influençant l'affinité de l'hémoglobine à l'O₂. Ces facteurs sont :

1. La température : la courbe standard de saturation de l'hémoglobine en O₂ est tracée à 37° C, l'affinité de l'hémoglobine augmente et si la

température diminue ; cette affinité de l'Hémoglobine diminue si la fièvre.

2. La concentration en CO_2 du sang capillaire : la courbe standard de saturation de l'hémoglobine en O_2 est obtenue pour une pression partielle en $\text{CO}_2 = 40 \text{ mmHg}$. Si la pression augmente, l'affinité de l'hémoglobine pour l' O_2 diminue ; si la pression partielle en CO_2 diminue, l'affinité de l'hémoglobine en O_2 augmente.
3. Le pH sanguin. La courbe standard est dessinée à un pH neutre de 7,4. Quand le milieu devient acide, c'est-à-dire que le pH est inférieur à 7,4, cette saturation diminue et si le milieu devient basique, l'affinité augmente.
4. Le 2,3 DPG (2,3 diphosphoglycérate), composé présent dans les globules rouges et réagissant avec l' HbO_2 pour former HbDP , glycérate et O_2 .
 $\text{HbO}_2 + 2,3\text{DPG} \rightleftharpoons \text{HbDP} + \text{glycérate} + \text{O}_2$

Ainsi l'augmentation de la concentration du 2,3 DPG va entraîner la diminution de l'affinité de l'Hb à l' O_2 et inversement. En définitif au repos une saturation physiologique de l'hémoglobine et de l'oxygène est nécessaire. Toute majoration de l'affinité rend les tissus hypoxiques. Par contre toute diminution de l'affinité de l'hémoglobine à l' O_2 ne modifie pas la saturation. Elle est plutôt bénéfique car cet O_2 libéré sera capté par la cellule pour son métabolisme.

IV.10.2 Transport du CO_2

Comme le O_2 , le CO_2 est aussi transporté sous 2 formes : la forme dissoute et la forme combinée. Sous la forme dissoute le CO_2 est 24 fois plus concentré que l' O_2 . Sous la forme combinée, le CO_2 est transporté sous forme de bicarbonate.



L'ion H^+ libéré par la dissociation de l'acide carboxylique (H_2CO_3) va être fixé facilement par l'hémoglobine tandis que l'ion bicarbonate va passer de l'hémoglobine en franchissant la membrane globulaire vers le plasma.

Pour garder la neutralité électrique des ions, l'ion chlore va faire le mouvement inverse et entrer dans les globules rouges c'est « l'effet Hamburger ». Le bicarbonate est la forme essentielle de transport du CO_2 . Dans le globule rouge, la réaction produisant du bicarbonate (HCO_3^-) est 100 fois plus rapide que dans le plasma. Ainsi les globules rouges sont le principal lieu de synthèse du

bicarbonate sous l'effet du catalyseur, appelé anhydrase carbonique. Les ions H^+ formés seront fixés en grande partie sur l'hémoglobine réduite.

IV.11.Relation CO_2 capillaire et CO_2 pulmonaire ($C\ CO_2$ - $P\ CO_2$).

La relation entre le CO_2 dissout et la pression partielle en CO_2 du sang artériel est le type linéaire. Entre le CO_2 total et le P_{CO_2} la relation est de type curviligne. Toutefois, si on considère la zone physiologique c'est-à-dire la zone normale comprise entre le point artériel et le point veineux, cette relation devient de type linéaire. Quelques éléments influencent cette relation notamment l'hypoxie qui fait que l'Hémoglobine fixe davantage du CO_2 c'est aussi une augmentation de la PaO_2 .

IV.12. CO_2 et équilibre acide- basique

Le poumon joue un rôle essentiel dans l'élimination du CO_2 et dans l'équilibre acide- basique. Or, le CO_2 s'hydrate constamment et forme l' H_2CO_3 qui se dissocie en bicarbonate (HCO_3^-) et en hydrogène (H^+). Ainsi une diminution de la concentration du CO_2 par une élimination pulmonaire s'accompagne par une diminution de la concentration de l'ion H^+ autrement dit une élévation du pH.

Quand le pH diminue, l'organisme produit plus de CO_2 par hyperventilation pour tamponner de H^+ .

IV.11. Régulation de la ventilation

La respiration est soumise à une régulation du SNC par ce qui est de la respiration automatique. Elle est commandée par la région médulo- pontique. Elle est aussi soumise à la régulation du cortex cérébral pour ce qui est de la respiration volontaire. Les muscles respiratoires sont éternés par les nerfs des racines cervicales de C_4 à C_7 et des racines dorsales de T_1 à T_{10} . Cette régulation a pour objet d'ajuster la ventilation de manière à maintenir la $P_a\ O_2$ et P_aCO_2 et pH sanguin à des valeurs physiologique. La $PaCO_2$ et le pH sont étroitement liés. Différents types de récepteurs au niveau des voies différentes du SNC : des chémorécepteurs, des mécanorécepteurs et d'autres récepteurs jouent un rôle fondamental dans la régulation de la ventilation.

1. Les chémorécepteurs :

- Périphériques

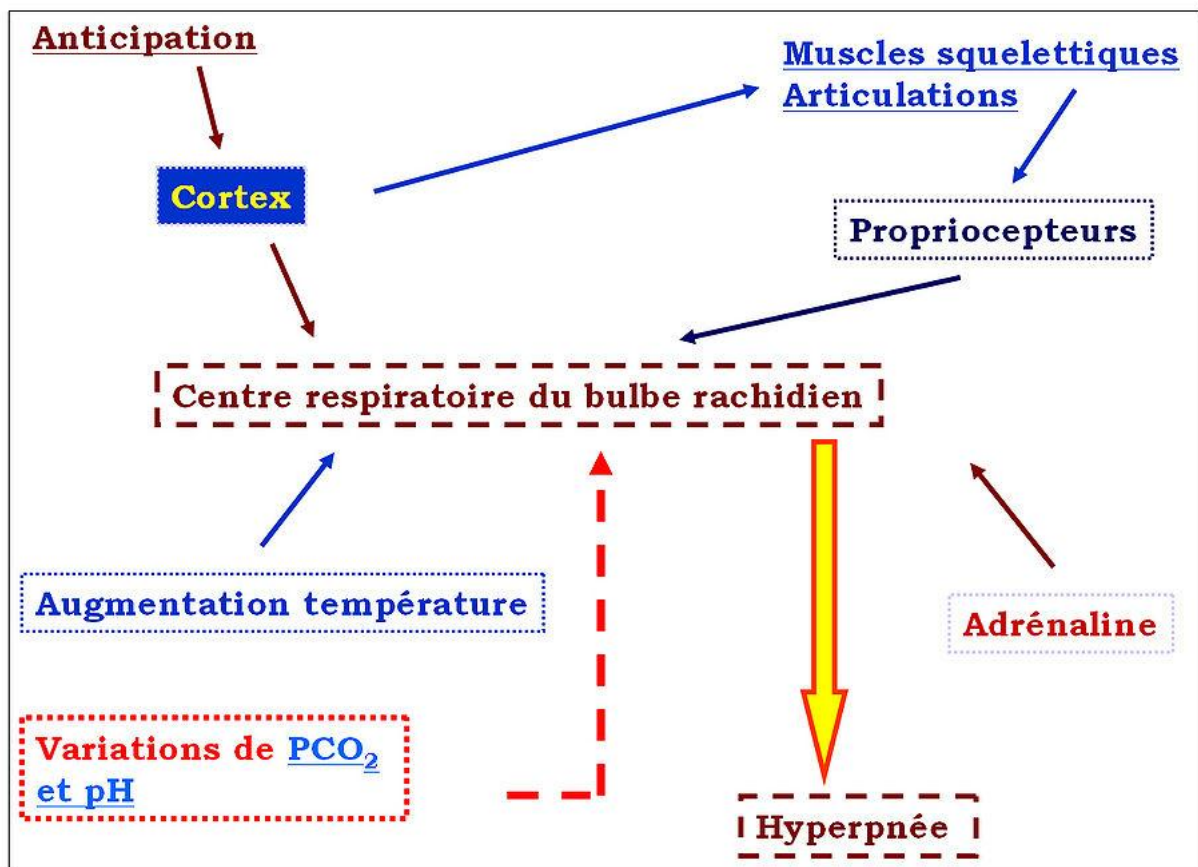
Ils sont au niveau des corpuscules aortiques et carotidiens. Ces corpuscules sont sensibles à la variation de PaO_2 . Ainsi une chute de PaO_2 en dessous de 100 mm

Hg augmente les impulsions qui partent de ces récepteurs. Toutefois, la fréquence de ces impulsions ne peut pas aller au-delà d'une P_{aO_2} inférieure à 30 mmHg. Par ailleurs, l'augmentation de la réponse respiratoire à une chute de P_{aO_2} est potentialisée par une élévation P_aCO_2 et par une concentration de l'ion H^+ . La réponse à la P_aCO_2 sera linéaire en dessous de 40 mm Hg et pour un pH compris entre 7,7 et 7,2.

- Centraux

Une augmentation du CO_2 et conséquemment une chute du pH du liquide céphalo-rachidien (LCR) stimule les Chémorécepteurs centraux du bulbe rachidien antérieur. Ce stimulus renforce l'activité respiratoire afin d'abaisser la P_aCO_2 sanguine et par là celle du LCR.

EN effet, une rétention chronique du CO_2 rend insensible aux variations de P_aCO_2 de telle manière que la P_{aO_2} devient le seul moteur de la respiration. Dans ce cas si la P_{aO_2} est élevée par la respiration de l' O_2 pur, la commande respiratoire peut être abolie avec pour conséquence le coma et la mort.



2. Les mécanorécepteurs

Les mécanorécepteurs se rencontrent dans les voies aériennes supérieures et inférieures. Dans le poumon, Les principaux récepteurs sont : les tenso-récepteurs pulmonaires qui participent au réflexe de Hering- Brewer. En effet, lors de l'inspiration, ces tenso-récepteurs sont stimulés et engendrent un influx nerveux transmis au SNC par de grosses fibres myélinisées du nerf vague.

En conséquence, il y a une augmentation de la durée de chaque cycle respiratoire, une diminution de la fréquence respiratoire, une broncho-constriction, une tachycardie et une vasoconstriction.

Le contrôle de la respiration automatique par le SNC est sous l'influence des centres respiratoires situés au niveau du pont et de la moelle. Ces centres bulbaires régulent la profondeur de l'inspiration, le point de rupture de la fin de l'inspiration ; le centre médullaire contrôle l'activité rythmique respiratoire et joue également un rôle dans le réflexe de Hering- Brewer en inhibant l'inspiration lorsque le poumon est complètement tendu. Des afférents de ce centre médullaire sont :

- Les proprio- récepteurs qui coordonnent l'activité musculaire du muscle respiratoire.
- La température corporelle qui augmente la FR pendant la fièvre
- Les baro récepteurs envoient des afférents au centre médullaire respiratoire et centre cardio- inhibiteur médullaire. En effet, l'activité respiratoire a une influence sur pression sanguine et la fréquence cardiaque en restant faible.

3. Centres nerveux supérieurs

Ils sont constitués par le cortex, l'hypothalamus et le système limbique. Ils ont aussi une activité sur la respiration durant les émotions (anxiété, peur, douleur) ou lors des réflexes d'éternuement ou de bâillement. Ces centres sont loin d'être automatique. Ainsi, on pourra modifier le rythme respiratoire pendant un temps limité.

Ex : une apnée volontaire peut être faite jusqu'au point de rupture et celui-ci est atteint quand il y a une augmentation de PCO_2 et une diminution de P_{aO_2} de tel sorte qu'il outrepassse l'inhibition volontaire.

Annexe : Cours de physiologie, Bac I : Fiche signalétique

Processus	Paramètres	Description
Elaboration	Thème	Physiologie humaine
	Objectif général	Comprendre le fonctionnement normal du corps humain
	Prérequis	Biologie, physique, chimie et anatomie
	Objectifs spécifiques	1 Connaître la structure et le fonctionnement de la membrane cellulaire. 2 Connaître l'organisation anatomique et le processus physiologique de la naissance et la transmission de l'influx nerveux 3 Connaître l'anatomie et l'histologie des différents types de muscle, le processus de développement de la force musculaire 4 connaître l'anatomie générale de l'appareil respiratoire, le mécanisme de la respiration et celui des échanges gazeux 5 Connaître l'anatomie et histologie générales du cœur et des vaisseaux et le mécanisme circulatoire. 6 comprendre le processus de production énergétique nécessaire aux fonctionnements des organes
	Conditions générales	Auditoire aérée, éclairée et sonorisée, un vidéoprojecteur télécommandable, un ordinateur portable, un laboratoire de physiologie équipé, temps matériel (60 h pour la théorie et 30h pour les travaux pratiques).
	Bref contenu du cours	Structure et le fonctionnement de la membrane cellulaire. Physiologie du nerf Physiologie du muscle Physiologie de la respiration Physiologie des glandes endocriniennes Bioénergétique
	Références bibliographiques	-Physiologie humaine, édition Pradel, Wolters Kluwer France, 2009. Ouvrage produit sous la coordination d'Hervé Guénard et autres -Physiologie humaine : tout le cours en fiches, paru mai 2016. Marie-Hélène Canu, Vincent Bérézowski, Patrick Duriez, Cécile Langlet, Pascal Mariot et al -Physiologie humaine paru juin 2016, édition Elsevier Masson, auteurs : Bernard Lacour, Jean Paul Belon.
	Informations	Eléments de liaison entre la physiologie et la physiopathologie
Intervention	Activités	Questions-réponses, travaux de groupe
	Déroulement	Les cours seront dispensés sur un rythme soutenu jusqu'à la fin de tout le volume horaire.
	Productions	Etudiants capables de décrire le fonctionnement normal du

		corps humain
	Motivation	Intérêt de connaître le fonctionnement normal du corps humain avant de passer aux pathologies
	Interactions	Apport des recherches bibliographiques faites par les étudiants
Appropriation	Evaluation	Une ou deux sessions d'examen écrit par an

Enseignant actuel :Dr François Ndikumwenayo, Dr Amani.

Référence

1.Physiologie humaine. Rédigée sous la coordination de Hervé Guénard. ISBN : 978-2-913996-76-2. Editions Pradel 2009.