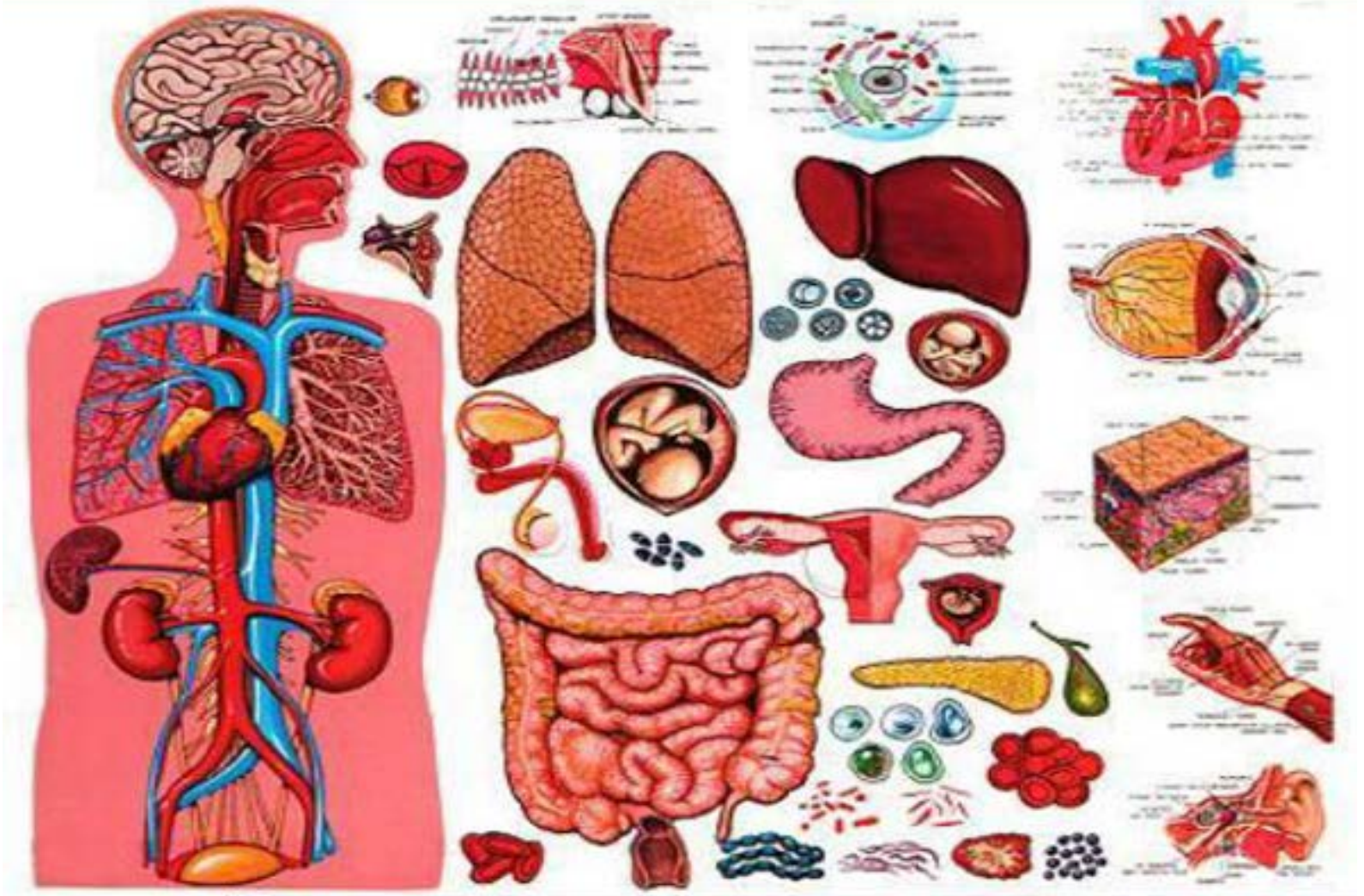


Physiologie humaine



Physiologie humaine

www.mana3ati.info

Table des matières

Avant-propos IX
Abréviations XI

Partie I
Physiologie nerveuse 1

Chapitre 1
Tissu nerveux 3
- Rappels des éléments essentiels composant le tissu nerveux 4
- Neurophysiologie 10
- Liste des compléments en ligne 31

Chapitre 2
Physiologie sensitive 33
- Généralités sur les messages sensitifs 35
  - Recueil des informations sensitives 35
  - Transduction du stimulus 36
  - Codage des propriétés du stimulus 36
- Sensibilité somatique, ou somesthésie 38
  - Sensibilité tactile, ou sensibilité mécanique superficielle 38
  - Sensibilité thermique et algique 44
  - Sensibilité proprioceptive 51
- Sensibilité sensorielle 53
  - Vision 53
  - Audition et équilibre 70
  - Gustation et olfaction 83
  - Liste des compléments en ligne 90

Chapitre 3
Physiologie motrice 91
- Muscles striés squelettiques 92
  - Anatomie du muscle squelettique 92
  - Contraction musculaire 97
  - Propriétés des muscles squelettiques 100
- Motricité 108
  - Éléments impliqués dans la motricité 108
  - Étude de la motricité somatique 117

Chapitre 4
Système nerveux végétatif 131
- Composantes sensitives du système nerveux végétatif 133
- Division efférente sympathique 133
- Division efférente parasympathique 135
- Système nerveux entérique 136
- Contrôle central des fonctions végétatives 136
- Neurotransmission dans le système nerveux végétatif 137
- Effets du système nerveux végétatif sur les différents organes cibles et les grandes fonctions 138
- Liste des compléments en ligne 144

Chapitre 5
Fonctions cérébrales complexes 145
- Sommeil et veille 146
- Mémoire 156

Partie II
Physiologie générale 161

Chapitre 6
Physiologie du système urinaire 163
- Anatomie du rein et de l'appareil urinaire 165
- Le néphron, unité fonctionnelle du rein 168
- Filtration glomérulaire 174
- Physiologie du tubule rénal 179
- Évaluation des fonctions du néphron 191
- Liste des compléments en ligne 194

Chapitre 7
Physiologie du système respiratoire 195
Description anatomique des poumons 196
Système respiratoire 197
Circulation du sang dans les poumons 203
Ventilation 205
Échanges et transport des gaz 212
Régulation de la respiration 220
Liste des compléments en ligne 224

Chapitre 8
Physiologie du système digestif 225
Cavité orale 227
Pharynx, œsophage 228
Estomac 229
Pancréas exocrine 236
Foie, sécrétion biliaire 242
Intestin grêle 246
Gros intestin 254
Liste des compléments en ligne 257

Chapitre 9
Physiologie du système cardiaque 259
Anatomie du cœur 260
Physiologie de la pompe cardiaque 269
Système endocrinien cardiaque 283
Liste des compléments en ligne 288

Chapitre 10
Physiologie du système vasculaire 289
Paroi des vaisseaux 290
Réseau vasculaire 300
Hémodynamique 303
Liste des compléments en ligne 318

Partie III
Endocrinologie 319

Chapitre 11
Notions générales d'endocrinologie 321
Hormones 322
Récepteurs hormonaux 326
Mécanismes d'action des hormones 328

Chapitre 12
Axe hypothalamo-hypophysaire 333
Hypothalamus et hypophyse 335
Anatomie, histologie 335
Physiologie 338
Hormones posthypophysaires 343
Structure 343
Biosynthèse et sécrétion 343
Hormone antidiurétique 343
Ocytocine 345
Hormone de croissance 347
Structure, synthèse et sécrétion de la GH 347
Structure, synthèse et sécrétion de l'IGF-1 348
Régulation de la synthèse et de la sécrétion de GH et d'IGF-1 349
Effets biologiques 349
Mécanismes d'action de la GH et de l'IGF-1 350
Explorations fonctionnelles 351
Prolactine 353
Structure 353
Synthèse et sécrétion 353
Régulation de la synthèse et de la sécrétion 353
Actions physiologiques 354
Mécanismes d'action 355
Exploration fonctionnelle 355

Chapitre 13
Glande thyroïde 359
Anatomie 360
Histologie 360
Physiologie des hormones thyroïdiennes 362
Explorations fonctionnelles 369

Chapitre 14
Glandes surrénales 375
Anatomie et histologie des glandes surrénales 377
Anatomie 377
Histologie 378
Médullosurrénale 380
Mise en évidence du rôle de la médullosurrénale 380
Hormones de la médullosurrénale 380
Mécanisme d'action cellulaire 383
Effets physiologiques des catécholamines 383
Mise en jeu de la médullosurrénale 384
Corticosurrénale 386
Généralités sur les hormones de la corticosurrénale 386
Glucocorticoïdes 388
Minéralocorticoïdes 395
Stéroïdes sexuels 398

Chapitre 15
Testicules, ovaires 405
Testicules 407
Anatomie 407
Fonction exocrine : la spermatogenèse 409

Fonction endocrine 411
Ovaires 417
Organisation générale des ovaires 417
Fonction exocrine : l'ovogenèse 418
Fonction endocrine 420
Liste des compléments en ligne 430

Chapitre 16
Pancréas endocrine 431
Anatomie et histologie 432
Physiologie 432
Explorations fonctionnelles 438

Chapitre 17
Hormones calciotropes et homéostasie phosphocalcique 443
Mouvements du calcium et des phosphates dans l'intestin, le rein et l'os 446
Absorption intestinale du calcium et des phosphates 446
Élimination urinaire du calcium et des phosphates 448
Mouvements du calcium et des phosphates dans l'os 451
Hormone parathyroïdienne 460
Origine : les glandes parathyroïdes 460
Physiologie 460
Calcitonine 466
Origine : la glande thyroïde 466
Physiologie 466
Pathologie 467
Vitamines D, calcidiol et calcitriol 468
Sources et besoins en dérivés vitaminiques D 468
Biosynthèse du calcitriol 469
Régulation de la biosynthèse 470
Transport plasmatique de la vitamine D et de ses dérivés 470
Actions physiologiques du calcitriol 471
Mécanismes d'action cellulaire 473
Liste des compléments en ligne 476

Corrigé des entraînements 477

Index 485

Abréviations

Aa Acides aminés
AA Acide arachidonique
ABP *Androgen Binding Protein*
ACFA Arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire
ACTH *Adrenocorticotropic Hormone*, hormone corticotrope
ADH *Antidiuretic Hormone*, hormone antidiurétique, ou vasopressine
ADP Adénosine diphosphate
AINS Anti-inflammatoire non stéroïdien
AJG Appareil juxtaglomérulaire
AMH Hormone antimüllérienne
AMP Adénosine monophosphate
AMPA α-amino-hydroxy-isoxazolepropionate
AMPc Adénosine 3',5'-monophosphate cyclique
ANP *Atrial Natriuretic Peptide*
APUD *Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*
AQ Aquaporine
ATP Adénosine triphosphate
AVP Arginine-vasopressine
BNP *Brain Natriuretic Peptide*
BP *Binding Protein*
CBG *Corticosteroid Binding Globulin*
CFTR *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*
CGRP *Calcitonin Gene-Related Peptide*
CICR *Calcium-Induced Calcium Release*
CK Créatine kinase
CODEX *Cognitive Disorders Examination*
COMT Catéchol-O-méthyl transférase
COX Cyclo-oxygénase
CRH *Corticotropin-Releasing Hormone*, corticolibérine
CV Capacité vitale
DAG Diacylglycérol
DBG *Vitamin D Binding Globuline*
DFG Débit de filtration glomérulaire
DHP Dihydropyridine
DIT Diiodotyrosines
DMD Dystrophie musculaire de Duchenne
ECP *Eosinophil Cationic Protein*
EDHF *Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor*
EEG Électroencéphalogramme
EFR Exploration fonctionnelle respiratoire
EMG Électromyogramme
EOG Électro-oculogramme
Σ Système nerveux sympathique
ET Endothéline
FGF23 *Fibroblast Growth Factor 23* (phosphatonine)
GABA Acide γ-aminobutyrique
GH *Growth Hormone*, hormone de croissance
GHRH *Growth Hormone-Releasing Hormone*, somatolibérine
G_i Protéine G inhibitrice
GIP *Gastric Inhibitory Polypeptide*
GLP *Glucagon-Like Peptide*
GLUT *Glucose Transporter*
GMPc Guanosine monophosphate cyclique
GnRH *Gonadotropin-Releasing Hormone*, gonadolibérine
GRD Groupe respiratoire dorsal
GRE *Glucocorticoid Response Element*
GRPP *Glycentine-Related Pancreatic Peptide*
GRV Groupe respiratoire ventral
G_s Protéine G stimulatrice
Hb Hémoglobine
HLA *Human Leucocyte Antigens*
HRE *Hormone Responsive Elements*
HSP *Heat Shock Protein*
HTA Hypertension artérielle
IGF1 *Insuline-like Growth Factor 1*
IP3 Inositol-1,4,5-triphosphate
IRA Insuffisance rénale aiguë
IRC Insuffisance rénale chronique
IRS *Insuline Receptor Substrate*
IRM Imagerie par résonance magnétique
JAK *Janus Kinase*
LC Locus cœruleus
LCS Liquide cérébrospinal
LDL *Low-Density Lipoprotein*
LDT Noyau latérodorsal du tegmentum
LH Hormone lutéinisante
LH-RH *Luteinizing Hormone Releasing Hormone*
LPH Lipotropine
MAO Monoamine oxydase
MAP *Mitogen-Activated Protein*
MAPA Mesure ambulatoire de la pression artérielle
MCR *Metabolic Clearance Rate*
M-CSF *Macrophage Colony-Stimulating Factor*
MIT Monoiodotyrosines
MLCK *Myosin Light Chain Kinase*

MMSE *Mini Mental State Examination*
MPTP Méthylphényltétrahydropyridine
NADPH Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NHERF1 *Na^+/H^+ Exchanger Regulatory Factor 1*
NMDA N-méthyl-D-aspartate
NOS NO synthase
NPT2 *Na^+/Phosphate (Pi) Cotransporter*
NTM Noyau tubéro-mamillaire
OBP *Odorant Binding Proteins*
OCIF *Osteoclaste Inhibiting Factor*
OMA Otite moyenne aiguë
OPG Ostéoprotégérine
PA Potentiel d'action
PACAP *Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide*
PAD Pression artérielle diastolique
PAH Acide para-aminohippurique
PAS Pression artérielle systolique
pΣ Système nerveux parasympathique
Pg Prostaglandines
PGO Ponto-géniculo-occipital
Pi Phosphate inorganique
PIF *Prolactine Inhibitory Factor*
PIP2 Phosphatidyl-inositol-biphosphate
PKA Protéine kinase A
PKC Protéine kinase C
PKG Protéine kinase G
PLA2 Phospholipase A2
PLC Phospholipase C
PLT Potentiation à long terme
PNF Pression nette de filtration
POMC Pro-opiomélanocortine
POVL Noyau préoptique ventrolatéral
PPSE Potentiel postsynaptique excitateur
PPSI Potentiel postsynaptique inhibiteur
PPT Noyau pédonculopontin tegmental
PRA Période réfractaire absolue
PRE Période réfractaire effective
PRL Prolactine
PRR Période réfractaire relative
PTH Hormone parathyroïdienne, ou parathormone
Puf Pression nette d'ultrafiltration
RANK *Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B*
REM *Rapid Eye Movement*
RGO Reflux gastro-œsophagien
rNK1 *Neurokinin 1 Receptors*
ROC *Receptor-Operated Channels*
RXR *Retinoid X Receptor*
RyR Récepteur de la ryanodine
SBP *Sex Binding Protein*
SEP Sclérose en plaques
SERCA *Sarcoplasmic Endoplasmic Ca-ATPase*
SGF *Seminiferous Growth Factor*
SGLUT *Sodium-Glucose Transporter*
SH2 *Src Homology domain 2*
SH3 *Src Homology domain 3*
SIO Sphincter inférieur de l'œsophage
SLA Sclérose latérale amyotrophique
SNAP *Soluble N-ethylmaleimide-sensitif factor Attachment Protein*
SNARE *Soluble N-ethylmaleimide-sensitif factor Attachment protein REceptor*
SNC Système nerveux central
SNP Système nerveux périphérique
SP Sommeil paradoxal
SS Somatostatine
SSBG *Sex Steroid Binding Globulin*
STAT *Signal Transducers and Activators of Transcription*
STOC *Store-Operated Channels*
TAP *Trypsinogen Activation Peptide*
TBG *Testosterone Binding Globulin*
TBPA *Thyroxine Binding Prealbumin,* transthyrétine
TEA Tétraéthylammonium
TEP Tomoscintigraphie par émission de positons
TGB *Thyroxine Binding Globulin*
TGFβ *Transforming Growth Factor*
TNF *Tumor Necrosis Factor*
TOC Troubles obsessionnels compulsifs
TPO Tyrosine peroxydase
TRH *Thyrotropin-Releasing Hormone,* thyrolibérine
TRPV5 *Transient Receptor Potential cation channel, subfamily V, member 5*
TSH *Thyroid Stimulating Hormone*, thyréostimuline
TTX Tétrodotoxine
UGD Ulcère gastroduodénal
VA Noyau ventral antérieur du thalamus
VDR *Vitamin D Receptor*
VDRE *Vitamin D Response Element*
VEMS Volume expiratoire maximum seconde
VES Volume d'éjection systolique
VIP *Vasoactive Intestinal Peptide*
VLDL *Very Low-Density Lipoprotein*
VOC *Voltage-Operated Channels*
VPL Noyau ventro-postéro-latéral du thalamus
VPM Noyau ventro-postéro-médian du thalamus
WDR *Wide Dynamic Range Neurons*
ZO *Zonula Occludens protein*

Partie

Physiologie nerveuse

PLAN DE LA PARTIE

Chapitre 1. Tissu nerveux 3
Chapitre 2. Physiologie sensitive 33
Chapitre 3. Physiologie motrice 91
Chapitre 4. Système nerveux végétatif 131
Chapitre 5. Fonctions cérébrales complexes 145

Chapitre 1

Tissu nerveux

PLAN DU CHAPITRE

Rappels des éléments essentiels composant le tissu nerveux 4

Description des neurones 4

Structure du système nerveux 6

Système nerveux central 6
Système nerveux périphérique 7

Neurophysiologie 10

Potentiels de membrane d'un neurone 10

Mesure et définition du potentiel de membrane 10
Potentiel de repos de la membrane 11
Modifications du potentiel de membrane 12
Potentiels gradués 12
Potentiels d'action 13
Pathologie 19

Synapse et transmission synaptique 21

Définition d'une synapse chimique 21
Les deux types de synapses 21
Fonctionnement de la synapse chimique 21
Neurotransmetteurs 27
Récepteurs 27

Objectifs

- L'objectif de la première section de ce chapitre est de vous rappeler les éléments essentiels que vous devez connaître pour pouvoir comprendre le cours de neurophysiologie : à savoir la structure des neurones et leur nomenclature, la façon dont sont structurés le système nerveux central et le système nerveux périphérique.
- La seconde section de ce chapitre doit vous permettre d'approfondir vos connaissances sur les différents potentiels de membrane (potentiel de repos, potentiel gradué, potentiel d'action), le fonctionnement des canaux potentiel-dépendants au cours du potentiel d'action, les périodes réfractaires, la propagation des influx nerveux dans les fibres nerveuses, la synapse chimique et la transmission synaptique, ainsi que le fonctionnement des grands groupes de récepteurs.

Rappels des éléments essentiels composant le tissu nerveux

Le tissu nerveux comporte deux sortes de cellules :

- les cellules nerveuses, ou neurones, qui sont les unités structurelles et fonctionnelles du système nerveux ;
- les cellules gliales, ou cellules de la névroglie, qui assurent un soutien mécanique et métabolique ainsi qu'une protection des neurones.

Description des neurones

Ce sont des cellules de forme et de taille variables. La plupart des neurones se composent d'un corps cellulaire, ou soma, et de deux sortes de prolongements différents, des dendrites et un axone qui présente une arborisation terminale (figure 1.1).

Le corps cellulaire renferme un noyau volumineux. Ce noyau est entouré d'un cytoplasme qui contient les organites cellulaires classiques (lysosomes, mitochondries, appareil de Golgi), deux sortes d'inclusions chromophiles, d'une part des amas de granules de lipofuchsine et d'autre part les corps de Nissl, constitués par un arrangement particulier et régulier de réticulum endoplasmique rugueux, qui sont le siège d'une synthèse protéique intense, et un important cytosquelette composé de nombreux neurofilaments et neurotubules (figure 1.2).

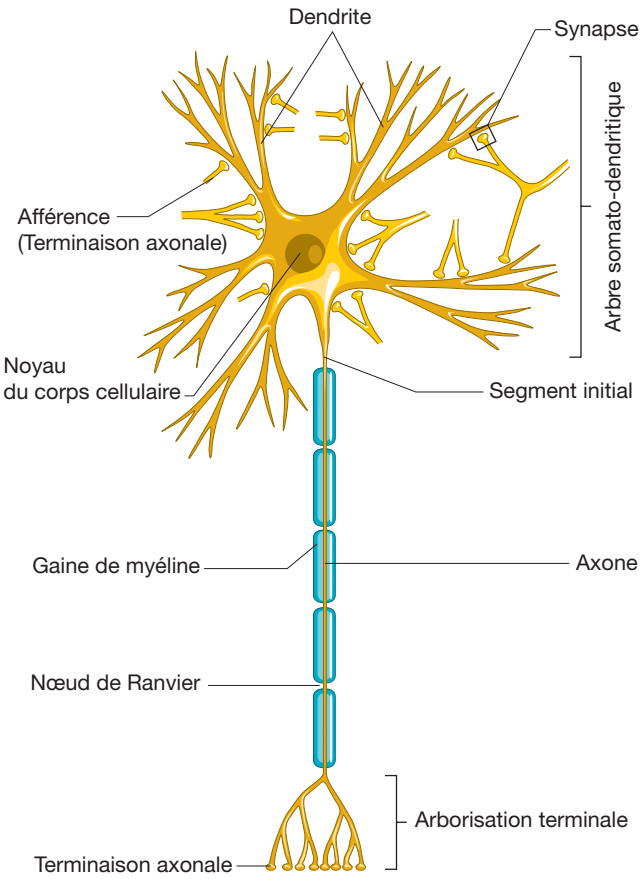


Figure 1.1

Structure générale d'un neurone myélinisé.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Les dendrites sont nombreuses, courtes, hérissées de petites protubérances en forme de boutons dénommés les épines dendritiques, qui établissent de très nombreuses connexions avec d'autres neurones. Elles ne sont jamais myélinisées.

L'axone, long et fin, cylindrique et régulier est encore appelé cylindraxe. Il prend naissance dans le corps cellulaire au niveau d'une élévation de forme conique, dénommée cône d'implantation de l'axone, une zone dépourvue de granulations de Nissl. La première partie de l'axone est dénommée le segment initial, et la jonction entre le cône et le segment initial constitue la zone « gâchette » où sont générés les influx nerveux ou potentiels d'action dans les neurones moteurs.

Le cytoplasme de l'axone, ou axoplasme, contient de nombreuses mitochondries, mais il est dépourvu de réticulum endoplasmique rugueux et n'assure donc aucune synthèse protéique. Il contient des neurofibrilles disposées en parallèle et sans anastomose, qui forment des rails

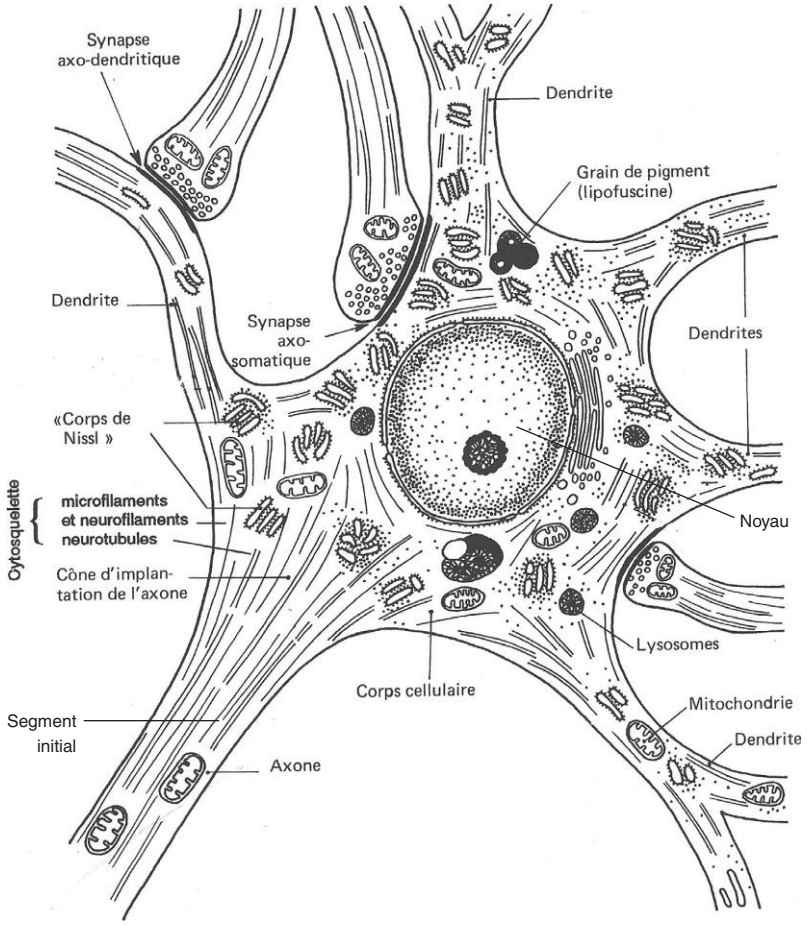


Figure 1.2

Schéma de l'ultrastructure du soma d'un neurone.
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

permettant le transport axonal des protéines synthétisées dans les corps de Nissl jusqu'aux terminaisons axonales (figure e1.1).

L'axone peut présenter des collatérales, qui partent en général de l'axone à angle droit. L'axone et ses collatérales se terminent toujours en se divisant pour former de nombreuses terminaisons axonales, dont les extrémités se renflent et forment des structures bulbeuses appelées boutons terminaux synaptiques. Ces boutons renferment de très nombreux sacs membraneux minuscules appelés vésicules synaptiques, qui stockent les neurotransmetteurs qui vont permettre la transmission des potentiels d'action au niveau de la synapse.

L'axone est entouré d'une membrane plasmique, l'axolemme, qui est constituée par une bicouche de phospholipides imperméable aux ions et aux substances hydrophiles. Le passage des ions à travers la membrane nécessite donc la présence de protéines particulières, des transporteurs actifs et des canaux ioniques. Le plus souvent, chez les Mammifères, la membrane est recouverte d'une gaine de myéline, qui forme un manchon lipidique discontinu et constitue un isolant électrique qui permet d'augmenter de façon considérable la vitesse de conduction de l'influx nerveux. Elle est formée par plusieurs centaines de neurolemmocytes, ou cellules de Schwann, disposées côte à côte et séparées les unes des autres par des zones dépourvues de myéline qui constituent les nœuds de Ranvier (figure 1.3).

On distingue les neurones en fonction du nombre de prolongements qui partent du corps cellulaire et de leur rôle. Selon les prolongements, on parle de neurones multipolaires (de forme étoilée avec de nombreuses dendrites

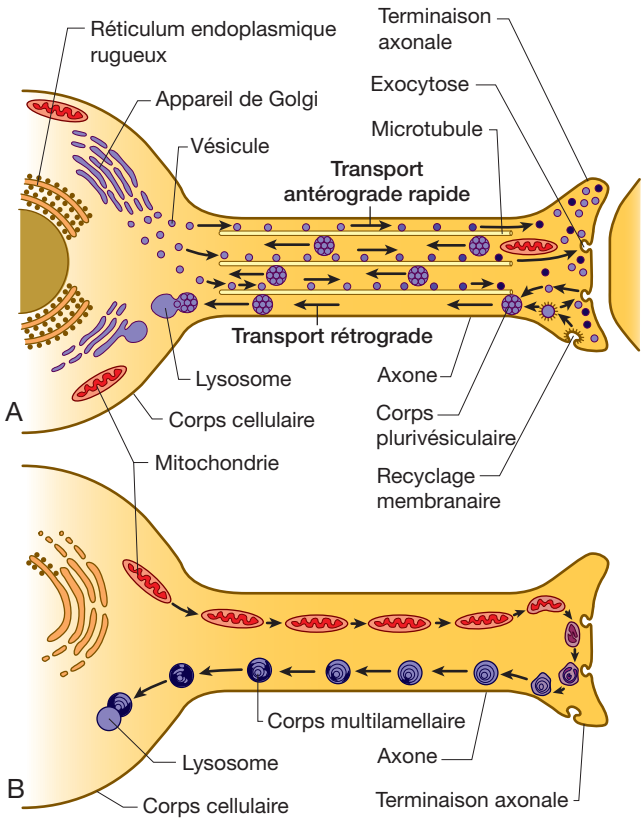


Figure e1.1

Transport axonal.
A. Transport antérograde des vésicules renfermant des protéines ou les molécules de neurotransmetteurs et transport rétrograde des corps plurivésiculaires. **B.** Transport antérograde des mitochondries et, après dégradation, transport rétrograde des corps multilamellaires.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

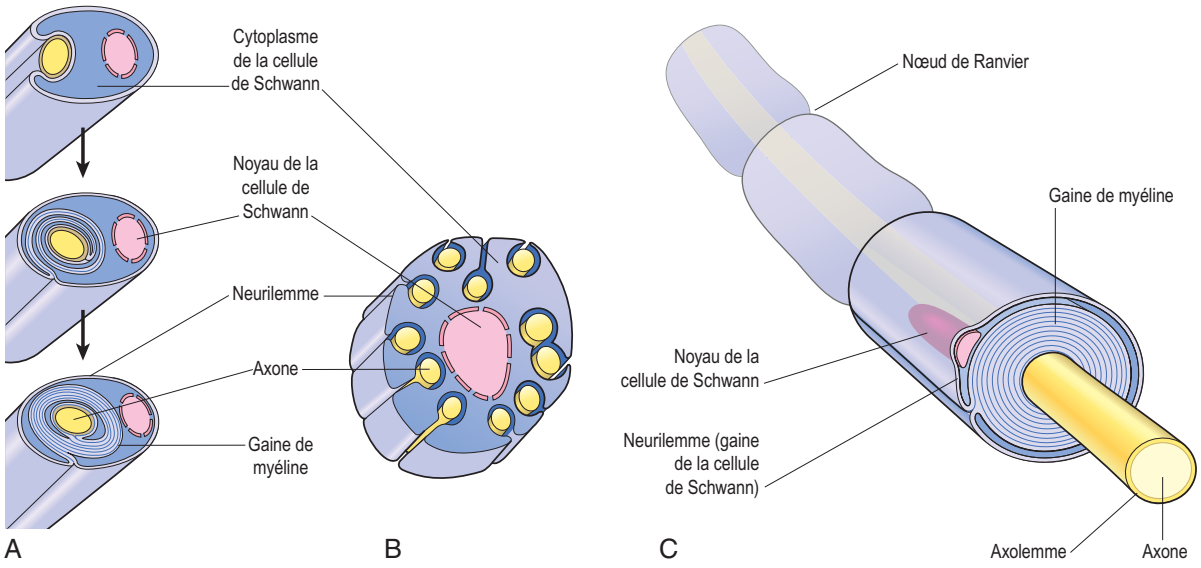


Figure 1.3

Disposition de la myéline.
A. Neurone myélinisé. **B.** Neurones non myélinisés. **C.** Longueur d'un axone myélinisé.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

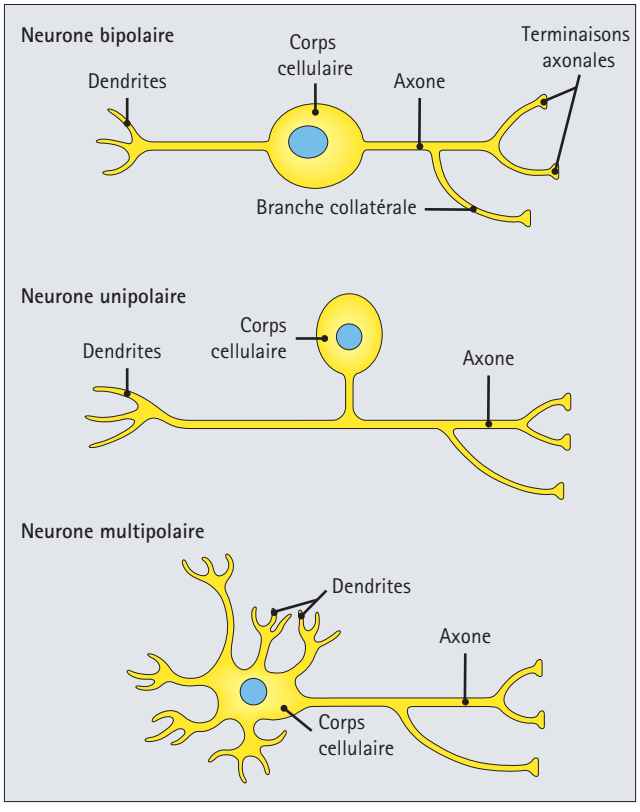


Figure 1.4

Neurones unipolaire, bipolaire et multipolaire.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

et un seul axone), bipolaires (une seule dendrite et un seul axone) ou unipolaires (un seul prolongement issu du corps cellulaire) (figure 1.4). On parle de neurones afférents pour ceux qui transmettent des influx nerveux sensoriels depuis les récepteurs situés en périphérie (peau, organes des sens, muscles, articulations et viscères) jusqu'au système nerveux central (encéphale et moelle spinale), de neurones efférents pour ceux qui véhiculent les influx depuis le système nerveux central jusqu'aux effecteurs (muscles et glandes), et d'interneurones, ou neurones d'association, pour ceux qui transmettent les influx d'un neurone à un autre (c'est le cas de 90 % des neurones du corps) (figure 1.5).

Structure du système nerveux

Les neurones sont rassemblés pour former le système nerveux qui comporte deux divisions principales : le système nerveux central et le système nerveux périphérique (figure 1.6).

Système nerveux central

Le système nerveux central, ou névraxe, comprend l'encéphale et la moelle spinale, logés respectivement dans la boîte crânienne et le canal vertébral. L'ensemble du névraxe est protégé par les méninges et le liquide cérébrospinal (LCS) contenu dans l'espace sous-arachnoïdien (figure e1.2). L'encéphale et la moelle spinale sont constitués de subs-

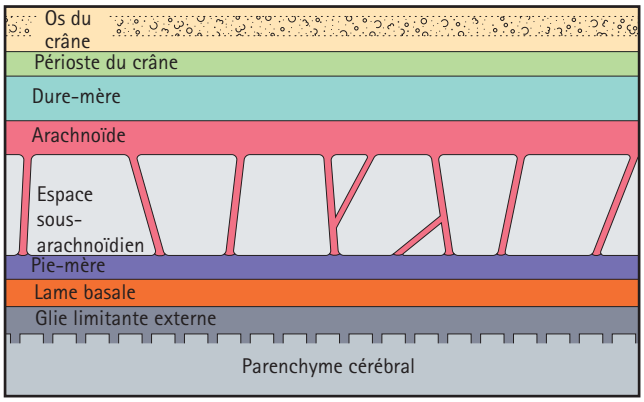


Figure e1.2

Méninges et glie limitante.
Les méninges qui recouvrent le SNC se subdivisent en trois couches : la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère. La pie-mère est soutenue par une lame basale puis un ensemble d'astrocytes, le tout formant une barrière autour du SNC : la glie limitante. L'espace sous-arachnoïdien contient le liquide cérébrospinal (LCS).
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

www.mana3ati.info

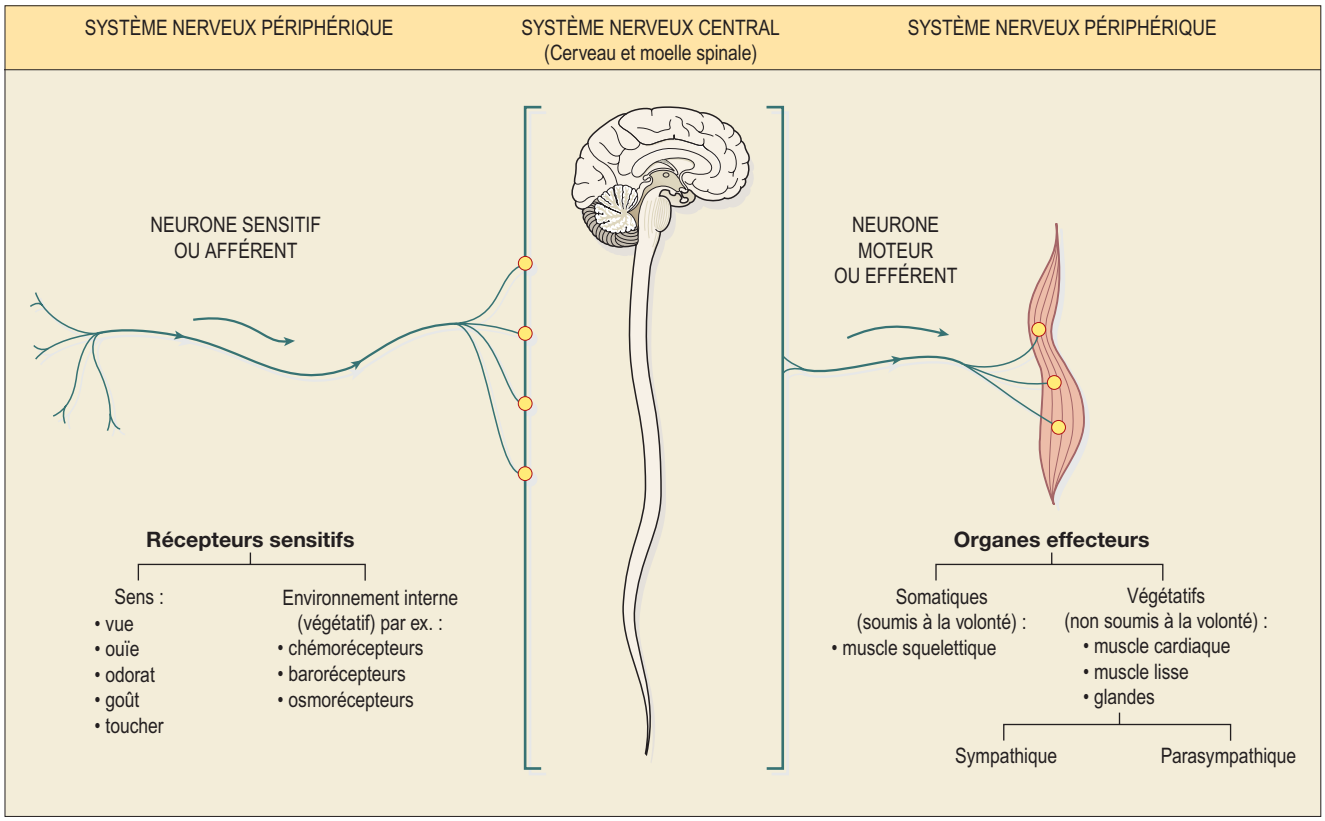


Figure 1.5

Neurones afférents et efférents.
Les flèches indiquent la direction de la conduction de l'influx nerveux.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

tance grise, qui correspond aux corps cellulaires des neurones, et de substance blanche, qui correspond aux fibres nerveuses myélinisées regroupées en voies ou faisceaux.

Dans l'encéphale, la substance grise forme les cortex à la périphérie (cerveau et cervelet) et les noyaux gris à l'intérieur (noyaux gracile et cunéiforme de Goll et Burdach, noyaux du thalamus…). Les faisceaux de substance blanche sont disposés entre les différents noyaux gris et portent parfois des noms spécifiques (lemnisque, corps calleux…) (figure e1.3).

Dans la moelle spinale, la disposition est inverse. La substance grise est au centre et forme un « H », définissant des cornes, avec une corne dorsale (postérieure) sensitive, une corne ventrale (antérieure) motrice et parfois une corne intermédiaire (latérale) (figure 1.7). De surcroît, la substance grise peut être subdivisée en dix couches selon Rexed, avec notamment la couche II qui correspond à la substance gélatineuse de Rolando (figure 1.8). La substance blanche est située en périphérie, définissant des cordons, avec un cordon dorsal (postérieur), un cordon ventral (antérieur) et un cordon latéral, au niveau desquels on trouve des faisceaux de substance blanche qui peuvent porter des noms spéciaux (voie des colonnes dorsales…).

Système nerveux périphérique

Il est composé par les douze paires de nerfs crâniens qui sortent de l'encéphale et les trente et une paires de nerfs spinaux (ou nerfs rachidiens) qui sortent de la moelle spinale tout au long de la colonne vertébrale et donnent un aspect segmenté.

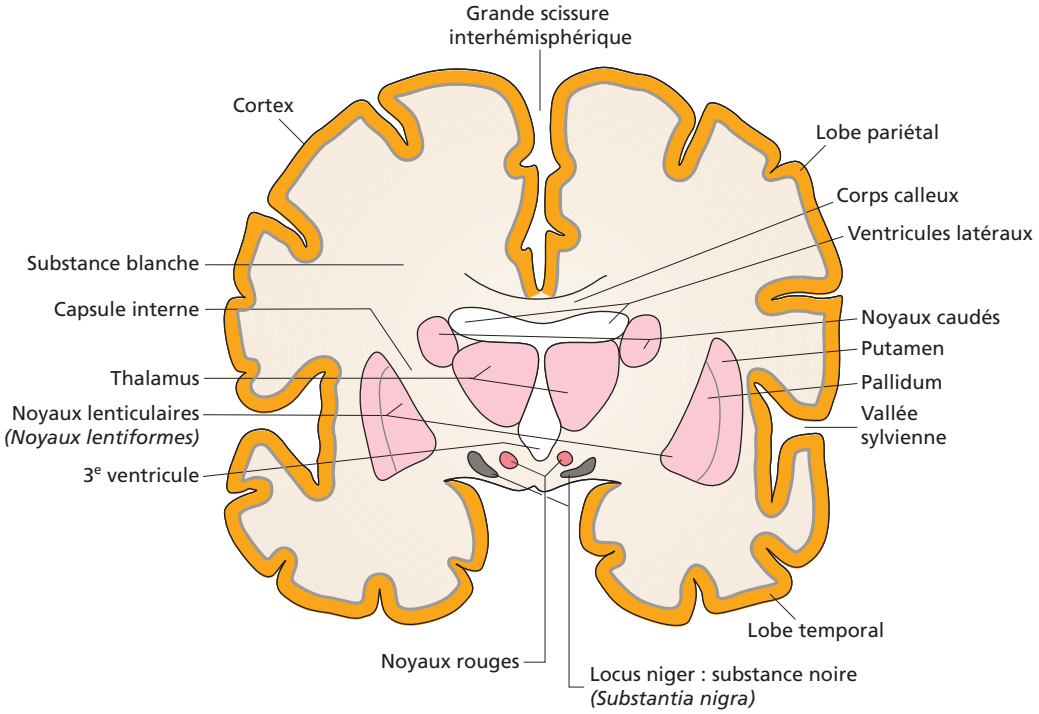


Figure e1.3

Coupe du cerveau.

(In : Bonin M.-C. et al. Processus obstructifs. UE 2.8. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

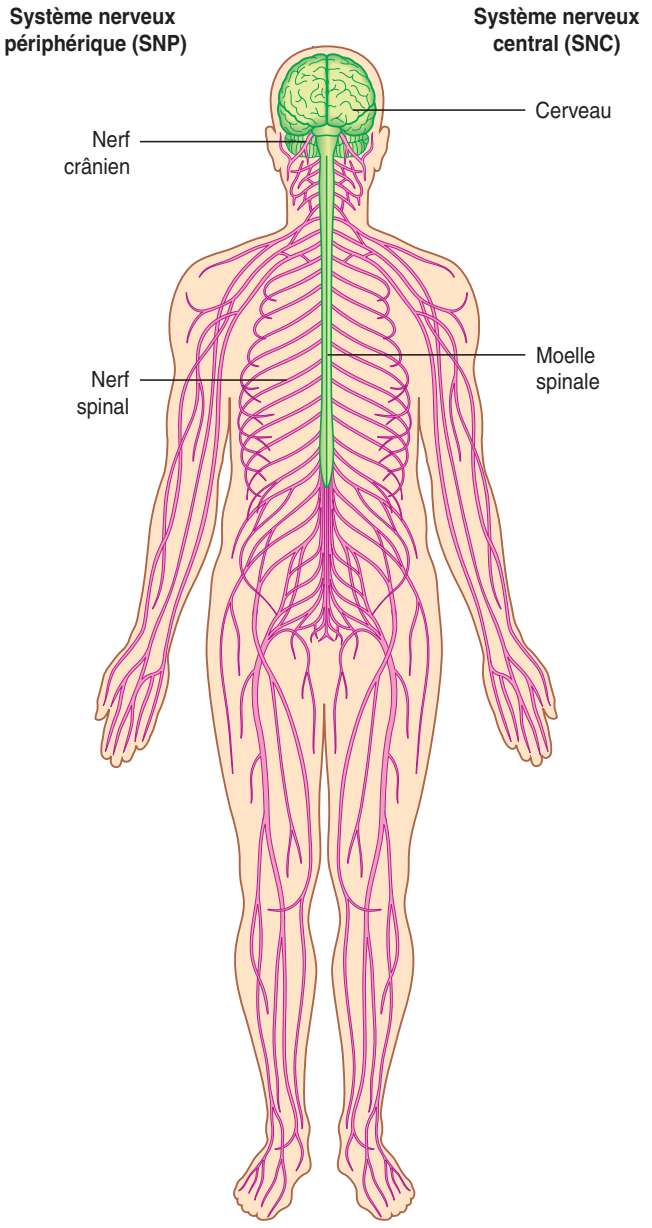


Figure 1.6

Système nerveux central (SNC, en vert) et système nerveux périphérique (SNP, en violet).
(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

Structure des nerfs

Les nerfs sont des cordons blancs, cylindriques, plus ou moins volumineux, formés par de nombreuses fibres nerveuses qui sont soit sensitives, soit motrices. Chaque élément doit être protégé par une enveloppe de tissu conjonctif. Chaque fibre est donc entourée de tissu conjonctif qui constitue l'endonèvre. Les différentes fibres sont rassemblées en plusieurs faisceaux, les faisceaux de Krause, entourés eux aussi de tissu conjonctif qui constitue le périnèvre. Enfin, le nerf est lui-même entouré de tissu conjonctif qui constitue l'épinèvre (figure 1.9).

Les nerfs spinaux possèdent deux racines d'insertion dans la moelle spinale, une racine postérieure (dorsale) sensitive qui présente un renflement, le ganglion spinal, où sont rassemblés tous les corps cellulaires des neurones afférents, et une racine antérieure (ventrale) motrice. Les deux racines se rejoignent pour former le nerf spinal mixte qui sort de la vertèbre par le trou de conjugaison et se divise ensuite en trois branches ou rameaux (figure 1.10) :

- la branche dorsale, mixte, courte, assure à la fois la sensibilité et la motricité des muscles du dos ; elle contient donc les fibres sensitives des récepteurs sensoriels périphériques du dos et les fibres des neurones moteurs ou motoneurones α des muscles du dos ;
- la branche ventrale assure à la fois la sensibilité et la motricité des muscles du ventre ; elle contient donc les fibres sensitives des récepteurs sensoriels périphériques du ventre et les fibres des motoneurones α des muscles du ventre ;
- le rameau communicant appartient au système nerveux végétatif sympathique.

Les nerfs crâniens émergent de l'encéphale et dix paires sur les douze sortent du tronc cérébral. La plupart de ces nerfs sont mixtes, sensitifs et moteurs. Toutefois, certains ne sont que sensitifs (VIIIe paire), tandis que d'autres ne sont que moteurs (IVe paire). Certains nerfs contiennent également des neurones végétatifs qui appartiennent alors au système nerveux parasympathique. Les corps cellulaires de ces neurones végétatifs sont regroupés pour former des noyaux bien individualisés dans le tronc cérébral (noyau salivaire supérieur, noyau pupillaire…).

Subdivision du système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique est divisé en deux parties, le système nerveux somatique et le système nerveux autonome ou végétatif (cf. figure 1.5).

Système nerveux somatique

Il est composé des neurones sensitifs, ou afférents, qui conduisent l'information à partir des récepteurs périphériques jusqu'au système nerveux central et des neurones moteurs, ou efférents, issus du système nerveux central qui conduisent les influx nerveux jusqu'aux muscles squelettiques uniquement. Le système nerveux somatique est volontaire.

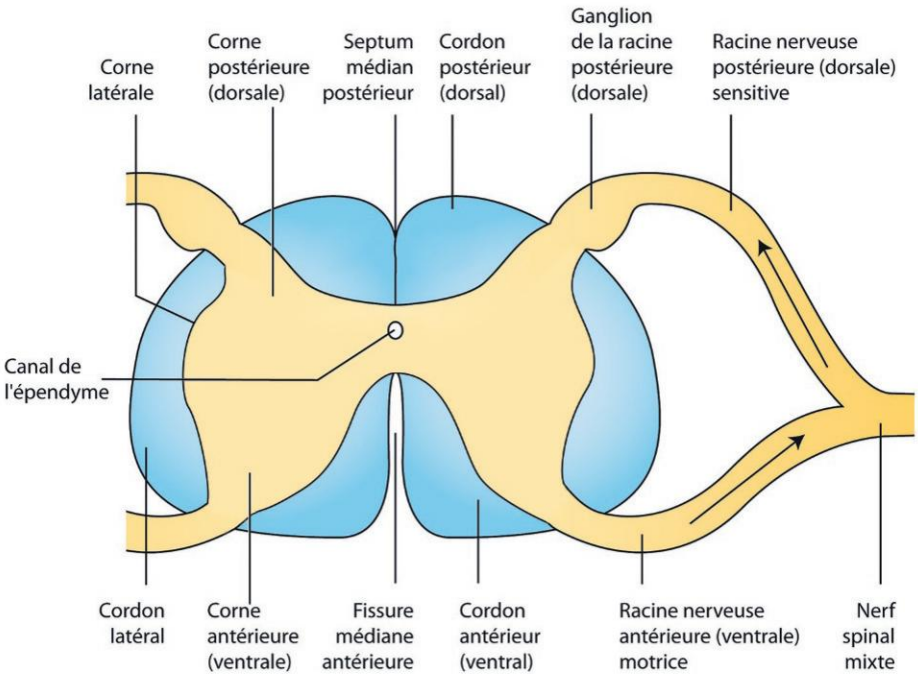


Figure 1.7

Coupe de la moelle spinale.
Les flèches des racines antérieure et postérieure du nerf spinal indiquent le sens de la conduction des reflux nerveux.

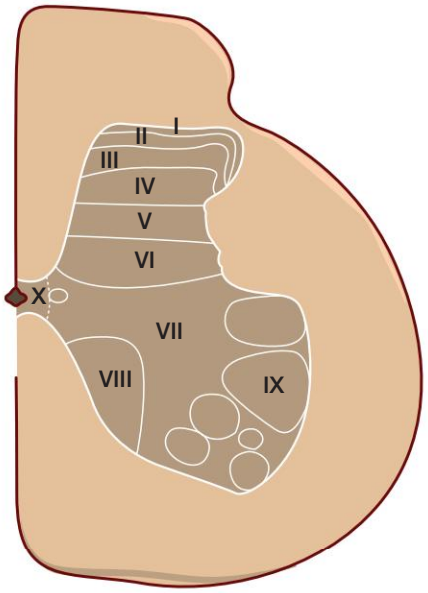


Figure 1.8

Couches de la substance grise médullaire selon Rexed (1952).
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

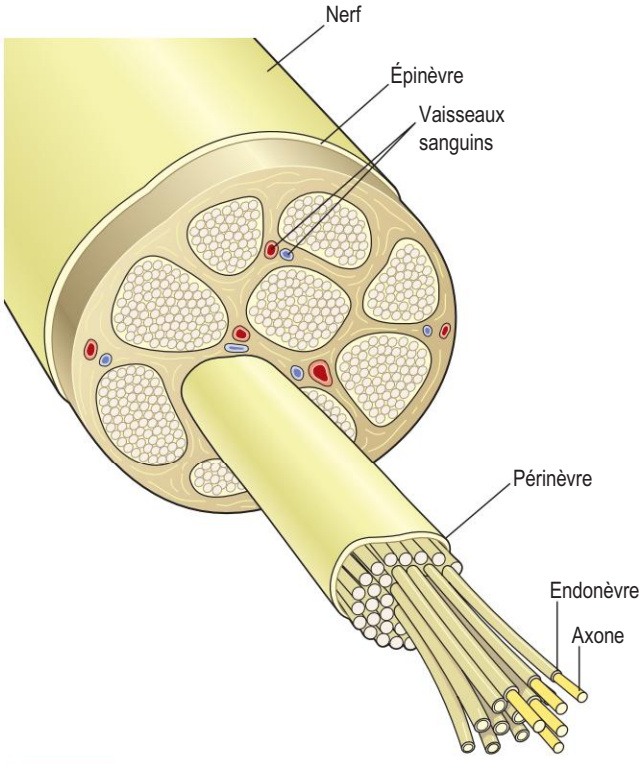


Figure 1.9

Coupe d'un nerf périphérique.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Système nerveux autonome, ou végétatif

Il est composé lui aussi des neurones sensitifs, ou afférents, qui conduisent l'information à partir des récepteurs situés principalement dans les viscères jusqu'au système nerveux central et des neurones moteurs, ou efférents, issus du système nerveux central qui conduisent les influx nerveux aux

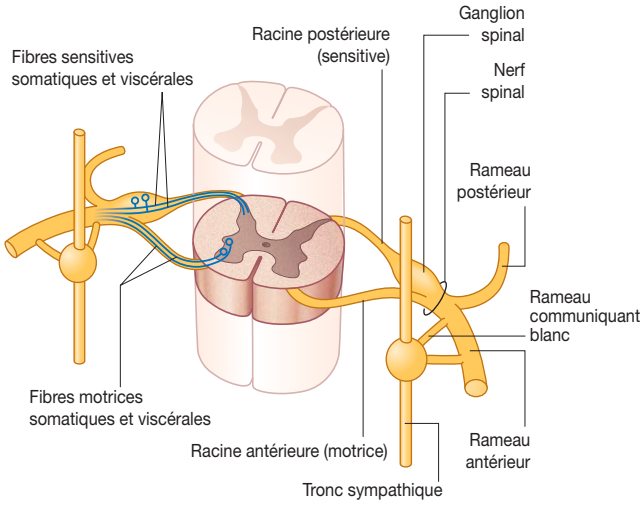


Figure 1.10

Racines d'insertion d'un nerf spinal et rameaux périphériques.
(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

muscles lisses. Le système nerveux autonome est involontaire. Il est lui-même divisé en deux parties, sympathique et parasympathique, qui ont en règle générale un effet opposé sur les viscères.

À retenir

- La membrane des neurones au repos est imperméable aux ions et, le plus souvent, elle est recouverte par une gaine de myéline, véritable isolant électrique, sauf au niveau des nœuds de Ranvier.
- L'axone et les collatérales se terminent par des boutons terminaux où se trouvent de nombreuses vésicules synaptiques contenant les neurotransmetteurs.
- La notion de neurones afférents ou efférents fait référence au sens du cheminement des influx nerveux, respectivement vers le centre nerveux ou vers l'effecteur.
- Dans la moelle spinale, les corps cellulaires des neurones sont localisés dans les cornes de la substance grise, au niveau des différentes couches de Rexed et les fibres nerveuses dans les cordons médullaires.
- La racine postérieure d'insertion des nerfs spinaux dans la moelle spinale est sensitive et présente un ganglion spinal dans lequel sont localisés les corps cellulaires des neurones sensitifs périphériques ; la racine antérieure est motrice.
- Le système nerveux comporte une partie centrale, le névraxe, et une partie périphérique avec les nerfs du système nerveux somatique et ceux du système nerveux végétatif.

Neurophysiologie

Potentiels de membrane d'un neurone

Les neurones ont des propriétés électriques particulières qui les distinguent des autres cellules. Ils sont facilement excitables, car ils ont un seuil d'excitation bas.

Mesure et définition du potentiel de membrane

On peut mesurer le potentiel de membrane en utilisant des électrodes remplies d'une solution conductrice de KCl 3 M, une microélectrode de mesure, d'un diamètre de 1 µm, et une électrode de référence placée dans le milieu extracellulaire. Si la microélectrode de mesure reste dans le milieu extracellulaire, on n'observe aucune différence de potentiel. Lorsqu'elle pénètre à travers la membrane plasmique dans la cellule au repos, on observe une différence de potentiel de – 70 mV, l'intérieur de la cellule étant négatif par rapport au milieu extracellulaire : c'est le potentiel de repos de la membrane (figure e1.4).

Le potentiel de membrane Vm représente le déséquilibre électrique qui résulte de la distribution inégale des ions de part et d'autre de la membrane (figure 1.11, tableau 1.1). En effet, le liquide extracellulaire est surtout riche en Na^+ et Cl^-, alors que le liquide intracellulaire est surtout riche en K^+ et en anions non diffusibles. Ces gradients de concentration sont liés à l'activité de différents transporteurs actifs d'ions situés dans la membrane et à la perméabilité relative de la membrane pour les différents ions. Cette dernière dépend de la présence des canaux ioniques qui permettent, lorsqu'ils sont ouverts, le passage des ions selon leur gradient de concentration.

On peut avoir une idée du rôle du gradient de concentration et de la perméabilité dans l'instauration du potentiel de membrane en considérant un système simple dans lequel une membrane perméable aux ions K^+ sépare deux compartiments contenant une solution de KCl. Si les concentrations sont identiques de part et d'autre, il n'y a pas de différence de potentiel électrique. Si la concentration en ions K^+ est supérieure dans un compartiment par rapport à l'autre, on constate que le potentiel électrique

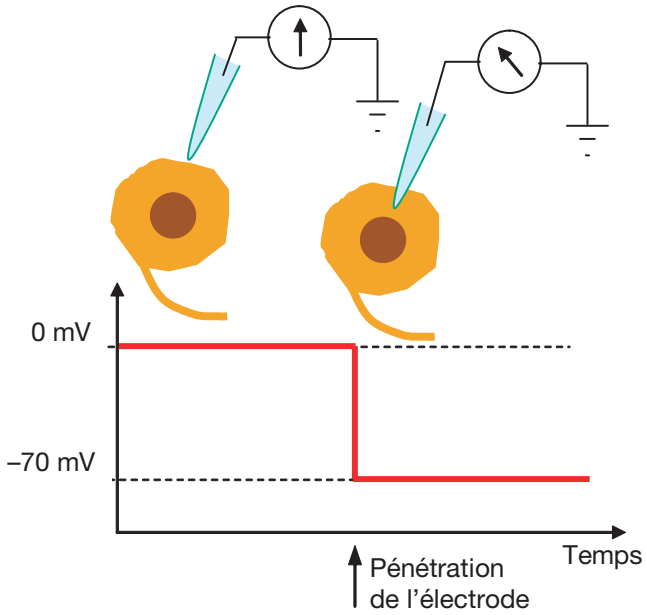


Figure e1.4

Mesure du potentiel de membrane au moyen d'une microélectrode.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

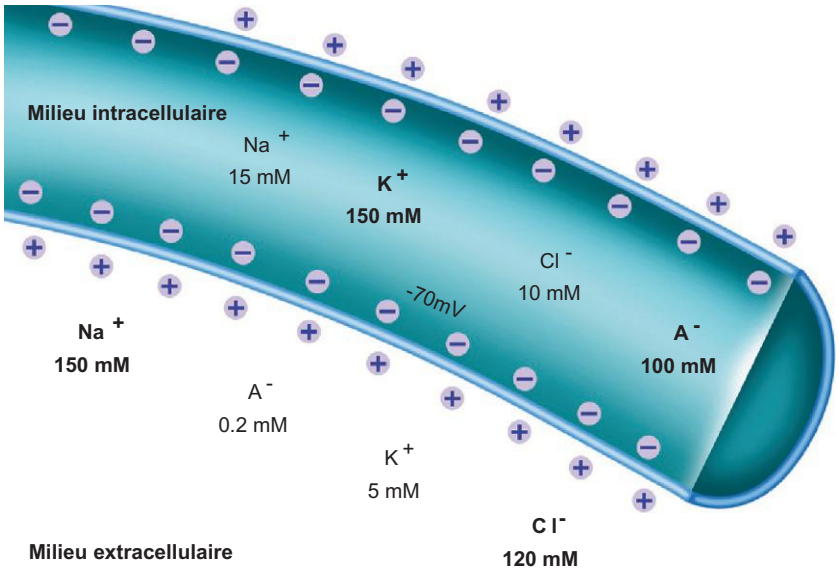


Figure 1.11

Répartition ionique de part et d'autre de la membrane plasmique.
(In : Rousset S. et Perlemuter G. Biologie fondamentale et génétique. UE 2.1, UE 2.2. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2010.)

Tableau 1.1. Répartition ionique intracellulaire et extracellulaire, potentiel d'équilibre E des ions

	Concentration intracellulaire (mmol/l)	Concentration intracellulaire (mmol/l)	E (mV)
K^+	150	4,5	− 94
Na^+	15	140	+ 60
Cl^-	10	105	− 63
Ca^{2+}	10^{-4}	1	

NB : Il n'existe pas de potentiel d'équilibre pour le calcium, car il n'existe pas de canaux de fuite pour les ions Ca^{2+}.

de ce compartiment est négatif par rapport à l'autre compartiment, parce que les ions K^+ s'écoulent à travers la membrane selon leur gradient de concentration, en entraînant avec eux une charge positive par ion. Au fur et à mesure du passage, ils créent un potentiel qui s'oppose au mouvement des ions K^+. Ainsi, le flux de K^+ va s'arrêter quand les mouvements de K^+ liés à la différence de potentiel entre les deux côtés de la membrane équilibrent exactement les mouvements de K^+ liés au gradient de concentration. C'est le potentiel d'équilibre électrochimique *E*, qui peut être calculé pour chaque ion grâce à l'équation de Nernst :

$$E_{ion} = \frac{R.T}{z.F} \times \ln \frac{[ion]_{extracellulaire}}{[ion]_{intracellulaire}}$$

avec *R* = constante des gaz, *T* = température absolue, *F* = constante de Faraday, *z* = charge ionique.

$$\text{Soit : } E_{ion} = \frac{61}{z} \times \log \frac{[ion]_{extracellulaire}}{[ion]_{intracellulaire}}$$

Ainsi, le potentiel d'équilibre est de − 94 mV pour K^+, + 60 mV pour Na^+ et − 63 pour Cl^- (tableau 1.1).

Potentiel de repos de la membrane

Pour calculer le potentiel de repos de la membrane, il faut utiliser l'équation de Goldman-Hodgkin-Katz, qui tient compte des différents ions qui peuvent passer à travers la membrane :

$$Em = 60 \times \log \frac{P_K \times [K^+]_{extracellulaire} \quad P_{Na} \times [Na^+]}{P_K \times [K^+]_{intracellulaire} \quad P_{Na} \times [Na^+]}$$

$$\frac{_{extracellulaire} + P_{Cl} \times [Cl^-]_{intracellulaire}}{_{intracellulaire} + P_{Cl} \times [Cl^-]_{extracellulaire}}$$

Cette équation permet de comprendre que le E_m de repos est plus positif que le potentiel d'équilibre de K^+. Néanmoins, on constate que le potentiel de repos du neurone de − 70 mV est proche du potentiel d'équilibre du K^+. Le potentiel de repos est déterminé par le gradient de concentration du K^+, parce que la membrane est beaucoup plus perméable au K^+ qu'au Na^+ ou au Cl^-. En effet, au repos, en l'absence de tout stimulus, on trouve dans la membrane de nombreux canaux de fuite, de nature protéique, qui

restent toujours ouverts et laissent circuler librement à travers la membrane les ions pour lesquels ils sont spécifiques (Na^+, K^+, Cl^-). Étant donné que la membrane est beaucoup plus riche en canaux K^+, la perméabilité de la membrane au repos au K^+ est très élevée, très supérieure à la perméabilité au Cl^- (facteur 2) et au Na^+ (facteur 25). Au repos, la membrane est imperméable au Ca^{2+}, car aucune protéine membranaire ne laisse spontanément passer cet ion.

Modifications du potentiel de membrane

Lorsque le potentiel de membrane se déplace vers des valeurs positives, la cellule se dépolarise : on parle de dépolarisation de la cellule. S'il se déplace vers des valeurs négatives, la cellule s'hyperpolarise : on parle d'hyperpolarisation de la cellule.

Le potentiel de membrane change lorsque le gradient de concentration ionique change, ce qui est réalisé de façon très simple par des modifications de la concentration extracellulaire des ions K^+, par exemple lors d'une hyperkaliémie (dépolarisation) ou d'une hypokaliémie (hyperpolarisation).

Le potentiel de membrane change aussi lorsque la perméabilité de la membrane est modifiée par l'ouverture de certains des canaux présents dans la membrane (canaux mécaniques, canaux chimiques et canaux sensibles au potentiel). L'ouverture de ces canaux permet le passage immédiat des ions selon le gradient électrochimique de l'ion considéré, conduisant à une dépolarisation ou à une hyperpolarisation selon les ions qui sont en mouvement.

Les modifications du potentiel de membrane liées au mouvement des ions à la suite de l'ouverture des canaux peuvent être de deux types, soit des potentiels gradués, soit des potentiels d'action. Les potentiels gradués sont des signaux d'amplitude variable, qui se déplacent sur de courtes distances, alors que les potentiels d'action sont des dépolarisations amples et uniformes qui peuvent se déplacer sur de longues distances.

Les principales différences entre les potentiels gradués et les potentiels d'action sont résumées dans le tableau 1.2.

Tableau 1.2. Propriétés comparées des potentiels gradués et des potentiels d'action

	Potentiel gradué	Potentiel d'action
Localisation	Dendrites et corps cellulaires	Zone « gâchette » pour les motoneurones
Canaux impliqués	Mécaniques Chimiques Électriques	Voltage-dépendants
Ions impliqués	Na^+, Cl^-, Ca^{2+}	Na^+ et K^+
Type de signal	Dépolarisant (Na^+) Hyperpolarisant (Cl^-)	Dépolarisant
Force du signal	Variable en fonction du stimulus initial	Toujours la même
Initiation du signal	Entrée des ions à travers des canaux	Franchissement du seuil de déclenchement
Caractéristiques	Pas de niveau minimum pour l'initier Sommation possible de deux signaux proches dans le temps Absence de période réfractaire	Nécessité d'un stimulus supra-seuil Impossibilité de sommation car existence d'une période réfractaire

Potentiels gradués

Les potentiels gradués sont souvent générés dans les dendrites des neurones. Ces potentiels sont dits gradués, car leur amplitude est directement proportionnelle à la force de l'événement qui les initie. Un stimulus intense va créer un potentiel gradué important, alors qu'un stimulus faible va créer un potentiel gradué faible.

Le plus souvent, ils sont liés à l'ouverture d'un canal sensible à un médiateur chimique (un neuromédiateur), qui laisse entrer dans la cellule ou sortir de la cellule des ions (exemple de l'entrée de Na^+ avec l'acétylcholine et les récepteurs nicotiniques). Dans ce cas, l'entrée brutale de Na^+ crée une onde de dépolarisation qui se déplace dans la cellule en créant un flux de courant local.

Les potentiels gradués perdent leur force en se déplaçant dans le cytoplasme, pour deux raisons : la résistance du cytoplasme au flux d'électricité et les courants de fuite, qui sont dus au fait que la membrane n'est pas un bon isolant puisqu'elle possède des canaux ouverts qui permettent aux charges positives de s'échapper à l'extérieur de la cellule, en l'absence de myéline. La force du signal diminue donc dans la cellule avec la distance parcourue (figure 1.12). Plus la dépolarisation initiale est forte, plus le potentiel généré va pouvoir se déplacer loin avant de mourir. De toute façon, les potentiels gradués ne peuvent se déplacer que sur de courtes distances. Ils ne peuvent donc servir que pour des communications de proximité.

Le meilleur exemple de potentiels gradués correspond aux potentiels postsynaptiques. Le potentiel gradué peut être dépolarisant, il excite la cellule et on parle de potentiel postsynaptique excitateur, ou PPSE. Dans le cas contraire, le

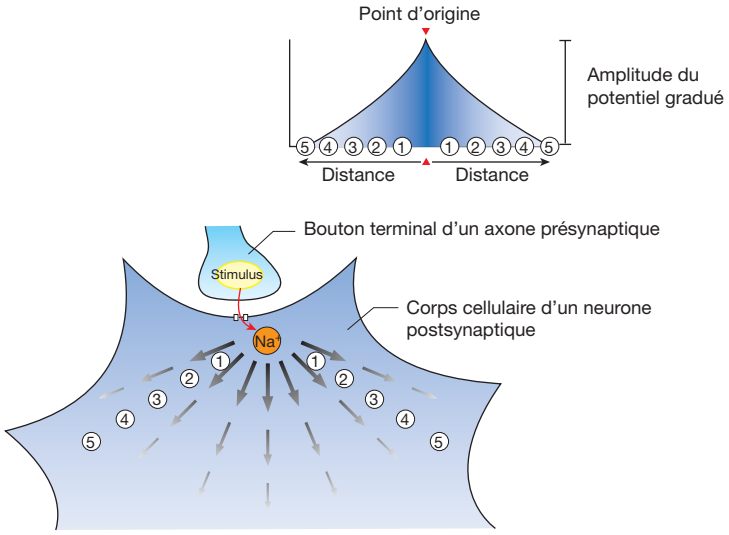


Figure 1.12
Potentiel gradué.

potentiel gradué est hyperpolarisant et dénommé potentiel postsynaptique inhibiteur, ou PPSI (cf. figure 1.25). Si les potentiels gradués dépolarisants sont assez forts pour atteindre la zone « gâchette », située dans le segment initial dans les neurones efférents (et les interneurones) et juste à côté du récepteur dans les neurones afférents sensitifs, ils peuvent, s'ils sont encore assez intenses, générer un potentiel d'action. En effet, la membrane de la zone « gâchette » contient beaucoup de canaux Na^+ sensibles au potentiel et elle peut donc se dépolariser plus facilement que toutes les autres zones du neurone et atteindre le seuil de déclenchement du potentiel d'action plus facilement. Si c'est le cas, un potentiel d'action est généré, sinon le potentiel gradué meurt.

Potentiels d'action

Le potentiel d'action diffère du potentiel gradué par deux points fondamentaux : son amplitude est constante et il se déplace sans perdre de force. Les potentiels d'action permettent de transmettre une information sur de longues distances.

Déclenchement et déroulement d'un potentiel d'action

Le potentiel d'action se présente comme une variation transitoire du potentiel de membrane à la suite d'un stimulus. Il se crée une onde monophasique ayant une amplitude d'environ 100 mV, avec un potentiel de pointe (ou *spike*) suivi de potentiels qui évoluent plus lentement, les post-potentiels (figure 1.13).

Ces potentiels d'action se produisent dès que la membrane est suffisamment dépolarisée au-dessus du potentiel de repos. Le stimulus à l'origine de ce courant de dépolarisation initiale peut être mécanique, thermique, physico-chimique ou électrique. Pour être efficace, c'est-à-dire capable de déclencher un potentiel d'action, il faut absolument que le stimulus soit capable d'amener le potentiel de membrane au-dessus d'un seuil qui se situe à – 55 mV. Donc si le stimulus n'amène le potentiel de membrane qu'à – 60 mV, il est inefficace et ne déclenche pas de potentiel d'action : on dit que son intensité est infraliminaire, c'est-à-dire inférieure à l'intensité liminaire. Le stimulus ne crée alors que des modifications locales passives du courant électrique qui sont dénommées potentiels électrotoniques, au cours desquels la membrane ne change pas de conductance. Ils correspondent à un certain degré de stabilité intrinsèque de la membrane, qui n'est déstabilisée que par un stimulus suffisamment fort auquel elle répond par la génération d'un potentiel d'action.

Le potentiel d'action nerveux est très bref, il ne dure que de 1 à 2 ms. Il répond à la loi du « tout ou rien », c'est-à-dire qu'il est créé ou qu'il n'est pas créé en fonction de l'intensité du stimulus. Mais dès qu'il existe, dès que le seuil est franchi, il est toujours de la même amplitude (environ 100 mV) et de la même durée (1 à 2 ms).

Normalement, tout courant de dépolarisation supraliminaire est efficace. Toutefois, lorsque ce courant s'établit très progressivement, il peut arriver qu'il puisse atteindre des intensités supraliminaires sans générer de potentiel d'action, c'est l'accommodation, liée à une ouverture graduelle des canaux Na^+ contrebalancée par celle des canaux K^+.

Courants ioniques pendant le potentiel d'action

Pendant le déroulement d'un potentiel d'action, on peut distinguer trois phases, de dépolarisation, de repolarisation et de restauration de l'état initial, au cours desquelles les courants ioniques sont différents (figure 1.13).

La phase de dépolarisation commence au moment où le seuil est atteint. Alors, de nombreux canaux Na^+ sensibles au potentiel (potentiel-dépendants), à réponse très rapide, s'ouvrent brusquement, ce qui conduit à une entrée passive d'ions Na^+. L'influx d'ions Na^+ est lié à la différence de concentration du Na^+ entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire (145 mmol/l contre 15 mmol/l) et au potentiel négatif de l'intérieur de la cellule. L'amplitude de la dépolarisation diminue si la concentration extracellulaire du Na^+ diminue (sans modification du potentiel de repos).

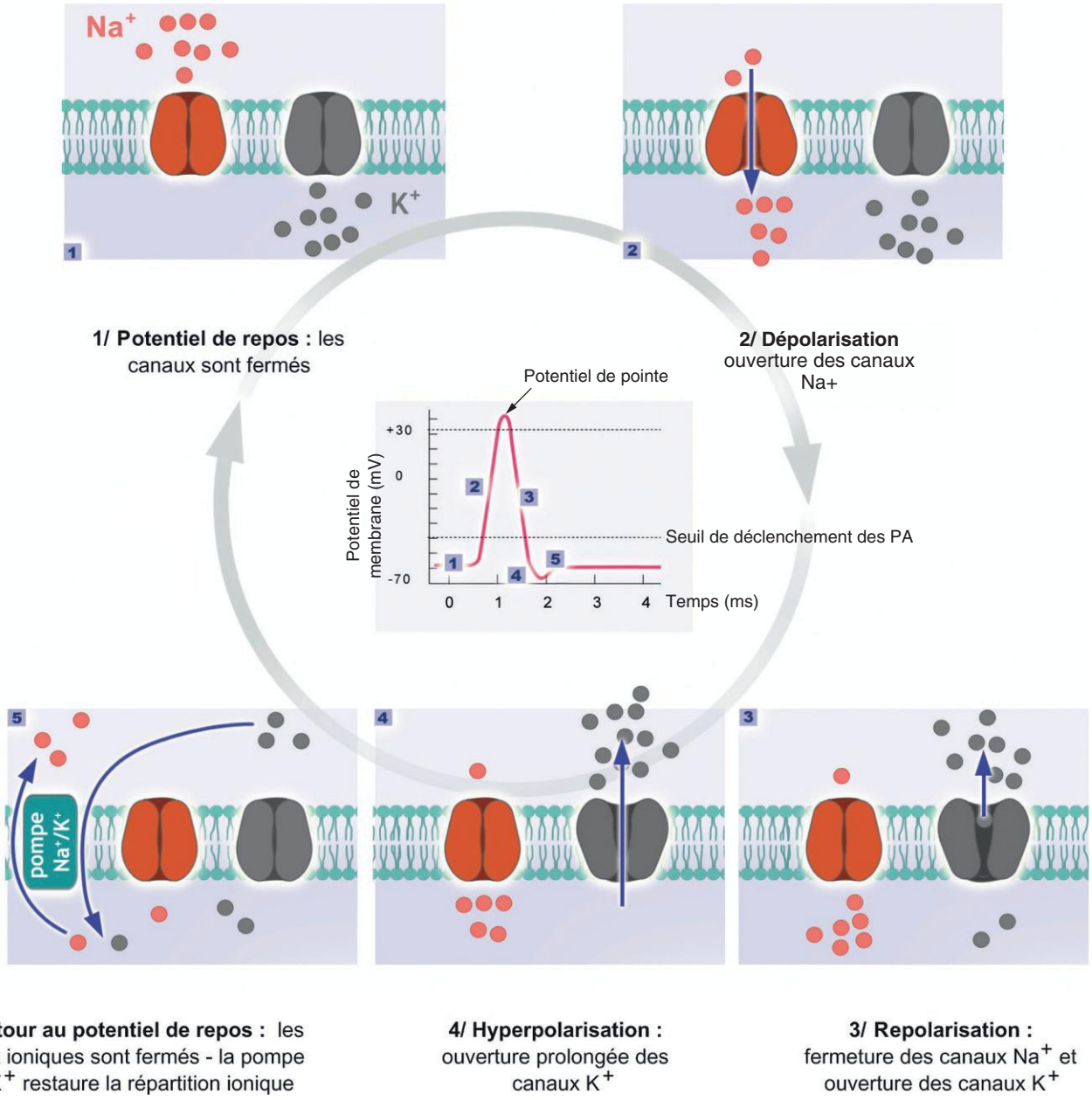


Figure 1.13

Potentiel d'action.

(In : Rousset S. et Perlemuter G. Biologie fondamentale et génétique. UE 2.1, UE 2.2. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2010.)

Du fait de l'entrée des ions Na^+, la cellule se dépolarise et même le potentiel devient positif. Il y a une inversion de la polarité de la cellule, c'est l'*overshoot*. Le potentiel de la membrane se rapproche du potentiel d'équilibre des ions Na^+, qui est de + 60 mV. On peut dire que, pendant la dépolarisation, la perméabilité de la membrane au Na^+ (autrement dit la conductance pour cet ion) a augmenté.

Dès que le potentiel de membrane devient positif, les canaux Na^+ ouverts sont dans une conformation très instable et ils vont se refermer. La perméabilité au Na^+ diminue brutalement et le potentiel d'action atteint le pic à + 30 mV.

La phase de repolarisation correspond à la décroissance du potentiel de membrane qui est liée à l'augmentation de la perméabilité au K^+, en raison de l'ouverture des canaux K^+ potentiel-dépendants. L'ouverture de ces canaux K^+, comme celle des canaux Na^+, est due à la dépolarisation initiale de la membrane. Elle a lieu plus tardivement que celle des canaux Na^+, car les canaux K^+ ont un temps de latence plus grand que les canaux Na^+ pour s'ouvrir. Quand les canaux Na^+ se ferment au pic du potentiel d'action, les canaux K^+ ont juste fini de s'ouvrir et la membrane est donc alors très perméable au K^+. Le gradient chimique (concentration intracellulaire de K^+ de 150 mM et extracellulaire de 5 mM) favorise alors la sortie brutale et passive des ions K^+ hors de la cellule. Cette sortie des ions K^+ fait que le potentiel de membrane redevient négatif. Toutefois, quand il atteint – 70 mV, les canaux K^+ ne sont pas encore fermés et les ions K^+ continuent de sortir de la cellule. Il y a hyperpolarisation et le potentiel de membrane s'approche du potentiel d'équilibre du K^+ de – 94 mV. Cette hyperpolarisation est aussi appelée *undershoot*.

Par la suite, les canaux K^+ potentiel-dépendants se ferment.

Il est très important de bien comprendre que le changement du potentiel de membrane de – 70 mV à + 30 mV ne signifie pas que le gradient de concentration en ions Na^+ et K^+ s'est inversé. Le changement est lié au mouvement d'un très petit nombre d'ions (100 000 ions) par rapport au nombre total d'ions présents. Ces petites variations des concentrations intracellulaires de Na^+ et de K^+ vont activer la Na^+/K^+-ATPase qui va rétablir la composition ionique de base de la cellule et permettre à la cellule de revenir à la situation initiale avec un potentiel de repos de – 70 mV. À noter que le blocage de la Na^+/K^+-ATPase n'empêche pas le déclenchement d'un train de potentiels d'action.

Fonctionnement des canaux impliqués

Les variations des conductances membranaires au Na^+ et au K^+ pendant le potentiel d'action sont liées à l'ouverture des canaux spécifiques au Na^+ pendant la dépolarisation et des canaux spécifiques au K^+ pendant la repolarisation (figure 1.14). L'ouverture de

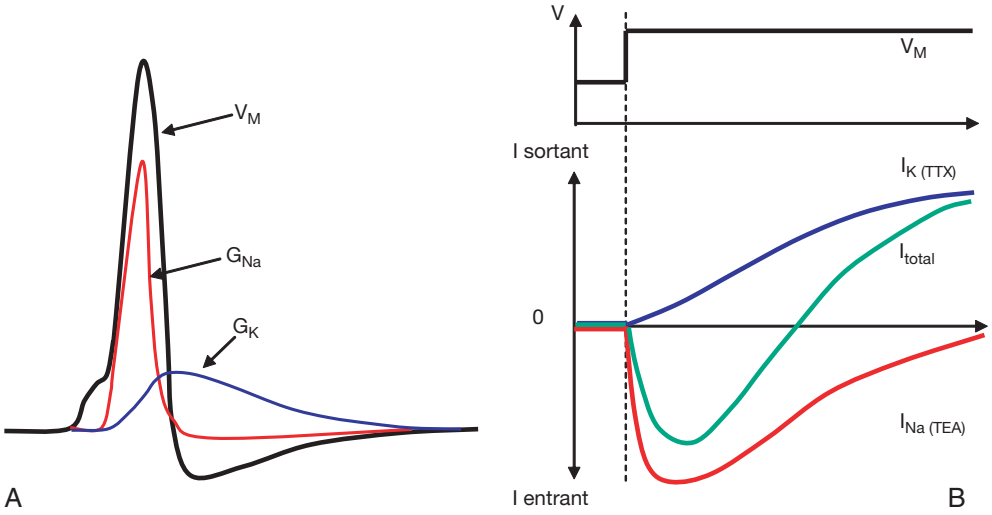


Figure 1.14

Évolution des conductances et des courants transmembranaires pendant le potentiel d'action.
A. Évolution temporelle du potentiel de membrane V_M (en noir) et des conductances pour l'ion Na^+ (G_{Na}, en rouge) et pour l'ion K^+ (G_K, en bleu). **B.** Courants transmembranaires lors d'une expérience de voltage imposé. Déviation vers le bas : courant entrant dans la cellule. Déviation vers le haut : courant sortant de la cellule. En vert : courant transmembranaire total. En rouge : courant entrant sodique seul (expérience en présence de l'inhibiteur TEA, qui bloque les canaux K^+). En bleu : courant sortant potassique seul (expérience en présence de l'inhibiteur TTX, qui bloque les canaux Na^+).
TEA, tétraéthylammonium ; TTX, tétrodotoxine.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

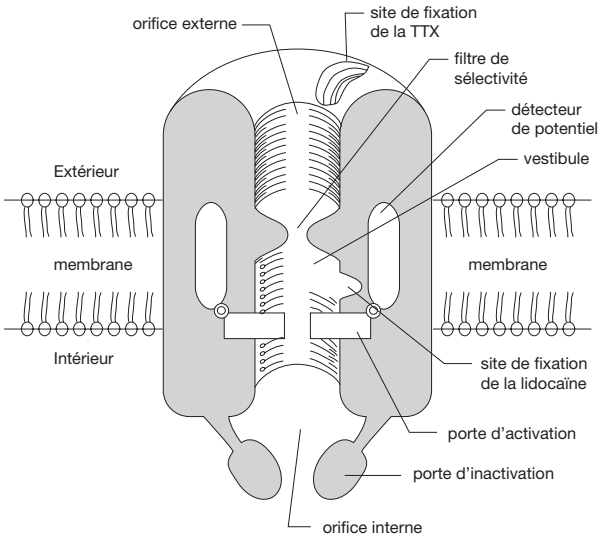


Figure 1.15

Représentation schématique d'un canal Na^+ dépendant du potentiel.

ces canaux est due à une dépolarisation initiale de la membrane. Il est curieux de penser que les canaux Na^+ peuvent se fermer quand la cellule est dépolarisée. La réponse vient de la structure particulière des canaux Na^+ (figure 1.15).

Canal Na^+

Le canal Na^+ est constitué par l'assemblage de quatre domaines qui comportent chacun six segments, dont l'un, S4, possède une partie sensible au potentiel de la membrane que l'on appelle le détecteur de potentiel ou « *voltage-sensor* ». Chaque canal Na^+ présente deux portes distinctes, l'une d'activation et l'autre d'inactivation, et un filtre de sélectivité qui ne laisse passer que les ions Na^+. Au potentiel de repos, la porte d'activation est fermée et les ions Na^+ ne peuvent pas passer à travers le canal, même si la porte d'inactivation, située du côté cytoplasmique est ouverte (état 1 = fermé). La dépolarisation de la membrane à proximité du canal déplace des charges membranaires dans la sous-unité S4, ce qui crée un courant de porte qui ouvre la porte d'activation (état 2 = ouvert). Le Na^+ peut alors passer à travers le canal, le long du gradient électrochimique. L'arrivée dans le cytosol des charges positives dues aux ions Na^+ crée un *feedback* positif. Plus de canaux Na^+ s'ouvrent, plus d'ions Na^+ entrent, ce qui augmente encore la dépolarisation de la cellule (figure 1.16).

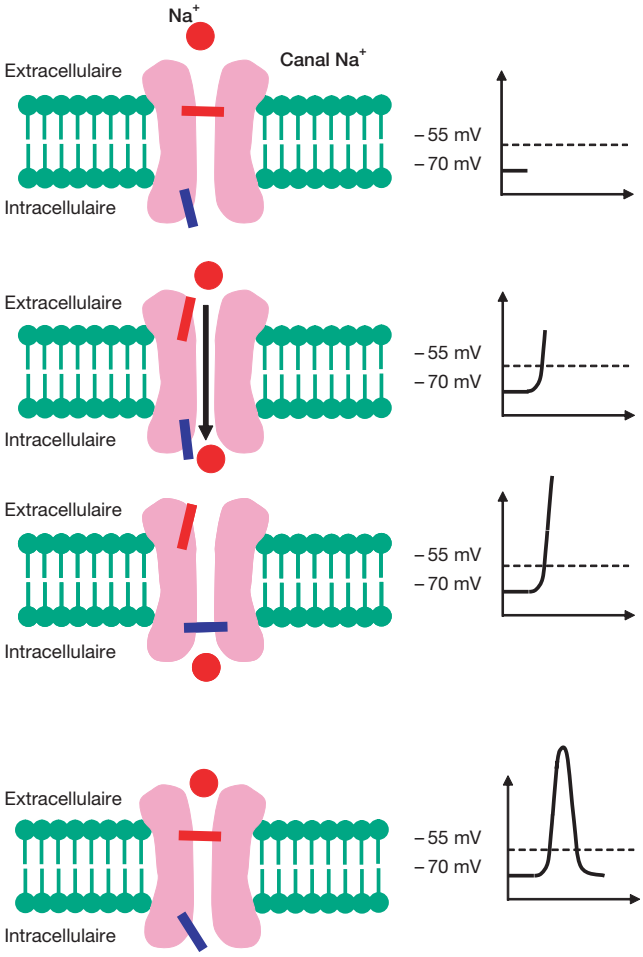


Figure 1.16

Fonctionnement du canal Na^+ dépendant du potentiel pendant le potentiel d'action.

En rouge : porte d'activation. En bleu : porte d'inactivation.

(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Mais quand le potentiel de membrane devient positif, la porte d'inactivation se ferme, ce qui correspond à un délai d'environ 0,5 ms par rapport à l'ouverture de la porte d'activation. Cela arrête l'influx du Na^+ et le potentiel d'action atteint son pic (état 3 = inactivé).

Pendant l'efflux de K^+, les portes d'activation et d'inactivation retrouvent leur position de départ et peuvent alors répondre à une deuxième stimulation. Cette particularité de fonctionnement du canal Na^+ explique l'existence des périodes réfractaires.

Ces canaux Na^+ sont spécifiques du sodium, car ils ont un filtre de sélectivité qui ne laisse passer que Na^+. Ils sont sensibles à plusieurs neurotoxines, dont la tétrodotoxine qui bloque l'entrée du Na^+ en se fixant sur un site

spécifique localisé sur la protéine canalaire, et à certains anesthésiques locaux du type novocaïne qui se fixent également sur un site spécifique dans le canal. Ceci explique l'effet anesthésiant de ces substances qui bloquent toute transmission des messages, en particulier celle des messages douloureux.

Canal K^+

Le canal K^+ est semblable au canal Na^+. Il possède quatre domaines identiques, mais ne présente qu'une seule porte d'activation, de sorte que le canal est soit ouvert, soit fermé. Il n'y a pas d'état inactivé. Comme pour le canal Na^+, il existe un segment de la protéine qui joue le rôle de détecteur de potentiel et qui contrôle l'ouverture du canal. C'est donc également un canal potentiel-dépendant. Ce canal est sensible au tétra-éthyl-ammonium qui le bloque.

Périodes réfractaires

On distingue deux types de périodes réfractaires : les périodes réfractaires absolues et les périodes réfractaires relatives (figure 1.17).

Période réfractaire absolue

Pendant cette période qui va au-delà du *spike*, il est alors impossible, quelle que soit la stimulation, de générer un potentiel d'action. Elle se situe entre le moment où le potentiel seuil est atteint et le moment où les deux portes des canaux Na^+ reviennent à leur position de repos. Ainsi, les potentiels d'action ne peuvent pas se chevaucher et ne peuvent progresser que dans une seule direction.

Cette période réfractaire absolue permet de définir la fréquence maximum des influx que peut transmettre une fibre. Pour les axones de grand diamètre, la période réfractaire absolue est voisine de 0,4 ms (1/2 500 s), ce qui correspond à une transmission maximum de 2 500 influx par seconde. Pour les axones de plus faible diamètre, elle peut durer jusqu'à 4 ms et donc la capacité de transmettre est alors limitée à 250 influx par seconde. Dans les conditions normales, la capacité de transmission des fibres est comprise entre 10 et 1 000 influx par seconde et dépend du diamètre de la fibre nerveuse.

Période réfractaire relative

C'est un état au cours duquel un second potentiel d'action peut être déclenché seulement si l'intensité du stimulus est nettement supérieure à celle du stimulus normal. Elle correspond à la période où les canaux K^+ potentiel-dépendants sont encore ouverts, alors que les canaux Na^+ potentiel-dépendants sont revenus à l'état de repos.

Propagation des potentiels d'action dans les neurones

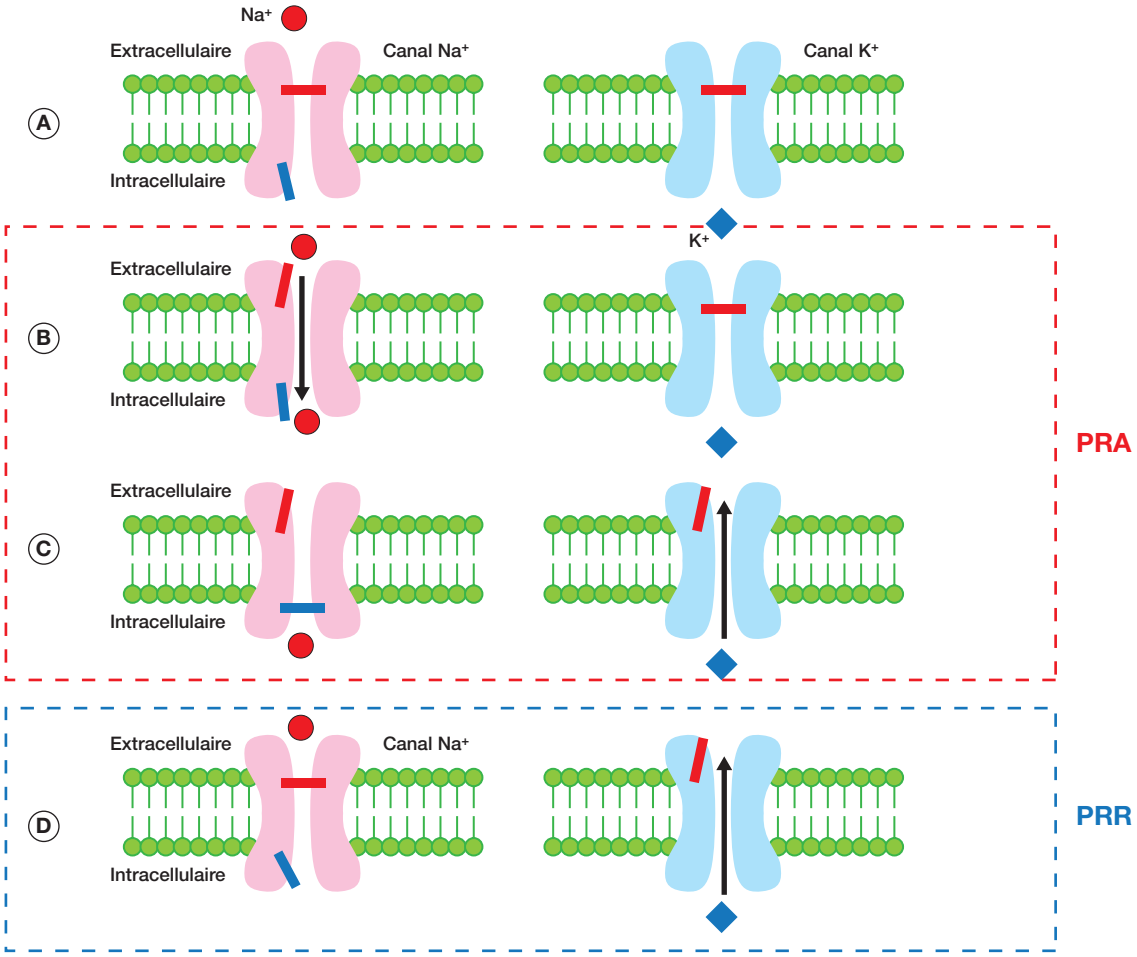
Le déplacement d'un potentiel d'action le long de l'axone correspond à la conduction, qui représente un flux d'énergie électrique, sans perte d'intensité malgré la friction et les fuites de courant.

Au niveau d'une fibre non myélinisée (par exemple, la zone « gâchette » d'un axone), quand un stimulus permet au potentiel d'atteindre le seuil, il ouvre des canaux Na^+, des ions Na^+ entrent et la cellule se dépolarise. Les charges positives s'écoulent dans le cytoplasme dans toutes les directions par un flux de courant local. Ceci permet à de nouvelles sections de la membrane de se dépolariser et d'atteindre le seuil de déclenchement d'un potentiel d'action, sauf dans la zone précédente qui est dans la période réfractaire, interdisant la progression en arrière du potentiel d'action (figure 1.18). Ainsi, le potentiel d'action se propage de proche en proche, comme dans une construction de dominos. Dans cette opération, l'énergie électrique du potentiel d'action passe d'une partie de l'axone à la partie voisine où de nouveaux ions Na^+ entrent, ce qui ressource en permanence le potentiel d'action tout au long de son déplacement.

La vitesse de conduction des potentiels d'action dépend de deux éléments :

- le diamètre du neurone : en effet, la résistance à l'écoulement du courant est liée à la friction sur la membrane ; plus le diamètre de l'axone est grand, plus la résistance à l'écoulement du flux électrique est faible ;
- la déperdition du courant à travers les canaux de la membrane : la conduction des potentiels d'action est d'autant plus rapide que les courants de fuite sont faibles. Quand l'axone est myélinisé, il n'y a pratiquement pas de fuite, puisque la myéline est un excellent isolant ; alors, le flux électrique se déplace à beaucoup plus grande vitesse, en sautant de nœud de Ranvier en nœud de Ranvier, où les potentiels d'action se régénèrent. On parle de conduction saltatoire (figure 1.19). Dans les maladies démyélinisantes, la perte de myéline diminue la conduction des potentiels d'action. Il arrive même que les régions qui ont perdu la myéline entraînent des pertes de courant telles que la dépolarisation n'arrive plus à franchir le seuil, ce qui aboutit à l'arrêt de la conduction nerveuse (exemple de la sclérose en plaques).

En conclusion, il faut retenir que la propagation des influx est d'autant plus rapide que la fibre est myélinisée et qu'elle est de plus gros calibre.



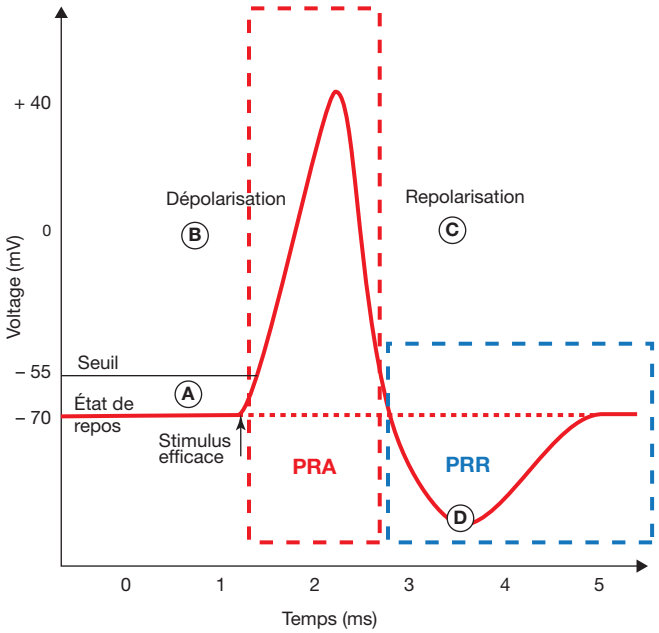


Figure 1.17

Les périodes réfractaires.

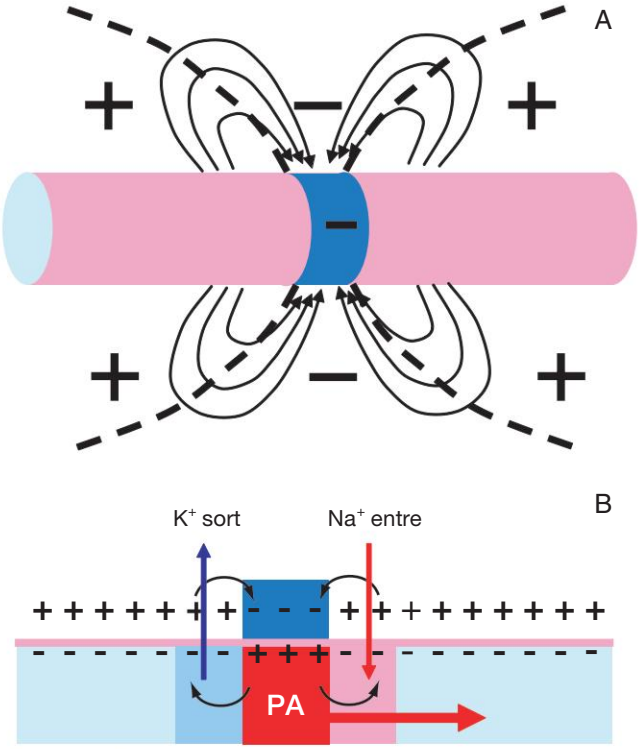


Figure 1.18

La propagation d'un influx dans une fibre nerveuse non myélinisée.
A. Un dipôle est généré lors de la survenue d'un potentiel d'action dans une fibre nerveuse non myélinisée. En bleu : zone du potentiel d'action, négative en surface. En rose : membrane au repos, recouverte de charges positives en surface. Les charges positives (la source) sont attirées par la zone négative (le puits). **B.** Coupe de la membrane avec, en haut, l'extérieur positif et, en bas, l'intérieur négatif. Les courants locaux entraînent la dépolarisation qui permet au potentiel d'action d'avancer dans le sens de la grosse flèche rouge. Il ne recule pas car il laisse derrière lui une zone hyperpolarisée ne permettant pas d'atteindre le seuil liminaire.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

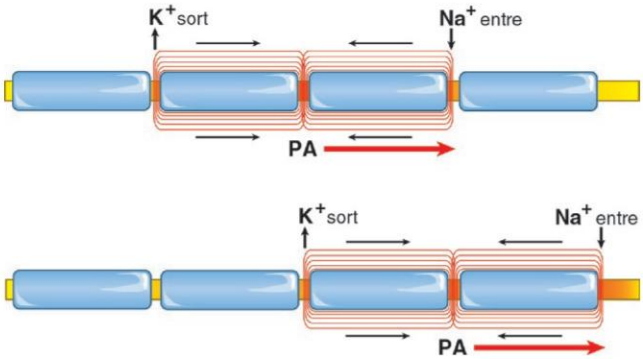


Figure 1.19

La conduction saltatoire.
Sur une fibre nerveuse myélinisée, le potentiel d'action progresse en sautant d'un nœud de Ranvier à l'autre. Les champs électriques sont indiqués avec les traits rouges fins. Le puits est au niveau du nœud de Ranvier central, les sources sont les deux nœuds précédent et suivant.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Propagation des potentiels d'action dans les nerfs

Les potentiels d'action des nerfs représentent la somme algébrique des potentiels d'action des axones des différentes fibres, qui ont des seuils d'activation différents et qui répondent individuellement chacun par la loi du « tout ou rien ». Si la stimulation est inférieure au seuil du neurone le plus facilement excitable, il n'y a aucune réponse. Puis, au fur et à mesure que l'intensité de la stimulation augmente, les axones à seuil de plus en plus élevé entrent en action : ils sont recrutés. Et donc la réponse électrique augmente progressivement jusqu'à un maximum atteint lorsque la stimulation est assez forte pour exciter toutes les fibres qui constituent le nerf. On parle alors de stimulus maximal et les stimulus supérieurs, supra-maximaux, n'augmentent pas davantage l'amplitude du potentiel d'action du nerf.

Pathologie

Sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie neurologique chronique diffuse touchant exclusivement le système nerveux central (cerveau, tronc cérébral, moelle spinale). Il s'agit d'une maladie inflammatoire auto-immune démyélinisante. Elle débute chez l'adulte jeune dans la tranche d'âges 20–40 ans, avec une prédominance féminine (trois femmes pour un homme). En France, son incidence est de huit cas pour 100 000 habitants. La SEP est une maladie invalidante non héréditaire, mais elle est en rapport avec un terrain de susceptibilité génétique. La prévalence est augmentée lorsqu'un membre de la parenté est touché ; les formes familiales représentent 10 % des cas. La SEP est une maladie polygénique faisant intervenir des gènes impliqués dans la réponse immunitaire. De nombreux facteurs environnementaux sont impliqués : le virus d'Epstein-Barr, le tabac, la carence en vitamine D, l'obésité infantile…

Caractéristiques cliniques

La SEP se caractérise par deux événements :

- la *poussée*, faisant apparaître les signes neurologiques ou aggravant les signes préexistants sur une durée de plus de vingt-quatre heures et, dans la seconde circonstance, à plus d'un mois de la dernière poussée ; 85 % des patients débutent leur maladie par une forme à poussées ;
- la *progression*, se définissant par une aggravation des signes durant six mois et plus.

Sémiologie clinique

Phase de début

Elle fait apparaître un ou plusieurs signes ou symptômes.

Dans près de la moitié des cas, il s'agit de *signes sensitifs* le plus souvent subjectifs à type de bande autour d'un ou deux membres ou autour de l'abdomen, parfois une zone particulière de sensation anormale. Ces signes d'hypoanesthésie ou d'anesthésie s'expriment de façon variable : brûlure, paresthésies, dysesthésies, engourdissement, sensation de ruissellement… Le signe de Lhermitte est spécifique : il correspond à la sensation d'une décharge électrique descendant dans le dos et les membres lorsque le patient fléchit la tête, ce qui traduit une atteinte cordonale postérieure. L'examen clinique peut mettre en évidence une atteinte de la voie lemniscale (sensibilité épicritique et proprioceptive) ou/et une atteinte de la voie extralemniscale (sensibilité thermoalgique et tact grossier).

Des douleurs surviennent notamment dans les formes évoluées : dysesthésies, douleurs neurogènes et d'origine spastique.

Les *signes moteurs* peuvent aussi inaugurer la maladie (30 % des cas). Les membres inférieurs sont souvent atteints plus précocement que les bras et les mains, et présentent un déficit asymétrique. Cette atteinte se traduit par une lourdeur et une faiblesse des membres entraînant une réduction du périmètre de marche et l'impossibilité de courir. La maladie peut aussi s'exprimer par une parésie spastique et, chez certains malades, un signe de Babinski pourra être le seul élément diagnostique indiquant une lésion de la voie pyramidale. Enfin, une trépidation épileptoïde des pieds peut être observée.

Les *signes visuels* à type de névrite rétrobulbaire sont également fréquents (20 % des cas) lors de la première poussée de la maladie. Ils se traduisent par une baisse temporaire et d'importance variable de l'acuité visuelle (pendant quelques heures ou quelques jours) ; celle-ci est unilatérale à type de voile avec des douleurs péri-orbitaires aggravées par les mouvements oculaires. Le patient décrit une altération de sa vision des couleurs avec une dyschromatopsie d'axe vert-rouge. L'examen ophtalmologique révèle la présence d'un œdème papillaire.

Les *vertiges* et les *troubles de l'équilibre* traduisent une atteinte vestibulaire, mais ils peuvent aussi résulter d'une atteinte cérébelleuse et s'exprimer par une ataxie, une dysmétrie, une adiadococinésie, un tremblement d'intention, une dysarthrie cérébelleuse, une hypotonie ou une ataxie.

Les *troubles vésico-sphinctériens* peuvent inaugurer la maladie mais sont surtout significatifs au cours de son évolution. Les troubles mictionnels sont fréquents ; ils se traduisent par des pollakiuries, des incontinences, des dysuries et des mictions impérieuses. La constipation est fréquente ; une incontinence fécale est possible.

Les *troubles sexuels* s'expriment chez l'homme par des troubles de l'éjaculation, des dysfonctions érectiles et, chez la femme, par une diminution de la libido et des inconforts lors des relations sexuelles (diminution de la lubrification vaginale, insensibilité…).

Les *troubles oculomoteurs* mettant en évidence un nystagmus variable dans son expression (essentiellement horizontal, rotatoire, battant vers le haut ou vers le bas), qui peut être asymptomatique ou provoquer une diplopie ou un inconfort visuel.

La *dysarthrie* est souvent présente ; elle peut être d'origine cérébelleuse, paralytique ou spastique.

Les *névralgies du trijumeau* peuvent révéler la maladie, de même qu'une paralysie faciale, inaugurale dans 5 % des cas.

La *fatigue* est présente chez la majorité des patients ; elle peut être inaugurale.

Les *troubles cognitifs* sont également fréquents ; ils s'expriment essentiellement par des troubles de la mémoire, de l'attention, du raisonnement et altèrent la vitesse de l'idéation. Les troubles mnésiques peuvent être précoces.

La *dépression* et l'*anxiété* sont présentes de façon variable et on note fréquemment un état euphorique et optimiste malgré la réalité du handicap.

Des symptômes de brève apparition surviennent de façon isolée ou associée : baisse transitoire de l'acuité visuelle sous l'effet de la chaleur ou contemporaine de la période menstruelle ou en postprandial, des névralgies faciales, des mouvements anormaux paroxystiques (dystonie, akinésie…), une dysarthrie. La récupération peut être complète ou partielle avec séquelles.

Cette poussée de la maladie arrive en moyenne avec une fréquence de l'ordre de 18 mois en début de maladie, puis la fréquence diminue.

Phase d'état

Les signes et les symptômes décrits précédemment vont s'accumuler avec le temps, notamment les troubles cognitifs, la fatigue, les troubles urinaires et les troubles sexuels.

Il existe des formes progressives d'emblée, débutant plutôt vers l'âge de 40 ans. Cette circonstance clinique touche autant les hommes que les femmes, à hauteur de 15 % environ. Elles peuvent se manifester avec ou sans poussées surajoutées.

Les formes dites « bénignes » désignent les patients toujours ambulatoires après une période d'évolution d'au moins 10 ans.

La forme récurrente-rémittente est la plus fréquente, caractérisée par la survenue de poussées régressant plus ou moins complètement.

On prouvera la dissémination spatiale des lésions par l'anamnèse, l'examen clinique et l'IRM.

Les critères diagnostiques de McDonald permettent de faire le diagnostic de SEP dès la première poussée, en s'appuyant sur les critères de dissémination temporelle (nombre de poussées) et de dissémination spatiale (atteinte de plusieurs zones du SNC) obtenus par l'IRM.

L'évolution clinique de la SEP peut se présenter sous toutes les formes intermédiaires entre la forme « bénigne » et les formes rapidement invalidantes. Les complications sont de nature orthopédique, sphinctérienne, circulatoire et trophique avec un retentissement majeur au niveau professionnel et familial.

L'enregistrement du potentiel d'action d'un nerf montre qu'il est polyphasique, en raison de la différence de vitesse de conduction des influx dans les différentes fibres qui constituent le nerf.

Codification de l'intensité du stimulus

Étant donné que le potentiel d'action répond à la loi du « tout ou rien », il est toujours le même en intensité et en amplitude dès lors qu'il est déclenché. Le codage de l'intensité du stimulus ne peut se faire qu'en fréquence d'influx, c'est-à-dire en nombre de potentiels d'action générés par unité de temps. La réponse physiologique à un stimulus est toujours constituée par une volée d'influx, dont la fréquence est directement proportionnelle à l'intensité de l'excitant, que ce soit pour un neurone moteur ou un neurone sensitif.

Synapse et transmission synaptique

Tout le fonctionnement du système nerveux repose sur la transmission de l'influx nerveux entre les neurones ou entre ceux-ci et des cellules effectrices au niveau des synapses.

Définition d'une synapse chimique

Les synapses sont des zones de contact fonctionnel entre des terminaisons axonales d'une fibre nerveuse et d'autres cellules (nerveuses, musculaires ou glandulaires) au niveau d'une dendrite (synapse axo-dendritique), d'un soma (synapse axo-somatique) ou même d'un autre axone (synapse axo-axonale) (figure 1.20). Dans la synapse, l'information est donc transmise d'une cellule présynaptique à une cellule postsynaptique. La synapse joue un rôle de clapet unidirectionnel bloquant tous les influx antidromiques.

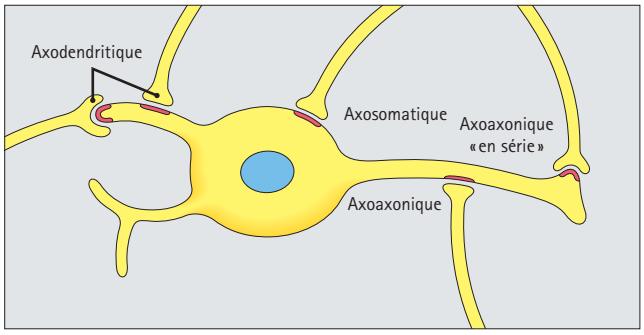


Figure 1.20

Les différentes synapses.
Les synapses peuvent se former entre axone et dendrite, entre axone et péricaryon, ou entre axones.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

Certaines synapses du système nerveux central ont une certaine plasticité. Elles peuvent se modifier, ce qui est très important dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. De plus, le fonctionnement des synapses est modifiable par les substances pharmacologiques à titre thérapeutique ou par des drogues qui créent alors des accoutumances. D'une façon plus générale, de nombreuses maladies mentales découlent d'un problème de communication synaptique.

Les deux types de synapses

Il existe deux types de synapses :

- des *synapses électriques*, qui permettent de faire passer directement le signal électrique du cytoplasme d'une cellule à l'autre à travers les jonctions communicantes (*gap junctions*) (figure 1.21) ;
- des *synapses chimiques*, qui font passer indirectement l'information d'une cellule à l'autre au moyen des neurotransmetteurs (figure 1.22).

Un neurone établit en moyenne des contacts avec mille neurones voisins à travers des synapses chimiques.

Les deux types de synapses diffèrent entre elles surtout par la vitesse de transmission des influx nerveux.

Fonctionnement de la synapse chimique

Dans ce type de synapse, les neurones présynaptique et postsynaptique sont séparés par un espace rempli de liquide extracellulaire, la fente synaptique, large de 30 à 50 nm. Les influx nerveux ne peuvent pas franchir cette zone. Ils doivent libérer un neurotransmetteur contenu dans des vésicules synaptiques qui va diffuser à travers l'espace de la fente synaptique et agir sur des récepteurs situés dans la membrane plasmique du neurone postsynaptique et produire un potentiel postsynaptique, qui est un potentiel gradué.

Fondamentalement, le signal électrique présynaptique, c'est-à-dire l'influx nerveux qui est codé en fréquence, va être converti d'abord en signal chimique, le neurotransmetteur, qui est codé en amplitude. Ensuite, le neurone postsynaptique reçoit le signal chimique et le convertit en signal électrique, le potentiel postsynaptique codé en amplitude, qu'il va devoir transformer en potentiel d'action et recoder en fréquence pour pouvoir acheminer l'information le long de l'axone.

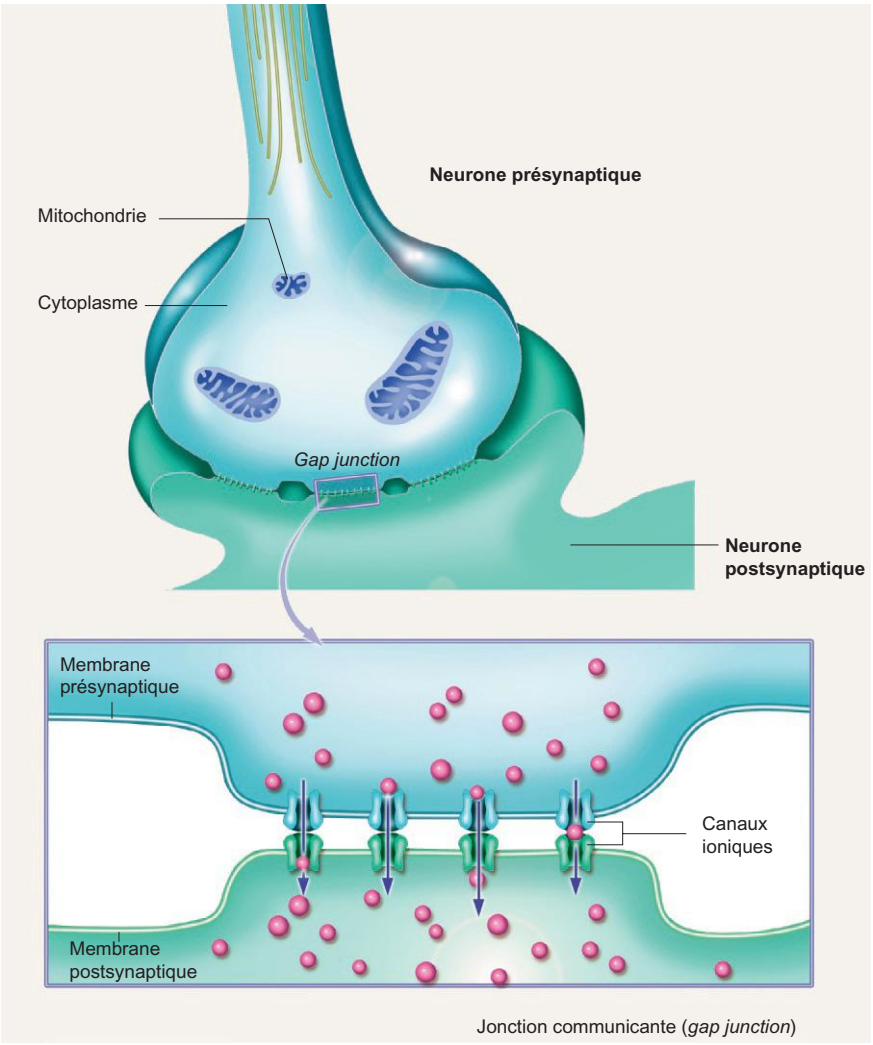


Figure 1.21

La synapse électrique.

(In : Rousset S. et Perlemuter G. Biologie fondamentale et génétique. UE 2.1, UE 2.2. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2010.)

L'ensemble de ces processus (figure 1.23) va prendre du temps : c'est le délai synaptique, qui dure environ 0,5 ms. On comprend que ce type de synapse soit plus lent que la synapse électrique.

Libération des neurotransmetteurs

Lorsque l'influx nerveux arrive dans le bouton synaptique d'un neurone présynaptique, la phase de dépolarisation du potentiel d'action ouvre, en plus des canaux Na^+ potentiel-dépendants, des canaux Ca^{2+} potentiel-dépendants qui sont présents en forte densité à ce niveau. Comme les ions Ca^{2+} sont beaucoup plus concentrés dans le liquide extracellulaire, ils pénètrent largement dans le cytoplasme de façon passive le long du gradient électrochimique. Toutefois, l'ouverture de ces canaux Ca^{2+} est lente et est responsable d'une grande partie du délai synaptique.

L'ouverture de ces canaux entraîne une augmentation de la concentration du Ca^{2+} cytosolique, qui déclenche alors la migration et l'exocytose des vésicules synaptiques, vésicules qui contiennent un ou plusieurs neurotransmetteurs. L'exocytose des vésicules est déclenchée par l'action du calcium sur certaines protéines transmembranaires des vésicules synaptiques, les synapsines (en particulier la synap-

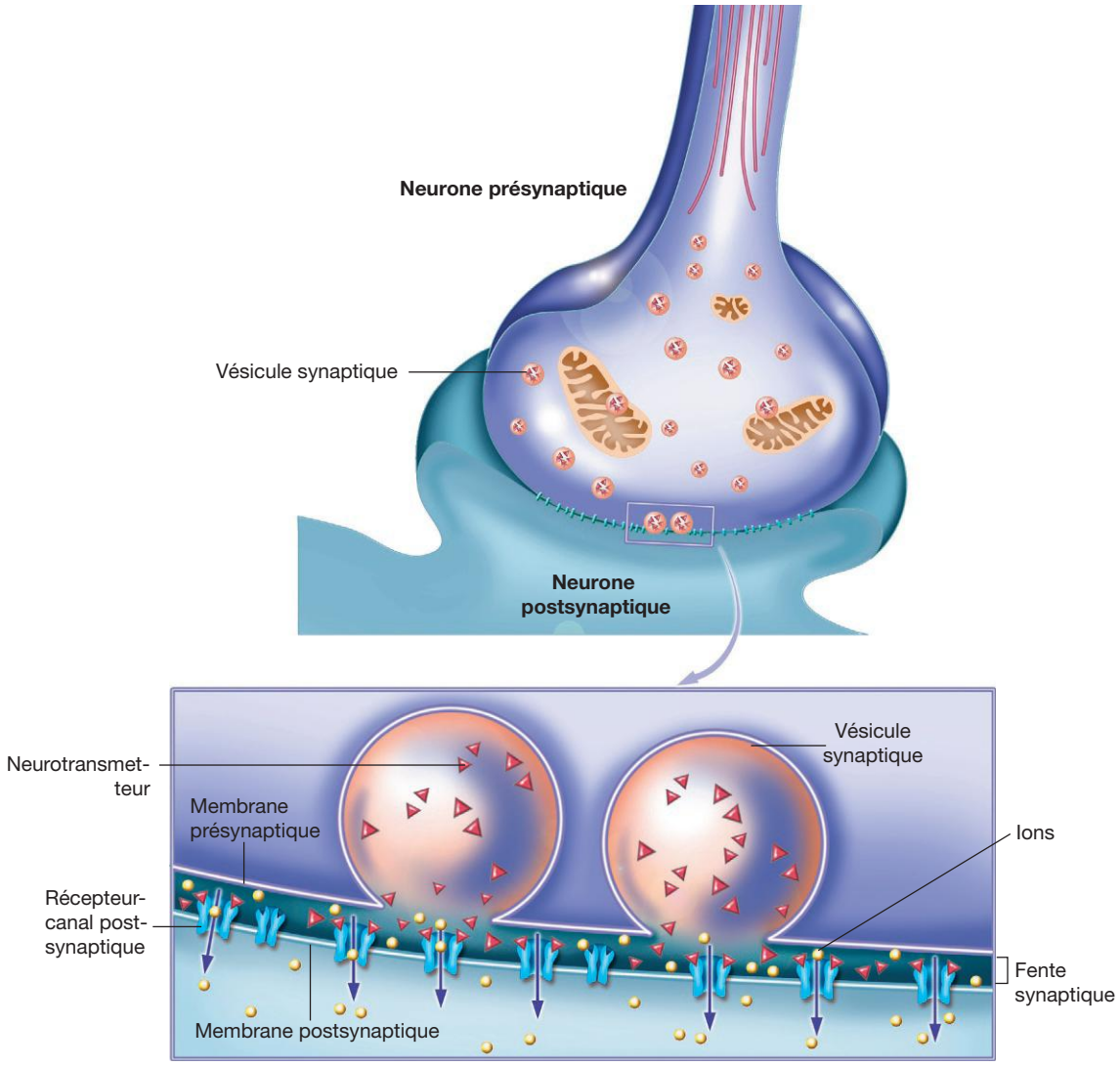


Figure 1.22

La synapse chimique.

(In : Rousset S. et Perlemuter G. Biologie fondamentale et génétique. UE 2.1, UE 2.2. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2010.)

totagmine), qui peuvent ensuite interagir avec des protéines situées sur la membrane plasmique de la terminaison axonale (en particulier la syntaxine). La présence de Ca^{2+} permet aussi l'interaction d'autres protéines membranaires des vésicules et de la membrane plasmique regroupées sous le terme de SNAP (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitif factor Attachment Protein*) et SNARE (*Soluble N-ethylmaleimide-sensitif factor Attachment protein REceptor*), et la fusion des membranes (figure 1.24). L'ouverture des vésicules permet l'exocytose des neurotransmetteurs dans la fente synaptique. Ces neurotransmetteurs diffusent ensuite dans la fente synaptique et atteignent la membrane postsynaptique où ils se fixent sur des récepteurs spécifiques et génèrent localement un ou des potentiels postsynaptiques.

Ensuite, le Ca^{2+} est éliminé (Ca^{2+}-ATPase, échangeur Na^+/Ca^{2+}) et la vésicule est recyclée. Récemment, il a été décrit l'existence de pores de fusion, au travers desquels passe le neurotransmetteur, évitant la fusion des membranes et permettant le recyclage des vésicules qui sont ensuite rechargées par différents transporteurs membranaires.

La libération des neurotransmetteurs est dite quantique, car les molécules de neurotransmetteurs sont libérées par

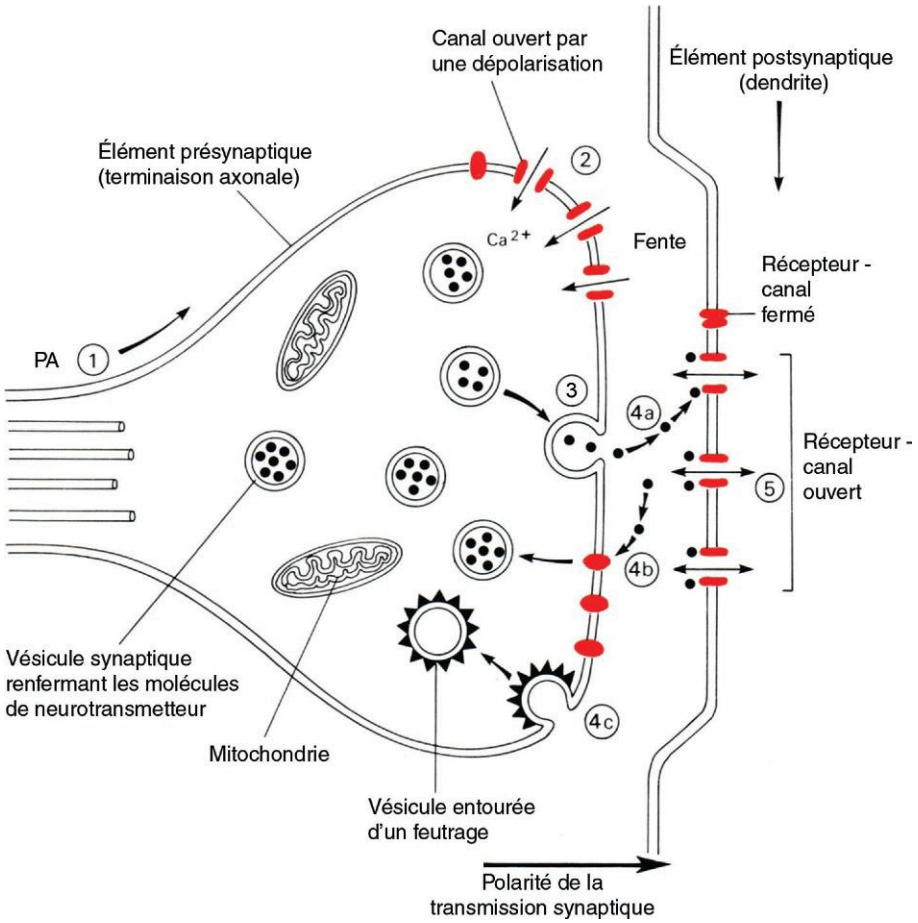


Figure 1.23

La séquence des événements se déroulant au cours de la transmission synaptique.
1. Arrivée du potentiel d'action dans le bourgeon axonal. **2.** La dépolarisation entraîne une ouverture de canaux calciques de la terminaison présynaptique. **3.** Le calcium entrant favorise la fusion des vésicules à la membrane et l'exocytose du neurotransmetteur dans la fente synaptique. **4a.** Fixation aux récepteurs-canaux et flux d'ions entrant ou sortant qui polarise ou dépolarise localement la membrane postsynaptique. **4b.** Recapture du neurotransmetteur. **4c.** Recyclage des vésicules. **5.** Génération de potentiels postsynaptiques.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

paquet correspondant à l'ouverture de chaque vésicule. Le nombre de vésicules ouvertes dépend directement de la quantité de Ca^{2+} cytosolique. C'est donc la fréquence des influx dans le neurone présynaptique qui contrôle la quantité de Ca^{2+} qui entre à travers les canaux et donc la quantité de Ca^{2+} cytosolique et donc la quantité de neurotransmetteurs libérés.

Potentiels postsynaptiques

Les potentiels postsynaptiques résultent de l'ouverture de canaux ioniques qui dépendent d'un médiateur chimique et qui sont insensibles au potentiel. Le nombre des canaux qui s'ouvrent ne dépend que de la quantité de neurotransmetteurs libérés. Ces potentiels postsynaptiques peuvent être excitateurs ou inhibiteurs (figure 1.25).

Lorsque la fixation du neurotransmetteur sur le récepteur provoque une dépolarisation de la membrane postsynaptique et qu'elle rapproche le potentiel de membrane de son seuil d'excitation, on a un *potentiel postsynaptique excitateur*, ou PPSE. En pratique, les canaux à cations ainsi ouverts (par exemple, le récepteur-canal nicotinique de l'acétylcholine) n'ont pas de sélectivité ionique et ils peuvent laisser passer les trois cations les plus abondants Na^+, K^+ et Ca^{2+} à travers la membrane. Toutefois, compte tenu des gradients électriques et des gradients de concentration des ions de part et d'autre de la membrane, l'entrée de Na^+ excède très largement l'entrée de Ca^{2+} et la sortie de K^+. À la suite de l'entrée des ions Na^+, il s'ensuit donc une diminution du potentiel de membrane.

Un seul PPSE est insuffisant pour déclencher un potentiel d'action, mais le neurone postsynaptique devient plus

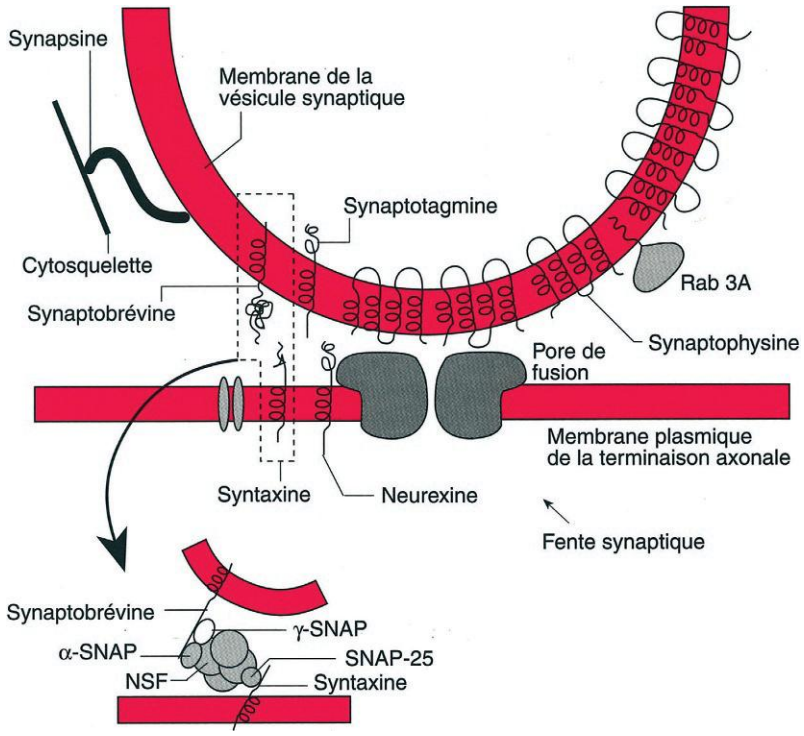


Figure 1.24

Architecture moléculaire de la région d'amarrage d'une vésicule synaptique avec la membrane plasmique de la terminaison axonale. NEM, N-éthylmaléimide ; NSF, *NEM-Sensitive Factor* ; SNAP, *Soluble NSF Attachment Protein* ; SNARE, *SNAPs REceptor*.
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

excitable. Étant dépolarisé, son potentiel de membrane s'est rapproché de son seuil d'excitation.

Quand la fixation du neurotransmetteur sur le récepteur provoque une hyperpolarisation de la membrane postsynaptique, on parle de *potentiel postsynaptique inhibiteur*, ou PPSI. Le potentiel de la membrane s'est éloigné de son seuil d'excitation et donc la production d'un potentiel d'action est devenue plus difficile. En pratique, ces PPSI résultent de l'ouverture de canaux Cl^- avec entrée des anions Cl^- ou de canaux K^+ avec sortie des ions K^+, qui sont tous dépendants d'un médiateur chimique et insensibles au potentiel. Le potentiel de la membrane devient plus négatif, la cellule est hyperpolarisée.

Finalement l'état d'excitation du neurone postsynaptique dépend de la somme algébrique des très nombreux PPSE et PPSI qui sont générés par toutes les synapses établies par un neurone. Lorsque cette somme dépasse le seuil, il y a déclenchement d'un potentiel d'action.

Sommations des potentiels postsynaptiques

La sommation des PPSE et des PPSI est facilitée pour trois raisons. Le PPSE comme le PPSI durent longtemps, environ 15 ms, ce qui est beaucoup plus long que le potentiel d'action qui ne dure que 2 à 3 ms. Ils ne présentent pas de période réfractaire à la différence du potentiel d'action. Enfin, un seul neurone du système nerveux central reçoit des informations en provenance de 1 000 à 10 000 synapses, ce qui est à l'origine de très nombreux PPSE et PPSI sur le neurone postsynaptique.

Si la sommation résulte de l'accumulation de neurotransmetteur libéré par de nombreux boutons synaptiques en même temps, on parle de *sommation spatiale*. Si elle résulte de l'accumulation de neurotransmetteur libéré par un seul bouton synaptique qui produit des décharges en successions rapides, on parle de *sommation temporelle*. Il faut alors que la deuxième décharge se produise au plus tard 15 ms après la première (figure 1.25).

Étant donné que la densité des canaux Na^+ est très importante au niveau de la zone « gâchette » des neurones moteurs ou dans les parties réceptrices des neurones sensitifs, c'est à ces niveaux que va se faire l'intégration finale des influences excitatrices et inhibitrices. Dans les motoneurones, cette zone est éloignée des dendrites, riches en synapses, ce qui va faciliter la fonction d'intégration du neurone, puisque seules les influences synaptiques bénéficiant d'une sommation spatiale ou temporelle suffisante pourront atteindre par conduction électrotonique la région « gâchette ». En effet, les PPSE et les PPSI ne se propagent que sur des distances très faibles.

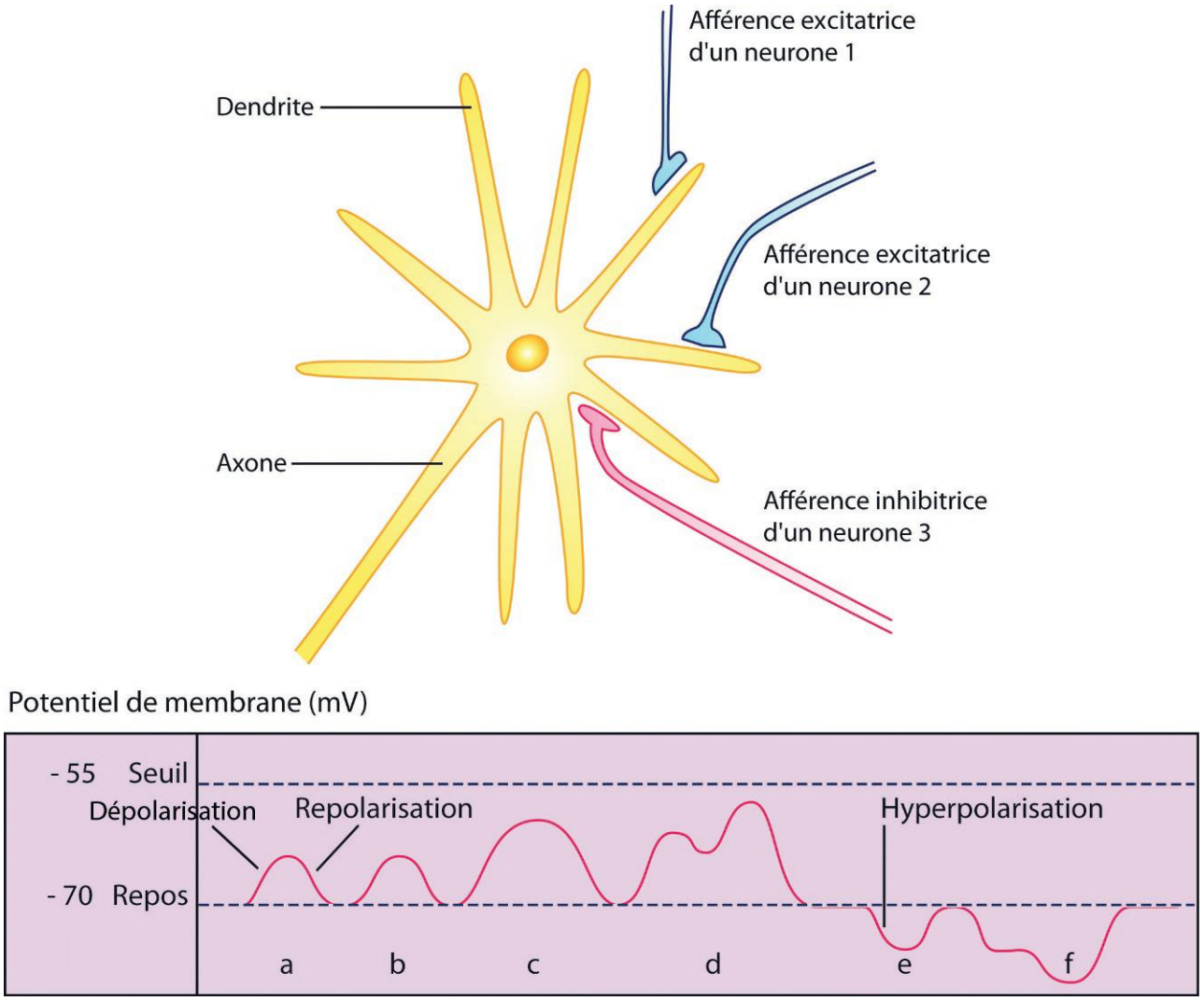


Figure 1.25

Potentiels postsynaptiques excitateur (PPSE) et inhibiteur (PPSI). Sommations temporelles et spatiale.
a. Réponse du neurone à l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de l'afférence du neurone 1 : déclenchement d'un PPSE. **b.** Réponse du neurone à l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de l'afférence du neurone 2 : déclenchement d'un PPSE. **c.** Réponse du neurone lorsque les afférences du neurone 1 et du neurone 2 sont stimulées simultanément : sommation spatiale (PPSE d'amplitude plus grande, susceptible de déclencher un potentiel d'action si le seuil est franchi). **d.** Réponse du neurone lorsque la même afférence excitatrice est stimulée par l'arrivée de deux potentiels d'action très rapprochés : sommation temporelle (PPSE d'amplitude plus grande, susceptible de déclencher un potentiel d'action si le seuil est franchi). **e.** Réponse du neurone à l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau de l'afférence inhibitrice du neurone 3 : déclenchement d'un PPSI. **f.** Réponse du neurone lorsque la même afférence inhibitrice du neurone 3 est stimulée par l'arrivée de deux potentiels d'action très rapprochés : sommation temporelle (PPSI d'amplitude plus grande qu'en e).

Enfin, l'excitabilité d'un neurone est d'autant plus grande que son soma est plus petit. Ainsi, les motoneurones γ de petite taille sont plus facilement mis en action que les motoneurones α de grande taille.

Facilitation et inhibition présynaptiques

Certaines synapses peuvent modifier la quantité de neurotransmetteurs libérés au niveau d'autres synapses. Ainsi, la facilitation présynaptique augmente la quantité de neurotransmetteur libéré, alors que l'inhibition présynaptique la diminue. Ces deux processus peuvent durer longtemps et jouent un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation.

Élimination du neurotransmetteur

L'élimination du neurotransmetteur est essentielle pour avoir un fonctionnement synaptique normal, c'est-à-dire fugace. Elle s'effectue de trois façons :

• par *diffusion* : une partie de tous les neurotransmetteurs diffuse en dehors de la fente synaptique ;
• par *dégradation enzymatique* : ainsi, l'acétylcholine est dégradée par l'acétylcholinestérase située dans la fente synaptique ; à ce niveau, les molécules anticholinestérasiques comme la néostigmine ou la physostigmine, qui bloquent la dégradation de l'acétylcholine, vont favoriser la transmission synaptique ;
• par *recapture présynaptique ou gliale* : les neurotransmetteurs peuvent être recaptés par le neurone qui vient de les libérer ou même par les cellules gliales, *via* des transporteurs présynaptiques à huit ou douze hélices transmembranaires (exemple du glutamate ou des catécholamines) ; cela permet de moduler la libération du neurotransmetteur.

Neurotransmetteurs

Les substances qui assurent la transmission de l'influx nerveux dans la synapse sont des neuromédiateurs. Il faut noter qu'un même neurotransmetteur peut être excitateur à un endroit et inhibiteur ailleurs selon le type de récepteurs mis en jeu.

Cotransmission

En général, un neurone peut libérer plusieurs neurotransmetteurs. Ils sont localisés dans la même vésicule, s'ils sont tous les deux peptidiques, sinon ils sont localisés dans des vésicules différentes.

Les différents neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs sont soit de nature peptidique soit de nature non peptidique. Ils sont tous localisés dans les vésicules synaptiques. Les neurotransmetteurs peptidiques sont synthétisés dans les corps de Nissl du corps cellulaire, puis ils sont stockés dans des vésicules issues de l'appareil de Golgi et sont transportés sous cette forme par les microtubules jusque dans les vésicules synaptiques. Les neurotransmetteurs non peptidiques sont synthétisés sur place dans la terminaison de l'axone, grâce à des enzymes spécifiques qui sont élaborées dans le corps cellulaire du neurone, puis transportées jusqu'aux terminaisons axonales par le flux axonal.

Parmi les neurotransmetteurs, on distingue :
• l'*acétylcholine* : elle est synthétisée dans la terminaison présynaptique, à partir de la choline et de l'acétyl-coenzyme A sous l'action de la choline-acétyl transférase ; elle est dégradée par l'acétylcholinestérase qui est localisée dans l'espace synaptique ;
• le groupe des *amines* : ce groupe comprend différentes molécules classées selon leur nature chimique. Le sous-groupe des catécholamines comprend la dopamine et la noradrénaline, qui sont synthétisées à partir de la tyrosine sous l'action de la tyrosine hydroxylase puis de la DOPA décarboxylase et de la dopamine oxydase ou dopamine β-hydroxylase. L'adrénaline n'est pas un neurotransmetteur. Le sous-groupe des indolamines est représenté par la sérotonine, ou 5OH-tryptamine, qui est synthétisée à partir du tryptophane. Enfin, l'histamine est synthétisée à partir de l'histidine ;
• le groupe des *acides aminés* : on a pris l'habitude de classer les acides aminés neuromédiateurs en fonction de leurs effets postsynaptiques et on parle d'acides aminés excitateurs pour le glutamate et l'aspartate et d'acides aminés inhibiteurs pour le GABA (acide γ-aminobutyrique) et la glycine dans le cerveau et la moelle ;
• le groupe des *polypeptides*, qui comprend de nombreuses familles, dont :
  – les peptides opioïdes, avec les enképhalines, les endorphines et la dynorphine ;
  – les tachykinines, avec la substance P ;
• le groupe des *purines* : ce sont l'adénosine, l'adénosine monophosphate (AMP) et l'adénosine triphosphate (ATP) ;
• le groupe des *messagers intercellulaires diffusibles* : le chef de file en est le NO (monoxyde d'azote).

Récepteurs

Pour agir, le neurotransmetteur doit se fixer sur une protéine transmembranaire spécialisée, le récepteur.

Le messager est dénommé *agoniste*, comme toutes les autres molécules qui se fixent sur le récepteur et produisent le même effet que le messager lui-même. Certaines substances sont également capables de se fixer sur le récepteur, mais agissent en le bloquant, ce sont des *antagonistes*. Elles peuvent être à l'origine de certaines maladies. Dans la myasthénie, ce sont des autoanticorps qui se fixent sur les récepteurs et empêchent la transmission cholinergique.

On distingue les récepteurs postsynaptiques, dont le rôle est de transmettre l'information du neurone présynaptique au neurone postsynaptique, et les récepteurs présynaptiques, dont le rôle est très différent puisqu'ils modulent la libération du neurotransmetteur et ne participent pas à la transmission du message.

On peut classer les récepteurs selon qu'ils sont excitateurs et provoquent une dépolarisation de la membrane, ou inhibiteurs et provoquent une hyperpolarisation de la membrane. Toutefois, lorsque le neurotransmetteur se fixe sur la protéine réceptrice, il provoque une modification de conformation et donne naissance à un signal intracellulaire, c'est la transduction. Selon le mode de transduction, on distingue des récepteurs-canaux (avec une réponse directe et très rapide) et des récepteurs métabotropes (avec une réponse amplifiée car il y a génération de seconds messagers).

Récepteurs-canaux

L'exemple type est le récepteur nicotinique excitateur de l'acétylcholine (figure 1.26). C'est un récepteur enchâssé dans la membrane cellulaire et constitué de cinq sous-unités (α_2, β, γ, δ), qui forment au centre un canal. L'acétylcholine peut se fixer sur les deux sous-unités α, ce qui entraîne une modification de conformation du récepteur et une augmentation de la perméabilité du canal aux cations Na^+ et K^+. Ce canal n'est pas spécifique mais, compte tenu du potentiel de la membrane de la cellule, c'est surtout Na^+ qui entre : il s'ensuit une dépolarisation de la membrane.

Ce récepteur peut également fixer des agonistes qui vont reproduire l'effet de l'acétylcholine (nicotine) et des antagonistes qui vont, à l'opposé, bloquer le récepteur et donc empêcher toute action ultérieure de l'acétylcholine (par exemple, curares, anesthésiques locaux).

Récepteurs métabotropes

L'exemple type est représenté par les différents récepteurs adrénergiques (figure 1.27). La mise en jeu de ces récepteurs aboutit à la production de seconds messagers. Ce sont des récepteurs protéiques à sept domaines transmembranaires qui sont couplés à des protéines G régulatrices situées sur la face interne de la membrane. Ces protéines G comprennent trois sous-unités, β, γ et α. La sous-unité α se dissocie des sous-unités $\beta\gamma$ lorsqu'elle fixe du GTP, un nucléotide guanylique. Elle va alors activer soit l'adénylcyclase, soit la phospholipase C.

Récepteurs couplés à des protéines G liées à l'adénylcyclase

Certaines protéines G vont moduler l'activité de l'adénylcyclase, une enzyme membranaire qui hydrolyse une molécule d'ATP pour former de l'AMPc (adénosine 3',5'-monophosphate cyclique) qui est un second messager.

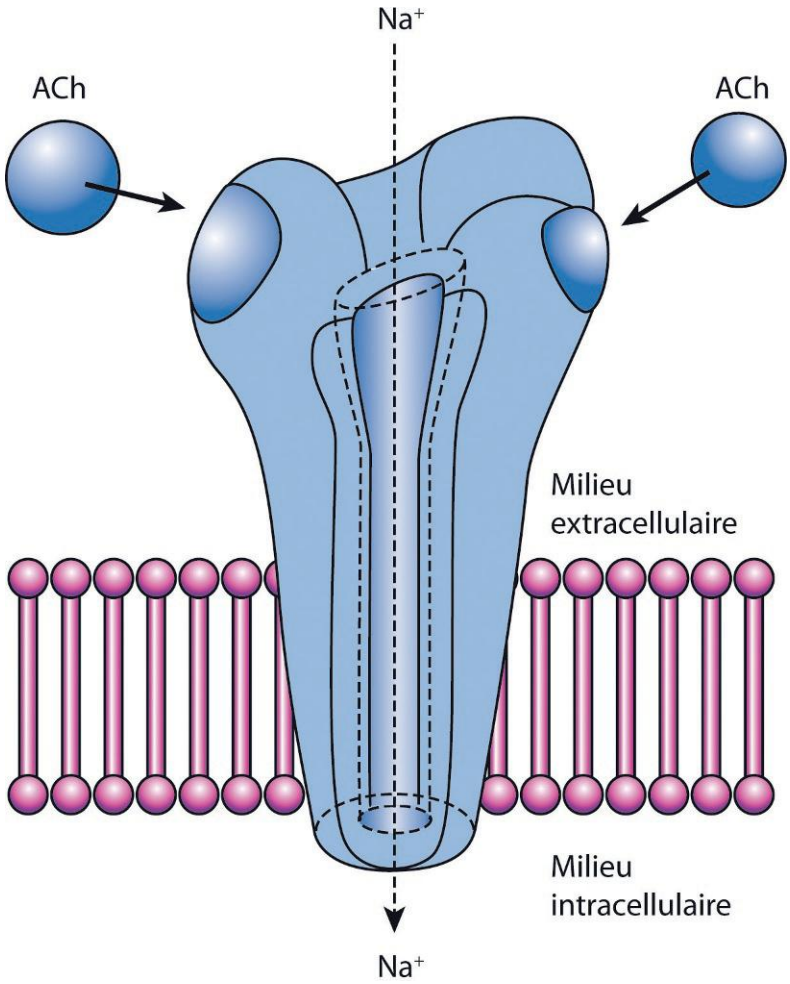


Figure 1.26

Récepteur nicotinique.
Ach, acétylcholine.

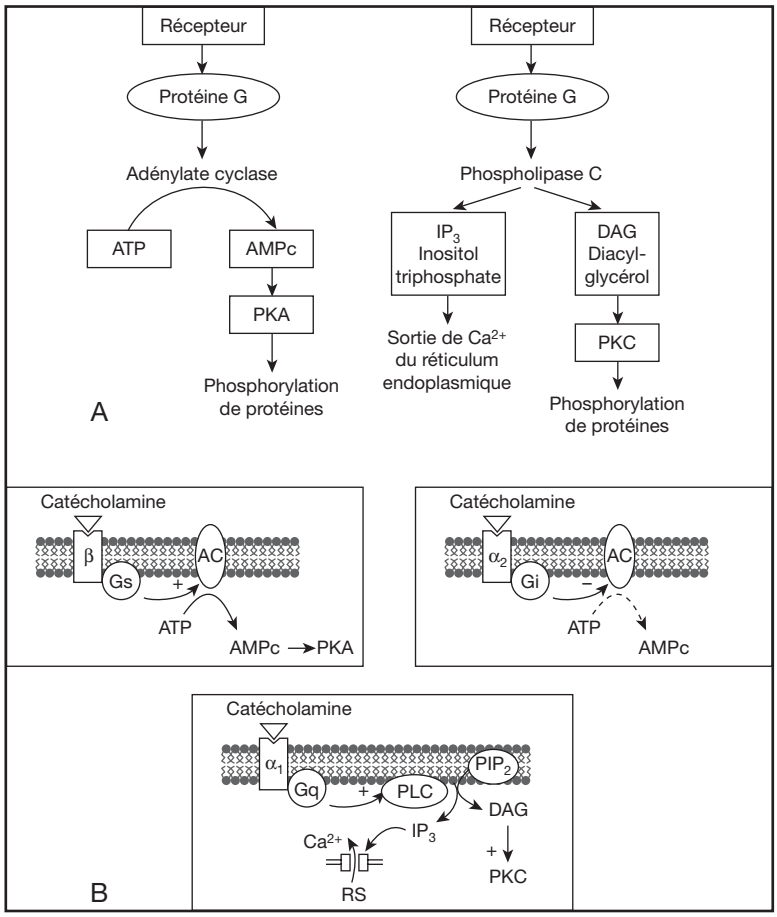


Figure 1.27

Récepteurs métabotropes noradrénergiques.
A. Représentation schématique de la transduction du signal. **B.** Mécanisme d'action des catécholamines sur les récepteurs β, α_1, et α_2.

En effet, celui-ci transmettra l'information en activant des protéines kinases A (PKA, « A » pour AMPc-dépendantes) qui vont phosphoryler des protéines substrats. Finalement, l'AMPc sera inactivé en 5'-AMP sous l'action d'une phosphodiestérase. La phosphorylation produite peut porter sur des protéines canalaires et entraîner alors une augmentation de la perméabilité ionique. Ainsi, la fixation de noradrénaline sur les récepteurs β-adrénergiques, qui sont couplés à une protéine G stimulatrice (G_s) de l'adénylcyclase, aboutit à une augmentation de l'AMPc.

Mais la fixation de noradrénaline sur les récepteurs α_2-adrénergiques, qui sont couplés à une protéine G inhibitrice (G_i) de l'adénylcyclase, aboutit à une diminution de l'AMPc.

Récepteurs couplés à des protéines G liées à la phospholipase C

Certaines autres protéines G mettent en jeu les phosphoinositides de la membrane. Dans ce cas, le récepteur membranaire, comme le récepteur α_1-adrénergique, active *via* une protéine G (G_q) la phospholipase C, ou phospho-inositidase membranaire, qui hydrolyse les phosphoinositol-phosphates en IP_3 (inositol 1,4,5-triphosphate) et en DAG (diacylglycérol). L'IP_3 mobilise le calcium à partir du réticulum endoplasmique, qui est le réservoir de calcium de la cellule. Il se fixe sur des récepteurs-canaux à l'IP_3 endoplasmiques, les ouvre, ce qui laisse passer les ions Ca^{2+} en fonction du gradient de concentration de part et d'autre de cette membrane et augmente donc la concentration du Ca^{2+} cytoplasmique.

Le DAG diffuse dans le plan de la membrane et active une protéine kinase C (PKC) qui module certaines activités cellulaires en phosphorylant des protéines intracellulaires.

D'une façon générale, on peut retenir que ces processus de transduction génèrent un signal intracellulaire très amplifié (très grand nombre de molécules produites à partir d'un récepteur). On peut noter qu'il existe des interactions entre ces systèmes, notamment en ce qui concerne le calcium.

À retenir

- Le potentiel de repos de la membrane des neurones est pour l'essentiel déterminé par le gradient de concentration entre K^+ intracellulaire et K^+ extracellulaire, parce que la membrane d'un neurone au repos est très riche en canaux de fuite spécifiques pour le K^+. Il est donc très influencé par le potentiel d'équilibre du K^+.
- Le potentiel de membrane des neurones est modifié lorsque le gradient de concentration ionique entre espaces intracellulaire et extracellulaire varie, en particulier celui du K^+, ou lorsque la perméabilité de la membrane change à la suite de l'ouverture de canaux ioniques.
- Les potentiels gradués sont des variations du potentiel de membrane d'amplitude variable ; ils se déplacent sur de courtes distances.
- Les potentiels d'action sont des dépolarisations d'amplitude constante quel que soit le stimulus qui les déclenche dès lors qu'ils sont supraliminaires ; ils se déplacent sur de longues distances, en se ressourçant tout au long de leur déplacement.
- Au cours du déroulement d'un potentiel d'action, la dépolarisation est liée à l'ouverture des canaux Na^+ potentiel-dépendant, alors que la repolarisation est liée à l'ouverture des canaux K^+ potentiel-dépendant.
- Le canal Na^+ potentiel-dépendant existe sous trois états, ouvert, inactivé ou fermé alors que le canal K^+ potentiel-dépendant n'existe que sous deux états, ouvert ou fermé. Cette particularité du canal Na^+ potentiel-dépendant explique l'existence de périodes réfractaires absolues et relatives.
- Le franchissement de la synapse chimique est lié d'abord à la libération des neurotransmetteurs à partir des vésicules synaptiques sous l'action du Ca^{2+} entré dans la cellule après l'ouverture des canaux Ca^{2+} potentiel-dépendants, puis à la génération de potentiels postsynaptiques excitateurs, par fixation des neurotransmetteurs sur des récepteurs agoniste-dépendants situés dans la membrane du neurone postsynaptique.
- C'est le récepteur qui explique l'effet du neurotransmetteur.
- Il existe des récepteurs-canaux et différents types de récepteurs métabotropes, couplés soit à l'adénylcyclase, soit à la phospholipase C.

ENTRAÎNEMENT 1 **QCM**

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Les fibres spinothalamiques sont des fibres efférentes.
B Les motoneurones α des muscles squelettiques ont leurs corps cellulaires localisés dans le cordon antérieur de la moelle spinale.
C Les couches I et II de Rexed sont localisées dans la corne postérieure de la moelle spinale.
D Les protéines peuvent être synthétisées dans les boutons terminaux des axones des neurones.
E La myéline correspond à la membrane des neurones myélinisés.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Le potentiel de repos des neurones dépend de la différence des concentrations intracellulaires et extracellulaires de tous les ions.
B La membrane d'un neurone est beaucoup plus riche en canaux de fuite pour le Na^+ que pour le K^+.
C La dépolarisation d'un neurone au cours du déroulement d'un potentiel d'action est due à l'entrée de Na^+ par les canaux de fuite.
D La repolarisation d'un neurone au cours du déroulement d'un potentiel d'action est liée à la sortie de K^+.
E L'amplitude d'un potentiel d'action diminue lorsqu'il atteint l'extrémité de l'axone.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Un potentiel gradué correspond obligatoirement à une dépolarisation de la membrane du neurone.
B Une sommation temporelle de deux potentiels post-synaptiques excitateurs (PPSE) se produit lorsque les deux PPSE sont générés en même temps à partir de deux synapses différentes.
C Les périodes réfractaires absolues des potentiels d'action se terminent lorsque le potentiel de pointe est atteint.
D Les périodes réfractaires relatives ne peuvent exister que lorsque les canaux Na^+ dépendant du potentiel sont revenus dans leur état initial.
E La vitesse de propagation des influx nerveux dans une fibre nerveuse est inversement proportionnelle au diamètre de cette fibre.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Le franchissement d'une synapse chimique ne peut se faire que lorsqu'un seul neurotransmetteur est libéré.
B Certains neurotransmetteurs peuvent être dégradés dans la fente synaptique.
C Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine possèdent un canal dont l'ouverture est commandée par un détecteur de potentiel membranaire (*voltage sensor*).
D La fixation de noradrénaline sur les récepteurs β-adrénergiques entraîne l'activation d'une adénylcyclase membranaire.
E La fixation de noradrénaline sur les récepteurs α_1-adrénergiques entraîne une augmentation de la concentration du Ca^{2+} cytosolique.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Une même vésicule synaptique peut contenir deux neurotransmetteurs peptidiques différents.
B Les neurones GABAergiques sont des neurones inhibiteurs.
C L'intensité d'un stimulus sensitif est codée par l'amplitude du potentiel d'action qu'il génère.
D Le canal K^+ dépendant du potentiel présente une porte d'activation, un détecteur de potentiel membranaire (*voltage sensor*) et un filtre de sélectivité.
E Lorsque le gradient de concentration du K^+ entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire diminue, il est plus facile de générer des potentiels d'action au niveau des membranes des cellules nerveuses.

Chapitre 2

Physiologie sensitive

PLAN DU CHAPITRE

Généralités sur les messages sensitifs 35
Recueil des informations sensitives 35
Transduction du stimulus 36
Codage des propriétés du stimulus 36
Nature, ou modalité 36
Localisation 36
Intensité du stimulus 37
Durée du stimulus 37
Sensibilité somatique, ou somesthésie 38
Sensibilité tactile, ou sensibilité mécanique superficielle 38
Mécanorécepteurs tactiles 38
Variabilité de la sensibilité tactile 40
Voies de transmission des informations tactiles 40
Informations tactiles du corps (sauf la face) 40
Informations tactiles de la face 41
Le cortex somesthésique 42
Projections du cortex somesthésique I 43
Sensibilité thermique et algique 44
Récepteurs 44
Thermorécepteurs 44
Nocicepteurs, ou récepteurs de la douleur 45
Voies de la thermosensibilité et de la nociception 46
Description des voies nerveuses 46
Particularités des voies nociceptives 47
Pathologie 50
Sensibilité proprioceptive 51
Mécanorécepteurs proprioceptifs 51
Fuseaux neuromusculaires 51
Organes tendineux de Golgi 51
Récepteurs articulaires 51
Destinations des informations proprioceptives 52
Sensibilité sensorielle 53
Vision 53
Anatomie de l'œil et de ses annexes 53
Les trois tuniques du globe oculaire 53
L'intérieur du globe oculaire 54

Pathologie 56
Les annexes protectrices 56
Pathologie 57
Les muscles oculomoteurs 57

Structure de la rétine et des récepteurs visuels 57
Structure de la rétine 57
Pathologie 58
Structure des récepteurs visuels 59
Différences fonctionnelles entre cônes et bâtonnets 59
Les troubles de la vision 60

Phénomènes optiques au cours de la vision 61
L'accommodation à la lumière 61
Pathologie 62
L'accommodation à la distance 62

L'information visuelle 63
Stimulus efficaces 63
Phénomène de transduction 63
Codage de l'information dans la rétine 65
Voies optiques 66
Perception visuelle 67

Audition et équilibre 70

Anatomie de l'oreille 70
L'oreille externe 70
Pathologie 70
L'oreille moyenne 70
Pathologie 71
L'oreille interne 72

Audition 75
Propriétés des sons 75
Fonctionnement de l'organe de l'audition 76
Voies auditives et centres auditifs 77
Sensations auditives 79
Pathologie 79

Équilibre 80
Rôle des structures de l'appareil vestibulaire 80
Voies et sensations vestibulaires 80
Pathologie 82

Gustation et olfaction 83

Gustation 83
Stimulus et goûts de base 83
Localisation des récepteurs gustatifs 83
Localisation des sensibilités sur la langue 84
Récepteurs impliqués dans la gustation 84
Innervation périphérique et voies gustatives 84
Pathologie 85

Olfaction 85
L'organe sensoriel 85
Transduction et codage de l'information 86
Pathologie 87

Objectifs

- L'objectif de la première section de ce chapitre est de vous apporter les notions essentielles à connaître sur le recueil des informations par les récepteurs sensitifs, la transduction du stimulus en messages sensitifs avec les notions de potentiel récepteur et de potentiel générateur et le codage des quatre propriétés d'un stimulus (sa modalité, sa localisation, son intensité et sa durée).
- La deuxième section de ce chapitre va vous permettre d'étudier les quatre modalités de la somesthésie avec le tact (étude des mécanorécepteurs tactiles, de la sensibilité tactile et des voies de transmission de ces informations), les sensibilités thermique et algique (étude des différents thermorécepteurs et nocicepteurs et de leur fonctionnement, des substances algogènes, de la modification inéluctable des réponses nociceptives locales, des voies de transmission des informations thermoalgiques, de la douleur référée, du contrôle médullaire des messages nociceptifs et du mécanisme d'action des peptides opioïdes endogènes) et la sensibilité proprioceptive (étude des différents proprioceptеurs et de la destination des informations recueillies).
- L'objectif de la troisième section de ce chapitre est de vous faire étudier la sensibilité sensorielle fournie par les organes des sens. Pour la vision, après un rappel de l'anatomie de l'œil et de ses annexes, l'objectif est de vous faire connaître la structure de la rétine et des récepteurs visuels, les phénomènes optiques qui se déroulent au cours de la vision, la transformation des stimulus visuels en potentiels d'action dans les cellules ganglionnaires, les voies optiques et la transmission des informations visuelles jusqu'au cortex visuel occipital. Pour l'audition et l'équilibre, après un rappel de l'anatomie de l'oreille externe et moyenne, l'objectif est de vous faire connaître le fonctionnement de l'oreille interne (la cochlée et l'organe de l'audition, les éléments de l'appareil vestibulaire), les voies et les centres auditifs d'une part et les voies et sensations vestibulaires d'autre part. Enfin, les deux sensibilités chimiques que sont la gustation et l'olfaction seront étudiées ensemble. L'objectif est de vous donner un aperçu sur les goûts de base, les récepteurs impliqués dans la gustation et les voies gustatives d'un côté et l'organe de l'olfaction, le codage des informations olfactives et les voies olfactives d'un autre côté.

La physiologie sensitive est l'une des trois grandes fonctions du système nerveux avec la fonction motrice et la fonction intégrative. Elle correspond à la partie afférente du système nerveux, celle qui fournit les informations sur les événements extérieurs et intérieurs à notre corps. Elle se traduit par une prise de conscience de ces événements, et c'est la sensibilité, ou par des réponses réflexes quand nous n'en prenons pas conscience.

Dans tous les cas, la détection des événements repose sur un récepteur, qui a pour rôle de convertir le stimulus en potentiels d'action qui sont acheminés jusqu'au système nerveux central. Les informations sensitives conscientes fournies au système nerveux correspondent à la sensibilité sensorielle, fournie par les organes des sens (vision, audition, équilibre, gustation et olfaction), et à la sensibilité somatique (tact, température, nociception, proprioception). Les informations sensitives non conscientes sont fournies au système nerveux en réponse à de nombreux stimulus somatiques ou viscéraux (pression du sang, pH et pO_2 du sang, pH du LCS, température, glucose du sang, distension de l'intestin…).

Généralités sur les messages sensitifs

Recueil des informations sensitives

Le recueil des informations sensitives repose sur la stimulation de récepteurs sensibles à des stimulus particuliers. Ces récepteurs sont très variés, allant de simples terminaisons libres d'un neurone pour certains récepteurs somatiques à des cellules très spécialisées qui ne sont pas des neurones pour les organes des sens (photorécepteurs).

Selon le type de stimulus auquel les récepteurs sont le plus sensibles, on distingue :

- les *chimiorécepteurs* (ou chémorécepteurs), qui répondent à la liaison de ligands chimiques comme le glucose, les ions H^+, l'O_2, etc. ;
- les *mécanorécepteurs*, qui répondent à différentes formes d'énergie mécanique comme la pression, l'étirement, l'accélération ;
- les *photorécepteurs*, qui répondent aux photons de la lumière ;
- les *thermorécepteurs*, qui répondent à la température.

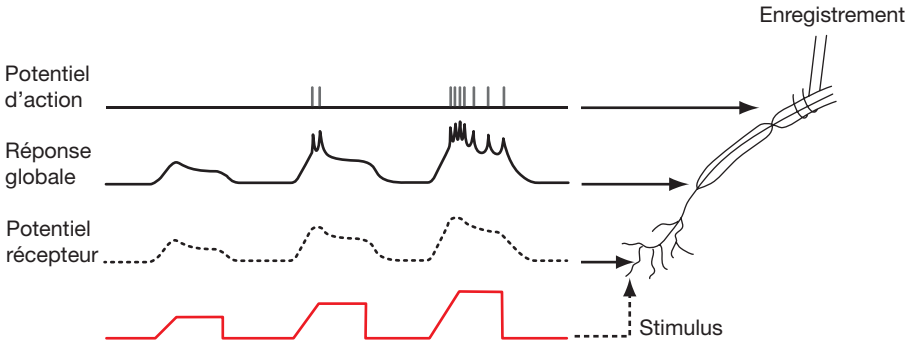


Figure 2.1

Le potentiel de récepteur et le potentiel d'action.
Enregistrement à différents niveaux d'une fibre afférente lors de stimulations mécaniques d'intensité croissante. Noter que le potentiel de récepteur est un phénomène local, non propagé. À partir d'un certain seuil, on note l'apparition de potentiels d'action qui se propagent et sont observés sur la fibre afférente.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Transduction du stimulus

Elle correspond à la conversion de l'énergie du stimulus en une information que le système nerveux va pouvoir utiliser. L'énergie mécanique, chimique, thermique ou lumineuse est transformée en un changement du potentiel de membrane de la cellule. Le stimulus ouvre des canaux ioniques dans la membrane de la cellule. Le plus souvent, cela entraîne un influx d'ions Na^+ dans le récepteur et une dépolarisation de la membrane. Dans quelques cas, la réponse au stimulus correspond à l'ouverture de canaux K^+ et à la sortie d'ions K^+, entraînant alors une hyperpolarisation de la membrane. La modification du potentiel de membrane est dénommée :

- potentiel de récepteur, lorsque le récepteur est une cellule spécialisée différente d'un neurone (photorécepteur, cellule ciliée de l'oreille interne…) ; ce potentiel de récepteur va modifier la sécrétion du neurotransmetteur au niveau de la synapse entre cette cellule et le neurone sensitif qui lui est associé ;
- potentiel générateur, lorsque le récepteur est porté par les terminaisons des neurones.

Dans tous les cas, ce sont des *potentiels gradués*, dont l'amplitude est proportionnelle à l'intensité du stimulus. Lorsque ce potentiel gradué atteint le seuil critique, il initie un potentiel d'action qui se déplace le long de la fibre sensitive (figure 2.1).

Codage des propriétés du stimulus

La reconnaissance par le système nerveux central des informations sensitives repose sur le codage de quatre propriétés du stimulus : sa nature ou modalité, sa localisation, son intensité et sa durée.

Nature, ou modalité

La modalité d'un signal est indiquée par le neurone qui est activé par le stimulus. Le cerveau associe les signaux qui lui parviennent d'un récepteur avec la modalité du stimulus adéquat pour ce récepteur. En effet, chaque type de récepteur répond à un stimulus adéquat, c'est-à-dire une forme particulière d'énergie à laquelle il est le plus sensible. Les thermorécepteurs répondent préférentiellement à la température, les photorécepteurs à la lumière… Ceci définit la spécificité d'un récepteur pour une forme d'énergie. Mais cette spécificité est relative, car les récepteurs peuvent répondre à différentes formes d'énergie, dès lors que l'intensité du stimulus est assez forte.

Localisation

Elle est codée par la localisation de la région cérébrale qui reçoit l'information. En effet, les régions du cerveau qui reçoivent les informations sensitives sont organisées pour assurer la reconnaissance de la localisation de l'origine du message.

Ainsi, pour la vision et la somesthésie, il existe dans les cortex sensitifs une organisation topographique en colonnes adjacentes et chacune reçoit des informations d'une région précise du corps pour la somesthésie ou de la rétine pour la vision. Il existe donc une correspondance topique, c'est-à-dire point par point entre le récepteur périphérique et son aire de projection corticale, ce qui permet une localisation très précise du stimulus.

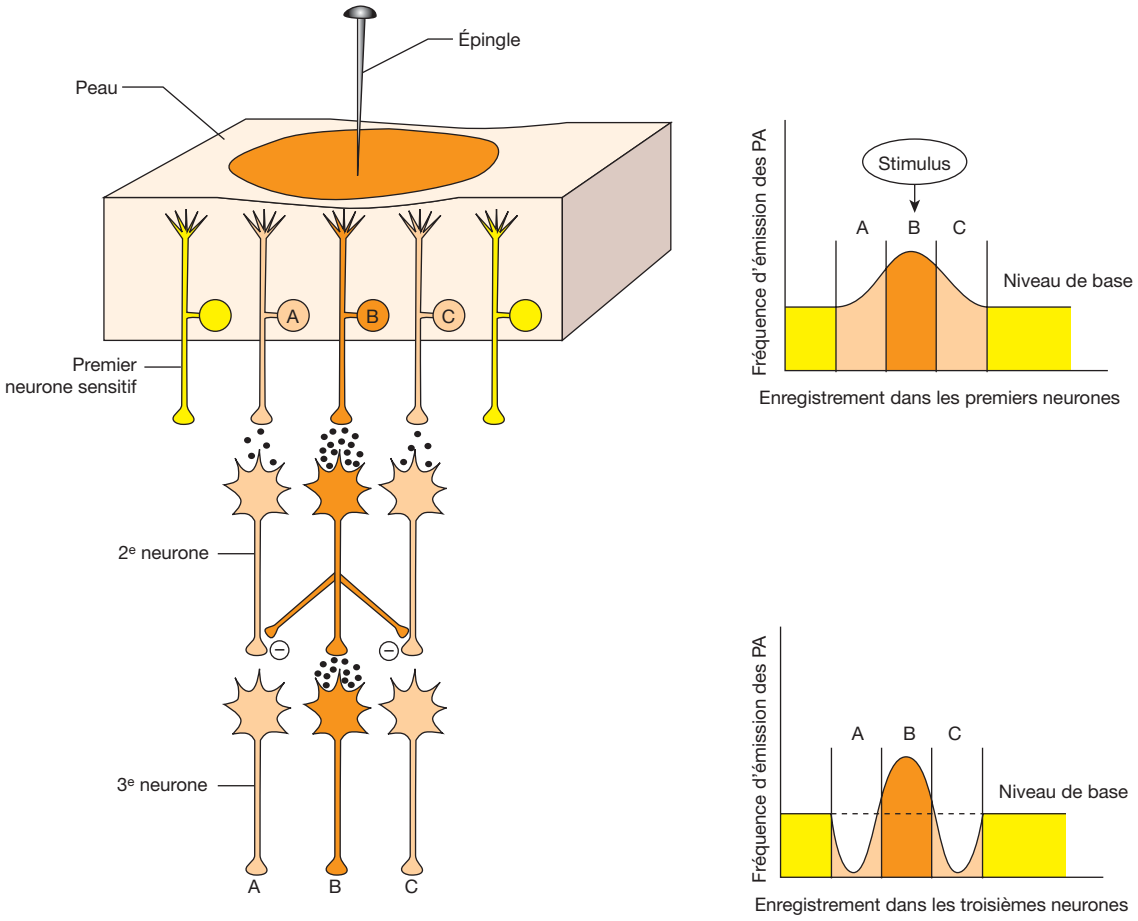


Figure 2.2

Le processus d'inhibition latérale et l'augmentation du contraste entre la zone du stimulus et les zones voisines.

Pour l'audition, les neurones qui véhiculent les informations ne fournissent aucune information sur la localisation du son, seulement sur la fréquence du son. La localisation est déterminée par la différence du temps d'activation des cellules réceptrices des deux oreilles.

Très souvent la localisation du signal est améliorée par une inhibition latérale (figure 2.2). Ainsi, un neurone qui est très fortement stimulé est capable de supprimer la réponse des neurones voisins, ce qui augmente le contraste entre le centre et la périphérie, aboutissant à une meilleure localisation du stimulus. Le toucher et la vision utilisent ce système d'inhibition latérale.

Intensité du stimulus

L'intensité du stimulus est codée par la fréquence des potentiels d'action provenant des récepteurs (codage en fréquence) et par le nombre de récepteurs activés (codage par la population de neurones activés). Le codage en fréquence repose sur le fait que la force du potentiel générateur et donc la fréquence des potentiels d'action augmentent de façon proportionnelle à l'intensité du stimulus. Le codage par la population de neurones repose sur le fait que tous les récepteurs n'ont pas le même seuil critique. Seuls les récepteurs les plus sensibles répondent à un stimulus faible. Lorsque le stimulus augmente, des récepteurs additionnels qui ont un seuil plus élevé sont alors activés : c'est le recrutement.

Durée du stimulus

La durée du stimulus est codée par la durée d'émission des potentiels d'action dans le neurone sensitif. Plus le stimulus dure longtemps, plus la série de potentiels d'action est longue. Mais il faut tenir compte de l'adaptation de certains récepteurs à un stimulus persistant, ce qui permet de classer les récepteurs en récepteurs toniques et récepteurs phasiques :

- les *récepteurs toniques* sont des récepteurs qui s'adaptent lentement et continuent de transmettre des potentiels d'action au système nerveux central tant que le stimulus est présent ; ces récepteurs permettent de suivre en continu certains paramètres (barorécepteurs sensibles à la pression, proprioceptеurs…) ;
- les *récepteurs phasiques* sont au contraire des récepteurs qui s'adaptent rapidement, s'activant quand le stimulus commence et cessant de répondre si la force du stimulus reste constante ; ils s'adaptent à cette nouvelle situation du stimulus, ce qui permet d'ignorer une information qui a déjà été évaluée (exemple des récepteurs de l'odorat).



À retenir

- Le recueil des informations sensitives repose sur la stimulation de récepteurs sensibles à des stimulus particuliers.
- La transduction du stimulus génère une modification du potentiel de membrane, appelée potentiel de récepteur si le récepteur est situé sur une cellule spécialisée particulière, ou potentiel générateur si le récepteur est situé sur la terminaison d'un neurone.
- La modalité d'un stimulus est codée par le neurone qui répond au stimulus ; sa localisation est codée par la localisation de la région du cortex cérébral qui reçoit l'information (notion de correspondance point par point) ; son intensité est codée par la fréquence des potentiels d'action générés et le nombre de récepteurs activés ; la durée est codée par la durée d'émission des potentiels d'action émis dans le neurone sensitif.
- Un récepteur tonique émet des potentiels d'action tant que le stimulus est présent alors qu'un récepteur phasique s'adapte très rapidement et n'émet des potentiels d'action que lorsque le stimulus apparaît et parfois cesse.

Sensibilité somatique, ou somesthésie

Cette sensibilité comprend quatre modalités :

- le *tact*, qui repose sur la détection de stimulus mécaniques par des mécanorécepteurs cutanés et sous-cutanés répartis à la surface du corps ;
- la *température*, qui repose sur la détection de stimulus thermiques par des thermorécepteurs répartis à la surface du corps ;
- la *douleur*, qui repose sur la détection de stimulus mécaniques, électriques, chimiques ou thermiques par des nocicepteurs répartis à la surface du corps ;
- la *proprioception*, qui repose sur la détection de stimulus mécaniques comme l'étirement et la tension par des mécanorécepteurs localisés dans les muscles et les articulations.

Le fonctionnement de tous ces récepteurs est conforme à ce qui a été décrit dans les généralités. Les stimulus appliqués déforment ou modifient les récepteurs, ce qui modifie la perméabilité ionique, créant un potentiel générateur qui est à l'origine d'un potentiel d'action, puisque tous ces récepteurs sont situés à l'extrémité de neurones.

Sensibilité tactile, ou sensibilité mécanique superficielle

Mécanorécepteurs tactiles

Ce sont des mécanorécepteurs à sensibilité élevée, c'est-à-dire à seuil bas, puisqu'ils émettent des potentiels d'action pour de très faibles stimulations mécaniques de la peau.

Ce sont des récepteurs encapsulés.

Tous sont innervés par des fibres myélinisées de gros calibre Aβ (figure 2.3), qui assurent une transmission rapide des informations tactiles (50 à 70 m/s).

Ils informent le système nerveux central sur le toucher (contact léger), la pression (appui important) et la vibration (variations de pression dans une gamme de 30 à 1500 Hz). Ces informations sont recueillies par différents mécanorécepteurs qui se différencient par des vitesses d'adaptation variable (figure 2.4).

Les *récepteurs de pression* sont des mécanorécepteurs à adaptation lente. Ce sont les disques de Merkel et les corpuscules de Ruffini. Les disques de Merkel sont des disques situés

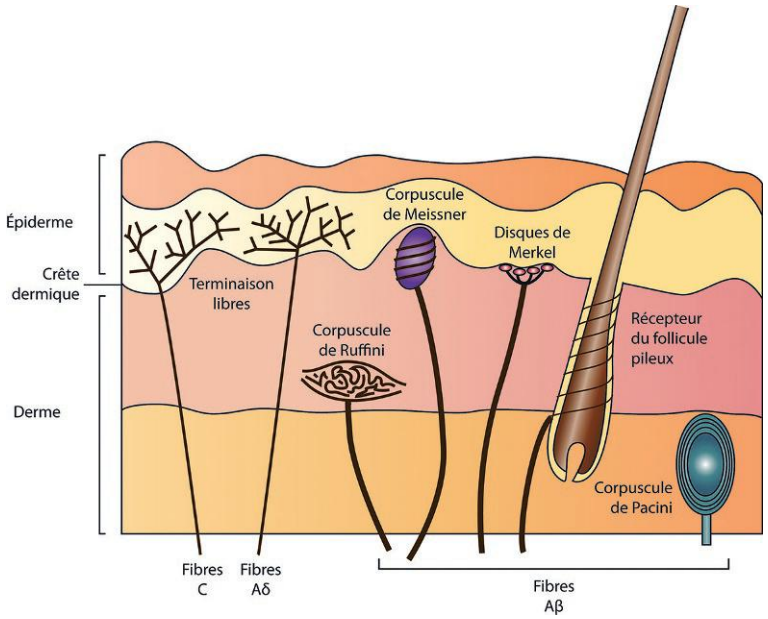


Figure 2.3

Les récepteurs somesthésiques cutanés.

juste en dessous des crêtes dermiques sous l'épiderme, qui répondent à une pression légère maintenue de la peau. Leur densité est élevée à l'extrémité des doigts, sur les lèvres et sur les organes génitaux externes. Les corpuscules de Ruffini se présentent sous forme de capsules allongées en fuseaux orientés parallèlement aux lignes d'étirement et situées dans le derme. Ils répondent à une pression forte et aux étirements de la peau produits par les mouvements. Ces deux types de récepteurs codent l'intensité et la durée de la pression.

Les *récepteurs du tact* sont des mécanorécepteurs à adaptation rapide. Ce sont les corpuscules de Meissner de la peau glabre, qui se présentent sous forme de capsules allongées renfermant plusieurs fibres nerveuses. Ils sont situés entre les papilles dermiques, immédiatement sous l'épiderme des doigts, des paumes et des soles plantaires. Ils répondent à des dépressions minimes de la peau et aux vibrations de basse fréquence produites par le glissement des objets : c'est le toucher des objets. Pour la peau avec poils, les équivalents des corpuscules de Meissner sont les récepteurs des follicules pileux situés autour de la racine des poils. Ils répondent aux mouvements des poils. Ces deux types de récepteurs répondent à la vitesse.

Les *récepteurs des vibrations de haute fréquence* sont des mécanorécepteurs à adaptation très rapide qui ne répondent ni à la vitesse, ni à la durée de la stimulation. Ce sont les corpuscules de Pacini qui se présentent sous forme de capsules en « lamelles d'oignon » renfermant une ou plusieurs fibres nerveuses. Ils sont situés dans les parties profondes du derme.

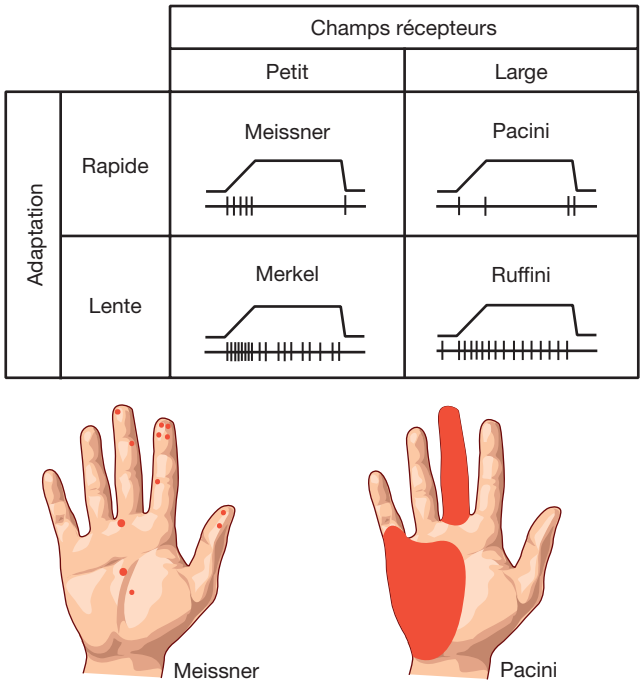


Figure 2.4

Les mécanorécepteurs cutanés : vitesse d'adaptation et champ récepteur.

(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Variabilité de la sensibilité tactile

La sensibilité tactile est variable d'un endroit du corps à l'autre en fonction de la densité des récepteurs (beaucoup plus grande au bout des doigts que sur l'avant-bras) et de la taille des champs récepteurs (1 à 2 mm^2 pour les champs récepteurs de la pulpe des doigts, 5 à 10 pour ceux de la paume et beaucoup plus sur le bras). Elle peut être évaluée par le seuil de discrimination tactile qui correspond au plus petit écart nécessaire pour que deux enfoncements (indentations) simultanés obtenus avec les pointes d'un compas soient jugés distincts (figure 2.5). On voit que sur la pulpe des doigts, l'écart est de 2 mm seulement, alors que pour l'avant-bras l'écart est de 40 mm. De même la face présente une grande sensibilité avec un seuil de discrimination tactile bas. Par ailleurs, le seuil de discrimination tactile varie avec l'entraînement (cas des aveugles), la fatigue ou le stress.

La discrimination tactile, c'est-à-dire la perception détaillée de la forme et de la texture d'un objet implique une exploration active réalisée par les mains, le facteur important étant le mouvement relatif entre la peau et la surface explorée.

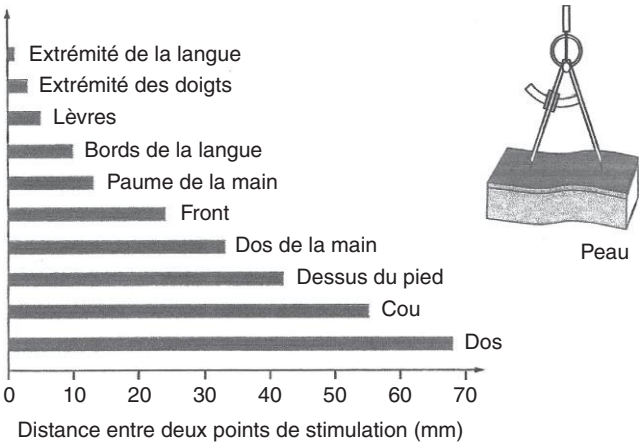


Figure 2.5

Le seuil de discrimination tactile en fonction de l'emplacement de la surface du corps.

Voies de transmission des informations tactiles

Informations tactiles du corps (sauf la face)

La transmission des potentiels d'action générés par l'activation des mécanorécepteurs tactiles jusqu'au cortex cérébral nécessite trois neurones successifs (figure 2.6).

Les *premiers neurones* afférents sont localisés dans les nerfs périphériques. Or chaque nerf spinal innerve un territoire défini, ou dermatome (figure 2.7). On dit qu'il existe une organisation segmentaire précise des nerfs somatiques.

Les corps cellulaires de ces premiers neurones sont situés dans les ganglions spinaux (ou rachidiens) sur la racine dorsale sensitive du nerf spinal. Les fibres sont de gros calibre. Elles pénètrent dans la moelle et montent jusqu'à la région inférieure du tronc cérébral dans le cordon dorsal de la moelle, en restant du même côté où elles sont entrées. Elles constituent la voie des colonnes dorsales de la moelle, qui est formée par le faisceau gracile de Goll pour les fibres qui véhiculent les messages des membres inférieurs et le faisceau cunéiforme de Burdach pour celles qui véhiculent les messages des membres supérieurs, du tronc et du cou (figure 2.6). Ces fibres se terminent au contact des deuxièmes neurones respectivement dans les deux noyaux bulbaires gracile et cunéiforme de Goll et de Burdach.

Ensuite, les *neurones de deuxième ordre*, dont les corps cellulaires forment les noyaux gracile et cunéiforme de Goll et de Burdach, envoient leurs axones dans le tronc cérébral vers le thalamus somesthésique. L'ensemble des

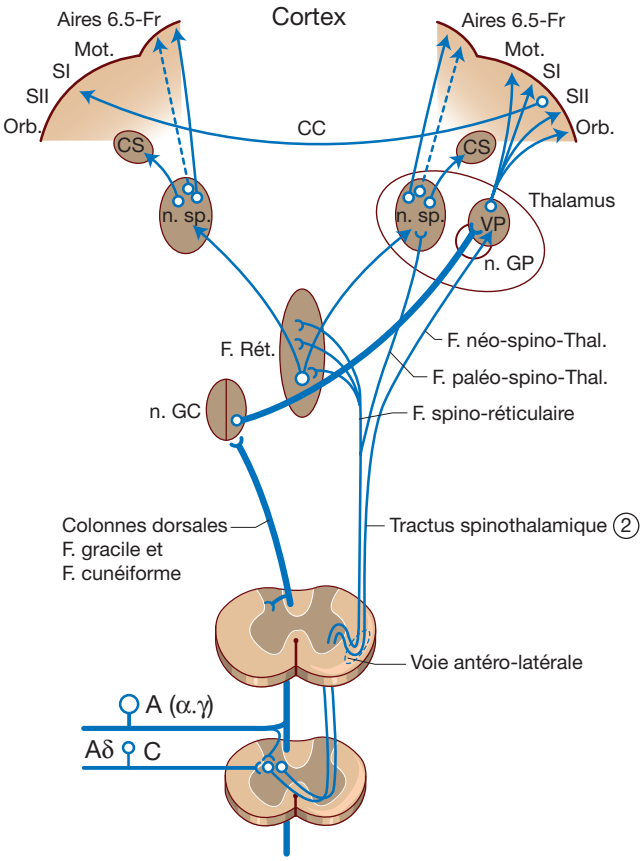


Figure 2.6

Les principales voies somesthésiques ascendantes.
F., faisceau ; n.GC, noyau gracile (de Goll) et noyau cunéiforme (de Burdach) ; F.Rét., formation réticulée bulbo-ponto-mésencéphalique ; VP, noyau ventral postérieur du thalamus ; n.GP, noyaux du groupe postérieur du thalamus ; n.sp, noyaux thalamiques non spécifiques ; CS, corps striés ; Mot., cortex moteur ; CC, corps calleux ; SI, cortex somesthésique primaire ; SII, cortex somesthésique secondaire.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

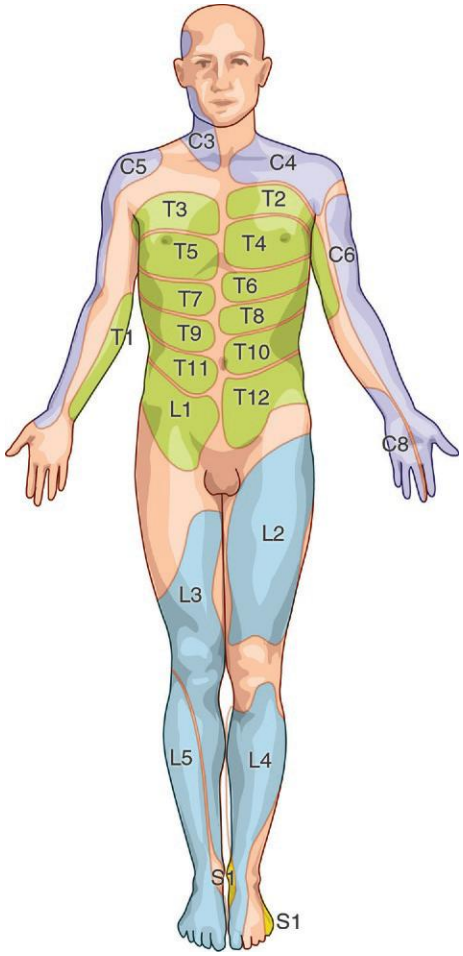


Figure 2.7

Carte des dermatomes.
Noter l'importance des recouvrements entre les divers territoires.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

fibres franchissent alors la ligne médiane en formant un gros faisceau appelé le lemnisque médian (lemnisque : « ruban »), c'est la décussation du lemnisque médian. Elles aboutissent dans le noyau ventro-postéro-latéral (VPL) du thalamus, où on a une représentation complète du corps point par point.

Enfin, les *neurones de troisième ordre*, dont les corps cellulaires forment le VPL, envoient leurs axones dans le cortex somesthésique primaire.

Informations tactiles de la face

Pour la face, les informations tactiles sont recueillies par des mécanorécepteurs qui sont les terminaisons des neurones de premier ordre dont les corps cellulaires sont rassemblés dans le ganglion de Gasser. Les fibres de ces neurones forment en périphérie les trois branches ophtalmique, maxillaire et mandibulaire du trijumeau, ou V[e] paire de nerfs crâniens. Les prolongements centraux des neurones se terminent dans le noyau principal du trijumeau situé dans le tronc cérébral. Les neurones de deuxième ordre de ce noyau émettent des axones qui forment le faisceau trigémino-thalamique (lemnisque trigéminal), croisent la ligne médiane et gagnent le noyau ventro-postéro-médian (VPM) du thalamus où on a une représentation complète de la face point par point. Enfin, les neurones de troisième ordre du VPM envoient leurs axones dans le cortex somesthésique primaire.

Le cortex somesthésique

Le cortex somesthésique impliqué dans la sensibilité somatique est un néocortex à six couches, avec une couche IV très développée. Il est situé dans le lobe pariétal, juste en arrière de la scissure de Rolando. Il correspond aux aires 1, 2, 3a et 3b de Brodmann (figure 2.8).

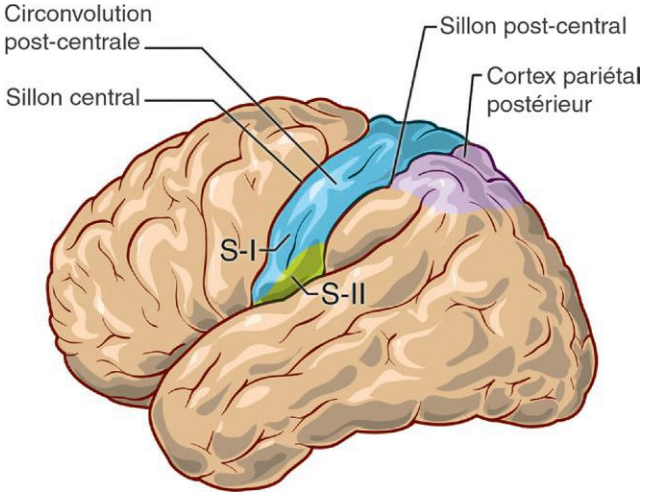


Figure 2.8

Localisation des aires somesthésiques I et II (SI et SII).
SI correspond aux aires 1, 2, 3a et 3b de Brodmann.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Chaque aire somesthésique possède une représentation complète du corps, dénommée *carte somatotopique*. Sur une coupe frontale du cerveau, on voit que le pied, la jambe et le tronc sont représentés en position médiane, alors que les membres supérieurs et la face sont en position latérale des hémisphères cérébraux. Une caractéristique très frappante de ces cartes est qu'elles ne représentent pas le corps selon ses proportions véritables. En effet, la surface occupée par les différentes parties du corps dans le cortex est directement proportionnelle à la densité des récepteurs présents sur chaque partie du corps, en l'occurrence des mécanorécepteurs tactiles, chaque récepteur se projetant point par point sur une zone précise du cortex somesthésique. On a un petit homme, ou *homonculus de Penfield*, dont la face et les mains sont très surdimensionnées par rapport au torse et aux segments proximaux des membres (figure 2.9). Cette somatotopie est responsable de la très grande précision des messages sensitifs, tant dans la localisation que dans l'analyse de la texture des objets.

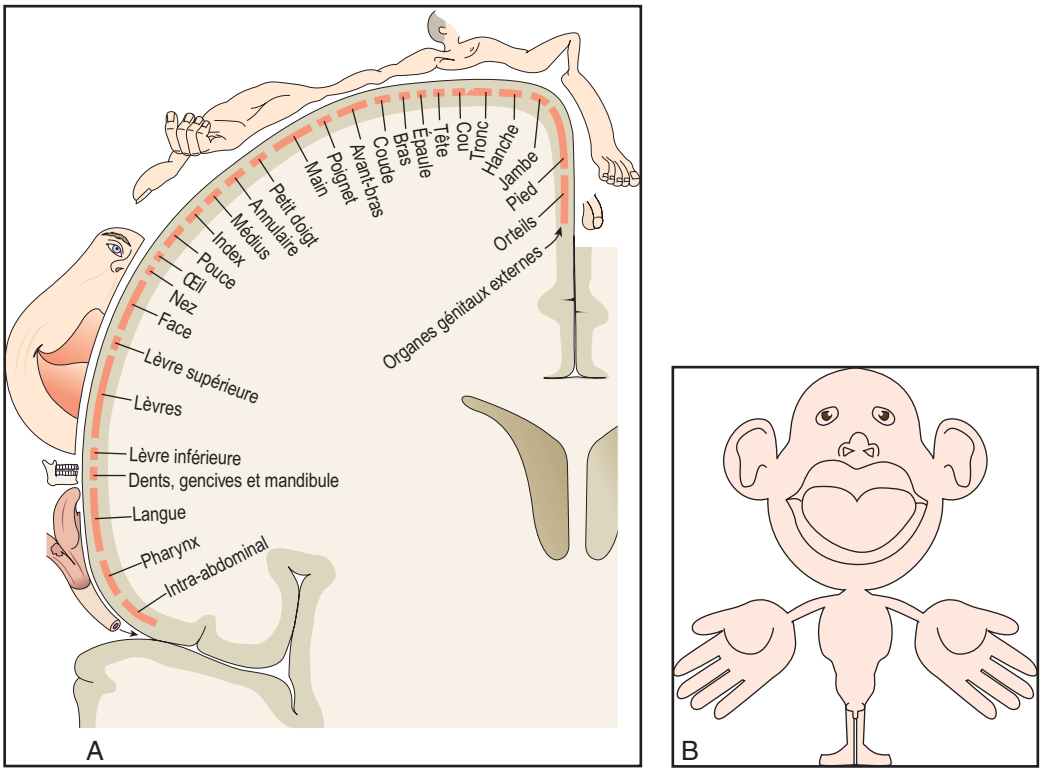


Figure 2.9

Somatotopie.
A. Représentation topographique de la sensibilité somatique au niveau d'une coupe frontale passant par la circonvolution pariétale ascendante chez l'homme. **B.** L'homonculus de Penfield.
(A : in Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Les aires somesthésiques sont aussi organisées en colonnes verticales, d'un diamètre de 400 à 500 µm, qui sont les véritables unités fonctionnelles cérébrales. Elles s'étendent sur toute l'épaisseur du cortex et rassemblent des neurones qui sont activés par un même type de récepteurs localisés dans une même zone bien précise du corps. Par exemple, les informations provenant de chaque doigt sont représentées séquentiellement au niveau du cortex somesthésique par des colonnes qui répondent à la stimulation des récepteurs à adaptation lente (disques de Merkel) et par des colonnes adjacentes qui répondent aux récepteurs à adaptation rapide (corpuscules de Meissner) (figure 2.10).

Projections du cortex somesthésique I

Le cortex somesthésique primaire envoie des projections vers les aires motrices corticales du lobe frontal situées en avant de la scissure de Rolando (aspect sensorimoteur) et vers l'aire somesthésique secondaire adjacente qui reçoit également d'autres projections et envoie des projections vers les structures limbiques, en particulier l'amygdale et l'hippocampe, ce qui est important dans l'apprentissage et la mémoire tactiles. De plus, le cortex somesthésique a des projections descendantes massives sur le thalamus, le tronc cérébral et la moelle spinale, qui ont pour rôle de moduler le flux ascendant des informations sensitives au niveau du thalamus et du tronc cérébral.

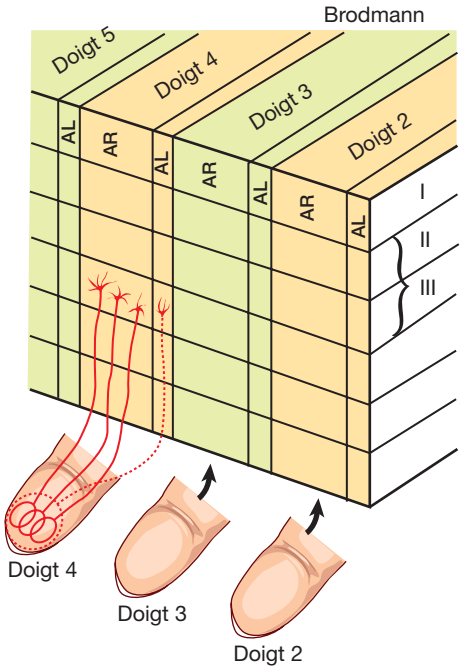


Figure 2.10

Organisation columnaire du cortex somesthésique. Chaque aire corticale est organisée verticalement et horizontalement. Verticalement, on observe des colonnes : chaque colonne est spécifique pour une modalité. Dans l'exemple de l'aire 3b de Brodmann (recueil de l'information tactile), on note l'alternance de colonnes qui répondent à la stimulation des mécanorécepteurs à adaptation lente (AL) et de colonnes qui répondent aux mécanorécepteurs à adaptation rapide (AR). Les colonnes correspondant à une même région sont regroupées : ici, les doigts 2 à 5. Horizontalement, on note que les différentes couches corticales établissent des connexions vers d'autres structures corticales ou sous-corticales.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

À retenir

- Les informations tactiles sont générées par différents mécanorécepteurs cutanés et sous-cutanés distribués à la surface du corps. Ce sont des structures encapsulées, très sensibles, qui permettent d'informer le cortex cérébral sur le toucher, la pression ou la vibration.
- La sensibilité tactile est variable selon les endroits du corps, en fonction de la densité des récepteurs et de la taille de leur champ récepteur.
- Les voies de transmission jusqu'au cortex cérébral des informations tactiles du corps comportent une succession de trois neurones.
- Les premiers neurones, périphériques, innervent un territoire cutané défini, ou dermatome. Leurs corps cellulaires sont localisés dans les ganglions spinaux (ou le ganglion de Gasser pour la face). Leurs axones, de gros calibre (fibres Aβ), forment, après avoir pénétré dans la moelle spinale, la voie des colonnes dorsales qui chemine dans le cordon postérieur jusqu'aux noyaux gracile de Goll et cunéiforme de Burdach (ou le noyau principal du trijumeau pour la face), situés dans le tronc cérébral.
- Les deuxièmes neurones croisent la ligne médiane en formant le lemnisque médian et se projettent sur les neurones du noyau ventral postérieur latéral du thalamus controlatéral.
- Les troisièmes neurones transmettent les informations sur les neurones du cortex somesthésique, situé derrière la scissure de Rolando.
- Ces voies présentent une organisation somatotopique, dans laquelle la surface du cortex attribuée aux différentes parties du corps est proportionnelle à la densité des récepteurs périphériques.
- Il existe une excellente précision des messages qui permet la localisation et l'analyse de la texture des objets.

Sensibilité thermique et algique

Ces deux sensibilités sont réunies, car les informations thermiques et les informations nociceptives empruntent les mêmes voies pour atteindre le système nerveux central.

Récepteurs

Dans les deux cas, les récepteurs sont des terminaisons nerveuses libres (pas de structure histologique individualisée), à seuil élevé (pas sensible). Ils réalisent la transduction du stimulus en potentiels de récepteurs qui vont déclencher des potentiels d'action s'ils dépassent le seuil critique.

Les fibres nociceptives et les fibres de la sensibilité thermique sont des fibres de petit calibre, soit faiblement myélinisées (fibres Aδ avec une vitesse de conduction de 20 m/s), soit non myélinisées (fibres C avec une vitesse de conduction de 2 m/s).

Thermorécepteurs

On distingue deux types différents de thermorécepteurs cutanés, définissant la sensibilité au froid et la sensibilité au chaud (figure 2.11).

Ces récepteurs thermiques ont des champs récepteurs très petits (environ 1 mm^2), qui réalisent de véritables points sensibles au froid et au chaud. La densité de répartition des points est variable selon les parties du corps, avec plus de points sensibles au froid (250 000 points) que de points sensibles au chaud (30 000 points). La peau de la face est la plus riche en thermorécepteurs.

Ces récepteurs ont un comportement tonique ou phasique selon la température. Les récepteurs au chaud ont un comportement tonique, générant des décharges continues de potentiels d'action quand la température cutanée est constante et comprise entre 30 et 45 °C, avec un maximum de sensibilité vers 42 °C. Ils ont un comportement phasique pour des températures situées en dehors de cette plage. De la même façon, les récepteurs au froid ont un comportement tonique, générant des décharges continues de potentiels d'action quand la température cutanée est constante et comprise entre 10 et 30 °C, avec un maximum de sensibilité vers 18 °C. Ils ont un comportement phasique pour des températures situées en dehors de cette plage.

Les sensations de froid et de chaud face à la température dépendent de la situation ambiante où se trouve le sujet :

- lorsque la température de la peau est située dans une plage comprise entre 31 et 36 °C pour de petites surfaces cutanées ou entre 33 et 35 °C pour le corps entier dévêtu, ils ne répondent pas aux variations de température qui restent dans cette plage. C'est la zone de neutralité thermique qui correspond à une adaptation totale des thermorécepteurs ;
- lorsque la température est située en dehors de cette zone de neutralité thermique et constante, les récepteurs n'arrivent plus à s'adapter complètement et on a une sensation permanente de froid lorsque la température est inférieure à 31 °C ou de chaud lorsqu'elle est supérieure à 36 °C. Lorsque la température est inférieure à 17 °C ou supérieure à 44 °C, on a une sensation douloureuse très désagréable qui fait intervenir les récepteurs polymodaux impliqués dans la nociception ;
- lorsque la température varie, la sensation ressentie dépend de trois facteurs :
  - la température cutanée de départ est d'une grande importance dans la sensation obtenue, car le seuil varie avec la température (figure 2.12). Si la température cutanée est basse (par exemple 28 °C), il faut augmenter la température cutanée de 1 °C pour avoir la sensation qu'il fait plus chaud (seuil élevé), alors qu'il faut seulement

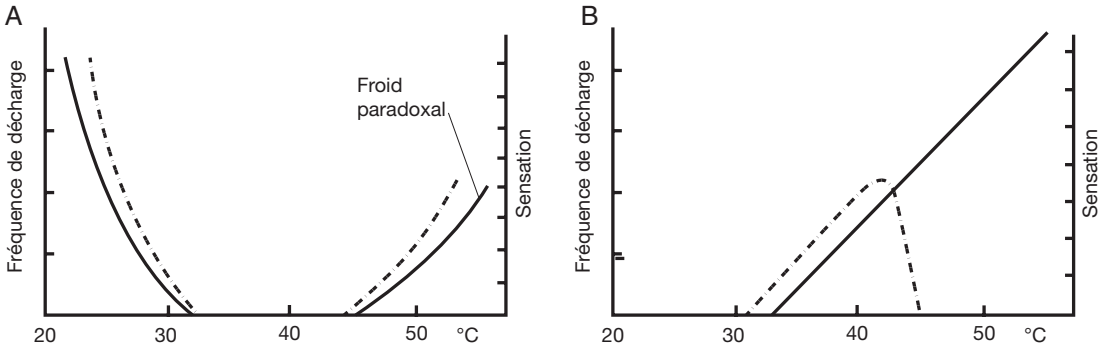


Figure 2.11

Les réponses des récepteurs au froid et au chaud.
A. Récepteurs au froid. Trait pointillé : fréquence de décharge d'une fibre Aδ. Trait continu : sensation décrite. Une stimulation chaude appliquée au niveau d'un récepteur au froid provoque une réponse, mais c'est une sensation de froid qui est décrite (froid paradoxal).
B. Récepteurs au chaud. Trait pointillé : fréquence de décharge d'une fibre C. Trait continu : sensation décrite. Au-delà de 45 °C, la sensation diffère de la fréquence de décharge du fait de l'activation de nocicepteurs thermiques.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

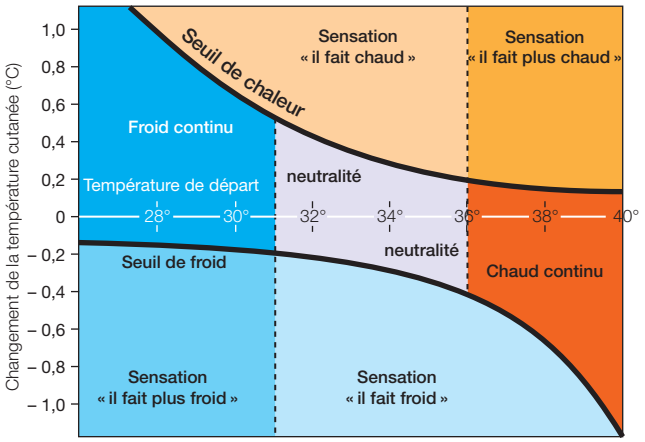


Figure 2.12

Courbes de sensation du chaud et du froid en fonction de la température initiale.

diminuer la température de 0,2 °C pour obtenir la sensation qu'il fait plus froid (seuil faible). Évidemment, la situation est inverse pour les températures cutanées élevées ;

– la vitesse de changement de la température joue également un rôle très important dans la sensation de changement de température. Cette sensation n'existe que si les variations de température sont égales ou supérieures à 6 °C par minute soit 0,1 °C par seconde. Lorsque les changements de température sont moins rapides, les seuils de sensation de chaleur ou de froid augmentent progressivement. C'est ainsi que les personnes peuvent attraper de véritables coups de froid sans s'en rendre compte (par exemple, un refroidissement de la peau à partir de 35 °C à une vitesse de 0,4 °C par minute n'entraîne de sensation de froid que lorsque la température cutanée atteint 4,4 °C) ;

– enfin, la sensation de chaud ou de froid dépend aussi de la surface de la peau exposée. Le seuil est plus élevé pour la stimulation d'une petite surface de peau par opposition à un réchauffement ou un refroidissement étendu de la peau.

Nocicepteurs, ou récepteurs de la douleur

Description des différents nocicepteurs

Ces récepteurs sont des terminaisons amyéliniques de fibres présentes dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires et dans la paroi des viscères.

Au niveau cutané

On distingue deux catégories de nocicepteurs qui répondent à différents stimulus nociceptifs (cf. figure 2.3) :

- les *mécano-nocicepteurs* correspondant aux terminaisons des fibres fines (de petit diamètre) myélinisées Aδ qui ne répondent qu'à des stimulus mécaniques intenses, comme une piqûre, un pincement ou un étirement de la peau. Ils ne répondent pas aux stimulus thermiques ou chimiques. Ils transmettent une douleur rapide, bien localisée, à type de piqûre ;
- les *nocicepteurs polymodaux* correspondant aux terminaisons des fibres fines non myélinisées C qui répondent aux stimulus mécaniques, thermiques et chimiques, donc à toutes les modalités des stimulations nociceptives. La plupart de ces nocicepteurs sont silencieux à l'état normal et sont fortement activés dans les processus inflammatoires. Ils transmettent une douleur plus tardive (conduction plus lente), plus diffuse, à type de brûlure.

Au niveau musculaire

Les nocicepteurs répondent à la pression exercée sur le muscle et à différentes substances libérées localement (par exemple pendant l'ischémie). Ce sont les terminaisons des fibres fines myélinisées du groupe III ou non myélinisées du groupe IV, qui sont l'équivalent pour les muscles, des fibres nerveuses Aδ et C.

Au niveau des articulations

Les nocicepteurs sont silencieux à l'état normal, ne jouant aucun rôle. Ils jouent un rôle important dans l'inflammation de l'articulation. Ils sont surtout localisés dans la capsule de l'articulation. Ce sont des terminaisons de fibres de petit calibre des groupes III et IV.

Au niveau des viscères

Ce sont des mécano-nocicepteurs sensibles à la distension mécanique pour les organes creux et des nocicepteurs polymodaux qui répondent aussi aux stimulus chimiques et/ou thermiques. Les viscères pleins (foie, pancréas) sont insensibles, sauf lorsqu'il y a distension de la capsule. Ce sont là encore des terminaisons de fibres fines Aδ et C.

Genèse des messages nociceptifs

Le message nociceptif peut être généré par des stimulus mécaniques, thermiques, électriques ou chimiques.

Les substances chimiques algogènes sont nombreuses. Elles proviennent des tissus lésés ou des cellules impliquées dans les processus inflammatoires souvent associés (figure 2.13). Elles forment ce qu'on appelle la « soupe inflammatoire » avec :

- les ions K^+ et H^+, libérés par les cellules lésées elles-mêmes, qui ont un effet dépolarisant (à l'origine de la douleur musculaire générée par la fermeture rythmique du poing en présence d'un brassard qui comprime le bras) ;
- la bradykinine et différentes kinines, libérées à partir des kininogènes par les kininogénases activées par la nécrose tissulaire. Ces kinines sont ensuite dégradées par des kininases tissulaires. La bradykinine est l'une des plus puissantes substances algogènes ;

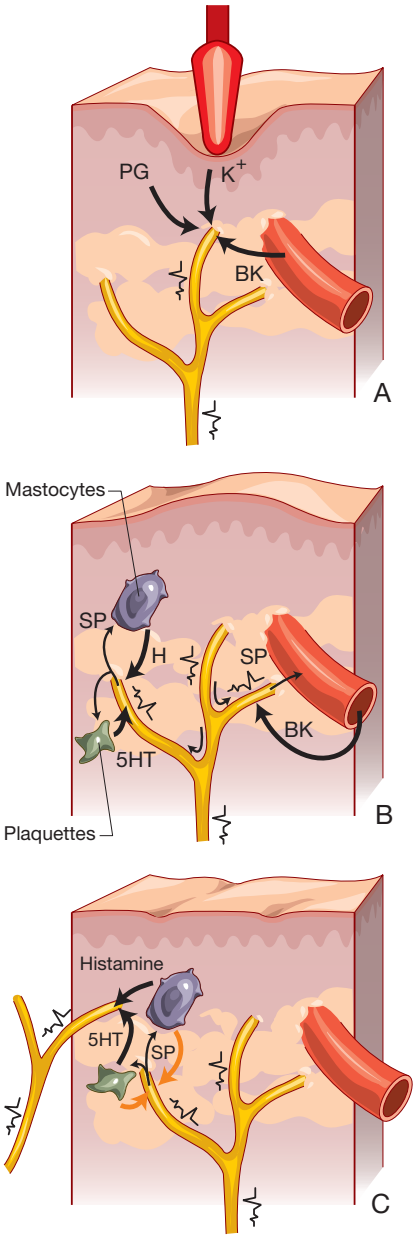


Figure 2.13

Les étapes de l'inflammation neurogène.
A. Une excitation locale nociceptive, par une pression intense et les lésions cellulaires résultantes, entraîne la libération de potassium (K^+), la synthèse de prostaglandines (PG) et de bradykinine (BK). Les prostaglandines accroissent la sensibilité des terminaisons nociceptives à la bradykinine et à d'autres substances algogènes. **B.** Les potentiels d'action engendrés dans les terminaisons stimulées se propagent non seulement vers la moelle spinale (influx centripètes orthodromiques) mais également dans d'autres branches terminales (influx centrifuges antidromiques), où ils induisent la libération de peptides, entre autres de substance P (SP). La substance P produit la libération d'histamine (H) à partir des mastocytes et de sérotonine (5HT) à partir des plaquettes. **C.** Les taux d'histamine et de sérotonine s'élèvent dans l'espace extracellulaire. Ces substances sensibilisent secondairement les nocicepteurs voisins. Ces phénomènes entraînent une diffusion progressive de l'hyperalgésie.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

- la sérotonine et l'histamine, libérées à partir des mastocytes ou à partir des plaquettes ;
- les leucotriènes et surtout les prostaglandines qui sensibilisent les nocicepteurs à l'action d'autres substances et sont synthétisées par les cyclo-oxygénases (COX), surtout au cours de l'inflammation ;
- l'adrénaline, différentes cytokines, des neurokinines (dont la substance P) et différents peptides (VIP, CGRP, etc.) libérés lors de l'inflammation ou lors d'une lésion qui augmentent l'excitabilité des nocicepteurs.

Modifications de la réponse locale

C'est le phénomène d'hyperalgie de Lewis, au cours duquel une seconde stimulation de même intensité donne une réponse plus importante que la première stimulation, ce qui correspond à un abaissement du seuil d'activation des neurones par un processus de sensibilisation qui augmente la réponse aux stimulus nociceptifs et rend la zone hypersensible.

On observe une amplification du message par le réflexe d'axone qui correspond à une propagation antidromique de l'influx dans les collatérales de l'axone vers les terminaisons des fibres afférentes C avec libération de substance P (P pour *pain*, «douleur»). Elle se fixe sur des récepteurs spécifiques rNK1 situés d'une part sur l'endothélium veineux post-capillaire, ce qui induit la libération, à partir des cellules endothéliales, de NO, un vasodilatateur puissant responsable de la rougeur (vasodilatation) et de l'œdème (augmentation de la perméabilité capillaire) et d'autre part sur les plaquettes et les mastocytes locaux, ce qui entraîne une libération d'histamine, de sérotonine et de médiateurs de l'inflammation. Ainsi, l'inflammation locale fait que la réponse va en s'amplifiant à chaque stimulation et que la localisation de l'origine de la douleur est de plus en plus difficile à cause des divergences (figure 2.13).

Lorsque la lésion persiste, les cellules inflammatoires libèrent des agents inflammatoires de type interleukines, interféron et TNF, qui activent la COX2 inductible et stimulent la synthèse des prostaglandines. On pourra alors voir apparaître une activité spontanée dans les syndromes douloureux chroniques.

La connaissance de ces mécanismes périphériques a des implications thérapeutiques, car de nombreux analgésiques comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'aspirine et les corticoïdes agissent en bloquant les cyclo-oxygénases, surtout la COX2.

Voies de la thermosensibilité et de la nociception

Description des voies nerveuses

La transmission des informations jusque dans le cortex cérébral nécessite trois neurones successifs (cf. figure 2.6).

Les potentiels d'action générés à la suite de l'activation des thermorécepteurs et des nocicepteurs somatiques en dehors de la face sont transmis à la moelle par des neurones de petit calibre, dont les corps cellulaires sont situés dans le ganglion spinal de la racine dorsale d'un nerf spinal. On retrouve la même organisation segmentaire des nerfs spinaux que pour le tact. Mais ces neurones se terminent dans la corne dorsale sur les neurones des couches IV et V de Rexed (qui forment le noyau propre) et ceux des couches I (zone marginale de Waldeyer) et surtout II (substance gélatineuse de Rolando).

La majorité des axones des deuxièmes neurones croisent immédiatement la ligne médiane et montent directement jusqu'au thalamus, en passant dans le quadrant antérolatéral de la moelle controlatérale et en formant le *tractus spinothalamique*.

Ce faisceau comporte deux parties selon la destinée des fibres. Les unes se projettent sur le noyau VPL du thalamus postérieur, en rejoignant au niveau du tronc cérébral le lemnisque médian. Le cheminement est identique à la transmission de la sensibilité tactile. L'information aboutit dans les aires du cortex somesthésique primaire (aires 1, 2, 3a et 3b) et permet d'évaluer la localisation précise et l'intensité de la douleur ou de la température. C'est la composante discriminative de la thermosensibilité et de la nociception. Elle repose sur l'organisation somatotopique très poussée qui respecte l'origine des informations. Les autres atteignent les structures réticulées du tronc cérébral et du thalamus (noyaux intralaminaires) qui sont à l'origine de la composante de l'éveil généralisé du cerveau et de l'activation végétative. C'est la mise en alerte de toutes les structures pour pouvoir analyser les événements et y répondre, y compris par la protection face au danger.

Pour la face, les informations provenant des thermorécepteurs et des nocicepteurs cheminent dans les fibres de petit calibre des neurones de premier ordre, dont les corps cellulaires sont rassemblés dans le ganglion de Gasser. Ces fibres du trijumeau se terminent dans le noyau spinal du trijumeau V situé dans le tronc cérébral. Les neurones de deuxième ordre de ce noyau émettent des axones qui croisent la ligne médiane et gagnent le noyau VPM ou ventro-postéro-médian du thalamus par le *faisceau trigémino-thalamique* (lemnisque trigéminal) ou les formations réticulées du tronc cérébral et du thalamus.

Particularités des voies nociceptives

Les deux types de neurones médullaires

On distingue deux types de neurones médullaires impliqués dans la transmission des messages nociceptifs :

- les neurones nociceptifs spécifiques, localisés dans la couche II de Rexed, qui ont un seuil élevé et un champ récepteur de petite taille, ce qui leur permet d'être très précis ;
- les neurones nociceptifs non spécifiques, localisés dans la couche V de Rexed, encore dénommés *neurones convergents*, ou *cellules WDR*, car ils ont une large gamme réceptive. Ils reçoivent des informations nociceptives provenant de structures somatiques et viscérales qui convergent sur ces neurones, ce qui est à la base du phénomène de *douleur référée* (figure 2.14). Ainsi, lors d'un infarctus du myocarde,

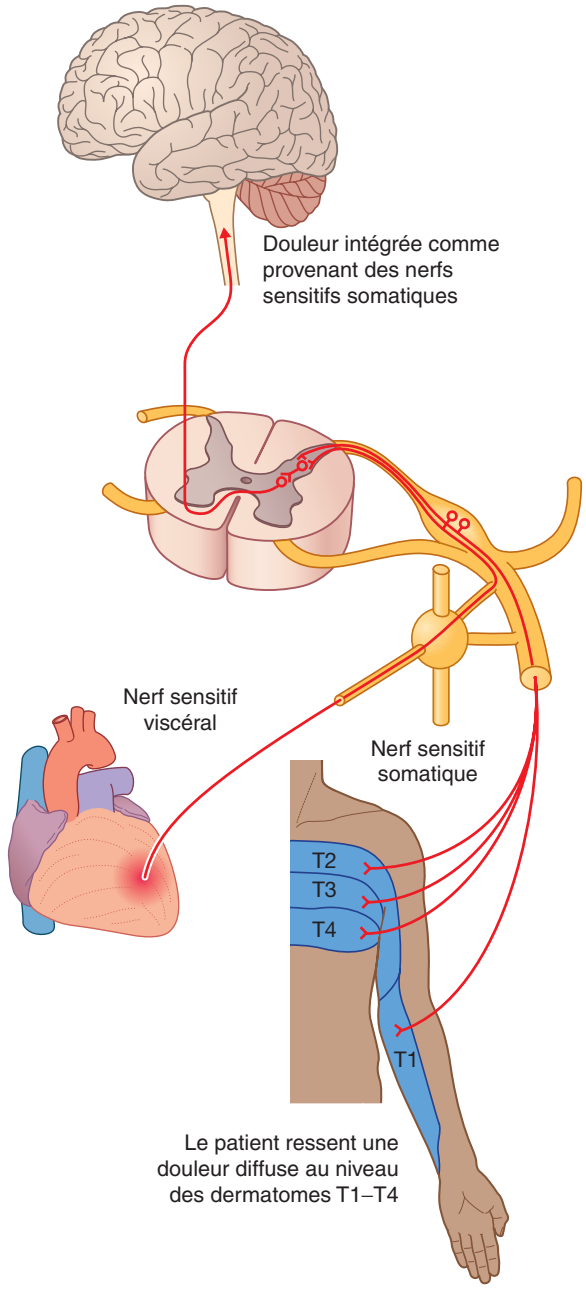


Figure 2.14

La douleur référée.
Mécanisme de perception des douleurs cardiaques au niveau des dermatomes T1 à T4.
(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

en plus de la douleur thoracique, on ressent une douleur dans le bras gauche. Ils reçoivent aussi des informations non nociceptives provenant de mécanorécepteurs du tact et peuvent être à l'origine d'une *douleur évoquée* (allodynie). Ils reçoivent encore des informations en provenance des centres supérieurs, en particulier du tronc cérébral, ce qui permet de contrôler la douleur.

Contrôle médullaire du message nociceptif

Le contrôle médullaire correspond à la régulation du niveau d'entrée des messages sur les neurones médullaires WDR de la couche V de Rexed.

Ces neurones reçoivent des influences excitatrices exercées par les fibres de petit calibre Aδ et C et des influences inhibitrices exercées par des interneurones à enképhaline situés surtout dans la couche gélatineuse de Rolando, c'est-à-dire dans les couches II et III de Rexed. La « théorie de la porte », ou *gate control*, fait jouer un rôle très important à ces interneurones inhibiteurs dans la transmission de la douleur, puisqu'ils vont contrôler l'ouverture de la voie (figure 2.15). Quand ces interneurones sont activés par les collatérales des fibres de gros calibre non nociceptives Aβ, ils ferment le « portillon » et empêchent la transmission d'un message nociceptif par les cellules WDR, permettant de laisser passer les messages du tact épicritique, sans perturbation. En revanche, les collatérales des fibres de petit calibre Aδ et C inhibent les mêmes interneurones inhibiteurs à enképhaline de la couche gélatineuse de Rolando, ce qui ouvre grand le « portillon » pour laisser passer l'information nociceptive, qui arrive après les messages du tact épicritique.

Cette théorie du *gate control* permet d'expliquer les effets hypoalgésiques déclenchés par les méthodes physiques de stimulation d'une zone voisine du foyer douloureux (frottement, stimulation électrique de faible intensité et de fréquence élevée par des électrodes placées sur la peau ou en position extradurale…) et les douleurs très importantes observées dans le zona, l'herpès ou la varicelle, les fibres Aα et Aβ étant détruites et n'exerçant plus d'inhibition au niveau médullaire sur les cellules WDR.

En fait il existe un véritable système analgésique endogène qui contrôle la transmission médullaire des messages nociceptifs (figure 2.16). Il part de la substance grise péri-aqueducale (autour de l'aqueduc du mésencéphale), dont les neurones se projettent sur les noyaux du raphé et du locus cœruleus, qui se projettent à leur tour sur les interneurones médullaires à enképhaline de la couche II de Rexed. Les enképhalines (Met-enképhaline et Leu-enképhaline) font partie de la famille des peptides opioïdes endogènes comme la β-endorphine et la dynorphine. Ces substances agissent en se fixant sur des récepteurs à sept domaines transmembranaires de différents types (μ, δ ou κ), les récepteurs κ étant situés sur la terminaison des neurones présynaptiques et les récepteurs μ et δ étant situés sur les neurones postsynaptiques.

Or la transmission des potentiels d'action au niveau des neurones médullaires WDR est assurée par le glutamate qui se fixe sur des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Elle est facilitée par la libération de substance P qui se fixe sur les récepteurs rNK1 localisés sur ces neurones WDR et dépolarise la membrane de ces neurones rendant plus efficace l'action du glutamate.

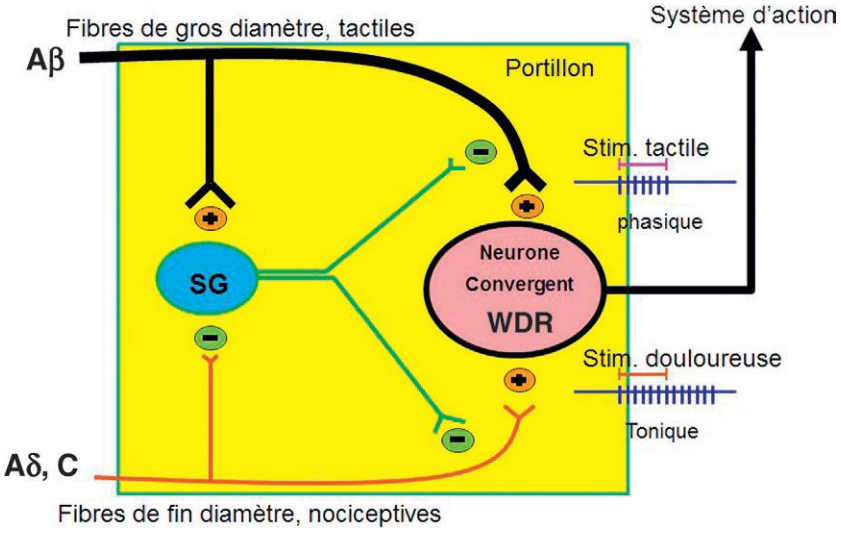


Figure 2.15

Schéma de la théorie du portillon (*gate control*). SG : Substance gélatineuse.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

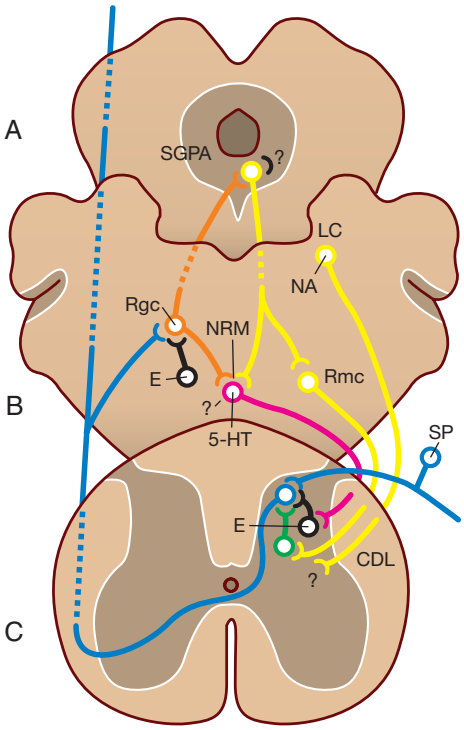


Figure 2.16

Le système endogène de contrôle de la douleur.
A. Niveau du mésencéphale. La substance grise péri-aqueducale (SGPA), site important pour l'analgésie produite par stimulation, est riche en enképhaline (E) et en récepteurs opioïdes. B. Niveau bulbaire. Les neurones sérotoninergiques (5-HT, sérotonine) du noyau raphé magnus (NRM) et du noyau réticulaire magnocellulaire (Rmc) adjacent reçoivent les influx excitateurs de la SGPA et envoient à leur tour des fibres efférentes vers la moelle spinale. Les neurones noradrénergiques (NA, nodradrénaline) du locus cœruleus (LC) seraient également impliqués. C. Niveau spinal. Des fibres efférentes issues du NRM et du Rmc passent par le codon dorsolatéral (CDL) et se projettent sur des interneurones médullaires à enképhalines de la couche II de Rexed. Dans les couches I et V, la fixation des enképhalines (qui sont des peptides opioïdes) sur les récepteurs pré- et postsynaptiques va moduler la neurotransmission du message douloureux entre fibres fines Aδ ou C et neurones WDR.
Sur la partie gauche du schéma est représentée une boucle de rétroaction négative sur ce système analgésique endogène : les neurones WDR envoient des projections non seulement aux sites supraspinaux de recueil de l'information nociceptive, mais aussi, indirectement (*via* le noyau réticulaire gigantocellulaire, Rgc), vers la SGPA et le NRM.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

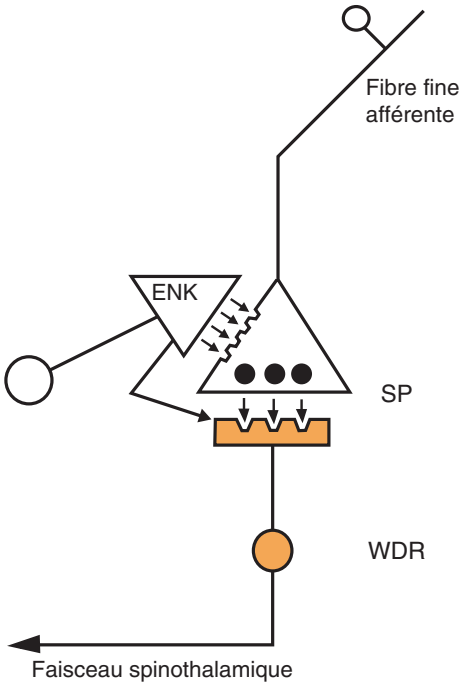


Figure 2.17

Modalités d'action des enképhalines sur la transmission des messages nociceptifs au niveau spinal.
La substance P (SP) libérée par les fibres fines Aδ ou C excite les neurones WDR de la corne dorsale. La morphine et les enképhalines (ENK) agissent d'une part au niveau présynaptique (*via* les récepteurs aux opioïdes de type κ situés sur les afférences) en bloquant la libération de substance P et, d'autre part, au niveau postsynaptique (*via* les récepteurs aux opioïdes de type μ et δ) en hyperpolarisant les neurones WDR.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

La fixation des peptides opioïdes sur les récepteurs va moduler cette neurotransmission. La fixation sur les récepteurs κ induit une diminution de la conductance des canaux Ca^{2+} potentiel-dépendants, donc une diminution de l'entrée du Ca^{2+} dans le neurone présynaptique et une diminution de libération des neurotransmetteurs excitateurs à partir des fibres fines Aδ, C (figure 2.17). La fixation sur les récepteurs μ et δ (couplés à une protéine G_i, inhibitrice de l'adénylcyclase, qui diminue l'AMPc) active des canaux K^+ et hyperpolarise les neurones WDR postsynaptiques, ce qui renforce l'inhibition exercée sur les neurones présynaptiques. Ainsi, s'expliquent les effets analgésiques de la morphine et des substances opioïdes.

On peut dire que la douleur est utile et même indispensable, car elle nous apprend à éviter les situations dangereuses. C'est avant tout un signal d'alarme qui met en jeu des réflexes de protection nous permettant de nous soustraire aux stimulus nocifs en réagissant de façon appropriée.

Il ne faut pas confondre douleur et nociception. La nociception est le processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur, qui est une sensation consciente particulière, désagréable.

Pathologie

Types de douleurs

Il est important de reconnaître les trois grands types de douleurs et leurs caractéristiques.

Les douleurs par excès de nociception

Fréquentes, elles sont souvent associées à des maladies chroniques évolutives, au cours des traumatismes et en postopératoire. Elles signent la lésion d'un organe et cette lésion a pour message nerveux des stimulations somatiques (cutanées, osseuses, articulaires, musculaires) ou viscérales (pleurales, hépatiques, pancréatiques, digestives).
La douleur est mécanique, diurne, maximum en fin de journée, calmée par le repos ou souvent encore, sourde, diffuse associée à une réaction inflammatoire (chaleur, rougeur, œdème). L'examen neurologique est normal.

Les douleurs neuropathiques (ou de désafférentation)

Elles sont secondaires à une lésion du système nerveux central ou périphérique ; cette lésion induit un message douloureux en l'absence de tout stimulus. Ces douleurs peuvent aussi être la conséquence d'une inflammation (tumorale, post-chirurgicale, post-chimiothérapie, post-radiothérapie) ou consécutive à un traumatisme direct.
La douleur est permanente à type de brûlure ou elle est paroxystique à type de décharge électrique, souvent associée à des paresthésies. L'examen neurologique est anormal.

Les douleurs idiopathiques et psychogènes

Elles ne répondent pas à une systématisation physiologique ou anatomique même si une cause organique sert de point de départ à la douleur. Leur réalité est contestée, mais la loi oblige de les traiter puisqu'elles sont décrites comme des douleurs par les patients.



À retenir

- La température est détectée par deux types de thermorécepteurs sensibles au froid ou au chaud, inégalement répartis à la surface du corps. Ces récepteurs peu sensibles sont des terminaisons libres de fibres nerveuses fines. Ils ont un comportement tonique ou phasique en fonction de la température cutanée.
- La douleur est générée par des nocicepteurs qui sont des terminaisons nerveuses libres sensibles aux seuls stimulus mécaniques pour les mécano-nocicepteurs et sensibles aux stimulus mécaniques, thermiques, électriques ou chimiques pour les nocicepteurs polymodaux. Ces nocicepteurs sont présents dans la peau, les muscles, les articulations et la paroi des viscères.
- Les substances chimiques algogènes sont très nombreuses et beaucoup d'entre elles sont générées au cours des processus inflammatoires.
- La réponse aux stimulus nociceptifs évolue toujours en s'amplifiant et en devenant de plus en plus mal localisée.
- Les voies de transmission des informations thermiques et nociceptives jusqu'au cerveau comportent une succession de trois neurones.
- Les premiers neurones, périphériques, innervent un territoire cutané défini, ou dermatome. Leurs corps cellulaires sont localisés dans les ganglions spinaux (ou le ganglion de Gasser pour la face). Leurs axones, de petit calibre (fibres Aδ ou C), après avoir pénétré dans la moelle spinale se terminent dans la corne dorsale.
- Les deuxièmes neurones médullaires croisent la ligne médiane au niveau segmentaire et forment le tractus spinothalamique qui chemine dans le cordon latéral de la moelle spinale.
- Une partie des fibres du tractus spinothalamique rejoint le lemnisque médian dans le tronc cérébral et se projette sur les neurones du noyau ventral postérieur latéral (VPL) du thalamus. Puis les troisièmes neurones transmettent les informations sur les neurones du cortex somesthésique, situé derrière la scissure de Rolando. C'est la composante discriminative des deux sensibilités, avec une organisation somatotopique comme pour les informations tactiles.
- Une seconde partie des fibres du tractus spinothalamique est distribuée sur les formations réticulées du tronc cérébral et du thalamus. Puis les troisièmes neurones transmettent les informations sur toutes les structures cérébrales, y compris les structures végétatives. Cette composante permet de mettre le cerveau en alerte face à des stimulus qui traduisent une situation potentiellement ou réellement dangereuse pour l'organisme.
- Les voies nociceptives présentent des particularités avec l'existence de deux types de neurones médullaires, les neurones spécifiques et les neurones WDR au champ d'activation large, qui per

mettent d'expliquer la douleur référée, l'allodynie et surtout le contrôle médullaire des messages nociceptifs par les interneurones à enképhaline situés dans la couche II de Rexed de la corne dorsale de la moelle spinale.

- Le système d'analgésie endogène repose sur l'action des peptides opioïdes endogènes sur les récepteurs opioïdes pré- et postsynaptiques permettant de contrôler la transmission des messages nociceptifs au niveau médullaire.

Sensibilité proprioceptive

C'est la sensibilité mécanique profonde. Elle fait intervenir des mécanorécepteurs particuliers, les *proprioceptteurs*.

Mécanorécepteurs proprioceptifs

Leur fonction est de renseigner de façon permanente et détaillée le système nerveux central sur la position spatiale des membres et des autres parties du corps — à l'exclusion de la position et des mouvements de la tête qui sont fournies au système nerveux central par le système vestibulaire. Ils renseignent aussi sur la résistance rencontrée lors de la réalisation d'un mouvement.

Ces propriocepteurs (« sensibles à soi-même ») sont situés dans les muscles (fuseaux neuromusculaires), les tendons (organes tendineux de Golgi) et les articulations (récepteurs articulaires).

Ce sont des mécanorécepteurs à seuil bas, donc très sensibles. Ils sont encapsulés et à l'origine de fibres nerveuses de gros calibre, donc conduisant rapidement les influx nerveux.

Fuseaux neuromusculaires

Les fuseaux neuromusculaires sont situés dans la quasi-totalité des muscles squelettiques striés. Ils sont formés par une capsule de tissu conjonctif qui entoure quatre à huit fibres musculaires spécialisées, les fibres intrafusales (à sac ou à chaîne), disposées parallèlement aux fibres musculaires extrafusales. Ces fibres intrafusales peuvent se contracter sous la commande d'influx nerveux apportés par les motoneurones γ. Le récepteur, à adaptation pratiquement nulle, est situé à la partie centrale de chaque fibre intrafusale. Il est formé par la terminaison annulo-spiralée d'une fibre sensitive du groupe Ia, de gros diamètre (figure 2.18).

Le rôle fondamental de ces propriocepteurs est de renseigner sur la longueur du muscle, c'est-à-dire sur son degré d'étirement. La densité des fuseaux varie selon les muscles. Ils sont très peu nombreux dans les muscles des mouvements grossiers et très nombreux dans les muscles extra-oculaires, les muscles intrinsèques de la main et ceux du cou. Ceci traduit l'importance des mouvements oculaires précis, de la manipulation délicate des objets et d'un positionnement exact de la tête.

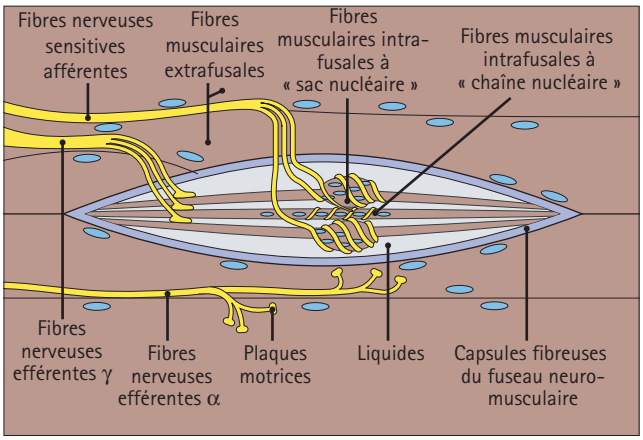


Figure 2.18

Innervation d'un fuseau neuromusculaire.
Un fuseau musculaire est constitué d'une capsule fusiforme de tissu conjonctif, en continuité avec le périmysium, entourant un groupe de huit à quinze fines fibres musculaires. On distingue les fibres dites intrafusales des autres fibres du muscle (ou fibres extrafusales). On distingue deux types de fibres intrafusales : certaines sont fusiformes et leurs noyaux sont regroupés au centre de la cellule (fibres à « sac nucléaire ») ; d'autres sont cylindriques et leurs noyaux sont dispersés dans tout le cytoplasme (fibres à « chaîne nucléaire »). Les fibres intrafusales sont innervées par des fibres nerveuses motrices efférentes de type γ afin d'ajuster leur longueur en fonction de l'état d'étirement du muscle. Celui-ci est détecté par les terminaisons nerveuses entourées en spirale. Ces fibres nerveuses entourent les fibres musculaires intrafusales et se regroupent en fibres nerveuses afférentes rejoignant la moelle spinale.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

Organes tendineux de Golgi

Les organes tendineux de Golgi sont des mécanorécepteurs situés dans les tendons. Ils sont localisés entre les fibres de collagène qui forment les tendons. Ils renseignent le système nerveux central sur les changements de tension du muscle. Ils sont innervés par des fibres afférentes Ib, de gros diamètre, à conduction rapide.

Récepteurs articulaires

Les récepteurs articulaires sont des mécanorécepteurs à adaptation rapide situés dans les capsules des articulations ou autour d'elles, qui fournissent des informations sur la position des membres et sur les mouvements des articulations.

Destinations des informations proprioceptives

Les potentiels d'action générés à la suite de l'activation des propriocepteurs sont transmis par les fibres afférentes Ia et Ib de gros calibre des neurones de premier ordre, dont les corps cellulaires sont situés dans les ganglions spinaux situés sur la racine dorsale sensitive des nerfs spinaux.

Une partie des fibres proprioceptives cheminent directement dans le cordon dorsal de la moelle spinale, en restant du même côté où elles sont entrées, et constituent la voie des *colonnes dorsales*. Elles font relais dans les noyaux gracile et cunéiforme de Goll et Burdach, puis dans le noyau VPL du thalamus pour atteindre le cortex somesthésique. Cette voie permet au cerveau de prendre conscience de l'information proprioceptive, c'est-à-dire des angles formés par chacune des articulations, de l'amplitude, la direction et la vitesse des mouvements articulaires et aussi de la force musculaire nécessaire au maintien d'une position. Ainsi, on comprend que la voie des colonnes dorsales permet de transmettre au cortex somesthésique les informations tactiles et les informations proprioceptives.

Certaines fibres proprioceptives émettent, en entrant dans la moelle, des collatérales qui pénètrent dans la corne dorsale et font synapse avec des motoneurones. Ce sont ces synapses qui sont mises en jeu dans de très nombreux *réflexes* segmentaires qui jouent un rôle clé dans le maintien de la posture, comme le réflexe patellaire.

Certaines fibres font synapse avec les neurones situés dans la couche VII de Rexed, qui forment la colonne de Clarke entre C8 et L2. Les fibres de ces deuxièmes neurones forment le *tractus spinocérébelleux de Flechsig* qui chemine dans la partie dorsale du cordon latéral de la moelle spinale, en restant du même côté de l'axe médian. Elles véhiculent les informations proprioceptives concernant la partie inférieure du tronc et les membres inférieurs jusqu'au cervelet. Les informations proprioceptives de la partie supérieure du tronc et des membres supérieurs sont véhiculées par le *faisceau cunéocérébelleux* présent dans la moelle cervicale et formé par les fibres des neurones du noyau cunéiforme bulbaire de von Monakoff qui relaient les informations venant des propriocepteurs. Ces deux faisceaux permettent au cervelet de contrôler que les ordres moteurs impliqués dans la motricité volontaire sont correctement exécutés.

On peut dire que les informations proprioceptives sont destinées soit au cerveau comme les autres informations somesthésiques pour permettre de prendre conscience de notre position dans l'espace, soit au cervelet pour permettre de corriger des erreurs d'exécution des mouvements, soit aux motoneurones α de la moelle au niveau segmentaire pour maintenir la posture à travers les réflexes posturaux.



À retenir

- La proprioception repose sur la détection de stimulus mécaniques par des mécanorécepteurs particuliers encapsulés, dénommés propriocepteurs, localisés dans les muscles et les articulations.
- Les propriocepteurs localisés dans les fuseaux neuromusculaires renseignent sur la longueur du muscle, dans les organes tendineux de Golgi sur la tension musculaire et dans les capsules articulaires sur la position des membres et les mouvements articulaires.
- Les premiers neurones des voies proprioceptives ont leurs corps cellulaires dans les ganglions spinaux. Après être entrées dans la moelle spinale, les fibres nerveuses de gros calibre peuvent : i) rejoindre la voie des colonnes dorsales et ainsi conduire les informations jusqu'au cortex somesthésique, ce qui correspond à la proprioception consciente ; ii) faire synapse dans la corne ventrale de la moelle spinale avec les motoneurones α des muscles impliqués, et ainsi participer aux réflexes indispensables au maintien de la posture ; iii) faire relais avec les neurones de la couche VII de Rexed, dont les fibres vont constituer le tractus spinocérébelleux pour les informations de la partie inférieure du corps et le faisceau cunéocérébelleux pour celles de la partie supérieure du corps, qui se terminent dans le cervelet spinal et participent au contrôle de la motricité posturale et cinétique, ce qui correspond à la proprioception inconsciente.

Sensibilité sensorielle

La sensibilité sensorielle est fournie par les organes des sens et correspond à la vision, l'audition et l'équilibre, la gustation et l'olfaction.

Vision

La vision repose sur les informations fournies par l'œil, qui doit focaliser les images sur les récepteurs sensoriels situés dans la rétine, grâce à l'accommodation du système optique de l'œil, puis transformer les stimulations lumineuses en influx nerveux, grâce aux cellules de la rétine.

Anatomie de l'œil et de ses annexes

L'œil est une sphère creuse de 2,5 cm de diamètre, logée pour une grande partie dans l'orbite.

Les trois tuniques du globe oculaire

On distingue de l'extérieur vers l'intérieur trois tuniques : la sclérotique (ou sclère), l'uvée et la rétine (figure 2.19).

La sclérotique, ou sclère

C'est la tunique externe fibreuse (de *scleros*, « dur »), qui comprend une partie blanchâtre et dure en arrière, sur

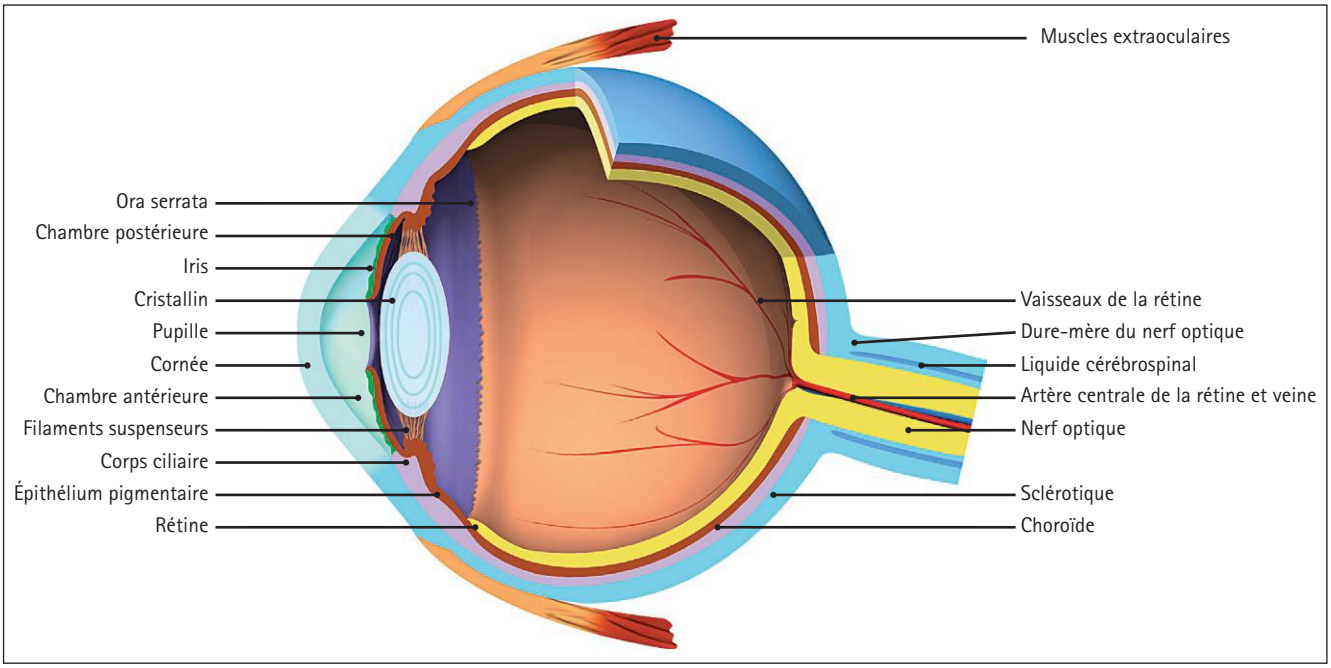


Figure 2.19

Anatomie de l'œil. Coupe sagittale.
L'œil est une structure sphérique dont la paroi antérieure est transparente (cornée). Celle-ci fusionne à sa périphérie au niveau du limbe sclérocornéen avec une solide enveloppe fibreuse (la sclérotique) qui entoure la quasi-totalité du globe oculaire et sur laquelle viennent s'insérer les muscles oculomoteurs (muscles squelettiques extraoculaires). La choroïde, qui siège dans le segment postérieur de l'œil, comporte des vaisseaux sanguins, des cellules de soutien et des mélanocytes. Elle se prolonge en avant avec les corps ciliaires puis l'iris. L'iris est une structure aplatie discoïde, contenant du muscle lisse, et est creusé d'un orifice central (la pupille) qui permet le passage de la lumière.
Un épithélium spécialisé (épithélium pigmentaire) s'interpose entre la choroïde et les couches photoréceptrices et nerveuses de l'œil (la rétine). L'ora serrata marque la limite antérieure de la rétine sensorielle. Les axones des cellules ganglionnaires de la rétine émergent à la face postérieure du globe oculaire pour former le nerf optique qui est entouré par une extension des méninges cérébrales et par du liquide cérébrospinal.
La vascularisation artérielle de la rétine se fait par l'artère centrale de la rétine qui accompagne le nerf optique.
Le cristallin, lentille biconvexe transparente, est suspendu par une série de fins filaments émanant du corps ciliaire. Le corps ciliaire contient du muscle lisse dont le degré de contraction détermine la forme du cristallin.
Le globe oculaire est divisé en trois chambres : la chambre antérieure, en avant de l'iris, la chambre postérieure derrière l'iris et le corps vitré derrière le cristallin. Les chambres antérieure et postérieure contiennent un liquide clair appelé humeur aqueuse. Le corps vitré contient une matrice extracellulaire gélatineuse transparente.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

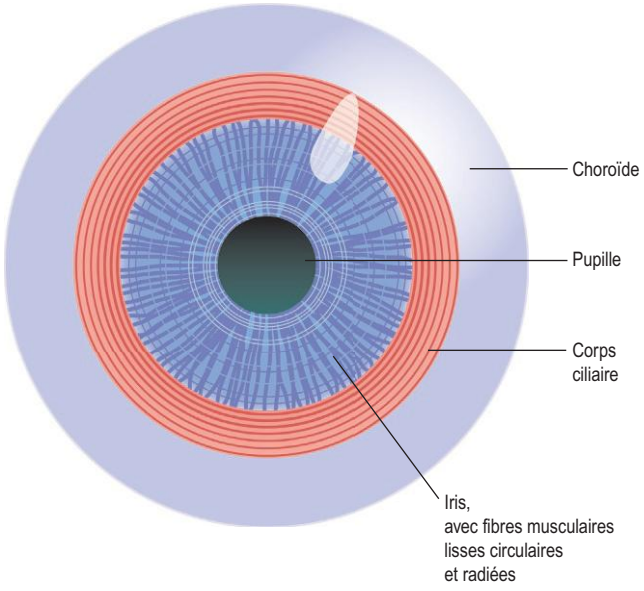


Figure 2.20

Choroïde, corps ciliaires et iris. Vue de face.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

laquelle s'attachent les muscles moteurs de l'œil (par exemple, le muscle droit latéral) et une partie transparente à l'avant, la cornée. Cette dernière, épaisse de 1 mm, contient au niveau de son épithélium les terminaisons nerveuses libres des fibres sensitives de la douleur qui assurent le réflexe du clignement de contact *via* la première branche du trijumeau.

L'uvée

C'est la tunique moyenne vasculaire pigmentée, qui assure l'irrigation de la rétine. Elle est formée par la choroïde en arrière, l'iris à l'avant et les corps ciliaires. L'iris est un diaphragme pigmenté percé au centre par la pupille et placé devant le cristallin. Il contient des fibres musculaires lisses à disposition radiale, formant le muscle dilatateur irien externe, et des fibres à disposition circulaire, formant le sphincter irien interne (figure 2.20). Ce sont ces deux muscles lisses qui permettent de régler la taille de la pupille (ouverture plus ou moins grande). Les corps ciliaires comprennent les muscles ciliaires, qui forment un anneau autour de l'iris, et les procès ciliaires, qui font saillie à la face interne du globe oculaire et sur lesquels s'attachent les fibres du ligament suspenseur du cristallin (figure 2.21).

La rétine

C'est la tunique nerveuse interne formée par l'épanouissement du nerf optique. Elle tapisse toute la paroi postérieure

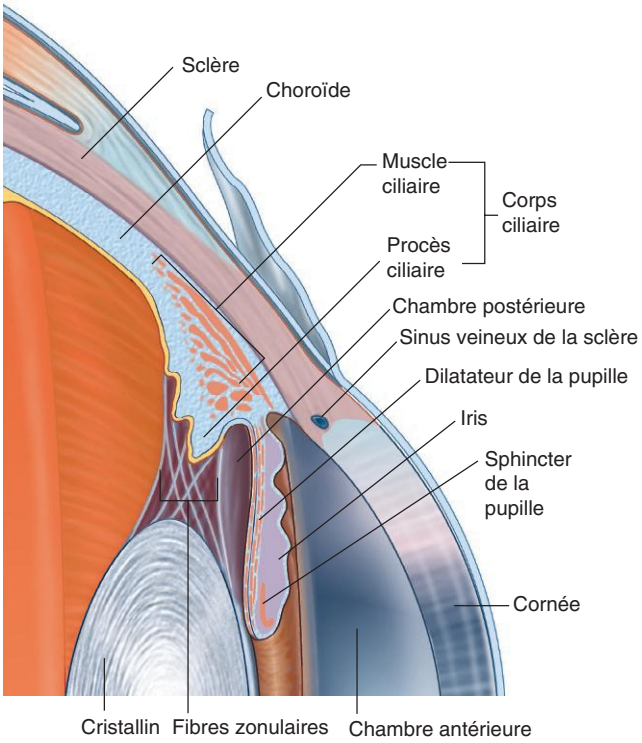


Figure 2.21

Corps ciliaires.
(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

de la cavité du globe oculaire jusqu'aux procès ciliaires. C'est elle qui contient les photorécepteurs qui assurent la vision.

L'intérieur du globe oculaire

L'intérieur du globe oculaire est un espace divisé en deux cavités par le cristallin.

La cavité postérieure

Elle est située en arrière du cristallin et contient le corps vitré, une substance gélatineuse transparente (figure 2.22).

La cavité antérieure

Elle est située en avant du cristallin et se divise en un espace compris entre l'iris et la cornée, la chambre antérieure, et un espace compris entre l'iris et les ligaments suspenseurs, la chambre postérieure.

Cette cavité contient l'humeur aqueuse qui nourrit le cristallin (figure 2.22). L'humeur aqueuse est élaborée par les cellules épithéliales qui recouvrent les procès ciliaires, circule dans la chambre postérieure, puis entre l'iris et le cristallin, traverse la pupille et va dans la chambre antérieure où elle est drainée par le sinus veineux de la sclère (anciennement « canal de Schlemm »). Elle est totalement renouvelée

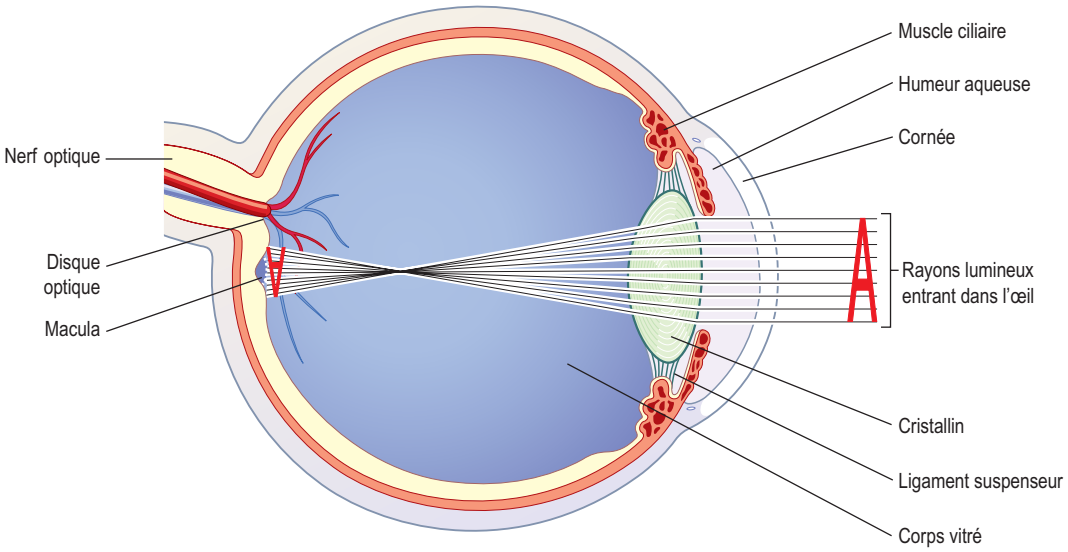


Figure 2.22

Focalisation des rayons lumineux sur la rétine.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

toutes les 90 minutes. C'est elle qui est responsable de la pression intraoculaire.

Une augmentation de cette pression correspond au glaucome. Cette surpression entraîne une compression du corps vitré, ce qui va entraîner à long terme une dégénération de la rétine et la cécité. On différencie les glaucomes à angle fermé par blocage pupillaire à la suite d'une avancée de l'iris et les glaucomes à angle ouvert (cent fois plus fréquents, 90 % des glaucomes dans le monde occidental) due à une diminution de la résorption de l'humeur aqueuse, liée à l'âge, ce qui conduit aussi à une surpression.

Dans le glaucome à angle ouvert, l'iris et le trabéculum demeurent à distance l'un de l'autre ; dans le glaucome par fermeture de l'angle, le trabéculum est sain, mais obstrué par l'iris qui est à son contact.

Le cristallin

C'est une lentille biconvexe beaucoup plus bombée en arrière qu'en avant, qui est suspendue aux corps ciliaires par des fibres zonulaires qui sont attachées à la capsule et forment le ligament suspenseur du cristallin (figure 2.23).

Ce cristallin comprend un corps élastique constitué de tissu conjonctif, entouré d'une capsule. Il est donc déformable, ce qui est très important pour permettre l'accommodation.

Ce cristallin est transparent. La cataracte correspond à une diminution de transparence du cristallin par précipitation calcaire à la suite d'une mauvaise irrigation du cristallin. C'est une complication fréquente du diabète sucré et de la sénilité. Le traitement est alors chirurgical par énucléation sous-capsulaire et remplacement par un cristallin artificiel.

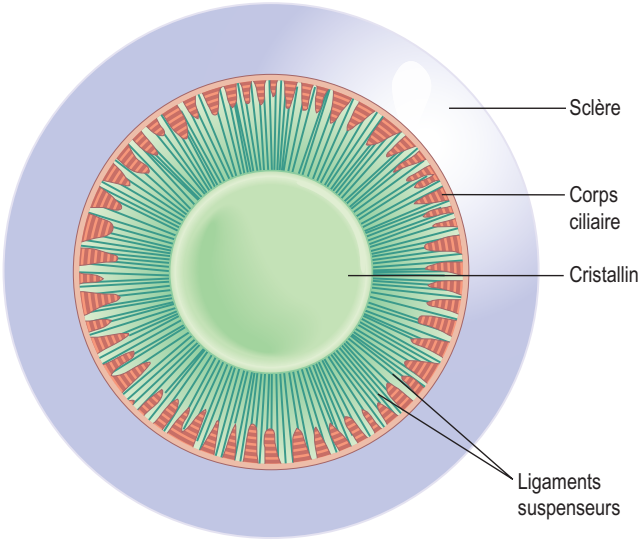


Figure 2.23

Cristallin et ligament suspenseur. Vue de face.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Pathologie

Uvéite

Une uvéite est une inflammation de l'uvée plutôt antérieure (iridocyclite), d'origine souvent indéterminée (infectieuse, parasitaire, génétique…). L'œil est rouge et douloureux avec une altération de la vision pouvant, selon le type, entraîner la cécité.

Myodésopsies

Les myodésopsies appelées « corps flottants » du vitré sont dues à une transformation dégénérative du corps vitré, fréquente chez le patient myope. Elles se traduisent par un flottement de petits filaments ou de taches qui se déplacent dans le vitré. Il s'agit d'un symptôme bénin, sans gravité, ne nécessitant aucun traitement particulier.

Glaucome

Le glaucome est la deuxième cause de cécité après la cataracte. Pour les glaucomes à angle ouvert, certains facteurs de risque ont été identifiés : la prévalence augmente avec l'âge, les antécédents familiaux et la myopie sont des facteurs prédisposant, les sujets de race noire ont une prévalence quatre fois supérieure. Pour les glaucomes par fermeture de l'angle, les principaux facteurs de risque sont l'âge, le sexe féminin et l'origine asiatique. Les glaucomes ne sont pas des maladies à proprement parler, mais la résultante de plusieurs facteurs de risque et il est habituellement convenu qu'il s'agit d'une neuropathie optique progressive avec des altérations de la tête du nerf optique entraînant des anomalies du champ visuel. Si le nerf optique et/ou le champ visuel est (sont) touché(s), on parle de glaucome par fermeture de l'angle. L'examen ophtalmologique est le plus à même de les dépister, en l'absence d'un marqueur biologique ou d'imagerie unique.

L'expression clinique d'une crise aiguë de glaucome par fermeture de l'angle se traduit par des signes généraux : une douleur intense d'un œil (l'aspect bilatéral est exceptionnel), des vomissements, une prostration et des signes oculaires : baisse de l'acuité visuelle, l'œil est rouge, présence d'un œdème cornéen et d'une semi-mydriase aréflexique, l'œil est dur à la palpation, la pression intraoculaire est très élevée (> 50 mm Hg).

Remarques :

- une hypertonie oculaire n'est pas synonyme systématiquement de glaucome ; la prise de la tension oculaire est insuffisante car dans certains cas le glaucome ne s'accompagne pas de tension élevée de l'œil ;
- le type de glaucome (à angle ouvert ou par fermeture de l'angle) fixe les contre-indications à certains médicaments ; aucun médicament n'est formellement interdit dans les glaucomes à angle ouvert ; tous les médicaments susceptibles de dilater la pupille (atropine, catécholamines, anticholinergiques) sont contre-indiqués chez les sujets ayant une fermeture de l'angle (ou présentant le risque d'en développer), ainsi que d'autres médicaments comme les psychotropes, certains antigrippaux, les antiasthmatiques, les antiarythmiques ou les médicaments utilisés en urologie. Des précautions (et non pas des contre-indications) s'imposent pour les corticostéroïdes au long cours.

Cataracte

La cataracte se traduit par une baisse progressive de l'acuité visuelle, affectant notamment la vision de loin. L'étape diagnostique clinique précise le type de cataracte (sous-capsulaire, corticale…). Le seul traitement efficace est la chirurgie qui procède au remplacement du cristallin par un implant intraoculaire (cristallin artificiel).

Les annexes protectrices

Les annexes protectrices comprennent les paupières supérieures et inférieures et les larmes figure e2.1.

Les paupières sont revêtues à l'intérieur d'une couche muqueuse, la conjonctive palpébrale qui fait suite à la conjonctive oculaire qui recouvre la cornée. La paupière est pourvue de fibres musculaires lisses et striées (releveur de la paupière, orbiculaire…) et de cils sur le bord.

Les glandes lacrymales sont des glandes en grappe, situées dans la partie supérieure et externe de l'orbite, qui déversent des larmes (*lacrima*) à la surface de la conjonctive par six à huit canaux excréteurs. Ces larmes ont pour rôle d'humidifier la face antérieure du globe oculaire et de permettre d'éliminer les petits débris. Elles sont collectées à l'angle interne de l'œil, au niveau de la caroncule lacrymale, par deux points lacrymaux, qui sont les orifices des deux canaux lacrymaux qui se réunissent dans le sac lacrymal (12 × 4 à 8 mm) et communiquent avec les fosses nasales figure e2.2.

L'innervation de ces glandes est double par des fibres parasympathiques avec un relais dans le ganglion sphénopalatin et par des fibres sympathiques. La stimulation des deux systèmes entraîne une augmentation de la sécrétion lacrymale.

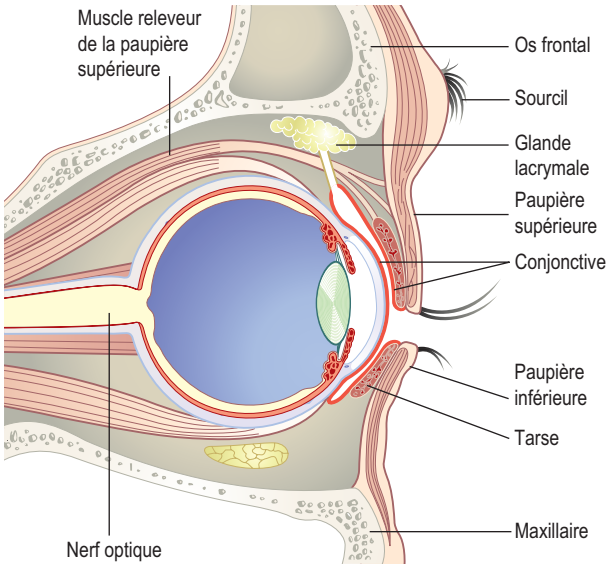


Figure e2.1

Annexes de l'œil.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

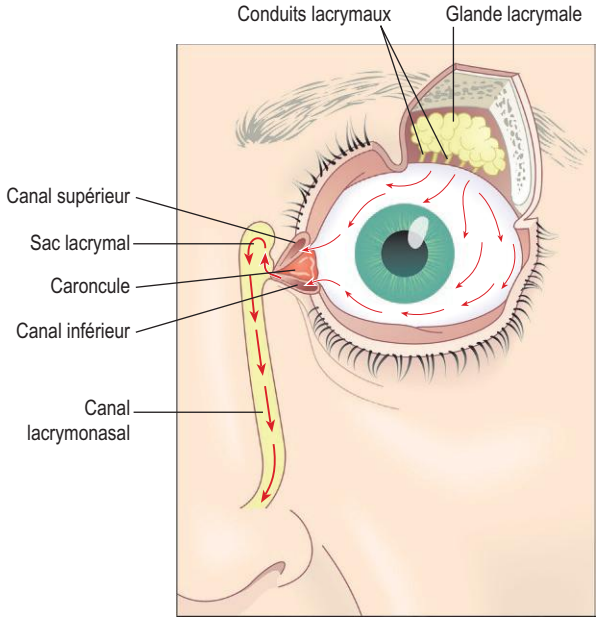


Figure e2.2

Appareil lacrymal. Les flèches indiquent la direction du flux des larmes.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Chalazion

Un chalazion est la conséquence d'une inflammation due à l'obstruction du conduit d'évacuation de la sécrétion d'une glande sébacée de Meibomius. Il se traduit cliniquement par une petite boule sur la paupière, dont la taille peut évoluer et augmenter au cours des jours, avec rougeur, douleur, une sensation de chaleur au niveau de l'œil et un gonflement progressif de la paupière supérieure ou inférieure.

Orgelet

Un orgelet est une infection aiguë du follicule pilo-sébacé du cil, souvent induit par *Staphylococcus aureus*.

Syndrome de Gougerot-Sjögren

Le syndrome de Gougerot-Sjögren (ou syndrome sec) est une maladie systémique auto-immune, touchant spécifiquement les glandes lacrymales et salivaires. Primitif ou secondaire à une autre maladie auto-immune comme le lupus érythémateux disséminé ou la polyarthrite rhumatoïde, il se manifeste au niveau de l'œil par une sécheresse de la cornée et de la conjonctive pouvant entraîner des ulcérations. Cette sécheresse requiert l'usage de larmes artificielles.

Les muscles oculomoteurs

Ils sont au nombre de six, comprenant quatre muscles droits (droit supérieur et droit inférieur pour les mouvements verticaux ; droit latéral et droit médial pour les mouvements latéraux) et deux muscles obliques (oblique supérieur et oblique inférieur pour les mouvements obliques) figure e2.3. Tous ces muscles reçoivent une innervation par les nerfs oculomoteurs III, IV et VI. Leurs unités motrices sont de petite taille, ce qui permet des mouvements précis et rapides.

Structure de la rétine et des récepteurs visuels

Structure de la rétine

C'est le revêtement interne de l'œil qui est sensible à la lumière grâce aux photorécepteurs.

Sur le plan macroscopique

On peut distinguer deux régions particulières (figure 2.22) :

- la tache jaune, ou *macula lutea*, qui forme une dépression au pôle postérieur juste dans l'axe visuel de l'œil. C'est la zone de sensibilité maximale avec, au centre, la *fovea centralis*, région dépourvue de bâtonnets et très riche en cônes, qui présente la meilleure résolution ;
- le point aveugle, ou papille optique, insensible aux radiations lumineuses, car dépourvu de tout photorécepteur. Il est légèrement décalé par rapport à la macula du côté nasal et correspond à la zone où toutes les fibres optiques de la rétine convergent et sortent de l'œil pour former le nerf optique.

Sur le plan histologique

La rétine est formée de l'extérieur vers l'intérieur de l'œil, par trois couches de cellules, qui sont situées juste sous une couche de cellules pigmentaires (figure 2.24). Ces dernières sont des cellules épithéliales chargées de pigments mélaniques noirs qui arrêtent les rayons lumineux en les absorbant et dont les prolongements s'insinuent entre les photorécepteurs de la rétine, pour empêcher toute diffusion de la lumière qui perturberait l'image visuelle. Ces cellules permettent aussi de régénérer le photopigment des cellules réceptrices.

La première couche est constituée par des cellules réceptrices sensibles à la lumière. Ces cellules ont un segment externe qui contient les récepteurs visuels formant des cônes ou des bâtonnets et un segment interne qui contient le noyau et les différents organites (mitochondries…). Ces cellules font synapse avec les cellules bipolaires sous-jacentes, en libérant du glutamate.

La deuxième couche est celle des cellules bipolaires, constituée de cellules qui font synapse avec les cellules ganglionnaires sous-jacentes. On peut remarquer que, dans cette couche, on trouve aussi les noyaux de cellules d'association : les cellules horizontales qui relient plusieurs cellules réceptrices entre elles, et les cellules amacrines qui relient les cellules ganglionnaires entre elles.

La troisième couche est celle des cellules ganglionnaires qui contient les corps cellulaires de cellules qui sont beaucoup moins nombreuses que les cellules bipolaires, ce qui signifie qu'il existe une *convergence* très importante dans la rétine (1 million pour 100 à 150 millions de photorécepteurs). Les axones de ces cellules, qui ne sont pas myélinisés, quittent l'œil pour former le nerf optique où ils sont alors myélinisés.

Le décollement de la rétine correspond à la séparation des couches de la rétine de l'épithélium. Or les cellules réceptrices sont nourries en majeure partie par le plexus capillaire de la choroïde — alors que les autres cellules sont irriguées par les vaisseaux rétiniens — : il va donc y avoir dégénérescence des cellules réceptrices si on ne recolle pas la rétine rapidement.

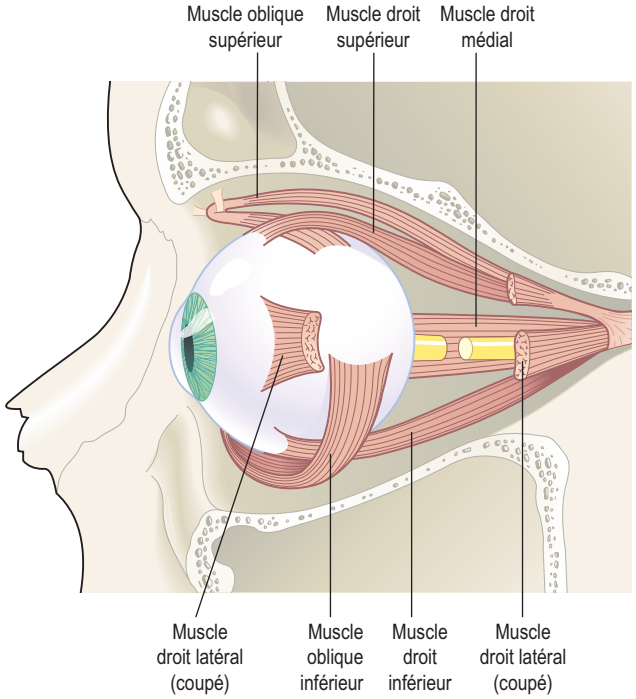


Figure e2.3

Muscles squelettiques oculaires extrinsèques : les muscles oculomoteurs.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

www.mana3ati.info

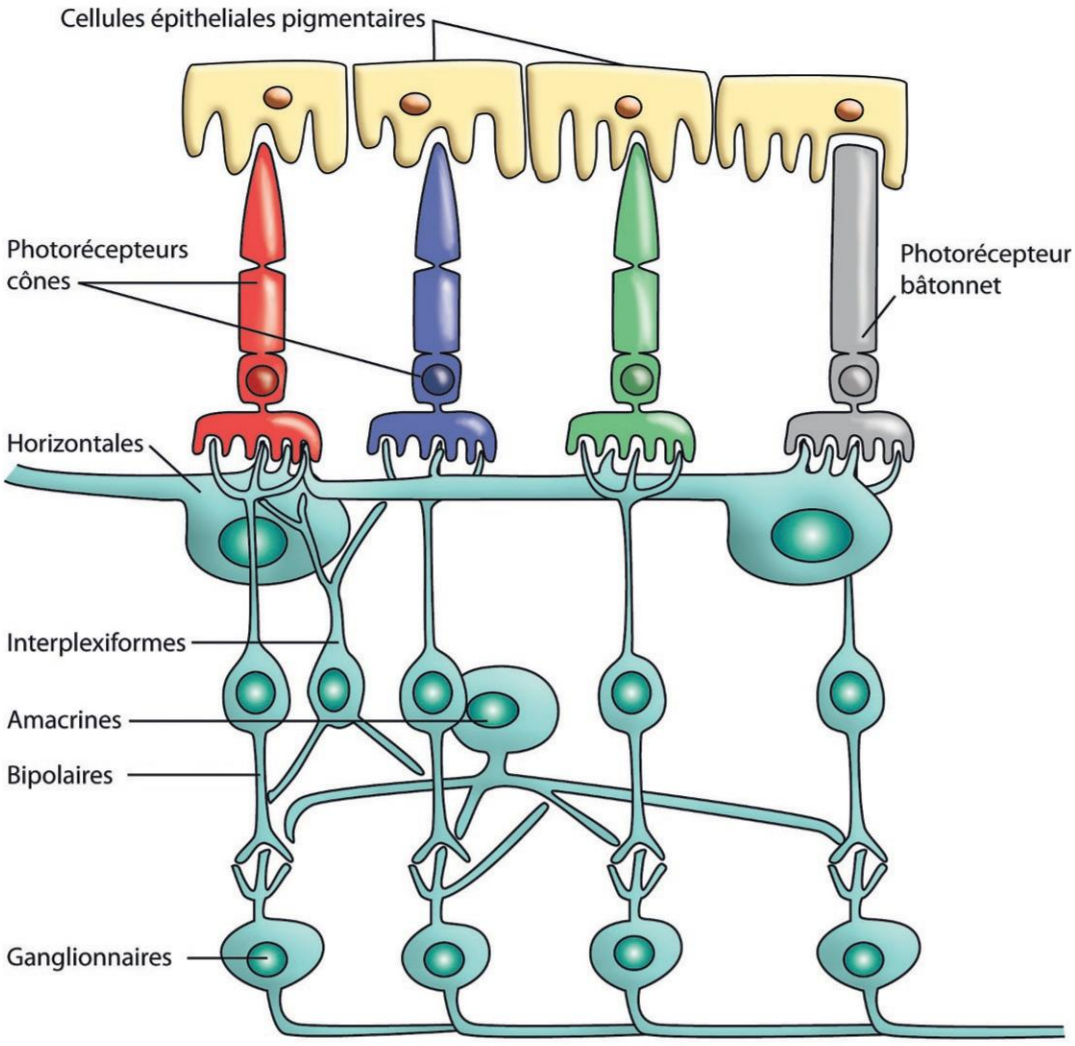


Figure 2.24

Structure histologique des connexions rétiniennes.

Pathologie

DMLA

La dégénérescence maculaire liée à l'âge, ou DMLA, est une maladie dégénérative de la rétine due au vieillissement trop rapide de la macula. Elle entraîne une perte progressive de la vision centrale, sans altérer la vision périphérique. On distingue :

- une forme sèche (ou forme atrophique), caractérisée par une atrophie et un vieillissement de la macula qui est progressivement remplacée par du tissu cicatriciel ;
- une forme humide (ou forme exsudative), qui correspond à l'apparition de néovaisseaux choroïdiens responsables d'exsudats et d'hémorragies du fond d'œil ; cette dernière forme de DMLA est moins fréquente (20 %).

Les symptômes apparaissent de façon variable en fonction de la gravité de la maladie : diminution de l'acuité visuelle, vision centrale de plus en plus floue, altération de la perception des couleurs, distorsion des lignes droites et, à un stade plus avancé, apparition d'une tache sombre (scotome) au centre du champ visuel et baisse brutale de l'acuité visuelle.

Décollement de rétine

Le décollement de rétine est plus fréquent chez le myope. Il peut être primitif ou secondaire (traumatisme oculaire, rétinite hypertensive ou diabétique) et survient plutôt entre 45 et 60 ans. Il est indolore et s'exprime le plus souvent d'abord par la vision d'éclairs, puis d'un voile rouge et plus tardivement par un effondrement de l'acuité visuelle centrale. Il s'agit d'une urgence ophtalmologique, dont le traitement préventif repose sur la photocoagulation au laser. Le traitement d'une déchirure avérée est chirurgical.

Structure des récepteurs visuels

Les récepteurs sont de deux types différents, les *bâtonnets* et les *cônes* des cellules réceptrices. Les cônes sont peu nombreux, 6 à 8 millions, et sont surtout distribués au centre de la rétine, près de la fovéa. Les bâtonnets sont nombreux, 120 à 130 millions, et sont surtout distribués en périphérie (figure 2.25).

Les cônes et les bâtonnets ont la même structure de base (figure 2.26). Pour les bâtonnets, ce sont de vrais disques détachés de la membrane cellulaire, empilés les uns sur les autres dans le segment externe des cellules réceptrices, alors que dans les cônes ce sont des invaginations de la membrane, repliées de multiples fois et ressemblant à des disques. Dans les deux cas, le photopigment (substance photosensible sur laquelle agit la lumière) est localisé dans la membrane de ce segment.

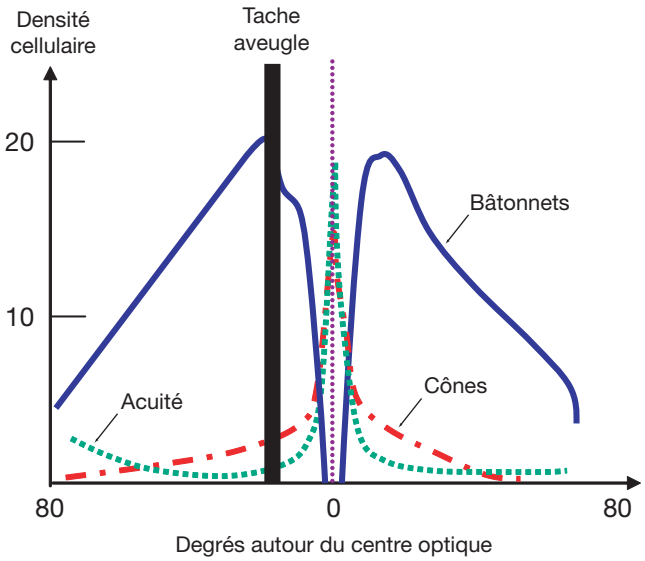


Figure 2.25

Distribution des cônes et des bâtonnets.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

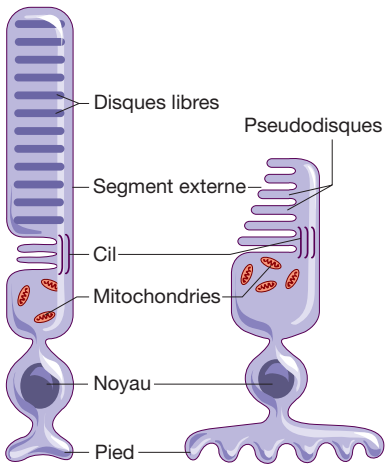


Figure 2.26

Structure des cellules réceptrices rétiniennes.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Le photopigment est une molécule composée de l'opsine, une protéine à sept domaines transmembranaires, sur laquelle est fixé le 11-*cis*-rétinal (ou rétinène), qui est l'aldéhyde du rétinol ou vitamine A (figure 2.27). Ce rétinène est disposé parallèlement à la surface de la membrane des disques ou des pseudo-disques. Les bâtonnets n'ont qu'un seul type de photopigment, la rhodopsine ou pourpre visuel. Son opsine est la scotopsine qui présente un spectre d'absorption superposable à la courbe de visibilité crépusculaire (ou scotopique) avec un maximum d'absorption à une longueur d'onde de 510 nm. Les cônes ont trois types de photopigment qui diffèrent par la structure de leur opsine (différence de quelques acides aminés entre elles et avec celle qui existe dans les bâtonnets) ; on distingue donc trois types différents de cônes en fonction du maximum de leur spectre d'absorption de la lumière : bleu à 445 nm, vert à 535 nm, rouge à 570 nm, avec un large recouvrement entre les spectres d'absorption des différents pigments. Ces trois types de cônes correspondent aux trois couleurs primaires pour la lumière et sont utilisés pour la vision des couleurs lorsque l'éclairement est important, donc pour la vision de jour (ou photopique), qui présente un spectre dont le maximum est situé à 560 nm (figures 2.28 et 2.29).

Différences fonctionnelles entre cônes et bâtonnets

Les bâtonnets contiennent beaucoup plus de photopigment que les cônes, ils ont donc un seuil d'activation bas. Ils sont sensibles et bien adaptés à la vision en faible éclairement, ou vision scotopique. Ils sont beaucoup plus nombreux et il existe une convergence de nombreux bâtonnets sur une seule cellule bipolaire, ce qui explique qu'ils ne peuvent pas donner une image précise. Ils ne peuvent pas coder pour les couleurs. Enfin, ils ne fonctionnent pas en lumière intense donc pendant la vision photopique, car la rhodopsine n'arrive pas à être régénérée assez rapidement dans ces conditions.

À l'opposé, les cônes ont peu de photopigment et donc un seuil d'activation par la lumière beaucoup plus élevé et ils ne peuvent donc pas fonctionner en éclairement faible, au crépuscule. En revanche, leur fonctionnement est optimal en lumière du jour, donc en vision photopique. Ils fournissent des images de haute résolution car seuls quelques cônes convergent sur une cellule bipolaire et même, dans la fovéa, un cône transmet à une seule cellule bipolaire. Les cônes ont donc une excellente résolution spatiale mais aussi temporelle en cas de stimulations répétées, car les pigments arrivent à être régénérés suffisamment rapidement dans ce cas. Enfin, les cônes sont à l'origine de la perception des couleurs.

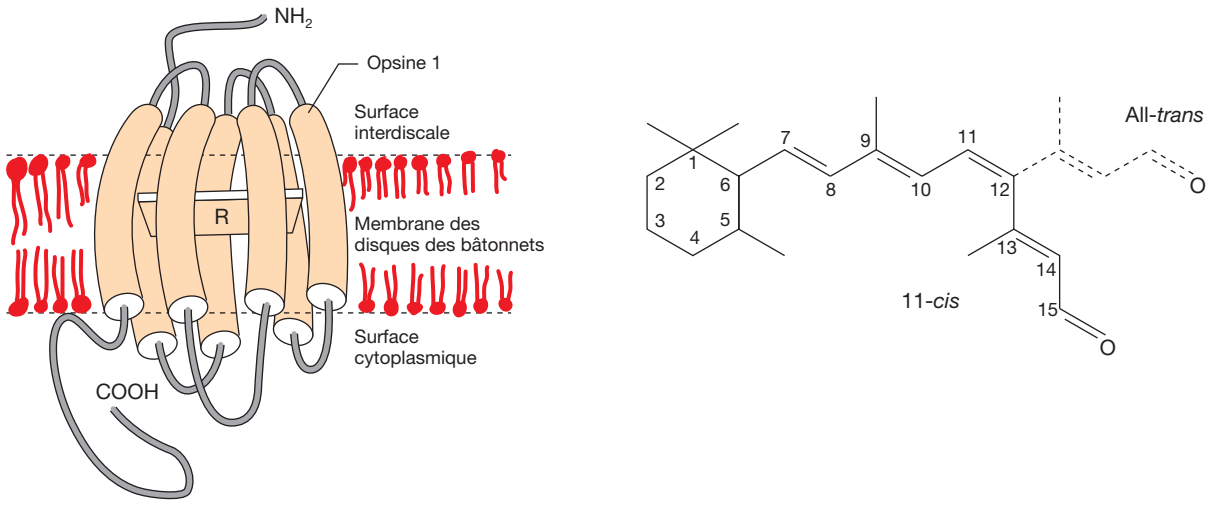


Figure 2.27

Détail d'un photopigment d'un bâtonnet.
À gauche, coupe transversale de la membrane d'un disque dans un bâtonnet. Photopigment = opsine + 11 *cis*-rétinal (R). À droite, structure du 11 *cis*-rétinal. En pointillé est représenté le 11 *trans*-rétinal.

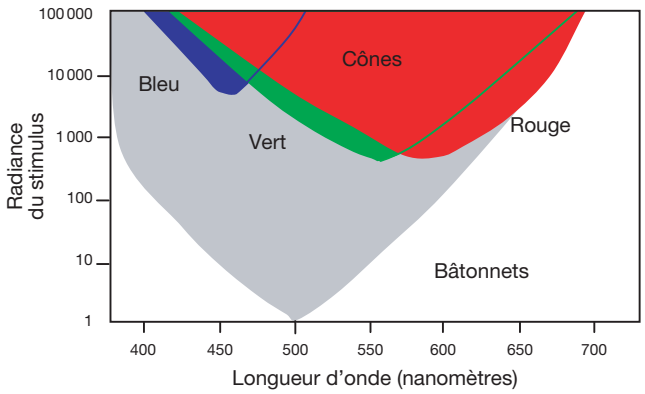


Figure 2.28

Seuils de réponse des quatre types de récepteurs.
Plus la courbe est déplacée vers le bas, plus le récepteur est sensible pour la longueur d'onde considérée.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

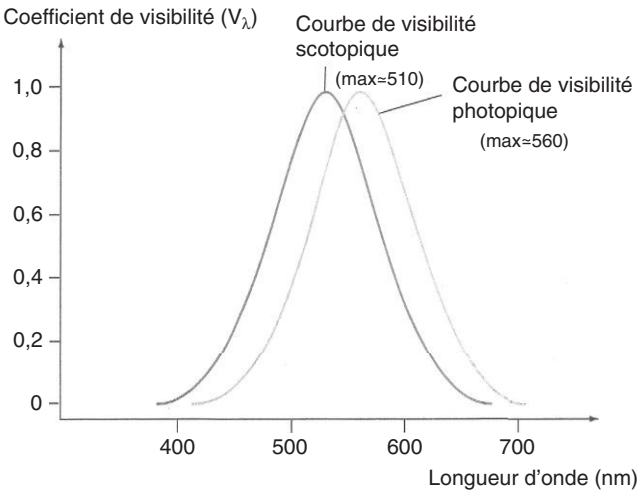


Figure 2.29

Courbes de visibilités photopique et scotopique.

On peut dire en résumé que l'œil est un organe sensoriel composé de bâtonnets, à faible performance mais à grande sensibilité fonctionnant avec un apport faible de lumière, et de cônes, à très haute performance (couleur, acuité) mais à faible sensibilité, nécessitant un apport considérable de lumière pour fonctionner.

Les troubles de la vision

La perte de la vision crépusculaire, ou héméralopie, est liée à une insuffisance de régénération de la rhodopsine. Elle est souvent due à une carence en vitamine A.

Les troubles de la vision des couleurs correspondent au daltonisme. On peut facilement les détecter par les tableaux pseudo-isochromatiques d'Ishihara, où des lettres et chiffres sont composés au sein d'une multitude de points colorés. figure e2.4 On distingue :

- monochromasies, ou daltonisme total, caractérisées par un déficit fonctionnel total de l'ensemble des cônes. Ainsi, il n'existe qu'une vision en noir et blanc scotopique. Au crépuscule, la vue est normale. Mais en plein jour, l'acuité visuelle est réduite au 1/100 et il existe un tremblement en pendule de l'œil, ou nystagmus, puisque la fixation est

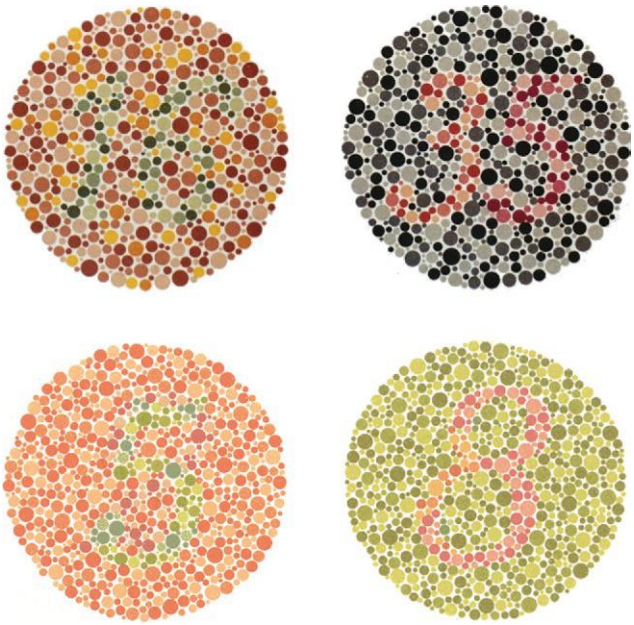


Figure e2.4

Disques d'Ishihara pour l'exploration des dyschromatopsies.
En haut, un sujet normal voit un « 16 » à gauche et un « 35 » à droite. En bas, le « 5 » normalement visible à gauche devient un « 2 » chez certains dyschromates et le « 8 » à droite devient un « 3 » chez d'autres.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

impossible. Ces individus supportent très mal la lumière du jour et doivent porter en permanence des lunettes noires ;

- les dichromasies, où la définition des couleurs de l'espace repose sur la reconnaissance de deux couleurs seulement. On différencie la confusion du rouge et la confusion du vert, en raison d'un déficit partiel ou complet de la sensibilité pour le rouge (proto-anomalie ou proto-anopie) ou en raison d'un déficit partiel ou complet de la sensibilité pour le vert (deutéro-anomalie et deutéro-anopie). Ces deux anomalies sont des troubles très fréquents de la vision des couleurs, de transmission récessive par le chromosome X, qui touchent 8 % des hommes et 0,4 % des femmes. La confusion du jaune et du bleu est très rare (tritanomalie et tritanopie).

Phénomènes optiques au cours de la vision

L'œil peut être comparé à une chambre photographique avec la rétine comme surface sensible, l'iris comme diaphragme et le cristallin comme objectif. La vision correcte nécessite que l'image se forme sur la rétine ce qui rend indispensable l'accommodation visuelle, accommodation à la lumière et accommodation à la distance, qui toutes deux dépendent de la musculature lisse de l'œil.

L'accommodation à la lumière

C'est la plus ou moins grande ouverture du diaphragme, donc de l'iris, afin de limiter l'intensité lumineuse qui pénètre dans l'œil. Cette ouverture est contrôlée par le tonus respectif des deux muscles lisses qui composent l'iris, le sphincter irien à fibres circulaires innervées par le parasympathique et le dilatateur irien à fibres radiales innervées par le sympathique (figure 2.30).

Le sphincter irien est innervé par le parasympathique à partir du noyau viscéral du nerf oculomoteur (anciennement « noyau pupillaire d'Edinger-Westphal »). Le premier neurone chemine dans le nerf oculomoteur (III), puis gagne le ganglion ophtalmique ou ciliaire, où il fait synapse avec le second neurone qui forme le nerf ciliaire court et transmet l'information aux fibres circulaires du sphincter irien. Donc toute stimulation parasympathique entraîne une constriction de la pupille, ou *myosis* (fermeture du diaphragme). L'acétylcholine et la pilocarpine qui sont deux substances parasympathomimétiques produisent le même effet.

Le dilatateur irien est innervé par le sympathique à partir du centre ciliospinal de la moelle cervicale (C8-T1). Le premier neurone fait relais dans le ganglion cervical supérieur avec le second neurone qui constitue le nerf ciliaire long, qui emprunte la branche ophtalmique du trijumeau (V) afin d'innerver les fibres radiales du dilatateur irien. Donc toute stimulation du sympathique entraîne une dilatation de la pupille, ou *mydriase* (ouverture du diaphragme). L'adrénaline qui est un sympathomimétique entraîne une mydriase active. C'est ce qui est utilisé en ophtalmologie pour faire un fond d'œil afin d'observer la rétine. On pourrait également obtenir une mydriase passive avec l'atropine qui est un parasympatholytique (inhibition du parasympathique).

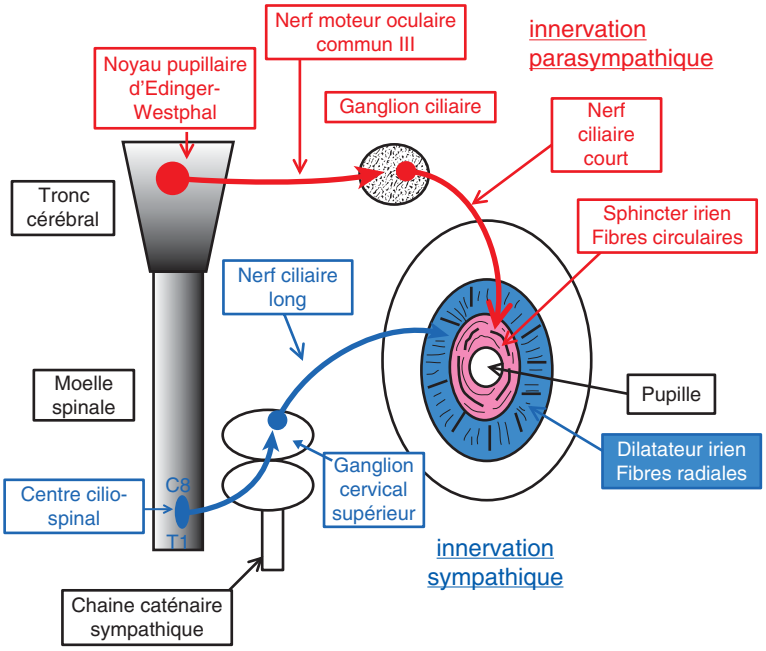


Figure 2.30

Innervation sympathique et parasympathique de l'iris.

Pathologie

Mydriase

La mydriase peut être induite par un médicament (atropine, adrénaline, antihistaminique, antidépresseurs tricycliques), une drogue (LSD, cocaïne, ecstasy) ou une pathologie (hypotension, hypoxie, etc.).

Myosis

Le myosis peut être provoqué par un médicament comme la pilocarpine et les opioïdes.

D'un point de vue physiologique, la mise en œuvre se fait par voie réflexe et dépend uniquement de l'intensité de la lumière qui frappe la rétine. En effet, il existe à la surface de la rétine, des cellules dont les fibres dites pupillaires gagnent les tubercules quadrijumeaux antérieurs (ou colliculus supérieurs), où elles sont relayées pour que l'information atteigne le noyau pupillaire et le centre ciliospinal. La réaction à la lumière se fait en continu et toujours simultanément pour les deux pupilles : elle est dite consensuelle, même si la lumière ne pénètre qu'un seul œil. Ainsi, l'ouverture du diaphragme est en permanence adaptée à la quantité de lumière présente.

L'accommodation à la distance

Il s'agit de former des images nettes sur la rétine, en modifiant les courbures du cristallin, donc de la lentille au moyen de la tension exercé par le ligament suspenseur. C'est l'accommodation du cristallin (figure 2.31).

Au repos, les images des objets situés à l'infini sont nettes sans aucune accommodation. L'œil normal voit les objets de façon nette jusqu'à un point situé à 6,5 m, c'est le *punctum remotum*.

Les objets situés plus près ne pourront être vus nets qu'après accommodation du cristallin, donc modification de la courbure des faces du cristallin sous l'influence des muscles ciliaires. En effet, la contraction des muscles ciliaires (après stimulation parasympathique à partir du noyau pupillaire) entraîne le rapprochement des bords des corps ciliaires et le relâchement des ligaments suspenseurs, ce qui diminue la tension exercée sur le cristallin ; alors, la face antérieure se bombe sous l'effet de son élasticité naturelle ; en même temps, la stimulation parasympathique ferme la pupille afin d'augmenter la profondeur du champ. L'œil normal est capable de réaliser cette accommodation, avec des limites, la convexité ne pouvant pas augmenter indéfiniment. La distance minimum de vision distincte définie par le *punctum proximum* varie avec l'âge. Elle est de 10 cm à 20 ans, de 20 cm à 40 ans et de 100 cm à 60 ans.

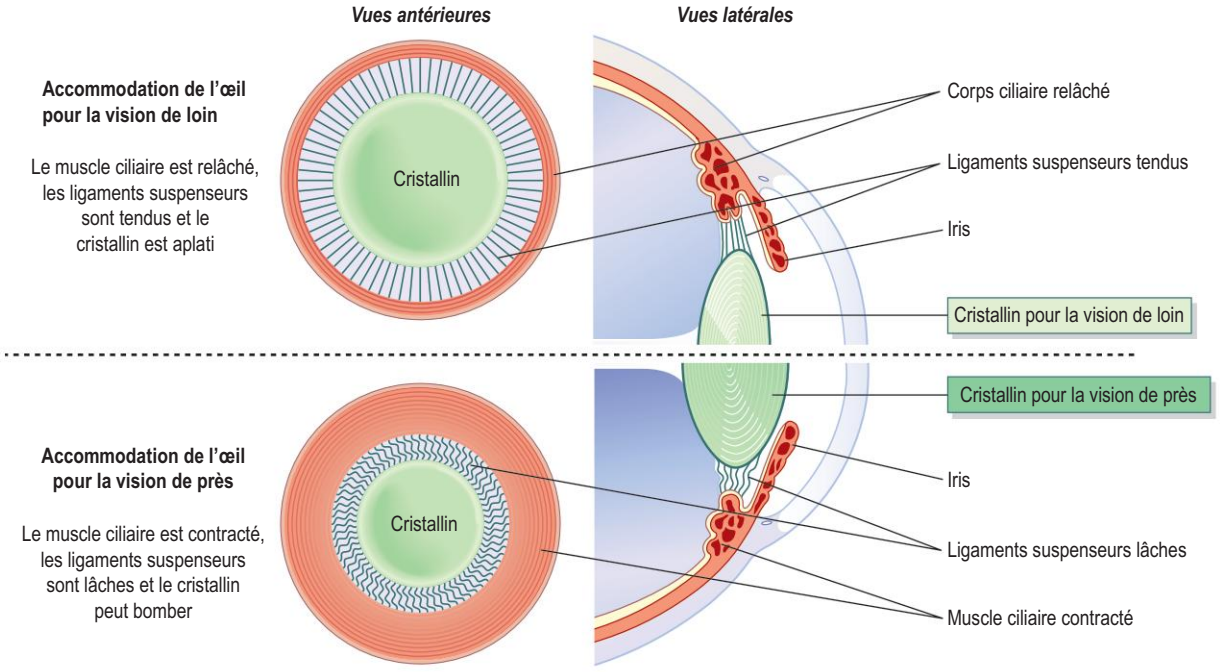


Figure 2.31

Accommodation à la distance : action du muscle ciliaire sur la forme du cristallin.
En haut : vision de loin. En bas : vision de près.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Les pathologies liées à un défaut de formation des images sur la rétine sont :

- la *presbytie*, liée à un défaut d'accommodation par perte d'élasticité, liée à l'âge ; elle nécessite le port de lunettes ;
- l'*hypermétropie*, qui correspond à un *punctum proximum* trop élevé ; on a donc des images floues des objets situés à proximité et une image nette des objets lointains figure e2.5 ;
- la *myopie*, qui correspond à un *punctum remotum* trop faible ; les objets situés à l'infini ne peuvent être perçus nets ; en revanche, la vision de près est correcte ; figure e2.6
- l'*astigmatisme*, qui correspond à une image non ponctuelle, car tous les méridiens n'ont pas le même rayon de courbure.

L'information visuelle

Stimulus efficaces

Les stimulus efficaces capables d'entraîner des sensations visuelles sont des ondes électromagnétiques dont les longueurs d'onde sont comprises entre 400 et 700 nm. Entre ces valeurs, la sensibilité de la réponse dépend des récepteurs mis en jeu. Les courbes de visibilité scotopique et photopique montrent une différence de spectre qui est due au fait que ce ne sont pas les mêmes récepteurs qui fonctionnent dans les deux types de vision (cf. figure 2.29).

Dans tous les cas, le photon lumineux est absorbé par le pigment du récepteur, ce qui modifie la configuration du rétinène qui passe de la forme 11-*cis* à la forme 11-*trans*, entraînant sa séparation immédiate de l'opsine, qui change alors de conformation. Le rétinène-*trans* diffuse dans la cellule et est capté par les cellules pigmentaires épithéliales pour être reconverti en forme *cis* sous l'action d'une isomérase. La vitesse de régénération du pigment n'est pas suffisante pour régénérer tout le pigment transformé dans les bâtonnets en période photopique, alors qu'elle l'est pour les cônes. Ceci explique les différences d'adaptation visuelle à la luminosité et à l'obscurité.

Quand l'éclairement ambiant devient faible, en vision crépusculaire ou lorsque le sujet passe de la lumière à un milieu sombre, il faut un temps d'adaptation à l'obscurité. Les cônes s'adaptent très vite, mais ils sont peu sensibles, à l'opposé des bâtonnets qui sont très sensibles, mais s'adaptent lentement. Il faut donc un délai d'environ 10 à 20 minutes dans l'obscurité, pour que la vision par les bâtonnets devienne efficace, alors que la vision par les cônes est complètement inefficace. Ce délai est donc nécessaire pour augmenter la sensibilité de la rétine, en changeant de système détecteur.

Lors d'un éclairement intense, la sensibilité visuelle diminue très vite, en 5 minutes, car elle repose sur la vision avec les cônes. En effet, la rhodopsine des bâtonnets est dégradée rapidement et n'arrive pas à être régénérée à temps pour que les bâtonnets fonctionnent. Seuls les cônes, dont la vitesse de renouvellement du pigment est suffisante sont actifs.

Phénomène de transduction

Les premières étapes se déroulent dans le segment externe des cellules réceptrices. À l'obscurité, ces cellules ont une différence de potentiel transmembranaire de – 40 mV, ce qui est assez bas. En effet, il existe dans les bâtonnets et les cônes un courant entrant d'ions Na^+, qui est le courant d'obscurité, ou *dark current*, responsable de cette valeur du potentiel des récepteurs. Il est lié à l'existence dans le segment externe de canaux Na^+ ouverts, canaux dont l'ouverture est dépendante de la concentration de la cellule en GMPc. Ce courant repose sur l'activité de la Na^+/K^+-ATPase qui maintient l'équilibre ionique et rejette le Na^+ qui entre en permanence. À l'obscurité, la concentration élevée en GMPc est responsable d'une dépolarisation continue de la cellule, ce qui entraîne une libération continue de glutamate au niveau synaptique.

Lors d'une excitation lumineuse, la fixation des photons par le pigment entraîne une modification de la conformation de l'opsine, qui active alors la transducine, une protéine G localisée elle aussi dans la membrane, qui active à son tour une phosphodiestérase voisine qui hydrolyse le GMPc en 5'GMP (figure 2.32). La diminution de la concentration intracellulaire de GMPc entraîne la fermeture des canaux Na^+, ce qui fait disparaître le courant d'obscurité et provoque une hyperpolarisation de la cellule (ddp = – 60 mV à – 80 mV). L'amplitude de la réponse est proportionnelle à l'intensité du signal lumineux.

C'est le seul cas parmi tous les récepteurs connus qui fonctionne ainsi : la stimulation du récepteur se traduit par une diminution de la libération du glutamate.

La cascade enzymatique a permis d'amplifier beaucoup l'effet initial et de transformer l'énergie photonique très faible en une énergie chimique capable d'exciter un récepteur, en fermant de nombreux canaux Na^+. Ceci explique que le seuil de sensibilité visuelle soit aussi bas, puisque seulement quelques photons sont capables d'activer la voie sensorielle.

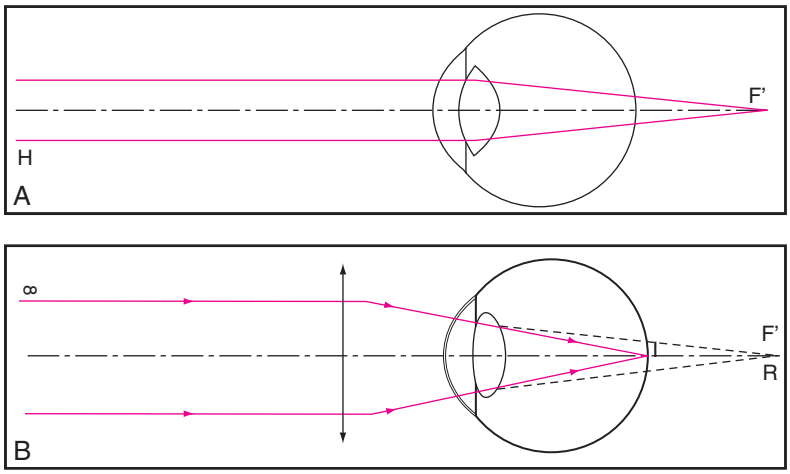


Figure e2.5

Hypermétropie.
A. Foyer image F' de l'œil hypermétrope. **B.** Correction optique par verre de l'œil hypermétrope.
(In : Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France (COUF). Ophtalmologie. 2e édition. Paris : Elsevier-Masson ; 2013.)

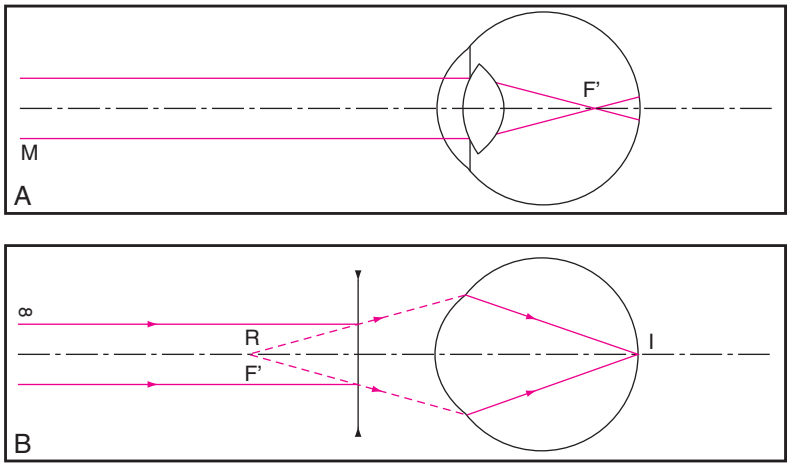


Figure e2.6

Myopie.
A. Foyer image F' de l'œil myope. **B.** Correction optique par verre de l'œil myope.
(In : Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France (COUF). Ophtalmologie. 2e édition. Paris : Elsevier-Masson ; 2013.)

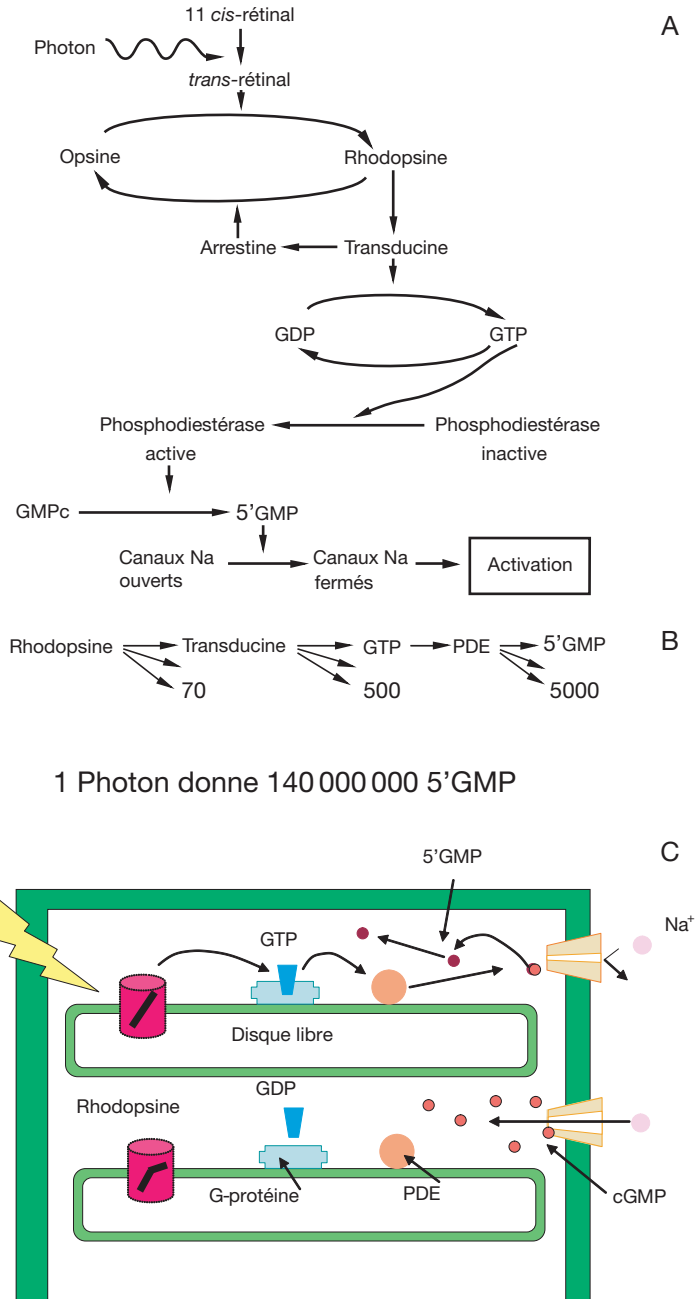


Figure 2.32

Phénomène de transduction.
A. Transformations induites par l'arrivée d'un photon sur le bâtonnet. **B.** Pouvoir multiplicateur des réactions. Les nombres indiquent le facteur multiplicateur à chaque étape. **C.** Mécanisme de repolarisation du photorécepteur à l'arrêt de la lumière.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Ce processus prend toutefois un certain temps, surtout au niveau de la régénération du pigment, ce qui explique que la fréquence de fusionnement soit aussi faible (40 ms).

L'adaptation à la lumière est possible parce que les canaux Na^+ ne sont pas totalement sélectifs et qu'ils laissent passer un ion Ca^{2+} pour sept ions Na^+. Or la concentration intracellulaire de GMPc dépend également de l'activité de la guanylate cyclase, qui est freinée par le Ca^{2+}. Lors d'une illumination brutale, on est d'abord aveuglé, puis il y a adaptation. Au début de l'illumination, tous les canaux Na^+ GMPc-dépendants se ferment et la cellule s'hyperpolarise au maximum, puis on observe une dépolarisation lente spontanée, même si la lumière reste vive. En effet, la fermeture des canaux Na^+ entraîne le blocage de l'entrée des ions Na^+ mais aussi celle des ions Ca^{2+}, ce qui entraîne une diminution de la concentration intracellulaire en Ca^{2+}, levant l'inhibition exercée par le Ca^{2+} sur la guanylate

cyclase et donc ceci entraîne une augmentation du GMPc qui ouvre alors les canaux Na^+ et explique la dépolarisation lente de la cellule qui redevient excitable.

Codage de l'information dans la rétine

C'est le résultat de l'action des trois types de cellules présentes :

- la réponse de la cellule réceptrice à cône ou à bâtonnet se traduit par une diminution de libération de glutamate au niveau de la synapse avec la cellule bipolaire (potentiel de récepteur gradué) ;
- la réponse de la cellule bipolaire dépend des récepteurs qu'elle exprime : certaines cellules sont excitées, d'autres sont inhibées par le glutamate. Mais il n'apparaît jamais de potentiel d'action dans ces cellules, la conduction de l'information se fait sous forme de potentiel électrique gradué ;
- la réponse de la cellule ganglionnaire se traduit par une augmentation ou une diminution de la fréquence de décharge des potentiels d'action. En effet, ces cellules ganglionnaires ne sont jamais silencieuses, même à l'obscurité.

Chaque cellule ganglionnaire est en fait reliée à un champ récepteur *via* une cellule bipolaire qui intègre les signaux provenant d'un groupe de photorécepteurs, c'est-à-dire d'une petite partie de la rétine. Ces *champs récepteurs* ont deux caractéristiques principales. D'abord, ils sont circulaires, de très petite taille à proximité de la fovéa, avec seulement un ou quelques photorécepteurs associés à chaque cellule ganglionnaire, ce qui explique qu'à ce niveau l'acuité visuelle est très grande, et de plus grande taille en périphérie de la rétine, avec de nombreux photorécepteurs qui convergent sur une cellule ganglionnaire, ce qui explique que l'acuité visuelle est faible à ce niveau. En second lieu, ces champs récepteurs comportent deux cercles concentriques : un centre et une périphérie. On distingue deux types de cellules ganglionnaires, les unes à centre *on* et à périphérie *off* et les autres au contraire à centre *off* et à périphérie *on* (figure 2.33). Dans le cas de la cellule à centre *on*, la cellule ganglionnaire répond intensément quand la lumière la plus intense est au centre, alors qu'elle est inhibée et stoppe toute émission de potentiels d'action si l'éclairage le plus intense est en périphérie. Les autres cellules à centre *off* et à périphérie *on* fonctionnent de façon opposée aux premières. L'intérêt d'un tel système *on-off* réside dans l'inhibition latérale, qui les fait fonctionner en contraste et augmente la netteté des stimulus. On peut donc dire que la rétine utilise les contrastes plutôt que l'intensité absolue de la lumière pour reconnaître les objets.

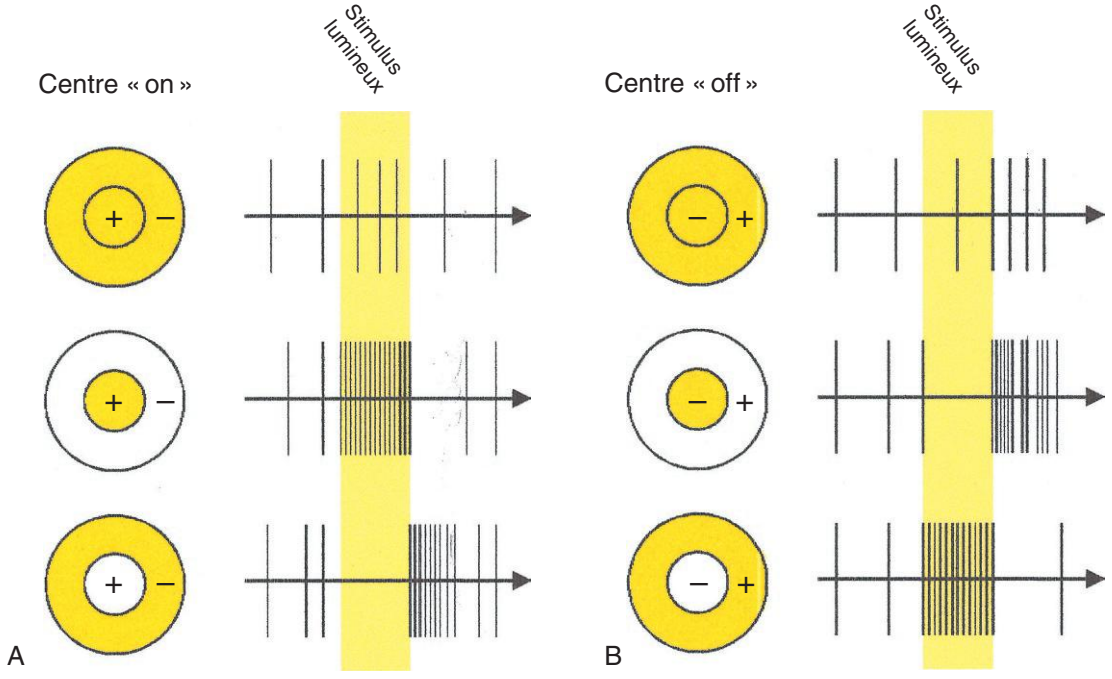


Figure 2.33

Réponse caractéristique des cellules ganglionnaires à centre « on » et à centre « off ».
La réponse des différents types de cellules ganglionnaires est indiquée à côté de la représentation schématique du champ récepteur. Elle est mesurée par l'enregistrement extracellulaire de leurs potentiels d'action.
A. Lorsque le champ récepteur associé à une cellule ganglionnaire à centre « on » est illuminé à la fois au centre et en périphérie, la cellule ganglionnaire ne répond pas (en haut). Elle répond par une génération de potentiels d'action lorsque son champ récepteur est illuminé au centre et n'est pas illuminé en périphérie (au milieu). Son activité est au contraire inhibée lorsque son champ récepteur n'est pas illuminé au centre mais est illuminé en périphérie (en bas). **B.** C'est l'inverse avec une cellule ganglionnaire à centre « off ».

Et le grand avantage de ce système est de permettre d'avoir une meilleure détection des stimulus faibles.

En réalité, il existe quatre types de cellules ganglionnaires qui ne transmettent pas les mêmes informations :

- les cellules P, qui sont les plus nombreuses (80 %) et sont localisées surtout dans la rétine fovéale, jouent un rôle dans la vision à haute résolution spatiale et sont sensibles aux couleurs ;
- les cellules M, surtout localisées dans les régions périphériques de la rétine, sont sensibles au mouvement et ont un rôle dans la vision peu précise des formes ;
- les cellules non P non M jouent un rôle dans la vision des couleurs ;
- les cellules W jouent un rôle dans la coordination des mouvements des yeux et de la tête.

Voies optiques

Le nerf optique et les champs visuels

Il faut bien distinguer le champ visuel (droit ou gauche) et le champ rétinien de chaque œil (nasal ou temporal) (figure 2.34).

Les informations issues de la rétine sont transmises au cerveau par le nerf optique qui est constitué par les axones des cellules ganglionnaires de chaque rétine. Les deux nerfs optiques quittent les yeux au niveau des disques optiques, ou points aveugles, et se réunissent pour former le *chiasma optique* à la base du cerveau, juste en avant de l'hypophyse. À ce niveau, on a une *décussation partielle*, puisque les axones provenant de la rétine nasale passent d'un côté à l'autre, alors que les axones de la rétine temporale restent du même côté. Ensuite, ces axones forment les tractus optiques qui se projettent vers les centres supérieurs. On voit donc bien que les informations de la partie gauche du champ visuel (perçues par la rétine nasale gauche et la rétine temporale droite) aboutissent à la partie droite du cerveau et vice versa (figure 2.35).

En fait, les deux yeux ont des visions un peu différentes des objets situés dans la partie centrale du champ visuel et c'est à partir de ces deux vues que le cerveau va créer les

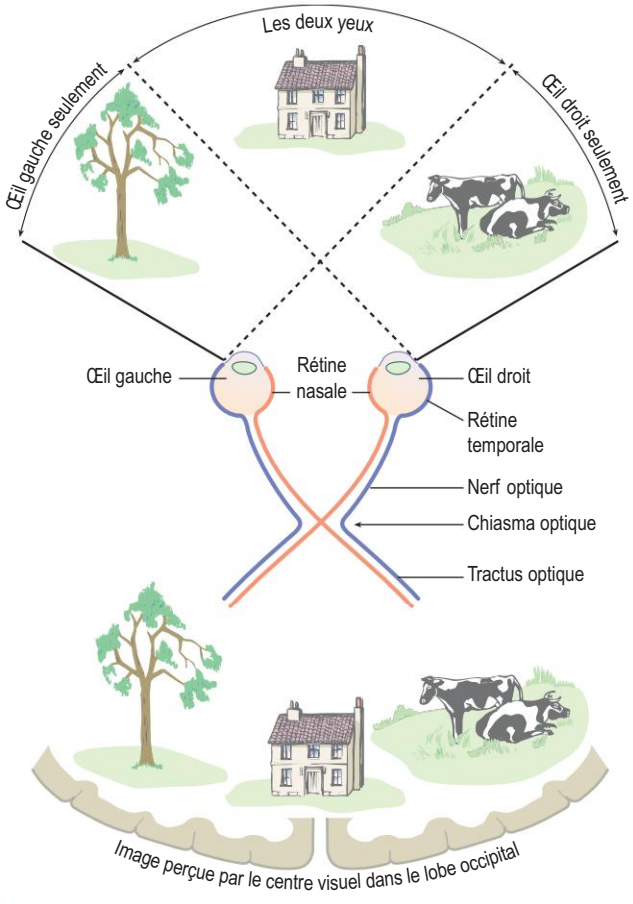


Figure 2.34

Champs visuels monoculaire et binoculaire.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

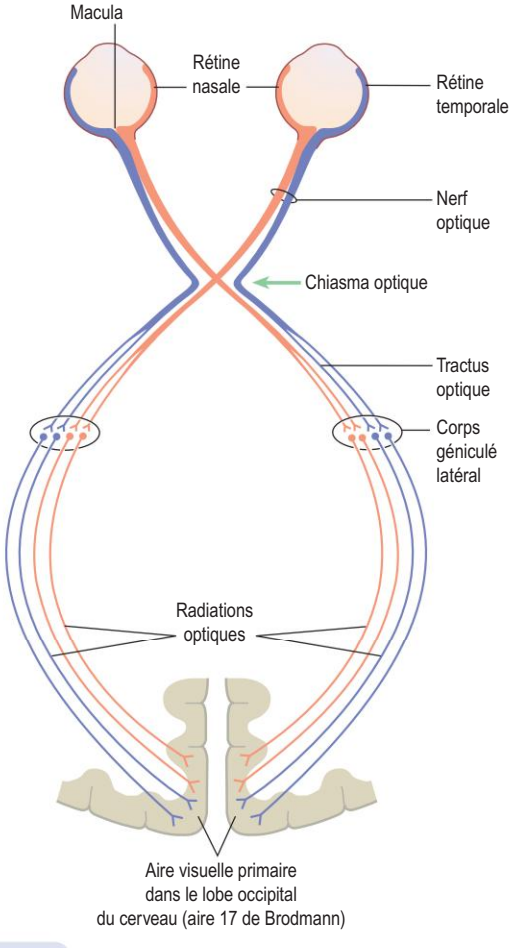


Figure 2.35

Les nerfs optiques et leurs trajets.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

représentations tridimensionnelles des objets. C'est donc cette vision binoculaire qui permet la perception de profondeur et d'épaisseur. Les objets qui ne sont que dans le champ visuel d'un œil sont dans la zone monoculaire et ne sont vus qu'en deux dimensions (figure 2.34).

Les projections des fibres du nerf optique

La majorité des fibres (90 %) se terminent dans les *corps géniculés latéraux du thalamus*, où elles font synapses avec différents neurones qui conduisent l'information jusque dans le cortex visuel occipital. Chaque corps géniculé latéral comprend six couches principales de neurones : deux couches ventrales internes de neurones magnocellulaires qui reçoivent les fibres des cellules ganglionnaires M et quatre couches externes de neurones parvocellulaires qui reçoivent les fibres des cellules ganglionnaires P. De plus, sur la partie ventrale de toutes les couches, on trouve une couche coniocellulaire, composée de toutes petites cellules qui reçoivent les fibres des cellules ganglionnaires non M non P. On a donc trois types de cellules différentes dans chaque corps géniculé latéral, qui vont être à l'origine de trois voies parallèles de transmission des informations visuelles (figure 2.36). Dans chaque couche de chaque corps géniculé latéral, il existe une organisation rétinotopique identique (donc superposée) : chaque point de l'espace rétinien est transmis à un point précis du corps géniculé latéral. Ensuite, les axones des cellules des corps géniculés latéraux forment les radiations optiques qui aboutissent dans l'aire striée 17 de Brodmann, ou *cortex visuel primaire*, situé de part et d'autre de la scissure calcarine. Cette aire visuelle se caractérise, comme tous les cortex sensitifs, par une couche IV granulaire très importante.

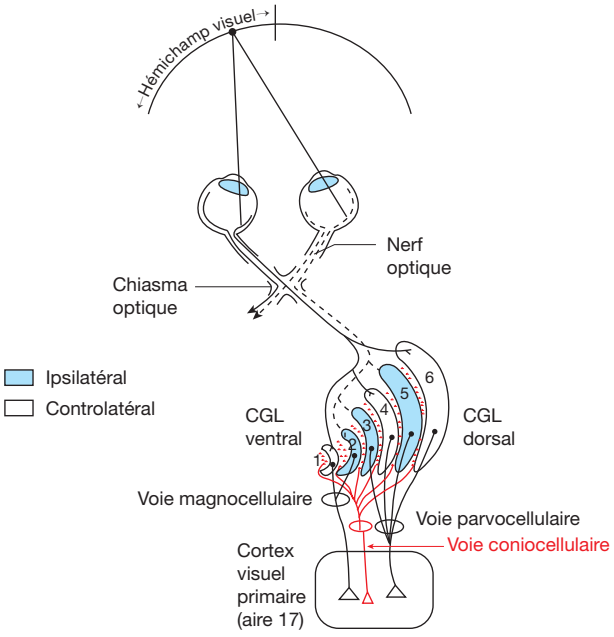


Figure 2.36

Transmission des informations visuelles par trois voies parallèles et indépendantes à partir des corps géniculés latéraux (CGL) du thalamus.

Les 10 % des fibres issues des cellules ganglionnaires W se terminent dans les tubercules quadrijumeaux antérieurs (ou colliculus supérieurs). Ces afférences jouent un rôle important dans le contrôle du mouvement des yeux (saccades ou mouvements brusques lorsque le regard passe d'un objet à un autre et qu'il faut le positionner sur la *fovea centralis*) et dans les mouvements conjugués de la tête et des yeux. La majorité des fibres des tubercules quadrijumeaux antérieurs se projettent en effet sur les nerfs oculomoteurs (III, IV et VI), alors que certaines fibres des tubercules quadrijumeaux antérieurs se projettent sur le noyau viscéral du nerf oculomoteur (III) et jouent un rôle dans le réflexe pupillaire à la lumière.

Enfin, certaines informations visuelles recueillies à partir des cryptorécepteurs situés dans les couches granulaires externes de la rétine parviennent au noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus (localisé au dessus du chiasma optique) et jouent un rôle dans le contrôle des rythmes circadiens (cf. chapitre 5).

Les lésions des voies visuelles

Les lésions des voies visuelles peuvent aboutir à des amputations plus ou moins étendues du champ visuel (figure 2.37). La section du nerf optique entraîne une cécité monoculaire du même côté que la lésion. Une lésion au niveau du chiasma optique entraîne la perte de vision dans les champs visuels temporaux droit et gauche ; c'est une hémianopsie bitemporale. Une lésion rétrochiasmatique du côté gauche ou une lésion totale des radiations optiques du côté gauche entraîne la perte de vision du champ temporal droit et du champ nasal gauche ; c'est une hémianopsie homonyme. Enfin, une lésion partielle des radiations optiques entraîne une quadranopsie avec perte de la vision du champ temporal droit ou nasal gauche.

Perception visuelle

Le cortex visuel possède une représentation rétinotopique proportionnelle à la densité des récepteurs rétiniens. La surface la plus importante du cortex visuel est donc occupée par les projections de la fovéa, qui est la zone de la rétine la plus riche en cônes.

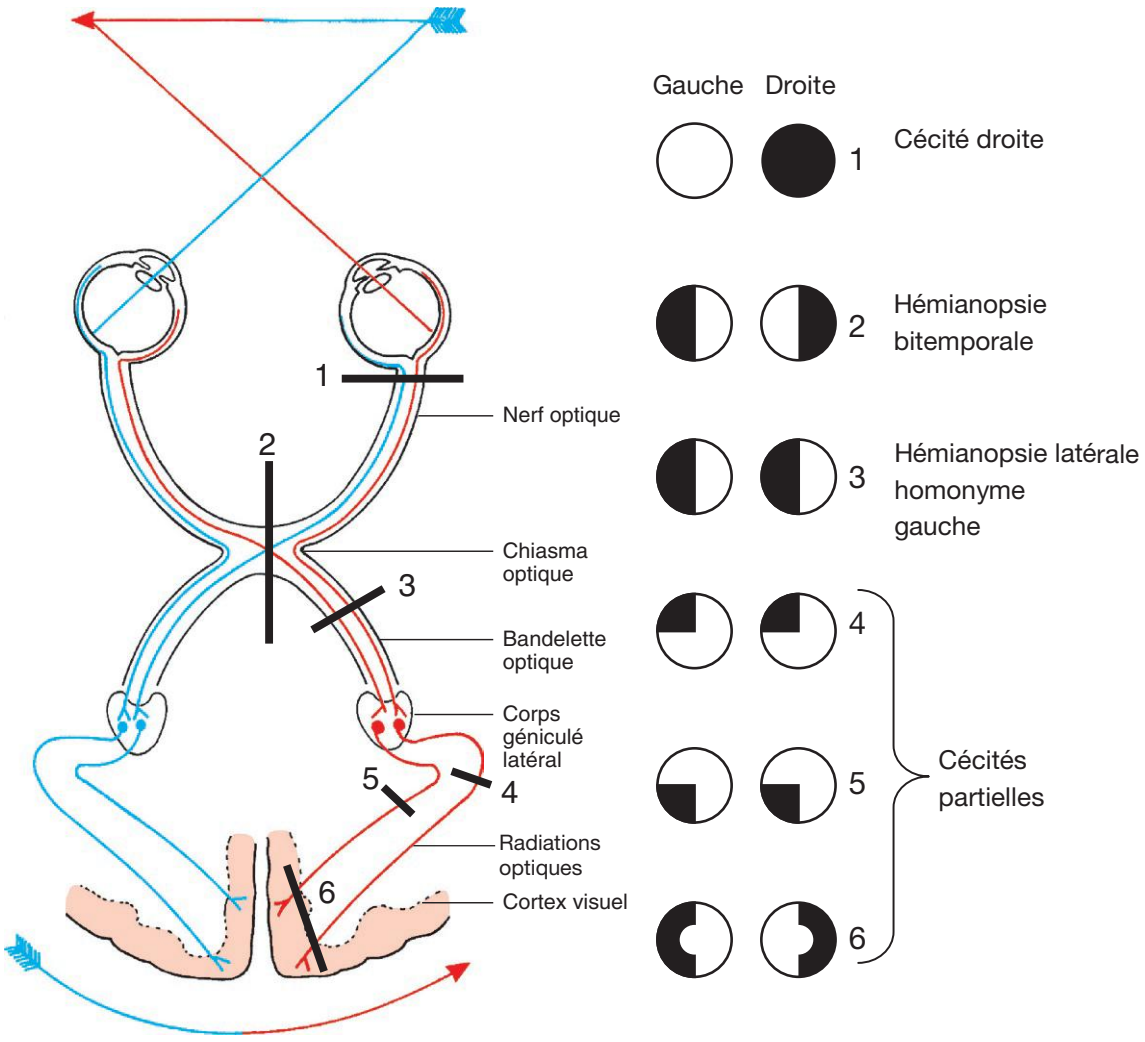


Figure 2.37

Lésions des voies visuelles.

(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

L'organisation du cortex visuel primaire

Les neurones de l'aire 17, ou cortex visuel primaire, sont comme dans les autres cortex sensitifs, organisés en colonnes verticales. Les unes, larges de 50 µm, présentent une sensibilité préférentielle à une même *orientation* avec une variation de l'angle de l'orientation préférentielle entre deux colonnes adjacentes d'environ 10°. Ainsi, toutes les orientations possibles sont représentées sur une largeur de cortex de 1 mm environ (180°/10° × 50 µm). De plus, il existe des colonnes de *dominance oculaire* pour tous les neurones qui les constituent et qui ont une largeur d'environ 500 µm. L'alternance droite-gauche occupe donc un espace de 1 mm (2 × 500 µm). Ainsi, le cortex visuel est composé d'une mosaïque de colonnes d'orientation et de colonnes de dominance oculaire qui offrent l'ensemble des combinaisons possibles entre ces deux propriétés pour une région anatomique d'analyse d'une région du champ visuel (figure 2.38). Cet ensemble correspond à une hypercolonne qui a une section d'environ 1 mm^2 et contient environ 50 000 neurones. Cette organisation permet l'analyse de l'orientation du stimulus.

Cette organisation s'interrompt par endroits pour former des taches qui participent à l'analyse des *informations chromatiques* fournies par les trois types de cellules réceptrices à cônes, qui ont une sensibilité à des longueurs d'onde différentes.

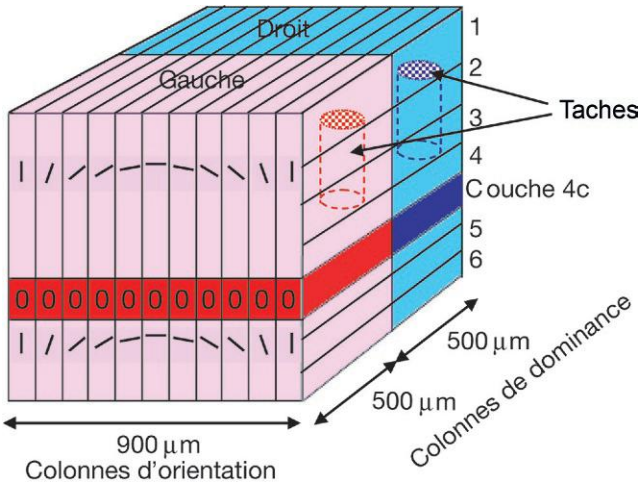


Figure 2.38

Les colonnes de dominance oculaire et d'orientation du cortex visuel.
Les axones venant du CGL convergent vers la couche 4c du cortex visuel primaire et se distribuent alternativement dans les colonnes de dominance oculaire droite et gauche. Perpendiculairement se trouvent les colonnes d'orientation, avec les colonnes dévolues à la couleur (tache) imbriquées dedans.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

En conclusion, chaque point du champ visuel est analysé par une partie bien déterminée du cortex, qui contient deux groupes complets de dominance oculaire, seize taches et, dans les zones intermédiaires, entre les taches, un jeu complet de toutes les orientations possibles sur 180°. Cette unité de tissu cérébral représente un *module cortical*, dont la suppression entraîne un point aveugle. Le cortex visuel primaire contient un millier de ces modules unitaires.

La transmission des informations visuelles

À partir des corps géniculés latéraux, les informations visuelles sont transmises par trois voies parallèles et indépendantes, chaque voie étant spécialisée dans l'analyse des différents aspects d'un même champ visuel (figure 2.36) :

- la *voie magnocellulaire* transmet les informations qui concernent les relations entre l'espace visuel et le mouvement et la sensibilité à la profondeur ; son rôle est essentiel pour détecter l'emplacement des objets dans l'espace visuel et pour analyser le mouvement ;
- la *voie parvocellulaire* transmet les informations qui concernent l'analyse des formes, les détails fins et la texture et jouent donc un rôle dans la reconnaissance des objets ; elle participe à la vision des couleurs ;
- la *voie coniocellulaire* transporte les informations qui concernent les couleurs.

L'importance des aires visuelles secondaires

La vision correspond non seulement à une reconnaissance de la forme des objets, mais aussi de leur localisation dans l'espace, de leur couleur et de leur mouvement. L'intégration de ces informations est effectuée en parallèle par différentes structures qui font intervenir les aires visuelles secondaires ou associatives et différentes autres aires du cortex. Ainsi, les aires péristriée 18 et parastriée 19 qui sont situées à proximité de l'aire visuelle primaire, fonctionnent en relation étroite avec les aires temporales dans le cadre de la mémoire visuelle et avec les aires du lobe pariétal impliquées dans l'analyse du mouvement.

Les lésions des aires corticales de la vision

La destruction de l'aire 17 d'un hémisphère ne provoque qu'une hémianopsie latérale, c'est-à-dire la perte de la moitié du champ visuel de chaque œil, car les projections visuelles sont bilatérales. Seule la destruction de l'aire 17 des deux hémisphères entraîne alors une cécité totale.

Une lésion des aires associatives visuelles entraîne la cécité verbale, c'est-à-dire l'incapacité à reconnaître les mots lus (exemple de la langue étrangère), c'est l'alexie, ou, quelquefois, une incapacité à reconnaître les objets ou les couleurs, c'est l'agnosie.

À retenir

- Les photorécepteurs de la vision, qui sont des cônes à haute performance mais faible sensibilité ou des bâtonnets à haute sensibilité mais faible performance sont localisés dans la rétine.
- La vision nécessite une accommodation à la lumière qui est réalisée par les muscles intrinsèques de l'iris, le sphincter irien à innervation parasympathique et le dilatateur irien à innervation sympathique et une accommodation à la distance qui est réalisée par le cristallin, essentiellement sous le contrôle du système nerveux parasympathique.

- Les stimulus visuels sont des photons qui entraînent la fermeture de canaux Na^+ GMPc-dépendants, ce qui fait disparaître le courant d'obscurité et est à l'origine de la modification du train de potentiels d'action générés par les cellules ganglionnaires de la rétine.
- Les informations visuelles sont transmises par trois voies parallèles pour pouvoir coder respectivement les informations relatives au mouvement, aux détails fins utiles à la reconnaissance des objets et aux couleurs, *via* les corps géniculés latéraux jusqu'aux modules du cortex visuel occipital.

Audition et équilibre

Ces deux modalités sensorielles sont étudiées ensemble car les récepteurs de ces deux modalités sont localisés dans l'oreille interne.

Anatomie de l'oreille

L'oreille comprend trois parties : l'oreille externe, moyenne et interne (figure 2.39).

L'oreille externe

Elle est formée du pavillon, ou auricule, en forme d'entonnoir évasé, constitué de cartilage élastique revêtu de peau, qui se prolonge par le conduit auditif externe (ou méat acoustique externe), un canal irrégulier, de 2,5 cm de long, qui contient des poils et les glandes cérumineuses qui sécrètent le cérumen. Il se termine par la membrane du tympan.

Pathologie

Otite externe

L'otite externe est une infection cutanée touchant le revêtement du conduit auditif externe. Elle est couramment appelée « otite des baigneurs » ou « otite des piscines » pour l'un de ses facteurs de risque fréquent : les baignades, surtout si celles-ci concernent des eaux chaudes et polluées. Il existe d'autres facteurs qui prédisposent : l'usage de coton-tige ou de bouchons auriculaires, le port de prothèses auditives, les climats chauds et humides, un eczéma du conduit externe. Ces facteurs favorisent au niveau de l'oreille externe, selon la cause, soit une macération cutanée (favorisée par la rétention d'eau), soit un traumatisme local faisant disparaître le liquide protecteur, soit encore l'absence de cérumen dont le pH acide aurait un rôle bactéricide.

Caractéristiques cliniques :

- une otalgie unilatérale parfois violente est présente avec une sensation d'oreille bouchée ; de même, une douleur survient à la pression du tragus et à la traction du pavillon de l'oreille ; on note parfois une otorrhée fétide ;
- l'otoscopie révèle souvent un œdème inflammatoire, un conduit érythémateux ; le tympan est habituellement normal, mais peut avoir un aspect légèrement inflammatoire ; la présence d'une fièvre signe une complication.

L'otite externe présente des récidives fréquentes qui peuvent se compliquer en otite externe nécrosante ou maligne. Cette forme clinique est souvent rencontrée chez le sujet diabétique ou immunodéprimé ou/et âgé ; elle est due à *Pseudomonas aeruginosa*. L'otite externe peut également favoriser une chondrite (infection à *Pseudomonas aeruginosa* ou à *Staphylococcus aureus*) du pavillon de l'oreille.

L'oreille moyenne

Elle correspond à la cavité tympanique, une petite cavité irrégulière de 1 à 2 cm^3 qui est creusée dans le rocher, la partie pétreuse de l'os temporal. Elle est remplie d'air et communique à l'arrière avec une série de petites cavités, les cavités mastoïdiennes, creusées dans le rocher. L'inflammation de ces cavités correspond à la mastoïdite.

Elle présente quatre ouvertures : une ouverture du côté externe qui est fermée par la membrane du tympan, deux ouvertures plus petites sur la face opposée, la fenêtre ronde en regard de la rampe tympanique et la fenêtre ovale en regard de la rampe vestibulaire de la cochlée, et enfin une quatrième ouverture qui permet une communication avec le nasopharynx par un canal membraneux, la trompe auditive (ou trompe d'Eustache). Cette dernière permet d'équilibrer les pressions entre l'oreille moyenne et l'extérieur, ce qui est très utile lors des changements d'altitude et pendant la plongée. En cas d'infection, elle peut se boucher, ce qui entraîne une gêne et des douleurs très aiguës.

La cavité tympanique contient les osselets de l'audition, ou chaîne ossiculaire, qui connectent le tympan à la fenêtre ovale. Elle est constituée de trois petits os articulés entre eux : le malleus (anciennement « marteau ») fixé par son manche au tympan, l'incus (anciennement « enclume ») et

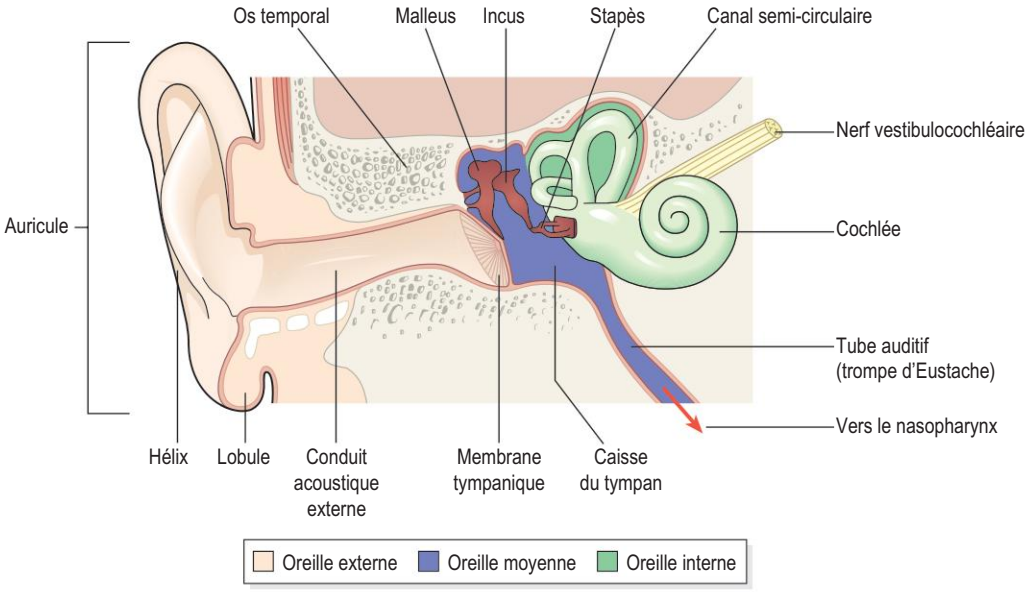


Figure 2.39

Les parties de l'oreille.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

le stapès (anciennement « étrier », le plus petit des osselets, ne pesant que 3 mg) qui s'insère exactement dans la fenêtre ovale. Ces osselets de l'audition permettent de transmettre les vibrations de la membrane tympanique générées par les sons à la fenêtre ovale, en les amplifiant environ par un facteur 15.

Les osselets de l'audition sont reliés aux parois de la cavité tympanique par plusieurs ligaments et deux petits muscles striés, le muscle du malleus innervé par la racine motrice du nerf trijumeau (V) et le muscle du stapès, ou *stapedius*, innervé par le nerf facial (VII), qui ont pour rôle de diminuer l'intensité des vibrations lorsqu'ils se contractent. La contraction de ces muscles diminue l'amplitude des mouvements des osselets de l'audition et ainsi atténue les sons, principalement ceux de basse fréquence. Le rôle de ces muscles est de diminuer la perception de la propre parole du sujet lorsqu'il parle et de diminuer les risques de lésion du système auditif par les

Pathologie

Otite moyenne

Otite séreuse

L'otite séreuse est une inflammation de l'oreille moyenne avec présence d'un épanchement en principe non purulent. Elle est plus fréquente entre 2 et 5 ans ; avant l'âge d'un an, elle alterne souvent avec des épisodes d'otite moyenne aiguë. Elle peut être une première cause de surdité modérée.

La muqueuse de la caisse tympanique devient hyperplasique à la suite d'une otite moyenne aiguë, mais d'autres facteurs comme l'allergie et le tabagisme passif doivent être recherchés. Il existe une correspondance entre les germes trouvés dans l'oreille et ceux trouvés au niveau des végétations adénoïdiennes. L'examen otoscopique et la tympanométrie (impédancemétrie) ainsi qu'une audiométrie permettent d'établir le diagnostic de certitude.

Caractéristiques cliniques : le tympan est terne, mat, opaque avec disparition du triangle lumineux ; la présence d'une rétraction tympanique est un signe de gravité. Il faut rechercher et évaluer une hypoacousie. Dans 80 % des cas, l'otite séreuse guérit spontanément.

Otite moyenne aiguë

L'otite moyenne aiguë (OMA) est une inflammation aiguë d'origine infectieuse de l'oreille moyenne. Il s'agit d'une maladie fréquente du nourrisson et du petit enfant survenant le plus souvent dans un contexte de rhinopharyngite aiguë.

Les OMA sont classées en deux groupes : OMA congestive (tympan rouge sans épanchement) le plus souvent d'origine virale, spontanément résolutive, mais susceptible d'évoluer vers une OMA purulente ; OMA purulente consécutive à une surinfection bactérienne de l'oreille moyenne avec un épanchement purulent ou mucopurulent collecté ou extériorisé dans la caisse du tympan.

Caractéristiques cliniques de l'OMA purulente :

- otalgie ou ses équivalents sémiologiques chez l'enfant (irritabilité, pleurs, troubles du sommeil, l'enfant se touche l'oreille atteinte) ; fièvre avec ses signes d'accompagnement (frissons, céphalées, myalgies), baisse de l'appétit ;
- l'examen otoscopique affirme le diagnostic d'une OMA congestive (aspect inflammatoire du tympan sans épanchement rétrotympanique) ou d'une OMA purulente (aspect inflammatoire et bombé du tympan avec épanchement rétrotympanique pouvant être extériorisé).

La paracentèse permet l'évacuation de l'épanchement ; son indication ne concerne que les OMA purulentes collectées.
L'OMA est une pathologie bénigne d'évolution favorable. Les OMA récidivantes sont définies par la survenue d'au moins trois épisodes d'OMA au cours d'une période inférieure à six mois séparés chacun par un intervalle libre d'au moins trois semaines.

sons de basse fréquence ; toutefois il existe une période de latence d'environ 40 ms et elle est donc inefficace contre les bruits soudains.

L'oreille interne

Elle est formée par un système de canaux tortueux appelés *labyrinthes membraneux* contenus dans un système de cavités complexes creusées dans le rocher et appelées *labyrinthes osseux* (figure 2.40). Le labyrinthe membraneux est rempli par de l'endolymphe, alors que le labyrinthe osseux contient la périlymphe dans laquelle baigne donc le labyrinthe membraneux. L'endolymphe a une composition proche des liquides intracellulaires et est donc riche en K^+ et pauvre en Na^+ alors que la périlymphe a une composition proche du LCS et est donc riche en Na^+ et pauvre en K^+.

Ces labyrinthes membraneux forment d'une part la cochlée qui est l'organe de l'audition et d'autre part l'appareil vestibulaire qui est l'organe de l'équilibre, tous deux débouchant dans une cavité commune, le vestibule.

La cochlée

La cochlée a la forme d'un cône évasé à la base, haut de 35 mm, qui ressemble à une coquille d'escargot, avec un axe central creux, la columelle, autour de laquelle s'enroule jusqu'au sommet le conduit cochléaire.

Les trois canaux de la cochlée

Les trois canaux du conduit cochléaire sont séparés, sur toute la longueur, par deux cloisons transversales fixées à la columelle (figure 2.41) :

- la *membrane basilaire*, fixée par la lame spirale ;
- la *membrane de Reissner*, plus fine.

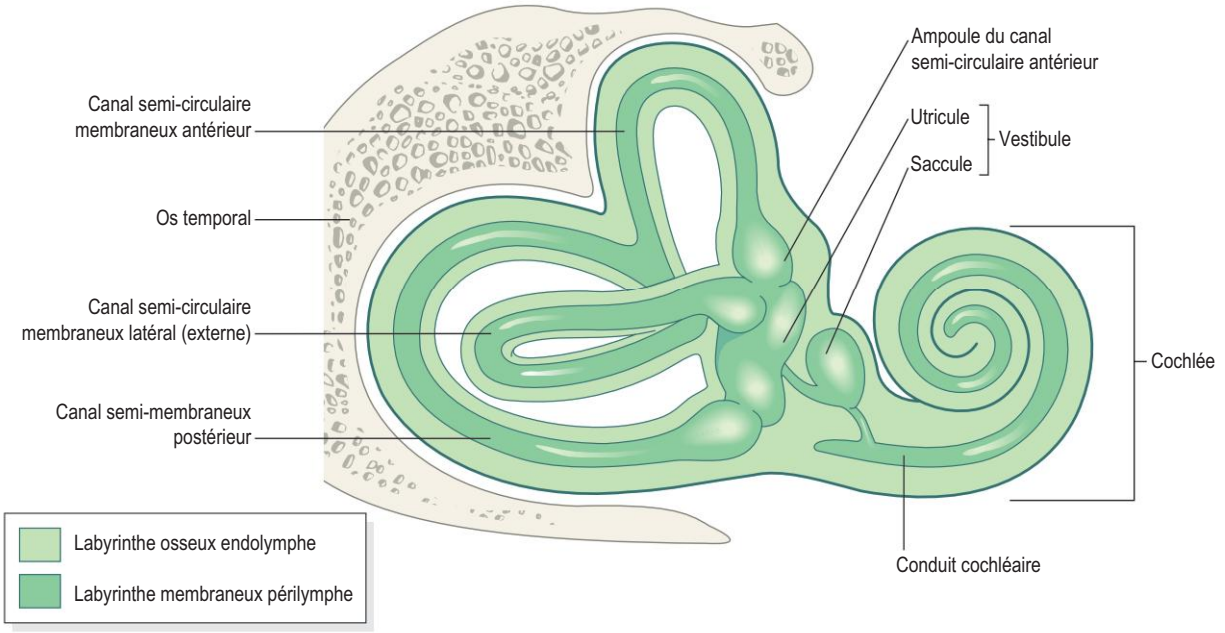


Figure 2.40

L'oreille interne et ses labyrinthes.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Ainsi, sont délimités :

- le *canal* (ou rampe) *vestibulaire*, situé au dessus, qui est en continuité avec le vestibule, en regard de la fenêtre ovale ;
- le *canal* (ou rampe) *tympanique*, qui est en regard de la fenêtre ronde et est situé en dessous. Ces deux rampes communiquent entre elles au sommet de la cochlée par un petit orifice, l'hélicotrème. Elles contiennent la périlymphe ;
- le *canal cochléaire*, qui s'insère comme un coin entre les deux canaux extérieurs et constitue la partie membraneuse du labyrinthe cochléaire. Il est relié à sa base avec la partie membraneuse de l'appareil vestibulaire et contient l'endolymphe, sécrétée par la strie vasculaire.

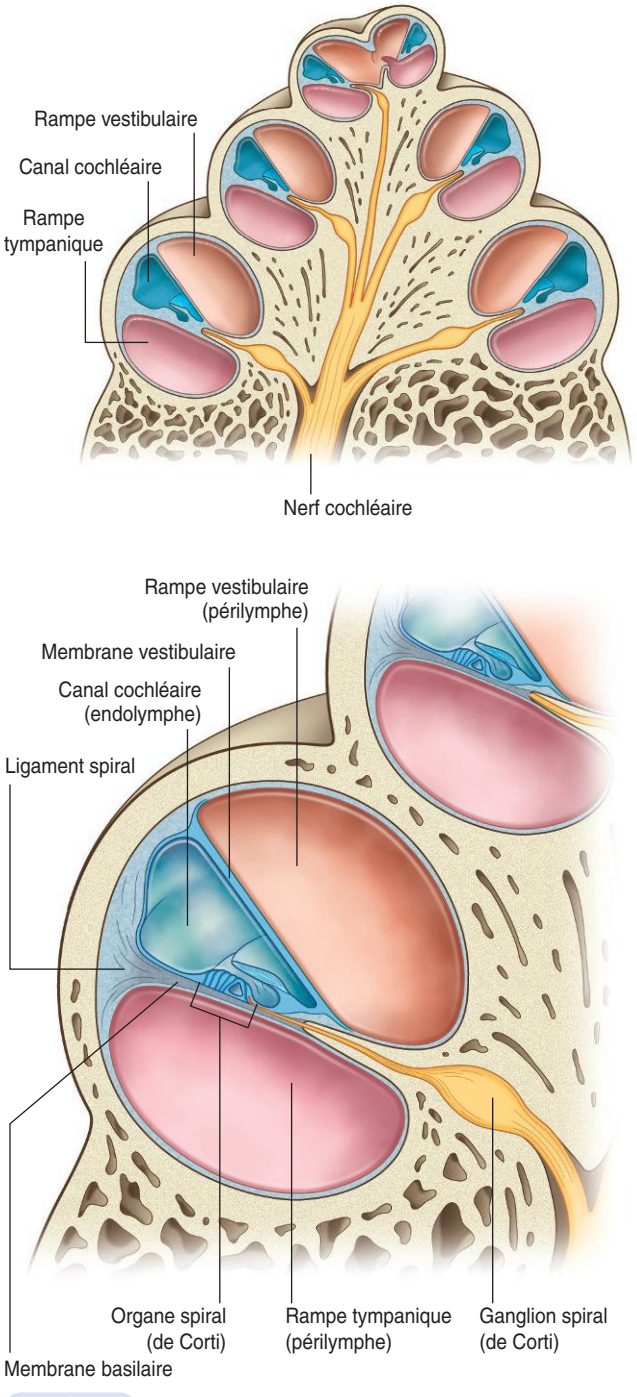


Figure 2.41

Coupe transversale de la cochlée.

(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

Le canal cochléaire

La paroi du canal cochléaire est formée à la base par les fibres conjonctives de la membrane basilaire. Elle soutient l'*organe de l'audition* (ou organe spiral, anciennement « organe de Corti »), qui contient les cellules sensorielles de l'audition et les terminaisons des fibres du nerf de l'audition, le *nerf cochléaire*.

À l'examen microscopique, l'organe de l'audition (figure 2.42) comprend :

- les deux piliers de Corti, deux bâtonnets rigides qui forment un tunnel à section triangulaire ;
- des cellules sensorielles ou cellules réceptrices du son, disposées de part et d'autre des deux piliers de Corti : les cellules ciliées internes disposées sur une seule rangée, à l'intérieur, au nombre d'environ 3 500 cellules, et les cellules ciliées externes disposées sur trois ou quatre rangées, vers l'extérieur, au nombre d'environ 15 000 cellules. Ces cellules ont la particularité de ne pas se renouveler. Il existe donc une perte de ces cellules par vieillissement, à la suite d'un bruit traumatique et de l'utilisation de médicaments ototoxiques. Ces cellules ciliées possèdent, du côté apical, de nombreuses évaginations de la membrane dénommées stéréocils, disposés par taille décroissante à côté d'un vrai cil plus long, le kinocil, qui se termine par un renflement (figure 2.43). Les stéréocils sont reliés, à leur extrémité, les uns aux autres, par une sorte de ressort élastique et contiennent de nombreux filaments d'actine, formant à leur base, une plaque cuticulaire composée d'actine et de tropomyosine ;

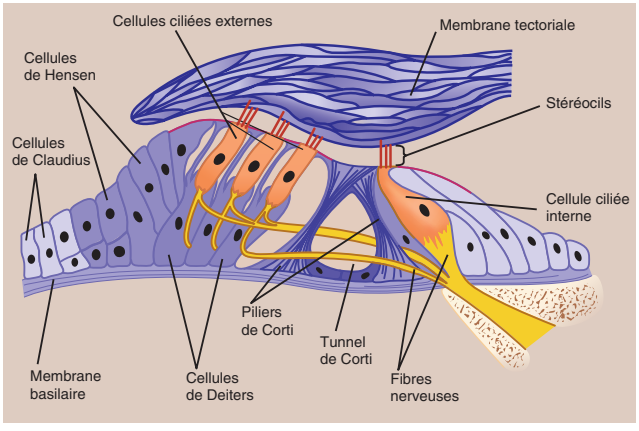


Figure 2.42

Représentation schématique de l'organe spiral (organe de Corti).

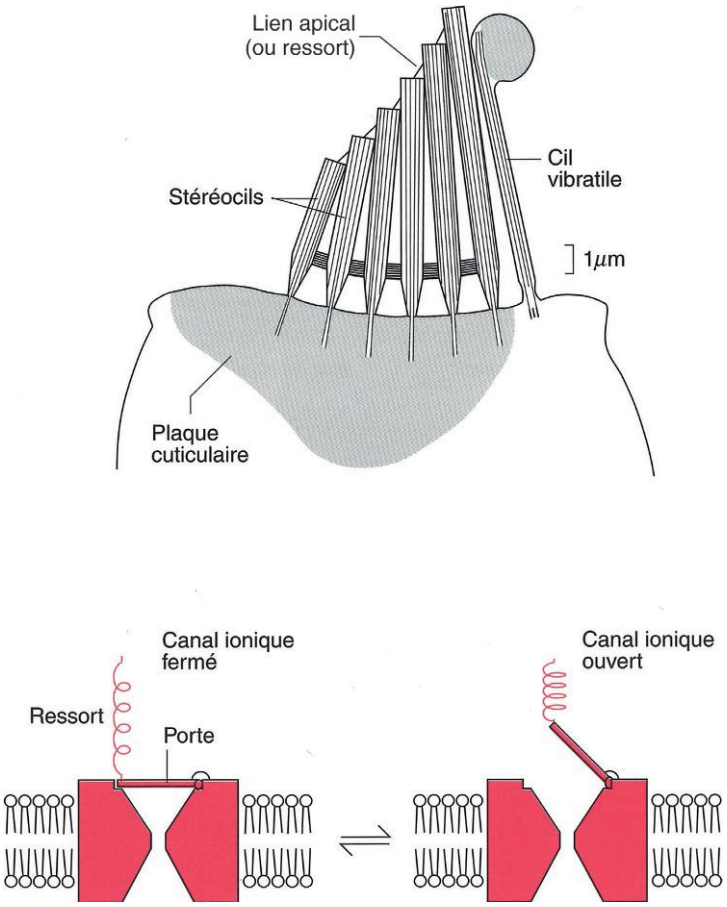


Figure 2.43

Les stéréocils du pôle apical d'une cellule ciliée.
Les ondes qui parcourent les rampes vestibulaire et tympanique lors de la transmission d'une onde sonore font vibrer la membrane basilaire relativement à la membrane tectoriale, ce qui provoque des contraintes mécaniques sur les stéréocils. À leur sommet, le lien apical qui relie deux cils adjacents est mobilisé à la manière d'un ressort, ce qui provoque l'ouverture de canaux à potassium, base de la dépolarisation de la cellule ciliée.
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

- des cellules de soutien, du côté basal des cellules sensorielles, les cellules de Claudius et les cellules de Hensen, qui émettent des prolongements entre les cellules ciliées, et forment au pôle apical des cellules ciliées une lame réticulaire, fine membrane qui assure avec les piliers de Corti, la rigidité de l'ensemble de la structure. Ainsi, quand les mouvements de l'étrier font vibrer la membrane basilaire, toutes les structures qui supportent les cellules ciliées vibrent aussi, puisque les piliers, la lame réticulaire et les cellules ciliées sont solidaires ;
- une membrane tectoriale, de nature gélatineuse, qui forme le toit de l'organe de l'audition, et dans laquelle s'enfoncent les extrémités des stéréocils des cellules ciliées.

L'innervation de l'organe de l'audition

L'organe de l'audition est innervé par les *fibres cochléaires*.

Les fibres afférentes cochléaires forment la partie sensitive de la VIII[e] paire des nerfs crâniens. Les corps cellulaires de ces neurones constituent le ganglion spiral (anciennement « ganglion de Corti »), ganglion allongé qui est situé dans l'axe de la columelle. La majorité des fibres prennent naissance à la base des cellules ciliées internes et chaque cellule ciliée interne est en moyenne en contact avec dix fibres afférentes, ce qui est nécessaire pour transmettre le son, en raison de la fréquence maximum limitée qui peut être transmise par une fibre.

Les fibres efférentes cochléaires se terminent surtout au contact direct des cellules ciliées externes. Elles proviennent du noyau olivaire supérieur et ont pour rôle de contrôler la sensibilité des cellules ciliées externes.

L'appareil vestibulaire

Les éléments de l'appareil vestibulaire

L'appareil vestibulaire correspond à la seconde partie du labyrinthe membraneux (figure 2.40). Il est composé de :

- trois *canaux semi-circulaires membraneux*, d'un diamètre d'environ 1,5 mm, un horizontal, un supérieur et un postérieur, perpendiculaires deux à deux et ainsi disposés dans les trois plans de l'espace ;
- deux *organes otolithiques* en forme de sac, l'*utricule* et le *saccule*, qui sont disposés dans un plan perpendiculaire l'un par rapport à l'autre : l'utricule est horizontal et le saccule vertical.

Les canaux semi-circulaires membraneux sont reliés à l'utricule qui est lui-même relié avec le saccule. L'ensemble communique avec le canal cochléaire et le sac endolymphatique formant le labyrinthe membraneux qui contient l'endolymphe.

Les structures sensorielles vestibulaires

Dans les canaux semi-circulaires, la structure sensorielle est située dans une partie renflée du canal dénommée l'*ampoule*, qui contient un épithélium sensoriel formant une crête ampullaire où sont localisées les cellules réceptrices qui sont des cellules ciliées (figure 2.44). Là encore, chaque cellule ciliée comporte un kinocil et de nombreux stéréocils à son pôle apical. La totalité des cils est contenue dans une masse gélatineuse, la cupule, qui s'étend à travers toute la lumière de chaque canal semi-circulaire membraneux et l'obstrue.

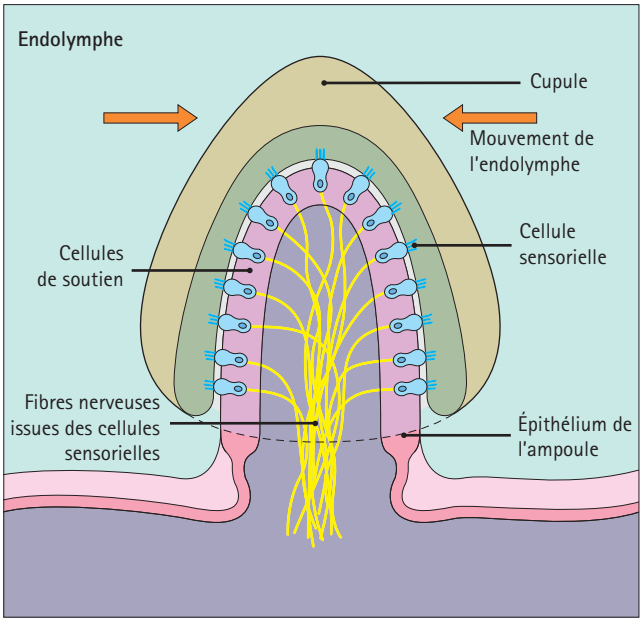


Figure 2.44

Région ampullaire d'un canal semi-circulaire.
Dans les ampoules des canaux semi-circulaires, les cellules sensorielles reposent sur des protrusions digitiformes de la bordure, les crêtes ampullaires. Les cellules sensorielles de type I et de type II sont associées à des cellules de soutien adjacentes. Les fibres nerveuses, qui ont pour origine les neurones du ganglion du nerf vestibulaire (ganglion de Scarpa), émergent à la base de la crête ampullaire et connectent les cellules sensorielles avec le noyau vestibulaire du tronc cérébral. Les stéréocils et kinétocils des cellules sensorielles sont enchâssés dans la matrice gélatineuse constituant la cupule qui, contrairement à la membrana tectoria de la macula (cf. *infra*), ne contient pas d'otolithes.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

Dans l'utricule et le saccule, la structure sensorielle est située dans la *macule*. Les cellules sensorielles sont encore des cellules ciliées, qui sont disposées dans l'épithélium selon deux directions opposées de part et d'autre de la *striola*. Mais seule l'extrémité de leurs cils est englobée dans une masse gélatineuse qui contient de nombreux *otolithes* composés de cristaux de carbonate de calcium (figure 2.45). Ces otolithes augmentent la gravité spécifique de la membrane otolithique.

L'innervation de l'appareil vestibulaire

Les fibres afférentes vestibulaires prennent naissance au contact des cellules ciliées de l'appareil vestibulaire et forment le *nerf vestibulaire* qui est la seconde partie sensitive de la VIIIe paire des nerfs crâniens. Les corps cellulaires de ces neurones forment le ganglion vestibulaire (anciennement « ganglion de Scarpa ») et les fibres se terminent dans les quatre noyaux vestibulaires bulbopontiques.

Les fibres efférentes ont pour rôle de moduler la sensibilité des cellules ciliées.

Audition

L'audition correspond à la perception des sons.

Propriétés des sons

Le son qui représente le stimulus adéquat du système auditif correspond à la vibration du milieu, qui est en général l'air, mais peut aussi être un milieu liquide ou solide. Il se caractérise par sa fréquence et son amplitude :

- la fréquence est exprimée en nombre de cycles par seconde, ou hertz (Hz). Elle définit la hauteur du son. Plus la fréquence est élevée (longueur d'onde courte) et plus le son est aigu. Si le son n'est constitué que d'une seule fréquence, c'est un son pur. Le plus souvent, le son est constitué d'un mélange de plusieurs fréquences, une fréquence minimale et des multiples de cette fréquence, ou harmoniques ;
- l'amplitude est mesurée en décibels (dB). Elle définit l'intensité du son. L'amplitude de la vibration, correspond à la différence de pression entre les zones de compression à pression élevée et celles de raréfaction à pression faible. C'est une propriété physique à la différence de la force, qui elle est subjective, liée à notre interprétation.

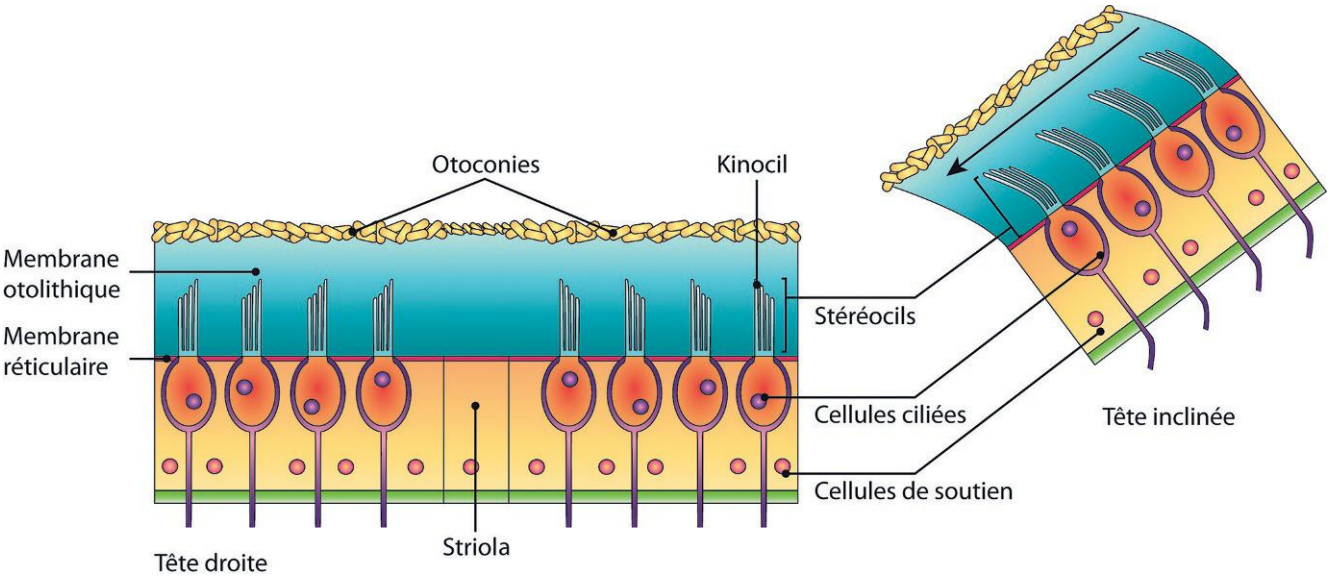


Figure 2.45

Région maculaire du saccule ou de l'utricule.

Fonctionnement de l'organe de l'audition

La transmission des vibrations aux cellules ciliées

Les sons font vibrer l'air. Ces vibrations sont canalisées par l'oreille externe et font vibrer la membrane du tympan qui les transmet par les osselets de l'audition en les amplifiant à la fenêtre ovale. Les vibrations de cette fenêtre se transmettent par la périlymphe dans la rampe vestibulaire, puis dans la rampe tympanique pour aboutir à la fenêtre ronde. Cette dernière est également sollicitée, mais de façon moindre, par les vibrations aériennes de la caisse du tympan. Enfin, le son est également transmis par les os du crâne.

Ce sont donc les variations de pression de la périlymphe qui entraînent des déplacements de la membrane basilaire de l'organe de l'audition et donc des déplacements des cils des cellules ciliées (figure 2.46).

La transduction du signal

La transduction des ondes sonores a lieu dans l'organe de l'audition. Le potentiel de membrane des cellules ciliées, qui est de – 60 mV environ, varie en fonction de l'inclinaison des stéréocils. L'inclinaison des stéréocils dans un sens va entraîner une dépolarisation, tandis que l'inclinaison dans l'autre sens entraîne une hyperpolarisation, ce qui correspond à la génération d'un potentiel de récepteur, ou *potentiel cochléaire microphonique*, qui varie avec le mouvement des cils. On a donc un événement oscillatoire de même fréquence que le stimulus sonore (figure 2.47).

La dépolarisation est liée à la formation d'un courant entrant de K^+ à la suite de l'ouverture très rapide (10 µs) des canaux mécanosensibles localisés dans la partie apicale des stéréocils. Le K^+ entre dans la cellule ciliée, attiré par le potentiel du compartiment intracellulaire très inférieur au potentiel de l'endolymphe, même si les concentrations en K^+ sont

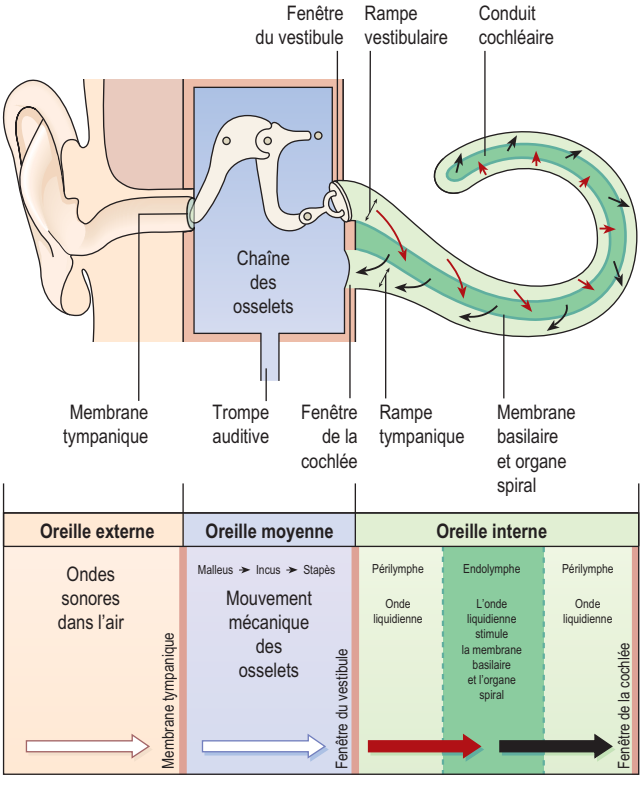


Figure 2.46

Transmission des vibrations dans la cochlée.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

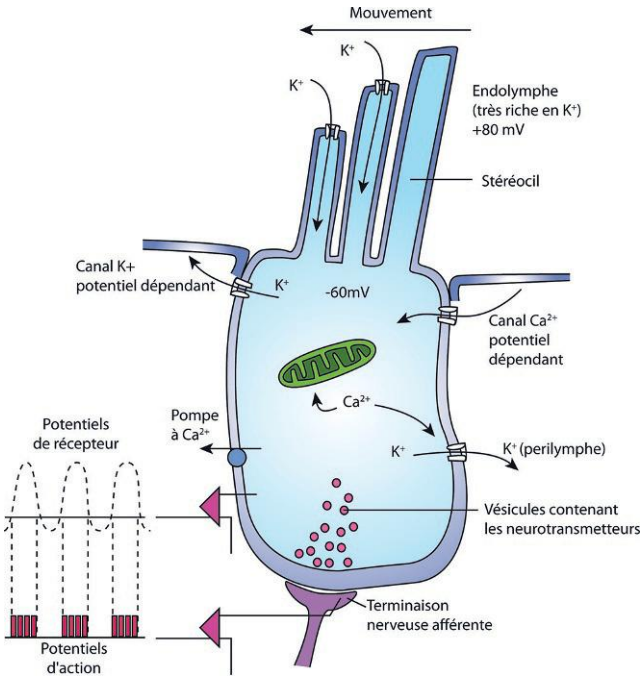


Figure 2.47

Transduction du signal dans les cellules ciliées internes.

identiques de part et d'autre de la membrane cellulaire. Le canal K^+ est ouvert par le filament élastique qui relie les cils les uns aux autres et les rend solidaires du mouvement du kinocil, qui ouvre donc plus ou moins les canaux en fonction du sens de son inclinaison. Cet effet dépolarisant de l'ouverture des canaux K^+ est exceptionnel, car elle entraîne d'habitude une hyperpolarisation des cellules à la suite d'une sortie de K^+.

La dépolarisation de la cellule liée au courant de K^+ entraîne l'ouverture des canaux Ca^{2+} potentiel-dépendants, localisés dans la membrane latérale des cellules ciliées. Il s'ensuit alors une entrée de Ca^{2+} qui a des effets différents dans les cellules ciliées internes et externes.

La repolarisation est liée à l'ouverture de canaux K^+ Ca-dépendants et également à l'ouverture des canaux K^+ potentiel-dépendants à ouverture retardée, qui sont tous deux localisés dans la membrane latérale. À ce niveau l'ouverture de ces canaux K^+ induit un courant sortant de K^+ vers le liquide interstitiel (extracellulaire), qui est pauvre en K^+.

Le rôle des deux types de cellules ciliées

Dans les *cellules ciliées internes*, l'augmentation de la concentration du Ca^{2+} intracellulaire entraîne une augmentation de la libération du neuromédiateur, le glutamate, ce qui provoque la dépolarisation des terminaisons nerveuses des fibres cochléaires afférentes qui sont à leur contact. À ce niveau se trouve le site générateur qui transcode l'amplitude de la dépolarisation en fréquence de potentiels d'action.

Dans les *cellules ciliées externes*, l'augmentation de la concentration du Ca^{2+} intracellulaire agit surtout en amplifiant les mouvements des cils. Ces cellules ont en effet dans leur membrane latérale des protéines motrices capables de modifier leur longueur en fonction du Ca^{2+} et donc de rapprocher ou d'éloigner la lame réticulaire de la membrane tectoriale. Elles amplifient ainsi l'inclinaison des cils, et on dit que les cellules ciliées externes forment un amplificateur cochléaire.

Si l'on a compris le rôle joué par les cellules ciliées externes dans l'amplification des signaux sonores, on comprend que certains antibiotiques, comme la kanamycine, qui ne lèsent que les cellules ciliées externes entraînent la surdité, par destruction de l'amplificateur cochléaire.

La localisation des zones de vibration

Seules certaines fibres cochléaires sont sollicitées et génèrent des potentiels d'action pour un son donné, de fréquence précise. L'élément qui détermine la fibre qui répond est sa position dans l'organe de l'audition (figure 2.48). En effet, chaque son de fréquence donnée produit des déplacements de la membrane basilaire à un emplacement différent le long de l'organe de l'audition, la membrane basilaire étant plus épaisse et moins facilement déformable à la base qu'à l'apex. Seuls les sons de haute fréquence entraînent des mouvements maximums de la membrane basilaire près de la base, alors que les sons de basse fréquence entraînent des mouvements maximums de la membrane basilaire à l'apex. On peut dire que *la membrane basilaire se comporte comme un analyseur de fréquence*, puisque les cellules ciliées internes répondent à des sons de fréquence bien déterminée, définissant une carte tonotopique dans l'organe de l'audition.

Chaque fibre va coder la durée du son par la durée d'activation de la fibre, et l'intensité du son par le niveau de décharge et le nombre de fibres utilisées. En effet, la fréquence est limitée à 500 Hz dans une fibre. Il faut donc recourir à plusieurs fibres pour le codage des sons de fréquence élevée, d'où la structure anatomique qui fait converger plusieurs fibres sur une même cellule ciliée interne.

Voies auditives et centres auditifs

Les fibres afférentes conduisent les potentiels d'action générés en rapport avec des sons spécifiques caractérisés par une fréquence précise, en fonction de leur origine dans la membrane basilaire de la cochlée. Les corps cellulaires des neurones bipolaires forment le ganglion spiral et les axones forment le nerf auditif (partie cochléaire de la VIII^e paire des nerfs crâniens). Les axones de ces neurones se terminent dans les deux noyaux cochléaires ipsilatéraux du bulbe rachidien (le noyau dorsal et le noyau ventral).

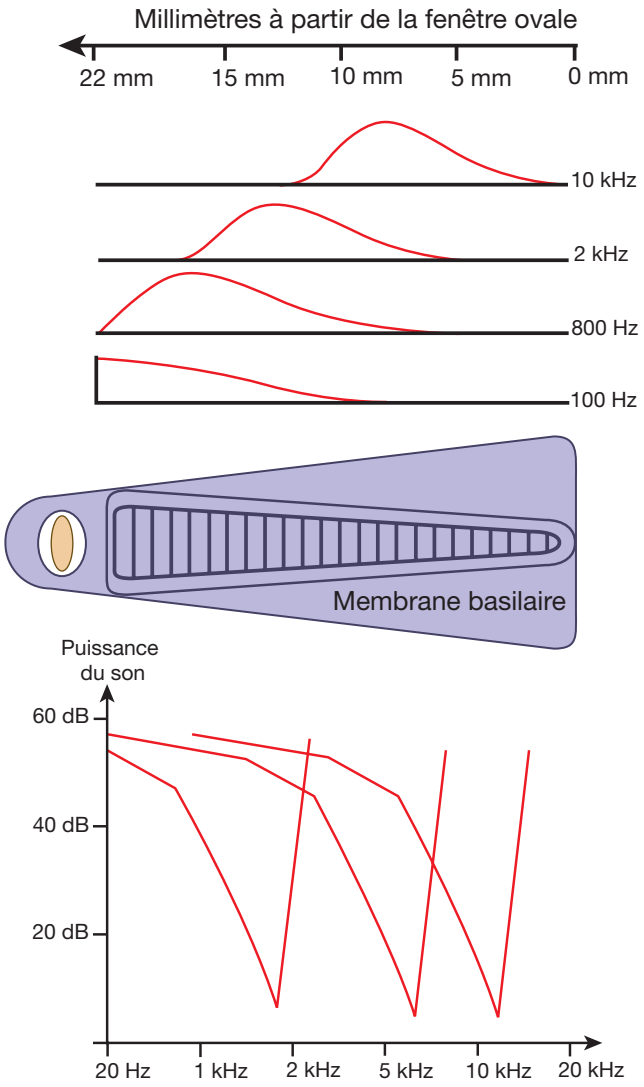


Figure 2.48

Localisation des zones de vibration de la membrane basilaire. En haut, amplitude de vibration de la membrane. En bas, seuil de réponse des cellules ciliées correspondantes.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Puis, les informations gagnent, après une décussation de 80 %, les corps géniculés internes (ou médians) du thalamus, après différents relais ou non dans les noyaux de l'olive supérieure et/ou du colliculus inférieur (tubercule quadrijumeau postérieur), qui est le centre des mouvements réflexes de la tête à la suite d'une perception auditive. Ensuite, les neurones des corps géniculés médians du thalamus se projettent sur le cortex auditif en passant par la capsule interne, où ils forment la radiation acoustique (figure 2.49).

Le *cortex auditif primaire* correspond à l'aire 41 de Brodmann (figure 2.50). Il est situé dans la partie supérieure du lobe temporal, juste en dessous de la scissure de Sylvius. Chaque hémisphère cérébral reçoit des projections à partir

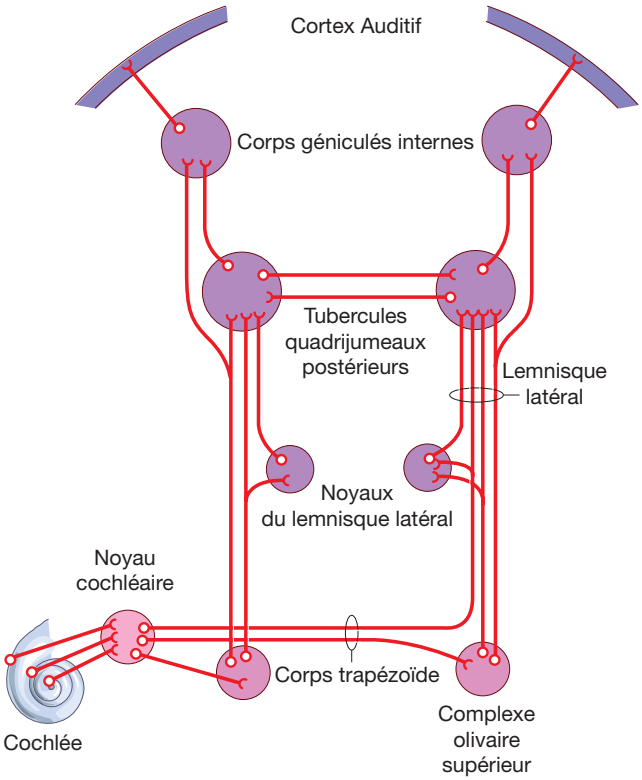


Figure 2.49

Voies auditives.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

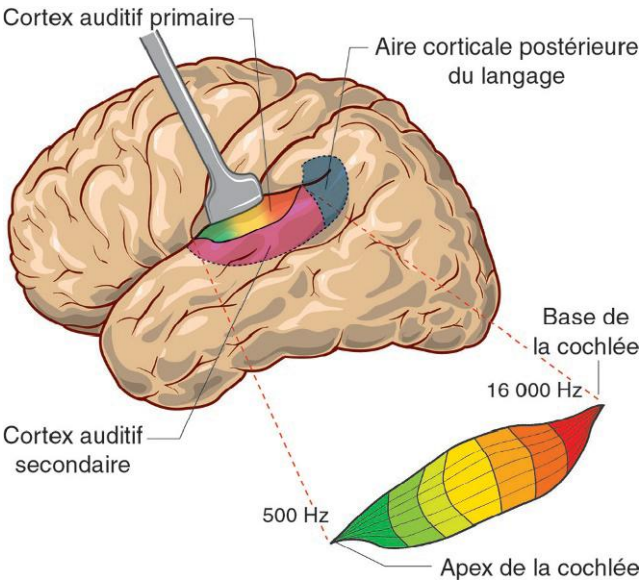


Figure 2.50

Les cortex auditifs primaire et secondaire.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

de la cochlée de chaque oreille, ce qui permet notamment de localiser le son, en raison de la différence de temps d'arri-

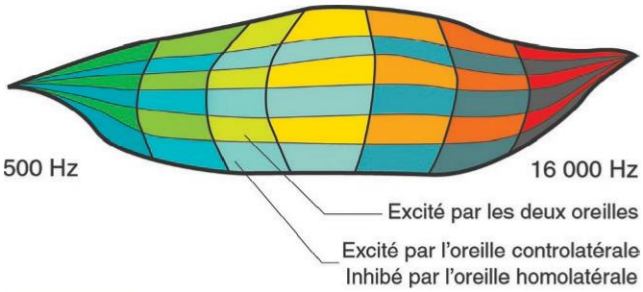


Figure 2.51

Les colonnes de dominance auditive dans le cortex auditif primaire.

(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

vée et de la différence d'intensité des sons. C'est pourquoi la destruction de l'aire auditive primaire d'un seul hémisphère ne se traduit que par une petite diminution de l'acuité acoustique. La surdité totale ne survient que lorsque les deux hémisphères sont touchés.

On retrouve, comme dans tous les cortex sensitifs, une couche IV très développée. On retrouve l'organisation classique en colonnes fonctionnelles, avec des *colonnes de fréquence*, dans lesquelles tous les neurones de la même colonne répondent à la même fréquence, et des *colonnes de dominance phonique* qui répondent à la stimulation préférentielle d'une seule oreille (figure 2.51).

Cette aire auditive primaire n'enregistre que des sons bruts, sans être capable de les interpréter. Elle est donc en connexion étroite avec l'aire auditive associative 42 psychique et gnosique qui permet de reconnaître et d'interpréter les sons, ou encore de localiser le son dans l'espace. Dans le langage parlé, les sons deviennent des mots qui prennent une signification dans l'aire 42 de Brodmann. Une lésion au niveau spécifique de cette aire provoque la surdité verbale. Dans ce cas, la personne entend les mots, mais elle ne peut pas comprendre leur signification. Il y a donc incompréhension du langage (exemple de la personne qui entend une langue étrangère qu'elle ne connaît pas).

Sensations auditives

La sensation auditive est définie par des seuils (figure 2.52). Le seuil auditif absolu le plus bas est légèrement supérieur à 4 dB. Mais ce seuil varie en fonction de la fréquence du son. La courbe obtenue par la mesure du seuil auditif en fonction de la fréquence du son constitue un *audiogramme*. L'aire auditive de l'oreille humaine s'étend entre des fréquences de 20 à 20 000 Hz, avec un maximum de sensibilité entre 1 000 et 4 000 Hz.

L'oreille humaine entend normalement tous les sons dont l'intensité est comprise entre 4 et 90 dB. Au-delà,

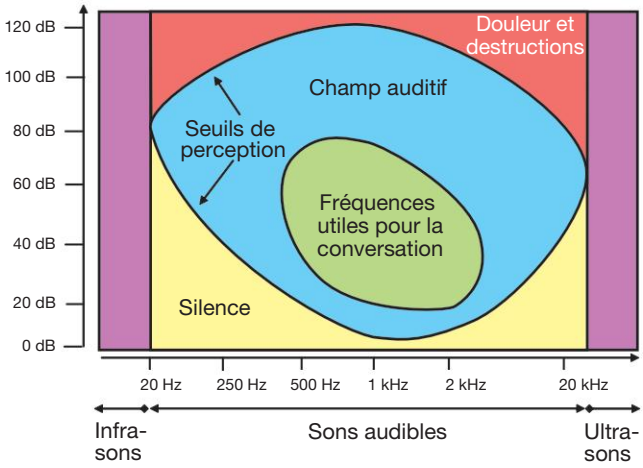


Figure 2.52

Le diagramme de Wegel.

(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

le seuil de la douleur apparaît aux environs de 130 dB, lorsque la pression sonore devient trop intense. De tels sons peuvent, s'ils durent, entraîner une détérioration du système auditif de façon définitive.

L'audition est une fonction fatigable surtout avec les sons aigus.

Pathologie

Troubles de l'audition

Les troubles de l'audition doivent être évoqués chez l'enfant de façon précoce :

- à la naissance : absence de réaction aux bruits extérieurs, comme la voix ;
- à l'âge de 6–9 mois : absence d'orientation vers une source de bruit ;
- à l'âge de 1 an : absence de babillage ;
- à l'âge de 12–18 mois : absence de réaction à l'appel de son prénom ;
- à l'âge de 18–24 mois : absence de répétition de syllabes et incompréhension des petites phrases ;
- à l'âge de 24 mois, âge verbal : absence d'association de mots.

Tout retard de langage doit faire impérativement rechercher un trouble de l'audition.

Surdité

On définit les surdités de transmission (atteinte de l'oreille externe et de l'oreille moyenne), les surdités de perception (atteinte de l'oreille interne, du nerf auditif ou du cortex cérébral) et les surdités mixtes. Il est également possible de classer les surdités (de légère à profonde) par niveau de fréquences d'intensité du son.

Les surdités de transmission sont les plus fréquentes et de causes habituellement curables (bouchon de cérumen, corps étranger, eczéma et, surtout, otite séromuqueuse) ; elles sont l'expression d'une perte auditive légère.
Les surdités de perception sont plus rares et irréversibles ; leurs causes sont variées : génétiques, iatrogènes (par exemple, aminosides), infectieuses (méningite, infection à cytomégalovirus), traumatiques.

Acouphènes
Les acouphènes, ou bourdonnements d'oreille, sont d'une grande fréquence ; lorsque ce symptôme est subjectif, il peut être assimilé à un phénomène douloureux. Ils sont exceptionnellement objectifs et toutes les pathologies auriculaires (notamment les surdités) peuvent être en cause. Le plus souvent l'origine est cochléaire, mais elle peut être centrale. La cause la plus fréquente des acouphènes subjectifs est la presbyacousie (perte progressive bilatérale et symétrique de l'audition, surtout dans les fréquences élevées, liée à l'âge) après 60 ans, bien que toutes les causes de surdité puissent être évoquées. D'autres causes (iatrogène : AINS ; bouchon de cérumen…) doivent également être recherchées. L'examen otoscopique et l'auscultation des vaisseaux du cou sont utiles à la recherche de l'étiologie. La majorité des acouphènes sont subjectifs et bilatéraux. Un acouphène unilatéral fera rechercher une pathologie de l'oreille moyenne ou cochléaire (la maladie de Ménière associe surdité et vertiges) ou un neurinome acoustique.

Équilibre

Rôle des structures de l'appareil vestibulaire

Les structures sensorielles de l'appareil vestibulaire sont les cellules ciliées qui répondent à l'inclinaison des cils provoquée par les mouvements de la tête en générant un potentiel de récepteur.

Les *canaux semi-circulaires* répondent aux accélérations angulaires générées par les mouvements de rotation de la tête. Ces mouvements de l'endolymphe déplacent la cupule par rapport à la paroi et entraînent une déflexion des cils. Selon le sens de la déflexion, on a une augmentation ou une diminution des fréquences de décharge dans les fibres afférentes vestibulaires. Il n'y a pas de réponse aux accélérations linéaires.

Les *organes otolithiques* répondent aux accélérations linéaires, soit horizontales dans l'utricule, soit verticales dans le saccule. Ils ne répondent pas aux accélérations angulaires. Lorsque la tête est droite, l'utricule est dans un plan horizontal. Un certain nombre de canaux K^+ situés à l'extrémité des stéréocils sont ouverts, ce qui explique que le potentiel de repos des cellules ciliées soit de – 45 à – 60 mV et qu'il y ait une libération spontanée de glutamate par ces cellules, définissant une activité spontanée des fibres afférentes. Quand la tête est soumise à une accélération horizontale, le mouvement entraîne la cupule plus dense que l'endolymphe et les cils se courbent, ce qui créé alors un potentiel de récepteur qui va modifier la quantité de neurotransmetteur libéré dans la synapse, et donc augmenter ou diminuer la fréquence des influx générés dans la fibre afférente, selon le sens de l'inclinaison (figure 2.53). Le saccule fonctionne de la même façon, mais il est orienté verticalement par rapport à la tête et il enregistre les variations de l'accélération verticale de la tête.

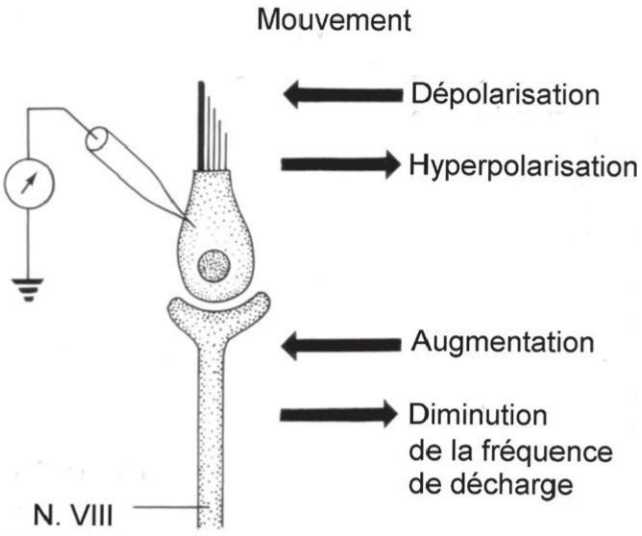


Figure 2.53

Fonctionnement des cellules ciliées vestibulaires.
La direction de déplacement des cils affecte la polarisation de la cellule ciliée réceptrice, ce qui régule la fréquence de décharge de la fibre nerveuse efférente.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Voies et sensations vestibulaires

Les fibres vestibulaires forment le nerf vestibulaire, qui est la seconde partie de la VIIIe paire des nerfs crâniens. Les corps cellulaires des neurones forment le ganglion vestibulaire. La plupart des fibres se terminent dans les quatre noyaux vestibulaires (supérieur, latéral, médian et inférieur) du tronc cérébral. Certaines se projettent directement dans le lobe flocculo-nodulaire du cervelet, qui joue un rôle dans le maintien de l'équilibre et le tonus postural.

Les neurones des noyaux vestibulaires se projettent sur :
- les noyaux des nerfs des muscles oculaires extrinsèques (nerf oculomoteur III et nerf abducens VI) permettant de

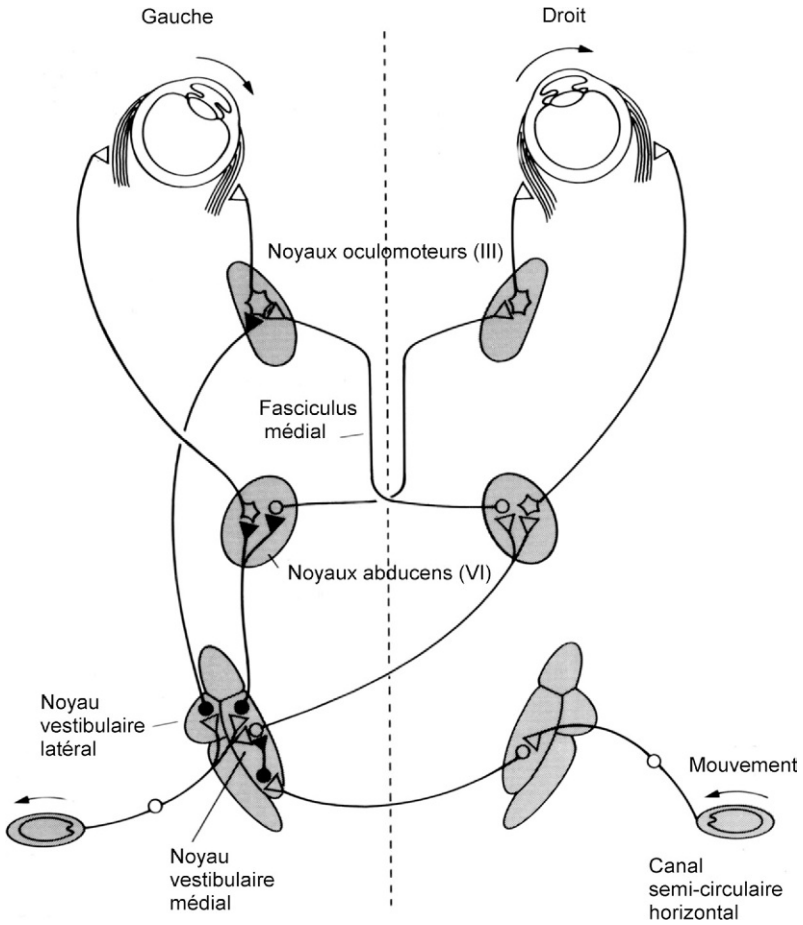


Figure 2.54

Voies du réflexe vestibulo-oculaire lors de la rotation horizontale de la tête.
Les neurones noirs sont inhibiteurs. Le mouvement augmente la décharge des fibres efférentes gauches qui se projettent sur les noyaux latéral et médial. La mise en jeu des différents neurones facilitateurs et inhibiteurs va entraîner la contraction du droit médial gauche et du droit latéral droit, alors que les muscles antagonistes ne se contracteront pas. Les yeux fixent toujours le même point malgré la rotation de la tête.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

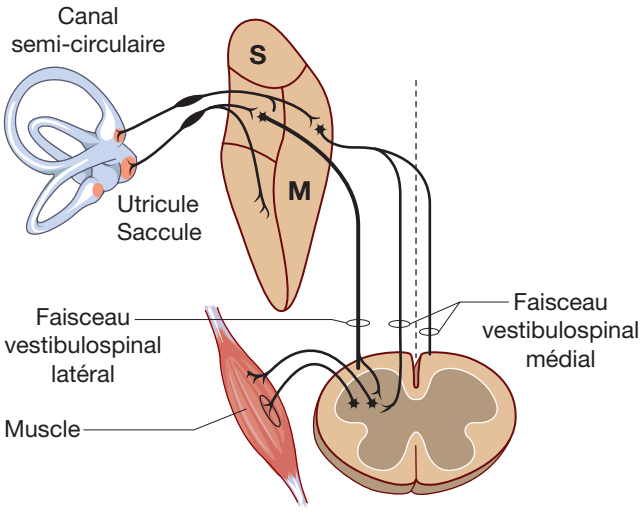


Figure 2.55

Voies de régulation de la posture à partir des noyaux vestibulaires.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

contrôler les mouvements oculaires en fonction des mouvements de la tête. C'est le *réflexe vestibulo-oculaire* (figure 2.54). Le but est que le regard reste fixé sur un objet, y compris pendant les mouvements et même en cas de perte d'équilibre. La perte de ce réflexe est grave, car le malade ne peut plus maintenir son regard fixé sur une cible quand sa tête est en mouvement et il a l'impression que le monde bouge sans cesse ;

- les motoneurones médullaires des muscles extenseurs par le tractus vestibulo-spinal latéral, qui est formé par les fibres issues du noyau vestibulaire latéral (anciennement « noyau de Deiters »). Grâce à ce réflexe, les cellules ciliées vont pouvoir concourir au maintien de la posture (figure 2.55) ;
- les motoneurones médullaires des muscles de la nuque (moelle cervicale) par des fibres issues du noyau vestibulaire médian. Ces projections permettent d'assurer les ajustements posturaux réflexes de la tête par rapport au corps ;

• le noyau ventral postérieur du thalamus, à partir des noyaux vestibulaires supérieurs et latéraux. Les informations sont ensuite transmises aux deux aires vestibulaires du cortex, l'aire 5 du cortex pariétal postérieur et une région proche de la représentation de la face dans le cortex somesthésique primaire, des régions où convergent aussi des stimulus proprioceptifs et des stimulus visuels. Ces régions sont impliquées dans la perception de l'orientation du corps dans l'espace qui nous environne.

On peut dire en résumé que le système vestibulaire détecte les accélérations induites par les mouvements de la tête. Les signaux générés permettent de maintenir une image visuelle stable sur la rétine et de déclencher très rapidement des mouvements compensateurs réflexes pour répondre aux différentes forces produites par le corps et par son environnement afin de garder l'équilibre, y compris pendant la locomotion.

Pathologie

Vertiges

Les vertiges et les états vertigineux se définissent comme une illusion du déplacement de l'environnement avec impression pour le patient d'un mouvement rotatoire ou plus simplement d'un déséquilibre. Ils sont en rapport avec un dysfonctionnement des mécanismes de régulation vestibulaire momentanée ou durable. Les vertiges peuvent apparaître dans de nombreuses circonstances : lipothymie, hypotension orthostatique, trouble phobique, cause iatrogène.

Caractéristiques cliniques : l'examen clinique s'appuie sur l'interrogatoire et la recherche des signes vestibulaires (nystagmus, manœuvre de Romberg, troubles de la marche…), des signes otologiques (otalgie, acouphènes, surdité, otorrhée) et des signes neurologiques (troubles de la vision, de la phonation, de la déglutition, troubles sensitifs, douleurs neurologiques). La durée du vertige et les signes d'accompagnement permettent de distinguer trois types d'états vertigineux :

• le *vertige positionnel paroxystique de courte durée* qui est le plus fréquent. Il est le plus souvent bénin, de survenue brutale, déclenché par le mouvement de la tête (en fin de mouvement), sans symptôme associé en relation avec une lithiase vestibulaire ; lorsque le vertige apparaît pendant le mouvement et s'accompagne de signes otologiques, il s'agit d'une lésion de l'oreille (fistule périlymphatique, cholestéatome de l'oreille moyenne) ;

• le *grand vertige unique* d'une durée supérieure à douze heures est plutôt l'expression d'une névrite vestibulaire d'origine le plus souvent virale : le vertige est rotatoire, isolé, intense avec des signes d'accompagnement à type de nausées et de vomissements, sans signes ORL ou neurologiques et avec la présence d'un nystagmus ; il peut également traduire un accident vasculaire ischémique ou un accident vasculaire cérébelleux ;

• le *vertige spontané et récurrent* se rencontre dans la maladie de Ménière, qui traduit un trouble du système vestibulaire associant des accès soudains de vertige grave à des bourdonnements d'oreille et à des pertes temporaires de l'audition. On l'attribue à une augmentation de pression de l'endolymphe dans les canaux membraneux de l'oreille interne. Dans ce cas, le vertige est rotatoire et évolue par crises successives avec des signes généraux patents : nausées, vomissements, sueurs.

Le vertige récurrent bénin est considéré comme un équivalent migraineux. Sur un terrain vasculaire connu, un vertige vasculaire d'origine ischémique peut également survenir.

À retenir

- L'audition nécessite que les vibrations du milieu soient détectées par les cellules ciliées de l'organe de l'audition, qui est situé dans l'oreille interne au niveau de la cochlée. Ces cellules répondent à la fréquence du son en fonction de leur position le long de la membrane basilaire de l'organe de l'audition. L'inclinaison de leurs cils entraîne une dépolarisation de la cellule (liée à une entrée de K^+) à l'origine du train des potentiels d'action générés dans les fibres cochléaires et acheminés jusqu'au cortex auditif.
- L'équilibre nécessite que les mouvements de la tête soient détectés par les éléments de l'appareil vestibulaire situés dans l'oreille interne, les accélérations angulaires correspondant aux rotations de la tête par les cellules ciliées situées dans les ampoules des trois canaux semi-circulaires et les accélérations linéaires par les cellules ciliées situées dans les macules du saccule pour les accélérations verticales et celles de l'utricule pour les accélérations horizontales. Dans les deux cas, l'inclinaison des cils dans un sens ou dans l'autre entraîne une dépolarisation ou une hyperpolarisation (liées à une entrée plus ou moins importante de K^+ dans la cellule ciliée) à l'origine d'une augmentation ou une diminution des trains de potentiels d'action générés dans les fibres vestibulaires et acheminés principalement aux noyaux vestibulaires du tronc cérébral et au lobe flocculo-nodulaire du cervelet pour concourir au maintien de l'équilibre.

Gustation et olfaction

Ces deux sensibilités sont traitées ensemble, car elles correspondent à la sensibilité chimique et elles sont très liées, la combinaison de l'odeur et du goût étant nécessaire pour définir la saveur d'un aliment, qui comprend en outre la texture (sensation de contact).

Gustation

C'est une fonction assez développée chez l'homme. En effet, les hommes sont omnivores et ont besoin de faire la différence entre ce qui est comestible et ce qui est toxique, dans le cadre de la survie. Le système de détection du goût est donc performant.

Certains goûts sont préférés ou rejetés de façon innée, mais l'expérience modifie ces préférences.

Stimulus et goûts de base

Ce sont des substances organiques ou inorganiques qui, pour la plupart, ne sont pas volatiles. Le nombre des substances chimiques est infini. Elles génèrent un nombre incalculable de saveurs. Pourtant, il n'existe que cinq saveurs fondamentales discernables par l'homme : le salé, l'acide, le sucré, l'amer et l'umami (ou « goût délicieux » du glutamate).

Localisation des récepteurs gustatifs

Les récepteurs sensoriels sont des protéines chimioréceptrices localisées dans la membrane des microvillosités des cellules sensorielles. Ces cellules, très longues, sont localisées dans les bourgeons du goût et leur apex déborde dans le pore gustatif, zone d'échange entre le milieu interne et le milieu externe. Les cellules gustatives sont d'origine épithéliale et ont une durée de vie égale à dix jours.

Les *bourgeons du goût* sont des formations ovoïdes, en forme d'oignons, de 50 µm de diamètre et de 50 µm de hauteur, localisées dans les papilles gustatives (figure 2.56). Dans ces bourgeons du goût, on trouve des cellules gustatives, des cellules de soutien et des cellules basales, qui sont à l'origine des cellules sensorielles. Les cellules réceptrices établissent du côté basal des contacts avec les fibres afférentes où sont générés les potentiels d'action.

Les *papilles gustatives* présentent une structure différente selon leur localisation sur la langue (figure 2.57). Les papilles fongiformes sont des structures arrondies d'environ 500 µm de diamètre, situées sur les deux tiers antérieurs de la langue. Elles contiennent seulement quatre à cinq bourgeons du goût. Leur nombre varie de 500 à 5 000 selon les individus et leur densité est maximale à l'extrémité de la langue. Les papilles caliciformes du « V » lingual sont proéminentes et formées d'un sillon circulaire, dans lequel débouchent les pores d'une centaine de bourgeons. Les papilles foliées sont situées sur les bords externes de la langue, au niveau du « V » lingual. Elles sont constituées de sillons linéaires et parallèles dans lesquels débouchent les pores des bourgeons du goût.

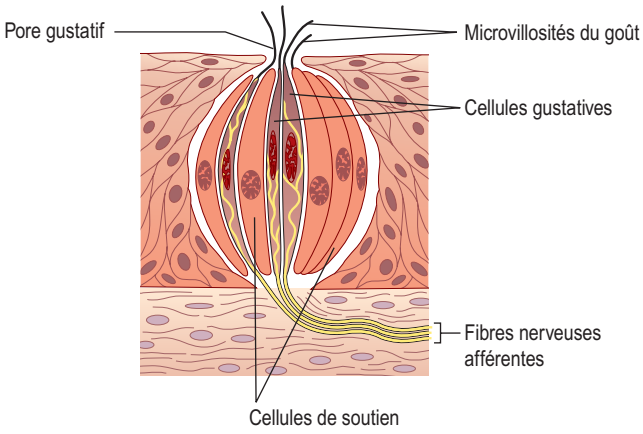


Figure 2.56

Structure des bourgeons gustatifs.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

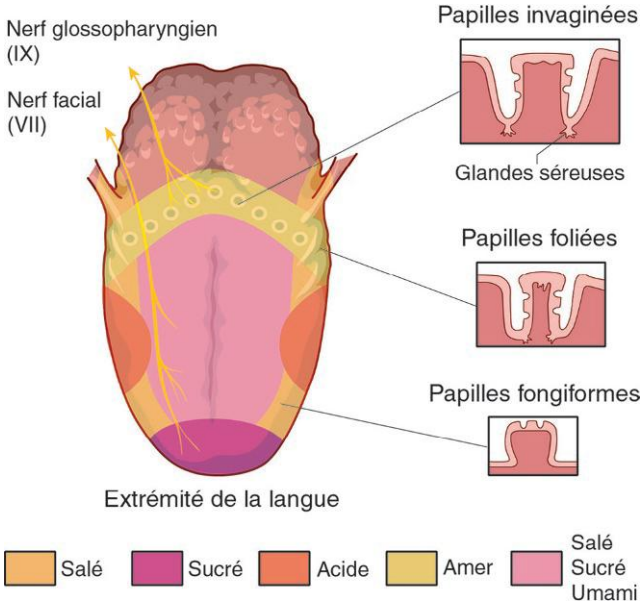


Figure 2.57

Zones gustatives de la langue et localisation des papilles du goût.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Localisation des sensibilités sur la langue

Une erreur classique consiste à présenter une carte des différentes sensibilités qualitatives sur la langue, comme cela a été fait trop souvent. On ne peut pas définir une localisation des sensibilités sur la langue en fonction de la nature du stimulus. On sent tout, partout, avec une variation quantitative de la sensibilité. Quand on considère tous les sujets, on constate que ce sont toujours les mêmes zones qui répondent le plus intensément, celles-là même où la densité des papilles est la plus grande.

Actuellement, on considère que chaque stimulus active un ensemble de neurones, dont le résultat constitue une image gustative, comparable à une image visuelle. Chaque stimulus crée un profil d'activation particulier que le cerveau reconnaît à force d'apprentissage répétitif. Ceci permet de comprendre que le codage neuronal peut être différent d'un sujet à un autre, ce qui est à la base des différences d'appréciation du goût d'un sujet à l'autre pour une même substance. Il semble bien qu'en gustation, la cellule réceptrice porte en surface un ensemble de protéines réceptrices différentes.

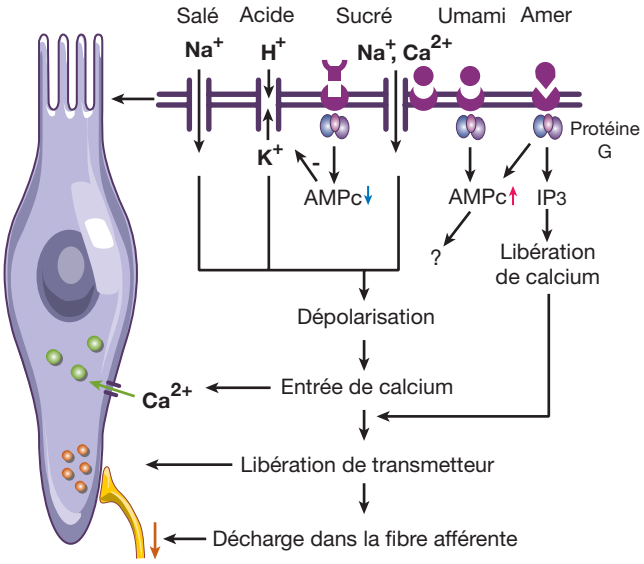


Figure 2.58

Les mécanismes de transduction des cinq goûts de base.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Récepteurs impliqués dans la gustation

Actuellement on admet qu'il existe une relation multiple et non spécifique entre plusieurs récepteurs compatibles avec un même stimulus et, symétriquement, entre plusieurs stimulus compatibles avec un même récepteur.

On considère que ces récepteurs sont des récepteurs à sept segments transmembranaires pour les stimulus organiques, tandis que les ions Na^+ et H^+, responsables respectivement des sensibilités salée et acide, stimulent les cellules en passant par des ionophores (figure 2.58) :

- l'ion H^+ ferme des canaux K^+ situés à l'apex des cellules gustatives. Il en résulte une dépolarisation membranaire, par augmentation des charges à l'intérieur de la cellule ;
- les ions Na^+ passent par des canaux cationiques spécifiques ou non du Na^+. Ces canaux sont ubiquitaires et presque toutes les cellules sont donc capables de répondre au stimulus NaCl.

Pour les stimulus organiques, la transduction peut passer par la voie de l'AMPc, comme avec le saccharose. Il se lie à un récepteur à sept segments transmembranaires couplé à une protéine G_s qui active l'adénylcyclase. L'AMPc produit active une protéine kinase A qui phosphoryle et ferme un canal K^+ sortant normalement ouvert du côté de la membrane basale. Il en résulte une accumulation de charges positives à l'intérieur et une dépolarisation électrique de la cellule.

Dans un autre cas, la substance substrat va se lier à un récepteur métabotrope couplé à la PLC, ce qui génère de l'IP_3 et du DAG à partir des PIP2 membranaires. L'IP_3 mobilise alors le Ca^{2+} à partir du réticulum endoplasmique. Le DAG active une PKC qui phosphoryle les mêmes canaux K^+ que la PKA de la voie de l'AMPc.

Une autre voie permet à la substance de se lier à un récepteur à sept segments transmembranaires couplé à une protéine G qui est couplé à une phosphodiestérase, ce qui aboutit à une diminution de l'AMPc intracellulaire, à l'origine de la fermeture de canaux Ca^{2+} AMPc-dépendants.

On a montré que les différents mécanismes de transduction coexistent au sein d'une cellule, ce qui souligne qu'une qualité gustative ne peut pas être assignée à une seule cellule.

Quelle que soit la voie de transduction utilisée, la dernière étape du processus est une accumulation de Ca^{2+} en regard de la fente synaptique, ce qui provoque l'exocytose du neuromédiateur et la génération des potentiels d'action dans le neurone sous-jacent. Le Ca^{2+} provient du réticulum endoplasmique ou de l'ouverture de canaux Ca^{2+} voltage-dépendants situés dans la membrane basale de la cellule gustative.

Innervation périphérique et voies gustatives (figure 2.59)

Les papilles fongiformes des deux tiers antérieurs de la langue sont innervées par la corde du tympan, qui est une branche nerf facial (VII). Ces fibres suivent le même trajet que les fibres du nerf trijumeau (V), qui assurent la sensibilité somesthésique des mêmes régions de la langue. Quand la corde du

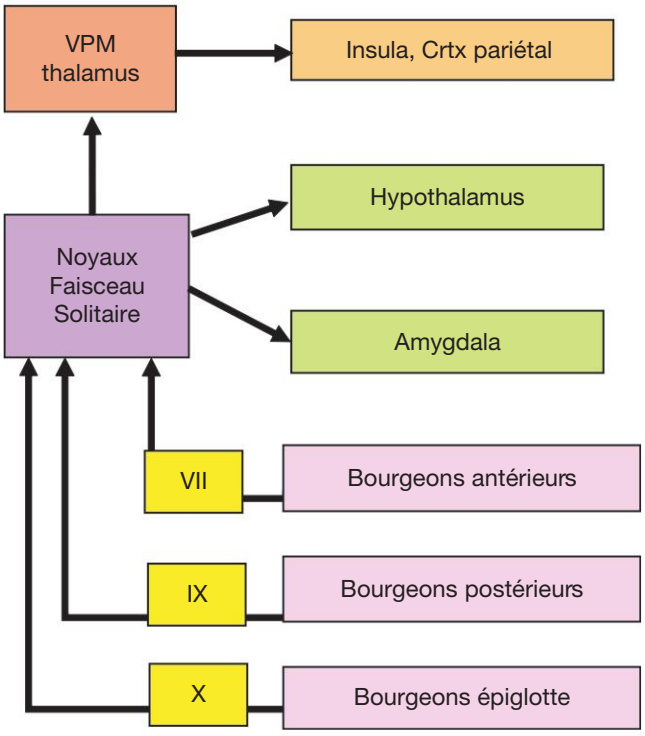


Figure 2.59

Les voies et centres nerveux de la gustation.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

tympan rejoint le nerf facial et entre dans le crâne, elle prend le nom de nerf de Wrisberg (VII*bis*). Les papilles caliciformes situées dans la partie postérieure de la langue sont innervées par le nerf glossopharyngien (IX). Ce nerf véhicule les sensibilités chimiques (gustative) et somesthésiques (mécanique et thermique). Les papilles foliées sont innervées par les deux types de fibres (VII et IX). Les fibres afférentes du goût issues des récepteurs localisés dans la glotte, l'épiglotte et le pharynx cheminent dans le nerf pneumogastrique (X).

Les fibres des trois nerfs gustatifs VII*bis*, IX et X font relais dans le noyau du faisceau solitaire situé dans le bulbe. À partir de là, les informations gustatives sont projetées dans le noyau ventro-postéro-médian du thalamus. Les voies gustatives sont ipsilatérales, contrairement aux voies somesthésiques.

Les projections corticales se font sur l'insula (partie du cortex située dans la profondeur de la scissure latérale) et le cortex gustatif primaire, situé à la base du lobe pariétal ascendant, au-dessus de la scissure de Sylvius, dans l'aire 43 de Brodmann. Les informations vont ensuite dans l'aire 40 qui est l'aire de gnosie gustative.

Certaines fibres se projettent dans l'hypothalamus avec une transmission des informations dans l'amygdale, ce qui est à l'origine de la composante affective de la saveur.

Par ailleurs, les cellules du noyau gustatif se projettent aussi sur les zones du tronc cérébral impliquées dans la déglutition, la salivation et les vomissements.

Pathologie

Troubles du goût

Les anomalies du goût sont l'*agueusie* (absence du sens du goût), l'*hypogueusie* (diminution du goût) et la *dysgueusie* (distorsion du goût). L'hypogueusie est observée dans plusieurs maladies et après la prise de certains médicaments.
Les pathologies du goût sont difficiles à explorer en clinique. L'interrogatoire du patient est un élément essentiel pour analyser le trouble et son mode de survenue. Il est nécessaire de faire le distinguo entre l'étiologie de perception et celle de transmission gustative. La première étiologie correspond à une lésion nerveuse en relation avec la conduction de l'information au cerveau, la seconde résulte de lésions locales situées dans la sphère buccale, dues par exemple à une gingivite à une stomatite ou à une mauvaise hygiène bucco-dentaire.
L'examen clinique doit également faire la part des éléments subjectifs attachés aux troubles du goût et tenir compte du contexte général de santé du patient : maladies organiques, neurologiques, psychiatriques, contexte psychologique, éthylisme, tabagisme, prise de médicaments…
Des examens complémentaires peuvent être prescrits, comme la gustométrie chimique (évaluation quantitative et qualitative du goût) et l'électrogustométrie permettant de déceler des zones d'agueusie au niveau de la langue. Une biopsie papillaire peut également être envisagée.

Olfaction

C'est une fonction relativement peu développée chez l'homme, qui est toutefois capable de reconnaître entre 4 000 et 10 000 odeurs différentes. En se combinant au goût, elle permet de reconnaître les aliments et d'augmenter le plaisir de la dégustation. Il ne semble pas exister d'odeurs de base. Il faut distinguer le seuil de détection d'une odeur et le seuil de reconnaissance de la même odeur qui est plus élevé.

L'organe sensoriel

Il est constitué par une petite partie de la muqueuse nasale, la muqueuse olfactive ou *tache jaune*, où sont localisés les récepteurs olfactifs sur une surface d'environ 5 cm^2 qui recouvre la totalité du cornet supérieur (figure 2.60).

L'épithélium olfactif comporte plusieurs couches cellulaires comprenant des cellules de soutien qui ont des microvillosités, des cellules ciliées réceptrices et des cellules

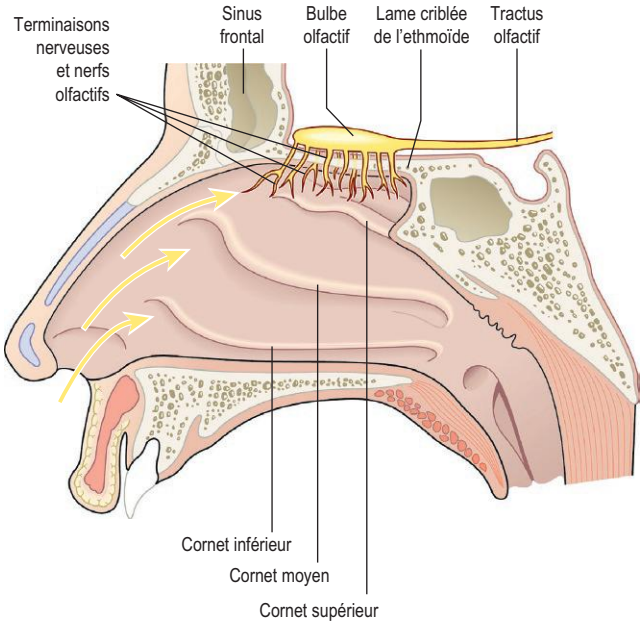


Figure 2.60

Les structures olfactives.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

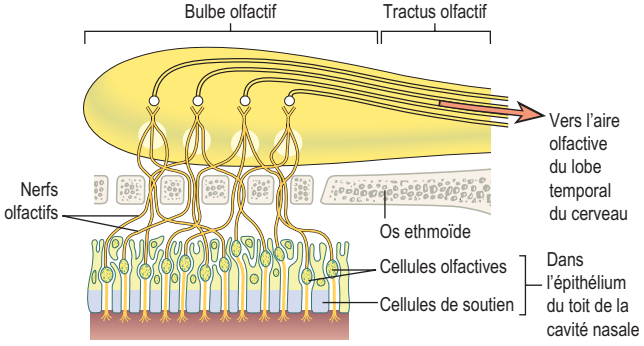


Figure 2.61

L'appareil olfactif et le bulbe olfactif.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

basales à rôle indéterminé, et des glandes de Bowman qui participent par leur sécrétion à la constitution de la couche de mucus (figure 2.61).

Les cellules réceptrices sensorielles sont des neurones bipolaires. Leur prolongement apical s'étend jusqu'à la surface de l'épithélium où il forme un bouton ou bâtonnet olfactif à partir duquel partent plusieurs cils, inclus dans la couche de mucus externe qui recouvre l'épithélium. Le prolongement central ou axone de ces neurones se projette vers la région inférieure du bulbe olfactif en traversant la boîte crânienne par des orifices dans la lame criblée de l'os ethmoïdal.

Ces cellules sensorielles sont renouvelées en permanence et ont une durée de vie d'environ deux mois chez l'homme.

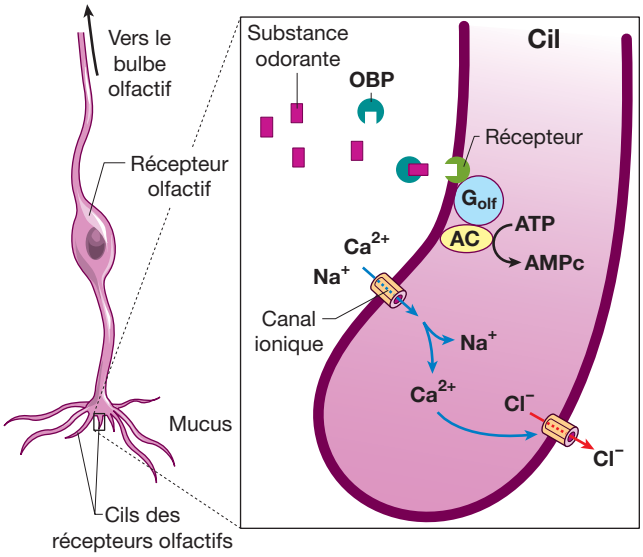


Figure 2.62

Neurone olfactif et mécanismes de transduction.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Transduction et codage de l'information

Les molécules odorantes sont des composés chimiques qui doivent être volatils et qui doivent se solubiliser dans la couche de mucus de l'épithélium olfactif pour pouvoir se lier à des protéines de liaison odorantes, ou OBP (*Odorant Binding Proteins*). Ces molécules, produites par les cellules gliales, sont présentes dans le liquide qui baigne les dendrites des récepteurs olfactifs (figure 2.62).

Ensuite, les molécules odorantes se fixent et stimulent les récepteurs de l'odorat présents sur les cils. Ce sont des protéines membranaires couplées aux protéines G liées à l'adénylcyclase membranaire. La fixation d'une molécule odorante sur le récepteur entraîne donc une augmentation d'AMPc et une ouverture de canaux Na^+ et Ca^{2+}, qui conduit à la génération de potentiels d'action dans les cellules réceptrices. La fréquence des potentiels d'action générés dépend de la concentration du stimulus.

Les axones des cellules réceptrices atteignent le bulbe olfactif et font synapses avec les *cellules mitrales* et les *cellules en panache* dans des structures particulières, les *glomérules olfactifs* (figure 2.63). Au sein de ces structures, on retrouve des mécanismes d'inhibition latérale par des cellules périglomérulaires et des cellules granulaires figure e2.7.

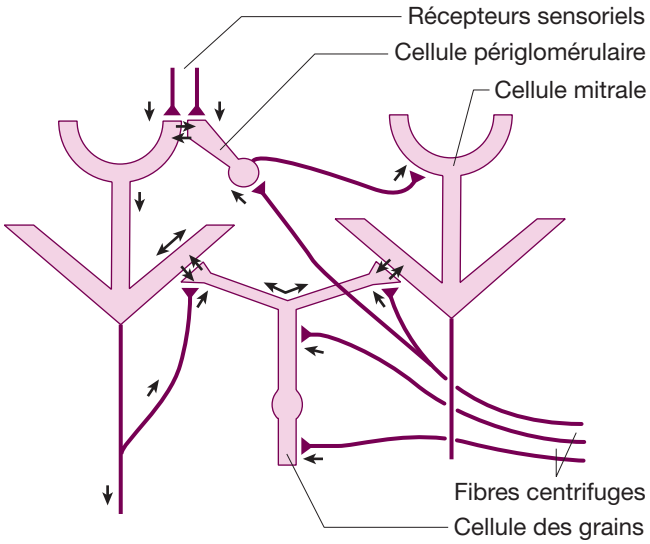


Figure e2.7

Connexions entre les cellules du bulbe olfactif.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

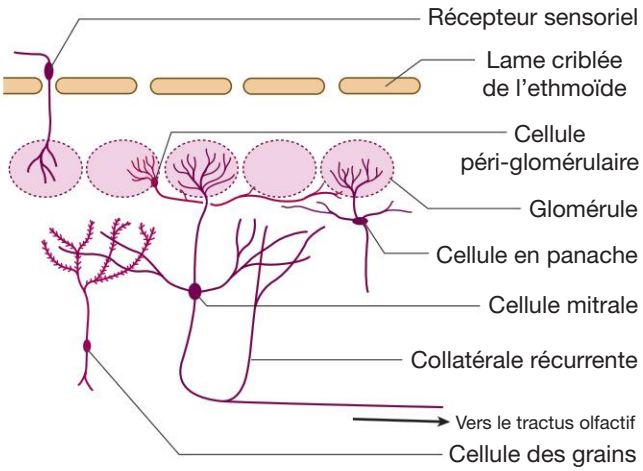


Figure 2.63

Les différentes cellules du bulbe olfactif.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Les récepteurs olfactifs sont codés par environ mille gènes répartis sur pratiquement tous les chromosomes. Il existe donc une très grande diversité de récepteurs et toutes les cellules réceptrices sont plus ou moins sensibles à de nombreuses substances, mais chacune de manière différente. Chaque odeur active un ensemble unique de récepteurs olfactifs définissant une signature de l'odeur, un profil typique de l'odeur.

Les axones des cellules mitrales et des cellules en panache constituent le nerf olfactif (première paire des nerfs crâniens). Ils se projettent sur le cortex olfactif primaire, ou cortex piriforme, et sur différentes autres régions du cortex impliquées dans l'appréciation subjective des odeurs, dans les phénomènes émotifs et qui sont à la base de nombreuses réactions comportementales mettant en jeu le système limbique (figure 2.64).

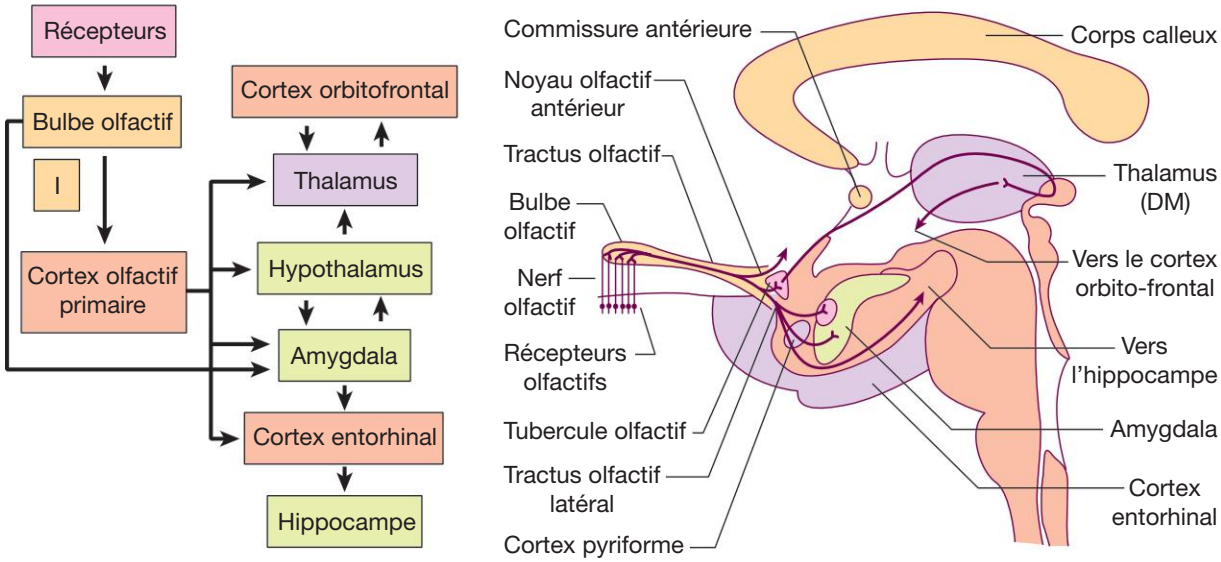


Figure 2.64

Les voies et centres nerveux de l'olfaction.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Pathologie

Troubles de l'odorat

En pathologie, on parle d'*anosmie* (absence d'odorat), d'*hypo-osmie* (diminution de l'odorat) et de *dysosmie* (distorsion de l'odorat).
Les troubles de l'odorat peuvent avoir pour origine une atteinte de la transmission ou une atteinte de la perception des odeurs. Ils peuvent être dus à une anomalie anatomique empêchant les odeurs de parvenir à la partie sensible du nez. Dans certains cas, il s'agit d'obstacles comme un corps étranger (fréquent chez l'enfant), un polype ou un processus tumoral atteignant un sinus. La *polypose naso-sinusienne* est une inflammation chronique affectant les muqueuses nasales et sinusiennes. La congestion qu'elle provoque peut se traduire par une anosmie ou une hémianosmie (un seul côté est touché) et peut se surinfecter, ce qui se traduira par l'apparition de céphalées. Lorsqu'une polypose naso-sinusienne est associée à un asthme et à une intolérance à l'aspirine, elle constitue le *syndrome de Widal*.
Il faut également noter les perturbations fréquentes de l'odorat contemporaines de certaines pathologies plutôt saisonnières (rhume des foins, rhinopharyngite, sinusite…) ou du tabagisme (actif et passif).

À retenir

- La gustation et l'olfaction sont deux sensibilités chimiques très complémentaires pour définir les saveurs.
- La gustation repose sur la détection des différents stimulus gustatifs par un ensemble de cellules ciliées réceptrices localisées dans les bourgeons gustatifs des papilles gustatives sur la langue. Les profils d'activation propres à chaque goût sont projetés sur le cortex gustatif et sur l'amygdale, responsable de la composante affective de cette sensibilité. Les goûts sont reconnus à force d'apprentissage et sont propres à chaque individu.
- L'olfaction repose sur la détection des différentes odeurs par un ensemble de cellules ciliées réceptrices qui sont des neurones bipolaires de la muqueuse olfactive nasale. Comme pour le goût, chaque odeur crée un profil caractéristique de l'odeur qui est transmis au cortex olfactif et à différentes parties du système limbique pour la composante affective et émotionnelle de cette sensibilité.

ENTRAÎNEMENT 2 **QCM**

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A La localisation de l'origine des messages visuels est faite par la zone du cortex visuel qui est activée.

B Les récepteurs sensitifs sollicités par un stimulus ont une spécificité pour ce stimulus et ne répondent qu'à cette forme d'énergie.

C L'intensité du stimulus est codée par le nombre de récepteurs activés et par la fréquence des potentiels d'action transmis.

D La localisation des messages auditifs est assurée par les neurones du cortex auditif qui sont activés.

E La durée du stimulus est codée par la durée d'émission des potentiels d'action, que le récepteur soit tonique ou phasique.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Les informations sensitives concernant la pression exercée sur la peau sont recueillies au niveau cutané par les corpuscules de Meissner.

B Les fibres des neurones primaires des voies du tact croisent l'axe médian de la moelle spinale au niveau segmentaire.

C Les fibres des neurones primaires des voies nociceptives rejoignent le lemnisque médian dans le tronc cérébral.

D Les informations sensitives tactiles cheminent dans le cordon dorsal de la moelle spinale.

E Les informations nociceptives qui passent par le noyau ventro-postéro-latéral du thalamus se projettent ensuite sur le cortex somesthésique.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A La transmission des informations nociceptives fait intervenir au niveau médullaire la substance P.

B Les peptides opioïdes endogènes bloquent la transmission synaptique uniquement en diminuant la quantité de glutamate libérée par le neurone primaire.

C Les mécanorécepteurs cutanés peuvent être à l'origine des messages nociceptifs.

D Les propriocepteurs sont à l'origine de fibres nerveuses de gros calibre.

E Le message nociceptif généré par tout stimulus nociceptif est amplifié par le réflexe d'axone.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Les douleurs référées sont liées à la convergence des informations générées par un organe sur les neurones thalamiques du noyau ventro-postéro-latéral du thalamus.

B Les neurones primaires impliqués dans la transmission des informations tactiles de la face se terminent dans le noyau principal du nerf trijumeau.

C Les fibres des premiers neurones impliqués dans la transmission des messages nociceptifs sont toutes de petit calibre et non myélinisées.

D Lorsque la température externe varie, la sensation de cette variation de la température dépend de la vitesse du changement de la température et ne dépend pas de la température initiale.

E Les nocicepteurs des articulations ne jouent un rôle que dans les processus inflammatoires articulaires.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Une partie des fibres du tractus spinothalamique croise l'axe médian au niveau du lemnisque médian.

B La théorie du *gate control* fait jouer un rôle important aux interneurones à enképhaline de la couche II de Rexed.
C Les propriocepteurs sont des récepteurs qui ont un seuil d'activation élevé.
D Les informations proprioceptives des membres inférieurs cheminent dans le tractus spinocérébelleux de Flechsig et font relais dans les noyaux du pont avant d'être projetées dans le cervelet.
E Les fibres proprioceptives peuvent faire directement synapse au niveau médullaire avec des motoneurones α.

QCM 6

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A L'humeur aqueuse de l'œil doit être drainée correctement par le sinus veineux de la sclère pour que la pression intraoculaire reste normale.
B Le cristallin est une lentille biconvexe, transparente et déformable en raison de sa richesse en fibres élastiques.
C Le point aveugle, qui correspond à la zone où toutes les fibres optiques de la rétine convergent, est décalé par rapport à la macula lutea du côté temporal.
D Les fibres des cellules ganglionnaires sont entièrement myélinisées.
E Les cônes des cellules réceptrices de la rétine sont peu nombreux et majoritairement distribués au centre de la rétine. Ils sont très sensibles et permettent de bien voir les couleurs.

QCM 7

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A L'accommodation à la lumière implique que le muscle sphincter irien et le muscle dilatateur irien exercent leurs actions pour ajuster l'ouverture de la pupille en fonction de l'intensité de la lumière qui frappe la rétine.
B L'accommodation à la distance chez un sujet normal et jeune ne se met en place que pour voir nets, les objets situés à moins de 2 m.
C Le stimulus efficace de la vision transforme le rétinène de sa forme trans en forme *cis*, qui doit ensuite être régénérée par les cellules pigmentaires épithéliales.
D Les cellules réceptrices de la vision répondent à un photon par une hyperpolarisation qui est responsable d'une augmentation de la libération de glutamate au niveau synaptique.
E Les corps géniculés latéraux du thalamus reçoivent toutes les informations visuelles recueillies au niveau du champ rétinien controlatéral.

QCM 8

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Les axones de toutes les cellules ganglionnaires de la rétine croisent l'axe médian au niveau du chiasma optique avant de se projeter sur les corps géniculés latéraux du thalamus.
B La vision binoculaire est indispensable pour avoir la perception de la profondeur et de l'épaisseur des objets.
C Les cellules ganglionnaires de la rétine ne fournissent pas toutes les mêmes informations et donc ne jouent pas toutes le même rôle.
D La représentation rétinotopique fait que la surface occupée dans le cortex visuel primaire est proportionnelle à la densité des récepteurs rétiniens.
E À partir des corps géniculés latéraux du thalamus, la voie magnocellulaire assure la transmission des informations qui permettent de détecter l'emplacement des objets dans l'espace visuel.

QCM 9

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A L'oreille interne est formée par un système de canaux tortueux, les labyrinthes membraneux, qui contiennent de l'endolymphe qui a la particularité d'être riche en K^+.
B L'organe de l'audition contient plusieurs rangées de cellules ciliées qui répondent aux différentes fréquences des sons par une inclinaison plus ou moins importante de leurs stéréocils.
C Les fibres afférentes cochléaires permettent de moduler la sensibilité des cellules ciliées.
D Dans l'ampoule des canaux semi-circulaires, les stéréocils des cellules ciliées sont entièrement contenus dans une masse gélatineuse et répondent aux mouvements de rotation de la tête, en générant une dépolarisation ou une hyperpolarisation de ces cellules selon le sens de la rotation de la tête.
E La transduction des ondes sonores dans l'organe de l'audition se traduit par la génération d'un potentiel cochléaire microphonique en raison d'une plus ou moins grande entrée de K^+ en fonction du mouvement des cils.

QCM 10

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Certains des neurones des noyaux vestibulaires du tronc cérébral se projettent sur les neurones des nerfs des muscles oculaires extrinsèques.
B Certains des neurones des noyaux vestibulaires forment le tractus vestibulo-spinal latéral et se projettent sur les motoneurones α des muscles extenseurs.
C Pour pouvoir coder toute l'information, il est nécessaire que plusieurs fibres afférentes cochléaires prennent naissance au contact d'une seule cellule ciliée dans l'utricule et le saccule.
D Une partie des fibres afférentes de l'appareil vestibulaire se projettent directement sur le cervelet vermien et participent de ce fait au maintien de l'équilibre.
E Une partie des informations qui transitent dans les noyaux vestibulaires vont participer à la perception de l'orientation du corps dans l'espace.

(*Suite*)

ENTRAÎNEMENT 2 **Suite**

QCM 11

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Les papilles gustatives comprennent les papilles fongiformes, les papilles caliciformes, les papilles foliées et les papilles filiformes.

B La transduction de tous les stimulus gustatifs fait intervenir des récepteurs à sept domaines transmembranaires.

C Dans la gustation, les potentiels d'action sont générés dans les cellules gustatives qui portent les récepteurs gustatifs.

D La reconnaissance des différents goûts repose sur un apprentissage très important au préalable.

E Les voies gustatives sont controlatérales comme toutes les voies somesthésiques.

QCM 12

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Les potentiels d'action sont générés dans les cellules réceptrices des odeurs au niveau de l'épithélium olfactif.

B Les récepteurs de l'odorat sont soit des protéines membranaires couplées aux protéines G, soit des récepteurs-canaux.

C Dans les glomérules olfactifs, la transmission des informations peut être très largement modulée par les cellules qui sont présentes au sein de ces structures.

D Les cellules mitrales impliquées dans la transmission d'une odeur se projettent sur le cortex somesthésique cérébral, dans une région spécifique de ce cortex.

E L'appréciation subjective des odeurs implique le système limbique.

QCM 13

Parmi les signes cliniques énoncés ci-dessous, quel(s) est (sont) celui (ceux) qui caractérise(nt) une crise aiguë de glaucome par fermeture de l'angle ?

A Rougeur de l'œil.

B Acuité visuelle conservée.

C Dureté de l'œil à la palpation.

D Œil en myosis.

E Œil douloureux.

QCM 14

Parmi les propositions ci-dessous, quelle(s) est (sont) celle(s) qui caractérise(nt) une DMLA ?

A La forme sèche est la plus fréquente.

B La vision centrale est conservée.

C La vision périphérique est altérée.

D Elle est due au vieillissement de la macula.

E L'acuité visuelle n'est pas altérée.

Chapitre 3

Physiologie motrice

PLAN DU CHAPITRE

Muscles striés squelettiques 92
Anatomie du muscle squelettique 92
Structure générale du muscle strié 92
Unités motrices 93
Structures sensorielles 93
Les fuseaux neuromusculaires 93
Les organes tendineux de Golgi 94
Fibres musculaires squelettiques 94
Myofibrilles 95
Contraction musculaire 97
Formation des potentiels de plaque motrice 97
Potentiel d'action musculaire 98
Raccourcissement du sarcomère 99
Propriétés des muscles squelettiques 100
Les deux types de fibres musculaires 100
Propriétés métaboliques énergétiques 102
Sources immédiates d'ATP 102
Sources différées d'ATP 102
Propriétés fonctionnelles : les réponses contractiles 102
Secousses ou contractions musculaires 102
Force de contraction musculaire 104
Vitesse et durée de la contraction musculaire 105
Pathologie 106
Motricité 108
Éléments impliqués dans la motricité 108
Activité réflexe 108
Définition d'un acte réflexe 108
Éléments d'un arc réflexe 108
Réflexes spinaux 108
Fonctionnement des corps striés 111
Structure anatomique des corps striés 111
Afférences sur les corps striés 112
Efférences à partir des corps striés 112
Circuits à l'intérieur des corps striés 112
Fonctionnement des corps striés 112
Modulation de l'activité des neurones épineux 113
Pathologie 114
Fonctionnement du cervelet 116
Organisation du cervelet 116
Fonctions du cervelet 116
Étude de la motricité somatique 117
Motricité posturale 118
Notions de tonus musculaire et de posture 118
Rôle de la moelle spinale dans le maintien du tonus musculaire 119
Rôle du tronc cérébral dans la motricité posturale 119
Rôle des centres supérieurs dans le contrôle de l'équilibre 121
Motricité volontaire 122
Le cortex cérébral et l'organisation du mouvement 122
Pathologie 123
Les corps striés 125
Le cervelet 125

Objectifs

- L'objectif de la première section de ce chapitre, après un rappel de l'anatomie du muscle strié squelettique, est de vous permettre d'approfondir vos connaissances sur les myofibrilles et les filaments d'actine et de myosine, le déroulement d'une contraction musculaire (potentiel de plaque, potentiel d'action musculaire, raccourcissement du sarcomère), les différences entre les deux grands types de fibres musculaires et donc d'unités motrices, les différentes sources d'ATP, les différentes contractions musculaires en fonction de la fréquence des stimulus nerveux, les facteurs qui modulent la force, la vitesse et la durée des contractions musculaires.
- L'objectif de la seconde section est de vous faire étudier les facteurs impliqués dans la motricité posturale et la motricité cinétique. Vous pourrez appréhender d'une part, les notions de tonus musculaire et de posture, le rôle de la moelle spinale dans le maintien du tonus musculaire, le rôle des structures du tronc cérébral et des centres supérieurs (corps striés et cervelet) dans la motricité posturale et, d'autre part, le rôle des différentes aires du cortex cérébral, des corps striés et du cervelet dans l'organisation des mouvements volontaires et dans le contrôle de leur bonne exécution. Au préalable, vous avez besoin d'approfondir vos connaissances sur les activités réflexes (réflexe myotatique, réflexe tendineux de Golgi, réflexe polysynaptique de flexion-extension), le fonctionnement des corps striés avec ses deux circuits internes et les modulations de ces circuits, le fonctionnement du cervelet avec ses trois parties (cervelet cérébral et la programmation des séquences musculaires à faire pour réaliser les mouvements, cervelet vestibulaire et le maintien de l'équilibre, cervelet spinal et le contrôle de la motricité posturale ou volontaire).

Muscles striés squelettiques

Les muscles striés squelettiques sont attachés à l'os et permettent de déplacer le squelette pour produire un mouvement ou maintenir une posture. Ils sont volontaires, innervés par le système nerveux somatique. Leur contraction nécessite une stimulation nerveuse.

Le tissu musculaire squelettique possède quatre grandes propriétés :

- l'excitabilité, comme dans le tissu nerveux, ou capacité de répondre à un stimulus par un potentiel d'action musculaire à l'origine d'une contraction musculaire ;
- la contractilité, ou capacité de se contracter, qui est intense et orientée dans une direction préférentielle ;
- l'extensibilité, ou capacité d'étirement au-delà de la longueur de repos ;
- l'élasticité, ou capacité de reprendre la longueur de repos après une contraction.

Anatomie du muscle squelettique

Les muscles striés squelettiques représentent environ 40 % de la masse corporelle chez un adulte jeune de sexe masculin. Ils sont les organes effecteurs de la motricité somatique responsable de la position et des mouvements du squelette. Les muscles diffèrent entre eux par leur fonction anatomique (fléchisseur, extenseur) et leurs propriétés métaboliques ou fonctionnelles (synthèse d'ATP, vitesse de contraction, résistance à la fatigue). Ces différences fonctionnelles témoignent de la différence des actions motrices (activité posturale ou mouvement volontaire).

Ils fonctionnent comme un moteur permettant de transformer de l'énergie chimique en énergie mécanique avec un rendement faible et une dissipation d'une partie importante de l'énergie chimique sous forme de chaleur (rôle important dans la thermorégulation).

Structure générale du muscle strié

Chaque muscle squelettique est un organe bien délimité, constitué par des milliers de cellules différenciées, très allongées, les fibres musculaires, disposées parallèlement les unes aux autres et regroupées en faisceaux musculaires. L'ensemble est entouré par une enveloppe fasciale (aponévrotique) de tissu conjonctif dense, ou épimysium, qui forme aux deux extrémités un tendon commun à tous les faisceaux qui permet d'attacher le muscle au périoste d'un os sur une arête osseuse, ou un fascia (aponévrose) pour une insertion sur un os plat. Chaque faisceau est entouré par un périmysium ; chaque fibre musculaire est entourée par une gaine conjonctive, ou endomysium (figure 3.1).

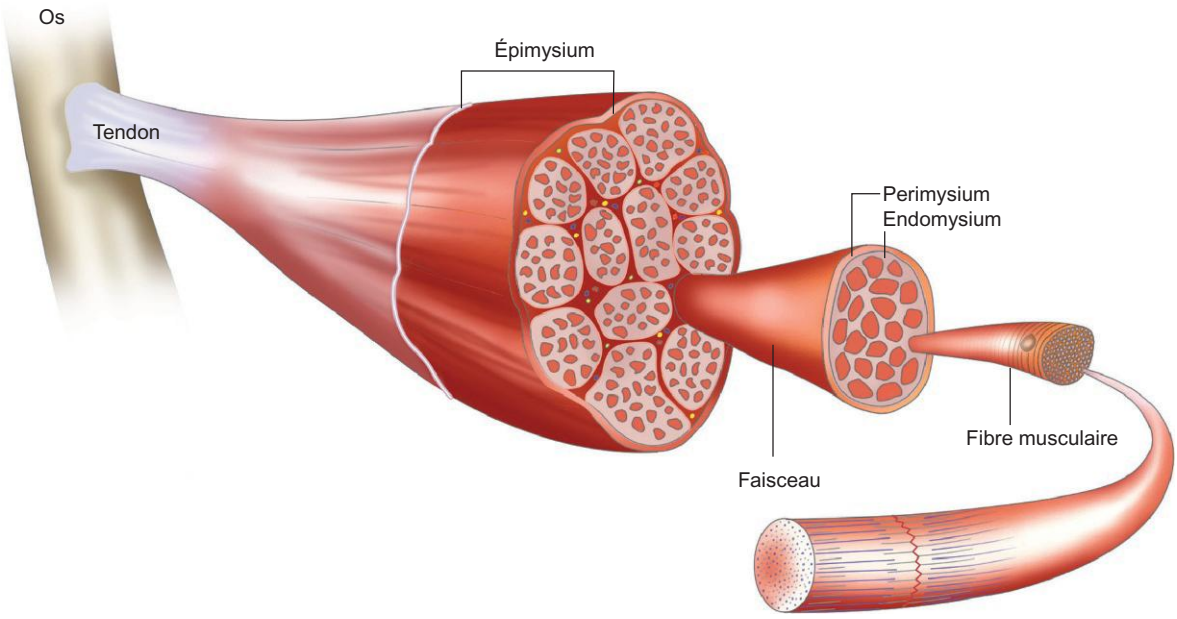


Figure 3.1

Les enveloppes conjonctives dans un muscle strié.
(In : Rousset S. et Perlemuter G. Biologie fondamentale et génétique. UE 2.1, UE 2.2. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2010.)

Les muscles contiennent également de nombreux vaisseaux sanguins qui deviennent des capillaires en contact étroit avec les fibres. Ils apportent les nutriments et l'O_2 nécessaires pour générer l'énergie qui sera utilisée pendant la contraction et ils permettent aussi d'éliminer les déchets produits par la cellule. Au repos, seulement 1/10 des capillaires sont ouverts, ce qui représente donc une réserve très importante, mobilisable pendant l'effort.

Les muscles contiennent également des nerfs, dont des neurones moteurs qui transmettent les influx qui vont générer les contractions musculaires, et des neurones sensitifs qui conduisent les influx générés par les récepteurs sensoriels sous l'action des stimulus adéquats.

Unités motrices

Dans chaque faisceau musculaire, les fibres sont regroupées en unités motrices ou unités fonctionnelles du muscle (figure 3.2). L'unité motrice est le plus petit élément contractile que le système nerveux peut mettre en jeu. Chaque unité motrice est composée d'un motoneurone et de l'ensemble des fibres musculaires innervées par ce motoneurone — variable de 10 pour le muscle du globe oculaire à 2 000 pour le quadriceps, en fonction de la finesse du mouvement généré. Le motoneurone transmet aux fibres musculaires le stimulus qui provoque leur contraction *via* la jonction neuromusculaire.

Structures sensorielles

Les fuseaux neuromusculaires

Les récepteurs sensibles à l'étirement sont situés dans les fuseaux neuromusculaires des muscles. Ce sont les terminaisons annulo-spirales des fibres nerveuses Ia sensitives, de gros calibre. Elles sont enroulées autour des fibres musculaires intrafusales qui sont elles-mêmes innervées par les motoneurones γ (cf. figure 2.18 au chapitre 2).

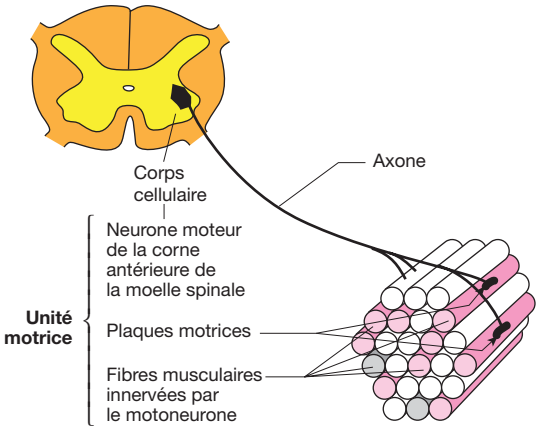


Figure 3.2

Une unité motrice.

Les organes tendineux de Golgi

Les récepteurs encapsulés des organes neurotendineux de Golgi sont situés dans les tendons et les aponévroses. Ils sont les terminaisons des fibres Ib de gros calibre et sont sensibles à la tension musculaire.

Fibres musculaires squelettiques

Les fibres musculaires squelettiques ont une forme cylindrique avec un diamètre transversal de 10 à 100 µm et une longueur identique à celle du muscle qui les contient, pouvant aller jusqu'à 30 à 35 cm, mais le plus souvent de 3 à 5 cm (figure 3.3).

Une fibre musculaire est en fait un ensemble de cellules dont le cytoplasme a fusionné. C'est donc un syncytium qui contient plusieurs noyaux situés à la périphérie du cytoplasme appelé sarcoplasme (de *sarco*, « chair »), qui est très riche en mitochondries, en inclusions de glycogène et de graisses, des éléments qui participent à l'activité métabolique. Il contient également un pigment respiratoire, la myoglobine, en forte quantité dans les muscles rouges et en faible quantité dans les muscles blancs.

La membrane cellulaire, dénommée sarcolemme, est formée, comme toutes les membranes, par une double couche de phospholipides contenant de nombreuses protéines, entre autres différents types de canaux ioniques et de récepteurs, qui ne sont pas également réparties à la surface de la cellule. Ainsi, on distingue une région réceptrice de la commande nerveuse, la plaque motrice, et le reste de la membrane conductrice. La plaque motrice est la région de la membrane de la fibre musculaire adjacente à la terminaison axonale (figure 3.4). C'est la partie postsynaptique de la jonction neuromusculaire. Elle est électriquement inexcitable, car elle ne contient pas de protéine-canal sensible aux variations du potentiel de membrane. En revanche, elle contient des récepteurs-canaux ioniques dont l'ouver-

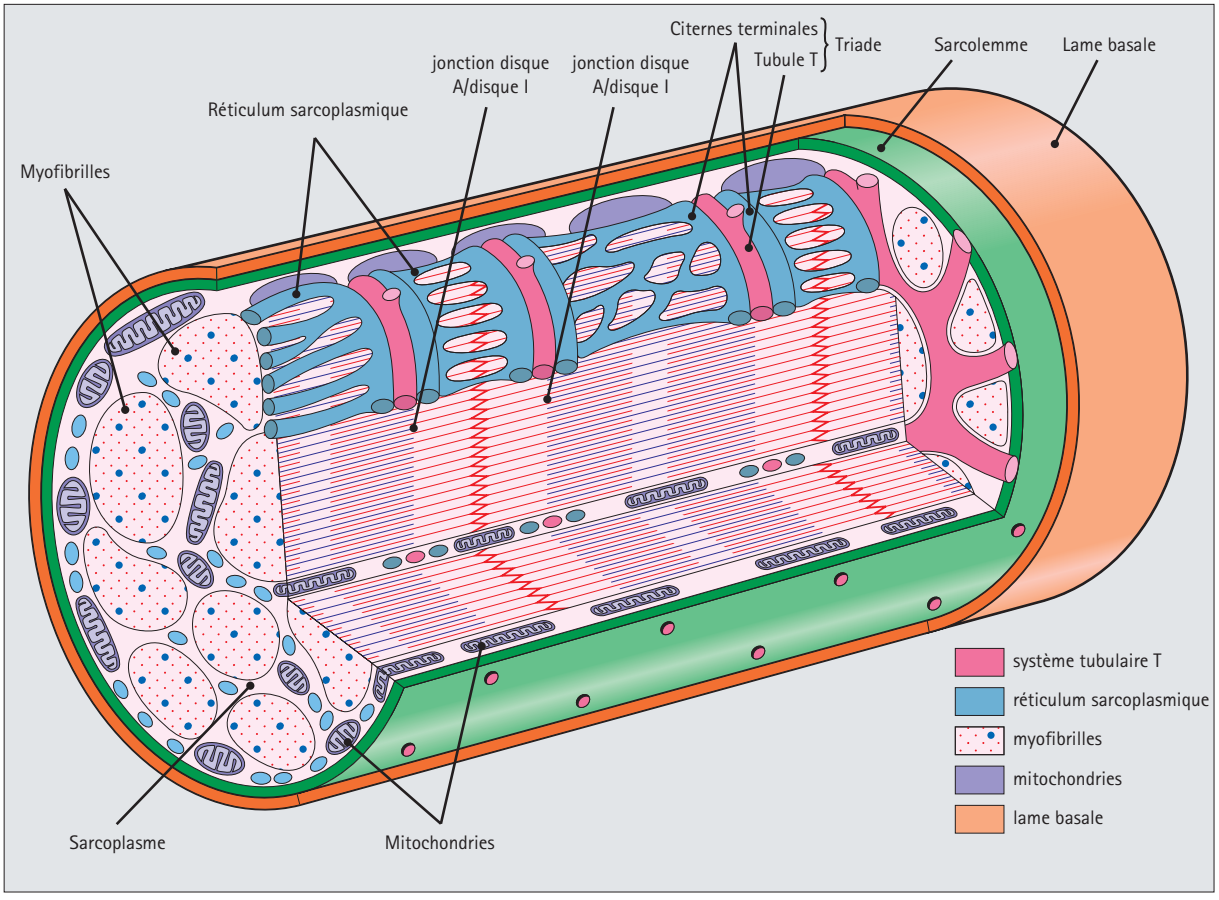


Figure 3.3

Ultrastructure d'une fibre musculaire squelettique.

(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

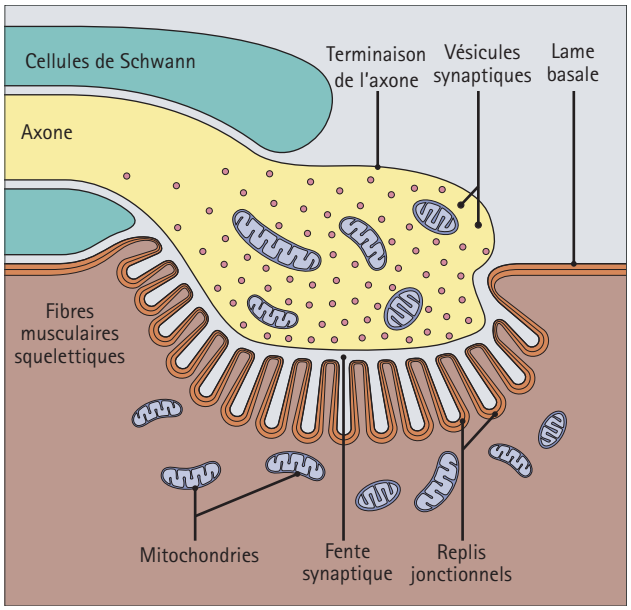


Figure 3.4

La plaque motrice.
La membrane sarcoplasmique située dans la région de la plaque motrice contient des récepteurs pour l'acétylcholine, susceptibles de déclencher une dépolarisation membranaire.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

ture dépend de la fixation d'acétylcholine qui est libérée par les terminaisons nerveuses de l'axone moteur. Elle constitue l'appareil sous-neural, situé en général au milieu de la fibre musculaire, et formé de nombreux replis jonctionnels (ou lamelles) qui représentent un fantastique système d'amplification de la surface de contact nerf-muscle. Le reste de la membrane (99 %) a la propriété d'être électriquement excitable et conductrice, car elle contient des protéines-canaux dont la probabilité d'ouverture est réglée par la différence de potentiel transmembranaire. Elle peut générer un potentiel d'action et le transmettre. Elle présente de nombreuses invaginations perpendiculaires aux filaments internes, les tubules transverses T, qui pénètrent à l'intérieur de la cellule et qui se caractérisent par la présence de nombreux canaux CaL potentiel-dépendants.

À l'intérieur de la fibre musculaire, on trouve un réseau de vésicules anastomosées entre elles qui constituent le réticulum sarcoplasmique, qui est un vaste réservoir de calcium, disposé entre les myofibrilles et parfois appelé tubules longitudinaux, ou tubules L. Ce réticulum occupe un grand volume, environ 10 % du volume de la fibre. La membrane du réticulum n'est pas électriquement excitable. Elle possède de nombreux canaux calciques à ryanodine RyR, qui vont permettre le passage du Ca^{2+} depuis les vésicules jusque dans le cytoplasme au moment de la contraction musculaire, et des pompes à Ca^{2+}/Mg^{2+} ATP-dépendantes qui vont permettre, à l'inverse, le restockage du Ca^{2+} quand la contraction musculaire cesse.

Le réticulum sarcoplasmique forme des sacs dilatés, dénommés citernes terminales, des deux côtés d'un tubule transverse, ce qui constitue une triade, au niveau de laquelle existent des pieds de connexion réalisant une contiguïté entre le système tubulaire et le réticulum. Ces pieds de connexion sont des liaisons entre les canaux Ca^{2+} du sarcolemme et les canaux Ca^{2+} à ryanodine du réticulum.

Enfin, au sein du sarcoplasme, la fibre musculaire contient de nombreuses myofibrilles, parallèles les unes aux autres, qui sont formées essentiellement de protéines contractiles.

Myofibrilles

En microscopie optique

Les myofibrilles ont un diamètre de 1 à 3 µm et présentent une alternance de bandes claires I (isotropes) et de bandes foncées A (anisotropes). Dans une même fibre musculaire, toutes les bandes A et I sont situées au même niveau, d'où l'aspect strié du muscle squelettique (figure 3.5).

Chaque bande foncée A présente une zone plus claire dénommée zone H, qui est elle-même divisée par une ligne sombre en son milieu, la ligne M. Chaque bande I est elle aussi coupée transversalement par une ligne étroite et sombre, la strie Z. La portion de myofibrille comprise entre deux stries Z successives définit le sarcomère, qui est long de 2,5 µm à l'équilibre, au repos. C'est l'unité de contraction élémentaire, qui contient des filaments de différentes tailles.

On peut remarquer que les myofibrilles périphériques sont connectées au sarcolemme le long des stries Z par des interactions avec des complexes protéiques situés sous le sarcolemme et dénommés costamères. On trouve en particulier à ce niveau une protéine particulière, la dystrophine, composée de 3 685 acides aminés, qui établit un lien entre les filaments d'actine des myofibrilles et la laminine de la lame basale, ce qui permet un ancrage avec le collagène extracellulaire. Ces structures sont importantes pour transmettre les forces contractiles générées dans les sarcomères et synchroniser la contraction des myofibrilles et celle du muscle. L'absence de cette protéine ou la présence d'anomalies dans sa structure sont à l'origine de différents types de myopathies.

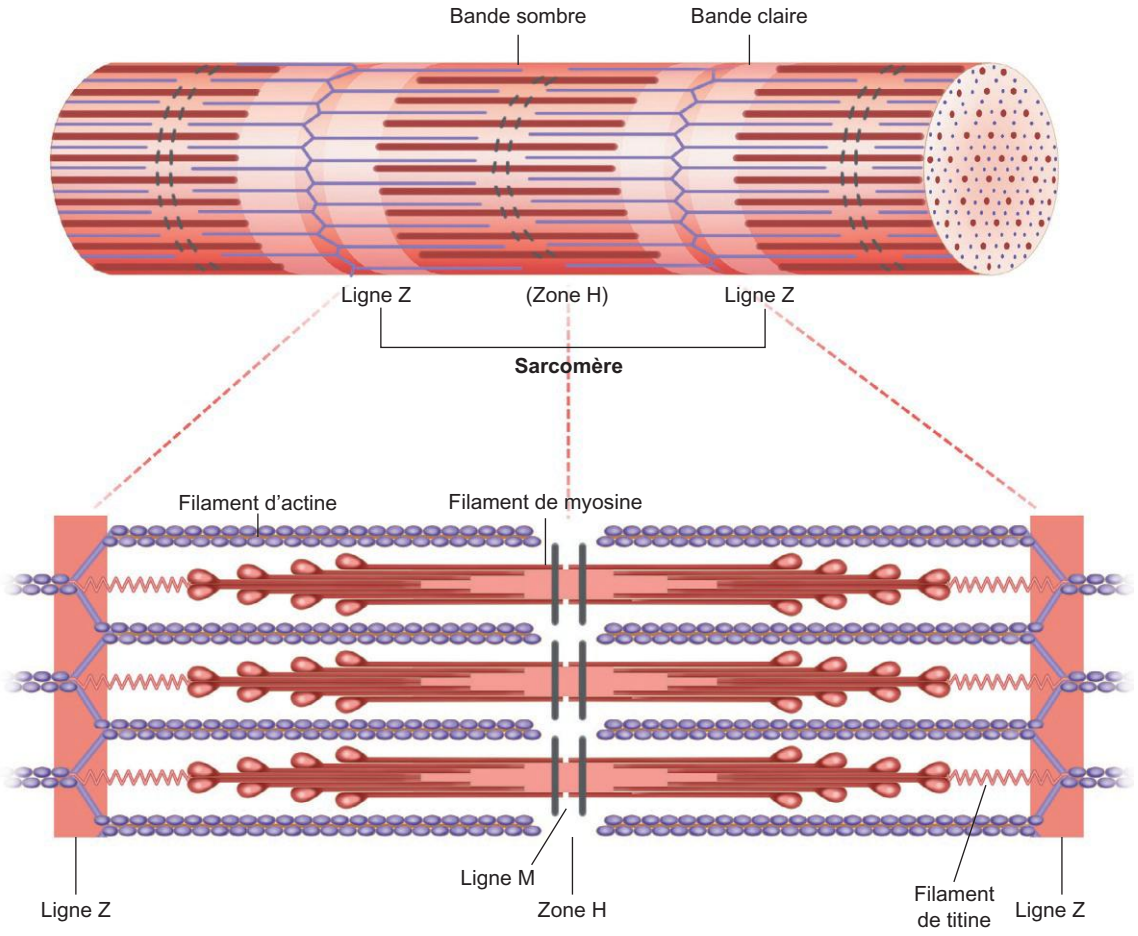


Figure 3.5

Ultrastructure des myofibrilles.
(In : Rousset S. et Perlemuter G. Biologie fondamentale et génétique. UE 2.1, UE 2.2. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2010.)

En microscopie électronique

On distingue trois types différents de filaments dans les myofibrilles, avec des filaments épais, des filaments fins et des filaments élastiques :

- les *filaments épais*, qui ont un diamètre de 16 nm, se composent de nombreuses molécules de myosine à haut poids moléculaire (450–460 kDa) assemblées à la manière d'une torsade (figure 3.6). L'ensemble du filament épais correspond à l'image d'un club de golf, avec une tête et une

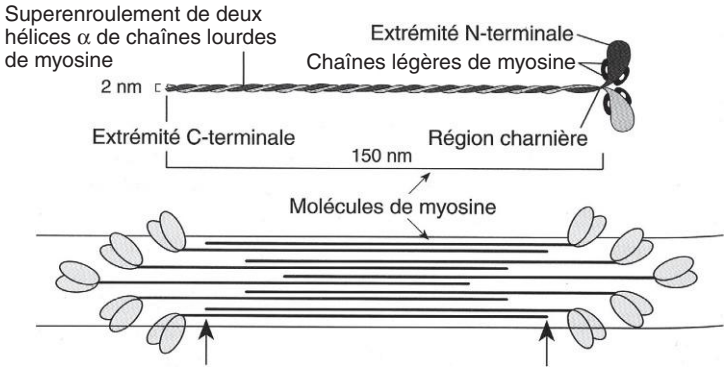


Figure 3.6

Organisation ultrastructurale des filaments épais de myosine.
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

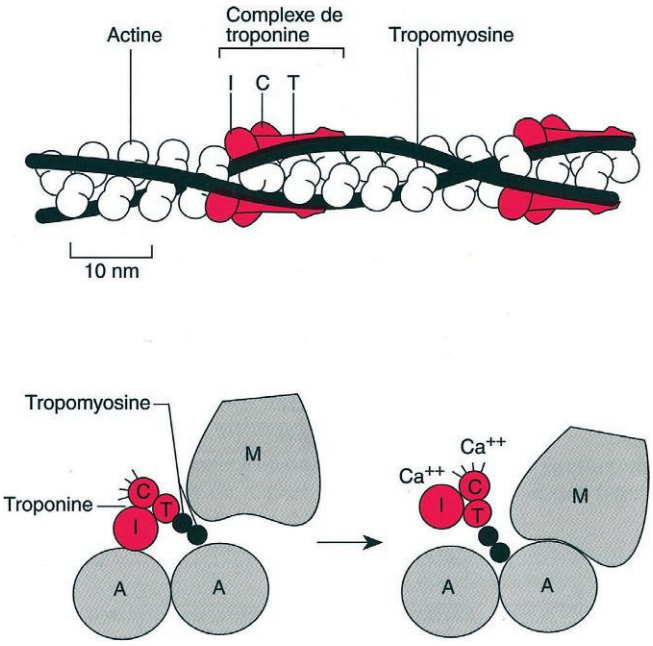


Figure 3.7

Organisation ultrastructurale des filaments fins d'actine. Importance des différentes isoformes de troponine.
La troponine T est liée à la tropomyosine ; la troponine I est liée à l'actine, ce qui maintient le complexe troponine T-tropomyosine intercalé entre la myosine (M) et l'actine (A) et inhibe l'interaction entre actine et myosine ; la troponine C est capable de lier le Ca^{2+}. La fixation de Ca^{2+} sur la troponine C induit la rupture de la liaison entre troponine I et actine, ce qui provoque le déplacement d'ensemble du complexe troponines I/T-tropomyosine et rend possible le contact entre actine et myosine.
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

queue. Chaque molécule de myosine est composée de deux chaînes lourdes entrelacées et de deux chaînes légères. Les chaînes légères se combinent aux parties N-terminales des chaînes lourdes pour former les têtes globulaires qui contiennent un site de liaison de l'actine et un site catalytique d'hydrolyse de l'ATP. Les queues de myosine sont disposées en parallèle et regroupées en deux faisceaux d'orientation opposée attachés à la ligne M au milieu de la bande A. Les têtes font saillie en spirale autour des faisceaux. Elles sont tournées vers les filaments fins et pourront constituer des ponts d'union avec ces derniers au moment de la contraction ;

- les *filaments fins*, qui ont un diamètre de 8 nm, sont attachés par une de leurs extrémités à la strie Z. Ils sont constitués de deux filaments en double hélice, faits de 40 à 60 molécules de tropomyosine (figure 3.7). Ils portent, comme le fil d'un collier, côte à côte, des grains ovoïdes d'actine accolés les uns aux autres (300 à 400). L'actine est une protéine globulaire de 47 kDa. Les grains d'actine présentent un site de liaison pour la myosine, qui est masqué au repos et, de place en place (environ toutes les huit actines), des globules de troponine, dont on distingue trois isoformes différentes C, I, et T — l'isoforme C lie le Ca^{2+}, l'isoforme I inhibe l'activité ATPasique de la myosine et l'isoforme T permet la fixation sur la tropomyosine. Ces molécules de troponine ont une importance considérable dans la régulation des processus de contraction musculaire ;
- les *filaments élastiques* sont constitués de protéines qui assurent l'ancrage des filaments épais aux stries Z et stabilisent ainsi leur position. En particulier, on trouve la connectine ou titine, ainsi appelée à cause de son énorme poids moléculaire puisqu'elle est composée de 25 000 acides aminés, la nébuline et d'autres protéines élastiques.

On constate donc que les bandes I ne contiennent que des filaments fins, les bandes A contiennent à la fois des filaments fins et des filaments épais et les zones H ne contiennent que des filaments épais.

Contraction musculaire

La contraction musculaire évoque un raccourcissement des sarcomères, qui résulte de la formation d'un potentiel d'action musculaire généré par l'influx nerveux transmis par le motoneurone. En réalité, elle crée une force qui permet d'assurer un mouvement ou de résister à une charge. La figure 3.8 illustre l'ensemble du processus de couplage entre l'excitation de la fibre musculaire et sa contraction.

Formation des potentiels de plaque motrice

C'est la transmission de l'influx nerveux à la fibre musculaire au niveau de la jonction neuromusculaire. L'axone des motoneurones se termine près des fibres musculaires squelettiques, en se ramifiant en plusieurs terminaisons axonales bulbeuses, qui contiennent des vésicules synaptiques dans lesquelles on trouve des milliers de molécules d'acétylcholine.

L'arrivée d'un influx nerveux ou potentiel d'action à la terminaison axonale déclenche un courant entrant de Ca^{2+} qui provoque l'exocytose des vésicules synaptiques. Elles fusionnent avec la membrane plasmique et libèrent par quantum l'acétylcholine qui se propage dans la fente synaptique et se fixe sur les récepteurs à l'acétylcholine présents sur les nombreux canaux ioniques situés dans la membrane de la plaque motrice (1). Cette liaison ouvre les récepteurs-canaux à l'acétylcholine, ce qui entraîne

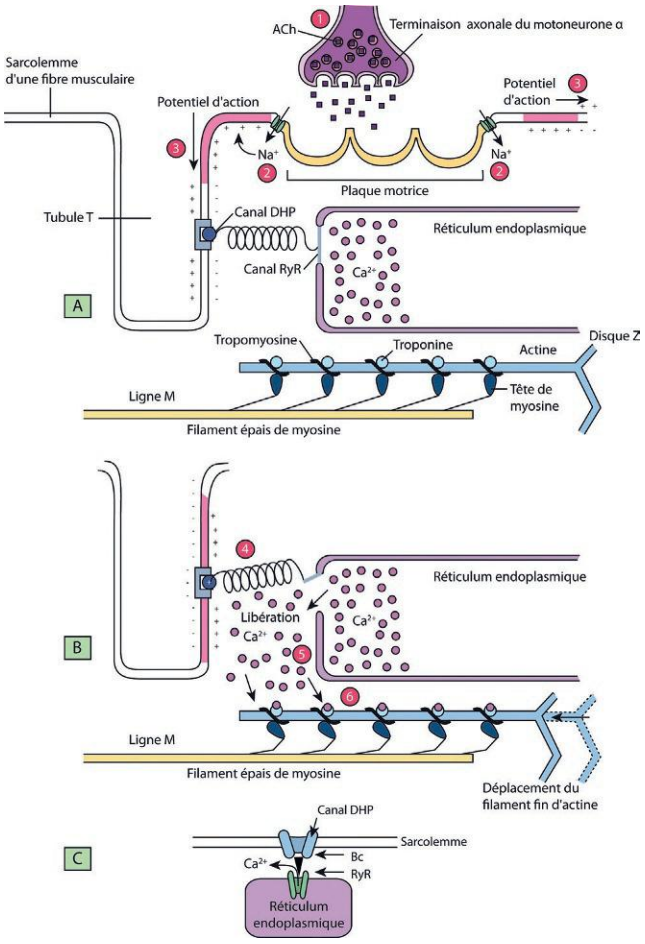


Figure 3.8

Couplage excitation-contraction.
A. Génération du potentiel d'action musculaire (PAM). **B.** Couplage entre le PAM et le relargage du Ca^{2+} du réticulum sarcoplasmique dans le sarcoplasme grâce aux canaux DHP ; fixation du Ca^{2+} sur la troponine, pivotage de la tête de myosine et déplacement du filament d'actine : contraction des sarcomères. **C.** Vue agrandie de l'interaction entre les canaux DHP (canaux Ca^{2+} de type L sensibles à la dihydropyridine) du sarcolemme activés par l'arrivée du PAM et les canaux RyR du réticulum sarcoplasmique *via* la boucle cytoplasmique Bc des canaux DHP.

surtout une entrée de Na^+ et crée un *potentiel de plaque motrice*, ou PPM (2), qui a toutes les caractéristiques d'un potentiel postsynaptique excitateur : réponse locale dans l'appareil sous-neural, ne se déplaçant pas dans tout le sarcolemme et proportionnelle à la quantité d'acétylcholine libérée. Ces PPM sont capables de dépolariser la membrane adjacente à la plaque motrice. On appelle courants de plaque miniatures, les courants enregistrés au niveau de la jonction neuromusculaire en l'absence de toute stimulation du motoneurone. Ils correspondent à la libération spontanée de quantum d'acétylcholine par la terminaison présynaptique.

Potentiel d'action musculaire

La membrane située juste à côté de la plaque motrice, est de nature différente par l'existence des canaux potentiel-dépendants. Elle est sensible à la variation locale du potentiel de membrane. Et lorsque ce dernier atteint une valeur critique qui est le seuil, il se crée un *potentiel d'action musculaire*, ou PAM, qui va se propager tout le long du sarcolemme et va déclencher la contraction musculaire. La jonction neuromusculaire étant généralement située au milieu de la fibre, le PAM va se propager jusqu'aux deux extrémités de la fibre et permettre la contraction simultanée de l'ensemble de la fibre musculaire (3).

La progression du potentiel d'action musculaire est liée à la modification autopropagée de la perméabilité au Na^+ qui entraîne la dépolarisation de la membrane suivie d'une repolarisation, liée à la sortie de K^+ et aussi à l'entrée de Cl^- dans les cellules musculaires.

Lorsque la dépolarisation arrive dans le système tubulaire T, elle active les récepteurs DHP (canaux Ca^{2+} de type L sensibles à la dihydropyridine) (4), qui agissent comme détecteur de potentiel. Ils assurent la transmission de l'information à partir du système tubulaire jusqu'au réticulum sarcoplasmique par leur boucle cytoplasmique Bc qui interagit avec les canaux à ryanodine (RyR) du réticulum sarcoplasmique. Donc, à la suite de la dépolarisation du tubule T, les pieds de connexion avec les citernes du réticulum sarcoplasmique subissent un changement de forme qui dégage l'ouverture des canaux calciques à ryanodine. Et c'est l'ouverture de ces canaux qui permet le relargage du Ca^{2+} contenu dans le réticulum sarcoplasmique dans le sarcoplasme de la fibre musculaire (5).

Sitôt libéré, le Ca^{2+} se lie localement à la troponine, ce qui change la conformation des filaments fins de tropomyosine et va permettre la contraction des sarcomères (6). Ensuite, le Ca^{2+} est capté par les très nombreuses pompes ATPasiques à Ca^{2+} de la membrane du réticulum, puis séquestré à l'intérieur par la calséquestrine. Si le transport du Ca^{2+} dans le réticulum est inhibé, alors la relaxation n'a pas lieu et on observe une contraction soutenue, appelée contracture.

Ce sont donc les variations de la concentration du Ca^{2+} dans le sarcoplasme qui déclenchent la contraction. Il faut bien remarquer qu'il n'existe aucun échange calcique avec le milieu extérieur, expliquant le caractère quasi-instantané des phénomènes de contraction et de relâchement.

Raccourcissement du sarcomère

La contraction n'est possible que si l'activité ATPasique des têtes de myosine peut se manifester, et si la formation des ponts d'union entre l'actine et la myosine peut se réaliser.

Au repos, les sites de liaison pour la myosine des grains d'actine sont masqués par les filaments de tropomyosine. Pour que la liaison entre l'actine et la myosine se réalise, il faut démasquer ces sites par une modification de conformation de la tropomyosine induite par une interaction du Ca^{2+} sur la troponine C qui est située sur le filament fin de tropomyosine. Donc la fixation du Ca^{2+} sur la troponine C libère les sites de fixation spécifiques de la myosine présents sur la molécule d'actine. Dans le même temps, la fixation du Ca^{2+} sur la troponine C permet la levée de l'inhibition exercée par la troponine I sur l'activité ATPasique de la tête de myosine. La tête de myosine va ainsi pouvoir « s'énergiser », en hydrolysant la molécule d'ATP qu'elle avait fixée. Grâce à l'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP en ADP et Pi, la tête de myosine va pivoter et faire un angle de 90° avec le filament de méromyosine. Il y a alors formation de pont de liaison entre le filament fin d'actine et la tête de myosine ainsi énergisée. Ensuite, le départ de la molécule d'ADP de la tête de myosine permet à la tête de myosine de pivoter et de former un angle de 45° (forme de faible énergie), ce qui fait glisser le filament fin d'actine vers la ligne M en étant tiré par la tête de myosine. Le basculement de la tête de myosine et le départ de l'ADP permet la fixation d'une nouvelle molécule d'ATP sur la tête de myosine, ce qui rend plus lâche la liaison actine-myosine et entraîne le détachement de l'actine. Le pont de liaison est rompu. La mise sous tension de la tête de myosine est de nouveau possible à la suite de l'hydrolyse de cette molécule d'ATP en ADP et Pi. La tête de myosine reprend sa forme riche en énergie qu'elle avait au départ et elle est prête à former un pont de liaison avec une nouvelle molécule d'actine (figure 3.9).

C'est donc la formation des ponts de liaison entre les têtes de myosine et les filaments d'actine qui entraîne un glissement des filaments fins le long des filaments épais, ce qui va raccourcir le sarcomère sans faire varier la longueur des filaments (figure 3.10). La bande A sombre conserve la même longueur ; en revanche, la bande I et la zone H ont une longueur qui diminue proportionnellement à la force de contraction, ce sont les lignes Z qui se rapprochent. Ce phénomène se déroule simultanément en de nombreux sites, décalés les uns par rapport aux autres, créant une force de traction proportionnelle au nombre de ponts d'union générés, qui est obligatoirement limitée par la disposition en sens opposé des deux faisceaux attachés à la même ligne Z.

En réalité, on distingue deux types de contractions musculaires en fonction de la force créée :

- quand la force créée n'entraîne pas de modification de la longueur totale du muscle, on parle de *contraction isométrique*. La tension exercée augmente, la liaison entre les molécules d'actine et de myosine étant plus nombreuses, mais elle ne dépasse pas la force des fibres élastiques. La contraction isométrique crée une force sans mouvement ;
- si la force créée est plus importante que les forces élastiques, alors la longueur de la fibre musculaire diminue et on a une *contraction isotonique*, qui entraîne un mouvement (figure 3.11).

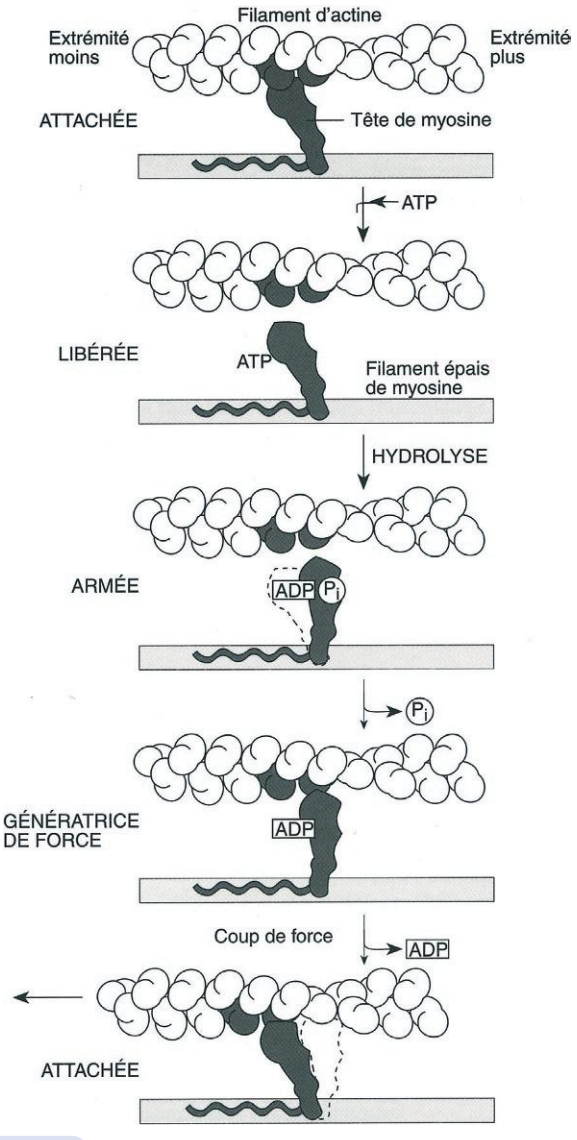


Figure 3.9

Modifications qui permettent à une molécule de myosine de déplacer un filament d'actine.

(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

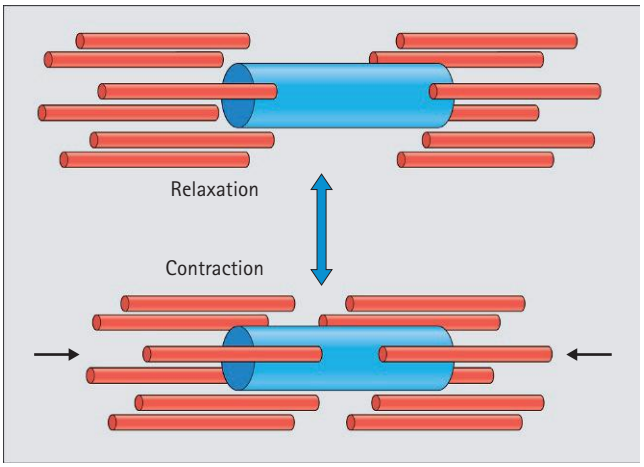


Figure 3.10

Modification de la longueur du sarcomère pendant la contraction musculaire.

(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

Propriétés des muscles squelettiques

Les deux types de fibres musculaires

Les muscles squelettiques contiennent deux types différents de fibres musculaires, dites fibres de type I et fibres de type II (figure 3.12). Toutefois, chaque motoneurone n'innerve qu'un seul type de fibres musculaires et on parle d'unités motrices de type I et d'unités motrices de type II, qui diffèrent par leurs propriétés structurales et fonctionnelles (tableau 3.1).

Les *unités motrices de type I* sont constituées de fibres oxydatives à contraction lente. Elles se contractent lentement car elles ont une ATPase lente, une activité ATPasique faible, qui consomme peu d'ATP. Elles résistent bien à la fatigue et ont une forte endurance. Elles peuvent se contracter longtemps sans fatigue, car elles reconstituent facilement l'ATP consommé. Elles fonctionnent en aérobiose et elles dépendent donc de l'apport en O_2 et des mécanismes aéro-

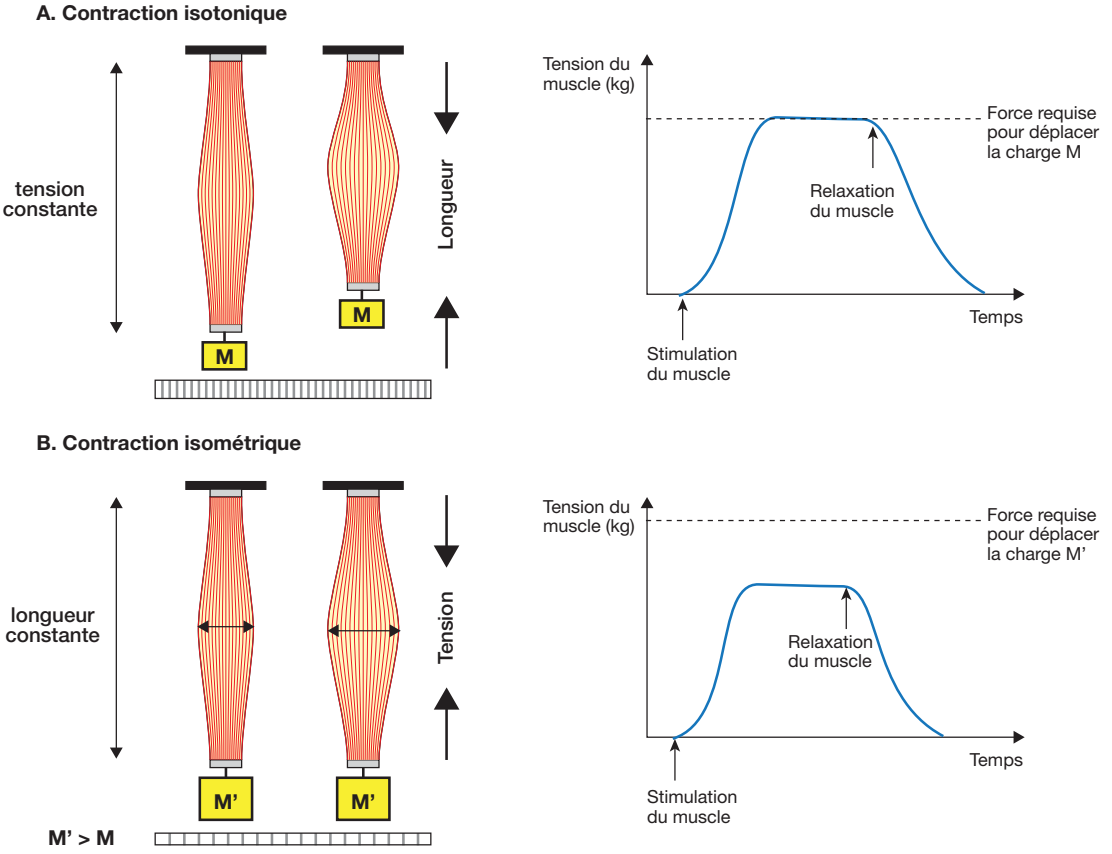


Figure 3.11

Contraction isotonique ou isométrique.

A. Contraction isotonique : la contraction musculaire génère une force suffisante pour déplacer la charge M. Le muscle se raccourcit ; la tension développée reste constante. **B.** Contraction isométrique : la contraction musculaire ne génère pas une force suffisante pour déplacer la charge M'. Le muscle ne se raccourcit pas ; sa tension augmente.

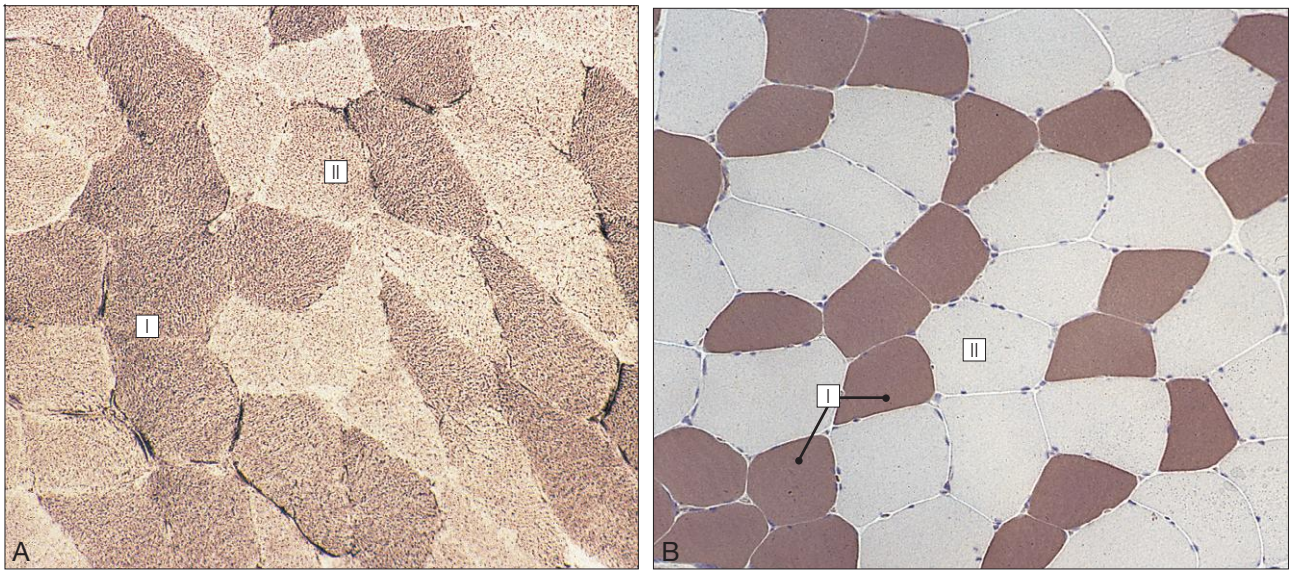


Figure 3.12

Les deux grands types de fibres musculaires.
A. Coupe transversale de muscle congelé, colorée selon une méthode histoenzymologique mettant en évidence l'activité NADH transférase, indicateur de l'activité oxydative. On distingue deux sous-types de fibres : les fibres de type I ont une activité oxydative importante (colorées en sombre), tandis que les fibres de type II ont une activité oxydative moindre (pâles). **B.** Coupe de muscle colorée pour mettre en évidence l'activité de l'ATPase myofibrillaire à pH 4,2. Cette technique démontre également l'existence des deux types de fibres : les fibres de type I sont colorées en sombre car elles ont un niveau élevé d'activité ATPase, tandis que les fibres de type II ont un niveau d'activité faible et sont moins colorées. Remarquer la répartition en damier des deux types de fibres.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

bies pour régénérer l'ATP. Elles sont minces (adaptées à la diffusion de O_2) et développent peu de puissance (forces faibles). Elles possèdent de nombreux capillaires et un environnement riche en oxygène. Elles ont beaucoup de mitochondries et de myoglobine et une forte activité enzymatique oxydative. Ces petites unités motrices fonctionnent lentement et ont des motoneurones de petit diamètre. Elles sont recrutées pour des niveaux d'excitation synaptique faible et ont une activité tonique quasi permanente. Elles sont surtout impliquées dans la *motricité statique posturale*.

Les *unités motrices de type II* sont constituées de fibres glycolytiques à contraction rapide. Elles se contractent rapidement car elles ont une ATPase rapide, une activité ATPasique forte, qui consomme beaucoup d'ATP. Elles se fatiguent vite car les réserves de glycogène s'épuisent en peu de temps et elles accumulent vite de l'acide lactique. Elles sont fatigables. Elles n'utilisent pas l'O_2 et les mécanismes aérobies pour régénérer l'ATP, mais les réserves de glycogène. Elles fonctionnent donc en anaérobie. Elles ont un grand diamètre et développent beaucoup de puissance (forces fortes). Elles possèdent peu de mitochondries, de myoglobine et un réseau capillaire peu dense (blanches). Ces unités motrices ont des motoneurones de grand diamètre. Elles ne sont recrutées que lorsque la volée excitatrice est importante et ces unités ont alors une activité phasique, générant des mouvements rapides de grande amplitude, vigoureux, mais de courte durée. Elles sont impliquées dans la *motricité cinétique*.

Ainsi, la richesse d'un muscle en fibres de type I à contraction lente témoigne de l'importance de sa fonction posturale, tandis que la richesse en fibres de type II à contraction rapide témoigne de sa fonction dynamique.

Tableau 3.1. Caractéristiques des deux principaux types de fibres musculaires

	Fibres de type I	Fibres de type II
Rapidité de contraction	Lente	Rapide
Fonction	Posturale	Phasique
Glycolyse	Aérobie	Anaérobie
Capillaires sanguins	+++	+
Myoglobine	+++ (« rouges »)	+ (« blanches »)
Mitochondries	+++	+
Gouttelettes lipidiques	+++	+
Glycogène	+	+++
ATPase à pH 9,4	+	+++

Propriétés métaboliques énergétiques

La capacité de contraction des fibres musculaires dépend de l'énergie fournie par l'ATP. Elle dépend donc des sources d'ATP. On distingue des sources immédiates d'ATP directement mobilisable, et des sources différées qui permettent de régénérer l'ATP.

Sources immédiates d'ATP

Elles correspondent à l'ATP stocké dans les réserves musculaires et à l'ATP fourni à partir de la phosphocréatine.

Réserves musculaires en ATP

La teneur en ATP d'un muscle au repos est d'environ 6 mmol/kg et à l'épuisement de 4 mmol/kg. Les réserves utilisables sont donc de 2 mmol/kg, ce qui correspond à une autonomie très faible, environ 3 à 6 secondes de course à pied. Ces réserves sont donc très modestes, même si l'on considère que l'ATP peut être régénérée à partir de l'ADP sous l'action d'une myokinase, ce qui augmente les réserves de 50 %.

Utilisation de la phosphocréatine

L'hydrolyse d'une molécule de phosphocréatine (ou créatine phosphate, PCr) génère une molécule d'ATP selon la réaction : PCr + ADP → ATP + Cr, sous l'action d'une créatine kinase CK présente dans les mitochondries et les myofibrilles. Les réserves musculaires en PCr sont limitées, puisque la concentration de PCr d'un muscle est de 22 mmol/kg au repos et de 6 mmol/kg à l'épuisement. Les réserves utilisables sont donc de 16 mmol/kg, soit le tiers de l'énergie dépensée pour courir un 60 mètres en 7 à 10 secondes.

La réaction est déclenchée par la diminution du rapport des concentrations intracellulaires ATP/ADP.

Sources différées d'ATP

Elles proviennent essentiellement du glucose contenu dans le glycogène musculaire et sont très différentes selon que la fibre fonctionne en anaérobiose ou en aérobiose.

Glycolyse anaérobie

C'est la transformation des unités de glucose en lactate. Une molécule de glucose donne deux pyruvates, puis deux lactates et produit deux molécules d'ATP. Cette transformation est déclenchée par une augmentation de la concentration cytoplasmique en Ca^{2+} et/ou par une diminution du rapport des concentrations intracellulaires en ATP/ADP. Le débit maximum de cette synthèse d'ATP dépend surtout de l'activité de la phosphofructokinase, qui est l'enzyme limitante de la glycolyse. Il peut augmenter avec l'entraînement physique.

Cette fourniture d'énergie est rapide, mais limitée dans le temps, couvrant environ 300 mètres de course à pied, c'est-à-dire 30 à 40 secondes. En effet, la production de lactate va diminuer le pH cellulaire et les processus de contraction musculaire ne peuvent plus se produire quand le pH descend en dessous de 6,4.

Les muscles qui font appel à la glycolyse anaérobie ont un réseau capillaire peu dense et une faible teneur en myoglobine. Ils assurent une activité brève. Ce sont les *muscles blancs* qui ont une proportion élevée de fibres de type II.

Métabolisme aérobie

C'est la synthèse d'ATP, dans la mitochondrie, essentiellement par le cycle de l'acide citrique. Ces processus requièrent de l'oxygène et sont eux aussi activés par une augmentation de la concentration du Ca^{2+} et/ou une diminution du rapport des concentrations intracellulaires ATP/ADP.

L'oxydation mitochondriale du pyruvate fournit beaucoup plus d'ATP que la glycolyse anaérobie. Ainsi, une molécule de glucose produit trente-deux unités d'ATP. L'oxydation des acides gras fournit beaucoup plus d'ATP, mais c'est un processus beaucoup trop lent, qui ne peut pas fournir l'énergie nécessaire aux exercices musculaires intenses.

Les muscles qui font appel au métabolisme aérobie ont un réseau capillaire très dense et une forte teneur en myoglobine. Ils assurent une activité soutenue, pendant des heures. Ce sont les *muscles rouges* qui ont une proportion élevée de fibres de type I.

Propriétés fonctionnelles : les réponses contractiles

Secousses ou contractions musculaires

Ces contractions traduisent la réponse des muscles squelettiques aux stimulations électriques qui leur sont transmises par les motoneurones α. Elles peuvent être enregistrées à l'aide d'un myographe sous forme d'un tracé qui est un myogramme (figure 3.13).

Réponse du muscle à une stimulation unique supraliminaire

La réponse du muscle à une stimulation unique supraliminaire, c'est-à-dire à un potentiel d'action transmis par le motoneurone α, correspond à une seule contraction des

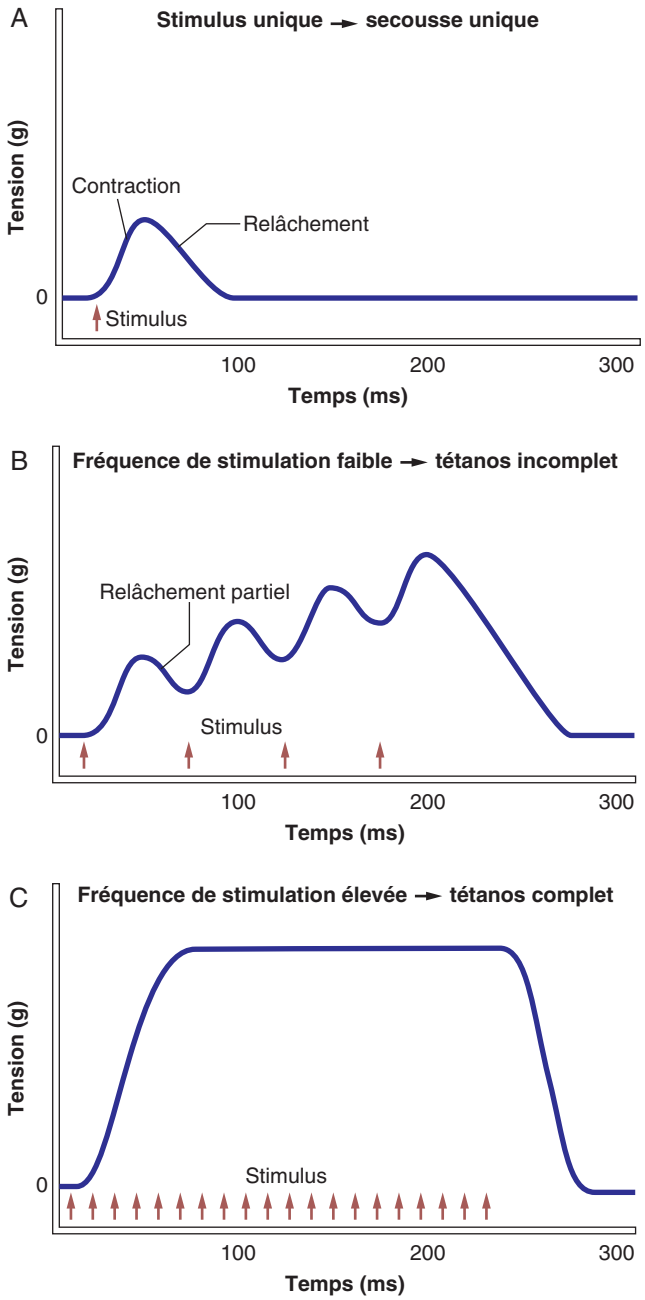


Figure 3.13

Réponse du muscle à différentes stimulations.
A. Un seul stimulus est appliqué : le muscle se contracte puis se détend. **B.** Si un autre stimulus est appliqué avant que le muscle n'ait le temps de se relâcher complètement, la tension augmente. Il s'agit de la sommation temporelle des contractions : elle produit le « tétanos incomplet ». C. Quand la fréquence de stimulation est plus élevée, il ne se produit pas de relâchement entre les stimulus, ce qui engendre le « tétanos complet ».

fibres constitutives de l'unité motrice, selon la loi du « tout ou rien ». Le phénomène de la secousse musculaire est seulement beaucoup plus lent que le phénomène électrique qui le génère.

Le myogramme comprend trois périodes. La première période est la période de latence qui dure de 1 à 10 ms selon le muscle, et qui existe toujours, même si la fibre musculaire est directement stimulée. Ce temps correspond à la propagation du PAM dans le sarcolemme. La deuxième période est la période de contraction pendant laquelle le sarcomère se raccourcit. Cette période diminue si la température augmente. C'est tout l'intérêt de l'échauffement musculaire chez les sportifs qui permet d'augmenter la température des muscles avant de faire l'effort musculaire. Enfin, la troisième période est la période de relaxation, ou relâchement, qui est entièrement passive et dure un peu plus longtemps que la période de contraction.

Après des stimulations répétées, une certaine fatigue musculaire s'installe. Elle se traduit par une augmentation du temps de latence, une diminution de l'amplitude de la réponse, c'est-à-dire de la force contractile, et une augmentation de la durée de relâchement, la décontraction n'étant jamais complète. La fatigue est liée à la capacité insuffisante de reconstituer les réserves énergétiques, en l'occurrence l'ATP par rapport aux besoins. Elle se traduit par une incapacité à développer la force programmée.

Il existe une période réfractaire d'environ 5 ms dans le muscle squelettique. Si on stimule le muscle de manière répétitive au-delà d'une certaine fréquence, il n'y a aucun effet musculaire car les stimulations se produisent pendant les périodes réfractaires.

Réponse du muscle à une deuxième stimulation supraliminaire

Si la seconde stimulation se produit après la période réfractaire et avant la fin de la période de relâchement, on obtient une deuxième contraction plus forte que la première, constituant une marche de l'escalier de Bowditch. Cette marche de l'escalier correspond à une sommation temporelle.

Réponse du muscle à des stimulations répétées

Lorsque les stimulations sont répétées à fréquence élevée, on va obtenir un tétanos imparfait ou parfait selon le moment où ont lieu les stimulations. Si les stimulations ont lieu pendant les périodes de relaxation, de relâchement, on observe un *tétanos imparfait*. Si les stimulations ont lieu pendant les périodes de contraction, donc à une fréquence plus élevée, on observe un *tétanos parfait*. Les secousses sont fusionnées, la contraction est en plateau. Il n'existe plus d'aspect hachuré. La fréquence de fusionnement est variable d'un muscle à l'autre en fonction du pourcentage de fibres de type I ou II.

On observe qu'avec des stimulations rapprochées, on augmente progressivement la tension obtenue jusqu'à un niveau maximum et cette augmentation est en rapport direct avec l'augmentation de la concentration du Ca^{2+} cytoplasmique. La tension maximum est atteinte d'autant plus rapidement que la fréquence de stimulation est plus élevée.

Dans les conditions physiologiques, la secousse simple ne se manifeste que pendant l'activité tonique. Les systèmes élastiques du muscle amortissent les secousses et maintiennent une tension faible et constante. Pendant les autres activités, les fréquences de stimulation entraînent des contractions partiellement fusionnées. En effet, la fréquence maximale d'émission des influx par le motoneurone est inférieure à la fréquence de fusion des fibres musculaires. Le caractère stable est lié à l'intervention des systèmes élastiques.

Force de contraction musculaire

Elle dépend de quatre facteurs : le nombre de fibres musculaires en cours de contraction, la taille relative des fibres, le degré d'étirement du muscle et la fréquence des stimulations qu'il reçoit.

Nombre de fibres musculaires en cours de contraction

La force de contraction dépend du nombre d'unités motrices qui se contractent simultanément (sommation spatiale). Quand un muscle reçoit des impulsions électriques de voltage croissant, il répond en mobilisant un nombre de plus en plus grand de fibres musculaires (figure 3.14). Il existe un seuil au-dessous duquel les stimulus ne produisent pas de contraction du muscle, le stimulus qui déclenche la première contraction observable étant un stimulus liminaire. Au-delà de ce seuil, plus l'intensité du stimulus augmente, plus vigoureuses sont les contractions, jusqu'à une contraction maximale, qui correspond à la contraction de toutes les unités motrices. Au-delà, l'augmentation de l'intensité du stimulus ne produit pas de contraction plus forte.

Taille des fibres musculaires stimulées

En réalité, le processus décrit précédemment correspond au phénomène de recrutement, qui dépend avant tout de la taille des fibres musculaires. En effet, les unités motrices qui ont les fibres musculaires les plus petites sont commandées par des neurones moteurs de petite taille, très sensibles, qui sont activés en premier. Elles produisent une force assez faible, alors que les unités motrices les plus grosses, qui ont des fibres musculaires de gros diamètre, produisent une force musculaire beaucoup plus grande. Elles dépendent des gros motoneurones, moins sensibles, qui ne sont activés que lorsqu'une contraction forte est nécessaire. Ce phénomène permet d'adapter l'intensité de la tension musculaire aux mouvements à effectuer.

L'exercice physique régulier augmente la force que les muscles peuvent développer en hypertrophiant les cellules musculaires (augmentation de la taille et non du nombre), en particulier les fibres oxydatives à contraction lente (augmentation du nombre de capillaires, augmentation du nombre et de la taille des mitochondries, augmentation de la synthèse de la myoglobine).

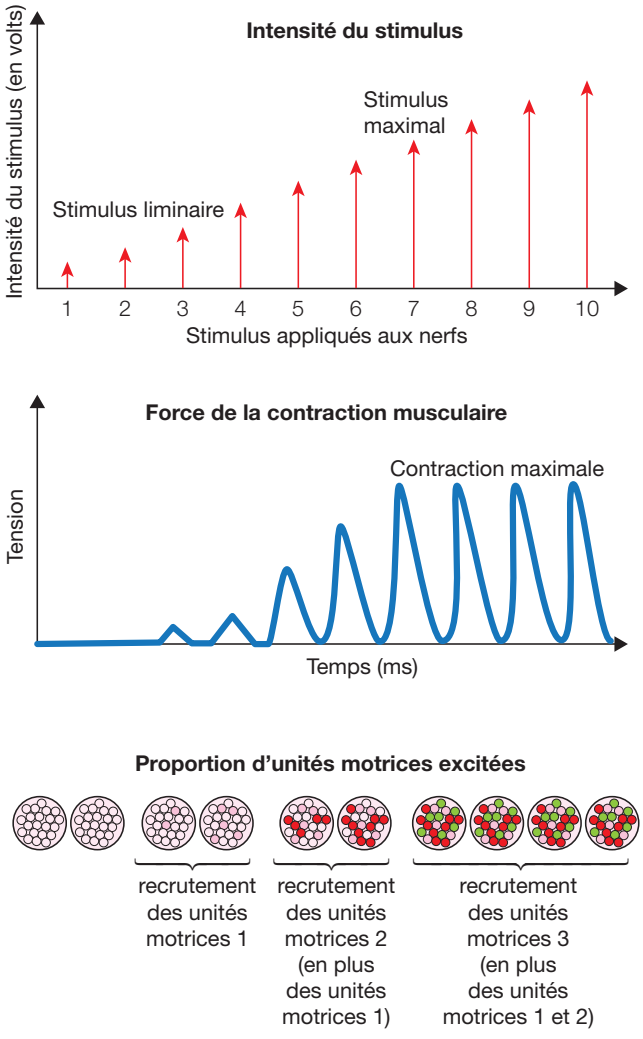


Figure 3.14

Force de contraction musculaire.
Influence du nombre et du type d'unités motrices recrutées sur la force musculaire développée.

Degré d'étirement du muscle

La stimulation d'un muscle génère une tension qui est fonction de la longueur à laquelle il se trouve au moment de la stimulation. La tension totale générée correspond à la somme d'une tension active et d'une tension passive (figure 3.15).

La *tension active* maximum générée par un muscle est fonction du nombre de ponts d'union qui peuvent se créer entre les filaments d'actine et de myosine au niveau des sarcomères. C'est lorsque le muscle est au repos (soit 2,5 µm pour le sarcomère) que peut se créer le maximum de ponts d'union. Lorsque les fibres musculaires sont étirées au point que les filaments ne se chevauchent plus (au-delà de 180 % de la longueur au repos), les têtes de myosine ne peuvent pas se lier aux filaments d'actine et exercer une tension. De même, si les sarcomères sont tellement comprimés que les lignes Z s'appuient sur les filaments épais (en deçà de 75 % de la longueur de repos), alors les filaments fins se touchent et se gênent, limitant la force que le muscle peut développer. La tension active dépend donc du degré d'étirement du muscle au moment où arrive la stimulation.

La *tension passive* correspond à la force générée par les filaments élastiques lorsque le muscle est soumis à un allongement qui le place à une longueur supérieure à la longueur de repos. Cette tension augmente jusqu'à un maximum correspondant au maximum d'allongement que peut supporter le sarcomère sans qu'il y ait de rupture du cytosquelette.

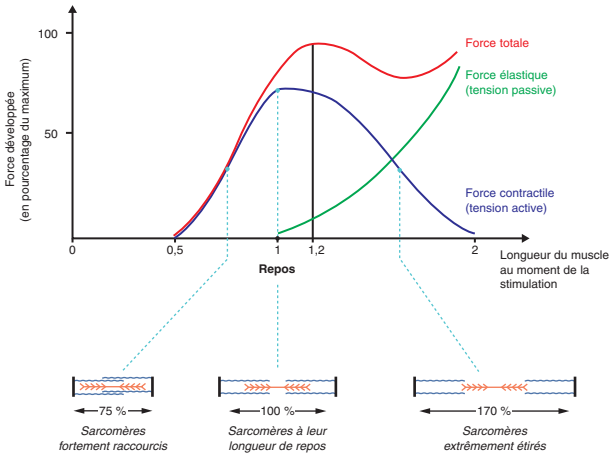


Figure 3.15

Relation tension/longueur dans un muscle.
Il faut tenir compte de de la force passive développée par les éléments élastiques du muscle qui peuvent être étirés avant le début de la contraction.

Finalement la *tension totale* que peut produire le muscle est la somme de ces deux courbes et on peut constater que la force générée est plus importante lorsque le muscle est stimulé lorsqu'il est au-delà de sa longueur au repos. La courbe de la figure 3.15 peut changer en fonction du type de muscle concerné, car la quantité de tissu conjonctif peut varier en fonction des proportions de chacun des types de fibres qu'il contient (fibres de type I ou de type II). Avant un mouvement, l'étirement d'un muscle augmente la tension des systèmes élastiques passifs qu'il contient et l'utilisation de cette énergie élastique permet de réduire notablement le coût énergétique de la contraction musculaire pour obtenir une même force musculaire. L'exemple type du bénéfice de l'étirement musculaire avant la contraction musculaire est réalisé dans le cyclisme.

Fréquence des stimulations nerveuses

La force de contraction musculaire est d'autant plus grande que la fréquence des stimulations est importante.

Vitesse et durée de la contraction musculaire

Ces caractéristiques dépendent du type de fibre musculaire I ou II, respectivement à contraction lente ou rapide, de la charge et du recrutement :

- la rapidité d'un muscle est fonction de la surface relative qu'occupent les différentes fibres dans une section transversale (dans le quadriceps, le pourcentage de fibres lentes varie de 19 % à 95 % selon les individus) ;
- la vitesse et la durée de la contraction musculaire diminuent lorsque la charge augmente. Au-delà d'une limite, il n'y a plus de raccourcissement et on a une contraction isométrique ;
- pour le recrutement, plus il y a d'unités motrices qui se contractent et plus les contractions sont rapides et prolongées.

On peut donc dire que les propriétés des muscles striés squelettiques sont très différentes en fonction de leurs richesses en fibres de type II ou I, ce qui les implique plus dans la motricité posturale ou dans la réalisation des mouvements. Par ailleurs, il ne faut jamais oublier que les muscles permettent d'assurer la thermogenèse par le frisson thermique, même si cela ne fait pas l'objet de ce cours. Les contractions musculaires fournissent en effet jusqu'à 85 % de la température du corps et permettent de lutter contre le froid.

Pathologie

Maladies neuromusculaires

Parmi les maladies musculaires, on distingue les myopathies d'origine génétique et les myopathies acquises.

Les maladies neuromusculaires affectent le fonctionnement du muscle et donc celui de la motricité. Elles correspondent à des atteintes primitives ou secondaires, isolées ou associées des fibres musculaires elles-mêmes ou à des atteintes des constituants de l'unité motrice. La plupart des maladies primitives de l'unité motrice sont d'origine génétique ou auto-immune. Les maladies secondaires peuvent être d'origine infectieuse, endocrinienne, inflammatoire (les myosites), toxique ou médicamenteuse. Parmi les très nombreuses (mais rares) maladies neuromusculaires, on peut citer les myasthénies (par exemple, la myasthénie auto-immune, ou *myasthenia gravis*), les myopathies (par exemple, la dystrophie musculaire de Duchenne) et les amyotrophies (par exemple, la sclérose latérale amyotrophique ou maladie de Charcot). Les maladies neuromusculaires diffèrent par leurs causes, leur survenue (à tout âge), leur sévérité, leur évolution et leur prise en charge thérapeutique.

La sémiologie clinique générale se traduit par l'apparition d'une perte de force musculaire, de difficultés de mouvements des membres, de douleurs musculaires notamment à l'effort, de crampes, de troubles de l'équilibre et également de sensations inhabituelles et anormales (par exemple, les fourmillements). D'autres signes généraux peuvent apparaître pouvant altérer la parole, la déglutition, la respiration voire la vision.

Myasthénie auto-immune (*myasthenia gravis*)

Elle atteint surtout les adultes et touche plus fréquemment la femme entre 20 et 30 ans. Elle résulte d'un blocage des récepteurs de la plaque motrice par des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine. Elle se traduit par une fatigabilité excessive de la musculature striée. La faiblesse musculaire s'accroît à l'effort et au cours de la journée ; elle est améliorée par le repos, le froid ou par les anticholinestérasiques.

D'autres particularités sémiologiques peuvent être présentes comme une atteinte de la musculature oculopalpébrale souvent évocatrice par la présence d'un ptosis d'abord unilatéral, puis bilatéral et asymétrique, accompagné fréquemment d'une diplopie. Des troubles de la phonation (voix nasonnée, inintelligible), de la déglutition (troubles de la mastication et dysphagie) sont présents ainsi qu'une parésie faciale. L'atteinte musculaire prédomine sur les muscles de la ceinture scapulaire. L'atteinte des muscles respiratoires se traduit par une décompensation ventilatoire rapide, parfois inaugurale, mettant en jeu le pronostic vital.

La myasthénie auto-immune est très souvent associée à une hyperplasie thymique ou moins fréquemment à un thymome bénin ou malin. Cette maladie peut aussi être associée à d'autres maladies auto-immunes comme, par exemple, la polyarthrite rhumatoïde, l'anémie de Biermer, le lupus érythémateux disséminé, la maladie de Gougerot-Sjögren, la sarcoïdose ou la rectocolite hémorragique. Une hyperthyroïdie est fréquente, aggravant encore la myasthénie. Enfin, l'association à un cancer ne peut être exclue.

Dystrophie musculaire de Duchenne

Cette maladie génétique provoque une dégénérescence progressive de l'ensemble des muscles de l'organisme. Elle est liée à une anomalie du gène *DMD*, situé au niveau du locus 21.2 du chromosome X codant une protéine impliquée dans le soutien de la fibre musculaire, la dystrophine. La maladie se caractérise par un déficit de cette protéine subsarcolémique qui permet normalement aux muscles de résister à l'effort. La maladie peut toucher tous les muscles, en particulier le muscle cardiaque, ce qui fait la gravité de cette myopathie, comme l'atteinte diaphragmatique responsable d'un arrêt respiratoire, mettant ainsi le pronostic vital en jeu. Seuls les garçons sont atteints (environ 2 500 malades en France) ; les femmes sont transmettrices.

Les éléments sémiologiques sont les suivants : habituellement diagnostiquée après l'âge de 3 ans, les premiers signes qui apparaissent sont consécutifs à la faiblesse musculaire et se traduisent chez l'enfant par des chutes avec des difficultés à se relever (signe de Gowers). Les premiers muscles touchés sont les muscles des jambes et de la ceinture pelvienne entraînant des difficultés pour courir ou monter les escaliers ; les chutes sont fréquentes. Les muscles du dos et des membres supérieurs (omoplate et épaule) sont également atteints (difficultés pour attraper des objets en hauteur et lever les bras). La perte de la marche survient une dizaine d'années plus tard. L'affaiblissement des muscles du dos entraîne une cyphoscoliose (torse rejeté en arrière). À l'adolescence, les muscles respiratoires sont également touchés, l'altération de leur fonction est accentuée par la déformation vertébrale. Le patient a des difficultés pour expectorer ou tousser ; le terrain est propice aux infections respiratoires (bronchites, pneumonies). L'atteinte du cœur est souvent silencieuse, souvent découverte au cours d'examens de contrôle. Il s'agit d'une complication majeure de la maladie conduisant à une insuffisance cardiaque. Les muscles du tube digestif sont également touchés entraînant des troubles du transit intestinal augmentés par l'immobilisation et le manque de verticalisation du patient. Ces troubles sont à type de ballonnements, de douleurs abdominales, de constipation pouvant se compliquer d'une occlusion intestinale.

L'aggravation est progressive avec un handicap moteur obligeant le patient à utiliser un fauteuil roulant ; les complications cardiaques et respiratoires sont les éléments cliniques qui font la gravité de la maladie ; ils sont responsables de la précocité du décès.

Maladie de Charcot, ou sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Elle est caractérisée par une dégénérescence progressive des motoneurones du cortex cérébral. Elle est appelée « maladie de Lou Gehrig » aux États-Unis ; elle ne doit pas être confondue

avec la maladie de Charcot-Marie-Tooth (neuropathie héréditaire sensitivomotrice) d'évolution moins grave.
De cause inconnue, la SLA touche les deux sexes ; son incidence augmente avec l'âge à partir de 40 ans. La maladie correspond à une destruction du faisceau pyramidal et des motoneurones de la corne antérieure de la moelle spinale avec destruction des unités motrices. Il en résulte une paralysie progressive de l'ensemble de la musculature striée. Les membres, le tronc, la tête, le cou et les muscles respiratoires sont ainsi concernés. Ces atteintes correspondent à deux formes cliniques parfois difficilement différenciables : une forme spinale caractérisée par une atteinte distale des membres et une forme bulbaire ou pseudo-bulbaire caractérisée par une atteinte précoce de la déglutition, de la phonation et de la motricité de la langue.
La symptomatologie est l'expression des troubles moteurs centraux (syndrome pyramidal) et des atteintes neurogènes périphériques. À l'examen clinique, on observe une faiblesse motrice ressentie par le malade comme une ankylose, une maladresse et une lourdeur avec un retentissement sur les actions courantes : marche, course, montée d'escaliers, se lever d'un siège… Le patient présente une claudication intermittente, des crampes et des douleurs musculaires. Des troubles de la phonation et de la déglutition ainsi que des mictions impérieuses (vessie spastique) sont présents. Un déficit de la commande motrice volontaire, des troubles du tonus musculaire avec une spasticité caractéristique et une hyperréflexie ostéotendineuse.
Les signes d'atteinte bulbaire ou pseudo-bulbaire sont présents : rires et pleurs spasmodiques, troubles de la déglutition, troubles de la phonation, diminution de la mobilité de la langue, abolition du réflexe du voile du palais.
L'évolution de la maladie est très variable, parfois courte (quelques mois, voire une année), parfois longue (plusieurs années) et parfois très prolongée. Quelle que soit la durée, l'évolution est inéluctable avec une dépendance croissante du patient. La nutrition est rendue difficile par les troubles de la déglutition, les troubles respiratoires augmentent avec l'atteinte musculaire et favorisent les infections pulmonaires. La communication orale devient impossible. Tous ces éléments sont péjoratifs pour le pronostic vital.

À retenir

- Les unités motrices présentes dans les faisceaux musculaires sont les unités fonctionnelles des muscles.
- Le sarcolemme des fibres musculaires squelettiques présente une région réceptrice de la commande nerveuse dénommée plaque motrice. Cette région adjacente à la terminaison axonale est capable de générer des potentiels de plaque motrice en réponse à l'arrivée des potentiels d'action nerveux. Le reste du sarcolemme, conducteur des potentiels d'action musculaire générés juste au voisinage de la plaque motrice, présente de nombreux tubules T qui forment des triades avec les citernes terminales du réticulum sarcoplasmique. L'arrivée des potentiels d'action musculaire au niveau des triades entraîne une sortie brutale de Ca^{2+} à partir du réticulum sarcoplasmique, grâce aux interactions existant entre les canaux Ca^{2+} de type L présents dans la membrane des tubules T et les canaux Ca^{2+} à ryanodine présents dans la membrane des citernes du réticulum sarcoplasmique.
- Les myofibrilles sont constituées par une succession d'unités de contraction élémentaire, les sarcomères, qui contiennent des filaments épais de myosine, des filaments fins d'actine et des filaments élastiques.
- La contraction musculaire correspond à un raccourcissement des sarcomères à la suite de l'augmentation de la concentration du Ca^{2+} cytoplasmique. C'est le pivotement des têtes de myosine attachées aux grains d'actine qui entraîne le glissement des filaments fins le long des filaments épais.
- La force créée au cours d'une contraction musculaire permet soit d'assurer un mouvement (contraction isotonique) soit de résister à une charge (contraction isométrique).
- Les fibres oxydatives à contraction lente de type I sont surtout présentes dans les muscles squelettiques impliqués dans la motricité posturale, tandis que les fibres glycolytiques à contraction rapide de type II sont surtout présentes dans les muscles impliqués dans la motricité cinétique.
- Le tétanos imparfait correspond à la réponse musculaire à une succession de stimulations qui se produisent pendant les périodes de relâchement, alors que le tétanos parfait correspond à la réponse musculaire à une succession de stimulations qui se produisent pendant les périodes de contraction.
- La force de la contraction musculaire dépend du nombre et de la taille des fibres musculaires qui répondent, du degré d'étirement initial du muscle et de la fréquence des stimulations nerveuses qu'il reçoit. La vitesse et la durée de la contraction musculaire dépendent du type de fibre musculaire sollicité, de la charge à déplacer et du recrutement.

Motricité

Éléments impliqués dans la motricité

Activité réflexe

Définition d'un acte réflexe

Un réflexe est défini comme un acte stéréotypé, prévisible, qui se produit sans le concours de la conscience, ni de la volonté.

Éléments d'un arc réflexe

Les réflexes se produisent dans des voies nerveuses particulières dénommées *arcs réflexes*, qui comprennent cinq éléments essentiels :

- un récepteur qui détecte le stimulus ;
- un neurone sensitif qui achemine les influx afférents au SNC, le plus souvent la moelle spinale ;
- un centre d'intégration, le plus souvent situé dans le SNC ;
- un neurone moteur qui achemine les influx efférents du centre d'intégration à un organe effecteur (muscle ou glande) ;
- un effecteur (une cellule musculaire ou une cellule glandulaire).

Réflexes spinaux

Le réflexe myotatique, ou réflexe d'étirement

C'est le plus simple des réflexes spinaux. Les potentiels d'action prennent naissance dans les terminaisons annulo-spiralées des fibres nerveuses Ia, qui sont des fibres de gros calibre conduisant très rapidement les influx. Ces terminaisons sont enroulées à l'intérieur du fuseau neuromusculaire autour des fibres musculaires intrafusales et constituent des récepteurs sensibles à la longueur du muscle, qui permettent des ajustements réflexes en réponse à tout étirement musculaire. Les fibres Ia pénètrent dans la moelle spinale et s'articulent directement avec les motoneurones α qui innervent le muscle agoniste dont elles proviennent. Il s'agit donc d'un réflexe monosynaptique, ce qui est inhabituel car les neurones sensoriels exercent leurs effets par l'intermédiaire de circuits spinaux locaux (figure 3.16).

En plus, les fibres Ia se connectent, par l'intermédiaire d'interneurones locaux inhibiteurs, avec les motoneurones α des muscles antagonistes (*principe de Sherrington*). On a donc une inhibition réciproque qui a pour résultat de relâcher les muscles antagonistes simultanément à la

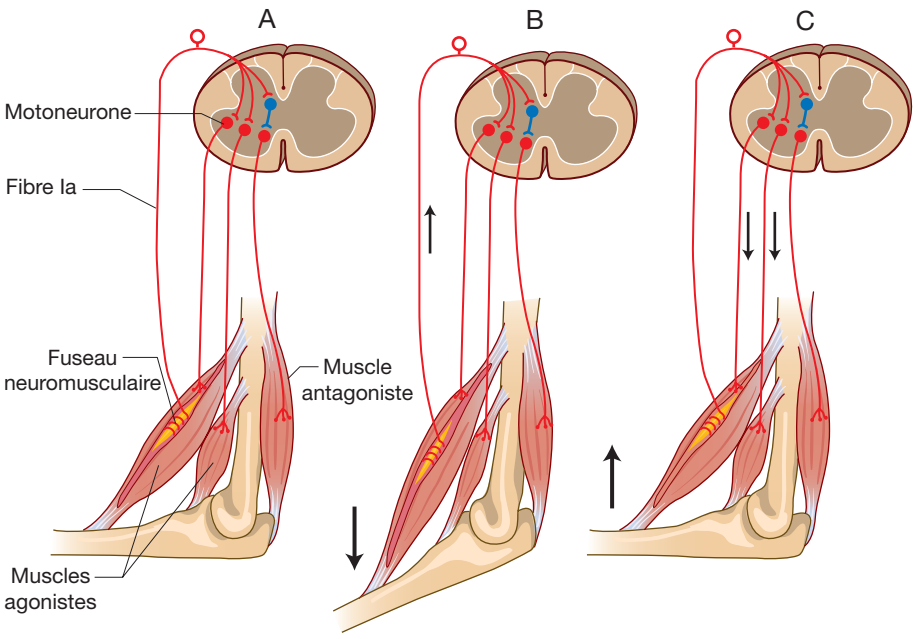


Figure 3.16

Le réflexe myotatique et l'inhibition réciproque.
A. Schéma des connexions neuronales. En bleu : l'interneurone inhibiteur. **B.** Étirement passif du biceps entraînant l'augmentation de fréquence de la décharge des fibres Ia. **C.** Contraction réflexe des muscles agonistes et inhibition des décharges du motoneurone innervant le muscle antagoniste.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

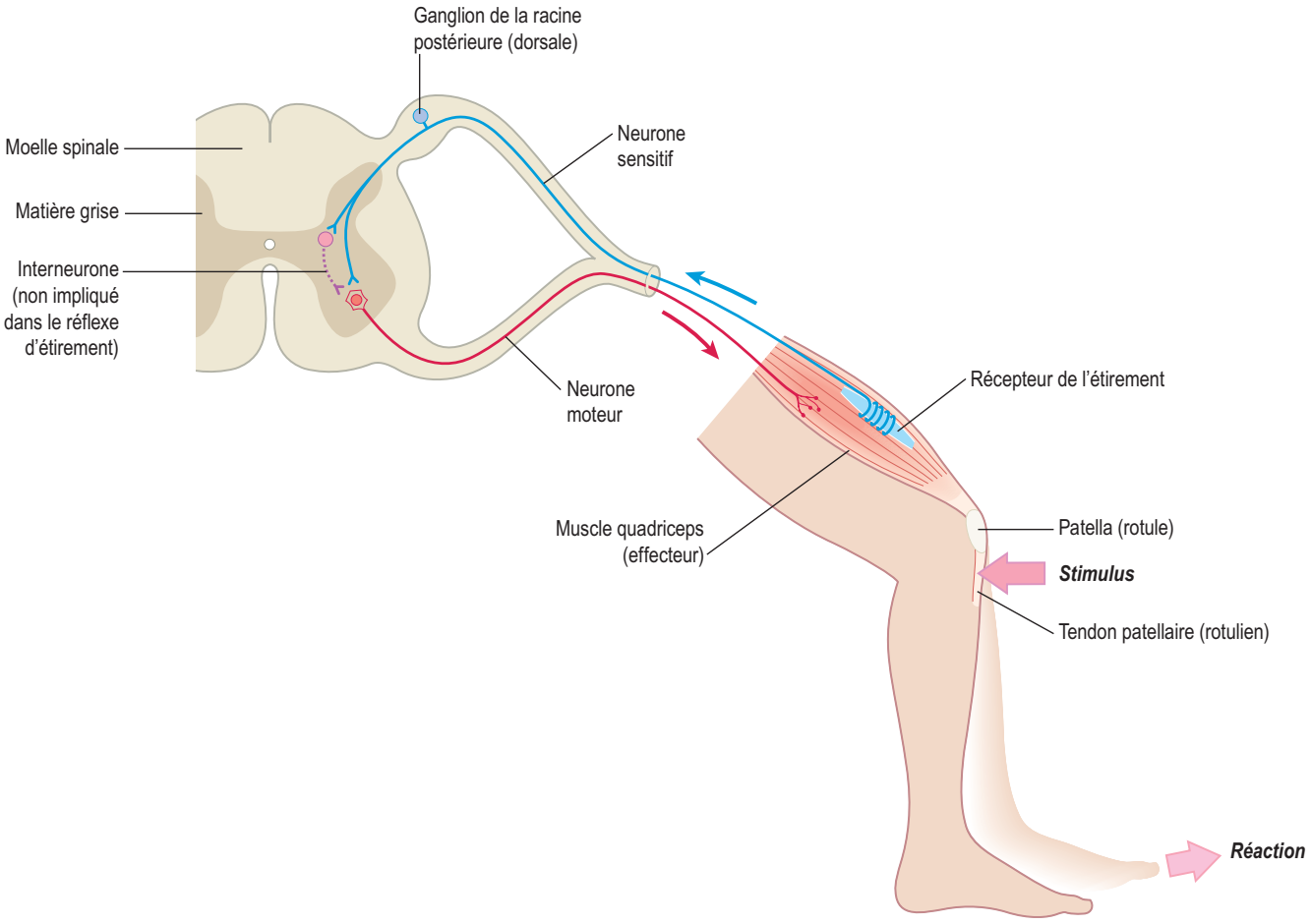


Figure 3.17

Le réflexe patellaire (ou réflexe rotulien).
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

contraction du muscle étiré, ce qui permet d'avoir une réponse très rapide et efficace aux changements de longueur du muscle.

Ce réflexe d'étirement correspond aux réponses du genou, ou réflexe patellaire (figure 3.17), de la cheville, du biceps ou du triceps qui sont testées dans tout examen neurologique de routine. Le choc du marteau à réflexes sur le tendon étire le muscle et stimule les récepteurs du fuseau neuromusculaire, ce qui déclenche une volée d'influx dans les fibres Ia, qui va exciter le motoneurone responsable de la contraction du muscle à l'origine de la stimulation.

Le réflexe myotatique d'étirement est donc un réflexe proprioceptif essentiel qui a pour but de maintenir constante la longueur du muscle. Il fonctionne de façon continuelle et est responsable du maintien d'un certain degré de tension permanente appelée tonus musculaire, car nos muscles sont légèrement étirés. Dans certaines pathologies, on peut observer des modifications du tonus musculaire.

Le réflexe tendineux de Golgi

Il repose sur l'activité des organes tendineux de Golgi, qui sont situés à la jonction des muscles et des tendons. Les récepteurs sont des terminaisons encapsulées des fibres Ib, de gros calibre. Ils ne sont sensibles qu'à la tension des fibres musculaires. Quand le muscle se contracte activement, la force générée agit sur le tendon et augmente la tension des fibres de collagène de l'organe tendineux et stimule les récepteurs sensoriels. En revanche, les organes tendineux ne sont pas sollicités lorsque le muscle est étiré passivement.

Les fibres Ib issues des organes tendineux de Golgi font relais dans la moelle spinale avec des interneurones inhibiteurs qui font à leur tour synapse avec les motoneurones α qui innervent le même muscle. Ce circuit est donc disynaptique (figure 3.18). L'activation du récepteur aboutit à un relâchement du muscle, c'est donc un système à rétroaction négative, qui a pour but de préserver l'intégrité du muscle face à des forces excessives et d'éviter toute déchirure musculaire. Son seuil de déclenchement est plus élevé que celui

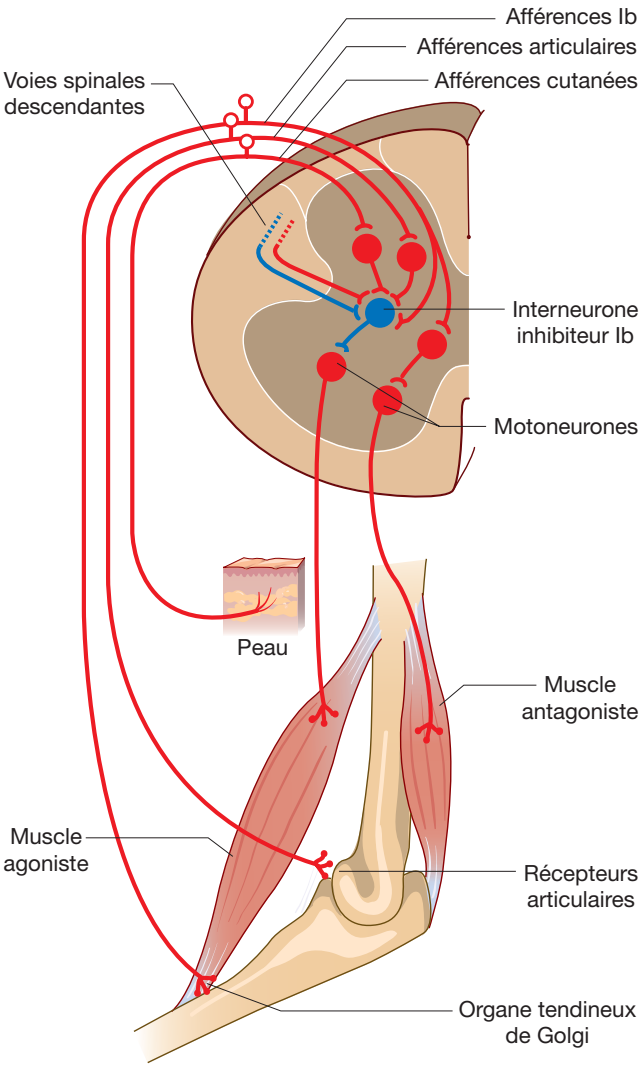


Figure 3.18

Le réflexe tendineux de Golgi : régulation de la tension musculaire par les fibres Ib provenant des organes tendineux de Golgi.
Ces axones se projettent sur un interneurone inhibiteur pour le muscle concerné et facilitent les motoneurones des antagonistes. L'interneurone inhibiteur Ib reçoit également des afférences suprasegmentaires, articulaires et cutanées.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

du réflexe d'étirement. D'une façon plus générale, le réflexe tendineux de Golgi tend à maintenir un niveau constant de force musculaire.

Ce réflexe fonctionne comme le réflexe d'étirement selon le principe de Sherrington.

Les réflexes de flexion-extension

Ils mettent en jeu des mécanorécepteurs qui détectent des stimulus nociceptifs, comme la piqûre d'une aiguille ou la chaleur d'une flamme. Ce sont des réflexes polysynaptiques qui aboutissent à éloigner le membre du stimulus douloureux (figure 3.19). La stimulation des fibres nociceptives entraîne la stimulation des motoneurones des muscles fléchisseurs et l'inhibition des motoneurones des muscles extenseurs du côté du stimulus et, dans le même temps, des effets opposés dans le membre controlatéral. Ainsi, on a un réflexe de flexion du membre concerné et un réflexe d'extension croisée qui sert à améliorer le support postural, pendant le retrait par rapport au stimulus douloureux.

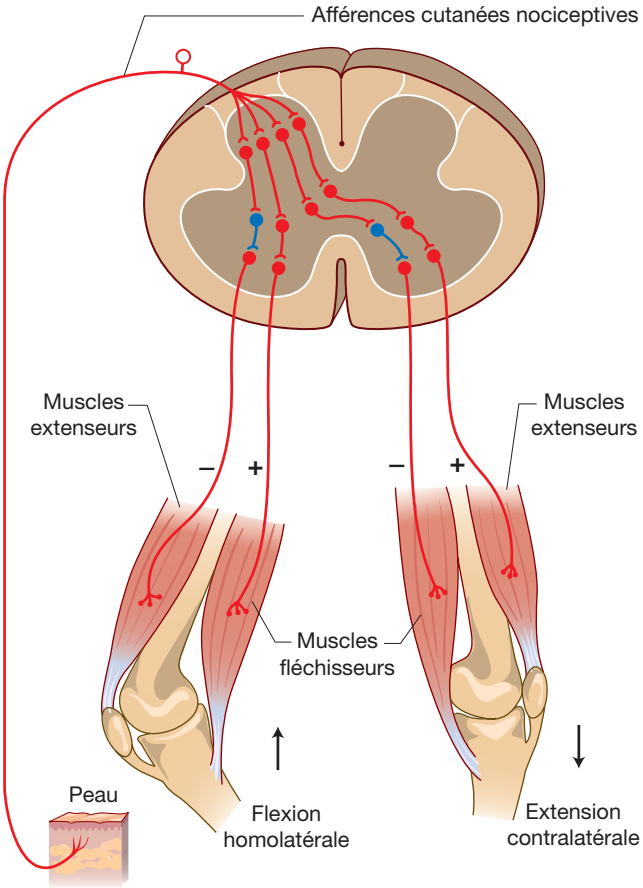


Figure 3.19

Le réflexe polysynaptique : circuits neuronaux spinaux du réflexe général de flexion/extension.
Les interneurones inhibiteurs sont en bleu. La stimulation des axones nociceptifs cutanés entraîne la flexion du membre stimulé et l'extension du membre controlatéral.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Fonctionnement des corps striés

Structure anatomique des corps striés

Les corps striés correspondent à plusieurs noyaux enfouis dans la profondeur des hémisphères cérébraux, souvent dénommés de ce fait noyaux gris centraux ou ganglions de la base (figure 3.20). Ils comprennent le noyau caudé, qui a une forme caractéristique en fer à cheval ouvert sur la partie antérieure et inférieure, et le noyau lenticulaire composé du putamen et du pallidum (ou globus pallidus), subdivisé en pallidum externe et interne.

On rattache aux ganglions de la base, bien que n'en faisant pas partie, le noyau subthalamique (ou corps de Luys), situé à la base du thalamus et la substance noire (ou locus niger), située à la base du mésencéphale et subdivisée en pars

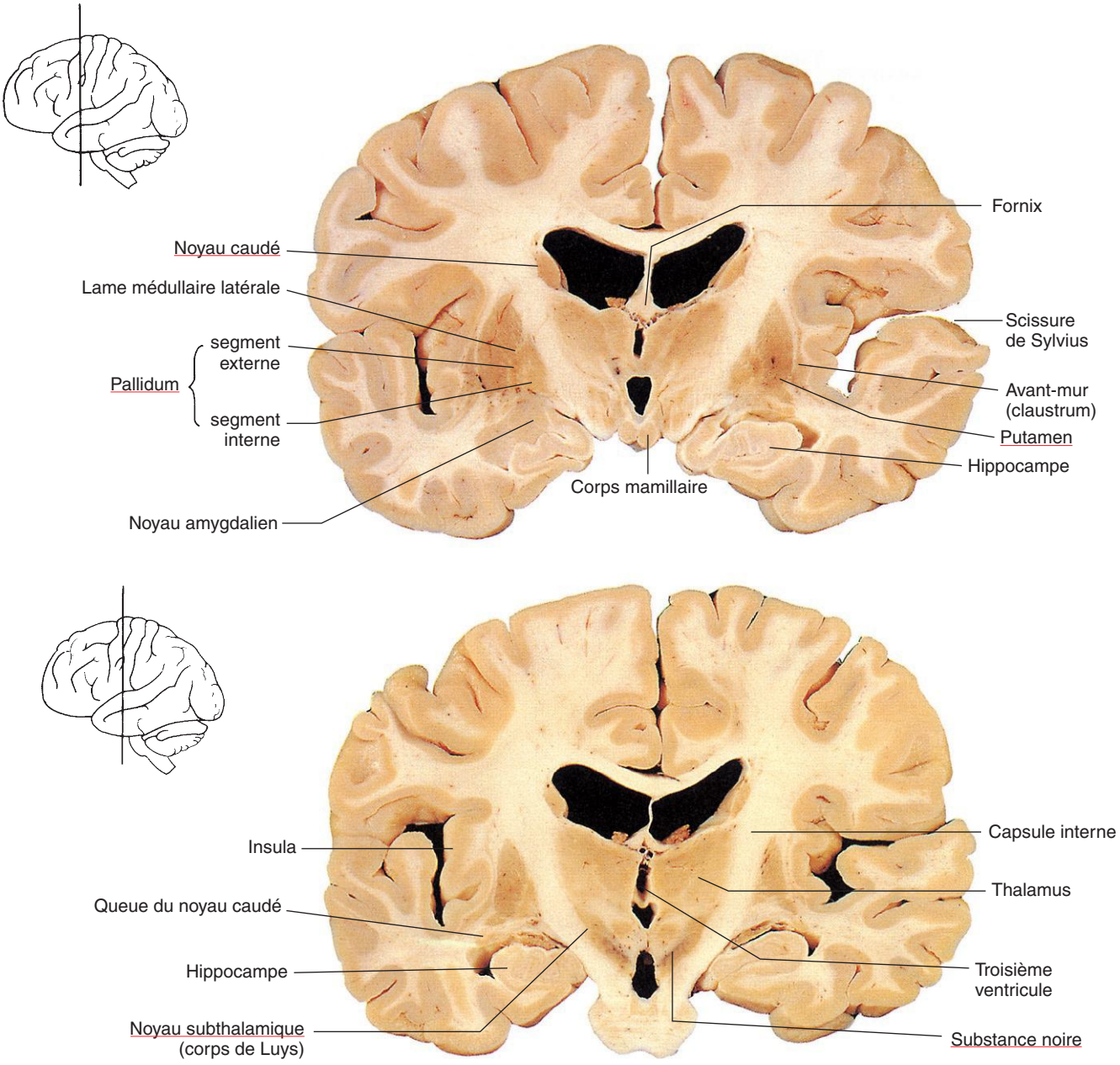


Figure 3.20

Localisation des noyaux gris centraux (coupes frontales).
Les cinq noyaux gris centraux (soulignés en rouge) sont : le noyau caudé, le putamen, le pallidum (ou globus pallidus), le noyau subthalamique, la substance noire (ou locus niger).
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

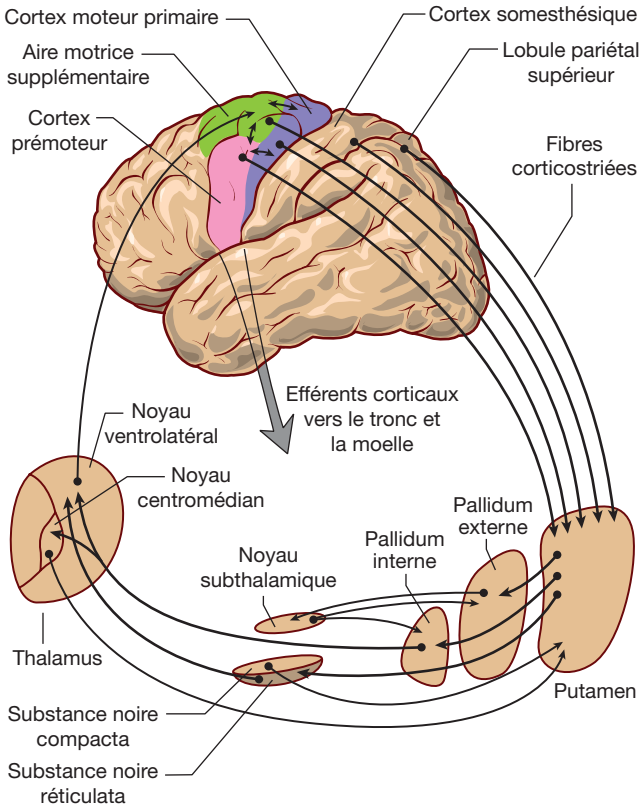


Figure 3.21

Boucles motrices dans les noyaux gris centraux.
Boucles subcorticales des noyaux gris centraux depuis les aires somesthésiques et corticomotrices vers l'aire motrice supplémentaire *via* le thalamus.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

reticulata (qui a la même origine embryologique que le pallidum interne) et pars compacta, en raison des connexions fonctionnelles très étroites qu'ils établissent avec eux.

Les boucles impliquant les noyaux gris centraux dans la motricité volontaire sont illustrées dans la figure 3.21 et les neurotransmetteurs impliqués dans les différentes synapses des noyaux gris centraux sont illustrés dans la figure 3.22.

Afférences sur les corps striés

Les informations proviennent du néocortex, pratiquement de toutes les régions sauf les cortex primaires visuel et auditif. L'ensemble de ces projections forme la *voie cortico-striatale* qui emprunte la capsule interne pour gagner le putamen et, pour les informations impliquées dans les mouvements oculaires, le noyau caudé.

Efférences à partir des corps striés

Les informations sortent des corps striés au niveau du pallidum interne, dont les neurones inhibiteurs GABAergiques se projettent sur les neurones à glutamate des noyaux ventraux antérieur et latéral du thalamus (VA et VL). Ceux-ci se projettent ensuite sur les aires motrices du cortex du lobe frontal impliquées dans la réalisation des mouvements du corps. Les informations sortent également au niveau de la pars reticulata, dont les neurones GABAergiques se projettent sur les neurones à glutamate du colliculus supérieur qui se projettent eux-mêmes sur les noyaux des nerfs des muscles oculaires extrinsèques pour commander les mouvements oculaires, en particulier les saccades oculaires.

De plus, une petite partie des informations qui sortent des corps striés se projette sur les centres moteurs du tronc cérébral.

Circuits à l'intérieur des corps striés

Les neurones du putamen et du noyau caudé sont particuliers. Ils ont de très nombreuses ramifications dendritiques et sont dénommés *neurones épineux moyens*. Ils sont tous inhibiteurs, mais sont de deux types et forment deux circuits, les uns fonctionnant en libérant du GABA et de la substance P, les autres fonctionnant en libérant du GABA et de l'enképhaline.

Le premier circuit correspond aux projections des neurones inhibiteurs GABA-substance P du putamen sur les neurones GABAergiques du pallidum interne et de ceux du noyau caudé sur les neurones GABAergiques de la pars reticulata.

Le second circuit correspond aux projections des neurones inhibiteurs GABA-enképhaline du putamen et du noyau caudé sur les neurones GABAergiques du pallidum externe, qui se projettent sur les neurones glutamatergiques du noyau subthalamique, qui se projettent eux-mêmes sur le pallidum interne et la pars reticulata.

Fonctionnement des corps striés

À l'état de base, donc en l'absence de tout mouvement, les neurones du putamen et du noyau caudé n'étant pas sollicités sont inactifs. Ils n'inhibent donc pas le pallidum interne et la pars reticulata, ni le pallidum externe, dont les neurones sont actifs. En conséquence, les neurones du noyau subthalamique sont inactifs (inhibés par ceux du pallidum externe) et les neurones du pallidum interne inhibent les mouvements du corps, tandis que ceux de la pars reticulata inhibent les saccades oculaires.

On peut dire que les corps striés constituent bien la structure inhibitrice qui empêche tout mouvement au repos.

Au moment de faire un mouvement, les neurones à glutamate du cortex activent les deux types de neurones épineux moyens du putamen et du noyau caudé. D'une part les neurones inhibiteurs à GABA-substance P vont

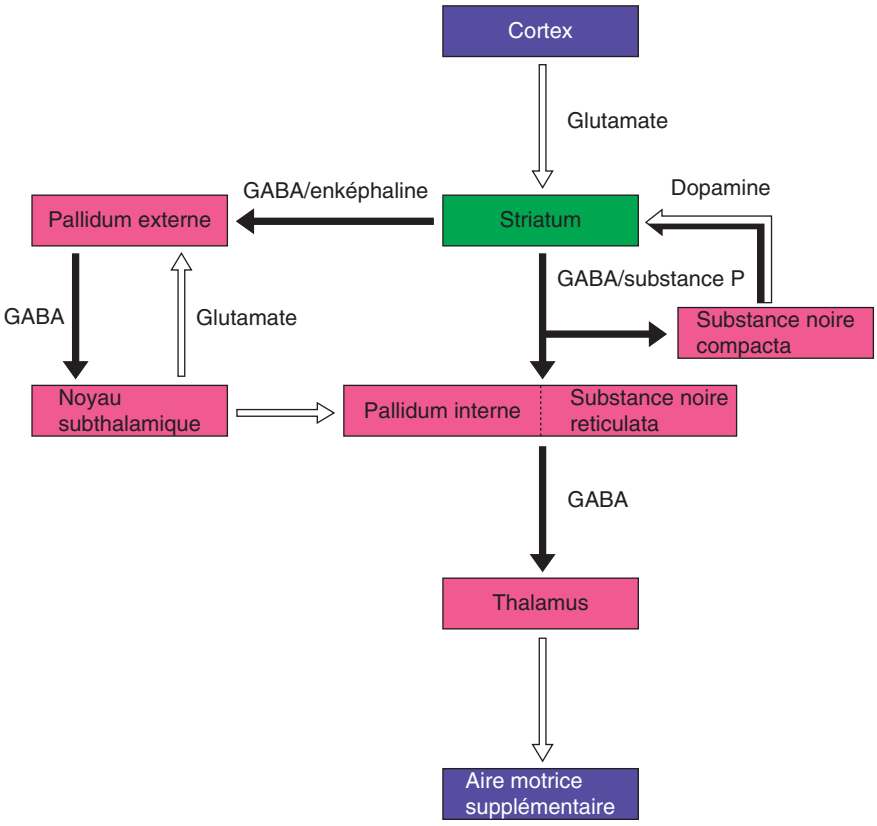


Figure 3.22

Les neurotransmetteurs dans les noyaux gris centraux.
En blanc : projections excitatrices ; en noir : projections inhibitrices.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

inhiber l'activité des neurones du pallidum interne et de la pars reticulata de la substance noire, ce qui désinhibe les neurones du thalamus VA/VL et du colliculus supérieur, facilitant la réalisation des mouvements volontaires et des saccades oculaires. D'autre part, les neurones inhibiteurs à GABA-enképhaline vont inhiber les neurones du pallidum externe permettant aux neurones du noyau subthalamique d'exercer une certaine inhibition (*via* le pallidum interne et la pars reticulata) des neurones du thalamus VA/VL et du colliculus supérieur, entravant la réalisation des mouvements volontaires et des saccades oculaires. C'est finalement la balance entre l'activité des deux types de neurones épineux qui va définir la plus ou moins grande facilité de réalisation des mouvements volontaires.

Chez le sujet normal, la voie facilitatrice l'emporte largement sur la voie inhibitrice permettant la réalisation des mouvements. On parle de décharges anticipatrices du putamen et du noyau caudé avant les mouvements du corps et des yeux. Elles font partie du processus de sélection des mouvements qui tient compte de l'emplacement de la cible à atteindre.

Les anomalies de fonctionnement de ces deux circuits sont illustrées par l'hémiballisme qui correspond à une lésion du noyau subthalamique et par la maladie de Huntington qui est due à la dégénérescence des neurones épineux moyens à GABA-enképhaline. Dans les deux cas, on observe des mouvements violents et involontaires des membres, qui sont déclenchés par des décharges anormales des neurones moteurs sur lesquels les ganglions de la base n'exercent plus leur inhibition tonique normale.

De même, il a été montré que les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) sévères correspondent à des lésions du noyau subthalamique. Ils peuvent être améliorés par des stimulations, *via* une électrode implantée dans le noyau subthalamique.

Modulation de l'activité des neurones épineux

L'activité des neurones épineux à GABA-substance P et à GABA-enképhaline est modulée par la dopamine et par l'acétylcholine.

Modulation dopaminergique

Les *neurones dopaminergiques de la pars compacta de la substance noire* modulent de façon très importante les efférences du striatum. En effet, la dopamine libérée en se fixant sur les récepteurs D1 des neurones épineux GABA-substance P les active, alors qu'en se fixant sur les récepteurs D2 des neurones épineux GABA-enképhaline elle les inhibe. Ainsi, les effets des fibres nigro-striatales aboutissent à une diminution de l'inhibition exercée par des ganglions de la base sur les neurones moteurs du cortex moteur et du tronc cérébral.

Ces effets permettent de bien comprendre les manifestations cliniques caractéristiques de la *maladie de Parkinson*. Cette maladie est due à une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la pars compacta de la substance noire. Les effets inhibiteurs des ganglions de la base sont anormalement élevés et l'activation des neurones moteurs est difficile. C'est ainsi que les parkinsoniens présentent une diminution de l'expression faciale (faciès inexpressif), une rigidité du tronc, du cou et des extrémités, et une absence de « mouvements associés » comme le balancement des bras pendant la marche. Tous leurs mouvements sont ralentis (bradykinésie), difficiles à démarrer et une fois lancés difficiles à arrêter, avec des tremblements au repos. Les parkinsoniens présentent aussi une diminution de la fréquence et de l'amplitude des saccades oculaires.

On observe les mêmes anomalies dans les syndromes pseudo-parkinsoniens des patients exposés à des toxines qui détruisent les neurones dopaminergiques de la substance noire (par exemple, la MPTP, méthylphényltétrahydropyridine). Enfin, on peut expliquer certains des effets secondaires des neuroleptiques qui bloquent les récepteurs à la dopamine.

Modulation cholinergique

Elle fait intervenir les *interneurones cholinergiques du striatum*. L'acétylcholine libérée a des effets strictement opposés à ceux de la dopamine, freinant l'activité des neurones GABA-substance P et activant celle des neurones GABA-enképhaline.

Dans la maladie de Parkinson, on comprend alors que les signes cliniques sont atténués de façon transitoire par les agonistes de la dopamine ou par les anticholinergiques, et qu'ils sont au contraire aggravés par les bloqueurs des récepteurs de la dopamine et par l'acétylcholine. La dopamine ne peut toutefois pas être utilisée car elle ne franchit pas la barrière hématoencéphalique. En revanche, son précurseur, la L-dopa (L-dihydroxyphénylalanine), est active, car elle est capable de franchir la barrière hématoencéphalique et est transformée en dopamine dans les noyaux striés. Elle procure une amélioration transitoire de la maladie.

On comprend l'efficacité des greffes de neurones de tissu mésencéphalique de fœtus humain ou de cellules souches qui expriment une activité tyrosine hydroxylase importante, ou encore l'efficacité de la thérapie génique avec l'implantation de neurones génétiquement modifiés pour exprimer la tyrosine hydroxylase permettant d'obtenir une libération *in situ* de dopamine.

Pathologie

Atteintes des noyaux gris centraux

Les pathologies dues au dysfonctionnement des noyaux gris centraux résultent d'un défaut d'activité (akinésie : par exemple, la maladie de Parkinson) ou d'un excès d'activité (syndromes dyskinétiques, hémiballisme : par exemple, la chorée) par déséquilibre entre les voies directe et indirecte, en particulier au niveau du système nigrostrié.

Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer et la deuxième cause neurologique de handicap moteur après les accidents vasculaires cérébraux. L'âge de début est situé entre 65 et 70 ans. Des formes précoces avant l'âge de 40 ans sont décrites. La maladie est familiale dans environ 10 % des cas. Elle s'exprime sur un versant hypokinétique et semble correspondre à un déséquilibre des projections striatales en faveur de la voie indirecte (hyperactivité de la voie indirecte et hypoactivité de la voie directe). Ce dysfonctionnement serait responsable des troubles hypokinétiques par renforcement du tonus inhibiteur que les corps striés exercent sur les réseaux prémoteurs du thalamus et du tronc cérébral. La maladie de Parkinson résulte d'une perte d'environ 40 % des neurones dopaminergiques dans la substantia nigra avec des inclusions intraneuronales (corps de Lewy). Ces lésions peuvent toucher des structures non dopaminergiques du tronc cérébral.
Le diagnostic de la maladie est essentiellement clinique et s'appuie sur des critères bien définis. On décrit des symptômes moteurs et des symptômes non moteurs.

Symptômes moteurs

Les symptômes moteurs cardinaux composent la *triade clinique classique* :

- la bradykinésie/akinésie (diminution d'amplitude et de vitesse du mouvement) caractérisée notamment par une résistance au mouvement passif, cédant par à-coups. Lorsque

le patient marche, elle se manifeste par une diminution du ballant du bras et une réduction visible de la longueur des pas ; la marche devient lente, avec des pas plus lents et plus courts ;

- la rigidité parkinsonienne caractérisée par une augmentation du tonus musculaire et une résistance au mouvement passif cédant par à-coups. Il s'agit d'une rigidité « plastique » en « tuyau de plomb » ou en « roue dentée ». Elle est identique, quelle que soit la vitesse de l'étirement, en opposition à la rigidité pyramidale (spastique ou élastique). Elle est accentuée lorsque le sujet fait un mouvement avec le membre controlatéral ou quand il modifie sa posture ;
- le tremblement de repos lent, fin, asymétrique ; il est augmenté par des épreuves de calcul mental, des tâches requérant l'attention ou par l'émotion. D'abord unilatéral, il devient bilatéral au cours de l'évolution de la maladie. Il disparaît au cours des mouvements volontaires Le tremblement peut également toucher la face (par exemple, les lèvres). Le tremblement disparaît lors des mouvements volontaires et au cours du sommeil ; en revanche, il s'aggrave lors des efforts de concentration (comme le calcul mental).

D'autres symptômes moteurs apparaissent à un stade plus tardif de la maladie, tels qu'une aggravation des troubles de la marche (« *freezing* » ou enrayage cinétique), une gêne dans la réalisation des actes courants (habillage et déshabillage, par exemple), une instabilité posturale et une altération des réflexes d'adaptation posturale. Les trébuchements et les chutes sont fréquents. La sphère oropharyngée est également touchée de façon variable : dysarthrie, hypophonie (faiblesse de la voix avec altération du timbre et son monotone) et troubles de la déglutition. Ces signes axiaux sont pratiquement constants au cours de l'évolution et en lien aussi avec l'âge du patient.

Symptômes non moteurs

Les symptômes non moteurs comme l'anxiété et la dépression sont souvent précoces et peuvent même précéder la maladie, tandis que l'hypotension orthostatique est habituellement plus tardive ; sa précocité ferait redouter une atrophie multisystématisée (*Multiple System Atrophy*), expression d'un syndrome parkinsonien neurodégénératif de pronostic bien plus péjoratif. Les troubles cognitifs apparaissent plus tardivement traduisant un syndrome sous-cortico-frontal d'abord peu invalidant et révélant en particulier des troubles de l'attention, alors qu'un syndrome démentiel surviendra plus tardivement, de même que la survenue d'hallucinations (souvent majorées par des effets iatrogènes). D'autres symptômes peuvent également survenir comme des troubles du sommeil (difficulté d'endormissement, réveils nocturnes), des troubles digestifs (constipation) ou des douleurs.

Remarque : L'utilisation d'échelles standardisées (par exemple, l'*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) permet d'établir une évaluation globale de la sévérité de la maladie ; elles peuvent être associées à d'autres tests neuropsychologiques (par exemple, le *Mini Mental State*).

Maladie de Huntington

La maladie de Huntington (autrefois appelée chorée de Huntington) est une maladie héréditaire et orpheline, correspondant à une dégénérescence neurologique. Elle est caractérisée par une lésion du striatum. Le pallidum interne (ou globus pallidus interne) perd son inhibition sur le noyau thalamique ventrolatéral antérieur qui augmente son excitation sur le cortex préfrontal. Il en résulte des mouvements choréo-athétosiques. La maladie de Huntington cause une atrophie progressive et importante des neurones au niveau des ganglions de la base. Avec l'évolution de la maladie, l'atrophie touche progressivement tout l'encéphale. Elle provoque d'importants troubles moteurs et cognitifs, et, dans les formes les plus graves, la perte de l'autonomie et la mort. La maladie de Huntington est une maladie d'hérédité autosomique dominante, de l'âge adulte, débutant en général entre 30 et 50 ans.

Les premiers symptômes sont des mouvements anormaux essentiellement choréiques (mouvements incontrôlables, brusques et irréguliers, de courte durée, concernant tout ou partie du corps) touchant d'abord les membres supérieurs et la face. À ce stade, ils peuvent être banalisés. D'autres symptômes comme des troubles de l'humeur à type de dépression (voire un trouble bipolaire), des troubles du comportement avec retentissement sur la vie active peuvent précéder le diagnostic durant plusieurs années.

Trois grands types de troubles marquent la phase d'état :

- les troubles moteurs caractérisés par des mouvements choréiques diffus, de plus en plus amples avec dystonie et bradykinésie rendant l'exécution des gestes laborieuse ; on note parfois des difficultés phonatoires avec des troubles de l'élocution ; la marche et l'équilibre sont altérés avec une augmentation des chutes et à terme une grabatisation ;
- les troubles neuropsychiques à type de démence évolutive, touchant notamment l'attention, la concentration, le jugement et la mémoire ;
- les troubles psychiatriques, qui s'intensifient avec une perte rapide et progressive de l'insertion familiale et sociale ; les troubles du comportement peuvent faire apparaître inégalement une irritabilité, une agressivité, des troubles de conduite sexuelle, une désinhibition, une apathie avec un risque suicidaire et également des états psychotiques ou paranoïdes.

Remarque : Il existe des formes cliniques précoces (avant l'âge de 30 ans) très akinétiques, avec détérioration rapide, tandis que les formes tardives (après 60 ans) évoluent plus lentement (10 à 15 années). L'hémiballisme est une forme particulière de chorée souvent secondaire à une lésion hémorragique du noyau subthalamique évoluant le plus souvent vers la résolution.

Tics

Les tics sont des mouvements involontaires répétés de façon stéréotypée soit mettant en jeu quelques muscles, soit associés à une vocalisation. Il pourrait résulter en partie d'une hyperactivité des neurones de la substance noire. La maladie de *Gilles de la Tourette* s'exprime cliniquement par des tics complexes (avec tics verbaux : coprolalie, insultes, etc.) et des troubles du comportement.

Fonctionnement du cervelet

Organisation du cervelet

Le cervelet est une structure rattachée au tronc cérébral par trois épais faisceaux de fibres, les pédoncules cérébelleux.

Au plan macroscopique externe, on distingue un lobe flocculo-nodulaire formé des aires caudales du cervelet avec le flocculus et le nodulus, et deux hémisphères cérébelleux réunis au niveau de l'axe médian par le vermis du cervelet (figure 3.23). À l'intérieur, on distingue un cortex cérébelleux très particulier qui comprend trois couches, avec la couche moléculaire externe, la couche des grains interne et celle des cellules inhibitrices GABAergiques de Purkinje médiane (figure 3.24). Sous ce cortex, on distingue des noyaux gris profonds qui sont situés dans chaque hémisphère cérébelleux en position latérale pour le noyau dentelé et en position médiane, sous le vermis, pour le noyau fastigial (du toit) et en position paramédiane pour les deux noyaux interposés (noyau emboliforme et noyau globuleux).

Les circuits des informations transmises au cervelet présentent la particularité que les fibres se projettent à la fois sur l'une des parties du cortex cérébelleux et sur les noyaux centraux correspondants, sauf dans le lobe flocculo-nodulaire. Les neurones de ces noyaux cérébelleux profonds reçoivent donc d'une part des afférences excitatrices spécifiques et d'autre part des afférences inhibitrices par les cellules de Purkinje du cortex leur correspondant (figure 3.25). On retrouve, comme dans les corps striés, un double circuit qui constitue le module fonctionnel fondamental du cervelet.

Fonctions du cervelet

D'un point de vue fonctionnel, on distingue :

- le *cervelet cérébral*, qui correspond à la partie latérale de chaque hémisphère cérébelleux avec le noyau dentelé sous-jacent ; il joue un rôle important dans la programmation des mouvements volontaires ;

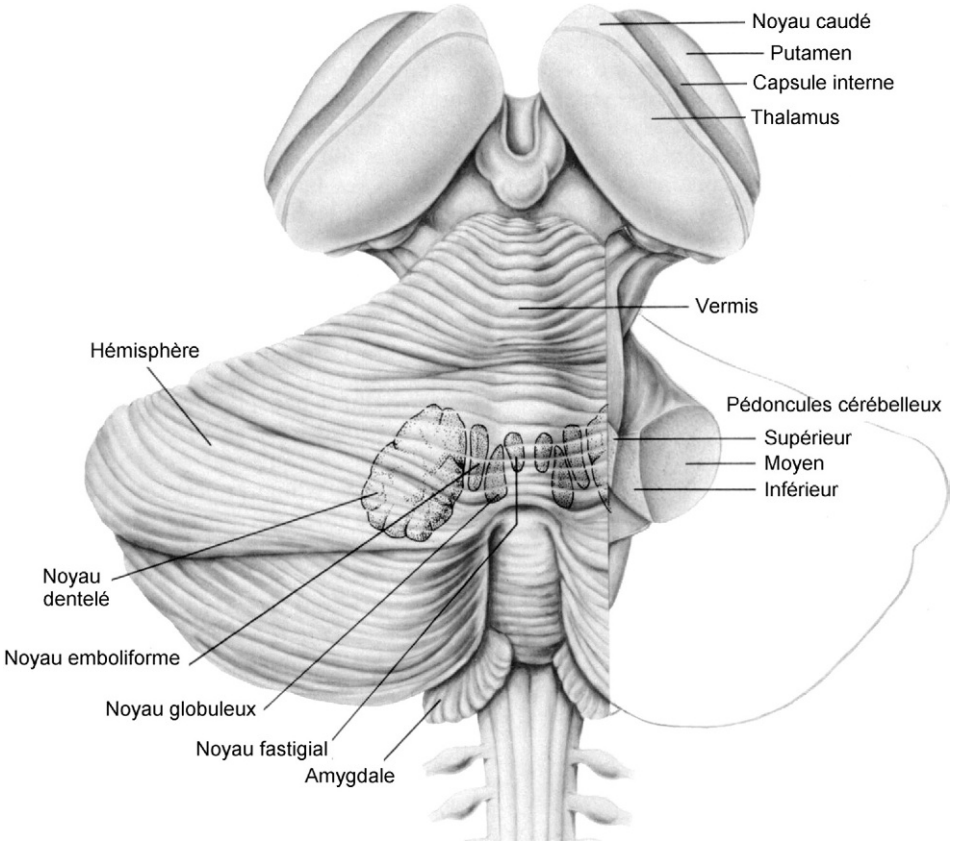


Figure 3.23

Vue dorsale du cervelet (hémisphère droit réséqué pour visualiser les pédoncules cérébelleux).

(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

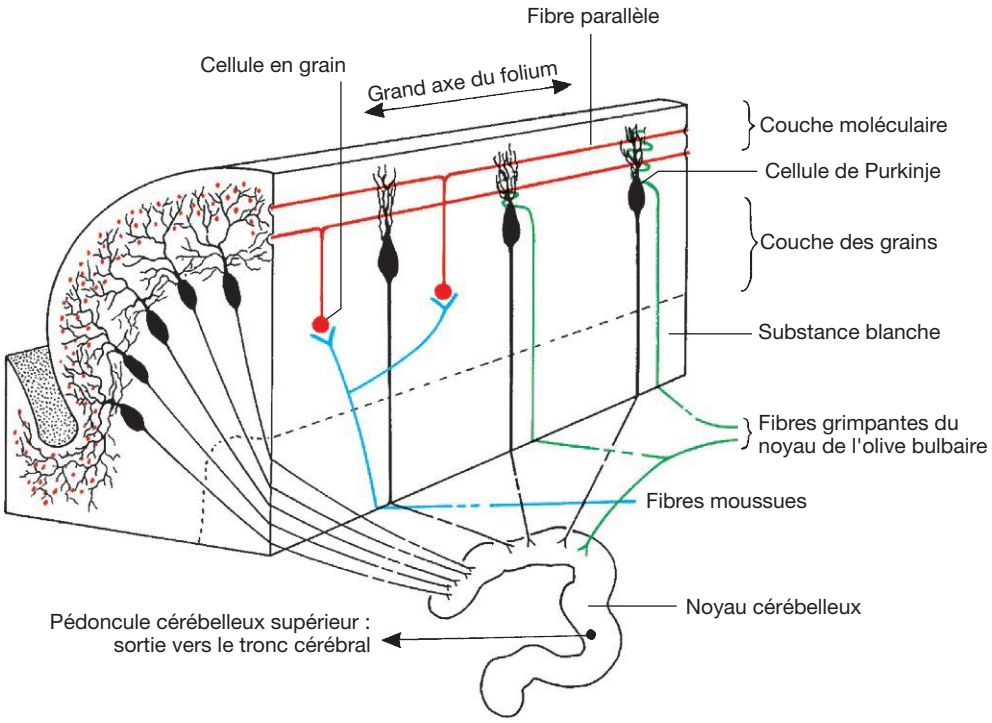


Figure 3.24

Cortex cérébelleux (trois couches corticales et deux types d'axones entrants) et un noyau cérébelleux sous-jacent.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

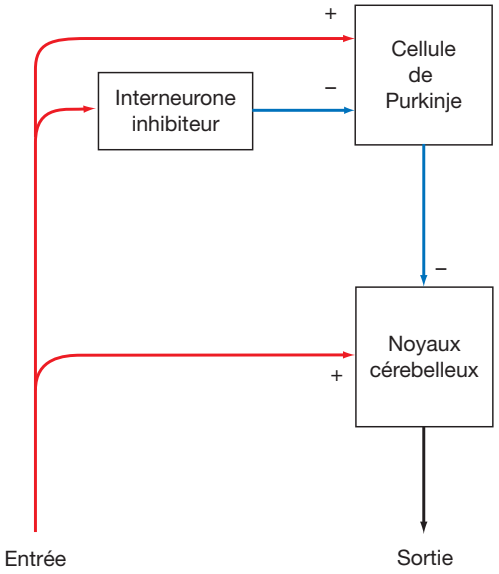


Figure 3.25

Modulation d'activité des noyaux cérébelleux.
Les influx excitateurs entrant dans le cervelet engendrent des inhibitions successives qui réduisent considérablement les influx sortants.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

- le *cervelet vestibulaire*, qui est défini par le lobe flocculo-nodulaire dépourvu de noyau gris sous-jacent ; il joue un rôle essentiel dans le maintien de l'équilibre ;
- le *cervelet spinal*, qui occupe la zone médiane, ou vermis, avec le noyau fastigial sous-jacent et la zone paramédiane des hémisphères cérébelleux avec les noyaux interposés sous-jacents. Les informations proprioceptives qu'il reçoit sont distribuées en dessinant deux cartes du corps, l'une sur le lobe antérieur et l'autre sur le lobe postérieur, les informations de la partie axiale du corps étant projetées sur le vermis et celles des membres sur la partie intermédiaire des hémisphères cérébelleux (figure 3.26). Cette distinction permet de comprendre que le cervelet vermien est impliqué dans le contrôle de la motricité posturale, alors que le cervelet paravermien est impliqué dans le contrôle de la motricité volontaire distale.

Étude de la motricité somatique

La motricité somatique est liée à l'activité des muscles striés squelettiques. On distingue deux types de motricité, qui reposent sur deux systèmes différents.

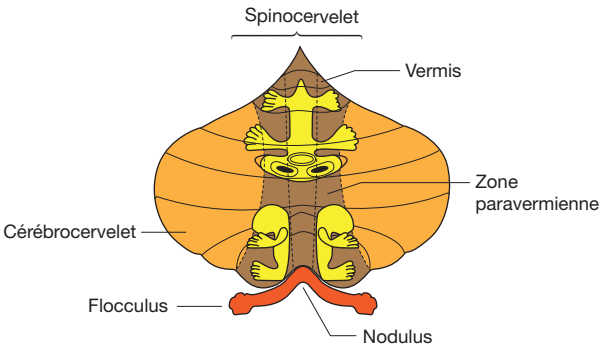


Figure 3.26

Projection des informations recueillies par les propriocepteurs sur le spinocervelet.

On a, d'une part, la *motricité posturale* (encore appelée tonique ou holocinétique), qui est involontaire et permet de maintenir l'équilibre et de garder les postures. Elle dépend du système ventromédian, parce que les faisceaux empruntent la *colonne ventromédiane*. Elle est assurée par les voies extrapyramidales, qui commandent la posture et la locomotion, donc la musculature axiale et proximale, sous le contrôle du tronc cérébral. Les motoneurones α qui commandent ces muscles ont leurs corps cellulaires localisés dans la partie médiane de la corne ventrale de la moelle spinale (figure 3.27).

On a, d'autre part, la *motricité cinétique* (encore appelée phasique ou idiocinétique) qui est liée à la réalisation des mouvements volontaires. Elle dépend du système latéral, dit système pyramidal, parce que les faisceaux empruntent la *colonne latérale* de la moelle spinale. Il commande la réalisation des mouvements volontaires, donc la musculature distale, sous le contrôle du cortex cérébral. Les motoneurones α qui commandent ces muscles ont leurs corps cellulaires localisés dans la partie latérale de la corne ventrale de la moelle spinale (figure 3.27).

Motricité posturale

Notions de tonus musculaire et de posture

La motricité posturale peut être définie comme l'activité musculaire qui permet de garder l'équilibre, de lutter contre la gravité qui tend à faire fléchir les membres, en particulier les membres inférieurs chez l'homme, sous le poids du corps. Elle repose essentiellement sur l'activité des muscles posturaux ou muscles antigravitaires que sont les muscles axiaux du cou et du tronc ainsi que les muscles extenseurs des membres inférieurs. Cette activité est permanente et correspond à un certain *tonus musculaire*, qui est un état de contraction des muscles posturaux en dehors de tout mouvement volontaire. Son intensité moyenne varie au cours du nycthémère en fonction du niveau de vigilance. Le tonus musculaire s'interrompt même chaque nuit pendant les phases de sommeil paradoxal, ces phases de sommeil profond pendant lesquelles se développe l'activité de rêve.

La posture est définie par les angles que font les articulations. Ainsi, une même posture peut correspondre à des tonus musculaires différents. L'exemple qui illustre le mieux cette notion est représenté par un seau tenu à bout de bras qui contient plus ou moins d'eau et qui impose pour une même position du bras un tonus musculaire

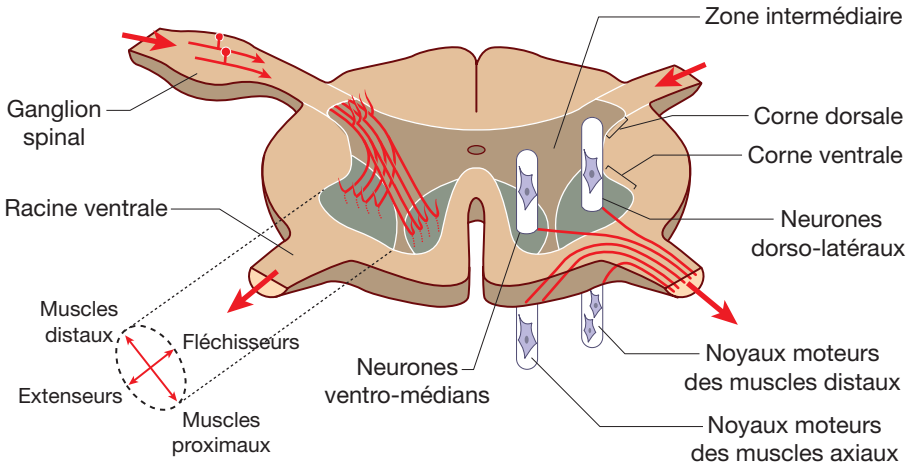


Figure 3.27

Organisation spatiale des motoneurones dans la corne antérieure de la moelle spinale.

(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

plus ou moins grand. L'activité posturale correspond à la *contraction isométrique* des fibres musculaires, c'est-à-dire à une contraction qui ne fait pas varier la longueur des fibres musculaires, mais qui produit une tension des fibres. C'est une activité qui sollicite les unités motrices lentes, non fatigables des muscles, puisqu'elle s'exerce en permanence. Les muscles antigravitaires sont précisément très riches en unités motrices lentes de type I : ils sont donc adaptés au maintien de l'équilibre, au maintien de la posture en général.

Le contrôle de la posture représente une fonction importante du système nerveux central qui ne peut être pleinement efficace que si elle est couplée avec les informations sensorielles reçues. C'est pour cette raison que l'on parle de système sensori-moteur dans le contrôle de la posture. Ce contrôle est involontaire. Il est avant tout réflexe, s'exerçant au niveau de la moelle spinale et du tronc cérébral.

Rôle de la moelle spinale dans le maintien du tonus musculaire

La moelle spinale joue un rôle capital dans le maintien de l'équilibre à travers de nombreux réflexes parmi lesquels le *réflexe myotatique* occupe une place prépondérante. Il est à la base de l'activité posturale, surtout si on considère sa composante tonique, c'est-à-dire la réponse du muscle à un étirement lent et continuel, puisque ce réflexe constitue une boucle de régulation de la longueur du muscle. L'étirement passif d'un muscle entraîne, après un laps de temps très court, sa propre contraction réflexe, ce qui tend à faire revenir la longueur de ce muscle à sa valeur initiale. Le délai est très court car les fibres afférentes sensitives Ia et les fibres efférentes motrices Aα sont des fibres de gros diamètre, donc à conduction rapide, et leur articulation est monosynaptique. Il y a donc un asservissement local de la longueur du muscle qui contribue très largement à maintenir fixes les angles des articulations et donc la posture.

Cette boucle de régulation est contrôlée par les fibres γ qui permettent de fixer la longueur du muscle, à différents points de consigne par le biais des motoneurones fusimoteurs γ, ce qui permet d'obtenir différentes postures.

Une lésion des motoneurones α entraîne une paralysie (perte du mouvement) ou une parésie (diminution de la force musculaire) des muscles concernés, voire une aréflexie avec abolition du tonus musculaire qui entraînera à long terme une atrophie des muscles (exemple de la sclérose latérale amyotrophique).

On peut dire qu'une partie du contrôle nerveux postural est assurée par les circuits neuronaux spinaux. Mais, ce contrôle spinal est limité, car il ne permet que des réajustements locaux de l'activité motrice posturale. En effet, les motoneurones antigravitaires sont maintenus en activité permanente par les centres supra-spinaux, puisqu'un animal spinal qui a subi une section transversale récente de la moelle spinale, est flasque, sans tonus musculaire. On peut en conclure que la moelle n'est pas capable d'assurer seule le maintien de la posture. Le maintien postural fait donc intervenir des structures nerveuses localisées dans le tronc cérébral, sur lesquelles agissent les structures nerveuses des étages supérieurs.

Rôle du tronc cérébral dans la motricité posturale

Le tronc cérébral contient plusieurs structures qui jouent un rôle fondamental dans la motricité posturale, soit parce qu'elles ajustent en permanence la posture afin de maintenir l'équilibre, soit parce qu'elles permettent de récupérer l'équilibre après une perturbation imprévue de celui-ci. Toutes ces structures du tronc cérébral sont à l'origine des voies extrapyramidales qui constituent le *système ventro-médian* de la moelle spinale.

Les formations réticulées pontique et bulbaire (figure 3.28)

La formation réticulée pontique constitue le grand système activateur descendant. Les axones forment le faisceau réticulo-spinal médian. Ils se terminent directement sur les motoneurones de la musculature axiale du cou et du tronc, et sur ceux des muscles extenseurs des membres inférieurs (les membres supérieurs ne jouent quasiment aucun rôle chez l'homme), donc sur tous les motoneurones α des muscles posturaux.

La formation réticulée bulbaire constitue le grand système inhibiteur descendant. Les axones forment le faisceau réticulo-spinal latéral. Ils se terminent sur les mêmes motoneurones α des muscles posturaux, mais la connexion se fait par l'intermédiaire d'un interneurone inhibiteur.

Les deux formations réticulées constituent de véritables centres d'intégration, car elles reçoivent de très nombreuses afférences, afférences de la moelle avec les faisceaux spinoréticulaires et les collatérales des faisceaux spinothalamiques, afférences de différentes structures nerveuses supérieures, des noyaux vestibulaires, du cervelet, des noyaux gris centraux, du cortex cérébral et de l'hypothalamus.

On peut donc dire que le tonus des muscles posturaux, en particulier le tonus des muscles extenseurs des membres

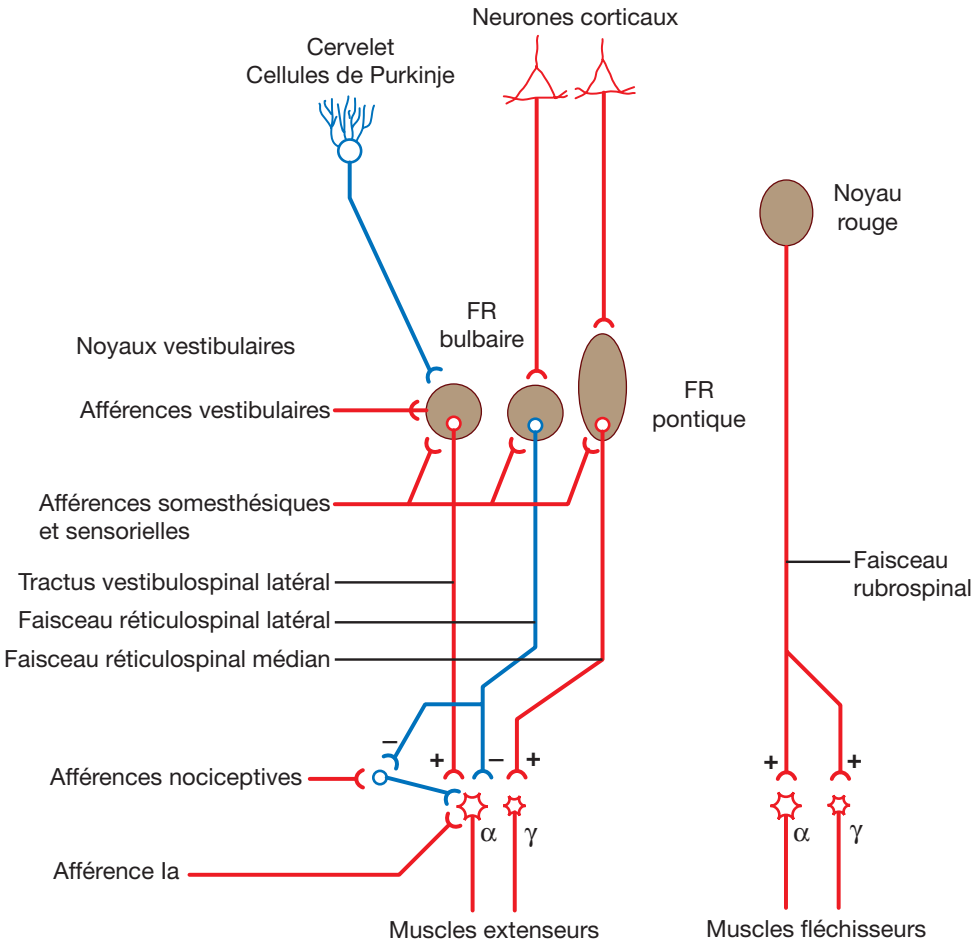


Figure 3.28

Les formations réticulées (FR) pontique et bulbaire, et les noyaux vestibulaires.
(D'après : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

inférieurs, dépend pour une très grande part de l'équilibre qui existe entre les influences excitatrices pontiques et les influences inhibitrices bulbaires.

Au cours du nycthémère, le niveau respectif d'activation de ces deux formations antagonistes change en fonction du niveau de vigilance. À l'état de veille, le niveau de vigilance est élevé. Les neurones de la formation réticulée excitatrice sont très actifs et le tonus musculaire est donc élevé, grâce à une sollicitation permanente des motoneurones des muscles antigravitaires. En revanche, quand le niveau de vigilance diminue, l'activité de la formation réticulée inhibitrice augmente. C'est ce qui se passe au cours des différents stades du sommeil et plus le sommeil est profond, plus le tonus postural est diminué, le minimum étant atteint pendant le sommeil paradoxal.

Enfin, la formation réticulée pontique est sollicitée lors de l'exécution des mouvements volontaires. En effet, la motricité volontaire fait appel à deux composantes, le système cortico-spinal pour la réalisation du mouvement et le système cortico-réticulo-spinal pour la réalisation, *par anticipation*, des ajustements posturaux nécessités par le mouvement. Ces ajustements sont déclenchés *a priori*, avant que la perturbation de la posture n'ait eu lieu (figure 3.29). Ils font partie intégrante du programme moteur mis en jeu.

Les noyaux vestibulaires

Ces noyaux interviennent pour corriger une perte d'équilibre, donc *a posteriori* (figure 3.29). Ils permettent de corriger les déséquilibres par rapport à la verticale et les effets des accélérations positives ou négatives, linéaires ou angulaires. Ces réactions de compensation font intervenir de nombreux récepteurs sensoriels impliqués dans la définition du sens de l'équilibre. Ainsi, la somesthésie, grâce aux propriocepteurs articulaires et musculaires fournit des informations sur la position de la tête et des membres les uns par rapport aux autres, et par rapport au tronc. La vision fournit également des informations sur la position

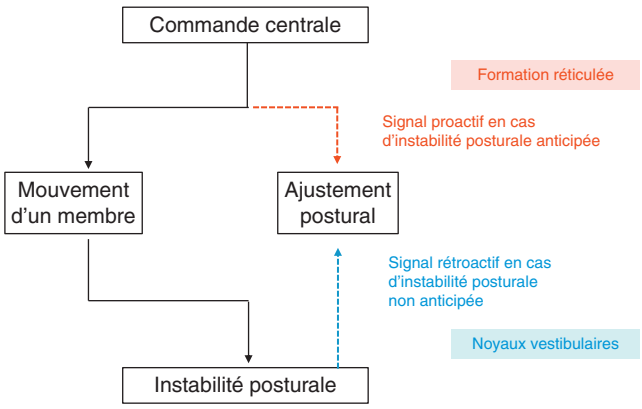


Figure 3.29

Schéma des contrôles *a priori* (en rouge) et *a posteriori* (en bleu).

du corps et sur les mouvements réalisés. Enfin, l'appareil vestibulaire situé dans l'oreille interne fournit des informations sur la position de la tête dans l'espace et sur les accélérations qu'elle subit.

Ces quatre noyaux vestibulaires sont à l'origine de nombreuses efférences. Le noyau vestibulaire latéral est à l'origine du tractus vestibulo-spinal latéral (figure 3.28). Il joue un rôle excitateur des motoneurones des muscles extenseurs des membres inférieurs comme le faisceau réticulo-spinal pontique. Il participe donc largement au maintien de la posture et de l'équilibre. Les trois autres noyaux vestibulaires se projettent surtout sur les motoneurones des muscles du cou et ainsi participent au maintien de l'équilibre de la tête et aux mouvements réflexes de la tête. Ils se projettent aussi sur les noyaux des nerfs des muscles oculaires extrinsèques (III, IV et VI) et jouent un rôle important dans le contrôle des mouvements oculaires, qui sont à la base des réflexes vestibulo-oculaires qui permettent de conserver la stabilité du regard lorsque le corps se déplace, ce qui correspond à notre perception de l'environnement.

Les tubercules quadrijumeaux supérieurs

Les colliculus (ou tubercules quadrijumeaux) supérieurs mésencéphaliques reçoivent certaines informations visuelles, en particulier celles qui définissent le mouvement, des informations auditives et des informations somesthésiques, qui leur permettent de construire une représentation de l'environnement.

Ils sont à l'origine des *voies tecto-réticulaires et tecto-spinales* qui permettent d'obtenir des réponses réflexes aux différents stimulus visuels, auditifs ou somesthésiques, afin de diriger les yeux et la tête vers le point de l'espace qui doit être perçu par la fovéa centralis.

Rôle des centres supérieurs dans le contrôle de l'équilibre

Les centres supérieurs jouent un rôle modérateur sur l'activité de contrôle de l'activité posturale des structures du tronc cérébral.

Ainsi, les *corps striés* contrôlent les fonctions des noyaux du tronc cérébral en inhibant de façon diffuse le tonus musculaire. C'est précisément la suppression de cette inhibition qui est responsable de la rigidité de la maladie de Parkinson.

Le *cervelet* module également le tonus postural. D'une part, le lobe flocculo-nodulaire freine l'activité des noyaux vestibulaires, en particulier le noyau vestibulaire latéral. En effet, il reçoit les informations du système vestibulaire de l'oreille interne par la VIII^{e} paire des nerfs crâniens et ses efférences se font sur les noyaux vestibulaires du tronc cérébral à partir des cellules inhibitrices GABAergiques de Purkinje (figure 3.30). D'autre part, le vermis médian, qui reçoit des informations de la partie proximale et axiale du corps à partir des propriocepteurs, stimule les noyaux vestibulaires et réticulaires *via* les neurones du noyau fastigial. Ainsi, grâce à l'équilibre entre ces deux circuits, le cervelet participe au contrôle du tonus musculaire des muscles antigravitaires (figure 3.31). D'ailleurs, une lésion du lobe

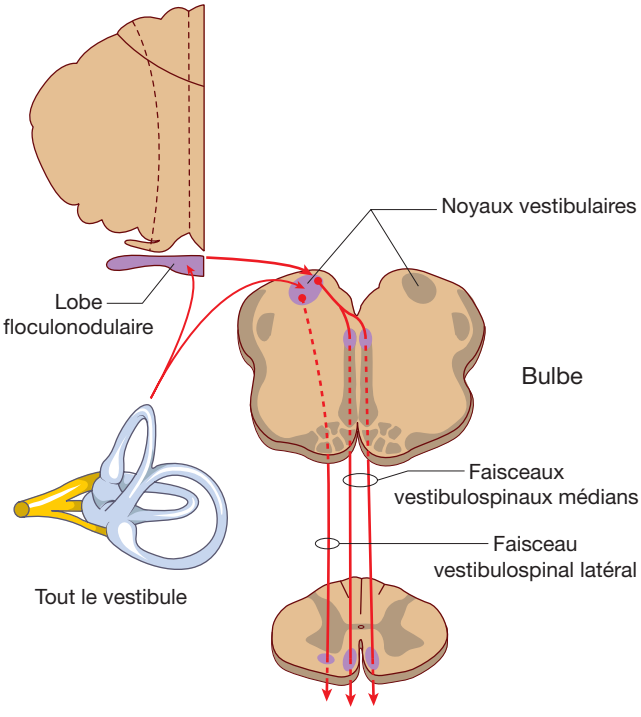


Figure 3.30

Entrées et sorties du vestibulocervelet.

(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2^{e} édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

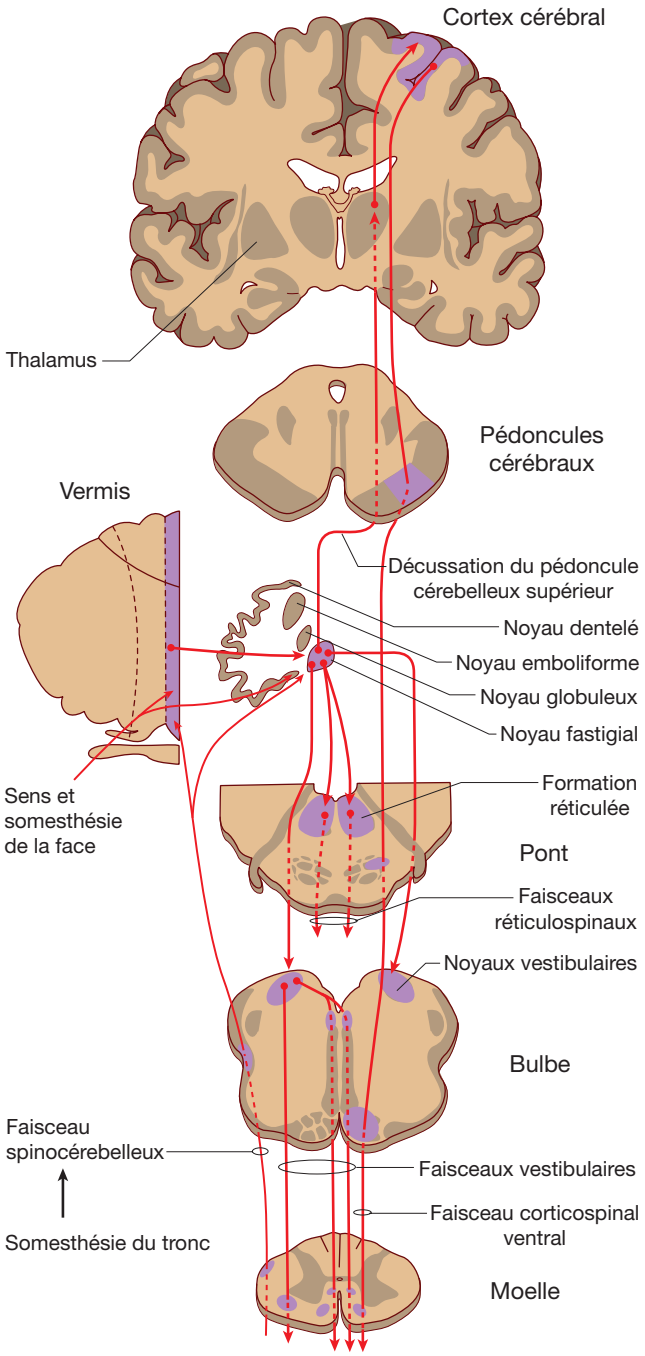


Figure 3.31

Entrées et sorties du spinocervelet (vermis).
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

flocculo-nodulaire conduit à une hypertonie, alors qu'une lésion du vermis conduit à une hypotonie.

En conclusion, il faut retenir que les motoneurones sont constamment bombardés soit directement, soit indirectement et c'est la résultante de toutes ces actions qui constitue le tonus musculaire. D'un point de vue fonctionnel, on peut distinguer deux groupes de faisceaux dans le système ventromédian :

- le groupe des deux faisceaux réticulo-spinal pontique et bulbaire et du tractus vestibulo-spinal latéral, qui sont essentiellement impliqués dans le contrôle de la posture du tronc et de la musculature antigravitaire des membres ;
- le groupe des faisceaux vestibulo-spinal (en dehors du tractus vestibulo-spinal latéral) et tecto-spinal, qui sont impliqués dans le contrôle de la posture de la tête et du cou, et dans l'orientation de la tête en réponse aux stimulations.

Motricité volontaire

À la différence de la motricité posturale, le mouvement rapide volontaire n'est pas sous la dépendance directe des informations sensorielles qui règlent en permanence les réflexes posturaux antigravitaires.

La motricité volontaire fait intervenir les voies motrices qui correspondent au *système latéral*, constitué pour l'essentiel par le *tractus pyramidal cortico-spinal croisé* issu du cortex moteur. Les fibres de ce faisceau se terminent sur les motoneurones α des muscles distaux, en particulier les fléchisseurs. À côté, intervient aussi le *faisceau rubro-spinal*, issu du noyau rouge mésencéphalique (figure 3.28), qui permet la réalisation de la motricité fine, en particulier des mains et surtout des doigts.

La motricité volontaire fait aussi intervenir différentes structures cérébrales, le cortex, les corps striés et le cervelet.

Le cortex cérébral et l'organisation du mouvement

La réalisation et le contrôle du mouvement volontaire impliquent pratiquement toutes les aires du néocortex et pas seulement le cortex moteur. En effet, il faut intégrer préalablement au mouvement lui-même, la position du corps, l'objectif à atteindre et donc la stratégie à adopter.

Cortex moteur

Il correspond à une région très bien localisée du cortex, comprenant les aires 4 et 6 du lobe frontal (figure 3.32).

L'aire 4 de Brodmann, ou *aire somatomotrice*, est située juste en avant de la scissure centrale de Rolando. C'est un cortex agranulaire, donc dépourvu de couche IV, mais présentant un développement très important des couches III et V, couches des cellules pyramidales (encore appelées parfois motoneurones centraux). Les fibres issues de ces

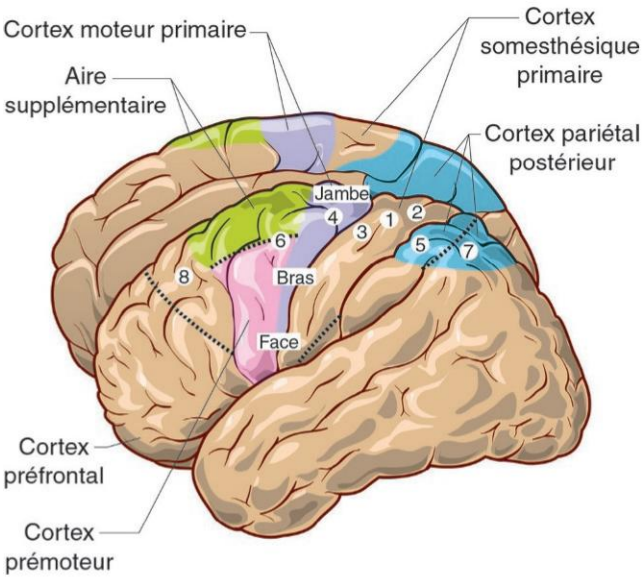


Figure 3.32

Localisation des aires corticomotrices.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

cellules passent par la capsule interne et forment deux faisceaux, le *faisceau corticobulbaire* qui innerve les noyaux des nerfs crâniens et la formation réticulée, et le *tractus pyramidal cortico-spinal* qui innerve les motoneurones α de la partie latérale de la moelle spinale qui commandent les mouvements des muscles distaux (muscles fléchisseurs). La plus grande partie (environ 90 %) des fibres du tractus pyramidal cortico-spinal croise la ligne médiane au niveau des pyramides bulbaires et cheminent dans le cordon latéral de la moelle spinale (figure 3.33). Les 10 % restants des fibres forment le faisceau cortico-spinal ventral qui chemine dans le cordon antérieur de la moelle spinale.

Ce cortex moteur primaire présente une *organisation somatotopique* très poussée, identique à celle qui existe dans les aires somatosensorielles post-centrales. Chaque région du cortex représente un territoire corporel dont la surface corticale est d'autant plus importante que ce territoire a une plus grande importance fonctionnelle. Ainsi, la surface correspondant à la main est très grande, spécialement la surface correspondant au pouce, ce qui traduit l'importance du langage écrit. De même, la surface correspondant à la face est très importante, traduisant l'importance du langage parlé et de la mimique. Cette représentation fonctionnelle schématique du corps humain à la surface du cortex moteur correspond à l'*homonculus moteur de Penfield* (figure 3.34).

On retrouve également dans le cortex moteur une organisation en colonnes verticales qui ont en charge la commande d'un groupe de motoneurones qui doivent être activés en même temps pour obtenir une activité musculaire précise.

Toute stimulation de cette aire 4 s'accompagne d'une activation de muscles bien localisés controlatéraux. Une lésion de cette aire d'un hémisphère ou une lésion des fibres du tractus pyramidal cortico-spinal correspondant entraîne une *hémiplégie croisée* (perte complète de la motricité de la moitié opposée à la localisation de la lésion). L'hémiplégie peut régresser, mais il restera toujours un déficit de l'habileté de la main avec une difficulté des mouvements de préhension et un faciès figé. L'hémiplégie ne concerne pratiquement que les mouvements volontaires et presque pas les mouvements automatiques, comme la marche, qui ont pour origine les centres sous-corticaux et ne mettent pas en jeu le cortex moteur primaire.

L'aire 6 est située plus avant par rapport à l'aire 4. Elle comprend l'*aire prémotrice* et une aire plus médiane dite *aire motrice supplémentaire*. L'aire 6 est très importante puisque c'est elle qui sélectionne les mouvements à exécuter sur la base d'indices externes pour le cortex prémoteur (indices visuels ou verbaux) ou d'indices internes pour l'aire motrice supplémentaire (séquences mémorisées).

Pathologie

Accident vasculaire cérébral (AVC)

L'AVC est un problème de santé publique majeur. Il est la première cause de handicap, la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer et la troisième cause de mortalité après le syndrome coronaire aigu et le cancer. L'âge moyen de survenue est de 70–75 ans selon le sexe, mais peut survenir à tout âge. Dans la majorité des cas (> 80 %), il est dû à un infarctus cérébral, l'hémorragie cérébrale représentant 10 à 15 % des autres cas.

Le diagnostic d'AVC est fondé sur les éléments cliniques et d'imagerie cérébrale. Tout déficit neurologique susceptible de correspondre à une lésion centrale, focale et d'installation brutale doit faire suspecter un accident vasculaire cérébral. Seule l'imagerie cérébrale (scanner) permet de préciser si l'accident vasculaire cérébral (qui est une urgence thérapeutique) est dû à un infarctus ou un hématome : il n'existe pas de signe clinique spécifique de l'une ou l'autre de ces causes. Certains symptômes permettent d'objectiver la zone atteinte, par exemple : une aphasie, une alexie, une agraphie sont en faveur d'une atteinte de l'hémisphère gauche tandis qu'une anosognosie ou une extinction sensitive ou visuelle sont plutôt en faveur d'une atteinte de l'hémisphère droit. Une occlusion du tronc basilaire se traduira par une tétraplégie, des troubles de la déglutition et une diplégie faciale. Des symptômes comme les troubles de la vigilance ou la déviation de la tête et des yeux vers la lésion hémisphérique seront des signes de gravité faisant suspecter une lésion importante.

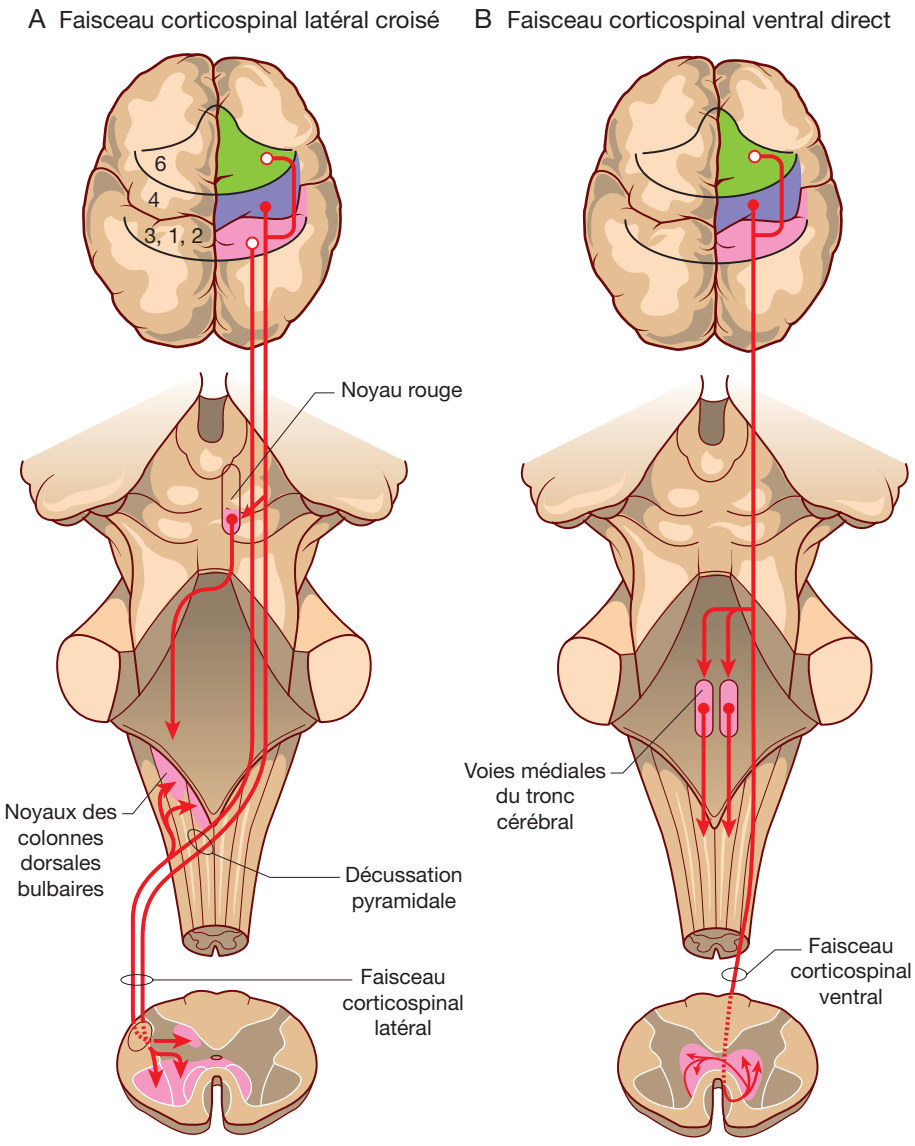


Figure 3.33

Les voies corticospinales.
A. Faisceau corticospinal latéral croisé. Les motoneurones primaires de la voie latérale croisée proviennent des aires motrices 4 et 6 (motrice primaire et prémotrice) mais aussi des aires sensitives somesthésiques primaires 1, 2 et 3. Des neurones de l'aire 6 contrôlent le noyau rouge magnocellulaire. **B.** Faisceau corticospinal ventral direct. Les motoneurones de la voie directe sont localisés dans l'aire 6 et se projettent sur la partie médiale de la corne antérieure où se situent les motoneurones spinaux des muscles du cou et paravertébraux du tronc.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Contribution des aires pariétales postérieures et du cortex préfrontal

Avant d'effectuer un mouvement, il est nécessaire d'évaluer le contexte dans lequel il va se faire. C'est le rôle du cortex pariétal postérieur, où deux aires jouent un rôle majeur : l'aire 5 qui intègre les informations somatosensorielles des aires du cortex somesthésique primaire situé en arrière de la scissure de Rolando, et l'aire 7 qui reçoit les informations issues des aires visuelles spécialisées, comme l'aire MT qui analyse les mouvements et leurs directions dans l'espace. Ces deux lobes pariétaux sont étroitement interconnectés avec les régions des lobes frontaux qui jouent un rôle dans l'anticipation des conséquences de l'action.

C'est ensemble que les lobes pariétaux postérieurs et les lobes frontaux assurent la prise de décision sur les actions à réaliser et les conséquences attendues. Ils envoient ces informations sur l'aire 6 qui avec l'aire 4 vont toutes deux contribuer à la constitution du *faisceau cortico-spinal*, qui

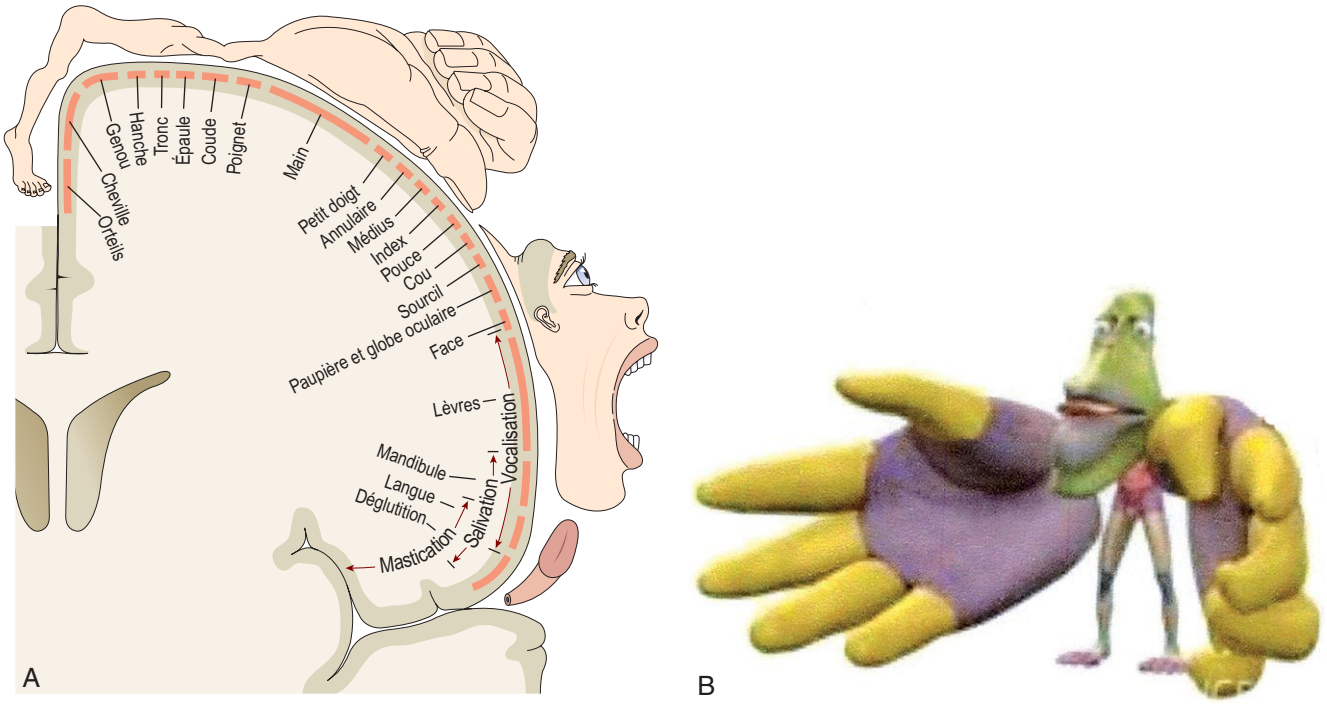


Figure 3.34

Homonculus moteur.
A. Représentation du corps sur l'aire motrice de l'hémisphère cérébral. **B.** Représentation d'un homme aux proportions correspondantes à l'importance des activités motrices.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

transmettra les informations nécessaires à la réalisation du mouvement (figure 3.35).

Les corps striés

Situés à la base du télencéphale, ils reçoivent sur le putamen des informations issues de nombreuses zones du cortex cérébral (surtout les aires frontale, préfrontale et pariétale). Ensuite, ces informations sont traitées à travers deux *boucles* qui impliquent le pallidum (ou globus pallidus), puis le noyau ventrolatéral du thalamus avant de faire retour sur l'aire 6, en particulier l'aire motrice supplémentaire (cf. figure 3.21). La fonction de cette boucle est de sélectionner et de permettre un déclenchement des mouvements volontaires. Elle permet à l'aire motrice supplémentaire d'atteindre un seuil de déclenchement.

Le cervelet

Il assure la coordination des mouvements et contrôle leur bonne exécution, comme en attestent les lésions cérébelleuses localisées au cervelet cérébral au cours desquelles les mouvements sont très imprécis et ont perdu toute coordination. En clinique, il est facile de tester l'intégrité du cervelet dans la coordination des mouvements. Il suffit de faire poser les deux mains sur les deux genoux et ensuite de venir toucher le bout de son nez avec l'un des doigts d'une main. Dans un second temps, le test peut être refait les yeux fermés. S'il existe une lésion du cervelet, le mouvement est décomposé, pluri-articulaire et dysmétrique. Le sujet n'arrive pas à atteindre la cible, ou frappe violemment le nez avec son doigt.

Le *cervelet cérébral* implique la partie latérale des hémisphères cérébelleux. Les axones des cellules pyramidales de la couche V du cortex sensori-moteur, des aires frontales 4 et 6, des aires somatosensorielles du gyrus post-central 1, 2 et 3, et des aires du cortex pariétal postérieur spécialisées dans le traitement des stimulus visuels mobiles se projettent massivement sur les noyaux du pont dans le tronc cérébral, qui ensuite se projettent sur le cervelet. Le *faisceau cortico-ponto-cérébelleux* contient 20 millions d'axones, soit vingt fois plus que le tractus pyramidal cortico-spinal. En retour, la partie latérale de chaque hémisphère cérébelleux (*via* les cellules du noyau dentelé) projette sur le noyau ventrolatéral du thalamus, puis sur le cortex moteur (figure 3.36). À travers cette boucle, il précise les caractéristiques du mouvement à effectuer (direction, force et organisation dans le temps de toutes les séquences nécessaires à la réalisation du mouvement). Une lésion de cette partie latérale du cervelet souligne son rôle dans l'exécution correcte des mouvements volontaires pluri-articulaires.

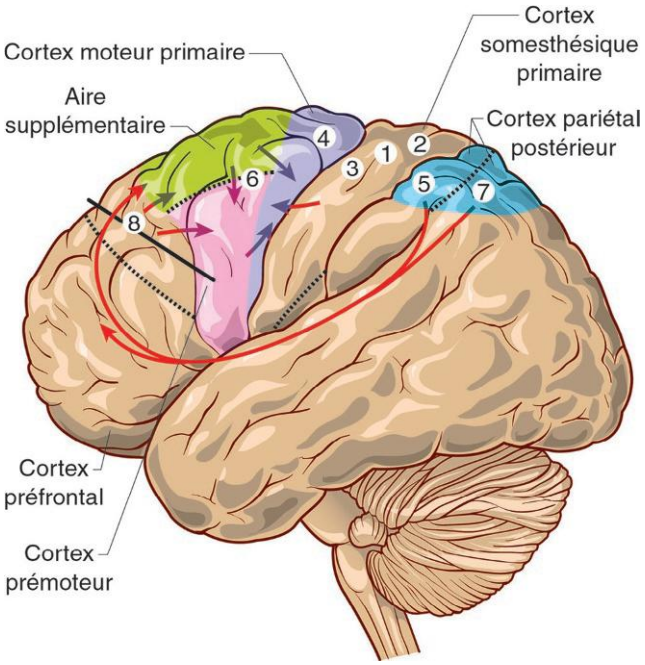


Figure 3.35

Les connexions corticocorticales (prise de décision du mouvement volontaire).

(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

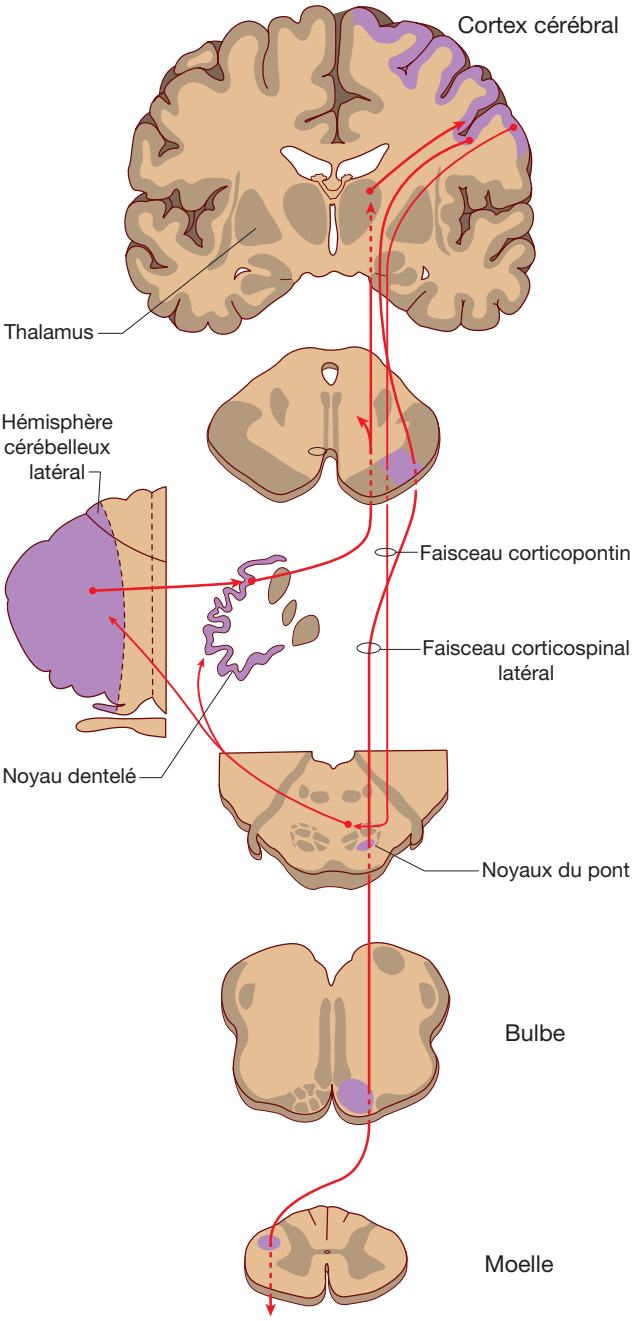


Figure 3.36

Entrées et sorties du cérébrocervelet (hémisphère cérébelleux latéral).

(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Le cervelet de la zone *paravermienne* joue un rôle dans le contrôle de la bonne exécution du programme moteur impliqué dans les mouvements complexes (figure 3.37). En effet, cette zone reçoit à tout instant, d'une part l'état de l'exécution du mouvement à partir des propriocepteurs par le tractus spinocérébelleux de Flechsig qui apporte les informations proprioceptives provenant des membres inférieurs et de la partie inférieure du tronc et le faisceau cunéocérébelleux qui apporte les mêmes informations proprioceptives pour les membres supérieurs et la partie supérieure du tronc, et, d'autre part, la copie du programme moteur grâce au tractus spinocérébelleux de Gowers pour les membres inférieurs et au faisceau spinocérébelleux rostral pour les membres supérieurs, qui apportent des informations qui sont des copies conformes de la commande motrice reçue par les motoneurones α adjacents. Le cervelet compare ces deux informations et réalise les ajustements nécessaires, à partir des projections des deux noyaux interposés sur le noyau rouge, et pour une faible part sur le complexe nucléaire ventral latéral du thalamus, pour que l'exécution permette la réalisation du mouvement attendu. Le faisceau rubro-spinal, issu du noyau rouge, se projette, *via* un interneurone inhibiteur, sur les motoneurones α et γ des muscles fléchisseurs, tandis que le complexe nucléaire ventral latéral du thalamus se projette sur le cortex prémoteur associatif et le cortex moteur primaire. Une lésion de cette partie entraîne une hypermétrie ou une dysmétrie et des tremblements pendant l'exécution du mouvement.

En conclusion, on voit que le système moteur de la motricité volontaire est organisé de façon hiérarchique. Les stratégies nécessaires pour réaliser le mouvement sont élabo-

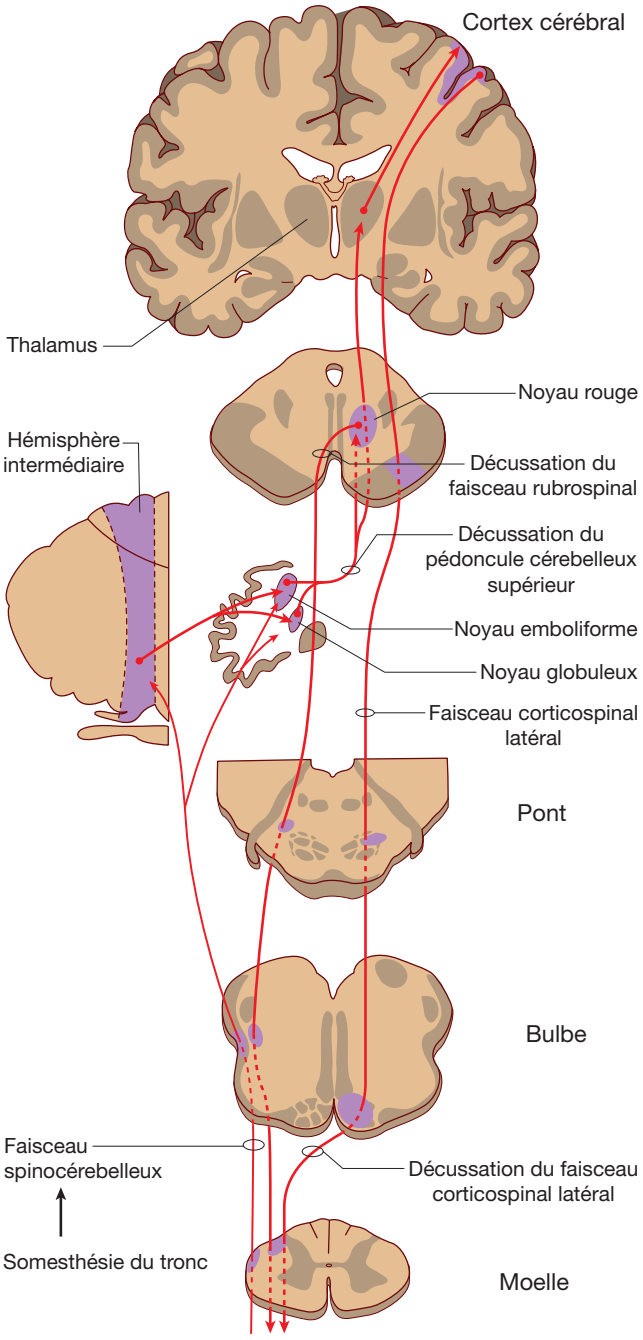


Figure 3.37

Entrées et sorties du spinocervelet (paravermis ou hémisphère cérébelleux intermédiaire).

(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

rées dans les aires associatives du cortex cérébral, c'est-à-dire les aires pariétales postérieures et les aires du cortex frontal. Les corps striés, à travers une boucle *via* le thalamus ventral latéral, vont permettre d'atteindre un seuil de déclenchement du mouvement au niveau du cortex moteur. Le cervelet réalise également une boucle *via* le thalamus ventral latéral qui permet de préciser les séquences chronologiques des mouvements pluri-articulaires. À la fin, l'ensemble des informations arrive au cortex moteur sur l'aire 6 d'abord, qui finit de préciser toutes les caractéristiques du mouvement (planification finale) et enfin sur l'aire 4 qui permet la réalisation concrète du mouvement par le biais du faisceau cortico-spinal. Enfin, le cervelet contrôle en permanence la bonne exécution du mouvement et effectue les corrections nécessaires, le cas échéant.

À retenir

- La motricité posturale est involontaire et concerne la musculature axiale et proximale.
- La moelle spinale joue un rôle de première importance dans le maintien du tonus postural grâce à de nombreux réflexes, dont le réflexe myotatique d'étirement qui permet de contrôler la longueur des muscles et le réflexe myotatique inverse qui permet de contrôler la tension musculaire.
- Le tronc cérébral joue un rôle très important pour ajuster en permanence la posture, soit pour garder l'équilibre, soit pour le récupérer après une perturbation. Les structures impliquées sont à l'origine des voies extrapyramidales qui se projettent sur les motoneurones des muscles antigravitaires. Ainsi, les formations réticulées facilitatrice pontique et inhibitrice bulbaire intègrent de très nombreuses afférences pour permettre d'ajuster l'équilibre tout au long du nycthémère et d'anticiper des pertes d'équilibre. Les noyaux vestibulaires permettent surtout de corriger toute perte d'équilibre et les tubercules quadrijumeaux supérieurs permettent de diriger la tête et les yeux vers le point de l'espace qui doit être perçu par la *fovea centralis*.
- Enfin, les centres supérieurs participent au contrôle de la motricité posturale, avec les corps striés, le cervelet vestibulaire (lobe flocculo-nodulaire) et le cervelet vermien.
- La motricité volontaire concerne la musculature distale. Elle repose sur une organisation très hiérarchisée.
- Pratiquement toutes les aires du cortex cérébral sont mises à contribution pour élaborer les stratégies nécessaires à la réalisation des mouvements, en particulier l'aire prémotrice et l'aire motrice supplémentaire pour sélectionner les mouvements

sur la base d'indices externes et internes, les aires pariétales postérieures et celles du cortex préfrontal dans la prise de décision et les conséquences attendues.

- Les corps striés sont sollicités juste avant la réalisation des mouvements volontaires pour permettre de sélectionner les mouvements à réaliser en fonction de la cible à atteindre. Leur fonctionnement est complexe et repose sur un équilibre entre deux voies internes, l'une facilitatrice (GABA-substance P) et l'autre inhibitrice (GABA-enképhaline), équilibre qui est sous le contrôle facilitateur des neurones dopaminergiques de la pars compacta du locus niger et inhibiteur des neurones cholinergiques intrastriataux.
- Le cervelet cérébral (partie latérale des deux hémisphères cérébelleux) est ensuite sollicité à son tour pour préciser la programmation motrice, notamment les séquences des mouvements à réaliser.
- Les neurones du cortex moteur assurent la réalisation du mouvement *via* le tractus pyramidal cortico-spinal qui chemine dans le cordon latéral de la moelle spinale (90 % des fibres) pour aller activer les motoneurones α des muscles concernés, en anticipant les pertes d'équilibre à venir *via* le faisceau corticobulbaire qui sollicite les formations réticulées du tronc cérébral.
- Enfin, la bonne exécution du mouvement est sous le contrôle du cervelet paravermien qui effectue toutes les corrections nécessaires pour que l'objectif soit atteint.

ENTRAÎNEMENT 3 **QCM**

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Une unité motrice correspond à un seul motoneurone α et à la fibre musculaire striée qu'il innerve.

B Les fibres des fuseaux neuromusculaires sont innervées à la fois par une fibre nerveuse Ia et un motoneurone α.

C Dans les fibres musculaires squelettiques, les potentiels d'action musculaire sont générés au niveau de la plaque motrice.

D La membrane du réticulum sarcoplasmique des fibres musculaires contient des canaux calciques à ryanodine qui pourront laisser passer le Ca2+ au moment de la contraction musculaire.

E Les filaments fins d'actine dans une fibre musculaire squelettique sont attachés à la ligne M au milieu de la bande anisotrope.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A La membrane plasmique de la plaque motrice est capable de générer des courants de plaque motrice miniatures qui ne sont pas dus à la libération d'acétylcholine.

B Le potentiel d'action musculaire permet d'ouvrir les canaux calciques de type L des tubules T, qui laissent alors entrer le Ca^{2+} extracellulaire dans la cellule.

C Le raccourcissement du sarcomère est lié à la fixation du Ca^{2+} sur les têtes de myosine qui vont alors pouvoir pivoter et entraîner les filaments fins d'actine.

D Une contraction musculaire isométrique entraîne une modification de la longueur totale du muscle.

E Les unités motrices de type I sont constituées de fibres oxydatives qui ont une activité ATPasique forte et qui reconstituent facilement l'ATP et ont donc une forte endurance.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Une partie du Ca^{2+} qui intervient dans la contraction musculaire est d'origine extracellulaire.

B Lorsque les stimulations d'un muscle sont réalisées à une fréquence élevée, telle qu'elles se produisent pendant les périodes réfractaires, elles n'entraînent alors aucun effet musculaire.

C Le tétanos musculaire est possible parce que la fréquence de fusion des fibres musculaires est supérieure à la fréquence d'émission des influx par les motoneurones.

D La tension musculaire obtenue pendant la contraction musculaire est directement proportionnelle à l'augmentation du Ca^{2+} sarcoplasmique.

E Lorsque la force créée au cours d'une contraction musculaire est supérieure aux forces élastiques, la contraction est isotonique.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A La myasthénie auto-immune est la conséquence de la production anormale d'anticorps anti-acétylcholine.

B La dystrophie musculaire de Duchenne est due à un déficit en dystrophine au niveau des fibres musculaires.
C La sclérose latérale amyotrophique a comme symptomatologie des atteintes neurogènes périphériques.
D Dans la myasthénie auto-immune, la faiblesse musculaire peut être améliorée par l'administration d'anticholinestérasiques.
E La sclérose latérale amyotrophique se caractérise par une paralysie progressive de l'ensemble de la musculature striée.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A La glycolyse anaérobie fournit plus de molécules d'ATP par unité de glucose que le métabolisme aérobie du glucose.
B La fatigue musculaire est liée à la difficulté de reconstituer l'ATP face à la consommation d'ATP.
C Le tétanos parfait d'un muscle se produit lorsque des stimulations à haute fréquence se produisent pendant les périodes de contraction des fibres musculaires.
D La force de contraction musculaire dépend du nombre de fibres musculaires stimulées et de la fréquence des stimulations, mais ne dépend pas du degré d'étirement du muscle avant sa contraction.
E La vitesse de contraction dépend du type de fibres musculaires contenues dans le muscle et cette vitesse est plus rapide avec les fibres de type II.

QCM 6

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Le réflexe myotatique est un réflexe monosynaptique entre une fibre sensorielle Ia d'un muscle et le motoneurone α qui innerve les fibres musculaires squelettiques de ce même muscle.
B Le réflexe tendineux de Golgi est souvent appelé réflexe myotatique inverse, car il permet d'inhiber le muscle antagoniste lorsque le réflexe myotatique est activé.
C Les informations qui proviennent du néocortex par la voie cortico-striatale se projettent sur le putamen et le noyau caudé.
D Les neurones du noyau subthalamique sont actifs en période de repos (absence de mouvement volontaire), ce qui explique qu'il n'y ait pas de mouvement du corps ou de saccades oculaires.
E Les neurones cholinergiques intrastriataux activent tous les neurones du putamen.

QCM 7

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Les neurones du noyau subthalamique sont des neurones glutamatergiques.
B La maladie de Huntington est due à une dégénérescence des neurones à GABA-enképhaline du putamen.
C La maladie de Parkinson est due à une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la pars reticulata du locus niger.
D Les informations qui sortent du cervelet flocculo-nodulaire inhibent les neurones des noyaux vestibulaires du tronc cérébral.
E Dans le cervelet, les cellules de Purkinje du cortex inhibent l'activité des noyaux gris profonds sous-jacents à ces cellules.

QCM 8

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Les neurones du noyau dentelé sont situés sous la partie paravermienne du cortex cérébelleux.
B L'activité posturale fait surtout appel aux muscles extenseurs des membres inférieurs qui permettent de lutter contre la gravité.
C Une même posture peut correspondre à des tonus musculaires différents.
D L'activité posturale fait surtout intervenir des unités motrices lentes.
E Pour pouvoir réaliser un mouvement volontaire, il est nécessaire de faire intervenir les motoneurones γ pour débloquer le réflexe d'étirement.

QCM 9

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A L'équilibre entre les formations réticulées pontique et bulbaire contribue très largement à définir l'activité des motoneurones α des muscles posturaux.
B Le faisceau réticulo-spinal latéral est composé de fibres activatrices des motoneurones α des muscles antigravitaires.
C La formation réticulée bulbaire est sollicitée systématiquement lors de l'exécution des mouvements volontaires.
D Le tractus vestibulo-spinal latéral est composé en partie de fibres provenant de l'appareil vestibulaire de l'oreille interne.
E Une lésion du lobe flocculo-nodulaire conduit à une hypertonie musculaire.

QCM 10

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Les fibres du tractus pyramidal cortico-spinal croisent l'axe médian de la moelle spinale au niveau segmentaire.
B L'aire motrice supplémentaire du cortex cérébral permet de sélectionner les mouvements volontaires à exécuter sur la base d'indices visuels et verbaux.
C Le cervelet cérébral reçoit toutes les informations corticales avant la réalisation d'un mouvement, afin de pouvoir organiser les séquences nécessaires pour que le mouvement atteigne l'objectif souhaité.

(*Suite*)

ENTRAÎNEMENT 3 **Suite**

D Les fibres du tractus spinocérébelleux de Flechsig qui conduisent les informations proprioceptives provenant des membres inférieurs se projettent à la fois sur le cortex paravermien et sur le noyau fastigial sous-jacent.

E Les fibres du faisceau cunéocérébelleux conduisent les informations proprioceptives des membres supérieurs à la fois sur le cortex paravermien et sur les deux noyaux interposés.

QCM 11

Parmi les symptômes énoncés ci-dessous, quel(s) est (sont) celui (ceux) présent(s) dans la maladie de Parkinson ?

A Tremblement permanent.
B Augmentation du tonus musculaire.
C Marche conservée.
D Sommeil non altéré.
E Troubles cognitifs plutôt tardifs.

www.mana3ati.info

Chapitre 4

Système nerveux végétatif

PLAN DU CHAPITRE

Composantes sensitives du système nerveux végétatif 133

Division efférente sympathique 133

Division efférente parasympathique 135

Neurones issus du tronc cérébral 135

Neurones issus de la moelle sacrée 136

Système nerveux entérique 136

Contrôle central des fonctions végétatives 136

Neurotransmission dans le système nerveux végétatif 137

Transmission dans les ganglions sympathiques et parasympathiques 137

Transmission dans les tissus cibles 137

Effets du système nerveux végétatif sur les différents organes cibles et les grandes fonctions 138

Effets du système nerveux végétatif sur l'œil 138

Effets du système nerveux végétatif sur le tube digestif et les glandes annexes du tube digestif 141

Régulation végétative des fonctions cardiovasculaires 141

Effets du système nerveux végétatif sur les poumons et les bronches 141

Régulation végétative de la vessie 142

Régulation végétative des fonctions sexuelles 142

Autres effets du système nerveux végétatif 143

Objectifs

L'objectif de ce chapitre est de vous faire étudier les deux composantes sympathique et parasympathique du système nerveux végétatif. Seront notamment étudiées les caractéristiques des divisions efférentes des deux composantes, puis la neurotransmission dans les ganglions sympathique et parasympathique et au niveau des tissus cibles, avant d'analyser, de façon synthétique, les effets du système nerveux végétatif sur l'œil, le tube digestif et les glandes annexes, les fonctions cardiovasculaires, les poumons et les bronches, la vessie et les fonctions sexuelles.

Le système nerveux végétatif est encore appelé système nerveux autonome ou système nerveux viscéral, car il contrôle les fonctions involontaires exercées par les viscères. Il assure l'innervation de toutes les fibres musculaires lisses, des fibres musculaires cardiaques et des glandes exocrines et endocrines.

Il comporte deux divisions principales, le *système sympathique* et le *système parasympathique*, auxquelles certains physiologistes ajoutent un troisième contingent semi-indépendant, le système nerveux entérique.

D'une façon générale, on peut dire que le système nerveux sympathique mobilise les ressources de l'organisme, en particulier les ressources métaboliques pour faire face aux situations qui représentent une menace ou un défi. Le plus souvent, le système sympathique entraîne une réponse généralisée, le meilleur exemple étant la réponse au stress. Il peut toutefois, dans certains cas, générer une réponse localisée. À l'opposé, le système nerveux parasympathique joue un rôle pendant les états de calme relatif pour restaurer l'énergie dépensée. La sollicitation parasympathique entraîne une réponse bien localisée. Cette régulation nerveuse permanente de la dépense et du renouvellement des ressources, dont dispose l'organisme, contribue à l'équilibre des fonctions organiques, ou homéostasie. Ainsi, le système nerveux végétatif est impliqué dans toutes les régulations métaboliques et les régulations des grandes fonctions, les régulations cardiovasculaire et respiratoire, le fonctionnement du tube digestif, les régulations des sécrétions des glandes exocrines, en particulier la régulation des glandes sudorales, dans les régulations des sécrétions des glandes endocrines avec la sécrétion des hormones.

On peut dire que le système nerveux végétatif a une activité tonique de base et que, pour un organe donné, l'un des deux systèmes sympathique ou parasympathique l'emporte sur l'autre. Ainsi, l'activité tonique du système sympathique assure un certain degré de constriction permanente des vaisseaux sanguins, c'est le tonus vasculaire. Cette vasoconstriction de base peut être augmentée ou diminuée par simple modulation du tonus sympathique. Si ce tonus de base n'existait pas, seule une vasoconstriction pourrait être obtenue par stimulation sympathique et l'inhibition sympathique n'aurait aucun effet. La libération continue d'adrénaline et de noradrénaline par la médullosurrénale joue un rôle essentiel dans le maintien du tonus vasculaire. De la même façon, il existe un tonus parasympathique ou tonus vagal excitateur qui maintient dans des conditions normales les mouvements gastro-intestinaux de la digestion. Ce tonus vagal s'exerce aussi sur le cœur, où il se traduit par une diminution du rythme spontané du cœur, c'est ici un tonus cardiomodérateur de base.

Dans toutes les régulations, le système nerveux végétatif fonctionne de façon réflexe et la réponse obtenue est rapide. On a donc des voies afférentes, qui conduisent les informations depuis les récepteurs situés dans les viscères jusqu'aux centres, des centres situés dans l'hypothalamus, le tronc cérébral et la moelle spinale et des voies efférentes comme dans le système nerveux somatique. Toutefois, les voies efférentes du système nerveux végétatif sont très différentes des voies efférentes du système nerveux somatique. En effet, dans le système nerveux somatique, elles ne comportent qu'un seul neurone, le motoneurone α, dont le corps cellulaire est situé dans la corne ventrale de la moelle spinale. Dans le système nerveux végétatif, les voies efférentes des deux systèmes sympathique et parasympathique sont formées par la succession de deux neurones qui font relais dans un ganglion végétatif. Le premier neurone, dont le soma est localisé dans le tronc cérébral ou la moelle spinale est dit préganglionnaire. Le second neurone, dont le soma est situé dans le ganglion, est dit postganglionnaire. C'est lui qui innerve les organes cibles, le cœur, les viscères et les glandes (figure 4.1).

Enfin, les synapses entre les neurones postganglionnaires et les cellules effectrices présentent une particularité, puisque les neurones postganglionnaires ont des varicosités qui contiennent de nombreuses vésicules remplies de neurotransmetteurs et les membranes sous-jacentes à ces varicosités situées à la surface du tissu cible ne présentent pas de rassemblements de récepteurs en des sites spécifiques, comme au niveau de la jonction neuromusculaire. Le neurotransmetteur dans le système nerveux végétatif est libéré dans le fluide interstitiel pour pouvoir diffuser et atteindre tous les récepteurs. Un seul neurone postganglionnaire peut donc affecter une large surface de tissu cible.

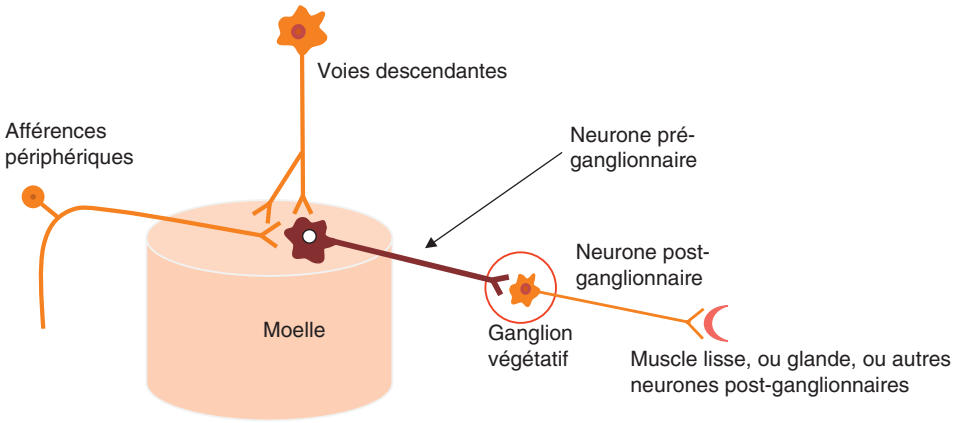


Figure 4.1

Représentation schématique du système nerveux végétatif.
Les neurones préganglionnaires ont leur soma dans le névraxe (moelle spinale ou tronc cérébral pour le parasympathique crânien). Ils reçoivent et intègrent des messages centraux d'origine périphérique et encéphalique (voies descendantes) et émettent vers la périphérie une activité efférente, commandant, *via* les ganglions végétatifs, les effecteurs viscéraux.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Composantes sensitives du système nerveux végétatif

Ces composantes sensitives constituent le premier élément des systèmes réflexes. Les neurones afférents viscéraux ont leurs corps cellulaires situés dans les ganglions spinaux ou dans les ganglions sensoriels des nerfs crâniens (vague, glossopharyngien et facial). Les neurones afférents, dont les corps cellulaires sont localisés dans les ganglions spinaux, sont des neurones en « T » qui ont deux branches : l'une de ces branches se termine en périphérie dans des structures réceptrices spécialisées (en particulier dans les vaisseaux et les viscères) et l'autre branche a des fibres qui se terminent dans la partie de la corne dorsale de la moelle jouxtant la corne latérale où se trouvent les neurones préganglionnaires des divisions sympathiques — ce qui permet d'établir facilement des connexions réflexes locales — ou qui continuent leur trajet en direction rostrale et s'articulent avec des neurones du tronc cérébral, spécifiquement les neurones du noyau du *faisceau solitaire* dans le bulbe supérieur pour le parasympathique. Les afférences végétatives venant de la tête et du cou, qui pénètrent dans le tronc cérébral par les nerfs crâniens, se terminent également dans le noyau du faisceau solitaire. C'est ce noyau qui intègre la plus grande partie des informations végétatives et les transmet à l'hypothalamus et aux noyaux moteurs qui se trouvent dans le tegmentum du tronc cérébral.

Les informations sensorielles végétatives qui émergent au niveau conscient sont très restreintes. Elles concernent très essentiellement la douleur, en particulier la douleur projetée. Toutes les autres informations sont inconscientes et jouent un rôle capital dans le contrôle réflexe des grandes fonctions.

Division efférente sympathique

Le cheminement des fibres nerveuses du système sympathique est schématisé dans la figure 4.2.

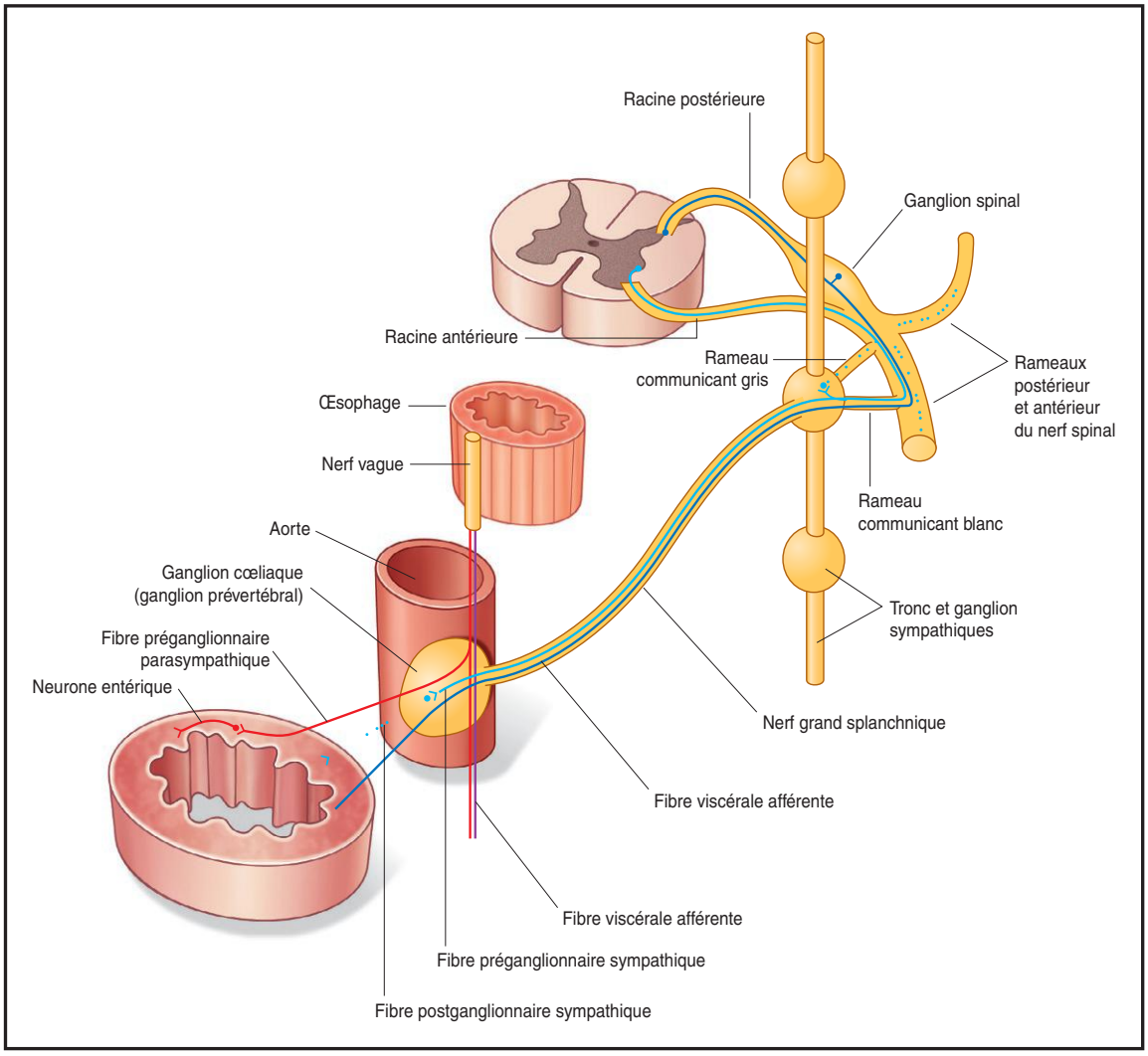
Les premiers neurones efférents, ou *neurones préganglionnaires* du système sympathique, ont leurs corps cellulaires localisés dans la moelle spinale. Ils sont disposés en une colonne de neurones qui s'étend du premier segment thoracique T1 aux segments lombaires supérieurs L2 ou L3 (système thoracolombaire) (figure 4.3). Ils forment la *colonne intermédiolatérale de la substance grise*, qui est localisée dans la corne latérale de la moelle spinale.

Les axones de ces neurones spinaux sortent de la moelle en formant les *nerfs spinaux*. Ils ne parcourent qu'une courte distance, avant de gagner une série de *ganglions paravertébraux* qui forment le *tronc sympathique* qui s'étend de chaque côté de la colonne vertébrale sur presque toute sa longueur. On dénombre trois ganglions cervicaux (le ganglion cervical supérieur, le ganglion cervical moyen et le ganglion cervical inférieur, encore appelé ganglion stellaire car il est volumineux et étoilé), douze ganglions thoraciques, quatre ganglions lombaires, quatre ganglions sacrés, et un seul ganglion coccygien médian, donc impair, qui réunit les deux chaînes.

Entre les nerfs spinaux et les ganglions paravertébraux, les voies préganglionnaires forment les *rameaux communicants blancs*, ainsi dénommés en raison de la couleur blanchâtre que leur donnent les axones myélinisés qu'ils contiennent.

Ensuite, les voies sont différentes en fonction des cibles qu'elles atteignent :

- si la cible est un organe périphérique du corps ou un des viscères thoraciques, alors les fibres préganglionnaires font



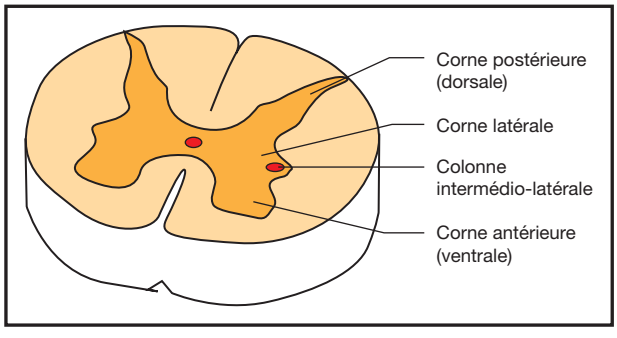


Figure 4.2

Les efférentes sympathiques et la colonne intermédiolatérale.

(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

relais dans le ganglion paravertébral. Les fibres postganglionnaires rejoignent les nerfs spinaux des segments correspondants pour atteindre leurs cibles périphériques (glandes sudoripares, muscles érecteurs des poils, vaisseaux sanguins cutanés, œil, glandes salivaires, lacrymales) en formant les *rameaux communicants gris* qui sont ainsi nommés car les fibres postganglionnaires C ne sont pas myélinisées, ce qui leur donne un aspect sombre, gris. Les fibres postganglionnaires destinées aux viscères thoraciques (cœur, poumons, œsophage) passent par les *nerfs splanchniques cardiopulmonaires* et pénètrent ensuite dans les plexus cardiaque, pulmonaire et œsophagien ;

- si la cible est un viscère abdominal, alors les fibres préganglionnaires continuent leur trajet après avoir atteint les ganglions paravertébraux, sans y faire relais et se regroupent en formant les *nerfs splanchniques abdominopelviens* (figure e4.1). pour atteindre les *ganglions prévertébraux* où elles font relais. On distingue les nerfs grands et petits splanchniques, splanchniques inférieurs (ou imus) et splanchniques lombaires. Ces ganglions se situent au point de départ des grosses artères issues de l'aorte dans l'abdomen (ganglions cœliaque, mésentérique supérieur et mésentérique inférieur). Les fibres postganglionnaires issues de ces ganglions prévertébraux forment des plexus péri-artériels qui suivent les branches de l'aorte abdominale pour atteindre leur destination. Elles innervent l'intestin, l'estomac, le foie et les voies biliaires, la rate, le pancréas, les reins, la vessie et les organes génitaux ;
- le cas de la médullosurrénale est très particulier, car les fibres préganglionnaires qui l'innervent sont issues du nerf splanchnique qui traverse le ganglion cœliaque sans y faire relais. Les fibres aboutissent donc sur les cellules de la glande médullaire surrénale. Et la glande doit être considérée comme un ganglion sympathique modifié, qui a une fonction endocrine, à savoir libérer des catécholamines dans la circulation sanguine pour renforcer la réponse sympathique généralisée au stress.

En résumé, on peut dire que le système sympathique se caractérise par la distribution de ses premiers neurones dans la moelle thoracolombaire et par un relais dans des ganglions situés à proximité de la moelle (ganglions paravertébraux ou prévertébraux). Le premier neurone est donc court et le second neurone long. Les fibres sympathiques existent dans pratiquement tous les nerfs périphériques et innervent donc presque tous les organes pour les maintenir à un niveau opérationnel approprié à toutes les situations.

Division efférente parasympathique

Dans ce cas, les fibres préganglionnaires proviennent de neurones qui sont distribués dans le tronc cérébral et dans la région sacrée de la moelle (système craniosacré) (figure 4.3).

Neurones issus du tronc cérébral

Ces neurones préganglionnaires sont rassemblés dans les noyaux végétatifs de certains nerfs crâniens. On distingue :

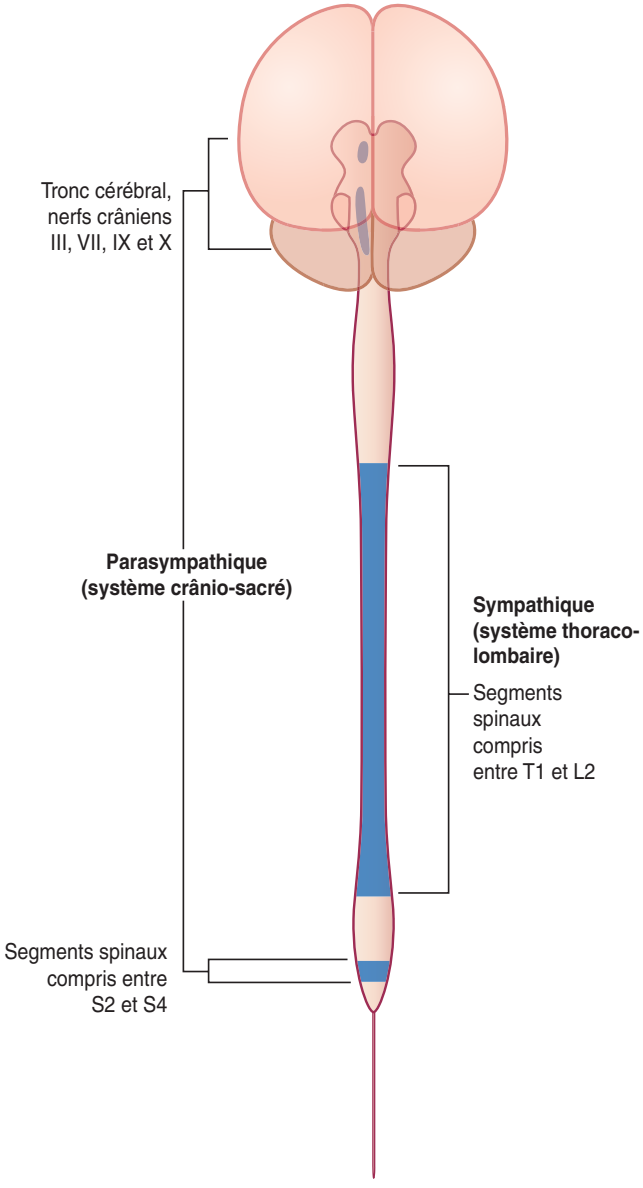


Figure 4.3

Distribution dans le cerveau et la moelle spinale des systèmes sympathique et parasympathique.

(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

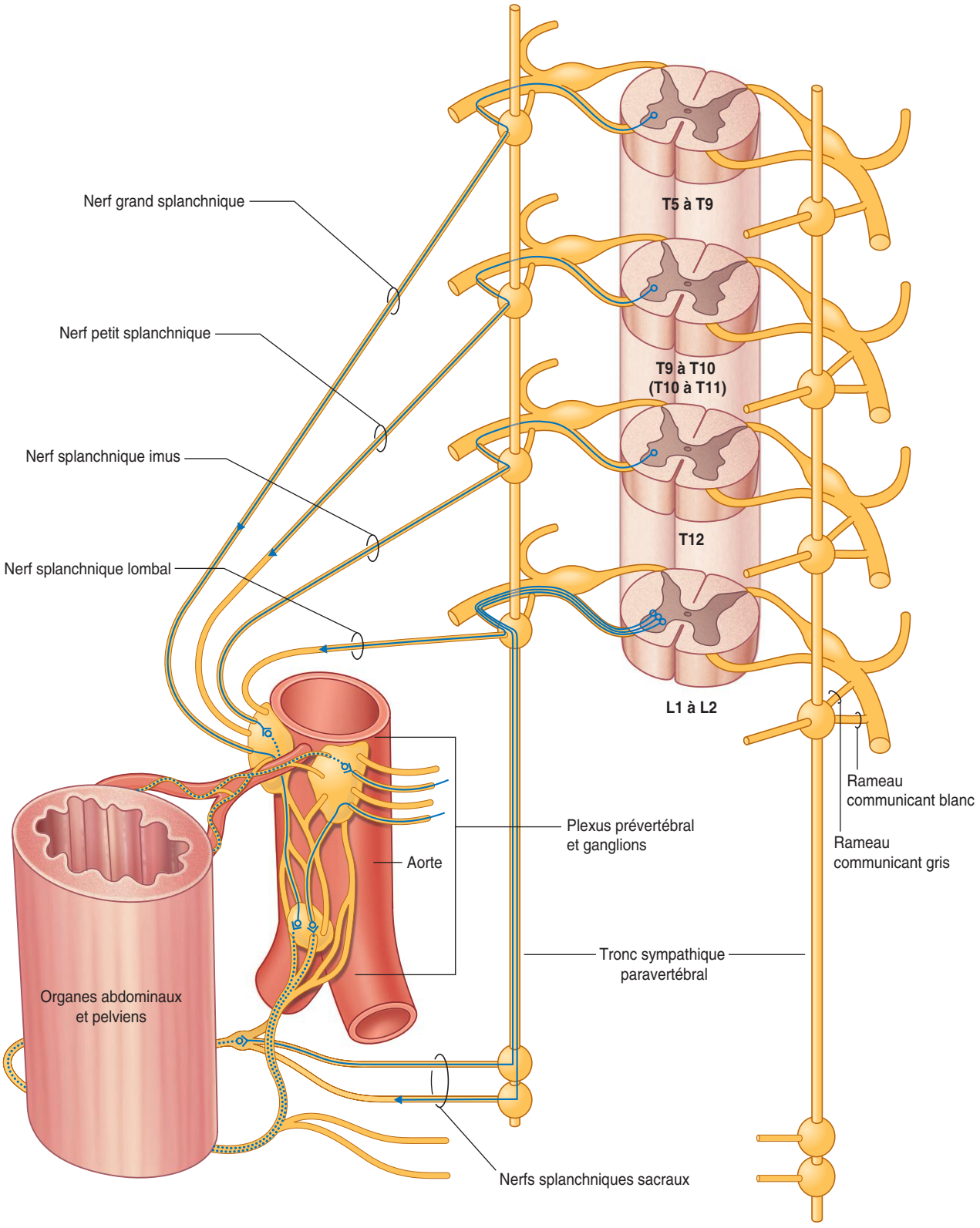


Figure e4.1

Les nerfs splanchniques abdominopelviens.

(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

- le *noyau viscéral du nerf oculomoteur* (anciennement « noyau d'Edinger-Westphal »), situé dans le mésencéphale, dont les fibres innervent le ganglion ciliaire ou ganglion ophtalmique en passant par le nerf oculomoteur (III) ; les fibres postganglionnaires constituent le nerf ciliaire court et innervent le sphincter irien et le muscle ciliaire pour les accommodations à la lumière et à la distance ;
- le *noyau lacrymo-muco-nasal*, dont les fibres cheminent dans le nerf facial (VII), pour gagner le ganglion sphénopalatin (ou ptérygopalatin) ; les fibres postganglionnaires assurent l'innervation des glandes lacrymales et des glandes de la muqueuse nasale ;
- les *noyaux salivaires supérieur et inférieur*, qui innervent les glandes salivaires :
  - les fibres des neurones du noyau salivaire supérieur, situé dans le pont, cheminent dans le nerf intermédiaire de Wrisberg (VII*bis*) puis la corde du tympan pour gagner les ganglions sous-maxillaires ; les fibres postganglionnaires innervent les glandes submandibulaires et les glandes sublinguales ;
  - les fibres des neurones du noyau salivaire inférieur, situé dans le bulbe, cheminent dans le nerf glossopharyngien (IX), jusqu'au ganglion otique ; les fibres postganglionnaires innervent ensuite les glandes parotides ;
- le *noyau moteur dorsal du pneumogastrique*, au niveau bulbaire, qui assure l'innervation par le nerf pneumogastrique (X) des ganglions parasympathiques situés dans les viscères du thorax (cœur, bronches et poumons) et de l'abdomen (estomac, foie et voies biliaires, pancréas, intestin grêle et première partie du gros intestin).

Neurones issus de la moelle sacrée

Ces neurones préganglionnaires occupent à peu près la même position que les neurones préganglionnaires sympathiques, mais dans la moelle sacrée (S2-S4). Les axones de ces neurones empruntent les nerfs sacrés pour aller innerver les ganglions parasympathiques du tiers inférieur du côlon, du rectum, de la vessie et des organes génitaux.

Dans tous les cas, les ganglions parasympathiques innervés par les fibres préganglionnaires sont situés à l'intérieur ou à proximité des organes qu'ils contrôlent, ce qui est très différent du système sympathique. De plus, les neurones parasympathiques ont peu de dendrites et ne sont innervés que par un petit nombre de fibres préganglionnaires.

En résumé, on peut dire que le système parasympathique se caractérise par la distribution de ses premiers neurones dans le tronc cérébral et la moelle sacrée et par un relais dans des ganglions situés à proximité ou dans les organes cibles. Le premier neurone est donc long et le second neurone court. Les fibres parasympathiques n'innervent pas tous les organes. Les exceptions sont les glandes sudoripares, la médullosurrénale, les muscles érecteurs des poils et la plupart des vaisseaux sanguins artériels.

Système nerveux entérique

Il existe un nombre considérable de neurones dans le tractus gastro-intestinal. Dans l'estomac, certains neurones sont regroupés pour former une zone pacemaker, génératrice des ondes péristaltiques qui vont cheminer tout au long de l'intestin. Dans la paroi de l'intestin, on trouve des neurones sensoriels, locaux ou à projection centrale, qui détectent les conditions mécaniques et chimiques de l'intestin, des interneurones locaux qui intègrent ces informations et des neurones moteurs qui influencent l'activité des muscles lisses de la paroi intestinale ou les sécrétions glandulaires d'enzymes digestives, de mucus, d'acide gastrique ou de bile, pour ne citer que les principales. Cet ensemble complexe de neurones intrinsèques de l'intestin forme d'une part le *plexus myentérique*, ou plexus d'Auerbach, qui régule spécifiquement la musculature intestinale, et, d'autre part, le *plexus sous-muqueux*, ou plexus de Meissner (situé juste au-dessous de la couche muqueuse), qui contrôle l'état chimique de l'intestin et la sécrétion glandulaire.

Les deux systèmes sympathique et parasympathique s'articulent avec ces plexus et interviennent donc pour moduler les activités de l'intestin. Les fibres parasympathiques qui influencent l'intestin proviennent du noyau moteur dorsal du vague au niveau bulbaire, et de la moelle sacrée. L'innervation sympathique provient de la moelle thoracolombaire et fait relais dans le ganglion cœliaque et dans les ganglions mésentériques supérieur et inférieur.

Contrôle central des fonctions végétatives

Le système végétatif est régulé en partie par des circuits qui relèvent du cortex cérébral. C'est ce que montrent les réactions végétatives, comme le fait de rougir quand on est mal à l'aise, la pâleur quand on a peur… En fait, comme nous l'avons déjà vu, les fonctions végétatives sont étroitement associées aux émotions et à leur expression. Il a été démontré sans ambiguïté que l'hippocampe, le thalamus,

les ganglions de la base, le cervelet et la formation réticulée exercent tous des influences sur le système nerveux végétatif. C'est toutefois l'*hypothalamus* qui constitue le principal centre de contrôle. Il reçoit un très grand nombre d'informations à partir du *noyau du faisceau solitaire*. Les noyaux hypothalamiques qui interviennent dans les fonctions végétatives projettent :

- sur les noyaux du tronc cérébral qui organisent les réflexes viscéraux (respiration, vomissement, miction) ;
- sur les noyaux des nerfs crâniens qui contiennent les neurones préganglionnaires parasympathiques ;
- sur les neurones préganglionnaires sympathiques et parasympathiques de la moelle.

Malgré la place prépondérante occupée par l'hypothalamus dans l'organisation générale des fonctions végétatives et dans l'homéostasie, le système végétatif continue de fonctionner de manière indépendante si des lésions ou des maladies empêchent ce centre d'exercer son influence. Les principaux centres sous-corticaux qui continuent de réguler les fonctions végétatives en l'absence du contrôle hypothalamique sont situés dans le *tegmentum du tronc cérébral*. Il s'agit d'une série de noyaux encore mal connus à l'heure actuelle, qui sont responsables de fonctions spécifiques, telles que les réflexes cardiaques, les réflexes vésicaux et ceux qui ont trait aux fonctions sexuelles, ainsi que les réflexes de la respiration et du vomissement.

Neurotransmission dans le système nerveux végétatif

La neurotransmission dans le système nerveux végétatif est importante du point de vue fondamental et du point de la médecine clinique, car de nombreux médicaments agissent à ce niveau pour modifier les fonctions contrôlées par le système nerveux végétatif.

Transmission dans les ganglions sympathiques et parasympathiques

Le principal neurotransmetteur des neurones préganglionnaires sympathiques et parasympathiques est l'*acétylcholine*.

Les principaux récepteurs postsynaptiques sont des *récepteurs nicotiniques*, qui sont des canaux ioniques activés par l'acétylcholine et qui sont responsables de la génération de potentiels postsynaptiques excitateurs (PPSE) rapides, exactement comme à la jonction neuromusculaire. En effet, la fixation d'acétylcholine ouvre le récepteur-canal qui laisse passer les différents cations en fonction des gradients électrochimiques. Compte tenu du potentiel de membrane, ce sont surtout les ions Na^+ qui pénètrent massivement, ce qui explique la dépolarisation de la cellule. De plus, on trouve aussi des récepteurs secondaires, les *récepteurs muscariniques*, qui font partie des récepteurs couplés aux protéines G, à sept domaines transmembranaires, et donnent des réponses synaptiques plus lentes. L'effet principal de ces récepteurs est de fermer les canaux K^+, rendant ainsi les neurones plus facilement excitables et provoquant un PPSE prolongé. En raison de la présence de ces deux types de récepteurs, les synapses ganglionnaires sont à l'origine d'une excitation rapide et d'une modulation lente de l'activité des neurones des ganglions végétatifs.

Les neurones préganglionnaires sympathiques libèrent aussi différents neuropeptides (type LHRH, VIP, etc.) qui jouent un rôle de neuromodulateurs.

Transmission dans les tissus cibles

Les effets des neurones des ganglions végétatifs sur leurs cibles (muscles lisses des viscères, muscle cardiaque ou glandes) font intervenir deux neurotransmetteurs différents selon qu'ils sont sympathiques ou parasympathiques. Les neurones sympathiques libèrent de la *noradrénaline* au niveau de leurs organes cibles — l'exception est l'innervation sympathique cholinergique des glandes sudoripares. Les neurones parasympathiques libèrent de l'*acétylcholine*. La plupart du temps, ces deux neurotransmetteurs ont des effets opposés sur les organes cibles.

Comme nous l'avons déjà vu, les effets spécifiques de l'acétylcholine ou de la noradrénaline sont déterminés par le type de récepteur exprimé par le tissu cible et par les voies de signalisation qu'il active.

En simplifiant, on peut dire que les *cibles sympathiques périphériques* peuvent exprimer dans leur membrane deux sous-classes de *récepteurs noradrénergiques*, les récepteurs α et β, qui ont chacun plusieurs sous-types de récepteurs. Ce sont tous des récepteurs de surface cellulaire qui possèdent sept domaines transmembranaires et sont couplés aux protéines G membranaires :

- les récepteurs α ont deux grands sous-types :
  – les récepteurs α_1 couplés à une G protéine qui active la phospholipase C, ou G_p, ce qui aboutit à l'augmentation de la production d'IP_3 et de DAG, ce qui entraîne en fin de compte une augmentation de la concentration du Ca^{2+} cytosolique libéré à partir du réticulum endoplasmique ;

– les récepteurs α_2 couplés à une G protéine qui inhibe l'activité de l'adénylcyclase, ou G_i, ce qui aboutit à une diminution de la production et de la concentration intracellulaire d'AMPc ;

- les récepteurs β sont tous couplés à une G protéine qui stimule l'activité de l'adénylcyclase, ou G_s, ce qui aboutit à une augmentation de la production et de la concentration intracellulaire d'AMPc.

La distribution des récepteurs est différente dans les différents organes cibles, ce qui explique les différences d'effet des terminaisons sympathiques sur les différents organes cibles.

Les *cibles parasympathiques périphériques* ont dans leur membrane des *récepteurs muscariniques*, dont il existe plusieurs sous-types. Ce sont tous des récepteurs de surface cellulaire, qui possèdent sept domaines transmembranaires et sont couplés aux protéines G membranaires. Les effets de l'acétylcholine sur les organes cibles varient en fonction des sous-types de récepteurs muscariniques qui sont exprimés. Les deux principaux sous-types sont les récepteurs M1 (surtout exprimés dans l'intestin) et M2 (surtout exprimés dans le système cardiovasculaire). Les récepteurs M1 sont couplés avec une G protéine qui active la phospholipase C, ou G_p, ce qui augmente la production intracellulaire d'IP_3 et de DAG, ce qui aboutit en fin de compte à une augmentation de la concentration du Ca^{2+} cytosolique, libéré très essentiellement à partir du réticulum endoplasmique. Les récepteurs M2 sont couplés à une G protéine inhibitrice de l'adénylcyclase, ou G_i, ce qui conduit à une diminution de la production d'AMPc intracellulaire.

Certains récepteurs muscariniques peuvent aussi activer la NO-synthase, ce qui provoque une libération locale de monoxyde d'azote, comme dans le contrôle des fonctions sexuelles.

Les deux systèmes sympathique et parasympathique provoquent des réactions limitées pour le système parasympathique et plus généralisée pour le système sympathique. De leur côté, les neurones du système entérique produisent des effets très divers, en partie en raison de la très grande variété des neurotransmetteurs libérés par ces neurones, en particulier des neuropeptides.

Il faut absolument rapprocher les éléments de ce cours de ceux qui vous sont enseignés en pharmacologie. En particulier, vous devez retenir que les agents qui agissent comme une substance miment les effets de cette substance, ils sont donc dits mimétiques et ce sont bien évidemment des agonistes des récepteurs. Lorsqu'on parle de parasympathomimétique, on peut avoir une substance qui est un *parasympathomimétique direct*, agissant comme les agonistes de l'acétylcholine, en se fixant sur les récepteurs de l'acétylcholine telle la muscarine qui se fixe sur les récepteurs muscariniques, soit avoir un *parasympathomimétique indirect* avec une substance qui agit en inhibant l'acétylcholinestérase, ce qui aboutit évidemment à une augmentation de l'effet de l'acétylcholine, puisque sa durée de vie et d'action augmente, c'est le cas de l'ésérine.

Les agents qui bloquent les récepteurs sont des antagonistes des récepteurs, ils sont dits *lytiques*. Ils peuvent être plus ou moins spécifiques de tel ou tel type de récepteur. Ainsi, la phentolamine bloque tous les récepteurs α-adrénergiques, alors que le prazosine bloque les récepteurs α_1-adrénergiques et la yohimbine ne bloque que les récepteurs α_2-adrénergiques.

Enfin, on peut bloquer la transmission dans les ganglions eux-mêmes en utilisant des *ganglioplégiques*, tels l'hexaméthonium ou la nicotine à forte dose, alors qu'à faible dose elle est agoniste des récepteurs nicotiniques.

Effets du système nerveux végétatif sur les différents organes cibles et les grandes fonctions

Tous les organes et les grandes fonctions sont contrôlés par le système nerveux végétatif. L'innervation sympathique et parasympathique ainsi que les effets d'une stimulation sympathique et parasympathique sont résumés dans la figure 4.4 et dans le tableau 4.1.

Effets du système nerveux végétatif sur l'œil

Le système nerveux végétatif joue un rôle très important dans les processus d'accommodation à la lumière, d'accommodation à la distance et dans le contrôle du système lacrymal.

Accommodation à la lumière

Elle repose sur l'adaptation de l'iris, qui est un diaphragme dont l'orifice peut être plus ou moins grand ouvert, ce qui permet de limiter l'intensité lumineuse qui pénètre dans l'œil. Cette ouverture est contrôlée par le tonus respectif des deux muscles lisses antagonistes qui composent l'iris, *le sphincter irien à innervation parasympathique* et *le dilatateur irien à innervation sympathique*. Ce processus se fait par voie réflexe et dépend uniquement de l'intensité de la lumière qui frappe la rétine. Il fonctionne de façon consensuelle.

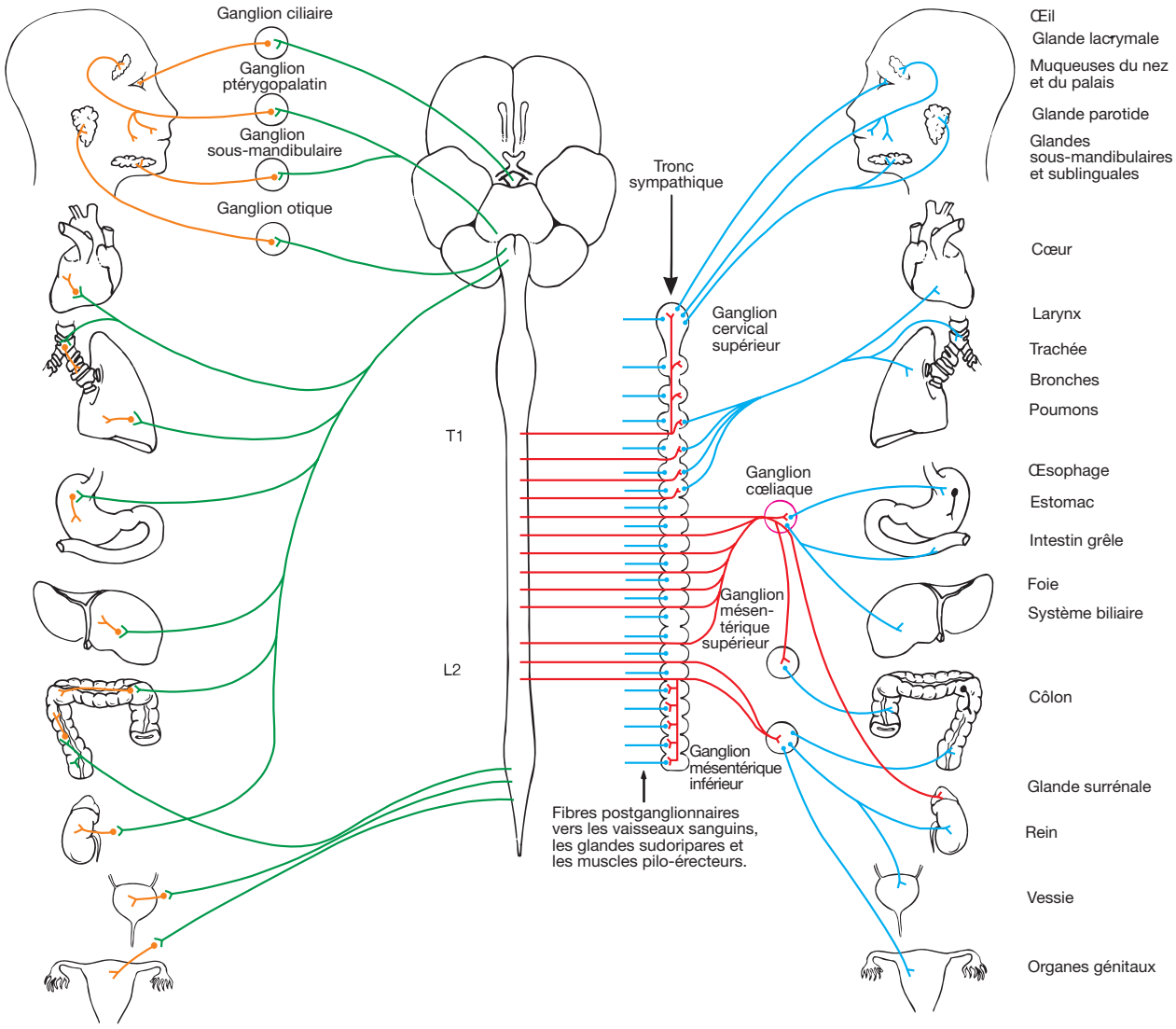


Figure 4.4

Innervation autonome parasympathique (à gauche) et sympathique (à droite).
NB : Les importantes projections sympathiques vers les vaisseaux ne sont pas représentées.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Accommodation à la distance

Elle repose sur l'adaptation du cristallin, qui représente une lentille dont les courbures se modifient en fonction de la tension exercée par le ligament suspenseur, ce qui permet de former les images des objets exactement sur la rétine afin de percevoir des images parfaitement nettes. La *contraction des muscles ciliaires sous l'action du parasympathique* permet de relâcher le ligament suspenseur et donc d'augmenter la courbure des faces du cristallin, ce qui est indispensable pour obtenir une vision nette de près. À l'opposé, *la stimulation sympathique entraîne un relâchement complet des muscles ciliaires*, ce qui permet une traction maximale du cristallin par le ligament suspenseur : son épaisseur est minimale, facilitant ainsi la vision de loin.

Contrôle du système lacrymal

Les glandes lacrymales reçoivent une innervation double, mais la stimulation des fibres sympathiques comme celle des fibres parasympathiques conduit à une sécrétion accrue de larmes.

Tableau 4.1. Effets des systèmes sympathique et parasympathique

Organe/Effecteurs		Sympathique		Parasympathique	
		Récepteurs		Nerfs	
Œil	Muscle radial irien Muscle du sphincter irien Muscle ciliaire Muscles lisses des paupières	α β α	Contracte (mydriase) Relaxe (vision de loin) Augmente tonus	III III	Contracte (myosis) Contracte (vision de près)
Glandes céphaliques	Lacrymales Nasopharyngées Salivaires	α α β	Inhibe Sécrétion épaisse Sécrétion amylase	VII VII, IX	Sécrétion aqueuse +++
Cœur	Tissu nodal Myocarde Vaisseaux coronaires	β_1 β_1 β_1 β_2	↑ Fréquence ↑ Vitesse conduction ↑ Contractilité, automaticité Dilatation	X X	↓ Fréquence ↓ Contractilité
Bronches	Muscles lisses Glandes	β_2	Relaxe (dilate bronches)	X X	Contracte ↑ Sécrétion
Vaisseaux	Muscles striés Viscères abdominaux Reins Peau	α α α α ?	Contracte Contracte Contracte Contracte	X	Dilate Dilate (région céphalique) Dilate (neurones cholinergiques)
Reins	Rénine	β_2	Sécrétion		
Rate	Capsule	α	Contraction, libère globules rouges		
Cellules sanguines	Plaquettes	α_2	↑ Agrégation		
Pancréas	Glucagon Insuline Exocrine	α α, β	Sécrétion Inhibition, sécrétion	X X	Stimule sécrétion Stimule sécrétions
Foie, muscles	Glycogène Glucose	α, β_2	↑ Utilisation (lyse) ↑ Utilisation (néogenèse)		↑ Réserves (synthèse glycogène)
Adipocytes	Acides gras	α, β_1	↑ Utilisation (lipolyse)		↑ Réserves (lipogenèse)
Tractus digestif	Muscles péristaltisme/transit Muscles circ./sphincters Sécrétions Vésicule biliaire	β_2	Relâche/inhibe Contracte Inhibe Relaxe	X X X X	Active transit ++ Relaxe Stimule sécrétions ++ Contraction, évacuation
Côlon, rectum		β	Relâche/inhibe	PSS	Contraction, évacuation
Vessie	Détrusor Sphincters	β α	Inhibe Contracte	PSS PSS	Contraction, évacuation Relaxe
Utérus	Selon hormones et gravidité	β_2 α_1	Inhibe Contracte		
Organes sexuels	Glandes, muscles lisses canaux Organes érectiles	α	Sécrétions, éjaculation +	PSS PSS	Stimule sécrétions Érection + (vasodilatation)
Peau	Glandes sudoripares Muscles horripilateurs	Musc. α	Sécrétion (n. cholinergiques) Contraction		
Organes lymphoïdes	Réponses immunitaires		Stimule		Participe aux défenses locales
Épiphyse		β	Synthèse mélatonine		

PSS, parasympathique sacré ; Musc., muscariniques ; n., neurones.

Effets du système nerveux végétatif sur le tube digestif et les glandes annexes du tube digestif

Le tube digestif possède un réseau nerveux propre, le système nerveux entérique, qui est articulé avec les systèmes sympathique et parasympathique.

On peut dire que le *tonus de base* du tube digestif et des glandes annexes dépend du système parasympathique. La stimulation parasympathique augmente le péristaltisme de l'estomac et de l'intestin et relâche le sphincter de l'estomac, ce qui accélère la progression du contenu alimentaire du tube digestif. L'innervation parasympathique fait intervenir le nerf pneumogastrique (X) et le parasympathique sacré pour la partie terminale du gros intestin, le côlon descendant, le sigmoïde et le rectum.

La stimulation parasympathique augmente aussi les *sécrétions exocrines* des différentes glandes du tube digestif : glandes salivaires avec une salive fluide, estomac, intestin et pancréas. Au niveau de la vésicule biliaire, la stimulation parasympathique entraîne la contraction de la vésicule et augmente la motricité des voies biliaires.

Le sympathique a des effets inverses, toutefois plus modestes. Seule une forte stimulation sympathique entraîne une diminution du péristaltisme gastro-intestinal et une contraction du sphincter pylorique. Elle augmente la sécrétion des glandes salivaires, en produisant une salive épaisse, riche en amylase. Elle est dépourvue d'effet sur les sécrétions exocrines de l'estomac et de l'intestin, et elle diminue la sécrétion exocrine du pancréas.

Régulation végétative des fonctions cardiovasculaires

Le système cardiovasculaire est l'objet d'une régulation réflexe précise qui garantit aux différents tissus du corps un approvisionnement adéquat en sang oxygéné, quelles que soient les circonstances. Le maintien de cette homéostasie repose avant tout sur le recueil d'informations mécaniques (la pression dans le système artériel grâce aux barorécepteurs qui sont activés par la déformation des fibres élastiques des parois artérielles). Les informations chimiques (le contenu du sang artériel en CO_2 et O_2 grâce aux chémorécepteurs) sont susceptibles de jouer également un rôle sur le contrôle de l'homéostasie cardiovasculaire. Ce sont les informations fournies par ces différents récepteurs qui déclencheront les actions de contrôle végétatives.

Les afférences de ces récepteurs empruntent le nerf glossopharyngien (IX) et le nerf pneumogastrique (X) pour se terminer dans le noyau du faisceau solitaire, qui relaie les informations vers l'hypothalamus et les noyaux du tronc cérébral.

Une augmentation de la pression artérielle active les barorécepteurs, ce qui entraîne une inhibition de l'activité tonique des neurones sympathiques préganglionnaires de la moelle spinale. Les fibres qui innervent le cœur font relais dans le ganglion stellaire. Les fibres postganglionnaires libèrent donc moins de noradrénaline, ce qui diminue le rythme, par une action directe au niveau des cellules pacemaker du nœud sinusal et diminue la vitesse de conduction des influx dans le tissu nodal (effet β_1). Elle diminue aussi la force des contractions, par une action sur les cardiomyocytes ventriculaires (effet β_1). La moindre libération de noradrénaline par les fibres qui innervent les vaisseaux sanguins de la peau et des viscères abdominaux entraîne une diminution de la constriction de tous ces vaisseaux très riches en récepteurs α (α_1 et α_2).

Parallèlement, l'activation des barorécepteurs entraîne aussi une stimulation de l'activité des neurones parasympathiques préganglionnaires du noyau moteur dorsal du vague et du noyau ambigu qui modulent la fréquence cardiaque. Le système parasympathique, *via* le nerf pneumogastrique, diminue le rythme cardiaque et diminue la vitesse de conduction nerveuse dans le tissu nodal, pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque, suivi toutefois d'un échappement.

De la même façon, mais avec une influence bien moindre, les chémorécepteurs influencent ces activités. La stimulation des chémorécepteurs aboutit à un ralentissement du rythme cardiaque, une réduction de l'efficacité des contractions du myocarde auriculaire et ventriculaire et une diminution de la pression artérielle en raison de la dilatation des artérioles périphériques.

Effets du système nerveux végétatif sur les poumons et les bronches

La stimulation parasympathique entraîne une constriction des bronches par action sur les muscles lisses de Reissessen, disposés autour des bronchioles, une augmentation de la sécrétion du mucus par les glandes bronchiques et une diminution de la bronchomotricité. À l'opposé, la stimulation sympathique entraîne une bronchodilatation par action des catécholamines libérées sur les récepteurs β_2. On comprend donc, que dans la crise d'asthme, une inhalation d'adrénaline ou d'un sympathomimétique a des effets

bronchodilatateurs immédiats qui soulagent le malade. À l'inverse, les bêtabloquants ont comme effets secondaires toux, dyspnée.

Régulation végétative de la vessie

La régulation végétative de la vessie est un bon exemple de l'interaction entre le système moteur volontaire (contrôle volontaire de la miction) et les divisions sympathique et parasympathique du système végétatif qui fonctionnent de façon involontaire (cf. figure 6.5 au chapitre 6).

La paroi de la vessie contient des mécanorécepteurs qui fournissent les informations sensorielles végétatives à la moelle spinale et aux centres végétatifs supra-spinaux, en particulier au noyau du faisceau solitaire. Ceux-ci se projettent à leur tour sur les centres coordonnateurs des fonctions vésicales, situés dans le tegmentum du tronc cérébral.

Les systèmes sympathique et parasympathique ont des effets opposés, tant sur la musculature de la paroi de la vessie (détrusor) que sur le sphincter interne (muscle lisse) du col de la vessie. Ainsi, la stimulation de l'innervation parasympathique, qui vient des segments sacrés (S2-S4) de la moelle spinale et est relayée par les neurones parasympathiques situés dans la paroi de la vessie, a pour effet de relâcher le sphincter interne et de contracter la musculature de la paroi de la vessie, permettant la vidange de la vessie. L'innervation sympathique émane des segments thoraciques inférieurs et lombaires supérieurs de la moelle spinale (T10-L2). Les fibres préganglionnaires gagnent les neurones du ganglion mésentérique inférieur et des ganglions du plexus hypogastrique en empruntant les nerfs splanchniques pelviens jusqu'à la vessie. L'activité sympathique provoque la fermeture du sphincter interne de la vessie (effet α) et le relâchement de la musculature de la paroi (effet β), ce qui permet le remplissage de la vessie.

Pendant l'accumulation de l'urine dans la vessie entre les mictions, la voie sympathique est active et simultanément l'activité parasympathique est inhibée, permettant à la vessie de se remplir. La pression vésicale augmente peu à peu et lorsque la vessie est pleine, les signaux sensoriels sont transmis aux centres supra-spinaux, qui augmentent le tonus parasympathique et diminuent l'activité sympathique, ce qui provoque alors le relâchement du sphincter interne et la contraction de la vessie. Dans cette situation, l'urine n'est plus retenue que par le sphincter externe de la vessie (muscle strié urétral) qui reçoit une innervation motrice volontaire somatique, à partir des motoneurones α de la corne ventrale de la moelle sacrée. Ces neurones sont actifs pendant tout le remplissage de la vessie et assurent la contraction des fibres striées du sphincter externe. Pour rendre possible la miction, cette activité tonique doit être momentanément inhibée, afin de relâcher le sphincter externe. La miction résulte donc d'une *activité coordonnée des neurones parasympathiques sacrés* et d'une *inhibition temporaire des motoneurones* α *du système de la motricité volontaire*, qui est régie par le centre de la miction situé dans le pont.

Les patients paraplégiques ou ceux qui ont perdu le contrôle descendant de la moelle sacrée, continuent à avoir la régulation végétative des fonctions vésicales. La miction peut donc être déclenchée de façon réflexe par une distension suffisante de la vessie. Mais ce réflexe est peu efficace, en l'absence du contrôle descendant, et le principal problème vient de ce que la vessie n'arrive pas à se vider complètement, ce qui entraîne fréquemment des infections urinaires et exige la pose d'une sonde à demeure pour garantir un drainage adéquat de la vessie.

Régulation végétative des fonctions sexuelles

Les réponses sexuelles mettent en jeu, elles aussi, l'activité coordonnée des systèmes somatique, sympathique et parasympathique. Les effets végétatifs comprennent la dilatation des vaisseaux responsables de l'érection du pénis ou du clitoris, la stimulation des sécrétions de la prostate ou du vagin, la contraction des muscles lisses du canal déférent pendant l'éjaculation ou les contractions rythmiques du vagin pendant l'orgasme. Ils sont coordonnés avec la contraction des muscles somatiques pelviens pendant l'orgasme dans les deux sexes.

Les réponses s'opèrent de façon réflexe. Les messages sensoriels sont déclenchés par la stimulation génitale. Ils aboutissent au cortex somesthésique et font intervenir, dans les réponses engendrées, l'hypothalamus, l'émotion et la mémoire.

La voie parasympathique sacrée emprunte les nerfs splanchniques pelviens pour atteindre les ganglions parasympathiques et les organes cibles. Le neuromédiateur n'est pas l'acétylcholine, mais le *monoxyde d'azote*. L'activité de cette voie entraîne la dilatation des artères péniennes et clitoridiennes et un relâchement des muscles lisses des sinus veineux provoquant une expansion des espaces caverneux et l'érection. La voie parasympathique excite aussi le canal déférent, les vésicules séminales et la prostate ou les glandes vaginales.

La voie sympathique a les effets opposés, entraînant une vasoconstriction et la perte de l'érection.

Autres effets du système nerveux végétatif

Les effets du système nerveux végétatif sur la peau et les glandes sudoripares ne dépendent que du système sympathique. Sa stimulation entraîne une sécrétion de sueur abondante et l'innervation a dans ce cas la particularité d'être cholinergique. La stimulation sympathique entraîne aussi une contraction des muscles érecteurs des poils.

Les effets d'une stimulation sympathique des cellules de la glande médullosurrénale entraînent la libération massive de *catécholamines* (noradrénaline et surtout adrénaline) dans le sang. Cette stimulation de la sécrétion met en jeu comme neurotransmetteur l'acétylcholine. La sollicitation de la médullosurrénale est observée dans la *réponse au stress*, ce qui permet d'obtenir une réponse généralisée, impliquant tous les organes qui expriment des récepteurs noradrénergiques.

Ainsi, l'hyperglycémie observée dans le stress s'explique par l'augmentation de la glycogénolyse hépatique et musculaire et de la néoglucogenèse en réponse à l'adrénaline circulante, en plus d'une réponse directe. À noter que le système parasympathique a des effets opposés, en stimulant notamment la glycogénogenèse.

Les effets du système nerveux végétatif sur les cellules adipeuses ne passent que par le système sympathique, dont la stimulation entraîne une lipolyse (effet β) et donc la libération d'acides gras non estérifiés dans le sang.

De la même façon, les effets du système nerveux végétatif sur le rein ne passent que par le système sympathique, dont la stimulation augmente la sécrétion de rénine.

À retenir

On retiendra :

- le rôle capital joué par le système nerveux végétatif dans la régulation de toutes les activités végétatives de l'organisme ;
- l'existence de deux systèmes, dont les effets sont en général opposés, le système sympathique et le système parasympathique ;
- le fonctionnement réflexe de ce système nerveux végétatif ;
- l'existence d'une succession de deux neurones dans les voies efférentes.
- Grandes différences entre les deux systèmes sympathique et parasympathique :
- les corps cellulaires des neurones préganglionnaires sympathiques sont situés dans les segments thoraciques et lombaires supérieurs de la moelle spinale, constituant le système thoracolombaire ; les corps cellulaires des neurones parasympathiques sont situés dans les segments sacrés de la moelle spinale ou dans le tronc cérébral, constituant le système craniosacré ;
- les corps cellulaires des neurones postganglionnaires sympathiques sont situés dans les ganglions paravertébraux du tronc sympathique ou dans les ganglions prévertébraux, de toute façon toujours à proximité de la moelle ; ainsi, le premier neurone est toujours court et le second long. Pour le système parasympathique, les corps cellulaires des neurones postganglionnaires sont localisés dans les ganglions situés à l'intérieur des organes qu'ils contrôlent ou à leur voisinage immédiat, de toute façon toujours à distance de la moelle spinale ; ainsi, le premier neurone est toujours long et le second court ;
- innervation la plupart du temps des mêmes organes cibles avec des effets opposés pour les deux systèmes ;
- différence de neurotransmetteurs au niveau de la cible, avec la noradrénaline pour le système sympathique qui agit sur des récepteurs noradrénergiques et l'acétylcholine pour le système parasympathique qui agit sur des récepteurs muscariniques. En revanche c'est l'acétylcholine dans tous les cas qui assure la transmission synaptique en agissant sur des récepteurs nicotiniques dans les ganglions relais ;
- différence de type de réponse entre les deux systèmes, réponse généralisée dans le système sympathique et réponse bien localisée dans le système parasympathique.

ENTRAÎNEMENT 4 **QCM**

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Les corps cellulaires des neurones préganglionnaires du système sympathique sont disposés en une colonne intermédiolatérale localisée dans la substance grise tout le long de la moelle spinale.

B Les ganglions du tronc sympathique sont situés à proximité de la moelle spinale.

C Les ganglions prévertébraux font partie du tronc sympathique.

D Les cellules de la glande médullosurrénale sont innervées par un neurone postganglionnaire sympathique qui a son corps cellulaire dans le ganglion cœliaque.

E Les fibres postganglionnaires sympathiques qui innervent le muscle ciliaire forment le nerf ciliaire court.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Les fibres parasympathiques qui innervent les glandes salivaires submandibulaires sont issues du noyau salivaire supérieur.

B Les fibres issues du noyau moteur dorsal du pneumogastrique innervent, entre autres, le cœur, les poumons, les glandes salivaires, les voies biliaires et la première partie du gros intestin.

C La transmission des influx dans les ganglions du système sympathique est principalement liée à la libération et à l'action de l'acétylcholine sur des récepteurs muscariniques.

D La transmission noradrénergique dans les tissus cibles sympathiques, se traduit par une augmentation de la concentration du Ca^{2+} cytosolique lorsqu'elle implique des récepteurs α_1-adrénergiques.

E La transmission cholinergique dans les tissus cibles se traduit par une diminution de la concentration d'AMPc dans le cytosol des cellules lorsqu'elle fait intervenir des récepteurs muscariniques de type M2.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A L'accommodation à la lumière correspond à un réflexe consensuel.

B Dans le cadre de l'accommodation à la distance, l'augmentation de courbure des faces du cristallin est liée à l'action du système sympathique qui permet la contraction des fibres du muscle ciliaire.

C Une stimulation parasympathique augmente la motricité des voies biliaires et provoque une contraction de la vésicule biliaire.

D Les stimulations parasympathiques relâchent le sphincter de l'estomac.

E Les effets cardiaques d'une stimulation parasympathique se traduisent par un effet chronotrope négatif et un effet dromotrope négatif.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Les effets d'une stimulation sympathique se traduisent au niveau cardiaque par des effets inotrope positif, dromotrope positif, inotrope positif, bathmotrope positif et lusinotrope positif.

B Les effets d'une stimulation du système parasympathique sur les poumons se traduisent par une bronchoconstriction et une diminution de la bronchomotricité.

C Les médicaments bêtabloquants peuvent occasionner comme effets secondaires une dyspnée.

D La stimulation du système parasympathique facilite le remplissage de la vessie.

E La miction des urines résulte d'une stimulation du système parasympathique sacré coordonnée avec une inhibition temporaire du sphincter strié externe.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A La stimulation du système sympathique entraîne la libération d'acétylcholine qui est responsable de la sécrétion d'une sueur abondante.

B La sécrétion massive de catécholamines dans le sang au cours d'un stress est liée à l'action de l'acétylcholine sur les cellules de la médullosurrénale.

C La stimulation sympathique observée au cours du stress augmente la néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatiques.

D La sécrétion de rénine par les cellules de l'artériole afférente glomérulaire est stimulée par une stimulation des fibres sympathiques et inhibée par une stimulation du système parasympathique.

E La stimulation des fibres parasympathiques qui innervent les artères péniennes entraîne la libération de monoxyde d'azote qui est responsable de la vasodilatation.

Liste des compléments en ligne

Des compléments numériques sont associés à ce chapitre. Ils sont indiqués dans le texte par un picto. Pour voir ces compléments, connectez-vous sur http://www.em-consulte/e-complement/474287 et suivez les instructions.

Chapitre 5

Fonctions cérébrales complexes

Deux exemples de fonctions cérébrales complexes : sommeil-veille et mémoire

PLAN DU CHAPITRE

Sommeil et veille 146
Définition du sommeil 146
Nécessité du sommeil 146
Cycle circadien veille-sommeil 147
Stades du sommeil 148
Modifications physiologiques au cours du sommeil 150
Pendant le sommeil à ondes lentes 150
Pendant le sommeil paradoxal 150
Circuits nerveux du sommeil 150
Circuits impliqués dans le maintien de l'éveil 150
Circuits impliqués dans le sommeil lent 152
Circuits impliqués dans le sommeil paradoxal 152
Pathologie 154
Mémoire 156
Catégories de la mémoire humaine 156
Les deux catégories qualitatives de la mémoire 156
Les trois catégories temporelles de la mémoire 156
Oubli et amnésies 157
Pathologie 157
Processus cérébraux de la mémoire 157
Mémoire et vieillissement 158
Pathologie 158

Objectifs

- L'objectif de la première section de ce chapitre est d'étudier le cycle de la veille et du sommeil, le rôle de l'horloge biologique, les différents stades du sommeil, les modifications physiologiques qui se déroulent au cours des stades du sommeil, les circuits du sommeil et les principaux troubles du sommeil.
- La seconde section du chapitre vous apportera des notions sur la mémoire, les différentes catégories de la mémoire humaine, l'oubli et les amnésies et les processus cérébraux de la mémoire.

Ces deux fonctions cérébrales complexes sont de mieux en mieux connues grâce aux techniques d'imagerie cérébrale non invasive qui complètent les observations cliniques chez l'homme et les expériences conduites chez des primates non humains.

Sommeil et veille

Définition du sommeil

On peut définir le sommeil d'un point de vue comportemental par la suspension des activités conscientes et d'un point de vue électrophysiologique par la présence d'ondes cérébrales spécifiques.

Nécessité du sommeil

Le sommeil est nécessaire pour se sentir frais et dispos. Il permet prioritairement de restaurer le niveau d'énergie (glycogène) cérébral qui diminue pendant la veille. Il permet aussi d'éviter des dépenses d'énergie nécessaires au maintien de la température corporelle, puisqu'il fait plus froid la nuit. Il répond également à d'autres fonctions comme le besoin de se mettre à l'abri la nuit.

Chez l'animal, une privation prolongée de sommeil peut entraîner la mort en quelques semaines, avec une perte de poids malgré une prise de nourriture augmentée, une dysrégulation de la température corporelle et des troubles du système immunitaire. Chez l'homme, le manque de sommeil conduit à des troubles de la mémoire et à une diminution des performances cognitives, voire à des sautes d'humeur et à des hallucinations, et il peut être à l'origine d'accidents, en particulier au travail. Il semble que ce soit le manque de sommeil paradoxal qui perturbe l'apprentissage, surtout lorsque cet apprentissage est complexe. D'ailleurs, un certain nombre d'études ont montré qu'il existe une bonne corrélation entre la quantité de sommeil paradoxal et la vitesse d'acquisition de l'apprentissage.

La *durée du sommeil nocturne* est variable, de sept à huit heures chez l'adulte, avec de grandes variations entre les individus. Il existe aussi de grandes variations au cours de la vie : environ seize heures de sommeil chez le nouveau-né et très peu chez le sujet âgé (figure 5.1).

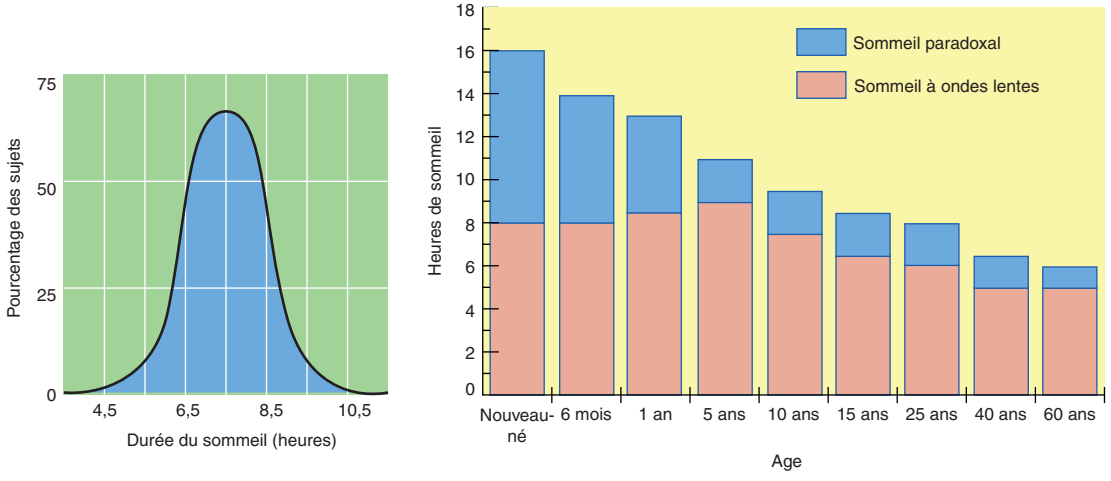


Figure 5.1

Durée du sommeil.

Cycle circadien veille-sommeil

Chez l'homme, l'alternance de la veille et du sommeil correspond à peu près à l'alternance du jour et de la nuit. Les changements quotidiens entre la période nocturne et la période diurne sont dus à la rotation de la Terre sur elle-même, alors que les changements saisonniers de la durée de chacune de ces deux périodes sont liés à la rotation de la Terre autour du Soleil.

L'alternance d'une fonction crée un rythme, qui peut se définir comme la variation périodique ou cyclique de cette fonction particulière. Chaque rythme se caractérise par sa période (temps nécessaire au déroulement d'un cycle complet) et son amplitude (différence entre le maximum et le minimum au cours du cycle). On parle de *rythme circadien*, lorsque la période est d'un jour (de *circa*, « environ », et *dies*, « jour »). C'est le cas du cycle du sommeil chez l'homme.

Toutefois, la perte des repères du jour et de la nuit (comme cela peut s'observer en spéléologie), donc l'absence de tout signal externe (expérience dite de libre cours) entraîne un allongement graduel du cycle veille-sommeil jusqu'à atteindre vingt-six heures (figure 5.2). Mais, dès que les repères sont retrouvés, le cycle revient à vingt-quatre heures, prouvant qu'il existe une horloge interne. Au cours de cette expérience de privation des repères externes, on peut noter que les rythmes de la température corporelle et de l'alternance veille/sommeil se désynchronisent, chacun évoluant à son propre rythme. Par la suite, on a constaté que de nombreux facteurs externes sociaux (comme le rythme de vie, les habitudes alimentaires, l'activité physique…) viennent s'ajouter aux facteurs externes environnementaux (principalement la lumière) pour participer à la synchronisation de cette *horloge biologique interne* sur une période de vingt-quatre heures.

Le principal rôle de cette horloge est de synchroniser les processus sommeil-veille avec l'alternance obscurité-lumière. L'horloge est localisée dans le *noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus*, situé au-dessus du chiasma optique. Pour fonctionner, l'horloge doit être informée de la diminution de l'intensité lumineuse à la fin du jour, qui est mesurée par des *cryptorécepteurs* localisés dans les cellules de la couche nucléaire externe de la rétine, qui contiennent un pigment sensible à la lumière bleue, la mélanopsine. L'énucléation fait donc disparaître le photo-entraînement. L'information est transmise à partir de ces cellules par la voie rétino-hypothalamique aux cellules du noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, qui régit toutes les fonctions synchronisées avec le cycle veille-sommeil, comme la température du corps, la plupart des sécrétions hormonales hypophysaires, les variations de pression artérielle et l'excrétion urinaire. L'activation des neurones du noyau suprachiasmatique entraîne une stimulation des neurones de la glande pinéale, ou *épiphyse* — transmission par le système sympathique après relais dans le ganglion cervical supérieur (figure 5.3). Or les cellules de cette glande pinéale sont capables de synthétiser à partir du tryptophane, une neurohormone, la *mélatonine*, qui facilite le sommeil. En effet, cette hormone est déversée dans la circulation et contrôle l'activité des circuits du tronc cérébral impliqués dans le cycle veille-sommeil. La synthèse de mélatonine augmente au fur et à mesure que la lumière décroît et atteint un maximum entre 2 h et 4 h du matin. Chez les personnes âgées, l'épiphyse se calcifie, ce qui explique les problèmes d'insomnie fréquemment observés chez ces personnes.

On peut retenir que la mélatonine est un marqueur biochimique de l'activité de l'horloge circadienne

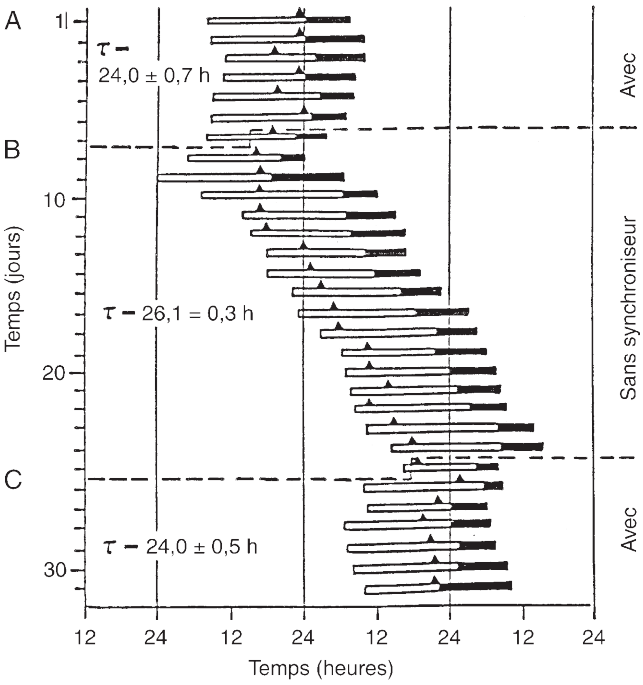


Figure 5.2

Mise en évidence du caractère circadien du sommeil et de la température.
Barres claires : la veille. Barres foncées : le sommeil. Triangles : maximum de la température.
Pendant 30 jours, le sujet est placé dans une chambre d'isolement.
A. Pendant les 6 premiers jours, le sujet vit sans montre mais porte ouverte. La période est de 24 heures. Le rythme est nycthéméral.
B. Au 7e jour, la porte est fermée et l'éclairage demeure constant (suppression des repères lumineux et sociaux). On observe un décalage du cycle veille-sommeil et de celui de la température dont la période passe à 26 heures. Le rythme observé est circadien.
C. Au 27e jour, la porte de la chambre d'isolement est ouverte et l'éclairement est à nouveau rythmique. Les synchroniseurs externes permettent le recalage des rythmes circadiens de la veille-sommeil et de la température sur une périodicité nycthémérale de 24 heures.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

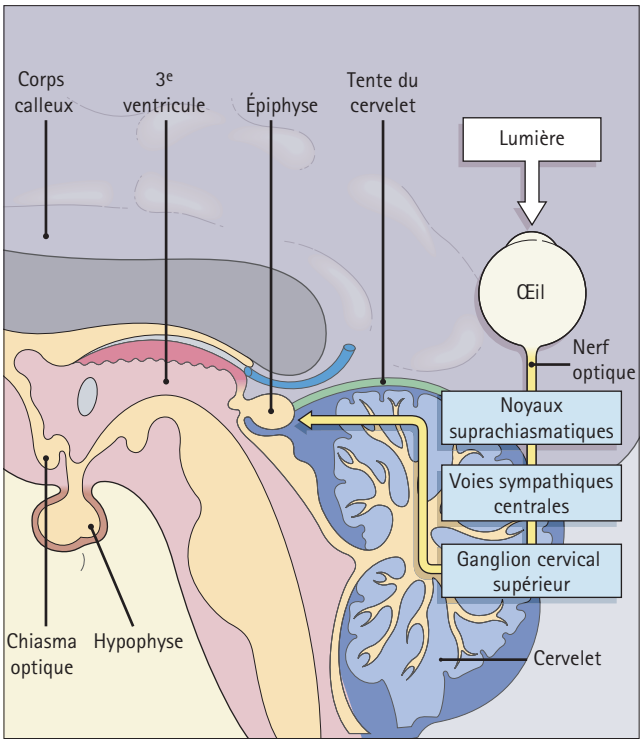


Figure 5.3

Innervation sympathique de l'épiphyse.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

suprachiasmatique, qui a pour rôle de synchroniser les processus veille-sommeil avec l'alternance obscurité-lumière.

Stades du sommeil

Il existe trois états de vigilance : l'éveil, le sommeil lent et le sommeil paradoxal. Chacun de ces états possède des caractéristiques électrographiques spécifiques que l'on peut explorer par *polysomnographie*. Cela permet, au moyen d'électrodes placées à différents endroits du corps, d'enregistrer les activités oculaires (électro-oculogramme, EOG), musculaires (électromyogramme, EMG) et cérébrales (électroencéphalogramme, EEG). L'EEG correspond à l'activité des neurones des couches superficielles du cortex. C'est l'enregistrement des fluctuations de potentiel de type ondulatoire, qui ont une amplitude faible exprimée en microvolts (μV) et non en millivolts (mV) et qui sont des flux de courant qui circulent entre les dendrites et les corps cellulaires (figure 5.4). Ce ne sont pas des potentiels d'action propagés.

Les enregistrements EEG ont montré que le sommeil est organisé en plusieurs phases ou stades qui se déroulent dans un ordre caractéristique (figure 5.5).

Pendant l'éveil, l'EEG se caractérise par un tracé composé d'ondes β de fréquence élevée (> 14 Hz) et d'amplitude

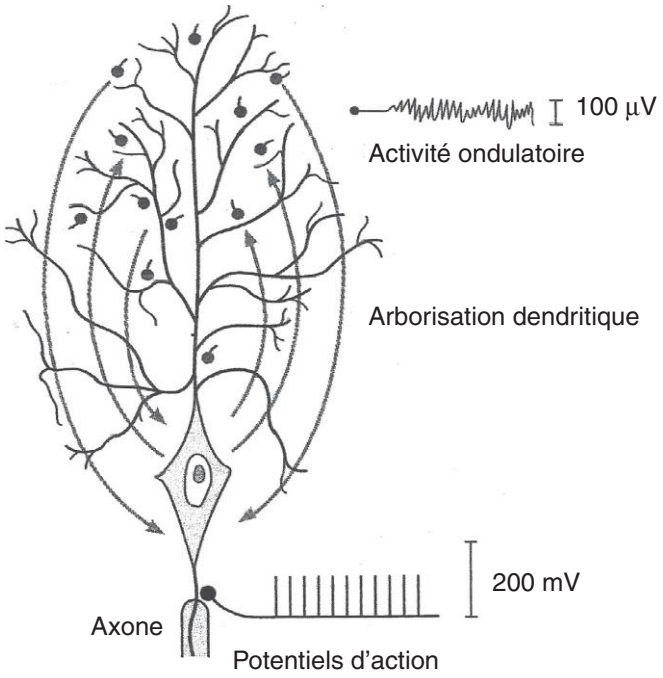


Figure 5.4

L'activité électrique des neurones du cortex cérébral.
Schéma comparant la réponse électrique de l'axone à celle des dendrites dans un gros neurone cortical. Les mouvements de va-et-vient du courant sur les dendrites à partir des boutons synaptiques actifs génèrent une activité ondulatoire pendant que les potentiels d'action « tout ou rien » sont transmis le long de l'axone.

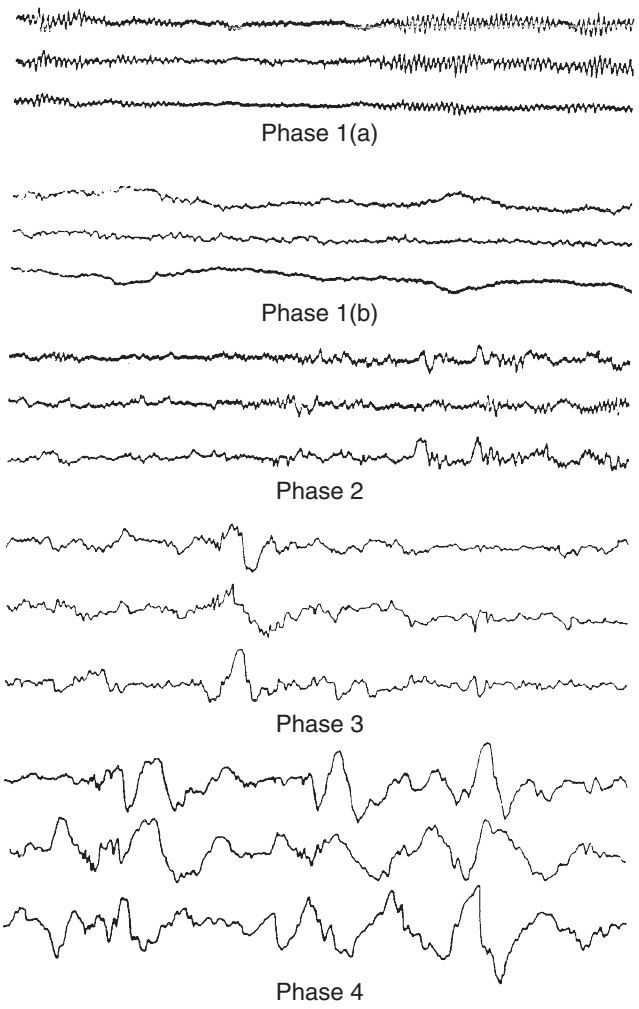


Figure 5.5

Les différents stades du sommeil.
Stade 1(a) : noter le morcellement du rythme α. Stade 1(b) : apparition du rythme θ. Stade 2 : présence de fuseaux et de complexes K. Stade 3 : apparition du rythme δ. Stade 4 : rythme δ prédominant.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

faible (10 à 50 μV). Ce tracé est dit désynchronisé, car il est produit par toutes les stimulations sensitives et sensorielles et par n'importe quelle activité mentale, donc par des mises en alerte successives du cortex cérébral.

Pendant l'installation du sommeil, ou *phase 1*, on a une période d'assoupissement, pendant laquelle les ondes β laissent la place aux *ondes* α, qui ont une fréquence plus faible (de 8 à 14 Hz) et une amplitude plus grande (de 50 à 100 μV), dès que les yeux sont fermés, en dehors de toute pensée précise. Cette phase est courte, elle ne dure que quelques minutes. Elle est interrompue dès l'ouverture des yeux, c'est l'effet Berger.

Puis arrive la *phase 2* de sommeil léger. Elle est caractérisée par une nouvelle diminution de la fréquence des ondes (*ondes* θ) et par une augmentation de l'amplitude, avec la présence de *fuseaux du sommeil* (petites bouffées de rythmes rapides de 15 à 18 Hz dont l'amplitude croît et décroît) et quelques *complexes K* (ondes biphasiques). Le tonus musculaire est présent. En revanche, les mouvements oculaires sont absents. Cette phase dure de 10 à 25 minutes à chaque cycle.

La *phase 3* fait suite et correspond à un sommeil assez profond. Elle est caractérisée par une diminution du nombre de fuseaux et par la présence en grande quantité d'ondes de basse fréquence et de grande amplitude, les *ondes thêta* (5 à 7 Hz et 100 à 200 μV) et quelques *ondes delta* (1 à 4 Hz et 200 à 1 000 μV).

Enfin, arrive la *phase 4* de sommeil profond, au cours de laquelle l'EEG présente une activité dominante de basse fréquence et d'amplitude très élevée avec plus de 50 % d'*ondes delta*. À ce stade, il est difficile de réveiller le dormeur.

La durée de l'ensemble des deux dernières phases de sommeil lent est de 20 à 40 minutes par cycle. À l'EMG et à l'EOG, on observe respectivement une diminution du tonus musculaire et une absence de tout mouvement oculaire.

Ces quatre phases constituent le *sommeil à ondes lentes*, qui représente environ 75 % de la durée totale du sommeil chez l'adulte.

Puis, après une période de sommeil à ondes lentes, apparaît une période de *sommeil paradoxal* (nom donné par Michel Jouvet). L'EEG change, ressemblant beaucoup à celui observé dans l'état vigile, alors que le sujet est pourtant profondément endormi. Après environ 10 minutes, on observe un retour dans le sommeil à ondes lentes, puis un deuxième cycle avec de nouveau un passage en phase 4. Par la suite, le cycle se répète toutes les 90 minutes environ, mais le dormeur ne passe plus par la phase 4. En moyenne, il y a cinq périodes de sommeil paradoxal, qui sont de plus en plus longues (figure 5.6). Au cours de chacune des périodes de sommeil paradoxal, on observe une absence totale de tonus musculaire à l'EMG et la présence de mouvements oculaires rapides à l'EOG.

La durée totale du sommeil paradoxal représente environ 25 % du temps de sommeil total, chez l'homme adulte. Il existe de grandes variations de la durée du sommeil paradoxal avec l'âge. Ainsi, la durée est de huit heures à la naissance, de deux heures entre 20 et 50 ans, pour n'être que de 45 minutes à 70 ans. Chez l'homme, la privation de sommeil paradoxal pendant deux semaines a peu d'effets sur le comportement, à la différence de la privation du sommeil à ondes lentes.

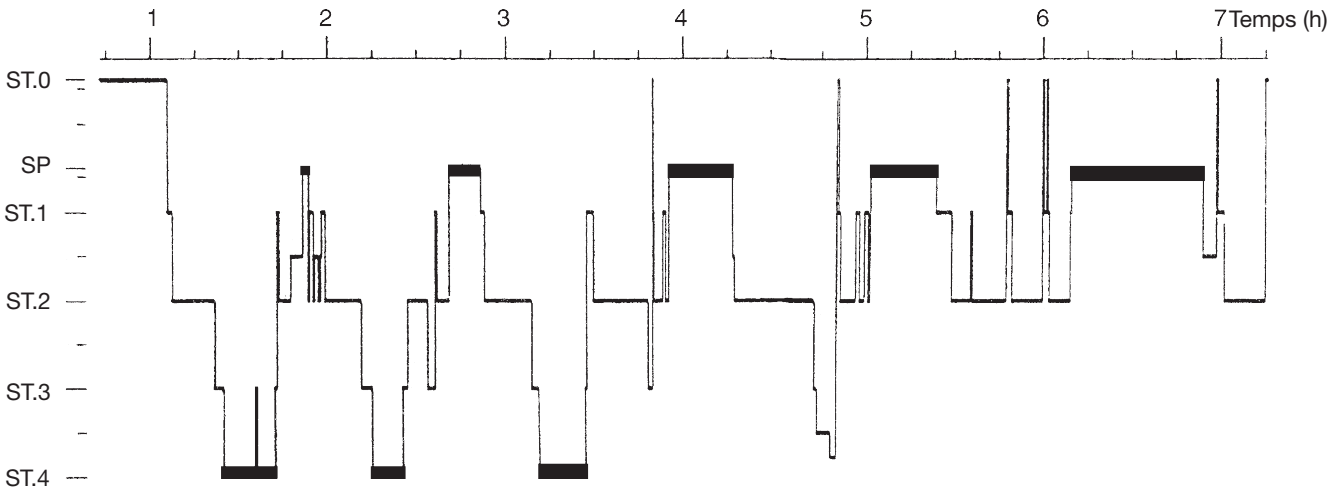


Figure 5.6

Hypnogramme d'une nuit normale.
Par convention, le sommeil paradoxal est situé entre la veille (ST.0) et le stade 1 (ST.1), mais cette représentation ne préjuge en rien de son degré de profondeur. Noter la survenue de cinq phases de sommeil paradoxal, qui sont de plus en plus longues au cours de la nuit. Noter qu'à l'inverse, la teneur du sommeil lent profond (ST.4) diminue au fur et à mesure que la nuit avance.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Modifications physiologiques au cours du sommeil

Un certain nombre de modifications surviennent pendant les différentes phases du sommeil.

Pendant le sommeil à ondes lentes

On observe, pendant les stades 3 et 4 du sommeil à ondes lentes, une diminution du tonus musculaire (sans abolition et avec même un ajustement des postures toutes les 20 minutes), des fréquences cardiaque et respiratoire, de la pression artérielle et du métabolisme de base, une diminution de la température du corps et une augmentation du transit gastro-intestinal. En cas de réveil brutal pendant ces stades du sommeil, le sujet n'a pas de souvenir des rêves.

On peut dire, en résumé, que l'on a un cerveau fonctionnant au ralenti dans un corps immobile.

Pendant le sommeil paradoxal

On observe une augmentation de la pression artérielle, une augmentation du métabolisme de base, une irrégularité des fréquences cardiaque et respiratoire et une absence de thermorégulation. On note la présence caractéristique de mouvements rapides des yeux (*REM sleep* des Anglo-Saxons) et l'existence d'ondes PGO (ponto-géniculo-occipitales) qui correspondent à une forte activité des noyaux des nerfs oculomoteurs situés dans le pont avec projection sur les corps géniculés latéraux, puis sur le cortex visuel occipital. On a une atonie musculaire — le somnambulisme ne se produit que pendant le sommeil à ondes lentes — et une paralysie des muscles posturaux, un tressaillement des doigts et des orteils et une érection du pénis.

De plus, et à la différence de l'état de veille, c'est la période des rêves, des hallucinations visuelles, des émotions fortes en l'absence de pensée réflexive. Les sujets réveillés pendant cette phase de sommeil paradoxal rapportent des rêves détaillés, nets, imagés et chargés d'émotion, ce qui est très différent du réveil pendant le sommeil à ondes lentes.

Ce sommeil paradoxal jouerait un rôle dans la réactivation des réseaux de neurones et serait de très grande importance pour la conservation des souvenirs.

On peut dire, en résumé, que l'on a un cerveau halluciné dans un corps paralysé.

Circuits nerveux du sommeil

Circuits impliqués dans le maintien de l'éveil

Les travaux de Moruzzi et Magoun dans les années 1950 ont montré que certaines parties du *tronc cérébral* jouent un rôle très important pour maintenir l'éveil, ce qui a valu le nom de *formation réticulée activatrice ascendante* à cette région du tronc cérébral. En effet, cette région, qui est caractérisée par un mélange de regroupements cellulaires et de

faisceaux de fibres nerveuses, répond à une stimulation par une activité EEG caractéristique de l'état de veille, alors qu'une lésion de cette zone provoque l'apparition d'ondes lentes ressemblant à celles qui sont présentes pendant le sommeil.

L'état d'éveil résulte donc de l'expression d'un réseau complexe de groupes de neurones allant du tronc cérébral au télencéphale basal et au cortex (figure 5.7). Ce réseau de neurones est maintenu en activité par des stimulations internes (afférences végétatives, faim, soif, douleur…), des stimulations externes (afférences somesthésiques, visuelles, auditives…) et des stimulations affectives (émotion, anxiété).

Les principaux groupes de neurones du *réseau exécutif de l'éveil* comprennent :

- les neurones cholinergiques de la formation réticulée du tegmentum, avec le noyau latérodorsal (LDT) et le noyau pédiculo-pontin (PPT), et ceux du télencéphale basal (ou noyau de Meynert). Ces neurones participent à l'éveil en se projetant sur le thalamus et en envoyant directement des fibres sur de très nombreuses cibles du cerveau. Ils ne fonctionnent pas pendant les périodes de sommeil lent. Les neurones LDT et PPT sont également actifs pendant les périodes de sommeil paradoxal. On a constaté récemment que l'activité des neurones du noyau de Meynert est contrôlée par l'adénosine. En effet, au cours de l'éveil, l'activité cérébrale entraîne une forte consommation d'ATP et une accumulation d'adénosine dans le télencéphale basal. Or la fixation d'adénosine sur les récepteurs A1 exprimés par les neurones du noyau de Meynert diminue la production d'acétylcholine par ces neurones, ce qui aboutit à un ralentissement de l'activité corticale et favorise le sommeil. La sensibilité de ces neurones à l'adénosine est augmentée dans tous les épisodes de privation de sommeil, ce qui renforce alors le besoin de sommeil. La caféine stimule l'éveil, vraisemblablement en inhibant l'effet de l'adénosine ;
- les neurones aminergiques qui se projettent de manière diffuse sur le cerveau antérieur et sur l'hypothalamus. On

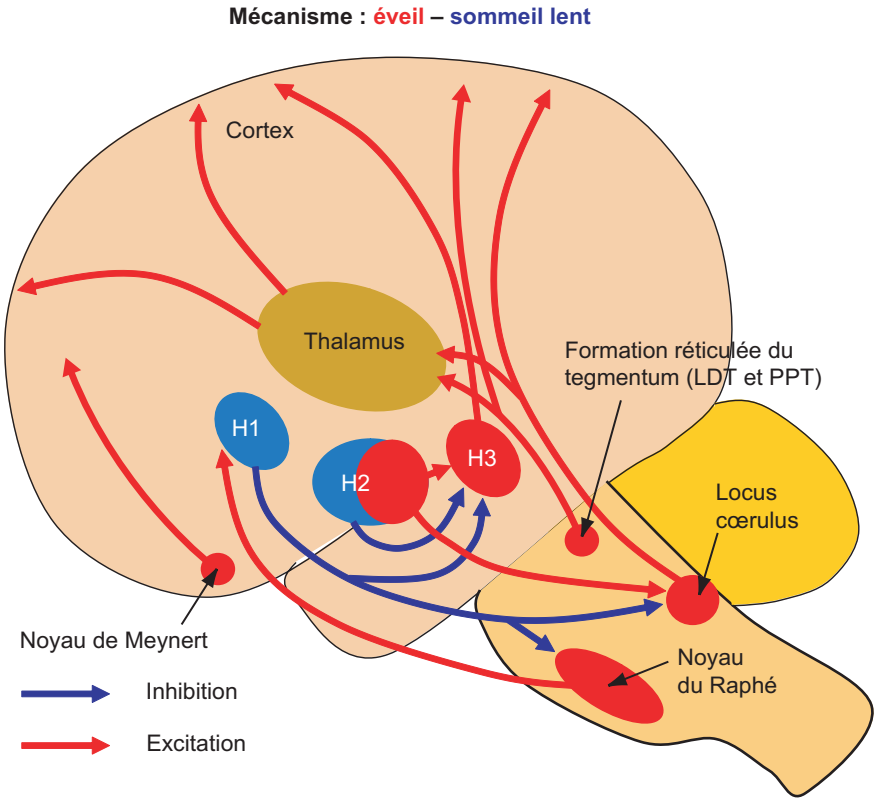


Figure 5.7

Les mécanismes du cycle veille-sommeil.
En bleu : le système hypnique : H1 (hypothalamus antérieur) envoie des projections inhibitrices GABAergiques au niveau des systèmes d'éveil ; H2 (hypothalamus latéral) inhibe également les neurones de l'éveil par les oréxines. En rouge : les systèmes d'éveil : la voie NAD du locus cœruleus ; la sérotonine des noyaux du raphé ; la voie histaminergique de l'hypothalamus postérieur (H3) ; l'hypocrétine de l'hypothalamus latéral (H2). Le système d'éveil se projette sur le thalamus puis le cortex ou directement sur le cortex.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

distingue les neurones noradrénergiques du locus cœruleus (LC localisé dans la partie supérieure du pont), qui participent à l'éveil, les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé dorsal (à la partie antérieure du tronc cérébral), dont l'action est de maintenir l'éveil et les neurones histaminergiques du noyau tubéro-mamillaire (NTM) de l'hypothalamus postérieur ventrolatéral, qui se projettent sur les systèmes d'éveil ;

- les neurones à hypocrétines (ou oréxines) de l'hypothalamus dorsolatéral, qui se projettent sur de nombreuses régions du système nerveux central, en particulier le cortex cérébral et les composantes du système d'éveil (LC, NTM et noyaux du raphé dorsal). Ils participent au maintien de l'éveil, en activant le système exécutif de l'éveil ;
- les neurones dopaminergiques de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale, dont les neurones activent l'éveil comportemental et interviennent dans les processus cognitifs et l'attention ;
- les neurones glutamatergiques thalamocorticaux qui se projettent sur les neurones pyramidaux du cortex et maintiennent une activité rapide, lorsqu'ils sont dépolarisés par les réseaux activateurs du tronc cérébral. Pendant l'éveil, ces neurones ont une activité tonique. Ils permettent que les informations correspondant aux trains de potentiels d'action codant pour les stimulus périphériques et les stimulus internes atteignent le cortex sans aucune discrimination.

La régulation complexe de l'éveil résulte d'une action coordonnée de tous ces systèmes neuronaux, dont le fonctionnement précis reste encore à déterminer.

Circuits impliqués dans le sommeil lent

L'endormissement et le sommeil lent résultent d'une diminution de l'activité corticale consécutive à l'inhibition des réseaux de l'éveil. Les neurones corticaux ont alors une activité synchronisée qui se caractérise par l'apparition d'ondes lentes à l'EEG.

L'induction du sommeil lent fait jouer un rôle majeur au *noyau préoptique ventrolatéral* (POVL) *de l'hypothalamus antérieur*, dont les neurones inhibiteurs GABAergiques innervent la plupart des structures de l'éveil (LDT et PPT, NTM, LC et raphé). Lorsque ces neurones du POVL sont actifs, ils inhibent les structures de l'éveil et favorisent le déclenchement et le maintien du sommeil lent. D'ailleurs des lésions de ces neurones entraînent des insomnies. *Il s'agit donc du système anti-éveil de l'organisme*. Leur activation pourrait être liée à une accumulation de sérotonine à la fin de l'éveil. On a pu remarquer que l'activation de ces neurones du POVL est liée à l'activation des neurones du noyau suprachiasmatique. Elle pourrait être en rapport avec la cessation d'activité des neurones à hypocrétines, qui sont très étroitement connectés avec les neurones du noyau suprachiasmatique et fonctionnent en phase avec ces derniers.

Pendant l'éveil, les neurones du noyau POVL de l'hypothalamus antérieur sont inhibés par les différents neurotransmetteurs libérés par les neurones des circuits de l'éveil du tronc cérébral.

Il existe donc une inhibition réciproque entre les neurones du POVL et les neurones des circuits de l'éveil. Et on peut également retenir que l'éveil est lié à deux actions complémentaires, l'activation corticale directe par les neurones du circuit exécutif de l'éveil et l'inhibition des neurones du POVL.

Les *fuseaux du sommeil*, caractéristiques de la phase de sommeil léger, sont générés par les neurones GABAergiques du noyau réticulaire du thalamus (pacemaker thalamique), qui induisent des hyperpolarisations cycliques des neurones thalamocorticaux, ce qui entraîne la déconnexion du cortex par rapport au monde extérieur. Ces neurones GABAergiques sont inhibés pendant l'éveil par les réseaux de l'éveil du tronc cérébral.

Le sommeil à ondes lentes pourrait donc résulter à la fois d'une inhibition du réseau de l'éveil par le POVL et d'une désinhibition du pacemaker thalamique, dont l'activité empêche toute transmission thalamocorticale.

Circuits impliqués dans le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal implique deux réseaux de neurone, un réseau exécutif constitué de neurones SP-*on*, qui sont responsables de son déroulement, et un réseau permissif constitué de neurones SP-*off*, qui contrôlent le réseau exécutif.

Les neurones du réseau exécutif sont les neurones cholinergiques situés dans la formation réticulée au niveau du pont (LDT et PPT) et les neurones du locus cœruleus alpha. Ces derniers ne sont actifs que pendant les périodes de sommeil paradoxal. Les neurones du réseau permissif sont les neurones sérotoninergiques et noradrénergiques localisés dans le locus cœruleus et les noyaux du raphé, qui sont actifs pendant l'éveil (figure 5.8).

Au début d'une période de sommeil paradoxal, les neurones SP-*off* cessent d'être actifs, ce qui lève l'inhibition qu'ils exerçaient sur les neurones SP-*on* de la formation réticulée pontique et du locus cœruleus alpha. L'activation de ces neurones SP-*on* assure deux groupes de fonctions : la stimulation de l'activité corticale responsable de l'activité onirique et l'activation du cortex moteur avec inhibition du tonus musculaire. On attribue l'atonie musculaire à l'activité des neurones du locus cœruleus alpha, qui *via* le

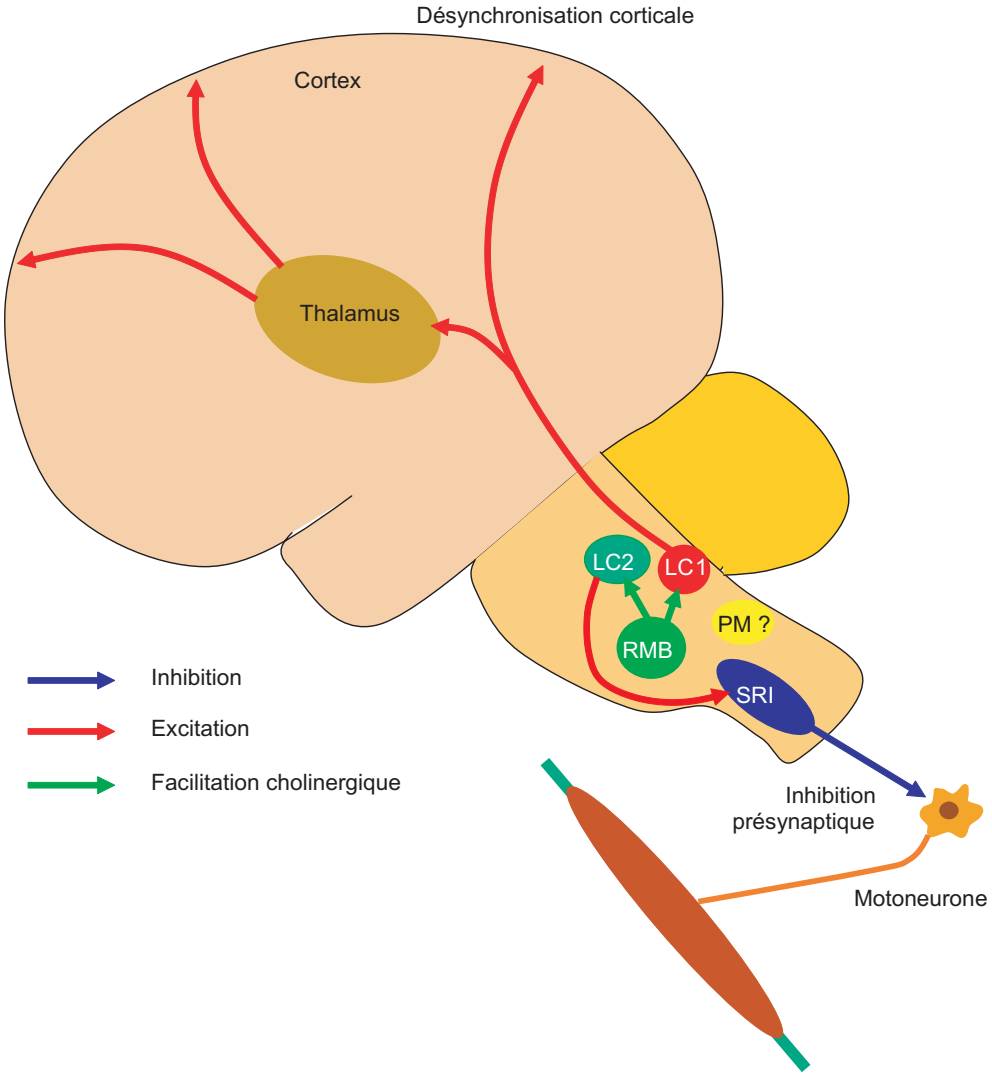


Figure 5.8

Les mécanismes du sommeil paradoxal.
En rouge : LC1, le système cholinergique du locus cœruleus, responsable de l'activité corticale. Ce système est déclenché par l'inhibition des systèmes d'éveil. En vert : LC2, le système du perilocus cœruleus, responsable de la mise en marche du système inhibiteur bulbaire. L'inhibition des motoneurones α explique l'hypotonie musculaire observée pendant la phase de sommeil paradoxal.
RMB, noyau réticulaire magnocellulaire bulbaire.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

contrôle de l'activité des neurones du noyau magnocellulaire bulbaire, envoient des flux descendants inhibiteurs sur les motoneurones alpha de la moelle spinale.

Les neurones SP-*on* sont à l'origine des mouvements rapides des yeux REM caractéristiques du sommeil paradoxal en l'absence de tout stimulus visuel externe. Les ondes générées au niveau de la formation réticulée du pont atteignent le cortex visuel occipital en passant par les corps géniculés latéraux (externes) du thalamus, ce qui correspond aux ondes PGO. Enfin, grâce à l'imagerie (IRM et TEP), on a mis en évidence une augmentation de l'activité du système limbique (amygdale, région parahippocampique, tegmentum pontique et cortex cingulaire antérieur) qui explique le contenu émotionnel des rêves.

Ainsi, le non-fonctionnement total des neurones SP-*off* est indispensable à la mise en fonction des neurones SP-*on*. Le mécanisme permissif empêche toute apparition de sommeil paradoxal pendant l'état de veille. Les neurones à hypocrétines de l'hypothalamus dorsolatéral pourraient jouer un rôle important pendant l'éveil en maintenant les neurones SP-*off* actifs *via* les circuits du tronc cérébral. Le déclenchement du sommeil paradoxal serait alors du à un arrêt d'activité des neurones à hypocrétines, ce qui lèverait l'inhibition des neurones SP-*on*.

En conclusion, on peut retenir que les deux réseaux exécutifs du sommeil lent et du sommeil paradoxal fonctionnent comme deux pacemakers, qui sont bloqués par le système de l'éveil. Ce dernier est entretenu par toutes les stimulations sensorielles, somesthésiques, végétatives et affectives. L'endormissement est la résultante de plusieurs facteurs qui aboutissent au blocage du système d'éveil, ce qui libère alors les pacemakers du sommeil. Ce sont la diminution et l'arrêt des stimulations externes et internes, la stimulation par la sérotonine du système anti-éveil du POVL de l'hypothalamus antérieur, qui peut alors inhiber l'éveil, vraisemblablement à un moment de la journée indiqué par l'horloge biologique du noyau suprachiasmatique.

Compte tenu des nombreux neurotransmetteurs impliqués dans les différentes phases du sommeil, de nombreux médicaments sont capables d'influencer le décours du sommeil. Il serait très intéressant de mieux connaître les régulations de tous ces circuits impliqués dans le sommeil pour pouvoir proposer des traitements ciblés dans les différents troubles du sommeil.

Pathologie

Troubles du sommeil

Les besoins en sommeil sont variables pour chaque individu, qui est en effet soumis à diverses influences (environnement, mode et rythme de vie, maladies, période cataméniale, grossesse, génétique…). Le temps de sommeil moyen est de sept heures et demie pour les sujets de 15 à 85 ans. On distingue les petits dormeurs (quatre à six heures), les moyens dormeurs (sept heures et demie à huit heures) et les gros dormeurs (neuf à dix heures). Les grands et petits dormeurs ont autant de stades de sommeil lent profond, la réduction du temps de sommeil se faisant aux dépens des stades légers du sommeil lent. Chez l'enfant, la durée de sommeil varie avec l'âge (nourrisson : seize à dix-neuf heures ; enfant de 10 ans : environ dix heures). Le sommeil évolue avec l'âge, se construit de la naissance à l'adolescence, se stabilise à l'âge adulte et se dégrade avec le vieillissement. Les adolescents et les convalescents entrent rapidement en stade de sommeil lent profond.

Les troubles du sommeil sont très fréquents, puisque 20 à 25 % de la population connaît au cours de sa vie une forme ou une autre de trouble du sommeil, allant d'une simple gêne à un véritable danger de mort.

Insomnie

L'insomnie est une incapacité de dormir, qui peut avoir de nombreuses causes (cf. *infra*), selon qu'elle est transitoire ou chronique. L'insomnie représente le trouble du sommeil le plus fréquent. Elle est dite primaire ou sans comorbidité, lorsqu'on ne retrouve aucune cause apparente. Chez l'enfant (cf. *infra*), les deux principaux troubles du sommeil sont les dysomnies et les parasomnies.

L'*insomnie transitoire* peut être due au stress, au décalage horaire (jetlag), ou simplement à la consommation excessive d'excitants. On peut souvent l'améliorer en modifiant les habitudes de sommeil, en évitant de consommer des stimulants (type caféine) le soir et, parfois, en prenant des somnifères.

L'*insomnie chronique* (avec ou sans comorbidité) est plus grave. Elle est ainsi qualifiée, lorsqu'elle est présente plus de trois fois par semaine et pendant plus de trois mois. Elle concerne plus de 15 % des adultes de 15–85 ans. Elle peut accompagner des troubles psychiatriques comme la dépression, qui perturbe l'équilibre entre les systèmes cholinergique, adrénergique et sérotoninergique, qui contrôlent le début et la durée des cycles du sommeil. L'insomnie chronique est particulièrement fréquente chez les personnes âgées qui sont sujettes à la dépression et prennent des médicaments qui interfèrent avec les neurotransmetteurs mis en jeu.

Critères diagnostiques de reconnaissance d'une insomnie chez l'adulte

Ils sont fondés sur l'interrogatoire et l'examen clinique du patient. Les plaintes énoncées concernent les difficultés d'endormissement, les difficultés à rester endormi, un réveil trop précoce, un sommeil inefficace ou de mauvaise qualité. Le patient rapporte au moins un symptôme diurne qui peut être, parmi les plus fréquemment évoqués : la fatigue, la baisse de l'attention, de la concentration et de la mémoire, l'irritabilité, la somnolence, les difficultés rencontrées dans la vie scolaire ou professionnelle et le milieu familial, le manque d'énergie, les fautes répétées d'inattention, les céphalées, les troubles digestifs.

Étiologie

Parmi les causes les plus fréquentes, il faut citer l'*anxiété* sous toutes ses formes, de l'anxiété généralisée aux troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ou aux phobies. Cette cause majeure retentit sur l'endormissement qu'elle rend difficile et favorise l'éveil et donc l'insomnie. L'*insomnie dépressive* est insidieuse, car elle peut affecter la phase d'endormissement bien que plus fréquemment, elle affecte la seconde partie de la nuit avec la sensation d'un réveil précoce ou d'un sommeil morcelé en fin de nuit ou encore la sensation de « nuit blanche ». Une somnolence diurne est souvent associée. Ce type d'insomnie doit faire rechercher les symptômes discrets de la dépression : irritabilité, agressivité, repli sur soi du patient, asthénie physique et psychique, goût à rien, etc.

De même, on peut décrire le *sommeil inefficace* provoqué par l'usage de substances excitantes, de médicaments ou survenant dans le contexte de maladies somatiques. Certaines maladies interfèrent en effet avec le sommeil, car elles peuvent gêner

son installation ou perturber son maintien. C'est par exemple le cas de l'hyperthyroïdie, de l'asthme (oppression respiratoire, quintes de toux), du reflux gastro-œsophagien (régurgitations acides en décubitus) et de toutes les maladies qui engendrent des douleurs nocturnes.

Orientation diagnostique des insomnies

- Insomnies d'ajustement (insomnies aiguës) : insomnies occasionnelles et transitoires durant moins de trois mois et liées à un événement.
- Insomnies chroniques sans comorbidités :
  - insomnie psychophysiologique : situation mentale (à l'exclusion d'une autre cause) empêchant le sommeil ;
  - insomnie paradoxale : plainte non corrélée aux explorations qui sont normales ;
  - insomnie idiopathique.
- Insomnies chroniques avec comorbidités :
  - insomnie liée à une pathologie neuropsychiatrique ;
  - insomnie liée à une pathologie organique.
- Insomnies d'origine iatrogène.

Apnées du sommeil

Elles désignent des arrêts de la respiration qui surviennent au cours du sommeil et sont dus à un affaissement des voies respiratoires qui bloque le passage de l'air. Les personnes peuvent se réveiller des centaines de fois au cours de la nuit, par réflexe lié au manque d'oxygène, et n'atteignent pas ou peu le sommeil à ondes lentes et passent beaucoup de temps en sommeil paradoxal. Elles sont fatiguées la journée et souffrent fréquemment de dépression. Chez certains sujets à haut risque, cela peut entraîner une mort subite par arrêt respiratoire. Le syndrome d'apnées du sommeil concerne surtout les personnes de 50–70 ans et celles souffrant d'obésité. Le patient n'est habituellement pas réellement conscient de ce phénomène.

Le syndrome se caractérise par une hypersomnolence diurne mais peut — paradoxalement — être révélé par une insomnie (près de 50 % des cas). La plupart du temps, il s'agit d'éveils nocturnes et d'une fin de nuit difficile. Un ronflement est habituellement présent ; les arrêts respiratoires sont suivis d'une reprise bruyante de la respiration. Le patient dort la bouche ouverte induisant une sécheresse de la bouche au réveil. Une pollakiurie est fréquente, obligeant à se lever plusieurs fois la nuit. Le patient se plaint de fatigue, de somnolence, de troubles de la concentration et de la mémoire, ainsi que de céphalées au réveil.

Syndrome des mouvements périodiques

Il est encore dénommé « syndrome des jambes agitées » ou « syndrome des jambes sans repos ». Il s'agit d'un trouble d'ordre familial dans plus de 90 % des cas, provoquant des fourmillements et des picotements, des sensations de brûlures ou « d'électricité » dans les jambes et les pieds, avec un besoin impératif de bouger pour s'en débarrasser. Ces sensations sont soulagées par le froid, le massage de la crête tibiale et des mollets ou par la marche pieds nus sur une surface froide. On n'en connaît pas la cause, mais on sait qu'il peut être soulagé par les médicaments qui inhibent la libération de dopamine.

Ce syndrome provoque une insomnie d'endormissement majeure d'autant que les membres supérieurs peuvent être touchés et que les impatiences sont ressenties en période diurne, notamment en fin de journée.

Remarque : Seule la personne dormant à côté du patient peut révéler l'importance des symptômes car le patient n'en a pas conscience.

Syndromes de retard et d'avance de phase

Le *syndrome de retard de phase* est un trouble de la régulation des rythmes circadiens caractérisé par une insomnie d'endormissement majeure lorsque le sujet tente de se contraindre à un horaire normal de coucher. L'endormissement est très tardif (au-delà d'une heure du matin) avec un réveil retardé (parfois en début d'après-midi). Ce syndrome retentit très défavorablement sur la vie active (scolaire ou professionnelle) du sujet. Il existe un fort décalage de son système circadien avec sa volonté de réguler ses horaires. Paradoxalement, lorsque le sujet est en vacances, ses horaires étant « libres », il ne présente plus de difficultés pour s'endormir.

Le *syndrome d'avance de phase* est l'inverse du précédent. Il conduit le patient à s'endormir et à se réveiller très tôt avec cependant une durée de sommeil normale. Ce syndrome est plus fréquent chez le sujet âgé.

Narcolepsie

Il s'agit du trouble du sommeil le mieux compris du point de vue neurobiologique. Les sujets ont de fréquents accès de sommeil paradoxal pendant la journée, passant brutalement de la veille au sommeil paradoxal. Pendant ces périodes, les patients peuvent présenter une perte transitoire complète du tonus musculaire et chuter (crise de cataplexie). C'est une maladie rare, complexe, débutant fréquemment à l'adolescence, mais de diagnostic souvent tardif.

Au plan de la neurobiologie, l'hypothèse étiologique actuelle est celle d'un processus auto-immun qui s'accompagne d'une destruction des neurones hypocrétinergiques. Elle implique des facteurs génétiques complexes, dont le facteur de prédisposition HLA-DQB1*0602 et des facteurs environnementaux.

La narcolepsie est caractérisée par deux symptômes : l'hypersomnolence et la cataplexie.

L'*hypersomnolence* est diurne avec des accès irrépressibles de survenue de sommeil plusieurs fois par jour, de durée variable. Ces accès peuvent survenir à tout moment sans signes avant-coureurs quel que soit le lieu ou l'action en cours. Cette maladie peut entraîner des troubles du comportement, de l'attention ou/et de la mémoire. Souvent, le sommeil nocturne est fragmenté (insomnies).

La *cataplexie*, beaucoup moins fréquente que l'hypersomnie, se traduit par une perte brusque du tonus musculaire (des muscles nécessaires au maintien du corps) de survenue imprévisible au cours de la journée et sans altération de la conscience

du patient. Elle peut être partielle ou globale avec risque de chutes. Le patient, bien que conscient, ne peut réagir. La cataplexie cesse avec la cause qui l'a provoquée : émotion, rire, joie, colère… Le malade garde le souvenir de l'événement.

Troubles du sommeil chez l'enfant

Le nouveau-né est très sensible à tout ce qui touche à l'environnement et à ses besoins : relations de contact avec l'entourage, chaud, froid, faim, soif, bruit… qui peuvent engendrer des réveils. Dans la deuxième année et la troisième année, les troubles du sommeil sont fréquents, car l'enfant est à cet âge excité et anxieux. Chez l'enfant plus grand, les contraintes de la vie scolaire, la suppression (ou l'obligation par exemple en maternelle) de la sieste, les nouveaux rythmes dus à l'éducation… sont des éléments pouvant perturber le sommeil.

Les *dysomnies* sont essentiellement représentées par les insomnies, les hypersomnies étant rares. L'insomnie vraie ne se rencontre que chez le grand enfant ou l'adolescent et correspond à un syndrome de retard de phase (cf. *supra*).

Les *troubles de l'endormissement* sont fréquents et sont dus pour l'essentiel à l'opposition au coucher (problèmes d'éducation), à la peur du coucher (anxiété) ou aux rythmies (balancement du tronc et de la tête provoquant un bercement de l'enfant).

Les *parasomnies* sont des troubles survenant exclusivement pendant le sommeil sans entraîner de plaintes de la part de l'enfant. Elles sont essentiellement représentées par :

- les *terreurs nocturnes* surviennent entre 4 et 11 ans, à peu près une heure après l'endormissement, durant le sommeil lent et non pas durant le rêve (sommeil paradoxal) ; l'épisode ne dure que quelques minutes et l'enfant se rendort profondément. Le matin, il ne se souvient de rien. Les terreurs nocturnes peuvent traduire une angoisse ou être d'origine iatrogène, voire être plus rarement l'expression d'un trouble mental ;
- les *cauchemars* surviennent fréquemment chez l'enfant de 3 à 6 ans, pendant le sommeil paradoxal. Ce sont des « mauvais rêves » qui réveillent l'enfant ; celui-ci éprouve de la peur et veut raconter son cauchemar. L'enfant doit être rassuré sur le moment. Le lendemain, il est conseillé d'en parler avec lui (voire de lui faire dessiner son rêve) pour lui expliquer le caractère bénin de ce trouble du sommeil ;
- le *somnambulisme* peut être classique (rare et sans danger), à risque (accès fréquents et dangerosité de déambulation) et qualifié de « somnambulisme-terreur » si celui-ci débute par une terreur nocturne. Dans tous les cas, il faut éviter de réveiller l'enfant, car il est en stade de sommeil lent profond et risquerait d'être désorienté si on l'obligeait à revenir en stade de veille actif.

Mémoire

La mémoire est une des grandes fonctions du cerveau. Elle correspond à la capacité de stocker des informations tirées de l'expérience et d'en récupérer la plus grande partie à volonté. Il faut la différencier de l'apprentissage qui est le processus par lequel le système nerveux acquiert de nouvelles informations.

Si la mémorisation est importante, la capacité normale d'oublier les informations est elle aussi importante. Mais l'oubli peut être pathologique, constituant alors l'amnésie qui se définit comme l'incapacité d'apprendre des informations nouvelles ou de récupérer des informations déjà acquises. Il est très important d'en comprendre les mécanismes pour pouvoir arriver à prendre en charge ces troubles de plus en plus importants compte tenu du vieillissement de la population.

Catégories de la mémoire humaine

Les deux catégories qualitatives de la mémoire

On distingue la mémoire déclarative et la mémoire procédurale.

La *mémoire déclarative* concerne le stockage et la récupération de données qui peuvent émerger à la conscience et qui peuvent être encodées sous forme de symboles et exprimées par le langage : par exemple, la capacité de se rappeler un numéro de téléphone.

La *mémoire procédurale* n'est pas accessible à la conscience. Les souvenirs qui en relèvent concernent des associations et des savoir-faire acquis inconscients : par exemple, la façon de composer le numéro de téléphone. On ne sait pas comment on fait la chose et on n'a pas de souvenir précis quand on l'exécute.

Les trois catégories temporelles de la mémoire

On peut classer les différentes formes de mémoire d'après la durée pendant laquelle elles sont opérationnelles. On admet qu'il y a trois catégories temporelles.

La *mémoire immédiate* correspond à l'aptitude de garder un événement en mémoire pendant quelques secondes. C'est la racine de notre sens permanent du présent. Elle porte sur toutes les modalités.

La *mémoire à court terme* correspond à la capacité de garder les informations à l'esprit pendant des périodes de quelques secondes à quelques minutes au-delà du moment présent. En clinique, le test standard pour explorer cette mémoire consiste à énumérer une série de nombres rangés dans le désordre et à demander au patient

de répéter. L'empan numérique normal est de sept à neuf nombres. Une variété particulière est la mémoire de travail qui correspond à la capacité de garder les choses présentes à l'esprit suffisamment longtemps pour mener à bien des actions séquentielles (par exemple, la recherche d'un objet).

La *mémoire à long terme* correspond à la capacité de retenir des informations pour des jours, des semaines voire pour la vie.

Il existe un transfert continuel d'informations entre le stockage à court terme et le stockage à long terme, comme en témoigne le phénomène d'amorçage, qui est bien connu des publicitaires. Par exemple, on montre à un sujet une liste de mots avec la consigne de repérer une caractéristique sans rapport avec l'expérience (par exemple les verbes présents dans cette liste), et le lendemain on donne une nouvelle liste de mots incomplets, en demandant au sujet de les compléter avec les lettres qui lui viennent à l'esprit. Dans cette nouvelle liste, se trouvent des fragments des mots de la veille et des fragments de mots nouveaux. Le résultat est que les mots déjà présentés sont complétés en plus grand nombre. Mais il faut savoir que ce transfert n'est pas fiable. Il est clair que souvent nos souvenirs sont faux, même ceux dont nous sommes les plus sûrs.

La capacité de stocker l'information est très influencée par la signification de l'information. La capacité normale de se rappeler des informations dénuées de signification est faible (sept à huit nombres). Mais un individu peut passer à quatre-vingts nombres avec un entraînement d'une heure par jour pendant un an, en subdivisant la série en sous-ensembles auxquels il a donné un sens. Donc il a associé des items sans signification à un contexte significatif. C'est ce principe qui permet aux grands joueurs d'échecs de mémoriser les différents coups joués.

On peut retenir que la capacité de mémoriser dépend de la signification donnée aux informations et de la facilité avec laquelle on peut les associer à d'autres informations déjà mémorisées.

Oubli et amnésies

Le cerveau humain possède une grande capacité d'oubli : oubli des choses sans importance et des souvenirs non utilisés qui se détériorent avec le temps. La capacité d'oublier des informations dénuées d'intérêt est aussi essentielle pour l'activité mentale normale que la rétention des informations importantes. Toutefois, l'oubli peut prendre un aspect pathologique : ce sont alors les *amnésies*.

Pathologie

Amnésies

On distingue plusieurs types d'amnésie : l'amnésie est dite *d'évocation*, quand le rappel des souvenirs antérieurement fixés devient impossible ; elle est dite *systématique*, quand elle concerne un groupe d'idées ; *localisée ou lacunaire*, si elle se rapporte à une période de temps bien défini ; *parcellaire*, si elle concerne des faits fragmentaires très localisés. L'amnésie est dite également *rétrograde*, quand elle comprend les faits qui ont précédé l'événement servant de point de repère ; *antérograde*, quand elle comprend aussi les faits qui suivent l'événement et *de fixation*, quand le sujet oublie les faits dès qu'ils se sont produits. L'amnésie est qualifiée de *générale*, quand le sujet perd tous les souvenirs de sa vie passée.

Les causes sont multiples, allant de la perte de la mémoire des événements précédant une maladie ou un traumatisme, à la caractérisation de lésions généralisées dans les traumatismes crâniens et les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (cf. *infra*).

Processus cérébraux de la mémoire

Les processus cérébraux responsables du stockage à court terme de nouvelles connaissances déclaratives font jouer un rôle très important à l'*hippocampe*, alors qu'il ne joue, en revanche, aucun rôle dans la mémoire procédurale.

C'est le *cortex cérébral* qui est le dépositaire à long terme des différents aspects de la mémoire. Les différentes régions du cortex sont des sites de stockage à long terme de l'information, conformément à leur rôle spécifique dans les processus mentaux. Ainsi, le lexique qui relie les sons de la parole à leur signification symbolique est localisé dans le cortex associatif du lobe temporal supérieur. Les informations déclaratives sont stockées dans les connexions très étendues de l'hippocampe avec les aires du langage. Le cortex du lobe temporal stocke les souvenirs des objets et des visages. Le lobe frontal stocke les souvenirs concernant les contextes sociaux et les plans pour l'avenir.

En ce qui concerne l'apprentissage procédural, il est logique que les habiletés motrices acquises progressivement par la pratique soient stockées dans les ganglions de la base, dans le cervelet et dans le cortex prémoteur. Les lésions à ce niveau entraînent une perte de la capacité d'effectuer des mouvements coordonnés complexes.

On peut imaginer que chaque souvenir complexe a pour support l'activité d'un vaste réseau de neurones, dénommé un *engramme*. On admet que l'engramme (ou substrat physique de la mémoire dans les circuits nerveux) dépend de modifications à long terme de l'efficacité des synapses

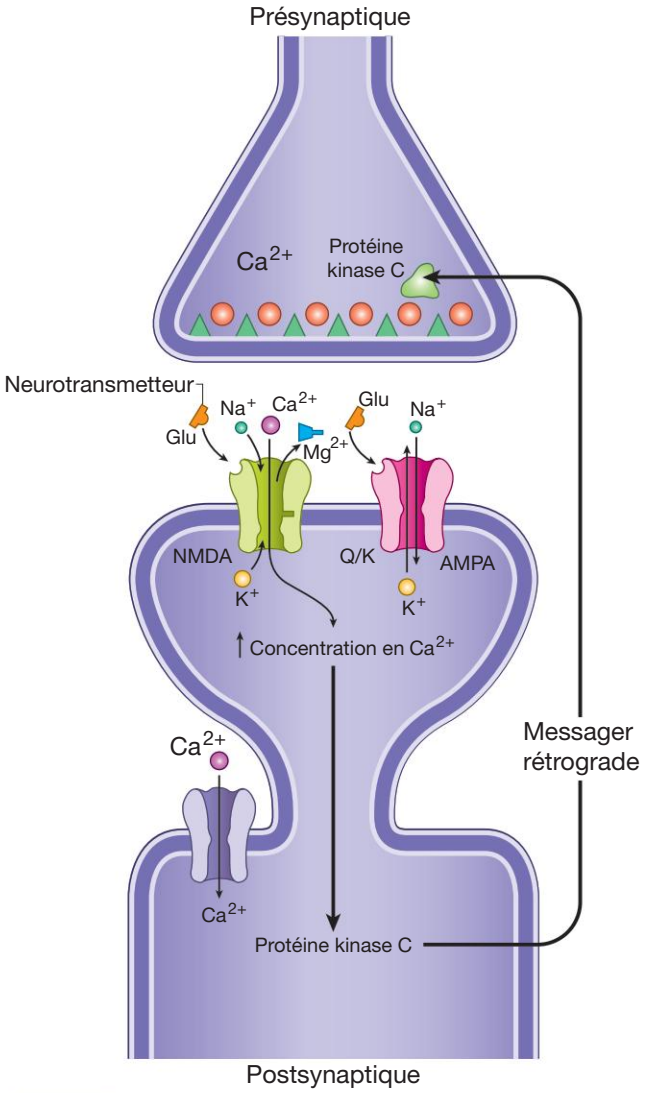


Figure 5.9

La potentialisation à long terme (PLT).
La stimulation à haute fréquence dépolarise suffisamment la cellule postsynaptique pour lever le blocage du canal NMDA exercé par le Mg^{2+} et fixer le glutamate. Le canal NMDA étant ouvert, les ions Ca^{2+} pénètrent dans la cellule postsynaptique, activant les protéines kinases qui libèrent un facteur rétrograde agissant sur les processus présynaptiques de libération de neurotransmetteur.
(In : Vibert J.-F. et al. Neurophysiologie. De la physiologie à l'exploration fonctionnelle. 2e édition. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

existantes et même de la formation effective et du réarrangement des connexions synaptiques. Cela correspond au phénomène de *potentialisation à long terme* (PLT) qui a surtout été étudié avec le glutamate et son récepteur postsynaptique de type NMDA (figure 5.9). À la base, les récepteurs postsynaptiques du glutamate sont de trois types : AMPA (α-amino-hydroxy-isoxazolepropionate), NMDA (N-méthyl-D-aspartate) et récepteur métabotropique. Le récepteur AMPA est responsable de la transmission des influx nerveux. La fixation de glutamate sur ce récepteur induit une perméabilité aux ions Na^+ responsable d'une dépolarisation de la membrane postsynaptique. À l'état de base, la fixation de glutamate sur le récepteur NMDA est sans effet, car les ions Mg^{2+} bloquent le canal ionique du récepteur. Quand la membrane postsynaptique est dépolarisée dans des conditions pouvant induire une PLT, les ions Mg^{2+} sont expulsés du canal NMDA, ce qui permet alors aux ions Na^+ et Ca^{2+} de passer. L'augmentation de la concentration cytosolique du Ca^{2+} provoque une activation durable des protéines kinases, qui sont responsables d'une phosphorylation des protéines canaux postsynaptiques et d'un certain nombre de facteurs de transcription nucléaires. Ces derniers pourraient être à l'origine de la modification de l'expression de certains gènes, ce qui rend compte de la mémoire à long terme. Le rôle de ces phénomènes, parfaitement étudiés dans des modèles expérimentaux, reste à démontrer dans les processus de la mémoire chez l'homme.

Mémoire et vieillissement

Le poids moyen du cerveau de l'homme, déterminé à l'autopsie, diminue régulièrement à partir du début de l'âge adulte. En fait ce sont les connexions qui disparaissent et non les neurones, donc le support des souvenirs. Ces observations sont en accord avec les difficultés qu'ont les personnes âgées à effectuer des associations (souvenir des noms et des événements récents) et avec la diminution progressive des performances aux tests de mémoire. Il existe une difficulté à différencier le vieillissement normal des démences séniles comme la maladie d'Alzheimer.

Pathologie

Maladie d'Alzheimer et autres pathologies neurodégénératives

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative responsable d'atteinte cognitive ; le terme « maladie » désigne l'ensemble du processus pathologique tandis que le terme « démence » est utilisé quand l'atteinte cognitive retentit sur l'autonomie. La démence est une détérioration mentale traduisant la diminution irréversible des facultés intellectuelles (il s'agit d'une régression tandis que l'idiotie est un arrêt de développement).

D'une façon générale, les pathologies neurodégénératives évoluent habituellement en trois phases :

- une première phase longue (une dizaine d'années) au cours de laquelle les lésions cérébrales (plaques séniles, corps de Lewy, dégénérescence neurofibrillaire) se développent de façon asymptomatique ;
- lors de la deuxième phase (10 à 15 ans), des modifications légères à la fois cognitives et comportementales apparaissent mais sans retentissement sur l'autonomie du patient ; les explorations (imagerie, tests) peuvent révéler le processus pathologique, que le patient (ou son entourage) peut suspecter ;
- la troisième phase est celle de la démence révélée par l'altération des fonctions cognitives et la perte (en parallèle) d'autonomie du patient.

À ce jour, il n'existe pas de critères (clinique, biologique, imagerie) permettant de prévoir avec précision le diagnostic de ces pathologies. Néanmoins, la découverte d'une atrophie de l'hippocampe (par IRM) ou celle d'une anomalie d'un biomarqueur du LCS sont des éléments en faveur d'une probable évolution vers une démence. En pratique médicale, il est difficile de prédire l'évolution des premiers symptômes. Il est impératif d'identifier précocement la maladie pour une prise en charge rapide dès l'évocation de troubles cognitifs, lesquels ne sont pas synonymes de pathologies neurodégénératives. Des tests comme le *Mini Mental State Examination* (MMSE) ou le *Cognitive Disorders Examination* (CODEX) peuvent être pratiqués utilement en clinique sans qu'il existe de référentiel pour privilégier leur choix.

Le diagnostic de la maladie s'appuie :

- sur la recherche d'antécédents médicaux et des comorbidités : antécédents et facteurs de risque cérébrovasculaires ; antécédents psychiatriques ou traumatiques ; antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées ; prise de médicaments, d'alcool ou de toxiques pouvant induire ou aggraver des troubles cognitifs ;
- sur les signes cliniques (examen neurologique et cardiovasculaire…) et biologiques (bilan recommandé) ;
- sur les résultats d'une consultation mémoire (utilisation des tests).

Remarque : Les critères diagnostiques de la démence de la maladie d'Alzheimer sont définis par le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-IV-TR).

À retenir

- La synchronisation entre le cycle veille/sommeil et l'alternance jour/nuit est réalisée par une horloge biologique localisée dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus, qui est stimulée par la diminution de l'intensité lumineuse au crépuscule détectée par des cryptorécepteurs rétiniens et répond par une sécrétion de mélatonine élaborée par l'épiphyse.
- Le sommeil est organisé en plusieurs stades qui se déroulent dans un ordre caractéristique, répartis entre sommeil à ondes lentes (75 %) et sommeil paradoxal (25 %).
- Les circuits impliqués dans le maintien de l'éveil reposent sur l'activité de nombreux noyaux du tronc cérébral, qui font intervenir différents neurotransmetteurs, en particulier l'acétylcholine, la noradrénaline et la sérotonine. Les neurones à hypocrétines de l'hypothalamus dorsolatéral jouent un rôle important dans le maintien de l'éveil en activant la plupart des noyaux du tronc cérébral. Les neurones thalamocorticaux ont également un rôle extrêmement important en permettant la transmission des différents messages aux neurones du cortex cérébral pendant l'éveil.
- Les circuits impliqués dans le sommeil lent font jouer un rôle primordial au noyau pré-optique ventrolatéral de l'hypothalamus antérieur dans l'endormissement et au pacemaker thalamique inhibiteur des neurones thalamocorticaux dans la déconnexion de toute transmission entre thalamus et cortex cérébral.
- Les circuits impliqués dans le sommeil paradoxal reposent sur un réseau exécutif SP-*on* et un réseau permissif SP-*off*, qui doit être inhibé pour que le réseau exécutif permette le déroulement des épisodes de sommeil paradoxal, caractérisés par une atonie musculaire, la présence d'ondes PGO (ponto-géniculo-occipital), des mouvements rapides des yeux et une activité onirique intense et chargée d'émotions.
- La mémoire humaine comporte deux catégories qualitatives (déclarative et procédurale) et trois catégories temporelles (immédiate, à court terme et à long terme).
- La mémoire à long terme repose sur le développement d'engrammes ou véritables réseaux de neurones, dont les synapses ont acquis une efficacité renforcée grâce aux processus de potentialisation à long terme (PLT).
- La capacité de mémorisation dépend très largement de la signification donnée aux informations.
- L'oubli est un processus physiologique alors que l'amnésie est pathologique, qu'elle soit antérograde (connaissances nouvelles) ou rétrograde (connaissances anciennes).
- La mémoire diminue avec l'âge.

ENTRAÎNEMENT 5 **QCM**

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Chez l'homme, l'horloge biologique a une période spontanée de vingt-cinq heures et non de vingt-quatre heures.

B Le tracé EEG pendant l'éveil est constitué d'ondes β de fréquence élevée.

C Le stade du sommeil léger est caractérisé par la présence de nombreux fuseaux du sommeil.

D On observe une atonie musculaire pendant le stade 4 du sommeil à ondes lentes.

E Les épisodes de sommeil paradoxal apparaissent toujours après un stade de sommeil profond à ondes lentes.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Pendant les épisodes de sommeil paradoxal, on observe la présence d'ondes ponto-géniculo-occipitales sur l'EEG.

B Le somnambulisme n'a lieu que pendant les périodes de sommeil profond que ce soit le stade 4 du sommeil à ondes lentes ou le sommeil paradoxal.

C Le réseau exécutif de l'éveil comprend des neurones à hypocrétine qui sont rassemblés dans l'hypothalamus dorsolatéral.

D L'induction du sommeil lent est due à l'inactivation du noyau pré-optique ventrolatéral de l'hypothalamus antérieur.

E Les fuseaux du sommeil qui caractérisent les phases de sommeil léger sont liés à l'activité des neurones du thalamus réticulaire.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Les épisodes de sommeil paradoxal ne peuvent se dérouler que lorsque les neurones SP-*off* cessent d'être actifs.

B L'atonie musculaire observée pendant le sommeil paradoxal est due à l'activité des neurones du locus cœruleus alpha.

C Ce sont les neurones à hypocrétine de l'hypothalamus dorsolatéral qui maintiennent les neurones SP-*off* actifs pendant l'éveil.

D La narcolepsie peut s'expliquer par une destruction des neurones à hypocrétine par un processus immunologique avec production d'autoanticorps .

E La mémoire déclarative concerne les événements qui émergent à la conscience.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A L'amnésie antérograde correspond à une incapacité de fixer de nouvelles connaissances.

B Les différents aspects de la mémoire sont stockés à travers des réseaux de neurones.

C La potentialisation à long terme correspond à un renforcement du fonctionnement des synapses par action d'un neurotransmetteur sur des récepteurs postsynaptiques.

D Le nombre des neurones diminue avec l'âge, ce qui explique la diminution progressive des performances aux tests de mémoire chez les personnes âgées.

E L'oubli des informations est toujours plus ou moins pathologique.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Les périodes de sommeil à ondes lentes pendant lesquelles le sujet dort très profondément sont indispensables pour que les réseaux de neurones supports de la mémoire puissent être réactivés.

B C'est en diminuant l'activité des neurones cholinergiques du noyau de Meynert que l'adénosine pourrait favoriser le sommeil.

C Les neurones histaminergiques du noyau tubéro-mamillaire de l'hypothalamus sont impliqués dans le maintien de l'éveil.

D Les noyaux de la formation réticulée du tegmentum sont actifs pendant l'éveil et pendant les périodes de sommeil paradoxal.

E Le sommeil paradoxal représente à peu près 25 % de la durée totale du sommeil chez l'adulte.

Partie II

Physiologie générale

PLAN DE LA PARTIE

Chapitre 6. Physiologie du système urinaire 163
Chapitre 7. Physiologie du système respiratoire 195
Chapitre 8. Physiologie du système digestif 225
Chapitre 9. Physiologie du système cardiaque 259
Chapitre 10. Physiologie du système vasculaire 289

This page intentionally left blank

www.mana3ati.info

Chapitre 6

Physiologie du système urinaire

PLAN DU CHAPITRE

Anatomie du rein et de l'appareil urinaire 165
Morphologie du rein de l'adulte 165
Anatomie du rein 166
Partie médullaire 166
Partie corticale 166
Vascularisation du rein 166
Innervation du rein 167
Voies urinaires supérieures 167
La vessie et l'urètre 167
Anatomie de la vessie et de l'urètre 167
Innervation de la vessie 168
Le néphron, unité fonctionnelle du rein 168
Le corpuscule de Malpighi 168
Éléments du corpuscule de Malpighi 168
Structure de la membrane glomérulaire 169
Le tubule 170
Les deux types de néphrons 172
Vascularisation du parenchyme rénal 172
Vascularisation des glomérules 172
Vascularisation des tubules 172
Pression dans les vaisseaux du rein 173
Filtration glomérulaire 174
Composition du filtrat glomérulaire 174
Déterminants de la filtration glomérulaire 174
Rôle de la différence des pressions 174
Coefficient d'ultrafiltration 175
Valeurs physiologiques du débit de filtration glomérulaire 175
Régulation du débit de filtration glomérulaire 176
Régulation des résistances afférentes 176
Régulation des résistances efférentes 176
Altérations de la fonction glomérulaire 177
Diminution de la filtration glomérulaire 177
Pathologie 177
Glomérulopathies 178

Pathologie 178
Physiologie du tubule rénal 179
Comparaison des quantités filtrées et excrétées 179
Processus de réabsorption et de sécrétion tubulaires 179
Fonctions des différentes parties du tubule 182
Le tubule proximal 182
L'anse du néphron 184
Le tubule distal 185
Le tubule rénal collecteur 187
Pathologie 188
Évaluation des fonctions du néphron 191
Définition de la clairance rénale 191
Principe de la clairance rénale 191
Calcul des clairances rénales 191
Estimation du débit de filtration glomérulaire 191
Clairances d'une substance quelconque 192

Objectifs

L'objectif de ce chapitre est de vous apporter dans un premier temps des notions précises sur l'anatomie et l'histologie du rein et des différentes parties des néphrons, puis d'étudier les déterminants de la filtration glomérulaire et les facteurs de régulation du débit de filtration glomérulaire, et enfin les processus de réabsorption et de sécrétion tubulaires au niveau des différentes parties du tubule. Ensuite, seront abordées les notions d'évaluation des fonctions rénales, à travers la détermination des clairances.

L'appareil urinaire comprend (figure 6.1) :

- deux organes qui élaborent l'urine, les reins ;
- des conduits excréteurs constitués d'abord dans chaque rein par les calices et le bassinet, puis à l'extérieur du rein par l'uretère dans lequel s'écoule l'urine jusqu'à la vessie ;
- un réservoir, la vessie, où s'accumule l'urine entre les mictions ;
- un canal évacuateur du contenu vésical, l'urètre.

Les reins assurent trois grands groupes de fonctions :

- le maintien de la composition du milieu intérieur, c'est-à-dire le maintien de la balance (ou homéostasie) de l'eau et des électrolytes ;
- l'élimination des déchets et l'excrétion des produits de dégradation du métabolisme cellulaire et des substances étrangères ;
- une fonction endocrine avec la synthèse de rénine qui participe à la régulation de la pression artérielle, la synthèse d'érythropoïétine qui assure la formation des globules rouges et la synthèse de calcitriol qui joue un rôle de première importance dans l'homéostasie phosphocalcique.

Anatomie du rein et de l'appareil urinaire

Morphologie du rein de l'adulte

Les deux reins sont situés de chaque côté de la colonne vertébrale au niveau de la dernière vertèbre thoracique T12 et des deux ou trois premières vertèbres lombaires L2 et L3. Le rein droit est un peu plus bas que le rein gauche, à cause de la présence du foie. Ce sont des organes brun-rouge, en forme de haricot de 12 cm de hauteur, 6 cm de large et 3 à 4 cm d'épaisseur, pesant entre 130 et 150 g. Ils sont plaqués contre la paroi postérieure de la cavité abdominale dans la loge rénale. Ils sont rétropéritonéaux, puisque le péritoine passe devant la loge rénale et n'enveloppe pas le rein. Chaque rein est coiffé par la glande surrénale, qui est située dans la loge surrénale.

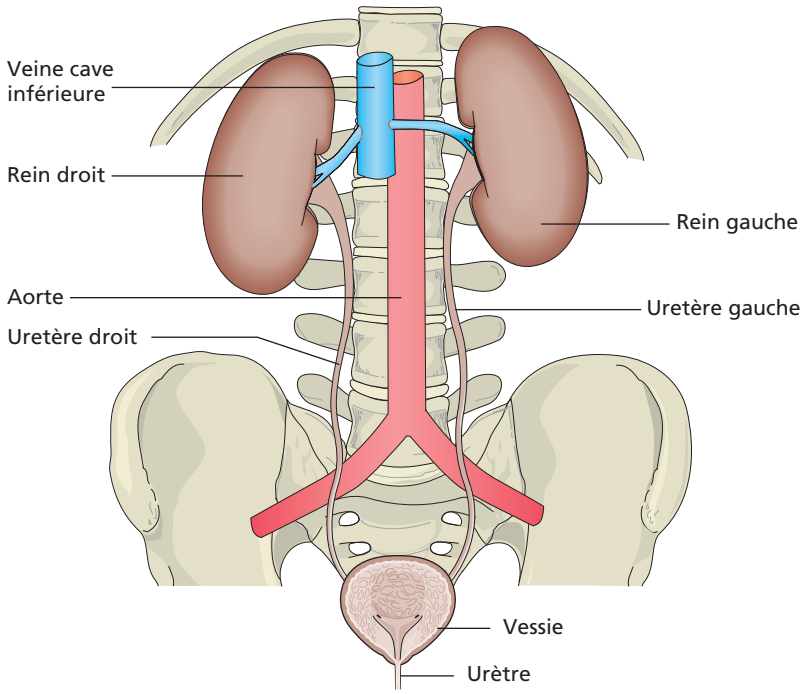


Figure 6.1

Les éléments constitutifs de l'appareil urinaire.

(In : Bonin M.-C. et al. Processus obstructifs. UE 2.8. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Le bord interne du rein, situé face à la colonne vertébrale, présente une cavité, le sinus du rein, où sont logés les vaisseaux, les nerfs et la partie initiale des voies excrétrices, qui s'ouvre à l'extérieur par une fente, le hile du rein.

Anatomie du rein

Une coupe frontale du rein (figure 6.2) montre qu'il est enveloppé par une capsule fibreuse lisse et que le tissu ou parenchyme rénal est formé de deux parties, l'une foncée, centrale ou médullaire, et l'autre beaucoup plus pâle, périphérique ou corticale.

Partie médullaire

Elle est formée de huit à douze masses coniques, sensiblement triangulaires sur une coupe, striées en long, qui constituent les pyramides de Malpighi, dont la base s'appuie sur le cortex et le sommet pénètre dans la médullaire profonde. Au sommet, se trouvent les papilles qui sont percées de quinze à vingt orifices correspondant à l'ouverture des tubules urinaires et font des saillies dans le calice. Ces tubules urinaires forment les rayons clairs, les rayons foncés correspondent aux vaisseaux sanguins droits, et l'ensemble a donc l'aspect strié évoqué.

Partie corticale

C'est la région d'aspect lisse et de couleur jaunâtre, qui s'étend de la capsule fibreuse du rein aux bases des pyramides et entre les pyramides. La partie corticale située entre les pyramides de Malpighi forme les colonnes rénales, encore appelées colonnes de Bertin. En périphérie, on trouve de très nombreux petits grains rougeâtres, les corpuscules de Malpighi, au niveau desquels prennent naissance les tubules urinaires.

Chaque pyramide de Malpighi et la zone corticale qui lui correspond jusqu'à la capsule fibreuse définissent un lobe rénal.

Vascularisation du rein (figure 6.3A)

Chaque rein reçoit le sang par une artère, l'artère rénale, issue de l'aorte à la hauteur de la première vertèbre lombaire. Chaque artère rénale se subdivise en deux branches qui donnent plusieurs artères segmentaires terminales sans anastomose entre elles, dans le sinus rénal, avant de pénétrer dans le tissu rénal.

Le débit sanguin rénal est très important (1 200 ml par minute) et c'est essentiel pour assurer la fonction rénale. Il représente 20 à 25 % du débit cardiaque au repos.

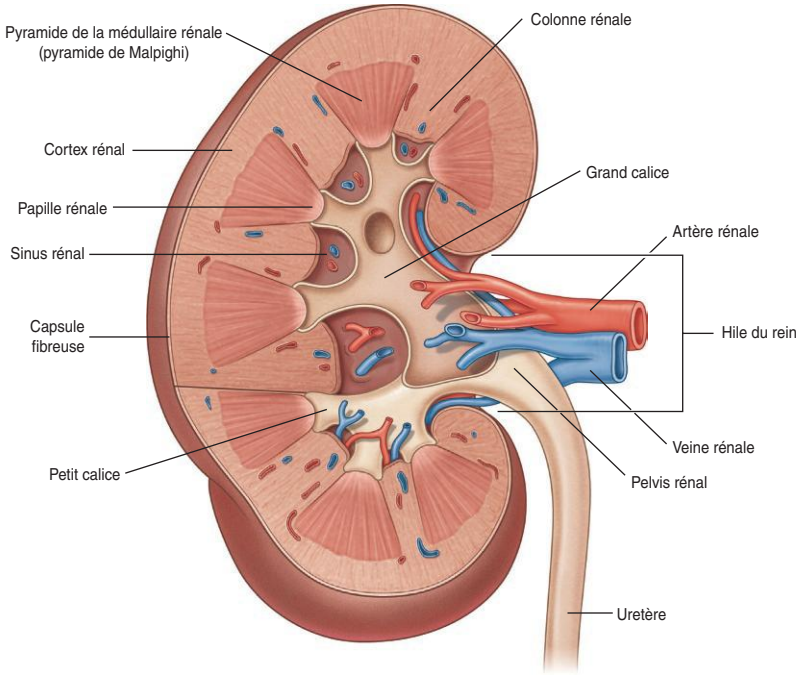


Figure 6.2

Coupe longitudinale d'un rein.
(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

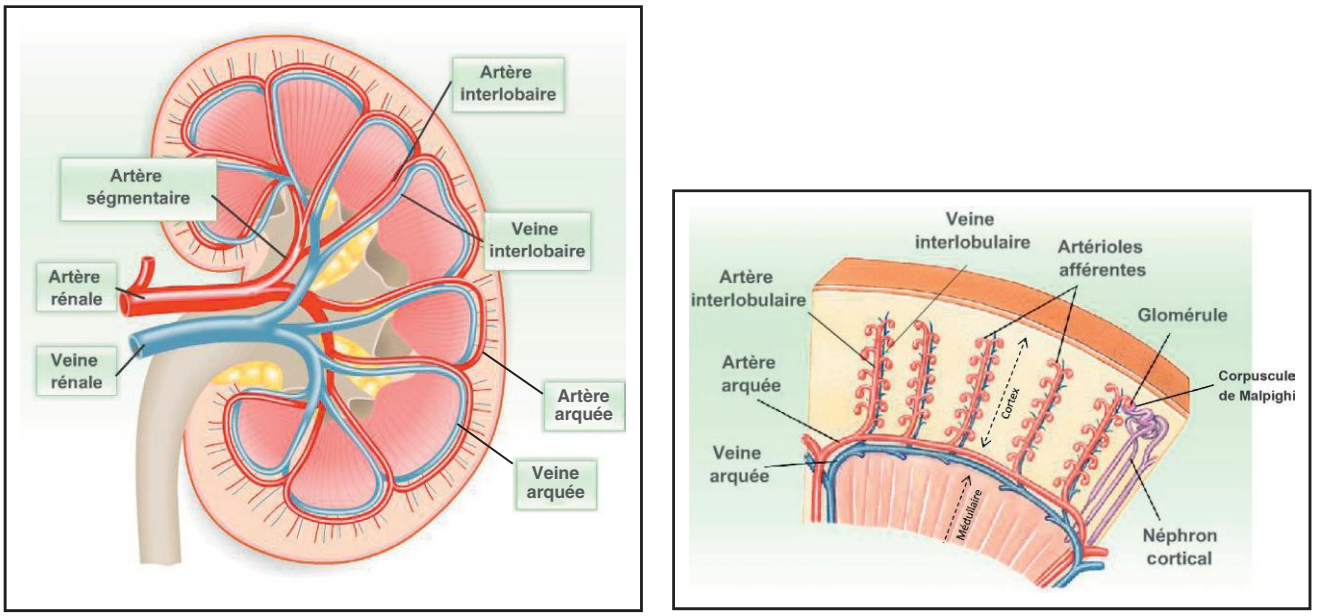


Figure 6.3

Vascularisation du rein.
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

Les veines du parenchyme rénal se réunissent dans le sinus pour former la veine rénale qui se jette dans la veine cave inférieure.

Enfin, il existe de nombreux vaisseaux lymphatiques dans le parenchyme rénal, au contact des différents éléments du néphron.

Innervation du rein

Le rein ne reçoit que des fibres nerveuses sympathiques qui innervent les vaisseaux sanguins et permettent de contrôler le diamètre des artérioles et la sécrétion de rénine.

Voies urinaires supérieures

À l'intérieur du sinus rénal, on trouve une grande cavité, le bassinet ou pelvis rénal, qui collecte l'urine à partir de deux à trois grands calices eux-mêmes formés à partir de huit à dix-huit petits calices, qui reçoivent l'urine des tubes de Bellini.

Le bassinet se continue par l'uretère, un conduit de calibre irrégulier, d'un diamètre de 0,5 à 1,5 cm et long de 25 à 30 cm qui atteint la vessie par sa face postérieure. La traversée de la paroi de la vessie se fait en oblique, ce qui constitue une sorte de valvule fonctionnelle qui s'oppose efficacement au reflux de l'urine. Chaque uretère est animé par des ondes de péristaltisme (une à cinq ondes par minute) qui facilitent l'écoulement de l'urine.

La paroi des uretères est formée de trois tuniques : la muqueuse, interne, qui est recouverte d'un mucus protecteur ; la musculeuse, médiane, qui est formée de deux couches de tissu musculaire lisse, et la séreuse, externe, qui est formée d'une couche de tissu conjonctif fibreux.

La vessie et l'urètre

Anatomie de la vessie et de l'urètre

La vessie est un réservoir situé derrière la symphyse pubienne (chez l'homme en avant du rectum, chez la femme en avant du vagin sous l'utérus), dont la contenance moyenne est très variable, pouvant aller jusqu'à 500 ml.

On distingue deux parties (figure 6.4) : une partie fixe, le trigone, qui rattache la vessie aux organes sous-jacents (prostate ou partie inférieure du vagin) et où arrivent aux deux coins supérieurs, les deux uretères et d'où part en bas l'urètre, et une partie mobile, la calotte, qui permet l'expansion de la vessie en soulevant le péritoine.

La paroi de la vessie est très épaisse, formée de trois tuniques : une séreuse externe, une musculeuse formée de deux couches de fibres musculaires lisses (une longitudinale et une circulaire) constituant le détrusor et de fibres de collagène qui jouent un rôle important dans la facilité de distension de la vessie, et une muqueuse à épithélium stratifié capable de s'étirer, avec des cellules en raquette supportées par un chorion figure e6.1.

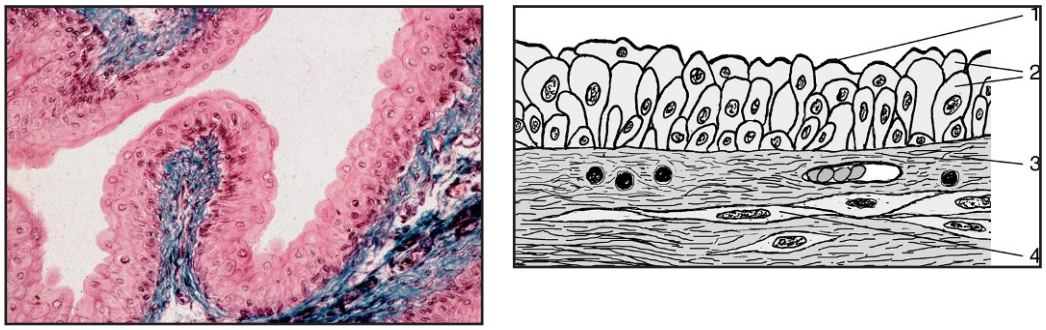


Figure e6.1

Épithélium de la vessie. Coupe histologique schématisée.
1. Membrane apicale des cellules superficielles. 2. Cellules épithéliales. 3. Chorion. 4. Cellule musculaire lisse.
(In : Poirier J. et al. Histologie. Les tissus. 3e édition. Paris : Masson ; 2006.)

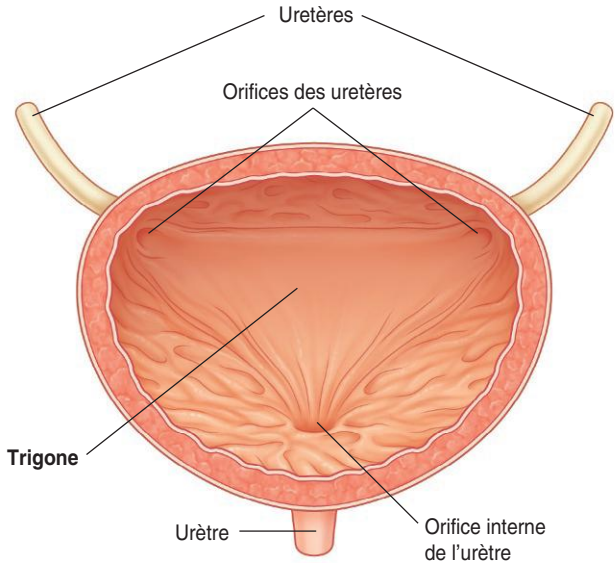


Figure 6.4

Coupe de la vessie montrant le trigone.
(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

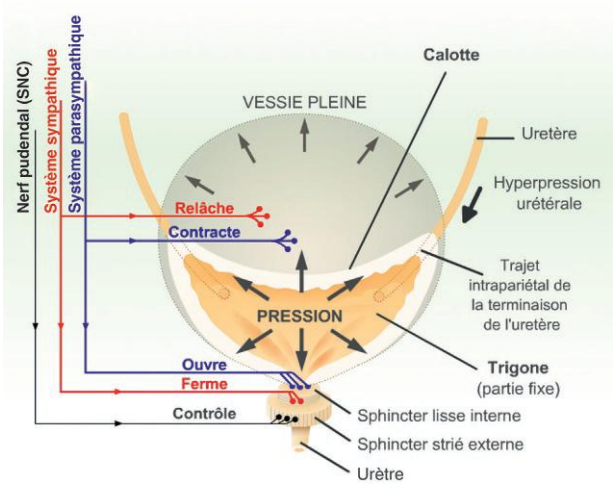


Figure 6.5

Innervation de la vessie par le système nerveux volontaire et autonome.
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

La partie supérieure de l'urètre est entourée d'abord par un sphincter interne lisse, immédiatement sous le col de la vessie, puis par un sphincter externe strié plus bas. Il se termine par le méat urinaire et mesure 15 à 16 cm de long chez l'homme, et 3 à 4 cm chez la femme.

Innervation de la vessie

L'innervation des muscles lisses de la vessie est assurée par des fibres sympathiques et parasympathiques, tout comme le sphincter interne lisse, alors que le sphincter externe est innervé par le système nerveux volontaire somatique (figure 6.5).

L'innervation parasympathique provient de la moelle sacrée (S2 à S4) par les nerfs pelviens et fait synapse dans la paroi de la vessie. Les effets du parasympathique assurent la contraction du détrusor et le relâchement du sphincter interne, permettant la vidange de la vessie.

L'innervation sympathique provient de la moelle lombaire (T10 à L2) et passe par le ganglion mésentérique inférieur. Les fibres postganglionnaires constituent les nerfs hypogastriques. Les effets sont opposés à ceux du parasympathique.

L'innervation du sphincter strié externe se fait par un rameau du nerf pudendal (nerf honteux). Cette innervation somatomotrice s'exerce pendant le remplissage de la vessie.

La sensibilité de la vessie repose sur de nombreux mécanorécepteurs qui sont sensibles à l'étirement de la paroi. Ce sont eux qui donnent les informations à la moelle spinale et au centre de la miction situé dans le tronc cérébral pour coordonner les actions sur le système nerveux végétatif et le système somatique afin de permettre la miction.

Le nombre moyen de mictions est de quatre à cinq par jour.

Le néphron, unité fonctionnelle du rein

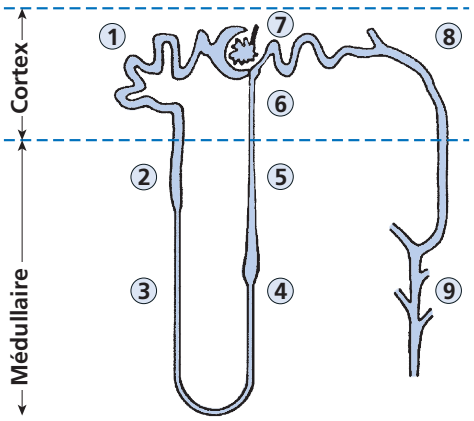
Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein qui élabore l'urine évacuée dans les voies urinaires (figure 6.6). Chaque néphron est composé de deux parties : le corpuscule et le tubule urinaire. Chaque rein contient 1 à 1,5 million de néphrons qui ne sont pas strictement identiques. Il existe donc une hétérogénéité néphronique.

Le corpuscule de Malpighi

Chaque corpuscule de Malpighi est une véritable sphère creuse d'un diamètre moyen de 200 µm.

Éléments du corpuscule de Malpighi

Le corpuscule de Malpighi (figure 6.7) est constitué du *glomérule* qui est un réseau capillaire dense entouré par une capsule, la *capsule de Bowman*, structure épithéliale à double paroi.



1. Tube proximal, partie contournée corticale
2. Tube proximal, partie droite
3. Anse de Henle, partie descendante
4. Anse de Henle, partie ascendante
5. Segment large de la branche ascendante
6. Macula densa
7. Tube contourné distal
8. Segment connecteur
9. Tube collecteur

Figure 6.6

Schéma d'un néphron.

(In : Bonin M.-C. et al. Processus obstructifs. UE 2.8. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Le glomérule est donc formé par un réseau de quatre à six capillaires issus de l'artériole afférente, enroulés autour d'une tige mésangiale, formée de cellules mésangiales, qui ont la propriété d'être contractiles grâce aux filaments d'actine qu'elles contiennent. Tous les capillaires convergent pour former l'artériole efférente, qui sort à côté de l'artériole afférente de la capsule de Bowman par un orifice, le pôle vasculaire. L'urine primitive va se former dans le glomérule, par ultrafiltration du plasma à travers la membrane glomérulaire.

La capsule de Bowman comprend deux feuillets, un feuillet viscéral accolé aux anses capillaires glomérulaires et composé de cellules à pieds, ou podocytes, et un feuillet pariétal. Entre ces deux feuillets, se trouve l'espace urinaire ou espace de Bowman, dont la cavité s'ouvre au pôle urinaire, situé du côté opposé au pôle vasculaire, dans la lumière du tubule.

Structure de la membrane glomérulaire

La structure de la membrane glomérulaire conditionne la composition de l'ultrafiltrat.

La membrane glomérulaire est composée de trois éléments (figure 6.8) :

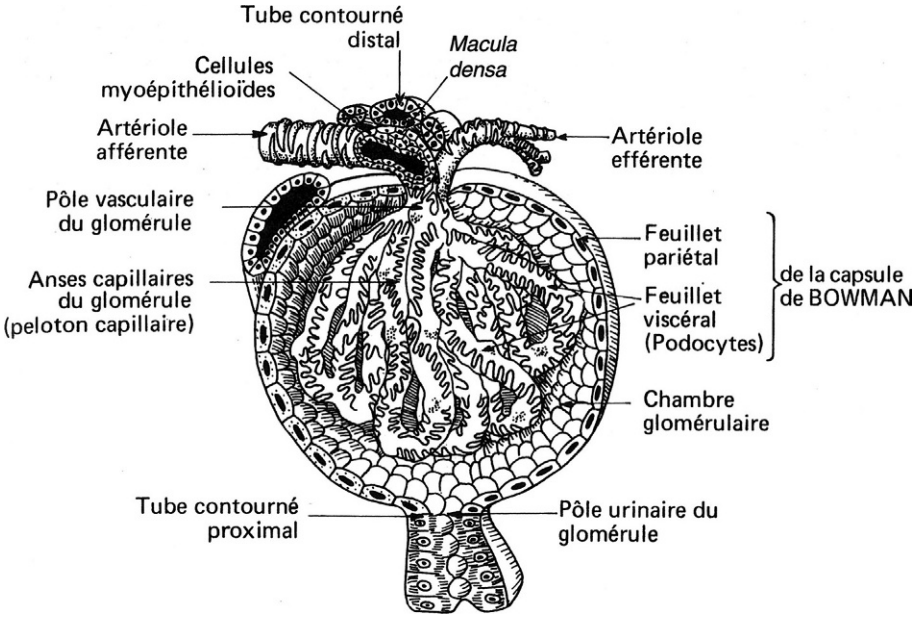


Figure 6.7

Représentation schématique d'un corpuscule de Malpighi.

(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

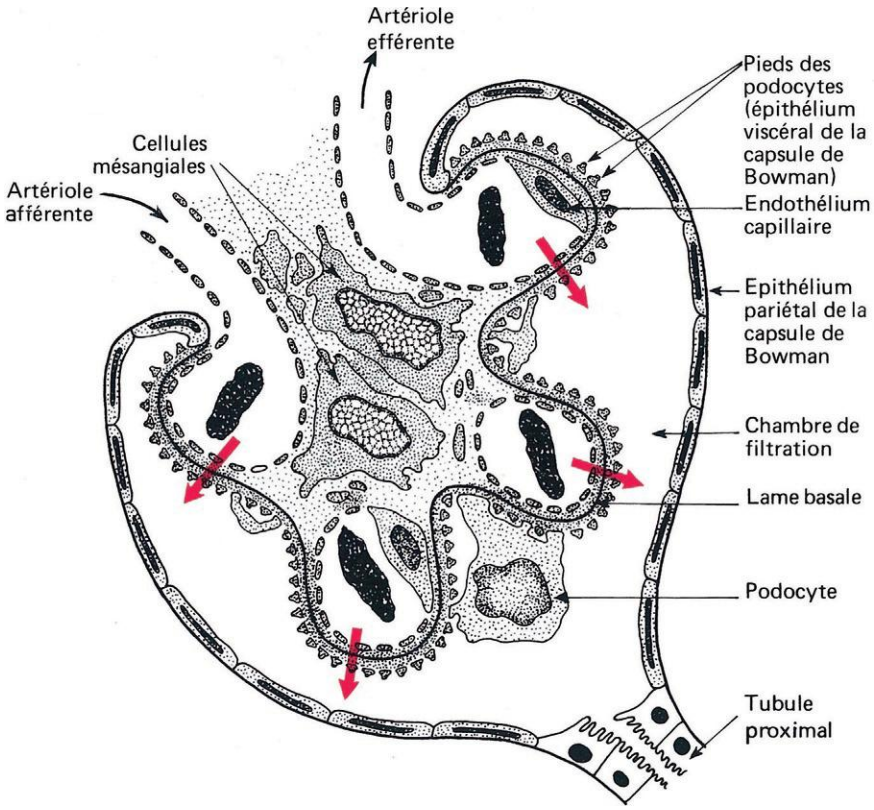


Figure 6.8

Représentation schématique d'un glomérule rénal.
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

• l'endothélium capillaire qui forme une couche simple de cellules endothéliales, présentant de très nombreuses fenestrations ou pores de 50 à 100 nm de diamètre (capillaires particuliers fenêtrés) ;

• la membrane basale proprement dite, composée essentiellement de collagène et de glycoprotéines, donc chargée négativement ;

• une couche de cellules épithéliales à pieds, ou podocytes, qui forment le feuillet viscéral de la capsule de Bowman. Ces cellules émettent de nombreux prolongements cytoplasmiques, les pédicelles, qui s'appliquent sur la membrane basale des anses capillaires. Les pédicelles voisins sont reliés entre eux par une membrane très mince, la membrane des fentes, ou *slit membrane*, qui va parfaire la sélectivité de taille de la filtration glomérulaire. En effet, l'ultrafiltrat formé à travers la membrane basale passe entre les pieds, au niveau des fentes de filtration qui constituent de véritables pores d'un diamètre de 20 à 50 nm.

Le tubule

Il fait suite au glomérule et comporte des parties sinueuses, les tubules contournés (proximaux et distaux), et des parties droites, les anses du néphron, ou anses de Henlé, et les tubules collecteurs. L'épithélium de l'ensemble du tubule est composé d'une seule couche de cellules épithéliales qui reposent sur une membrane basale du côté péritubulaire et qui ont un aspect différent selon la partie du néphron considéré (figure 6.9).

Chaque tubule comprend :

• le *tubule proximal*, situé dans le cortex rénal et constitué par une partie contournée parallèle à la surface du rein et par une petite partie droite qui s'oriente perpendiculairement à la surface du rein. Au plan histologique, les cellules de l'épithélium tubulaire proximal sont cubiques, hautes et contiennent de nombreuses mitochondries. Elles se caractérisent par une membrane apicale très riche en microvillosités qui forment une bordure en brosse, ce qui assure une très grande surface de contact avec le fluide tubulaire, favorisant les échanges qui sont intenses dans cette partie du tubule. D'autre part les cellules sont liées entre elles à leur pôle apical par des jonctions assez lâches, constituant donc un épithélium à grande conductivité paracellulaire ;

• puis l'anse du néphron, véritable épingle à cheveux, encore appelée *anse de Henlé*, située dans les pyramides de Malpighi. Elle comprend une branche descendante fine, grêle, qui pénètre plus ou moins profondément dans

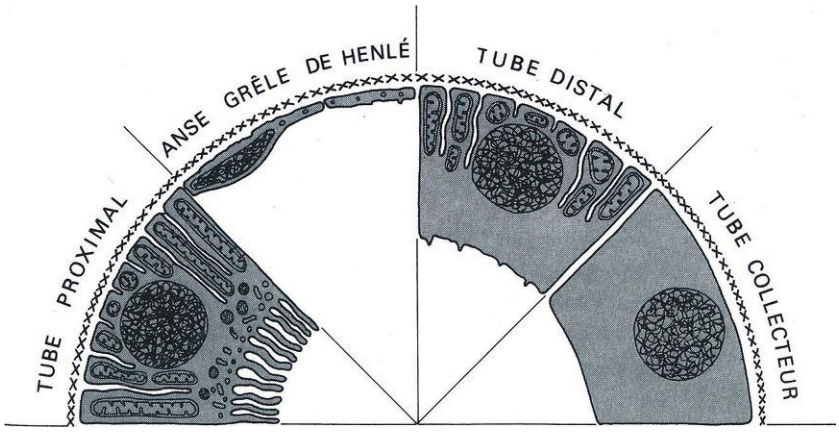


Figure 6.9

Aspect histologique de l'épithélium des différentes parties du tubule rénal.
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

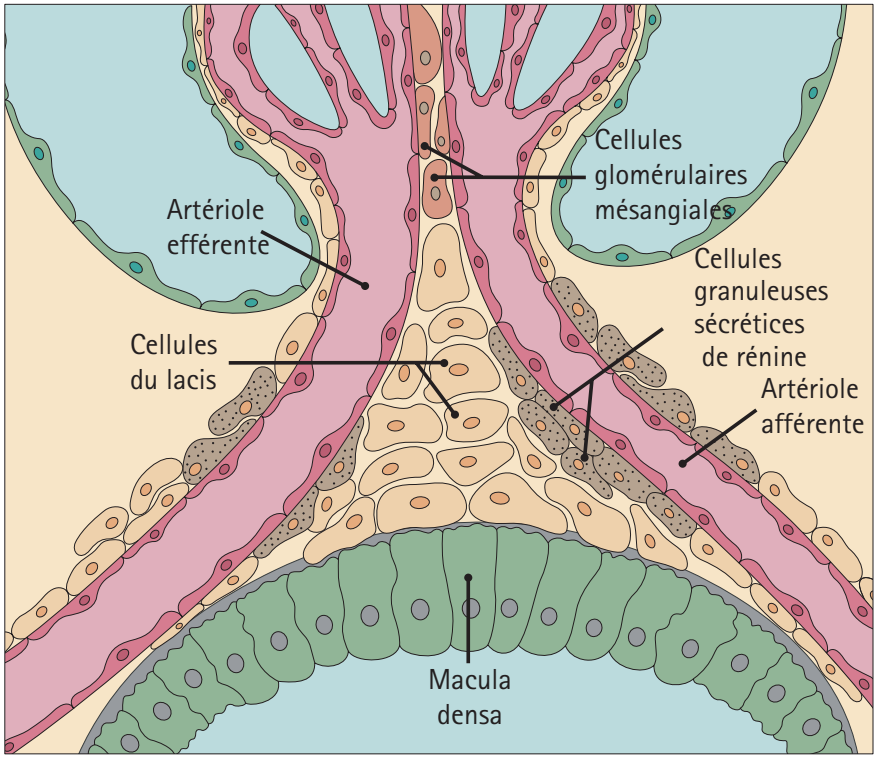


Figure 6.10

L'appareil juxtaglomérulaire.
L'appareil glomérulaire est formé de la macula densa, des cellules du lacis et des artérioles afférente et efférente. Dans les parois des artérioles, il y a des cellules granuleuses sécrétant de la rénine.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

la médullaire selon que le glomérule est plus ou moins enfoncé dans le cortex, et une branche ascendante large qui remonte jusque dans le cortex. Au plan histologique, les cellules épithéliales des deux branches sont dépourvues de bordure en brosse ;

- puis le *tubule distal* forme plusieurs circonvolutions qui cheminent parallèlement à la surface du rein dans le cortex :

– la première partie chemine entre les artérioles afférente et efférente du glomérule et constitue l'*appareil juxtaglomérulaire* (figure 6.10). Au contact de l'artériole afférente, les cellules du tubule distal sont grandes et serrées les unes contre les autres, constituant la macula densa. Elles ont pour rôle majeur de contrôler le débit de NaCl du liquide tubulaire. D'autre part, les cellules

musculaires lisses de la paroi de l'artériole afférente sont modifiées à cet endroit, contenant de très nombreux granules de rénine dans leur cytoplasme. L'appareil juxtaglomérulaire joue un rôle très important dans la régulation du débit de filtration glomérulaire ;

– le reste du tubule distal est contourné, composé de cellules cubiques dépourvues de bordure en brosse, qui présentent une grande hétérogénéité. On distingue des cellules principales et des cellules intercalaires de deux types. L'épithélium a un aspect serré et la voie paracellulaire a donc une faible perméabilité ;

- enfin, le tubule distal se jette dans un *tubule collecteur rénal*, ou tube de Bellini qui s'enfonce dans le rein jusqu'à la papille. On y retrouve les mêmes cellules que dans le tubule distal, mais en proportions différentes.

Les deux types de néphrons

On distingue deux types de néphrons selon leur localisation dans le cortex (figure 6.11).

Néphrons corticaux superficiels ou moyens

Ils sont les plus nombreux, représentant 80 % des néphrons. Leurs glomérules sont situés dans la partie superficielle ou moyenne du cortex. Leurs anses de Henlé ne descendent pas très profondément dans la médullaire rénale.

Néphrons juxtamédullaires

Moins nombreux, leurs glomérules sont situés dans la partie profonde du cortex, à côté de la zone médullaire. Leurs anses de Henlé descendent profondément dans la médullaire rénale jusqu'au sommet de la pyramide de Malpighi.

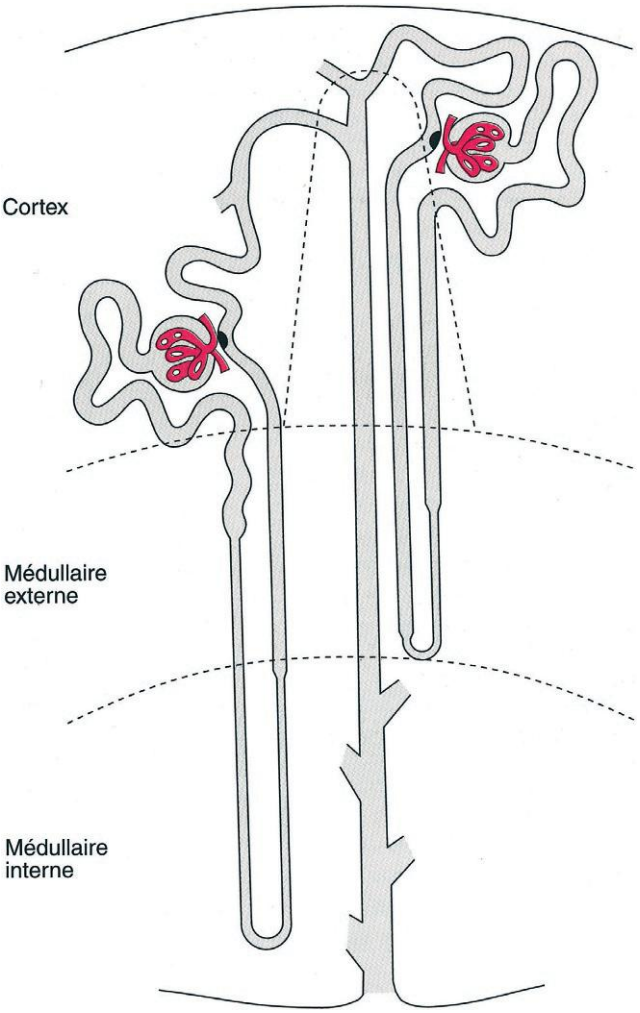


Figure 6.11

Les deux types de néphrons.
Néphron cortical (à droite) à anse de Henlé courte, et néphron juxtamédullaire (à gauche) à anse de Henlé longue.
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

Vascularisation du parenchyme rénal

Vascularisation des glomérules (figure 6.3B)

Les artères segmentaires formées à partir de l'artère rénale pénètrent dans le parenchyme rénal autour des sommets des pyramides de Malpighi et forment les artères interlobaires, qui montent entre les lobes dans les colonnes rénales, le long des pyramides de Malpighi jusqu'à la jonction corticomédullaire. À ce niveau, elles forment les artères arquées qui cheminent parallèlement à la surface du rein, à la base des pyramides de Malpighi entre la zone médullaire et la zone corticale.

À partir de ces artères partent vers la périphérie de nombreuses artères interlobulaires qui remontent vers la surface du rein dans le cortex. Sur chacune de ces artères prennent naissance les artérioles afférentes qui apportent le sang dans les corpuscules de Malpighi.

Vascularisation des tubules

La vascularisation du tubule est assurée par l'artériole efférente à la sortie du corpuscule (figure 6.12). Elle forme tout un réseau de capillaires péritubulaires qui cheminent autour des tubules et sont en contact étroit avec le pôle basal des cellules tubulaires. Ensuite, on trouve des veinules qui vont donner les veines interlobulaires, arquées, interlobaires, segmentaires et enfin rénales. L'artériole efférente des néphrons juxtamédullaires donne aussi naissance à des vaisseaux droits, ou *vasa recta*, qui descendent dans les pyramides de Malpighi avant de remonter jusqu'à la jonction corticomédullaire pour conduire le sang veineux dans

les veines arquées. Ils forment donc des anses capillaires qui cheminent parallèlement aux anses de Henlé et aux tubules collecteurs rénaux. Cette organisation des capillaires en épingle à cheveux, avec une *circulation à contre-courant* joue un rôle très important dans le maintien du gradient d'osmolarité corticopapillaire de l'interstitium.

Pression dans les vaisseaux du rein

La pression moyenne de perfusion dans l'artère rénale est voisine de la pression artérielle systémique, donc voisine de 100 mm Hg. On observe une première chute de pression dans l'artériole afférente (figure 6.13), ce qui fait passer la pression dans le capillaire glomérulaire aux alentours de 45 mm Hg. Cette pression élevée est très particulière aux capillaires glomérulaires. Elle est liée au fait que la résistance des artérioles efférentes est supérieure à celle des artérioles afférentes, d'où une pression très élevée dans les capillaires glomérulaires, ce qui est nécessaire pour assurer le processus même de filtration glomérulaire. Ensuite, il y a une deuxième chute de pression dans l'artériole efférente qui conduit à une pression voisine de 15 mm Hg dans le capillaire péritubulaire, une pression basse qui favorise la réabsorption des substances dans le capillaire péritubulaire.

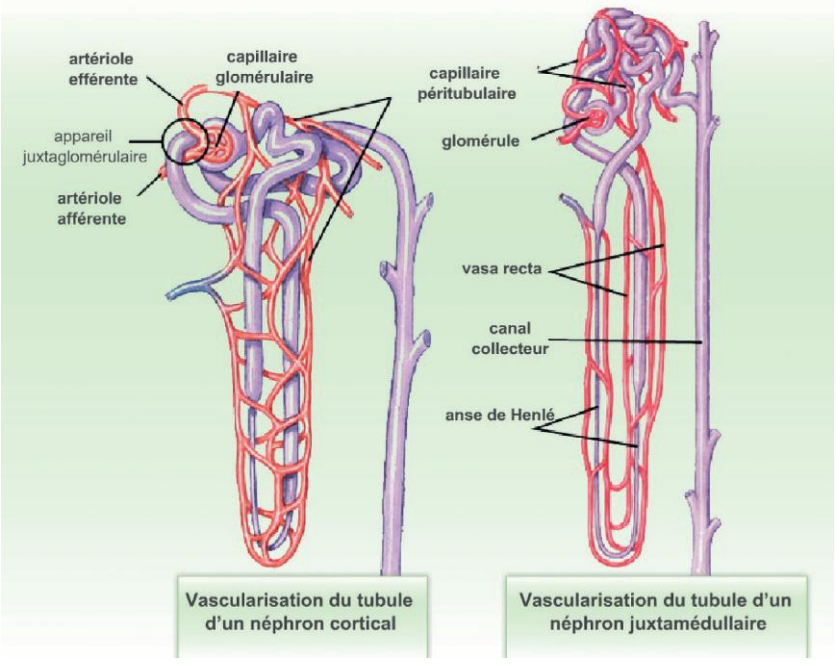


Figure 6.12

La vascularisation des tubules.
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

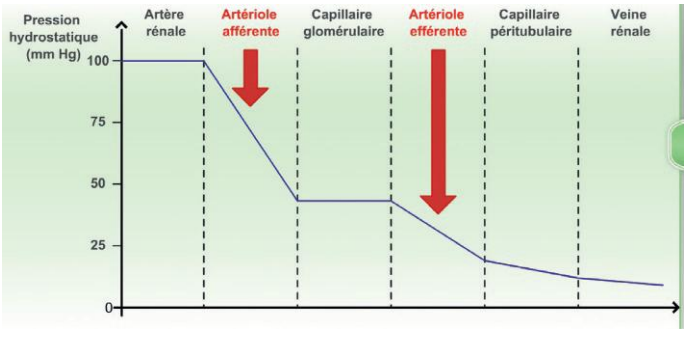


Figure 6.13

Évolution de la pression hydrostatique dans les vaisseaux du rein.
Les flèches rouges localisent les chutes importantes de pression.
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

En conclusion, il faut retenir que la vascularisation intrarénale se caractérise par deux systèmes capillaires glomérulaire et péritubulaire en série. Les résistances vasculaires sont situées sur les artérioles afférentes et efférentes du glomérule et sont ajustables pour protéger la filtration glomérulaire.

Filtration glomérulaire

C'est la première étape dans la formation de l'urine définitive. Elle se déroule dans le corpuscule de Malpighi et correspond au passage d'une partie du plasma depuis le capillaire sanguin à travers la membrane glomérulaire jusque dans l'espace de Bowman. Les deux autres étapes dans la formation de l'urine se déroulent dans le tubule et correspondent à la réabsorption et à la sécrétion.

Composition du filtrat glomérulaire

Si l'on analyse l'urine glomérulaire, on constate qu'elle a une composition presque identique au plasma sanguin, à l'exception des molécules de grande taille et des cellules du sang. C'est un ultrafiltrat du plasma très pauvre en protéines (10 à 20 mg/l contre 60 à 70 g/l). Les substances dissoutes non ionisées, comme l'urée et le glucose, sont à une concentration identique dans l'ultrafiltrat et le plasma. Les substances ionisées (anions et cations) sont à des concentrations voisines dans l'ultrafiltrat et le plasma, car il faut respecter l'équilibre de Gibbs-Donnan. La concentration des Cl^- est donc un peu plus élevée et celle des cations un peu moins élevée dans l'ultrafiltrat que dans le plasma.

Déterminants de la filtration glomérulaire

Le *débit de filtration glomérulaire* (DFG) est déterminé par la taille du lit capillaire, la perméabilité de la membrane glomérulaire Kf et la différence des pressions qui existent de part et d'autre de la membrane glomérulaire Puf (pression moyenne d'ultrafiltration). Il est résumé par : DFG = Puf × Kf.

Rôle de la différence des pressions

La différence des pressions qui s'exercent sur la membrane basale du glomérule définit la pression nette d'ultrafiltration Puf qui est la résultante des différences de pressions hydrostatiques ΔP et de pressions oncotiques ΔΠ.

La pression hydrostatique est la force qui est exercée par les liquides sur la paroi qui les contient. La membrane glomérulaire est soumise d'un côté à la pression hydrostatique capillaire, Pc, qui est voisine de 45 mm Hg et reste quasi constante tout au long du capillaire (figure 6.14). De l'autre côté, la membrane glomérulaire est soumise à la pression hydrostatique de l'urine contenue dans l'espace de Bowman, Pu, qui est faible à l'état normal, environ 10 mm Hg, et qui varie très peu en raison de l'écoulement libre de l'urine formée. Donc ΔP = 35 mm Hg et cette force tend à faire passer l'eau et les substances dissoutes qu'elle contient, du plasma jusque dans l'espace de Bowman.

La pression oncotique est liée à la présence des protéines. Elle s'oppose au départ de l'eau et des solutés qu'elle contient. À l'entrée du capillaire, la pression oncotique plasmatique, Πc, est voisine de 20 mm Hg car le plasma contient une forte concentration de protéines de 65 à 70 g/l. La pression oncotique urinaire, Πu, dans la capsule de Bowman est négligeable, car la barrière glomérulaire est très peu perméable aux protéines. Mais Πc n'est pas constant tout au long du capillaire, car le débit d'eau filtrée est très important (120 ml par minute) et donc les protéines se concentrent dans le capillaire au fur et à mesure que la filtration a lieu. Ainsi, ΔΠ augmente progressivement tout au long du capillaire et, à l'état normal, ΔΠ rejoint ΔP bien avant la fin du capillaire (environ aux deux tiers) (figure 6.14). Dans cette situation d'équilibre de filtration, le processus de filtration ne se produit pas sur toute la surface disponible. Après le point d'équilibre, la filtration s'arrête et il existe une réserve de filtration.

Évidemment, toute variation d'un de ces paramètres entraîne une variation de Puf et donc de DFG. Ainsi, une

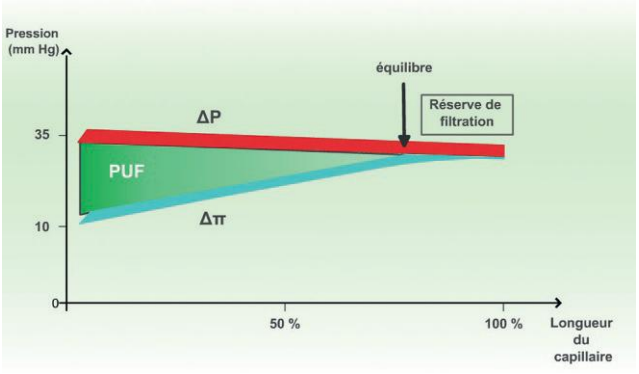


Figure 6.14

Évolution des gradients de pressions hydrostatique et oncotique tout au long du capillaire glomérulaire.
PUF, pression nette d'ultrafiltration ; ΔP, différence des pressions hydrostatiques ; ΔΠ, différence des pressions oncotiques.
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

augmentation de la pression hydrostatique dans la capsule de Bowman à la suite d'un blocage de l'écoulement de l'urine (cancer de la prostate, lithiase) va diminuer le DFG. De même une augmentation importante des protéines plasmatiques (myélome) augmente la pression oncotique et diminue le DFG.

Coefficient d'ultrafiltration

Le deuxième facteur qui détermine la filtration glomérulaire est le *coefficient d'ultrafiltration* Kf. Il dépend de la surface de filtration S et donc de la taille du lit vasculaire qui est variable sous l'action des cellules mésangiales susceptibles de se contracter, et de la perméabilité hydraulique K de la paroi. Ainsi : $Kf = K \times S$.

La perméabilité de la barrière glomérulaire est très liée à sa structure, c'est-à-dire à la présence de pores et de glycoprotéines chargées négativement, ce qui assure une sélectivité de taille et de forme et une sélectivité de charge électrique.

Sélectivité de taille et de forme

On peut dire que la barrière glomérulaire assure un véritable tamisage moléculaire qui a pu être étudié grâce aux dextrans neutres, qui se comportent comme des sphères (figure 6.15). On constate que les molécules qui ont un rayon supérieur à 4,4 nm ne peuvent pratiquement pas franchir la barrière et que celles dont le rayon est inférieur à 2 nm franchissent au contraire librement la barrière. Entre ces deux limites, la filtration est inversement proportionnelle au diamètre des molécules. En réalité, les molécules ont des formes variables, souvent différentes d'une sphère : finalement, on s'intéresse aux masses moléculaires, en sachant que la forme est le plus souvent inconnue. On constate alors que les substances de faible masse moléculaire comme l'inuline (5 000 Da) traversent librement le filtre glomérulaire et qu'à l'opposé les substances de masse moléculaire supérieure à 70 000 Da ne passent pas à travers le filtre. Concrètement, l'albumine représente la limite entre ce qui filtre (en dessous) et ce qui ne filtre pas (au dessus).

Sélectivité de charge électrique

La charge électrique joue aussi un rôle important dans la filtration glomérulaire, comme le montrent les expériences avec des dextrans de charge différente (figure 6.15). On observe que, pour une taille fixée, la molécule de dextran chargée négativement passe moins bien que la molécule neutre et beaucoup moins bien que la molécule chargée positivement. On remarque que l'albumine, dont le rayon est d'environ 3,6 nm, passe moins bien la barrière glomérulaire qu'un dextran de même rayon en raison de sa charge négative.

La barrière glomérulaire est en effet chargée négativement et forme une *barrière électrostatique*, repoussant les molécules chargées négativement et facilitant le passage des molécules chargées positivement.

Valeurs physiologiques du débit de filtration glomérulaire

Chez l'adulte, les valeurs physiologiques du DFG sont de 120 à 130 ml par minute rapportés à 1,73 m^2 de surface

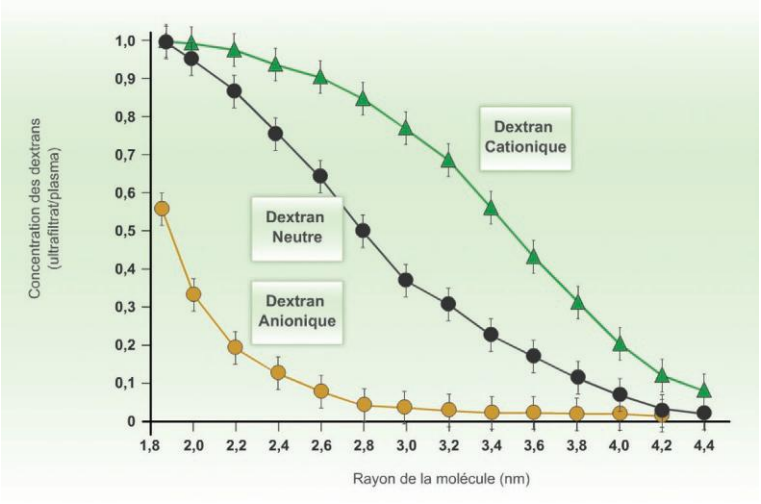


Figure 6.15

Influence de la taille et de la charge sur la filtration glomérulaire (dextrans).
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

coporelle — ce mode d'expression permet d'utiliser les mêmes valeurs physiologiques chez l'enfant, l'adulte, les gens de petite taille, etc.

Le DFG représente la fraction du volume plasmatique qui est filtré pendant le passage du sang dans le glomérule, soit 20 % du débit plasmatique rénal qui est de 600 ml par minute.

Régulation du débit de filtration glomérulaire

Elle repose avant tout sur la régulation de la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires. Elle est donc dépendante de la résistance respective des artérioles afférentes et efférentes.

Ainsi, toute *vasoconstriction de l'artériole afférente* va entraîner une augmentation de la résistance de cette artériole et une diminution de la pression hydrostatique dans le capillaire glomérulaire puisque la vasoconstriction est préglomérulaire. En conséquence, le DFG va diminuer. En revanche, une *vasoconstriction* de même importance *de l'artériole efférente* augmente la résistance de cette artériole et entraîne une augmentation de la pression hydrostatique dans le capillaire glomérulaire puisque la vasoconstriction est post-glomérulaire, ce qui augmente le DFG. Ainsi, une augmentation comparable des résistances de l'artériole afférente ou efférente a des conséquences opposées en termes de DFG. C'est le maintien de l'équilibre entre les résistances artériolaires afférentes et efférentes qui permet de maintenir constant le DFG.

Régulation des résistances afférentes

C'est une *régulation locale* qui permet de répondre aux fluctuations physiologiques de la pression artérielle. Elle est similaire à l'autorégulation qui existe dans toutes les autres artérioles de l'organisme. Quand les cellules musculaires lisses de la paroi de l'artériole sont étirées par une augmentation de la pression du sang qu'elle contient, alors des canaux calciques sensibles à l'étirement s'ouvrent et les cellules se contractent. La vasoconstriction réflexe (moins d'une minute) est proportionnelle à l'augmentation de la pression artérielle. Finalement le débit sanguin qui traverse le capillaire et surtout la pression hydrostatique restent constants et le DFG ne varie pas, comme s'il était indépendant de l'augmentation de la pression artérielle.

On pourrait s'attendre à avoir un effet opposé, lorsque la pression du sang diminue. Il n'en est rien, car l'artériole afférente est normalement légèrement relaxée et la vasodilatation résultant d'une baisse de pression artérielle n'est pas effective dans ces conditions. En conséquence, dès que la pression artérielle diminue en dessous de 80 mm Hg, le DFG diminue. On peut concevoir que cette baisse du DFG est bénéfique, car elle fait perdre moins de liquide dans l'urine, ce qui aide donc à conserver le volume plasmatique, qui est en grande partie responsable de la valeur de la pression artérielle.

En conclusion, on peut dire que le DFG est maintenu constant pour des pressions artérielles comprises entre 80 et 180 mm Hg (figure 6.16).

Régulation des résistances efférentes

Cette régulation fait surtout intervenir l'*angiotensine II*, qui est produite en réponse à la libération de *rénine* par les cellules granulaires de l'artériole afférente dans l'appareil juxtaglomérulaire (figure 6.17). La rénine est sécrétée :

- soit en réponse à une diminution de la quantité de Na^+ délivrée à la macula densa (ce qui reflète le plus souvent une diminution de la volémie et donc une diminution de la pression artérielle) ;
- soit en réponse à une stimulation du système sympathique (par exemple, à la suite d'une chute brutale de la pression artérielle). En effet, la noradrénaline libérée par la stimulation sympathique se fixe sur les récepteurs β_1-adrénergiques et stimule la sécrétion de rénine qui va amplifier la vasoconstriction propre exercée par la noradrénaline sur les récepteurs α de l'artériole afférente.

La rénine est une enzyme protéolytique qui agit sur l'angiotensinogène d'origine hépatique pour former l'angiotensine I, qui est ensuite transformée en angiotensine II par l'enzyme de conversion. L'effet de l'angiotensine II s'exerce principalement sur l'artériole efférente, donc en post-glomérulaire, ce qui se traduit par une *augmentation du DFG*.

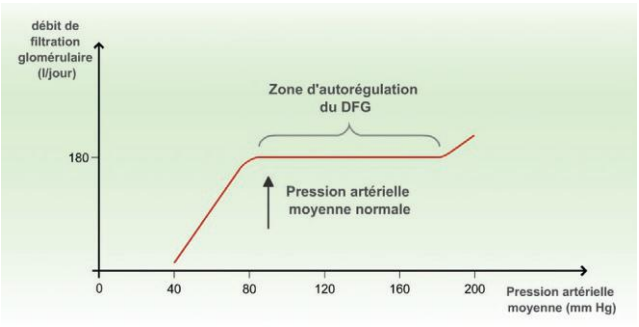


Figure 6.16

Autorégulation du débit de filtration glomérulaire.
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

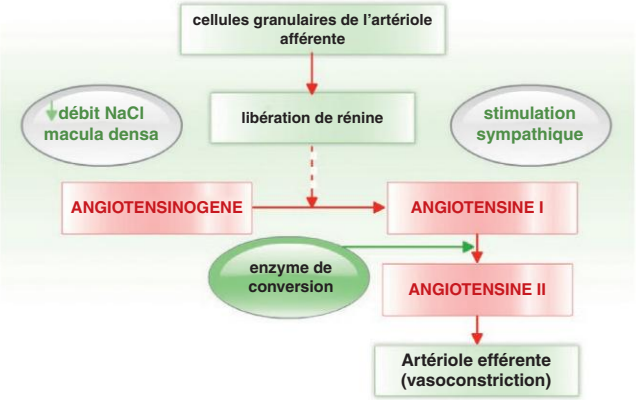


Figure 6.17

Libération de l'angiotensine II.
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

À l'opposé, les prostaglandines, surtout PgI2 et PgE2, et les kinines, en particulier la bradykinine, sont vasodilatatrices et augmentent le débit sanguin rénal. Leur rôle serait de limiter l'effet de l'angiotensine II.

En conclusion, il est fondamental de maintenir constant le DFG. Lors des fluctuations de la pression artérielle au cours du nycthémère, à volémie constante, l'adaptation instantanée de la résistance de l'artériole afférente permet de maintenir constant le DFG. Lorsqu'il y a diminution de la volémie, la stimulation du système nerveux sympathique et la production d'angiotensine II entraînent une vasoconstriction prédominante de l'artériole efférente qui maintient le DFG. L'effet vasoconstricteur du système sympathique et de l'angiotensine II est limité par la stimulation de la production de prostaglandines vasodilatatrices. Ainsi, l'effet observé ne peut aller au-delà de la normalisation du DFG.

Altérations de la fonction glomérulaire

Diminution de la filtration glomérulaire

Elle correspond à la définition de l'insuffisance rénale, donc à un DFG inférieur à 120 ml/min/1,73 m^2 de surface corporelle, ce qui signifie que les pores du filtre glomérulaire se bouchent. Plus le nombre de pores bouchés est élevé et plus importante est la baisse du DFG. On doit distinguer l'insuffisance rénale aiguë et l'insuffisance rénale chronique.

Pathologie

Insuffisance rénale

Insuffisance rénale aiguë

Le diagnostic d'insuffisance rénale aiguë (IRA) ne fait pas de doute devant une anurie ou une oligurie (débit urinaire < 500 mL/24 heures), une urémie et une créatininémie élevées. Le caractère aigu de l'insuffisance rénale est affirmé par l'exclusion d'éléments en faveur d'une insuffisance rénale chronique (cf. *infra*) : reins de morphologie et de taille normales, absence d'anémie, normalité de la calcémie et normalité de la valeur antérieure de la créatininémie.

Remarque : Il n'existe pas de corrélation exacte entre les concentrations biologiques d'urée ou de créatinine et la sévérité de l'altération de la fonction rénale ou de la réduction néphronique.

Une IRA doit être systématiquement suspectée en présence :

- d'une anurie (évocation d'une cause obstructive, notamment dans un contexte de pathologie) ou d'une oligurie ;
- d'une détresse respiratoire (par exemple, OAP) ou d'une polypnée (acidose) ;
- de troubles de la conscience (acidose sévère, intoxication urémique…) ;
- de troubles du rythme cardiaque (hyperkaliémie) ;
- d'un état de choc.

Les *principales causes* d'une IRA peuvent être :

- post-rénales : IRA obstructive due à un obstacle au niveau des voies excrétrices (lithiase urinaire, néoplasie, métastases) ;
- pré-rénales : déshydratation extracellulaire, hypovolémie, pertes cutanées (par exemple, brûlures), pertes urinaires (par exemple, diabète insipide), hypotension artérielle (par exemple, choc cardiogénique, cirrhose), iatrogène (antihypertenseurs, aminosides, AINS…) ;
- parenchymateuses : tubulaires (nécrose tubulaire aiguë), vasculaires (thromboses artérielles ou veineuses, HTA maligne…), interstitielles (néphrite tubulo-interstitielle d'origine immunoallergique médicamenteuse) ;
- glomérulaires : glomérulonéphrite (augmentation rapide de la créatininémie, protéinurie et hématurie microscopique et évolution vers l'oligoanurie) avec présence de signes extrarénaux orientant vers une maladie systémique sur laquelle reposera le pronostic.

Maladie rénale chronique

La maladie rénale chronique est fréquente, souvent silencieuse ; elle se définit, indépendamment de sa cause, par la présence d'une insuffisance rénale chronique (débit de filtration glomérulaire DFG < 60 mL/min/1,73 m^2) pendant plus de trois mois consécutifs ou par la présence de marqueurs d'atteinte rénale (protéinurie, anomalies du sédiment urinaire, anomalies anatomiques rénales).

Les *facteurs de risque* de la maladie rénale chronique sont très nombreux : âge < 65 ans, sexe masculin, race noire, HTA,

diabète, obésité, syndrome néphrotique[1], maladies cardiovasculaires, maladies auto-immunes, médicaments, grossesse, antécédents d'IRA, prématurité à la naissance…

La *classification des stades* de la maladie rénale chronique repose sur l'évaluation du DFG. Les deux premiers stades correspondent à la présence de signes de néphropathie sans altération de la fonction rénale (stade 1) ou avec une réduction minime du DFG (stade 2). Le stade 3 correspond à une réduction modérée du DFG, le stade 4 à une réduction sévère et le stade 5 à une insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m^2) qui nécessite un traitement de suppléance soit par dialyse, soit par transplantation rénale. La définition des cinq stades, établie par la Société de néphrologie, est résumée dans le tableau 6.1.

[1] Le syndrome néphrotique n'est pas une maladie en soi mais la traduction biologique et clinique de diverses pathologies, telles que la néphropathie diabétique, le lupus érythémateux disséminé, le purpura rhumatoïde, l'amylose, etc. Il se caractérise par la présence d'une protéinurie importante, d'une hypoprotidémie avec hypoalbuminémie et d'un syndrome œdémateux inconstant.

Tableau 6.1. Classification des stades de la maladie rénale chronique

DFG (mL/min/1,73 m^2)	Stade de la maladie	Définition
90	Stade 1	Maladie rénale chronique avec marqueurs d'atteinte rénale et DFG normal
60-89	Stade 2	Maladie rénale chronique avec marqueurs d'atteinte rénale et DFG légèrement diminué
30–59	Stade 3	IRC modérée
15–29	Stade 4	IRC sévère
< 15	Stade 5	IRC terminale

Glomérulopathies

Au plan biologique, elles se caractérisent par une protéinurie dite glomérulaire, car le filtre glomérulaire est trop poreux. Si la lésion de la barrière glomérulaire est importante, on a un syndrome néphrotique qui se caractérise par une protéinurie importante (supérieure à 3 g par 24 heures) qui entraîne une hypoprotidémie et, au plan clinique, des œdèmes. Lorsque les lésions sont très sévères, on peut avoir une hématurie microscopique ou macroscopique.

Pathologie

Glomérulopathies

Les glomérulopathies, ou néphropathies glomérulaires, sont des maladies très variées à la fois sur le plan physiopathologique et sur le plan clinique : maladies sévères, elles sont, pour près de 50 % d'entre elles, responsables d'insuffisance rénale chronique (IRC), Elles peuvent être primitives (atteinte rénale isolée, origine inconnue) ou secondaires (dans un contexte pathologique). Elles peuvent être aiguës, subaiguës ou chroniques. Elles s'accompagnent souvent d'un syndrome inflammatoire et, dans ce cas, elles se nomment glomérulonéphrites ou glomérulites. Plus ou moins rapidement, elles nécessiteront le recours à la dialyse : la dialyse péritonéale, l'hémodialyse (circuit de circulation extracorporelle), l'hémofiltration ou l'hémodiafiltration (combinaison des deux techniques précédentes) permettent en effet de suppléer à l'insuffisance rénale chronique terminale. Dans certains cas, une transplantation rénale peut se faire avant la dialyse si des conditions favorables se présentent (par exemple, donneur dans l'entourage du patient) et en l'absence de contre-indications à la transplantation (par exemple, maladies cardiovasculaires, pulmonaires ou hépatiques sévères, cancer).

Exemples de glomérulopathies : la glomérulonéphrite post-streptococcique, la glomérulonéphrite membranoproliférative, la néphropathie diabétique et la néphroangiosclérose due au vieillissement.

L'agression immunologique joue un rôle important dans leur genèse. Dans ce cas, les lésions glomérulaires peuvent être dues à des dépôts de complexes immuns circulants antigène-anticorps, des dépôts d'anticorps circulants ou d'anticorps spécifiques dirigés contre les structures glomérulaires.

Les *manifestations cliniques* se traduisent par des signes généraux et des signes spécifiques :

- les signes généraux sont non systématiques, mais ils peuvent être des révélateurs de gravité : altération de l'état général, amaigrissement, fièvre, douleurs abdominales, diarrhées, dyspnée, douleurs musculaires, douleurs articulaires, troubles de la conscience, confusion… ;
- les signes spécifiques peuvent être répertoriés en symptômes biologiques et en tableaux et syndromes cliniques et biologiques :
  - une *hématurie* microscopique ou macroscopique : la présence de *cylindres hématiques* attestant l'origine glomérulaire ;
  - une *protéinurie* habituellement silencieuse ;
  - un tableau d'*insuffisance rénale aiguë* (IRA) dont les enjeux principaux sont les troubles hydroélectrolytiques, acido-basiques et hydrosodés qui peuvent mettre le pronostic vital en jeu.

Physiologie du tubule rénal

Les fonctions du tubule rénal se comprennent facilement en comparant les quantités filtrées et les quantités excrétées des différentes substances de l'urine.

Comparaison des quantités filtrées et excrétées

Nous avons vu que la composition de l'ultrafiltrat glomérulaire est très voisine de celle du plasma en dehors des protéines. On peut donc calculer la charge filtrée par le glomérule pour chaque substance présente dans l'ultrafiltrat, qui est la quantité de substance filtrée par unité de temps. La charge filtrée, encore appelée débit massique, est égale au produit de la concentration plasmatique de la substance par le DFG. Par exemple, pour le Na^+, la charge filtrée est de 140 mmol/l × 125 ml/min × 60 min × 24 h = 25 200 mmol pour vingt-quatre heures.

Si l'on mesure la quantité de Na^+ excrétée dans les urines en vingt-quatre heures, on trouve une valeur voisine de 200 mmoles par vingt-quatre heures.

On constate donc qu'il existe *une différence considérable entre la quantité de Na^+ filtrée et celle excrétée par vingt-quatre heures*, ce qui traduit une *réabsorption importante de Na^+* dans le tubule. Cette réabsorption peut même être totale pour certaines substances (exemple le glucose). En revanche, pour d'autres substances, l'excrétion est en quantité très supérieure à la quantité filtrée (exemple les ions H^+), indiquant qu'elles sont sécrétées de façon très importante dans le tubule (tableau 6.2).

L'urine définitive est formée très progressivement en cheminant dans le tubule après réabsorption et sécrétion de différentes substances dans les différentes parties du tubule.

Processus de réabsorption et de sécrétion tubulaires

La réabsorption tubulaire correspond au passage d'un soluté de l'urine dans le sang, la sécrétion correspondant au passage inverse d'un soluté du sang dans l'urine. L'excrétion correspond à l'élimination d'un soluté dans les urines, c'est donc la résultante de la filtration moins la réabsorption et plus la sécrétion (figure 6.18).

La première question est de savoir où ont lieu ces processus ?

Les mouvements des solutés et/ou de l'eau nécessitent une voie de passage, qui peut être paracellulaire ou transcellulaire. Dans la voie paracellulaire, qui est minoritaire en pourcentage, le passage se fait entre les cellules, ce qui nécessite d'avoir un épithélium lâche et ne peut donc pas exister si l'épithélium est serré. Dans la voie cellulaire, qui est de très loin la voie principale, les substances doivent traverser d'abord la membrane apicale puis la membrane basolatérale des cellules tubulaires.

La deuxième question est de savoir comment s'effectuent ces passages ?

Le passage des solutés à travers une membrane fait le plus souvent appel à des systèmes protéiques qui sont différents selon les gradients de concentration qui existent de part et d'autre de cette membrane. Quand la molécule se déplace le long d'un gradient de concentration chimique ou d'un gradient électrochimique, elle utilise des canaux de fuite toujours ouverts (canaux à Na^+, par exemple) ou des transporteurs de diffusion facilitée pour franchir cette membrane. Ces transporteurs qui facilitent le passage d'un ion ou d'un soluté sont couplés au mouvement d'autres solutés qui traversent la membrane, soit dans le même sens et on parle de système de cotransport (Na^+/glucose, par exemple), soit dans le sens contraire et on parle de contre-transport (Na^+/H^+, par exemple). Quand la molécule se

Tableau 6.2. Comparaison entre charge filtrée et excrétion urinaire

Constituants	Concentration plasmatique (mmol/l)	Charge filtrée (mmol/24 h)	Excrétion urinaire (mmol/24 h)
Na	140	25 000	200 à 250
Bicarbonates	26	**4 680**	**0**
Glucose	5,5	**990**	**0**
Phosphates	1	180	16 à 48
H^+	Traces*	Traces : 0,05	60 à 80
Eau		180 litres	1 à 1,5 litre

*40 nmol/l.

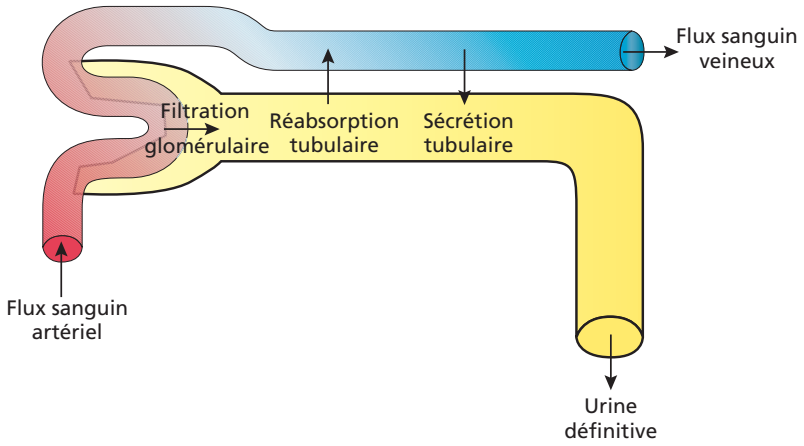


Figure 6.18

Les processus de formation de l'urine.
(In : Bonin M.-C. et al. Processus obstructifs. UE 2.8. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

déplace contre un gradient de concentration chimique, elle doit utiliser un système de transport actif. On parle de transport actif primaire lorsque l'énergie provient de la consommation d'ATP et on parle d'ATPase (la Na^+/K^+-ATPase ou pompe à Na^+, la H^+-ATPase ou pompe à protons, par exemple).

Les mouvements des solutés entraînent des mouvements d'eau par osmose. L'osmose correspond au passage de l'eau à travers une membrane semi-perméable en fonction du gradient de concentration des substances osmotiquement actives présentes de part et d'autre de cette membrane, l'eau allant alors du compartiment le moins concentré vers le compartiment le plus concentré.

Pour certains solutés, les mouvements sont entièrement passifs. C'est le cas de la réabsorption de l'urée. Dans le tubule proximal, il n'existe pas de transporteurs actifs d'urée. L'urée ne peut donc traverser l'épithélium que s'il existe un gradient de concentration d'urée. Au début du tubule proximal, la concentration d'urée est identique dans l'urine tubulaire et dans les liquides extracellulaires. La réabsorption du Na^+ et d'autres solutés comme le glucose à partir de la lumière tubulaire entraîne la réabsorption d'eau par osmose. Ainsi, la concentration d'urée augmente progressivement dans le liquide de la lumière tubulaire et alors l'urée va diffuser le long de son gradient de concentration et être en partie réabsorbée (figure 6.19).

Dans certains cas, le passage de la membrane va se faire par transcytose. C'est l'exemple de la réabsorption des protéines dans le tubule proximal, qui sont trop grosses pour être prises en charge par des transporteurs ou pour passer à travers des canaux, et qui ne peuvent franchir la membrane apicale que

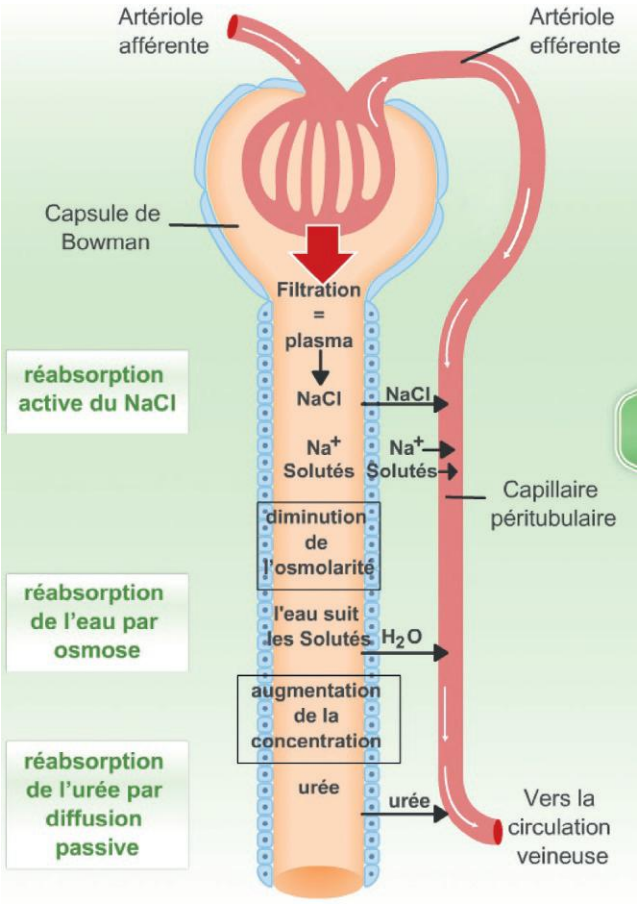


Figure 6.19

Les processus impliqués dans la réabsorption dans le tubule contourné proximal.
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

par endocytose, puis elles sont digérées dans la cellule au niveau des endosomes, libérant alors les acides aminés constitutifs.

Enfin, les mouvements de réabsorption de l'eau et des solutés qu'elle contient sont favorisés par les différences des pressions hydrostatique et oncotique qui existent dans le réseau veineux péritubulaire. En effet, la pression hydrostatique est d'environ 10 mm Hg et la pression oncotique liée aux protéines d'environ 30 mm Hg. La pression nette résultante de – 20 mm Hg favorise donc la réabsorption de l'eau et des solutés qu'elle contient à partir des liquides interstitiels jusque dans les capillaires.

La troisième question concerne les caractéristiques du transport liées aux transporteurs : saturation, spécificité et compétition

Notion de saturation

La saturation correspond au transport maximum (Tm) qui peut être réalisé quand tous les transporteurs disponibles sont occupés par le substrat. La réabsorption du glucose dans le néphron est un excellent exemple pour illustrer l'importance du Tm (figure 6.20).

Lorsque la concentration du substrat (ici du glucose) est en dessous du point de saturation des transporteurs, le débit de transport de la substance est directement proportionnel à la concentration du substrat. Ainsi, pour une glycémie normale, voisine de 1 g/l, tout le glucose filtré est réabsorbé dans le tubule proximal par les transporteurs présents. Il n'y a donc pas de glucose excrété dans les urines, la glycosurie est nulle. En d'autres termes, la totalité du glucose filtré est réabsorbée.

Quand la concentration de glucose dans le sang est supérieure au point de saturation des transporteurs, le débit de glucose filtré augmente proportionnellement à la glycémie et, très vite, déborde les capacités des transporteurs : du glucose est présent dans les urines. La concentration la plus basse à partir de laquelle le glucose apparaît dans les urines correspond au seuil d'élimination rénale de la substance. Au-delà, les transporteurs sont saturés, le transport a lieu à un débit maximum, c'est le transport maximum Tm. Les transporteurs ne sont plus capables de réabsorber la totalité du glucose qui passe dans le tubule. Il y a alors une glycosurie, qui est d'autant plus importante que la glycémie est importante.

Il faut bien comprendre qu'une glycosurie peut être présente dans deux situations différentes :

- soit lorsque la glycémie est augmentée, parce que la charge filtrée déborde les capacités maximales de réabsorption tubulaire : c'est ce qui se passe dans le diabète sucré ;
- soit avec une glycémie normale lorsque les transporteurs sont anormaux et ont une capacité de transport très diminuée : c'est le cas du diabète néphrogénique.

Notion de spécificité et de compétition

Cette notion est valable pour tous les transporteurs, qu'ils soient impliqués dans la réabsorption ou la sécrétion.

Dans le tubule, le galactose est pris en charge comme le glucose par le transporteur SGLUT1 (transporteur du glucose couplé au sodium) pour franchir la membrane apicale de la cellule, alors que le fructose est pris en charge par un transporteur différent (GLUT5). L'absorption du fructose ne

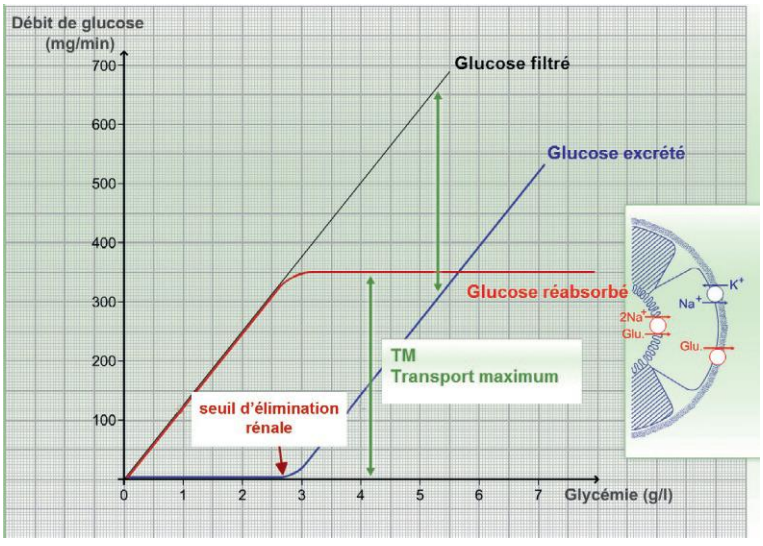


Figure 6.20

Notion de saturation du transport du glucose.
Le transport maximal (Tm) du glucose est de 375 mg/min [350-450]. Le seuil d'excrétion urinaire est à 2 g/l de glycémie.
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

dépend donc pas du Na^+ et ne se fait pas en compétition avec celle du glucose, à la différence de celle du galactose.

De même certains médicaments sont pris en charge par les transporteurs tubulaires proximaux et vont entrer en compétition avec le transport d'autres molécules freinant ainsi leur sécrétion et leur élimination.

En conclusion, la composition de l'urine est la résultante des processus qui se déroulent dans les différentes parties des néphrons. Et de ce fait la composition finale de l'urine est très différente de la composition de l'ultrafiltrat présent dans la capsule de Bowman.

Fonctions des différentes parties du tubule

Le tubule proximal

C'est le site majeur des réabsorptions au plan quantitatif et un site très important pour les sécrétions.

Site de réabsorption totale pour le glucose, les acides aminés et les protéines de faible masse moléculaire qui ont été filtrés

Pour le glucose, la réabsorption fait intervenir des cotransporteurs Na^+/glucose SGLUT1 qui permettent au glucose de franchir la membrane apicale et d'être transporté dans le cytoplasme en utilisant l'énergie du Na^+ qui se déplace le long de son gradient électrochimique. Ainsi, la concentration de glucose dans le cytosol peut atteindre une valeur suffisamment élevée pour activer le système GLUT2 qui assure une diffusion facilitée du glucose le long de son gradient à travers la membrane basolatérale, tandis que le Na^+ est transporté par la Na^+/K^+-ATPase. Pour les acides aminés, on trouve le même système de cotransporteurs Na^+/acides aminés ; pour les protéines de petite taille, on trouve un processus de transcytose.

Ces substances ne sont donc pas présentes dans les urines à l'état physiologique. Mais des anomalies de ces transporteurs conduisent à une glycosurie, une amino-acidurie ou une protéinurie dite tubulaire.

Site de réabsorption presque totale pour les bicarbonates (figure 6.21)

Cette réabsorption (85 %) est indirecte puisqu'il n'y a pas de transporteur de bicarbonates dans la membrane apicale pour permettre un passage direct des bicarbonates de la lumière tubulaire jusque dans la cellule. Le passage des bicarbonates repose sur la sécrétion des ions H^+, qui est réalisée par des antiports Na^+/H^+ qui assurent un transport secondairement actif. Le moteur du mouvement est la Na^+/K^+-ATPase de la membrane basolatérale. Et le système de contre-transport Na^+/H^+ assure la sécrétion d'ions H^+ dans la lumière du tubule en échange de la réabsorption d'ions Na^+. Les ions H^+ sécrétés se combinent dans la lumière tubulaire avec les ions bicarbonates filtrés pour former de l'acide carbonique H_2CO_3 qui est très instable et se décompose immédiatement en CO_2 et H_2O. Le CO_2 diffuse librement, en fonction du gradient de concentration, à travers la membrane apicale (à travers des canaux de la famille des aquaporines) et gagne le cytoplasme de la cellule, où il se combine à H_2O sous l'action d'une anhydrase carbonique pour former H_2CO_3 qui se dissocie ensuite en H^+ et HCO_3^-. Les ions H^+ sont pris en charge par l'antiport Na^+/H^+, alors que les ions HCO_3^- sont pris en charge par un système de cotransport situé dans la membrane basolatérale, qui assure le transport de trois ions HCO_3^- pour un ion Na^+. Ce transporteur basolatéral est saturé pour des concentrations plasmatiques en bicarbonates voisines de 27 mM, donc très proches des concentrations physiologiques des bicarbonates plasmatiques.

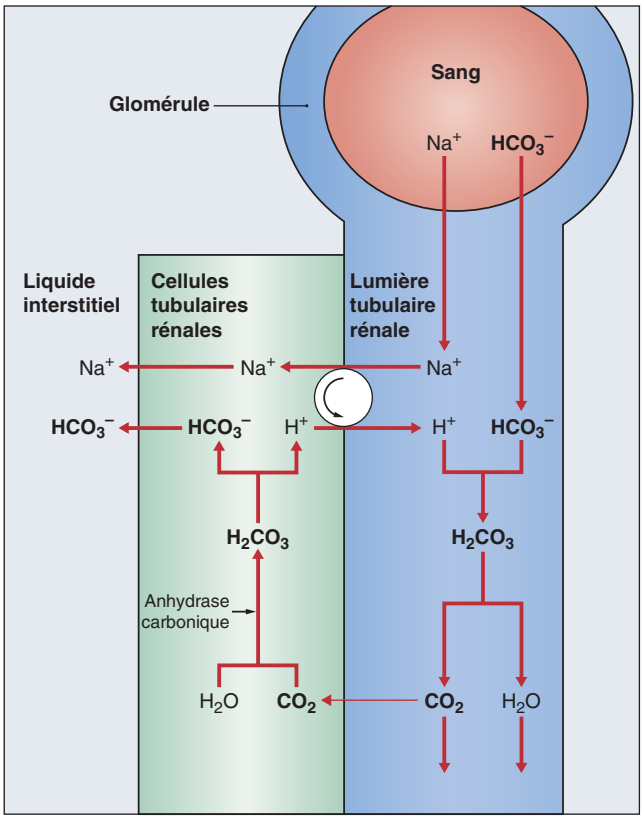


Figure 6.21

Réabsorption des bicarbonates dans le tubule contourné proximal.

(In : Marshall W.J., Bangert S.K. Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2005.)

Site de réabsorption importante pour la plupart des autres ions Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+} et pour l'eau

Le tubule proximal est un site de réabsorption importante (75 % des quantités filtrées) pour la plupart des autres ions Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+} et pour l'eau ; la seule exception concerne le Mg^{2+} qui n'est réabsorbé qu'à 20 % dans le tubule proximal.

La réabsorption du Na^+ se fait en majorité par voie transcellulaire (60 %). Ce passage fait intervenir une pompe à Na^+, la Na^+/K^+-ATPase, située dans la membrane basolatérale, qui fait sortir de la cellule trois ions Na^+ et y fait entrer deux ions K^+, en consommant de l'énergie fournie par l'ATP. L'activité de cette pompe permet de maintenir une concentration très faible en Na^+ dans le cytosol (environ 20 mmol/l) et une concentration très forte en K^+ (environ 120 mmol/l) et un potentiel intracellulaire négatif de – 70 mV. C'est le moteur du mouvement de réabsorption du Na^+ à travers l'épithélium qui permet aux ions Na^+ de franchir la membrane basolatérale contre le gradient électrochimique. Le passage du Na^+ à travers la membrane apicale s'effectue le long de son gradient électrochimique en utilisant des canaux de fuite ouverts ou en bénéficiant de transporteurs qui facilitent l'entrée du Na^+ couplée à l'entrée de différentes substances (système de cotransport), soit l'entrée du Na^+ couplée à la sortie de différentes substances (système de contre-transport) (figure 6.22). La réabsorption transcellulaire du Na^+ est complétée par une réabsorption de Na^+ par la voie paracellulaire (40 %), car l'épithélium du tubule contourné proximal est lâche.

L'eau suit la réabsorption proximale du Na^+, quelle que soit la voie de passage.

La caractéristique fondamentale de la réabsorption proximale est d'être iso-osmotique et donc l'urine qui arrive à la fin du tubule proximal est isotonique au plasma (300 mOsm/l).

Site de sécrétion importante des ions H^+, NH_4^+, de substances organiques, de médicaments

Le tubule proximal est un site de sécrétion importante qui concerne les ions H^+, comme nous venons de le voir, mais aussi l'ammoniac (figure 6.23). En effet, les cellules du tubule proximal sont pourvues d'une glutaminase mitochondriale très active, qui transforme la glutamine en glutamate avec génération de NH_3. La plus grande partie du NH_3 diffuse à travers la membrane apicale, le long de son gradient de concentration (à travers des canaux de la famille des aquaporines) et arrive dans la lumière tubulaire, où il se combine avec H^+ pour donner un ion NH_4^+. Une petite quantité de NH_3 se combine dans la cellule avec H^+ pour donner un ion NH_4^+ qui est pris en charge par le système de contre-transport Na^+/H^+ pour passer dans la lumière tubulaire.

La sécrétion concerne aussi de nombreuses substances organiques (sels biliaires, acide oxalique, créatinine…) et de nombreux médicaments (antibiotiques, diurétiques…), qui utilisent un nombre très important de transporteurs. La sécrétion permet d'augmenter l'efficacité de l'élimination d'une substance dans les urines. Cette notion est très importante et explique que dans l'insuffisance rénale, la

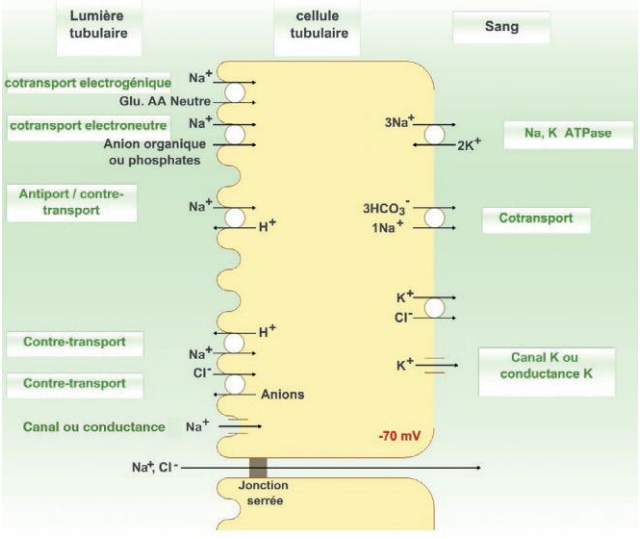


Figure 6.22

Réabsorption du sodium et de différents solutés dans le tubule contourné proximal.

(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

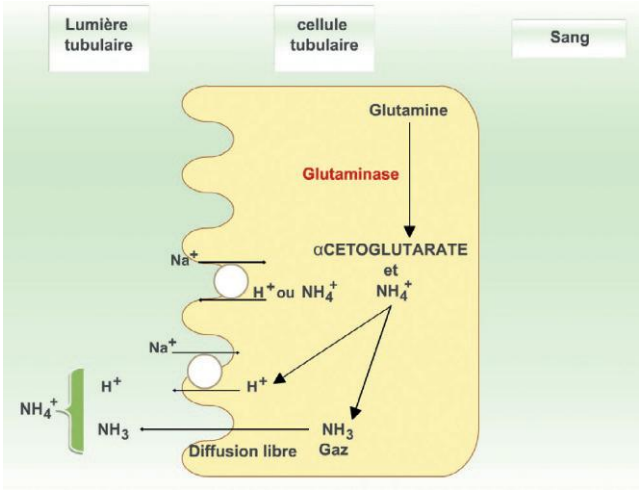


Figure 6.23

Sécrétion de l'ammoniac dans le tubule contourné proximal.

(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

perte progressive de fonctionnalité des néphrons va diminuer cette capacité d'élimination des médicaments éliminés par le rein, ce qui va nécessiter d'*adapter les posologies dans ces pathologies en fonction du degré d'insuffisance rénale*.

L'anse du néphron

C'est une épingle à cheveux qui conduit l'urine iso-osmotique au plasma qui sort du tubule proximal, depuis le cortex jusque dans la médullaire par sa branche descendante et la fait revenir dans le cortex par sa branche ascendante. L'urine traverse donc le cortex qui lui aussi est iso-osmotique au plasma et la partie médullaire dont l'osmolarité va en augmentant au fur et à mesure que l'on se dirige vers la papille. Il existe en effet un *gradient osmolaire corticopapillaire* qui, chez l'homme, va de 300 à 1 200 mOsm/l.

Il est capital de retenir que la branche descendante de l'anse du néphron est naturellement perméable à l'eau et que, plus elle s'enfonce profondément dans la médullaire rénale et plus l'urine qu'elle contient va se trouver face à un interstitium hypertonique, donc plus l'eau sera réabsorbée par osmose, conduisant à une urine très hypertonique par rapport au plasma en bas de l'anse, puisque les solutés ne sont pas réabsorbés en parallèle avec l'eau dans cette branche (figure 6.24).

L'osmolarité de l'urine contenue dans cette partie peut atteindre 1 200 mOsm/l et la concentration de NaCl être voisine de 400 mmol/l pour les néphrons juxtamédullaires les plus profonds.

En revanche, la branche ascendante de l'anse du néphron est imperméable à l'eau, mais perméable aux solutés qui sont réabsorbés activement, lorsque l'urine remonte dans cette branche pour gagner le cortex.

La réabsorption des solutés concerne surtout le NaCl grâce au système de cotransport électroneutre Na/K/2Cl qui est situé dans la membrane apicale des cellules (figure 6.25). Il s'agit d'un transport secondairement actif, puisque le moteur est la pompe à Na^+ située dans la membrane basolatérale. Ce système de transport fait pénétrer dans la cellule à partir de la lumière du tubule un ion Na^+, un ion K^+ et deux ions Cl^-. Le K^+ est recyclé dans la lumière tubulaire grâce à des canaux K^+, ce qui permet de rendre la lumière électropositive et évite tout désamorçage du transporteur. On a donc une réabsorption de NaCl sans eau qui est à la base de la constitution du gradient osmolaire corticopapillaire.

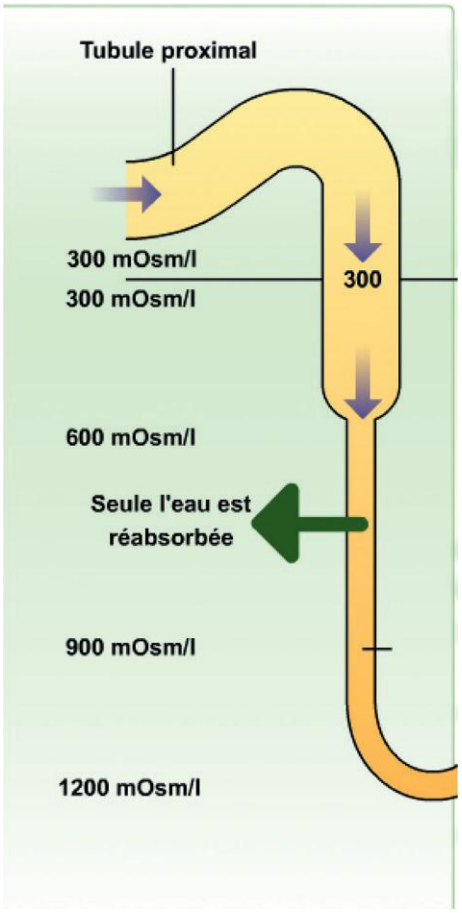


Figure 6.24

Réabsorption d'eau dans la branche descendante de l'anse de Henlé.
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

En effet, l'intensité du transport de NaCl dépend uniquement de la concentration de NaCl dans la lumière tubulaire. Il est donc plus intense en bas de la branche ascendante de l'anse et il diminue au fur et à mesure que l'on remonte vers le cortex puisqu'il y a de moins en moins de NaCl dans la lumière tubulaire. Dans la mesure où ce processus de réabsorption de NaCl dans la branche ascendante amplifie le processus de réabsorption d'eau dans la branche descendante — et, on le verra plus loin, également dans le canal collecteur —, on parle de *système de multiplication à contre-courant*. L'inhibition de l'activité du cotransporteur par le furosémide entraîne la diminution du gradient osmotique et a un effet diurétique, puisque l'eau ne peut plus être réabsorbée. Le furosémide fait partie des diurétiques de l'anse.

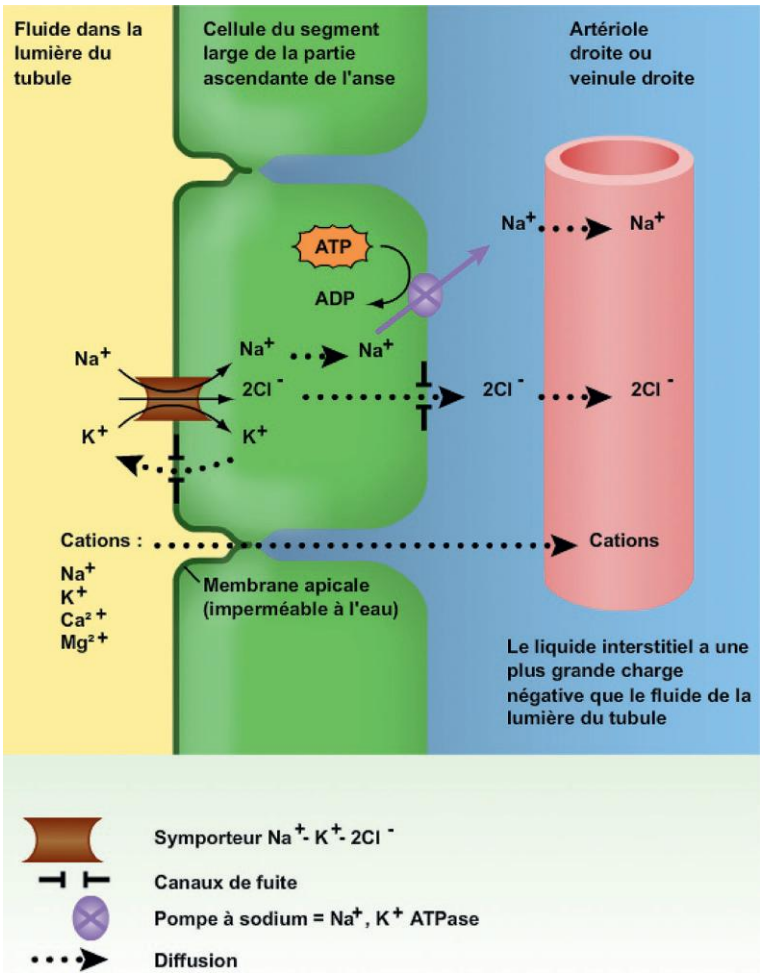


Figure 6.25

Réabsorption de NaCl dans la branche ascendante de l'anse de Henlé.
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

La branche ascendante assure également la réabsorption des autres cations comme le Ca^{2+} et surtout le Mg^{2+}, essentiellement par la voie paracellulaire, grâce à l'électropositivité de la lumière du tubule, générée par le cotransport Na/K/2Cl. Elle permet aussi de réabsorber les 15 % de bicarbonates qui restaient à la fin du tubule proximal.

À la fin de l'anse du néphron, les processus de réabsorption des solutés ont été tels que l'urine est devenue hypotonique par rapport au plasma (osmolarité de 100 mOsm/l) lorsqu'elle entre dans le tubule distal.

Quantitativement, on constate que le passage dans l'anse du néphron a permis de réabsorber environ 20 % de la quantité de l'eau filtrée et des ions initialement filtrés (à l'exception du Mg^{2+} pour lequel la réabsorption est d'environ 55 %).

Le tubule distal

C'est un site de réabsorption des ions qui est faible au plan quantitatif puisqu'il ne porte que sur environ 5 % des quantités filtrées, mais extrêmement important au plan de l'ajustement des quantités réabsorbées afin d'assurer le contrôle des équilibres hydrominéraux et acido-basique de l'organisme. Il existe plusieurs types cellulaires dans le tubule distal. Les cellules principales P permettent les ajustements de l'élimination du Na^+, du K^+ et du Ca^{2+} afin de maintenir constantes la natrémie, la kaliémie et la calcémie, alors que les cellules intercalaires A et B permettent d'ajuster l'élimination des ions H^+ ou des HCO_3^- afin de maintenir constant le pH sanguin, c'est-à-dire l'équilibre acide-base de l'organisme.

Les *cellules principales P* (figure 6.26) sont équipées de pompes à Na^+ dans la membrane basolatérale et de canaux de passage spécifiques pour le Na^+ ou pour le K^+ dans la membrane apicale. La principale voie de réabsorption du NaCl implique la pompe à Na^+ qui entraîne le mouvement du Na^+ à travers les canaux Na^+. Ce transport est électrogénique et rend la lumière du tubule électronégative, ce qui entraîne en conséquence une sécrétion de K^+ passive à travers les canaux K^+ le long du gradient électrochimique. On comprend que la sécrétion de K^+ est secondaire à la réabsorption de Na^+. En outre, dans la partie initiale du tubule distal, les cellules principales ont des transporteurs électroneutres de NaCl qui peuvent être inhibés par les thiazidiques, d'où l'effet diurétique de ces médicaments. Les cellules P ont également des pompes à Ca^{2+} ou Ca^{2+}-ATPases situées dans la membrane basolatérale et des canaux spécifiques TRPV5 (canaux activés par une dépolarisation transitoire) pour le Ca^{2+} dans la membrane apicale, ce qui permet d'assurer une réabsorption du Ca^{2+} en fonction des besoins de l'organisme sous le contrôle majoritaire de la PTH et du calcitriol.

Dans le dernier tiers du tubule distal et la portion corticale du tubule rénal collecteur, les cellules P expriment dans leur cytoplasme des *récepteurs pour l'aldostérone*. Cette hormone élaborée par les glandes surrénales, entre dans les cellules par simple diffusion et se combine avec son récepteur cytoplasmique. Cette liaison a pour premier effet d'augmenter le temps d'ouverture des canaux Na^+, ce qui augmente la concentration intracellulaire de Na^+ et stimule la Na^+/K^+-ATPase, permettant d'augmenter la réabsorption du Na^+ dans le liquide extracellulaire. Cet effet est très rapide et ne requiert pas de synthèse de nouvelles protéines canaux ou de nouvelles unités d'ATPases (figure 6.27). Dans un deuxième temps, l'aldostérone agit en augmentant la synthèse et l'insertion dans la membrane des canaux de passage pour le Na^+ et de Na^+/K^+-ATPases. Ainsi, l'aldostérone stimule indirectement et secondairement à son action sur le Na^+, la sécrétion de K^+. On comprend bien que les anti-aldostérone sont diurétiques, puisqu'ils agissent en bloquant la réabsorption du Na^+ et de l'eau à ce niveau du tubule distal et qu'ils engendrent des hyperkaliémies qui peuvent être dangereuses.

Les *cellules intercalaires A et B* (figures 6.28 et 6.29) sont des cellules caractérisées par une teneur cytoplasmique très élevée en anhydrase carbonique, qui sont capables de convertir de grandes quantités de CO_2 en H^+ et HCO_3^-. Les ions H^+ générés sont transportés hors des cellules par des H^+-ATPases ou par des ATPases qui échangent un ion H^+ contre un ion K^+. Les ions bicarbonates quittent la cellule grâce aux échangeurs HCO_3^-/Cl^-. Il existe deux types de cellules intercalaires qui diffèrent par la disposition des transporteurs dans les membranes de la cellule. Les cellules intercalaires A possèdent une H^+-ATPase et une H^+/K^+-ATPase localisées dans la membrane apicale et l'échangeur HCO_3^-/Cl^- localisé dans la membrane basolatérale. Elles fonctionnent surtout en acidose, où elles secrètent des ions H^+ pour éliminer l'excès de protons du sang et génèrent des ions HCO_3^- qui passent dans le sang et aident à ramener le pH à la normale. Les cellules intercalaires B sont en miroir. Elles assurent donc la sécrétion des bicarbonates dans l'urine *via* un échangeur Cl^-/HCO_3^-

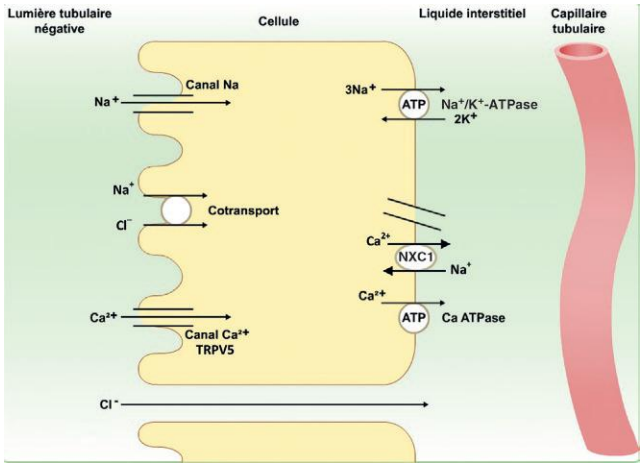


Figure 6.26

Réabsorption des solutés dans les cellules principales du tube contourné distal.

(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

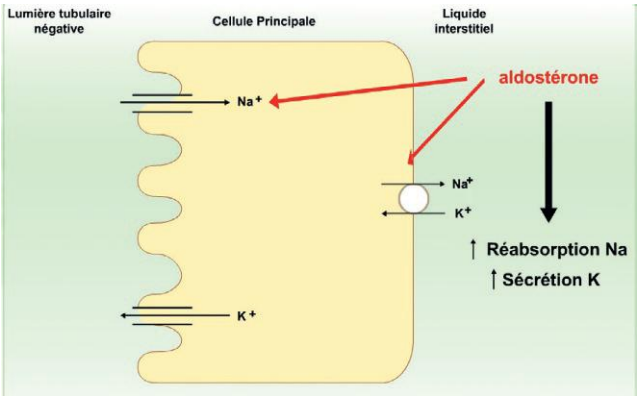


Figure 6.27

Effet de l'aldostérone sur la réabsorption dans le tubule contourné distal.

(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

situé dans la membrane apicale, alors que les pompes à protons sont situées dans la membrane basolatérale de ces cellules. Elles fonctionnent donc surtout en alcalose métabolique pour éliminer les bicarbonates en excès dans les urines.

Le tubule rénal collecteur

C'est le site d'acidification et de concentration de l'urine. La première partie du tubule rénal collecteur est identique au tubule distal, puis les cellules P disparaissent progressivement et seules restent les cellules intercalaires, en particulier les cellules intercalaires A qui sont responsables de l'acidification de l'urine.

Le tubule collecteur traverse toute la zone médullaire et conduit l'urine jusqu'à la papille, au sommet de la pyramide de Malpighi. Comme dans la branche descendante de l'anse du néphron, l'urine rencontre un interstitium dont l'osmolarité va croissant de 300 mOsm/l dans la médullaire externe pour atteindre 1 200 mOsm/l dans la médullaire interne. Les mouvements de réabsorption d'eau par osmose sont donc théoriquement possibles, mais ils supposent que la paroi du canal collecteur soit perméable à l'eau. Dans le tubule rénal collecteur, la perméabilité à l'eau est conditionnelle/ elle est conditionnée par la présence de l'*hormone antidiurétique* (ADH), encore appelée vasopressine en raison de son action vasoconstrictrice. Si la paroi n'est pas perméable à l'eau, toute l'eau reste dans le tubule et l'urine excrétée est très diluée, très hypotonique (50 à 100 mOsm) (figure 6.30). À l'inverse, si la paroi est très perméable à l'eau, l'urine éliminée peut alors être très concentrée, avec une osmolalité maximum de 1 200 mOsm/l (figure 6.31).

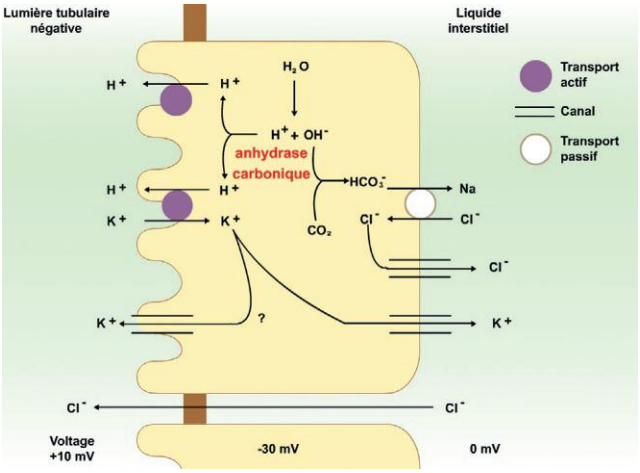


Figure 6.28

Rôle des cellules intercalaires A du tubule contourné distal et du tube collecteur.

(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

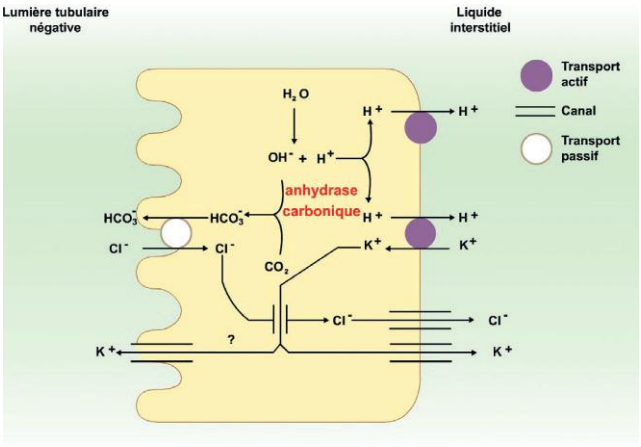


Figure 6.29

Rôle des cellules intercalaires B du tubule contourné distal et du tube collecteur.

(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

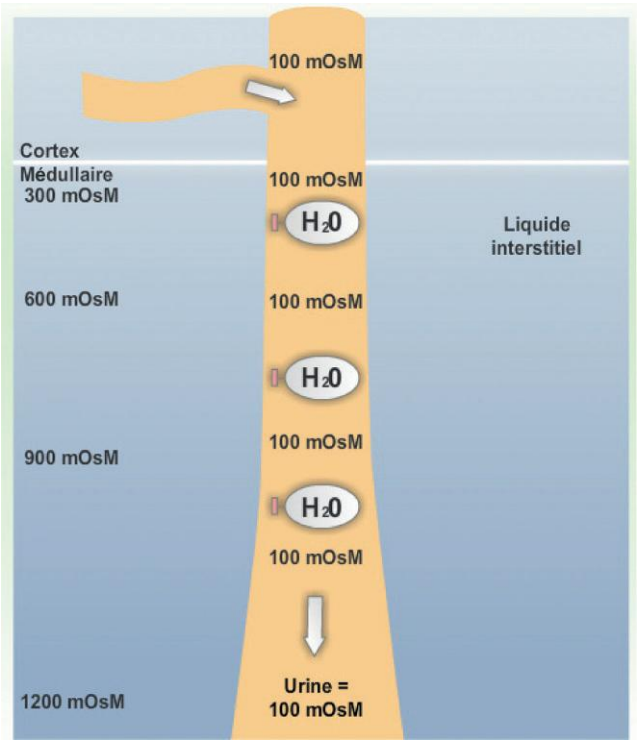


Figure 6.30

Absence de concentration de l'urine dans le tube collecteur en absence d'ADH.

(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

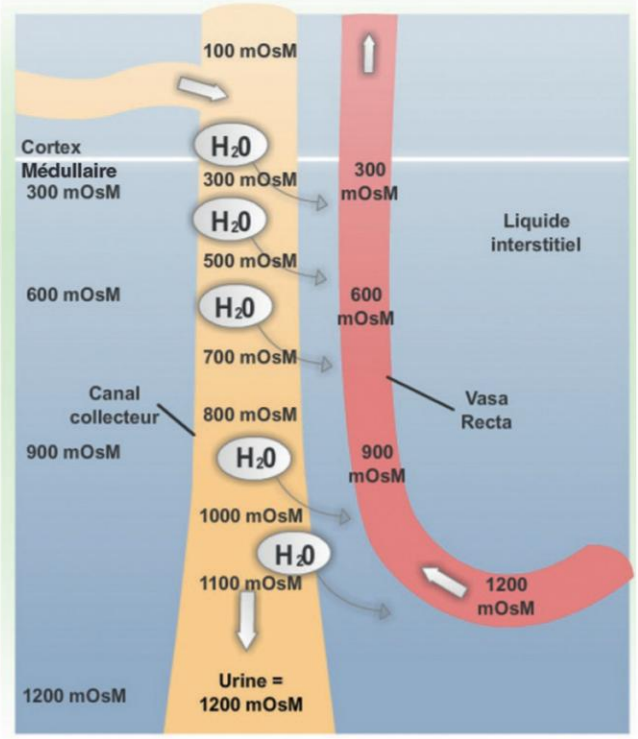


Figure 6.31

Concentration progressive de l'urine dans le tube collecteur en présence d'ADH.

(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

Pathologie

Diabète insipide

Il est la conséquence d'un déficit en hormone antidiurétique. Cette hormone mettant en jeu l'hypothalamus et la posthypophyse, la cause du diabète insipide peut être de nature centrale (par exemple, tumeur) ou d'origine néphrogénique par une réponse inadaptée du rein à l'hormone.

Les signes cliniques se traduisent par :

- une grande soif, qui oblige le patient à boire des grandes quantités d'eau ;
- une incapacité à apaiser la soif ;
- des urines diluées et en quantité très abondante, pouvant atteindre plus de 10 litres par jour.

Action rénale de la vasopressine

La vasopressine est une hormone sécrétée par les cellules de l'hypothalamus au niveau de la posthypophyse. Elle a pour propriété essentielle de permettre la rétention d'eau dans l'organisme, donc de s'opposer à la diurèse, d'où son nom d'hormone antidiurétique ou ADH. Elle agit au niveau du tubule rénal collecteur en faisant apparaître des canaux à eau, véritables pores permettant le passage de l'eau dans la membrane apicale de la cellule épithéliale des tubules rénaux collecteurs. Elle rend donc possible le passage de l'eau par osmose à partir de la lumière vers l'interstitium qui est hypertonique. En l'absence de vasopressine, le tubule collecteur est imperméable à l'eau et l'urine reste hypotonique, la diurèse est très importante. En revanche, la perméabilité du tubule collecteur varie en fonction de la quantité de vasopressine présente. Ainsi, il est possible de retenir la quantité d'eau dont l'organisme a besoin par le biais de l'ajustement de la sécrétion de vasopressine.

En fait, dans le tubule rénal collecteur (figure 6.32), les molécules d'aquaporines de type 2 (AQ2) sont localisées dans la membrane apicale et dans la membrane de vésicules cytoplasmiques. En absence de vasopressine, les molécules AQ2 sont localisées dans les vésicules cytoplasmiques des cellules. La liaison de l'ADH à son récepteur à sept domaines transmembranaires, situé dans la membrane basolatérale de la cellule, entraîne une activation de l'adénylcyclase, puisque le récepteur est couplé à une protéine G_s qui stimule l'adénylcyclase. La production accrue d'AMPc permet à une PKA de phosphoryler des protéines intracellulaires qui vont entraîner une migration jusqu'à la membrane apicale, puis une insertion dans la membrane apicale des vésicules contenant AQ2. C'est ainsi que la membrane devient perméable à l'eau. Il s'agit d'un processus de recyclage d'une partie de membrane qui contient les molécules d'AQ2. Du côté basolatéral, l'eau franchit la membrane à travers deux autres types d'AQ, qui restent toujours dans la membrane (AQ3 et AQ4).

Stimulus de sécrétion de la vasopressine

La sécrétion de vasopressine est contrôlée par deux stimulus : l'osmolarité du liquide extracellulaire et la pression du sang (figure 6.33). Le plus puissant des stimulus est l'osmolarité du plasma, qui est contrôlée en permanence par des *osmorécepteurs* localisés dans les neurones de l'hypothalamus. Quand l'osmolarité du plasma est inférieure à 280 mOsm/l, les osmorécepteurs ne sont pas stimulés et il n'y a aucune sécrétion d'ADH. Quand l'osmolarité augmente au-dessus de 280 mOsm/l, alors les osmorécepteurs sont stimulés et entraînent en réponse la libération d'ADH. C'est le principal facteur qui permet aux reins de conserver le volume des liquides extracellulaires, mais ne leur permet pas de restaurer les volumes de fluide perdu (lors d'une hémorragie, par exemple). Ils ne peuvent être remplacés que par l'ingestion d'eau.

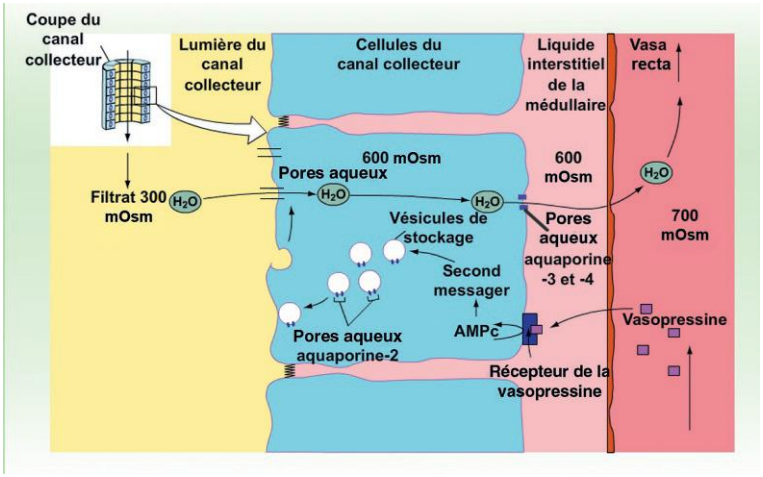


Figure 6.32

Mécanisme d'action cellulaire de l'ADH dans le tube collecteur.
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

Le deuxième stimulus, beaucoup moins puissant, correspond à la diminution de la pression artérielle et du volume sanguin. Les récepteurs sensibles au volume sanguin sont les récepteurs sensibles à l'étirement situés dans l'atrium (oreillette) et ceux qui sont sensibles à la pression artérielle sont les barorécepteurs situés dans la carotide et la crosse de l'aorte. Quand la pression artérielle diminue ou quand le volume plasmatique diminue, ces récepteurs sont stimulés et renseignent l'hypothalamus pour augmenter la sécrétion d'ADH afin de conserver les liquides et restaurer la volémie.

Importance de l'hypertonicité interstitielle

La vasopressine rend possible la réabsorption d'eau en cas de besoin, mais elle ne permet pas de réabsorber l'eau. La réabsorption de l'eau est due à l'osmolarité forte de l'interstitium dans la médullaire rénale. Sans cette hypertonicité interstitielle, il n'y a pas de mouvements d'eau à partir du canal collecteur, même si les canaux à eau sont insérés dans la membrane apicale.

On a vu précédemment que le système de cotransport Na/K/2Cl de la branche ascendante de l'anse du néphron est à la base de la constitution du gradient osmolaire corticopapillaire à travers les quantités de NaCl réabsorbé, qui vont en diminuant au fur et à mesure que l'on remonte vers le cortex, depuis la médullaire profonde (figure 6.34). *L'urée contribue à l'hypertonicité de la médullaire* et donc à la constitution du gradient osmotique corticopapillaire. En effet, sa réabsorption est facilitée au niveau du tubule collecteur médullaire en particulier par la présence des canaux AQ3, qui permettent à l'urée de diffuser facilement depuis la lumière du tubule collecteur, où elle est très concentrée, vers l'interstitium et donc d'augmenter la concentration des osmoles totales de la médullaire interne.

En conclusion de cette section, on peut synthétiser la façon dont le rein assure l'une de ses fonctions essentielles qui concerne le maintien de l'homéostasie hydrominérale à travers les différentes parties du tubule :

- en ce qui concerne l'équilibre hydrique, les entrées quotidiennes d'eau peuvent être évaluées à 2,5 litres, si l'on tient compte des apports de la boisson et de la nourriture (2,2 litres) et de la respiration cellulaire (0,3 litre à travers la réaction d'oxydation du glucose). Les sorties sont également de 2,5 litres qui se répartissent en élimination par les fèces (0,1 litre), par la peau et les poumons (0,9 litre) et par les urines (environ 1,5 litre). La régulation ne porte que sur la quantité d'eau éliminée dans les urines. Les reins filtrent 180 litres d'eau par jour. La réabsorption porte sur plus de 99 %. Dans le tubule proximal, on a une réabsorption très importante d'eau qui concerne environ 70 % de ce qui a été filtré. Dans la branche descendante de l'anse du néphron, la réabsorption est d'environ 20 %. Dans le tubule distal, quelques pour cent sont réabsorbés avec le NaCl et le contrôle est réalisé dans le tubule rénal collecteur médullaire par l'ADH qui permet de réabsorber la quantité d'eau nécessaire pour maintenir la volémie constante ;
- en ce qui concerne le NaCl, les entrées quotidiennes sont évaluées à 9 g, si l'on tient compte des apports de la boisson et de la nourriture et la quasi-totalité du NaCl

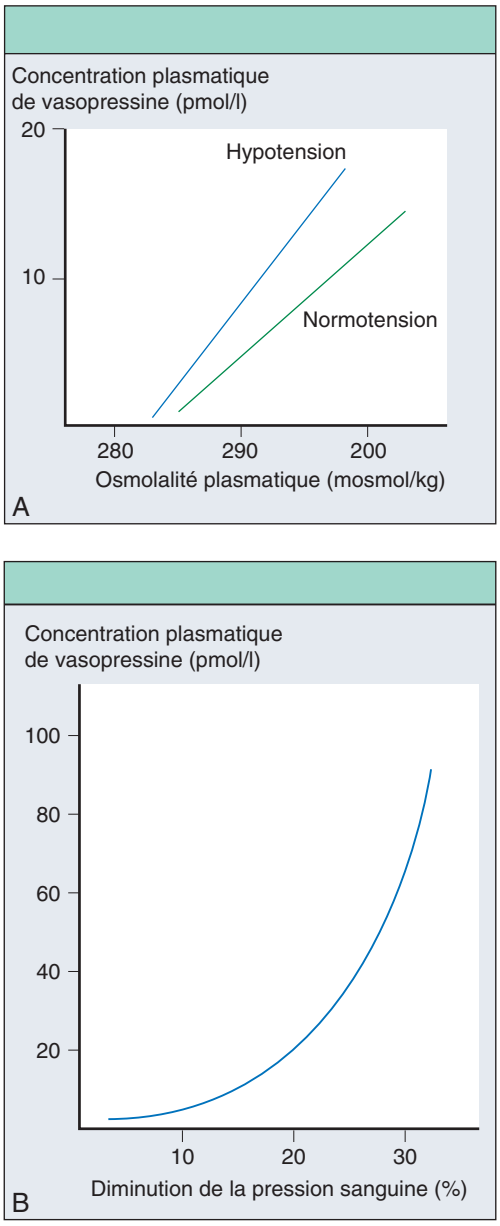


Figure 6.33

Les stimulus régulant la sécrétion d'ADH.
A. La sécrétion de vasopressine est stimulée par une augmentation de l'osmolalité du LEC au-dessus du seuil approximatif de 282 mOsmol/kg ; dans l'hypotension (ligne bleue), ce seuil est abaissé et la réponse est plus importante. **B.** La sécrétion de vasopressine est stimulée de façon exponentielle par l'hypotension. Noter la différence d'échelle des axes verticaux.
(In : Marshall W.J., Bangert S.K. Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2005.)

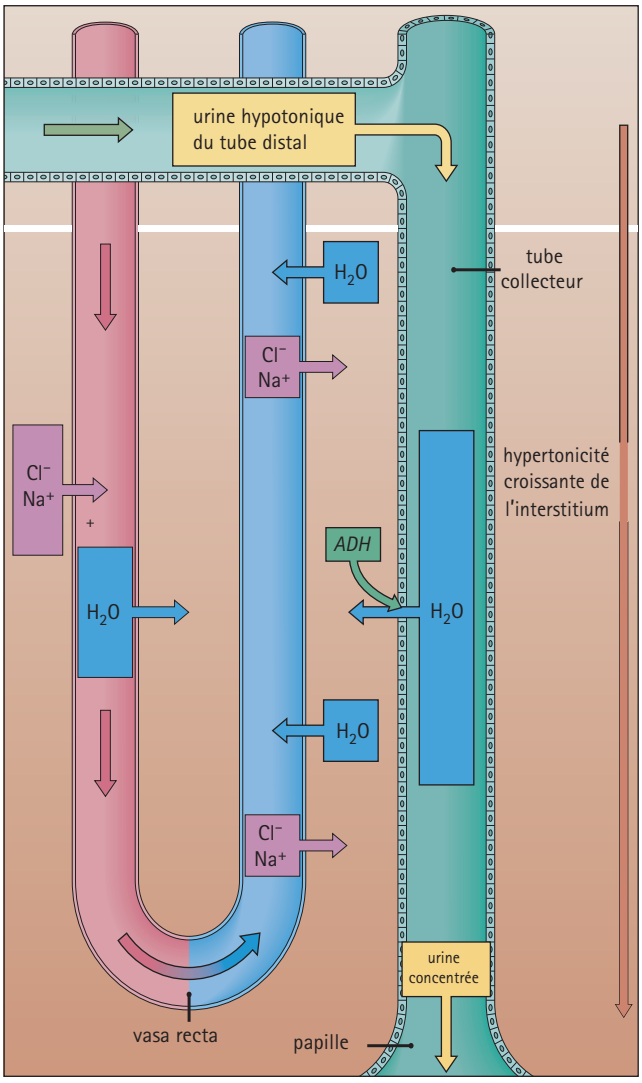


Figure 6.34

Les systèmes d'échange à contre-courant.
L'urine diluée du tube collecteur et du système canalaire est progressivement concentrée par le transfert osmotique de l'eau, de la lumière vers le tissu interstitiel médullaire hypertonique, à partir duquel elle est réabsorbée dans les vasa recta. L'hypertonicité est liée à la forte concentration en ions Na^+ et Cl^- de la médullaire résultant de l'activité du contre-courant multiplicateur des anses de Henlé. Il en résulte une urine de plus en plus concentrée.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

ingéré est éliminée dans les urines. Les pertes fécales et celles qui sont liées à la transpiration sont marginales à l'état normal. Les reins filtrent 22 500 mmol de Na+ par jour et n'en excrètent que 200 mmol. Là encore, la réabsorption porte donc sur 99 %. Dans le tubule proximal, on a une réabsorption très importante de NaCl qui concerne environ 70 % de ce qui a été filtré. Dans la branche ascendante de l'anse du néphron, la réabsorption est d'environ 20 %. Le contrôle de la quantité éliminée est assuré dans la partie terminale du tubule distal par l'aldostérone qui permet de réabsorber la quantité nécessaire pour maintenir la natrémie constante (et donc la volémie et la pression artérielle) ;

- en ce qui concerne le K^+, c'est un peu plus compliqué, car la réabsorption est totale à la fin de la branche ascendante de l'anse du néphron. Le contrôle est effectué au niveau distal par l'aldostérone et porte sur la quantité sécrétée qui est adaptée pour maintenir constante la kaliémie.

Il est préférable de faire la synthèse sur le maintien de l'équilibre acide-base après avoir étudié le cours sur la physiologie du système respiratoire (au chapitre suivant), compte tenu de la complémentarité des deux systèmes urinaire et respiratoire pour maintenir le pH sanguin constant.

Évaluation des fonctions du néphron

En pratique clinique, il est souvent nécessaire d'évaluer les fonctions des néphrons, en particulier la fonction de filtration des glomérules. Le moyen non invasif le plus utilisé est la méthode de la clairance rénale.

Définition de la clairance rénale

Pour une substance donnée, la clairance rénale est la mesure du volume de plasma que le rein peut totalement débarrasser de cette substance par unité de temps. Ce volume est virtuel ou apparent. Ce n'est pas un volume réel. Les unités des clairances sont donc des millilitres par minute. La notion de clairance est générale et s'applique à tout organe capable d'éliminer une substance du sang (thyroïde, foie…).

Principe de la clairance rénale

Si on considère une substance éliminée dans les urines qu'on a recueillies pendant un temps t précis, elle y est présente à une concentration U qui peut être déterminée. On peut aussi calculer le débit urinaire V qui est le volume d'urine rapporté au temps de recueil et l'exprimer par minute. La quantité de substance éliminée par le rein en une minute est alors $U \times V$. Cette quantité était nécessairement présente dans le sang qui est passé dans le rein en une minute pour pouvoir être éliminée dans les urines. Si on détermine la concentration P de cette substance dans le plasma, on peut alors calculer le volume de plasma dans lequel la quantité de substance a été extraite en une minute, si on considère que tout le plasma est débarrassé de la substance conformément à la définition :

$U \times V = P \times \text{Clairance}$.

$$\text{Clairance (en mL/min)} = \frac{U \times V}{P}$$

Il s'agit d'une abstraction, d'un volume virtuel, puisqu'on a fait comme si tout le plasma avait été débarrassé de la substance. Or il n'en est rien, car le sang veineux qui vient de traverser le rein contient toujours des quantités de la substance.

Calcul des clairances rénales

Pour pouvoir mesurer la clairance d'une substance, il faut effectuer le recueil des urines pendant un temps précis et il faut effectuer un prélèvement de sang pendant cette période de recueil des urines. En réalité, la possibilité de calculer la clairance d'une substance suppose que la concentration plasmatique de la substance reste constante pendant la période de recueil des urines. C'est le cas de certaines substances endogènes. Pour une substance exogène, il faudra réaliser une perfusion de la substance à débit constant après avoir saturé les volumes de distribution de la substance par une dose de charge.

Estimation du débit de filtration glomérulaire

Elle ne peut se faire que si la substance excrétée dans les urines n'est ni réabsorbée ni sécrétée dans les tubules, et dans la mesure où la substance n'est pas métabolisée et n'a d'effet propre sur les fonctions rénales. La substance idéale qui possède toutes ces propriétés est l'inuline. C'est un polymère du fructose, d'une masse moléculaire voisine de 5 000 Da. La clairance de l'inuline permet donc de mesurer le débit de filtration glomérulaire (DFG), c'est-à-dire l'état du filtre glomérulaire (figure 6.35A).

La valeur normale de la clairance de l'inuline est de 120 à 130 ml/min rapportés à 1,73 m^2 de surface corporelle. Si la clairance de l'inuline est inférieure à cette valeur, c'est que le filtre est bouché, c'est donc qu'il y a insuffisance de filtration ou insuffisance rénale. Lorsque la clairance est inférieure à 5 ml/min, il est indispensable de prévoir une substitution pour le rein défaillant : c'est l'hémodialyse périodique (à raison de trois fois par semaine pendant quatre à cinq heures pour assurer l'équivalent de ce que fait le rein en continu) ou la transplantation rénale.

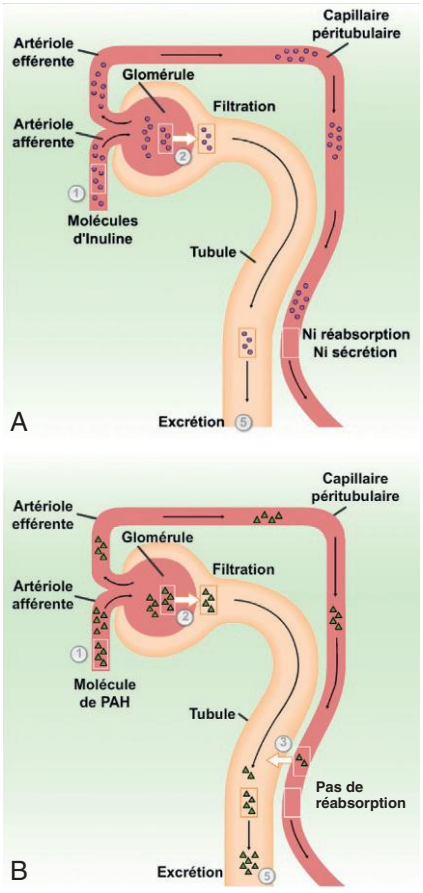


Figure 6.35

La clairance rénale.
A. Clairance de l'inuline. **B.** Clairance rénale du PAH.
1. Molécules qui vont être filtrées. 2. Quantité filtrée par unité de temps, en imaginant que cette quantité est contenue dans un certain volume de plasma (mg/min). 3. Quantité sécrétée par unité de temps, ce qui suppose que des transporteurs fonctionnent pour éliminer dans l'urine tubulaire tout ou partie du soluté présent dans le plasma du capillaire péritubulaire (mg/min). 5. Quantité excrétée par unité de temps dans les urines (mg/min).
Quantité de substance excrétée = $U \times V$.
Quantité de substance présente dans le sang = $P \times Cl$.
Avec : U, concentration de la substance dans les urines ; P, concentration de la substance dans le plasma ; V, débit urinaire ; Cl, clairance de la substance (volume de plasma épuré/temps).

$$P \times Cl = U \times V \text{ d'où : } Cl = \frac{U \times V}{P}$$

(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.cetice.u-psud.fr/rein/)

En fait, la détermination de la clairance de l'inuline n'est pas pratique, puisqu'elle nécessite une perfusion de la substance. C'est la raison pour laquelle en pratique courante, on évalue la fonction de filtration glomérulaire par la clairance de la créatinine, qui est une substance endogène, dont le taux plasmatique est à peu près constant pendant le nycthémère. Le seul inconvénient est que la créatinine est un peu sécrétée dans le tubule proximal et donc, *sensu stricto*, ce n'est pas une vraie mesure du débit de filtration glomérulaire. On s'en contente toutefois pour suivre les malades, compte tenu de la facilité de réalisation d'une telle clairance, puisqu'aucune perfusion n'est nécessaire.

Clairances d'une substance quelconque

L'interprétation de la valeur de la clairance d'une substance X inconnue nécessite obligatoirement de comparer la valeur de la clairance de cette substance avec la valeur de la clairance de la créatinine ou mieux de l'inuline chez cette personne.

Si la clairance de la substance étudiée est inférieure à celle de la créatinine, donc à 120–130 ml/min chez un sujet à fonction rénale normale, cela signifie que cette substance est réabsorbée dans le tubule. Dans le cas du glucose, la clairance est nulle, puisque tout le glucose est réabsorbé.

Si la clairance de la substance étudiée est supérieure à celle de la créatinine, donc à 120–130 ml/min chez un sujet à fonction rénale normale, cela signifie que cette substance est sécrétée dans le tubule. Ainsi, la clairance de l'acide para-aminohippurique (PAH) est de 600 ml/min chez un sujet normal. Dans ce cas particulier, on constate que le sang de la veine rénale ne contient plus de PAH (figure 6.35B). Cela signifie que la totalité du PAH présent dans le sang entrant dans le rein est éliminée en un passage. La clairance du PAH mesure donc le volume réel de plasma qui a été totalement épuré par minute, c'est la mesure du flux plasmatique rénal. En tenant compte de l'hématocrite, on peut calculer le débit sanguin rénal qui est voisin de 1 200 ml/min et en couplant les clairances de l'inuline et du PAH on peut calculer la fraction filtrée qui est de 0,20 (soit 120/600).

À retenir

- La formation de l'urine définitive se fait de façon progressive à partir d'un ultrafiltrat du plasma qui est réalisé dans le corpuscule de Malpighi (étape de filtration glomérulaire) tout le long du tubule par des processus de réabsorption et/ou de sécrétion des différents solutés.
- Le débit de filtration glomérulaire (DFG) est déterminé par la surface de filtration, la perméabilité de la membrane glomérulaire (qui assure une

sélectivité de taille et de forme et une sélectivité de charge électrique) et la différence des pressions hydrostatiques et oncotiques qui existent de part et d'autre de la membrane glomérulaire.

- Les valeurs physiologiques du DFG sont de 120 à 130 ml/min rapportés à 1,73 m^2 de surface corporelle.
- Le maintien du DFG autour de la valeur physiologique est essentiel et repose sur la régulation de la pression hydrostatique dans les capillaires glomérulaires, à travers la régulation de la résistance respective des artérioles afférentes (auto-adaptation instantanée) et/ou efférentes (rénine et angiotensine II).
- La réabsorption et la sécrétion des solutés et de l'eau se déroulent différemment dans les différentes parties du tubule.
- Il existe un transport maximum, Tm, pour de nombreux solutés : il correspond au travail réalisé quand tous les transporteurs disponibles pour un soluté sont occupés par ce soluté.
- Le tubule proximal est un site majeur de réabsorption au plan quantitatif : réabsorption à 100 % pour le glucose, les acides aminés et les protéines de faible masse moléculaire, à 85 % pour les bicarbonates, à 75 % pour la plupart des autres ions Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{2+} et pour l'eau (réabsorption isosmotique), sauf pour le Mg^{2+} (20 %). Il est également un site majeur de sécrétion non seulement pour les ions H^+ et l'ammoniac, mais aussi pour de nombreuses substances organiques et de nombreux médicaments.
- L'anse de Henlé a une branche descendante perméable à l'eau et une branche ascendante imperméable à l'eau, qui permet en revanche la réabsorption de NaCl (à la base de l'établissement du gradient osmotique corticopapillaire de 300 à 1 200 mOsm/l), d'autres cations, en particulier le Ca^{2+} et surtout le Mg^{2+}, et celle des 15 % de bicarbonates qui restent à la fin du tubule proximal. Elle permet de réabsorber environ 20 % de l'eau et des ions initialement filtrés. L'urine est hypotonique au plasma.
- Le tubule distal ne permet de réabsorber qu'environ 5 % des ions filtrés mais c'est lui, avec le tube collecteur, qui assure l'ajustement des quantités réabsorbées afin d'assurer le contrôle des équilibres hydrominéraux et acido-basique de l'organisme par le biais d'hormones (aldostérone, hormone parathyroïdienne et hormone antidiurétique) qui agissent dans différents types de cellules (principales, intercalaires A et B).
- Le moyen non invasif le plus utilisé en clinique courante pour évaluer les fonctions des reins est la méthode de la clairance. En pratique, seule la clairance de l'inuline permet d'évaluer vraiment le débit de filtration glomérulaire.

ENTRAÎNEMENT 6 **QCM**

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Le cortex rénal contient la totalité des néphrons.
B Les corpuscules de Malpighi sont distribués plus ou moins profondément dans la totalité du parenchyme rénal.
C La stimulation du système nerveux sympathique s'oppose à la vidange de la vessie et facilite donc son remplissage.
D Tous les néphrons contenus dans les reins sont strictement identiques.
E La capsule de Bowman comprend un feuillet viscéral qui est constitué par les podocytes de la membrane glomérulaire.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A La membrane de filtration glomérulaire ne doit pas présenter de charges électriques pour que la filtration qu'elle assure soit normale.
B Le tubule proximal se caractérise par un épithélium à grande conductivité paracellulaire.
C Les cellules de la macula densa de l'appareil juxtaglomérulaire contiennent de nombreux granules de rénine dans leur cytoplasme.
D Les artères qui apportent le sang dans les corpuscules de Malpighi prennent naissance à partir des artères interlobaires.
E La pression hydrostatique du sang qui circule dans les capillaires glomérulaires est voisine de 45 mm Hg.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

(*Suite*)

ENTRAÎNEMENT 6 **Suite**

A Le débit de filtration glomérulaire ne dépend que de la différence des pressions qui existent de part et d'autre de la membrane glomérulaire et de la perméabilité de cette membrane.
B Le processus de filtration s'arrête dans le glomérule avant la fin des capillaires.
C La sélectivité de taille est telle que l'on peut considérer que les substances, dont la masse moléculaire est supérieure à celle de l'albumine ne passent pas à travers la membrane glomérulaire.
D Le débit de filtration glomérulaire reste normal lorsque la pression artérielle systémique chute en dessous de 80 mm Hg.
E Toutes les glomérulopathies s'accompagnent d'une insuffisance rénale.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A Le transport maximum d'un soluté correspond à un état de saturation de tous les sites des transporteurs impliqués dans la réabsorption de ce soluté.
B La présence de glucose dans les urines signifie dans tous les cas que les capacités de réabsorption des transporteurs du glucose sont dépassées.
C Le tubule contourné proximal permet de réabsorber la totalité des bicarbonates filtrés par le glomérule.
D L'urine qui arrive à la fin du tubule contourné proximal est isotonique au plasma.
E L'anse des néphrons permet au total une réabsorption quantitative plus importante de solutés que d'eau.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A L'osmolarité de l'urine qui est contenue dans la boucle de l'anse de Henlé de tous les néphrons atteint 1 200 mOsm/l.
B Au total, la branche ascendante de l'anse de Henlé permet une réabsorption de NaCl sans eau qui est quantitativement d'autant moins importante que l'on remonte vers le cortex rénal.
C Les cellules principales du tube contourné distal permettent surtout de réabsorber les ions Na^+, K^+ et Ca^{2+} et ainsi d'ajuster l'élimination urinaire de ces ions.
D L'aldostérone agit sur les cellules principales tout le long du tube contourné distal.
E Les cellules intercalaires A sont actives surtout dans les états d'acidose et permettent alors de sécréter les ions H^+ dans les urines.

QCM 6

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A La vasopressine est sécrétée par les neurones hypothalamiques en réponse à toute augmentation de l'osmolarité plasmatique au-dessus de 280 mOsm/l.
B La vasopressine fait apparaître des molécules d'aquaporines de type 2 dans les membranes apicales et basolatérales des cellules du tubule rénal collecteur, permettant ainsi la réabsorption de l'eau.
C La clairance rénale définit un volume abstrait de plasma totalement épuré d'une substance par le rein.
D Le débit de filtration glomérulaire peut être mesuré par la clairance de l'inuline.
E Une clairance de l'inuline inférieure à 125 ml/min/1,73 m^2 de surface corporelle peut signifier qu'une partie de l'inuline filtrée a été réabsorbée dans le tubule rénal.

Chapitre 7

Physiologie du système respiratoire

PLAN DU CHAPITRE

Description anatomique des poumons 196

Système respiratoire 197

Systèmes conducteurs de l'air 197

Voies aériennes supérieures 197
Voies aériennes inférieures 197

Espaces alvéolaires 199

Les conduits alvéolaires 199
Les alvéoles 200
Pathologie 200

Muscles ventilatoires 203

Circulation du sang dans les poumons 203

Circulation fonctionnelle 203

Circulation nourricière 205

Ventilation 205

Rôle des voies aériennes 206

Pathologie 206

Mouvements de l'air pendant la ventilation 207

Pendant l'inspiration 207
Pendant l'expiration 207
Variations de la pression intrapleurale 208
Facteurs de modification de la ventilation 208
Pathologie 209

Mesures des fonctions pulmonaires 211

Mesure des volumes respiratoires 211
Mesure des capacités respiratoires 212

Échanges et transport des gaz 212

Rappel sur les lois physiques de diffusion des gaz 212

Échanges de gaz dans les poumons et les tissus 213

Composition de l'air et du sang 213
La respiration externe, pulmonaire 213
La respiration interne, tissulaire 214

Transport des gaz O_2 et CO_2 dans le sang 215

Transport de l'oxygène 215
Transport du gaz carbonique 218

Régulation de la respiration 220

Centres nerveux du tronc cérébral 220

Les centres respiratoires bulbaires 220
Le centre respiratoire pontin 221

Contrôle de l'activité des centres respiratoires 221

Contrôle de la ventilation par les facteurs chimiques 221
Modifications de la ventilation induites par d'autres facteurs 222

Objectifs

L'objectif de ce chapitre est de vous apporter dans un premier temps des notions précises sur l'anatomie du système respiratoire (voies aériennes, espaces alvéolaires, muscles ventilatoires et circulation du sang dans les poumons), puis sur la ventilation, les mouvements d'air pendant la ventilation et les facteurs susceptibles de modifier la ventilation. Ensuite seront étudiés les mesures des fonctions pulmonaires, puis les échanges des gaz dans les poumons et les tissus ainsi que le transport des gaz dans le sang. Enfin, dans un dernier temps, sera abordée la régulation de la respiration, en particulier le rôle des chémorécepteurs centraux et périphériques.

Chez l'homme, les poumons jouent un rôle capital dans la respiration, qui a pour but de fournir l'oxygène à toutes les cellules de l'organisme. Mais ils participent aussi à la défense de l'organisme par la présence de follicules et de tissu lymphoïde diffus disséminés dans la muqueuse. Ils font partie du système endocrinien diffus en sécrétant des amines et des peptides à activité hormonale et ils filtrent le sang en permettant d'éliminer les petits caillots.

Description anatomique des poumons

Les deux poumons sont situés dans la cavité thoracique (figure 7.1). Ils ont un poids moyen de 1,2 kg. Ils forment deux pyramides séparées par le médiastin, où est logé le cœur. Ils reposent sur le diaphragme par leurs bases larges, alors que l'apex étroit atteint les clavicules. Chaque poumon est divisé en lobes (deux à gauche et trois à droite), puis en segments, en lobules et en acinus.

Ils sont constitués par les bronches avec leurs ramifications, les alvéoles remplis d'air et de nombreux vaisseaux sanguins. Ils ont donc une densité très faible et flottent à la surface de l'eau.

Les poumons isolés sont distensibles, donc lorsqu'on insuffle de l'air dans les poumons, leur volume augmente.

Chaque poumon est recouvert par une plèvre, véritable sac composé de deux feuillets de membrane séreuse qui se caractérise par sa richesse en fibres élastiques, un feuillet interne viscéral adhérant aux poumons eux-mêmes et un feuillet externe pariétal solidaire de la paroi thoracique et du diaphragme. Ces deux feuillets sont presque jointifs, car la cavité pleurale qui les sépare est quasiment virtuelle. Elle contient quelques millilitres de liquide pleural, qui facilite le glissement des deux feuillets l'un sur l'autre. Les deux feuillets sont maintenus accolés l'un à l'autre grâce à une pression intrapleurale qui est inférieure à la pression

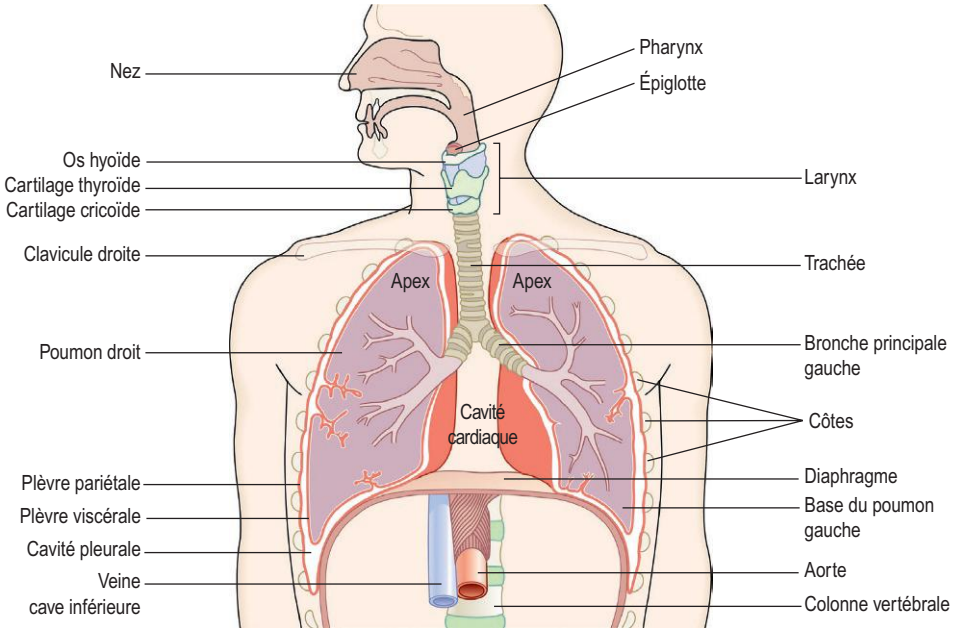


Figure 7.1

Vue d'ensemble du système respiratoire.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson; 2011.)

atmosphérique pulmonaire. Donc tout mouvement de la paroi thoracoabdominale entraîne un mouvement des poumons.

Le pneumothorax correspond à une pénétration d'air entre les deux feuillets de la plèvre. Il entraîne une vive douleur en coup de poignard et une gêne respiratoire.

Système respiratoire

Dans ce cours, nous ne nous intéresserons pas à la respiration cellulaire, qui correspond à la réaction de l'oxygène avec des molécules organiques dans la cellule pour produire du CO_2, de l'eau et de l'énergie sous forme d'ATP. Nous nous intéresserons à la respiration externe, qui correspond à l'échange des gaz entre l'environnement et les cellules du corps et qui peut se diviser en quatre processus intégrés :

- l'échange d'air entre l'atmosphère et les poumons, qui correspond à la ventilation : elle comprend l'inspiration (ou inhalation) qui est le mouvement d'air qui entre dans les poumons et l'expiration (ou exhalation) qui est le mouvement d'air qui sort des poumons ;
- l'échange d'O_2 et de CO_2 entre les poumons et le sang ;
- le transport de l'O_2 et du CO_2 par le sang ;
- l'échange des gaz entre le sang et les cellules.

Le système respiratoire est composé de différentes structures impliquées dans la ventilation et dans les échanges de gaz. Ce sont les systèmes conducteurs de l'air qui vont de l'environnement à la surface d'échanges des poumons ; les alvéoles qui sont les surfaces d'échange des poumons où l'O_2 et le CO_2 sont transférés entre l'air et le sang ; et les muscles qui assurent les mouvements de ventilation.

Systèmes conducteurs de l'air

Les voies aériennes forment un système rigide qui conduit les gaz depuis l'atmosphère jusqu'aux alvéoles. On différencie les voies aériennes supérieures et les voies aériennes inférieures.

Voies aériennes supérieures

Elles comprennent le nez et les fosses nasales, le pharynx et le larynx. Dans la ventilation normale, qui est calme, l'air passe par le nez. Ce n'est qu'en cas d'exercice musculaire intense, que la ventilation devient buccale, car elle offre moins de résistance à l'écoulement de l'air et permet de laisser passer de plus grands débits d'air. Ensuite, l'air passe dans le pharynx, puis le larynx, qui contient les cordes vocales, avant d'atteindre la trachée. Le pharynx est une zone de passage commune aux aliments et à l'air, qui reste ouverte grâce à de nombreux muscles qui évitent un collapsus des parois du larynx pendant l'inspiration quand les pressions sont inférieures à la pression atmosphérique. L'inspiration nécessite que les activités du diaphragme et des muscles des voies aériennes supérieures soient bien coordonnées, sinon c'est le hoquet. C'est pour cela que les centres commandent les muscles des voies aériennes supérieures et les muscles respiratoires.

Voies aériennes inférieures

Les voies aériennes inférieures forment le système bronchique qui ressemble à un arbre renversé, la trachée formant le tronc et les petites bronches les branches fines (figure 7.2).

La trachée

La trachée est un conduit tubulaire rigide d'environ 1,5 à 2 cm de diamètre, qui part du larynx, descend dans le thorax devant l'œsophage sur 10 à 12 cm de long (figure 7.3), jusqu'à la cinquième vertèbre thoracique, où elle se divise en deux bronches souches.

La paroi de la trachée est constituée de quinze à vingt anneaux horizontaux de cartilage hyalin, en forme de fer à cheval, donc incomplets, interrompus vers l'arrière pour permettre la dilatation de l'œsophage pendant le passage des aliments. Les extrémités libres des anneaux de cartilage sont reliées par des fibres musculaires lisses transverses et du tissu conjonctif élastique. À l'intérieur, la tunique muqueuse comprend un épithélium de type respiratoire et des glandes séromuqueuses (figure 7.4).

Les bronches

Les bronches forment un système de tubes qui se divisent en devenant de plus en plus étroits. Les deux bronches souches issues de la trachée pénètrent dans les deux poumons à leur tiers supérieur au niveau du hile. Ensuite, elles se divisent de façon répétée jusqu'à la onzième division, en bronches de plus en plus petites, qui ont un diamètre final de 1 à 2 mm et une surface totale faible de 10 cm^2 (figure 7.5). L'ensemble de ces voies aériennes centrales se caractérise par une paroi qui possède une armature cartilagineuse fragmentée avec des fibres musculaires lisses transverses et du tissu conjonctif riche en fibres élastiques. On retrouve une muqueuse identique à celle de la trachée (figure 7.6).

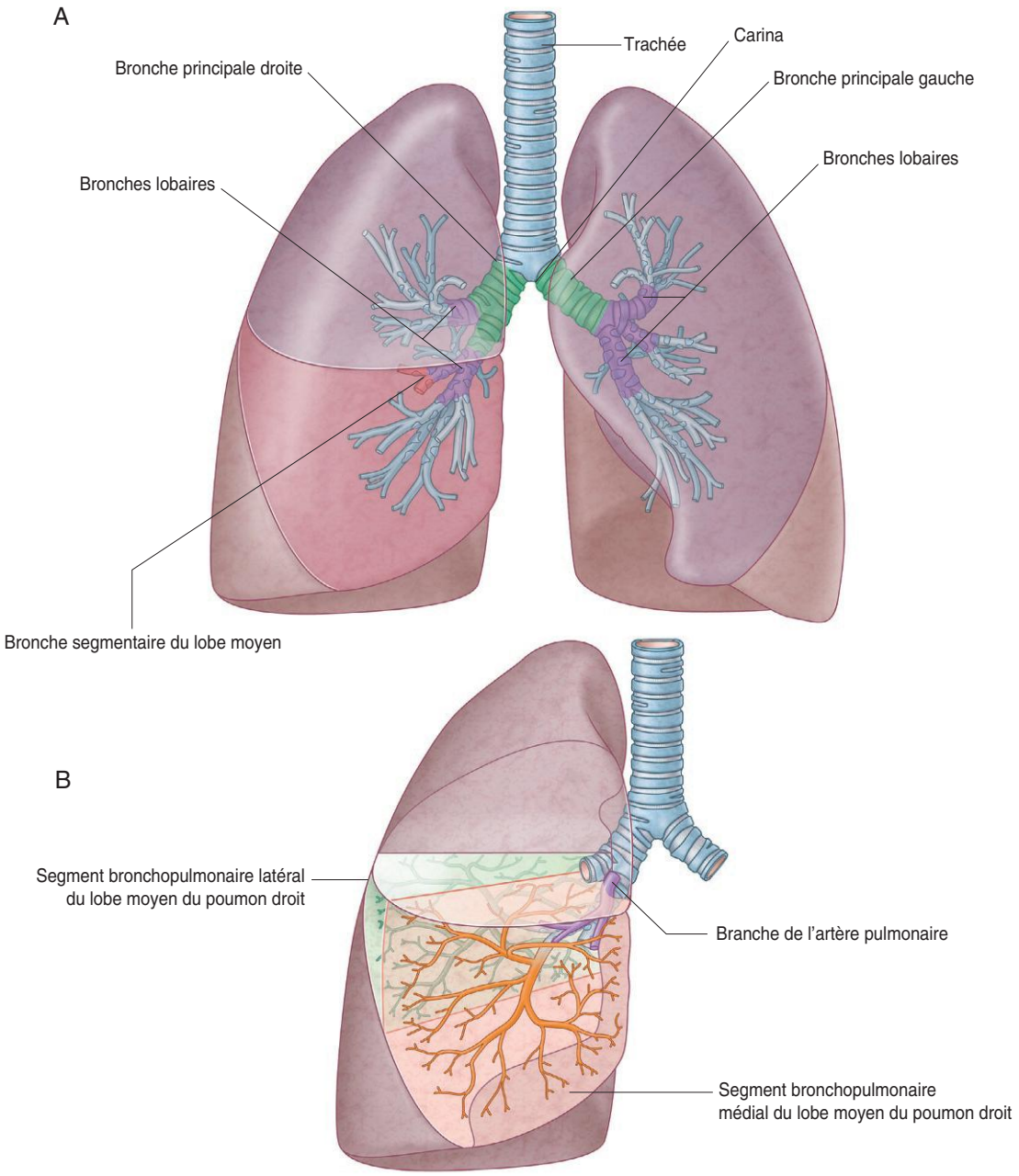


Figure 7.2

L'arbre bronchique (A) et les segments bronchopulmonaires (B).
(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

Les bronchioles

Les petites bronches donnent ensuite les bronchioles, qui sont localisées dans les lobules pulmonaires délimités par des septums incomplets de tissu conjonctif. Elles constituent les voies aériennes périphériques qui se divisent de la douzième à la vingt-troisième division pour donner à la fin les bronchioles respiratoires qui forment la transition entre les voies aériennes et l'épithélium pulmonaire d'échange (figure 7.5). Le diamètre diminue jusqu'à 0,4 à 0,5 mm et la surface totale atteint 1 m^2 compte tenu de la multiplication du nombre des conduits (1 million). Les bronchioles

sont faciles à collaber, car leur paroi ne contient plus de cartilage, mais seulement des muscles lisses, les muscles de Reissessen (figure 7.6). Le diamètre de ces voies terminales peut donc facilement être modifié par le système nerveux autonome et par différents médiateurs chimiques. Enfin, elles sont recouvertes par un épithélium prismatique simple, dépourvu de cils.

Espaces alvéolaires

Ce sont les espaces où ont lieu les échanges des gaz respiratoires O_2 et CO_2. Ils comprennent les conduits alvéolaires et les alvéoles.

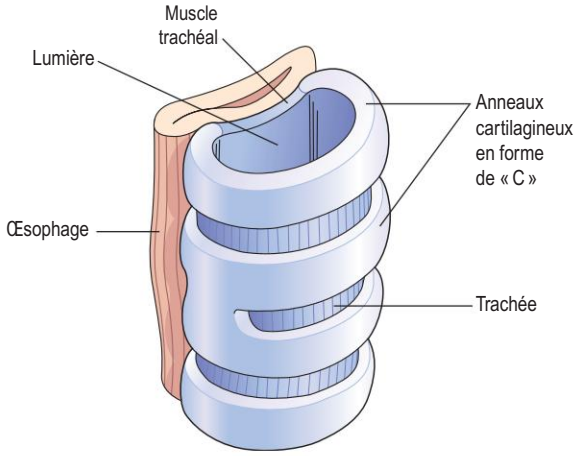


Figure 7.3

Rapports entre la trachée et l'œsophage.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Les conduits alvéolaires

Les conduits alvéolaires font suite à la dernière bronchiole respiratoire, puis se ramifient deux ou trois fois et se terminent en aveugle par un groupe d'alvéoles constituant le sac alvéolaire (figure 7.7). Ils n'ont pas de paroi propre.

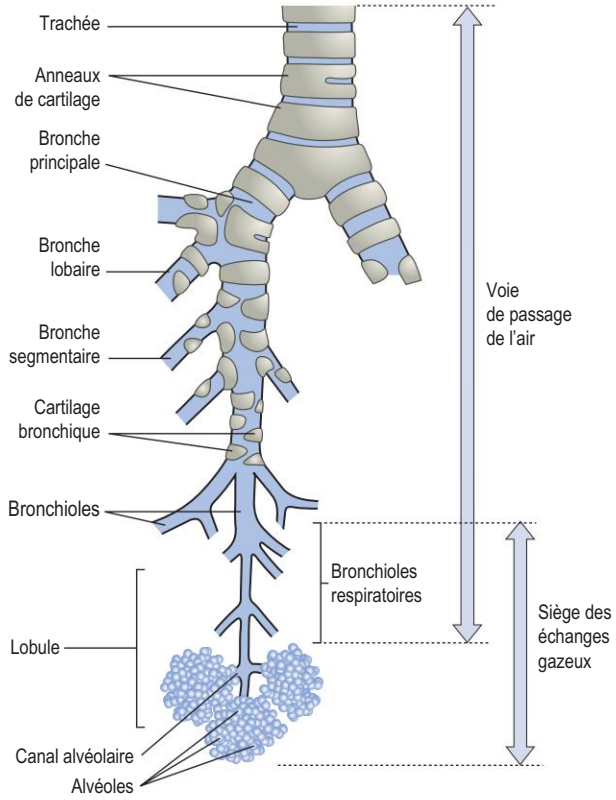


Figure 7.5

Le système bronchique.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

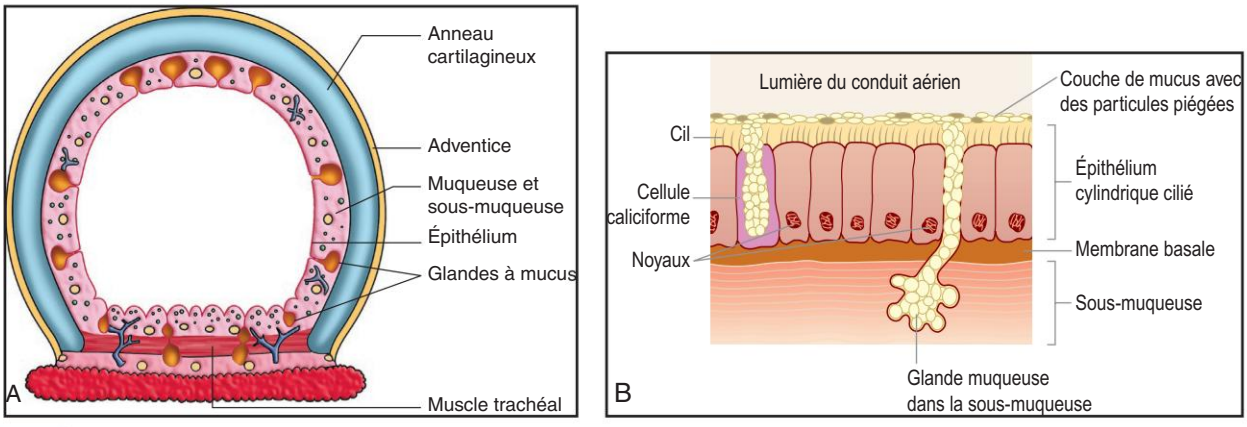


Figure 7.4

Trachée.
A. La paroi de la trachée. **B.** La muqueuse trachéale.
(A. In : Bonin M.-C. et al. Processus obstructifs. UE 2.8. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2011. B. In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

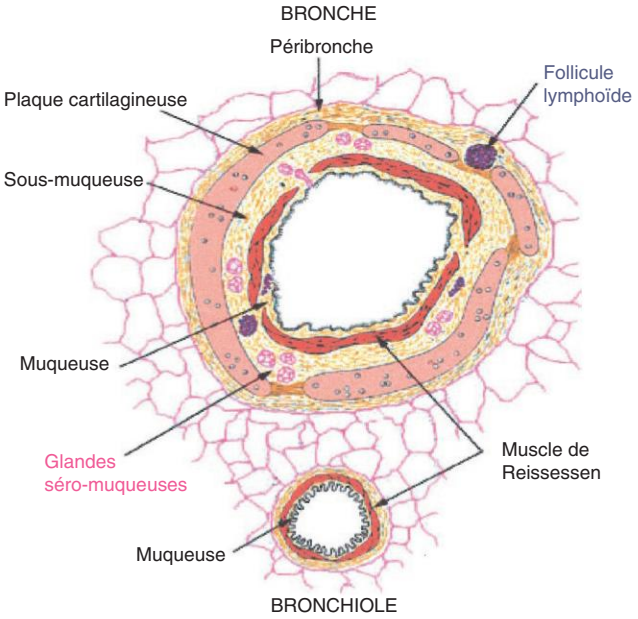


Figure 7.6

La paroi des bronches et des bronchioles.

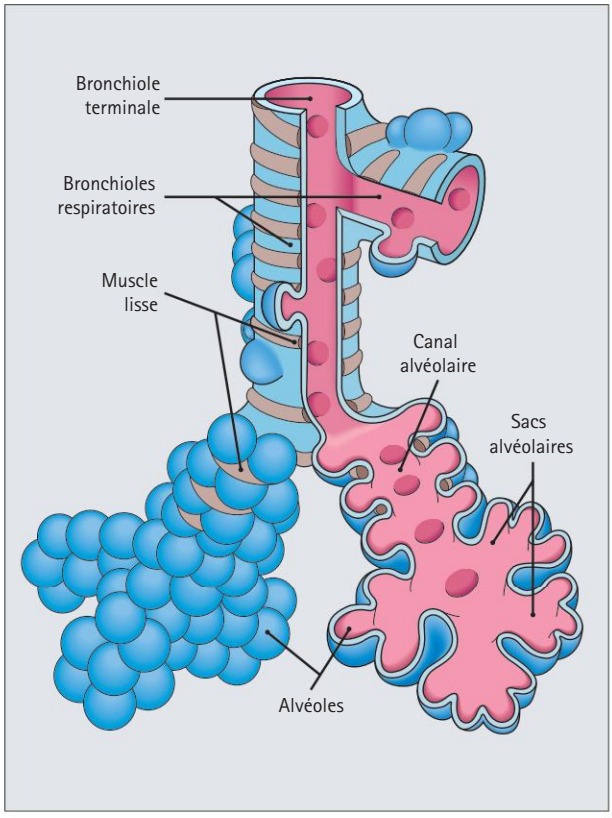


Figure 7.7

Les voies aériennes distales.
Représentation schématique des relations entre les bronchioles terminales, les bronchioles respiratoires, les canaux alvéolaires, les sacs alvéolaires et les alvéoles. Les bandes brunes représentent le muscle lisse.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

Leur lumière communique par des ouvertures larges avec les alvéoles qui sont disposées les unes à côté des autres, comme les grains de maïs dans un épi de maïs.

Les alvéoles

Ils sont en forme de vésicules rondes ou polygonales, d'un diamètre de 200 à 300 µm. Ils sont au total au nombre de 300 millions et représentent une surface de 140 à 150 m^2.

Les alvéoles adjacents sont séparés par un septum étroit, qui est recouvert de chaque côté par un épithélium alvéolaire. La paroi alvéolaire comprend un tissu sous-épithélial correspondant à l'interstitium du poumon (septums). Ce dernier contient des fibroblastes ou cellules interstitielles, qui forment des faisceaux de filaments d'actine et sont capables de se contracter, des protéoglycanes, des fibres de collagène, de nombreuses fibres élastiques et enfin une grande quantité de capillaires sanguins à endothélium continu. Les fibres élastiques de cet interstitium sont importantes, car elles assurent l'élasticité du tissu pulmonaire, ce qui exige qu'il y ait un équilibre entre l'élastase et l'α_1-antitrypsine. Tout déséquilibre en faveur d'une activité élastasique accrue va détruire progressivement les fibres élastiques du poumon et aboutir à l'emphysème pulmonaire.

Pathologie

Emphysème

L'emphysème est défini uniquement anatomiquement. Il s'agit d'une distension des espaces aériens au-delà de la bronchiole terminale avec destruction de leur paroi. Cette perte de structures de soutien entraîne un rétrécissement des petites voies aériennes. L'emphysème peut être une maladie primitive autonome ou une complication d'une maladie respiratoire chronique, principalement de la bronchite chronique. Le signe fonctionnel principal est la dyspnée chronique. On n'observe pas de toux, ni d'expectoration.

L'épithélium alvéolaire comprend deux types cellulaires, les pneumocytes de type I aplatis, qui ont une épaisseur d'environ 0,2 µm et couvrent approximativement 95 % de la surface alvéolaire, et les pneumocytes de type II, le plus souvent cubiques, qui représentent seulement 5 % de la surface alvéolaire (figure 7.8). Tous les pneumocytes sont unis les uns aux autres par des jonctions serrées et reposent sur une même lame basale. Le cytoplasme des pneumocytes de type II contient de nombreuses mitochondries, un réticulum endoplasmique bien développé et des corps lamellaires caractéristiques. Ces derniers contiennent le *surfactant alvéolaire*, qui est libéré dans la lumière alvéolaire par exocytose. Il est constitué pour 80 à 90 % par des phospholipides,

en particulier de la phosphatidylcholine, et pour 10 % de protéines. Une partie de ce surfactant est phagocytée par les macrophages alvéolaires. Ce surfactant s'étale pour former un mince film, qui est situé sur la couche liquidienne aqueuse peu épaisse qui recouvre les pneumocytes. Ainsi, il a pour rôle essentiel de diminuer la tension superficielle de la couche aqueuse située à la surface des cellules épithéliales (liée aux liaisons hydrogène) (figure 7.9). Il diminue donc la tendance des alvéoles à se collaber à la fin de l'expiration sous l'action de la tension superficielle (rôle anti-atélectasiant) et facilite leur expansion au cours de l'inspiration. Il joue un rôle important pour permettre d'égaliser les pressions entre les alvéoles de grande taille et celles de petite taille. Sans le surfactant, les alvéoles n'arrivent plus à s'ouvrir, car les surfaces humides des septums collent les unes aux autres. C'est précisément ce qui se développe dans le syndrome de détresse respiratoire des prématurés, qui naissent avant que le surfactant n'ait été synthétisé.

Les alvéoles contiennent régulièrement des macrophages qui dérivent des monocytes du sang. Ils phagocytent les particules de poussière et les microbes qui sont parvenus jusque dans les alvéoles. Ils sont éliminés, lorsqu'ils sont détruits, par le film de mucus et les crachats.

Au niveau des alvéoles, le réseau des capillaires est très développé, puisque les vaisseaux sanguins couvrent 80 à 90 % de la surface alvéolaire, formant un film très mince de sang en contact très étroit avec les alvéoles remplies d'air (figure 7.10). Cette notion est essentielle pour permettre les *échanges*

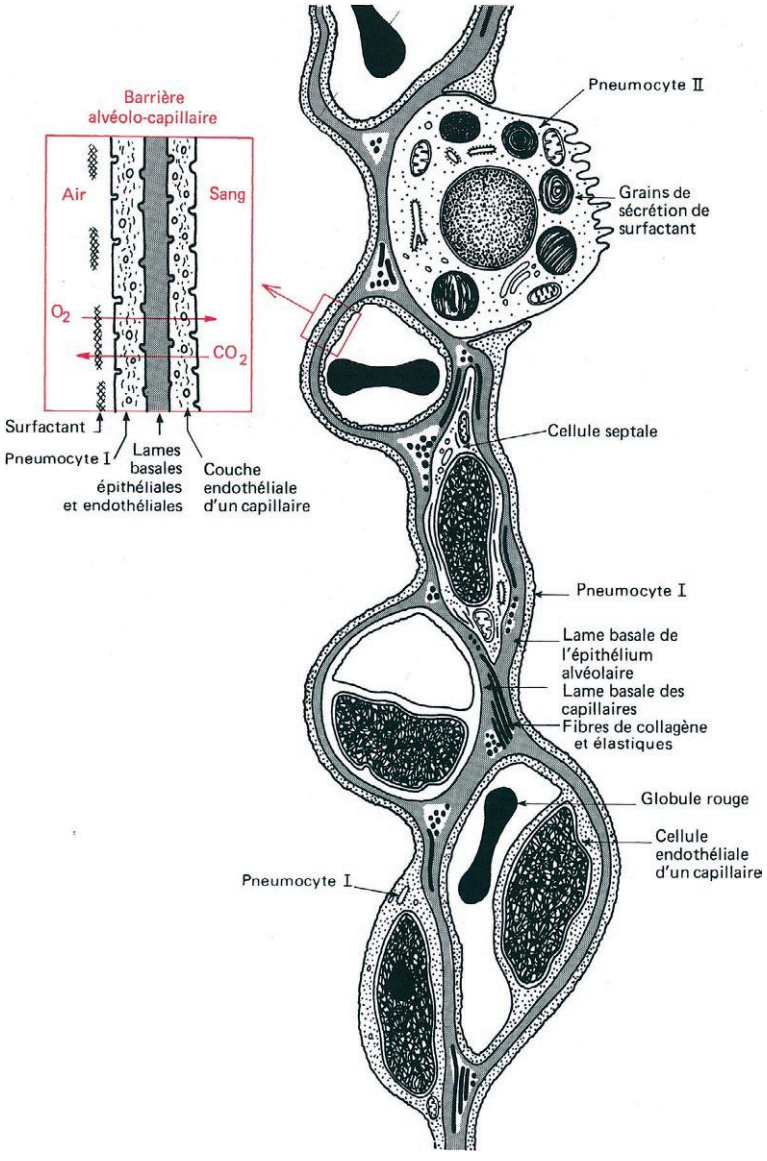


Figure 7.8

La barrière alvéolocapillaire.

(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

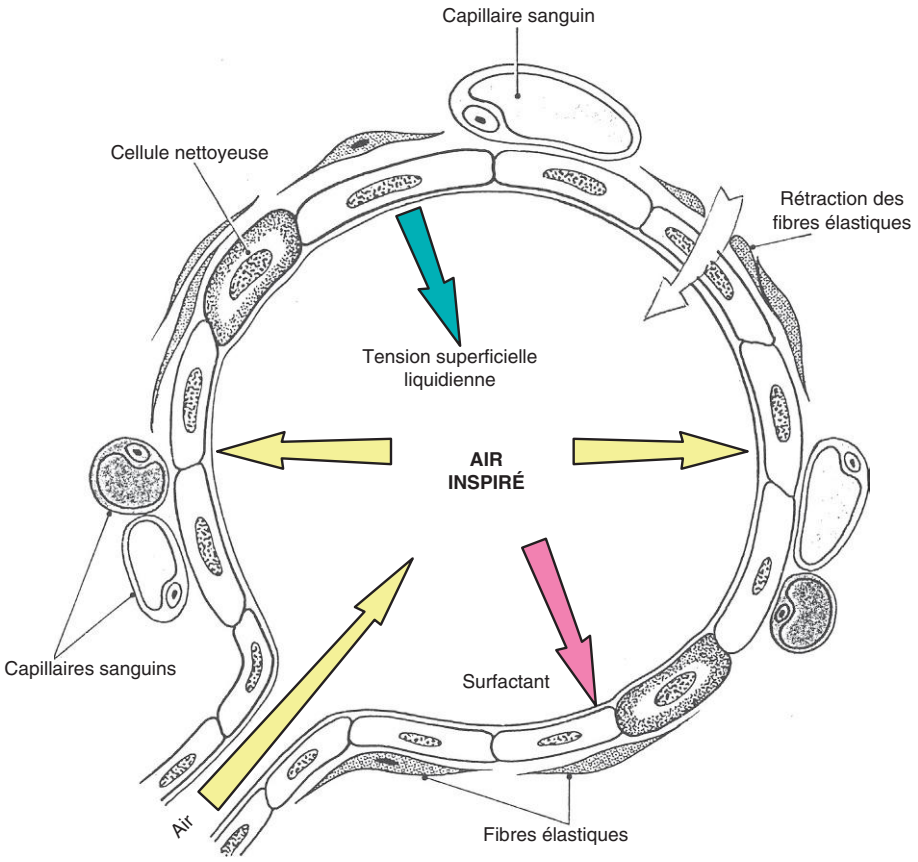


Figure 7.9

Les pressions exercées sur les parois des alvéoles.
L'état de remplissage de l'alvéole pulmonaire est le résultat d'un équilibre entre les forces de rétraction (fibres élastiques, tension superficielle liquidienne) et les forces de dilatation (air inspiré, surfactant).

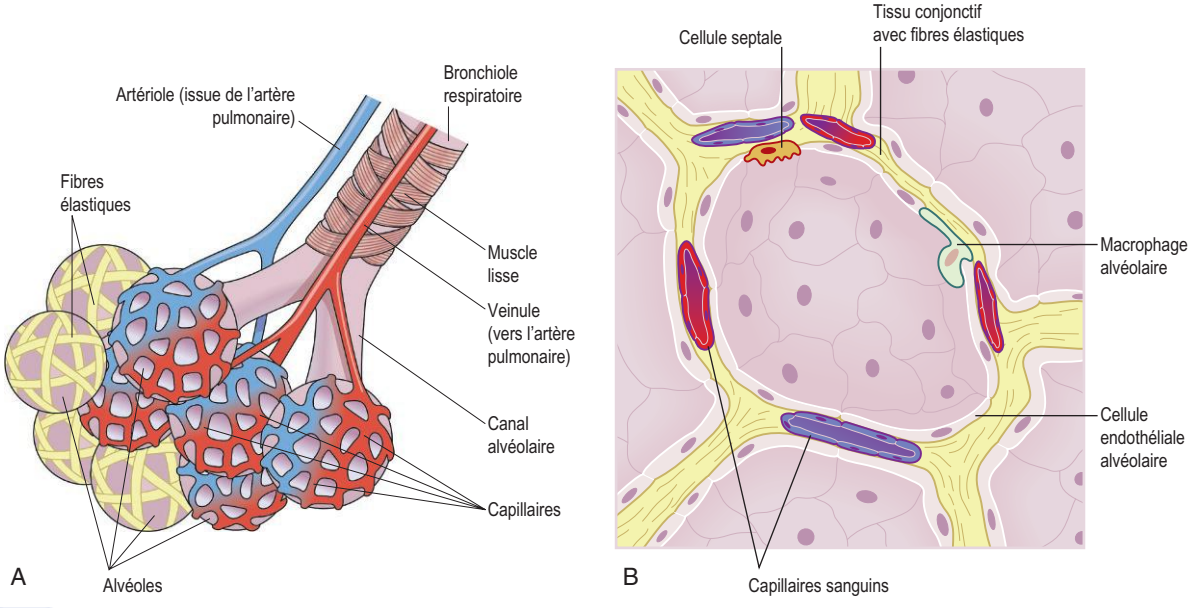


Figure 7.10

Les alvéoles et leur réseau capillaire.
A. Groupe d'alvéoles. **B.** Coupe d'un alvéole.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

rapides des gaz respiratoires. Finalement, la barrière entre l'air et le sang est constituée par les pneumocytes de type I de l'épithélium, par l'endothélium et par une lame commune qui résulte de la fusion des deux lames basales de chaque type cellulaire (figure 7.8). L'épaisseur moyenne de cette barrière est faible, de l'ordre de 0,5 µm, ce qui permet une diffusion très facile des gaz respiratoires à travers cette membrane, dont l'épaisseur n'est pas uniforme.

Muscles ventilatoires

Les muscles impliqués dans les processus ventilatoires agissent sur la cage thoracique pour en modifier le volume. Ce sont le diaphragme, les muscles intercostaux, les sternocléidomastoïdiens, les scalènes et les muscles abdominaux, qui sont tous impliqués dans les mouvements des côtes (figure 7.11).

Le diaphragme est un muscle en forme de dôme, situé au fond de la cage thoracique, au-dessus du foie. Il sépare le thorax de l'abdomen, en s'insérant sur le pourtour de la cage thoracique et les vertèbres lombaires. Il est constitué de fibres musculaires bien adaptées à un travail d'endurance, la majorité étant de type lent, donc résistant à la fatigue. Il est innervé par le nerf phrénique.

Les muscles intercostaux externes sont disposés obliquement vers le haut et vers l'avant entre les côtes adjacentes, alors que les muscles intercostaux internes s'étendent vers le bas et vers l'arrière entre les côtes adjacentes. Tous ces muscles sont innervés par les nerfs intercostaux correspondants.

Circulation du sang dans les poumons

Il existe deux systèmes différents, l'un pour assurer la circulation fonctionnelle et l'autre la circulation nourricière des poumons (figure 7.12).

Circulation fonctionnelle

La circulation fonctionnelle des poumons est assurée par les artères pulmonaires et leurs branches. Elles apportent aux poumons du sang pauvre en O_2 venu du cœur droit. Elles suivent les bronches et les bronchioles, avant de donner les artérioles terminales qui prennent naissance à proximité des conduits alvéolaires, puis pénètrent dans les septums pour donner un réseau capillaire très dense en contact étroit avec la face externe des cellules épithéliales des alvéoles. Le sang enrichi en O_2 est collecté par les veinules qui se rassemblent en petites veines qui cheminent dans les septums conjonctifs entre les lobules et les segments pulmonaires. Les veines pulmonaires sortent au niveau du hile et conduisent le sang dans l'atrium (oreillette) gauche (figure 7.13).

Le diamètre des capillaires est très faible, puisque les capillaires ne laissent passer les globules rouges qu'un à un, ce qui facilite beaucoup la diffusion des gaz.

Le volume de sang contenu dans la circulation pulmonaire est faible, environ 500 ml, dont 75 ml sont contenus dans les capillaires, ce qui correspond à une éjection systolique. Le reste est contenu dans les artères et veines pulmonaires. Les poumons voient donc transiter la totalité du débit cardiaque.

C'est un circuit à basse pression. La pression à l'entrée dans l'artère pulmonaire est en moyenne de 15 mm Hg (25/8) et de 5 mm Hg à la sortie, comme la pression dans l'atrium gauche. Il existe donc une très faible résistance pulmonaire, en raison de l'état de relaxation des cellules musculaires lisses et il n'existe pas de sphincter précapillaire.

La faible pression hydrostatique dans les capillaires pulmonaires d'environ 10 mm Hg, associée à une pression oncotique de 25 mm Hg, empêche le passage de liquide dans les alvéoles à l'état physiologique. Dans l'insuffisance ventriculaire gauche, lorsque la pression augmente dans les capillaires au-delà de 25 mm Hg, il se produit un *œdème pulmonaire*.

La distribution du débit sanguin au sein d'un poumon est hétérogène. En effet, les capillaires pulmonaires se ferment lorsque la pression du sang diminue trop. Chez une personne au repos, la plupart des lits capillaires situés dans l'apex des poumons sont fermés en raison de la pression hydrostatique basse, alors que les lits capillaires situés à la base des poumons, qui ont une pression hydrostatique élevée à cause de la gravité, restent toujours ouverts. Et donc au repos le sang est surtout dirigé vers la base des poumons. Pendant un exercice, quand la pression augmente, les capillaires du sommet s'ouvrent, ce qui va permettre d'oxygéner la totalité du sang éjecté par le cœur en utilisant toutes les parties des poumons et bien répondre à l'augmentation du débit de sang à oxygéner dans cette situation. C'est le recrutement des zones non perfusées au repos, qui permet de diminuer encore les résistances vasculaires pulmonaires.

La circulation pulmonaire est la seule circulation d'organe capable de réagir à une diminution de pO_2 par une vasoconstriction. Cette réponse permet de dévier le débit sanguin des zones pulmonaires mal oxygénées pour le diriger vers des zones où il pourra s'oxygéner. En effet, si la ventilation des alvéoles dans une zone des poumons est diminuée, la pO_2 tissulaire dans cette zone diminue, entraînant une constriction des artérioles du

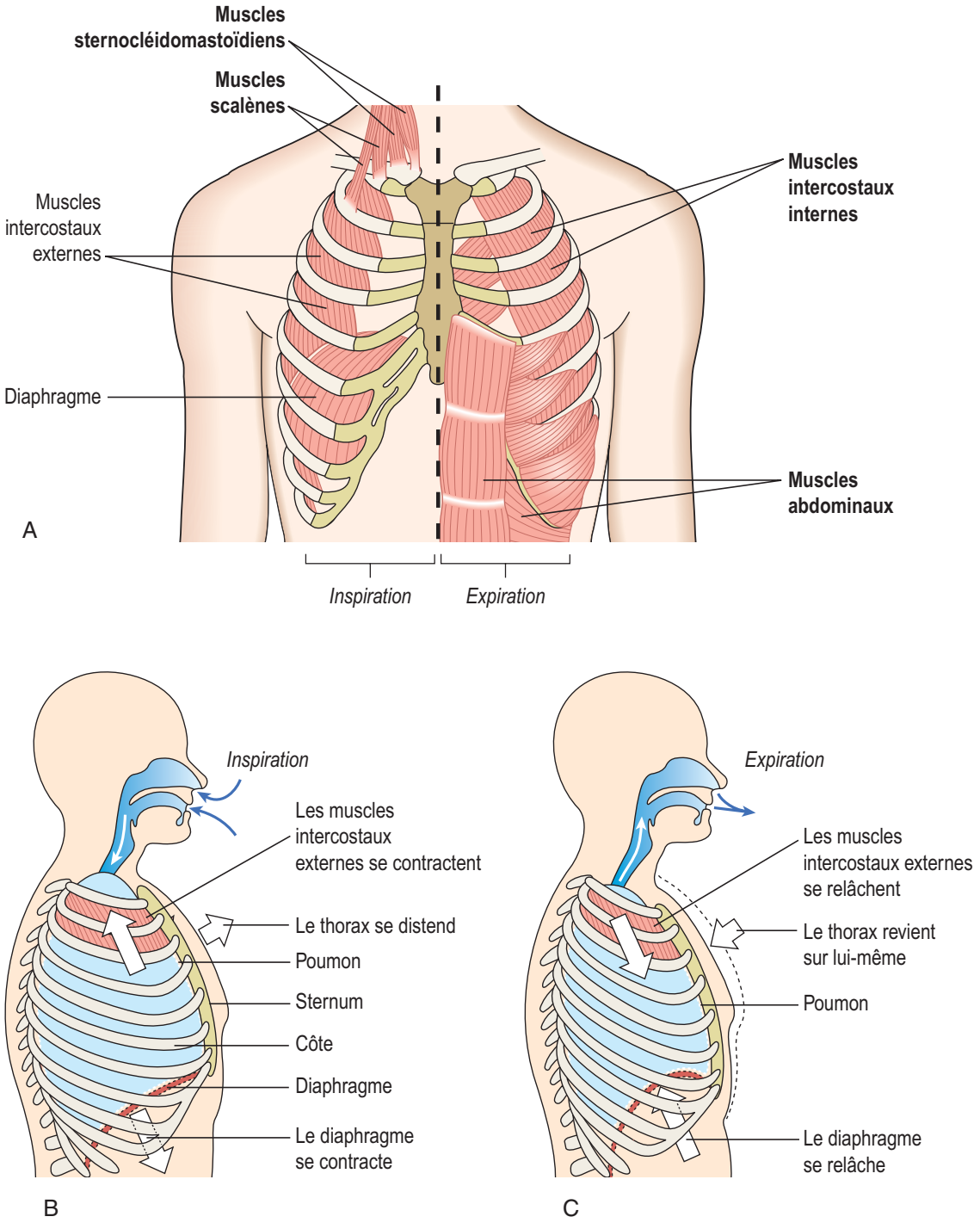


Figure 7.11

Muscles ventilatoires.
A. Muscles impliqués dans la respiration. **B.** Modifications pendant l'inspiration. **C.** Modifications pendant l'expiration.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

territoire concerné, ce qui dirige le sang vers des régions mieux ventilées. Si la pO_2 des poumons est plus élevée que la normale, les alvéoles sont hyperventilées, ce qui va entraîner une dilatation des artérioles pour augmenter le débit sanguin dans ce territoire. On constate donc qu'il y a une adaptation du flux sanguin à la ventilation afin d'assurer le meilleur rendement d'oxygénation possible.

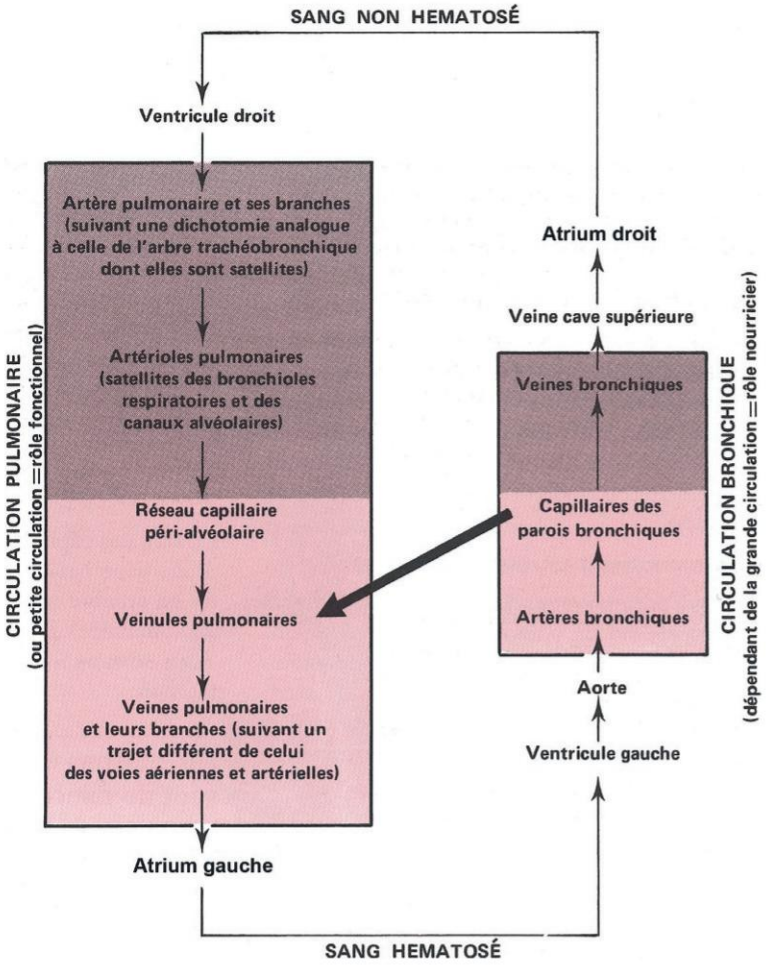


Figure 7.12

Les circulations sanguines pulmonaire et bronchique.
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

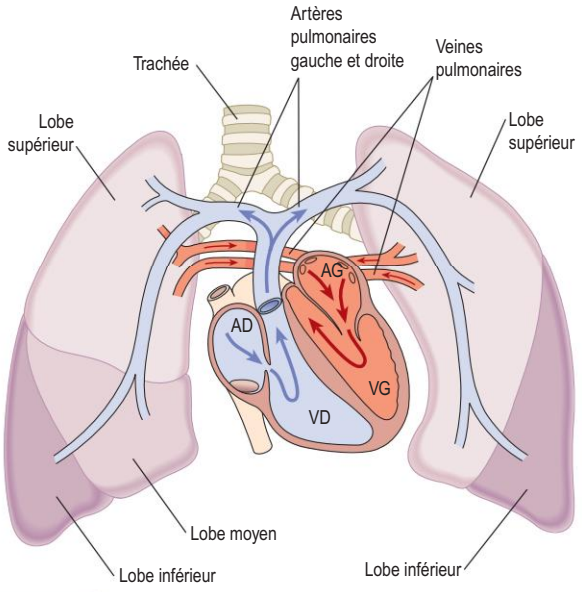


Figure 7.13

Le flux de sang entre le cœur et les poumons.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Circulation nourricière

Cette circulation nourricière est constituée principalement par les branches des artères bronchiques issues de l'aorte et par les veines bronchiques. Les artères bronchiques circulent dans la paroi des bronches et dans le tissu conjonctif des différents septums. Le sang est collecté dans les veines bronchiques qui se déversent dans les veines du système azygos.

Ainsi, le sang oxygéné qui arrive dans l'atrium gauche est un peu dilué par du sang désoxygéné. Ce *shunt physiologique* explique que le sang présent dans la circulation générale contient un peu moins d'O_2 que le sang équilibré avec l'air alvéolaire.

Ventilation

Elle correspond aux mouvements d'air entre l'atmosphère et les alvéoles.

Avant de l'étudier, il faut vous rappeler deux lois de physique concernant les gaz. D'abord rappeler que les mouvements des gaz dépendent de la pression et que les gaz se déplacent toujours de la pression la plus élevée vers la moins élevée. Ensuite, rappeler que le produit du volume d'un gaz par sa pression reste constant et donc que, quand le volume diminue, la pression augmente.

Rôle des voies aériennes

Les voies aériennes supérieures et les bronches ne sont pas de simples conduits à air. Elles jouent un rôle très important dans le conditionnement de l'air avant qu'il n'atteigne les poumons, ce qui correspond à :

- un *réchauffement de l'air* à la température de 37 °C, afin que la température du corps ne change pas et que les alvéoles ne soient pas endommagés par le froid ;
- une *saturation de l'air en eau*, par addition de vapeur d'eau à partir des muqueuses des voies aériennes jusqu'à ce que l'humidité de l'air soit de 100 %, de sorte que les surfaces d'échange ne puissent pas s'assécher. Dans les conditions normales, l'air qui atteint la trachée en passant par le nez a eu le temps d'être conditionné à 37 °C et contient 100 % d'humidité. En revanche, la respiration par la bouche n'est pas aussi efficace pour réchauffer et humidifier l'air, d'où les douleurs possibles si l'on respire en faisant un exercice intense dehors quand il fait froid ;
- un *filtrage du matériel étranger*, de telle sorte que les virus, les bactéries et les particules inorganiques ne puissent pas atteindre les alvéoles. Ce filtrage a lieu dans la trachée et les bronches, là où les conduits aériens sont recouverts par un épithélium cilié, qui sécrète à la fois du mucus et une solution saline diluée. Les cils sont baignés dans une couche d'eau salée, qui est recouverte par une couche collante de mucus, qui emprisonne la plupart des particules inhalées plus larges que 2 µm. La couche de mucus est sécrétée par les cellules caliciformes de l'épithélium. Les cils sous-jacents sont animés d'un mouvement qui entraîne le mucus continuellement vers le pharynx, créant un *escalateur mucociliaire*. Lorsque le mucus atteint le pharynx, il est avalé. Le mucus contient des Ig qui peuvent mettre hors de combat un certain nombre de pathogènes, et l'estomac avec ses acides et ses enzymes détruit ceux qui restent. La sécrétion d'une couche d'eau à côté du mucus par les cellules épithéliales est essentielle pour que l'escalateur mucociliaire reste fonctionnel. Sans elle, les cils sont englués dans un mucus trop épais. C'est ce qui se passe dans la fibrose kystique : la sécrétion inadéquate de liquide empêche la clairance du mucus et permet aux bactéries de coloniser les voies aériennes et de développer des infections pulmonaires.

Pathologie

Mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie génétique autosomique récessive. Le gène est localisé sur le chromosome 7 ; il code une protéine CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) responsable de multiples fonctions au sein des cellules épithéliales, en particulier les fonctions de canal chlorure, de régulation de canaux ioniques et de synthèse de cytokines. Le défaut de transport transépithélial des chlorures est à l'origine du test diagnostique de la sueur pratiqué systématiquement dans le cadre du dépistage néonatal des maladies.

La mucoviscidose affecte la plupart des organes comportant un tissu épithélial, en particulier les voies aériennes, le pancréas, les voies biliaires, l'intestin, les glandes sudoripares et le tractus génital. L'atteinte pulmonaire en rapport avec une accumulation des sécrétions visqueuses est au premier plan ; les signes respiratoires et l'infection des voies aériennes dominent en effet le tableau clinique. Chez l'enfant, on note une toux chronique et un encombrement bronchique permanent, des bronchites répétées dyspnéisantes et sifflantes, des infections bronchopulmonaires récidivantes à germes spécifiques (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, puis *Pseudomonas aeruginosa*).

Chez l'adulte, dans la plupart des cas, les manifestations respiratoires dominent également le tableau clinique et conditionnent le pronostic vital. La symptomatologie respiratoire n'est pas spécifique ; elle est dominée par une toux chronique, avec une expectoration purulente et visqueuse. Des sibilances sont parfois présentes. La dyspnée est fonction de l'évolutivité de la maladie. Des hémoptysies et des douleurs thoraciques sont également présentes.

L'atteinte respiratoire conditionne le pronostic et la qualité de vie ; elle est le facteur principal responsable de la morbidité et de la mortalité.

L'évolution se fait par poussées avec une aggravation de la symptomatologie fonctionnelle respiratoire accompagnée d'une altération de l'état général ; la fièvre est inconstante. La survenue de complications (pneumothorax récidivant, hémoptysies) peut engager le pronostic vital. La radiographie pulmonaire révèle une distension thoracique et une hyperclarté des deux champs pulmonaires. L'exploration fonctionnelle respiratoire montre un trouble ventilatoire mixte à prédominance obstructive.

Mouvements de l'air pendant la ventilation

Les mouvements d'air dans les poumons sont liés à des gradients de pression qui doivent être créés, puisqu'au départ la pression dans les alvéoles est égale à la pression atmosphérique. Ces gradients de pression responsables des mouvements d'air pendant la respiration sont créés par la contraction des muscles de la cage thoracique et du diaphragme.

Le flux d'air dans le tractus respiratoire dépend directement du gradient de pression et inversement de la résistance du système.

Pendant l'inspiration

L'inspiration est un processus actif pendant lequel l'air entre dans les poumons. Il faut donc que la pression à l'intérieur des poumons soit plus basse que la pression atmosphérique. Il faut que le volume de la cage thoracique augmente. C'est ce qui se passe lorsqu'à l'inspiration, les muscles des côtes de la cage thoracique et le diaphragme se contractent.

Quand le diaphragme se contracte, son dôme s'aplatit, en descendant vers l'abdomen. Dans une respiration calme, il se déplace de 1,5 cm. Ce mouvement augmente le volume de la cage thoracique en augmentant surtout son diamètre vertical. On considère que la contraction du diaphragme est responsable de 60 à 75 % du changement de volume inspiré pendant la respiration normale.

Les mouvements des côtes créent les 25 à 40 % restants. Ils sont liés à la contraction des muscles intercostaux externes et des scalènes, qui permet de tirer les côtes vers le haut et vers l'extérieur et donc d'augmenter le diamètre antéropostérieur de la cage thoracique.

Aujourd'hui, il est admis que les muscles scalènes et sternocléidomastoïdiens interviennent aussi dans l'inspiration normale et calme. Auparavant, on pensait qu'ils n'intervenaient que pendant les inspirations forcées. Ces muscles permettent d'élever le sternum et les côtes supérieures, ce qui est indispensable pour éviter que les côtes du bas ne soient tirées vers l'intérieur sous l'effet du diaphragme. Les muscles intercostaux externes jouent un rôle d'autant plus grand que l'activité respiratoire est plus importante.

La combinaison de tous les mouvements augmente le volume de la cage thoracique et donc le volume des poumons qui sont solidaires. La pression de l'air contenu dans les alvéoles diminue. C'est ainsi que l'air entre pendant l'inspiration dans les poumons.

On peut suivre les évolutions de la pression alvéolaire et du volume d'air contenu dans les poumons tout au long d'une inspiration (figure 7.14). Au début, la pression alvéolaire est égale à la pression atmosphérique et il n'y a pas de mouvement d'air. Quand l'inspiration commence, le volume de la cage thoracique augmente et la pression alvéolaire diminue de 1 mm Hg au-dessous de la pression atmosphérique. Alors l'air commence à pénétrer dans les poumons et le volume augmente. Le volume thoracique changeant plus vite que l'entrée de l'air dans les poumons, la pression alvéolaire atteint sa valeur la plus basse lorsqu'on est à la moitié de l'inspiration et l'air continue à entrer dans les alvéoles. Cette entrée d'air fait remonter la pression jusqu'à ce que la cage thoracique arrête son expansion, juste avant la fin de l'inspiration. Et le mouvement d'air continue encore pendant une fraction de seconde jusqu'à ce que la pression à l'intérieur des poumons égale la pression atmosphérique. À la fin de l'inspiration, le volume d'air présent dans les poumons est maximum et la pression alvéolaire est égale à la pression atmosphérique.

En conclusion, il faut retenir que l'inspiration est un processus actif, qui est déclenché par une contraction des muscles inspiratoires.

Pendant l'expiration

À la fin de l'inspiration, les neurones des muscles inspiratoires cessent d'être actifs et les muscles se relâchent. C'est le *rappel élastique des poumons*, qui ramène le diaphragme et les côtes à leur position initiale. On voit donc que l'expiration est entièrement *passive*.

Comme le volume de la cage thoracique et des poumons diminue pendant l'expiration, la pression dans les poumons augmente, atteignant 1 mm Hg au-dessus de la pression atmosphérique à son maximum. La pression alvéolaire est alors plus élevée que la pression atmosphérique et l'air sort des poumons.

À la fin de l'expiration, le mouvement d'air cesse, quand la pression alvéolaire est de nouveau égale à la pression atmosphérique. Le volume d'air dans les poumons atteint son minimum pour le cycle respiratoire. À ce point, le cycle prend fin et un nouveau cycle peut recommencer (figure 7.14).

Pendant un exercice ou une respiration forcée, les variations des valeurs enregistrées sont plus larges. *Quand la respiration est forcée, alors prend place une expiration active*. D'autres muscles entrent en action, en particulier les muscles intercostaux internes et les muscles abdominaux, qui ensemble constituent les muscles expiratoires. Les muscles intercostaux internes qui bordent l'intérieur de la cage thoracique, tirent en se contractant les côtes vers l'intérieur et diminuent le volume de la cage thoracique.

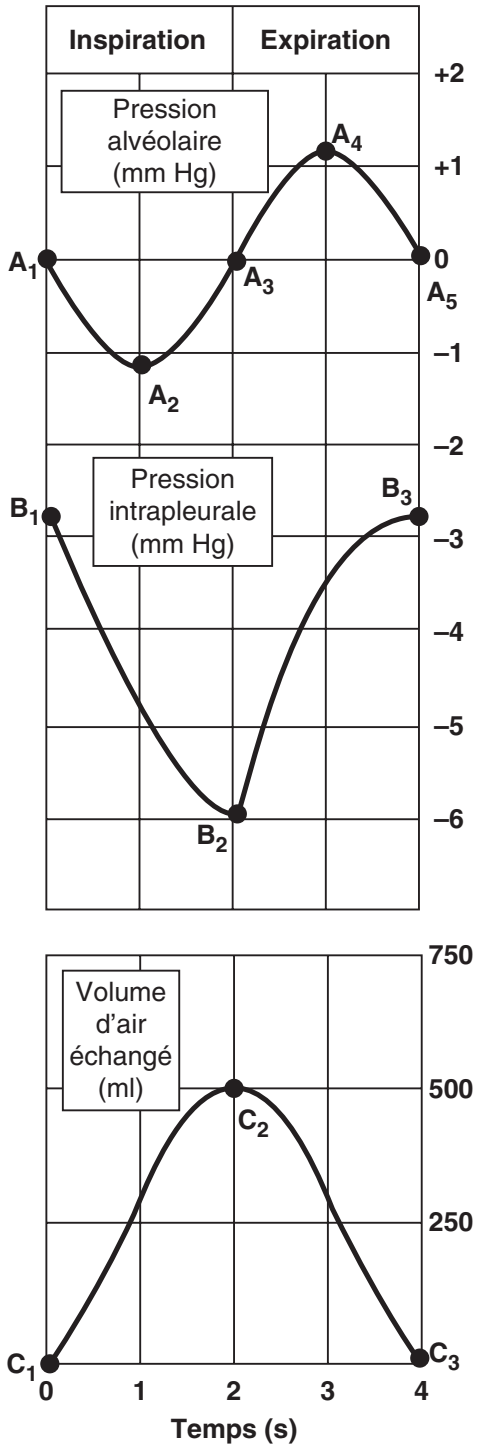


Figure 7.14

Évolution des pressions et des volumes pendant la respiration.

Les muscles abdominaux, en se contractant, déplacent les intestins et le foie vers le haut, ce qui repousse le diaphragme dans la cavité thoracique et diminue le volume de la cage thoracique et tire les côtes inférieures vers le bas et l'intérieur.

En conclusion, l'expiration normale est un processus passif, alors que l'expiration forcée est active.

Évidemment les maladies neuromusculaires qui affaiblissent les muscles ou détruisent les motoneurones affectent la respiration. Ainsi, la myasthénie grave avec les anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine ou la poliomyélite avec la paralysie des muscles s'accompagnent l'une comme l'autre d'atteintes respiratoires très graves.

Variations de la pression intrapleurale

La ventilation requiert que les poumons, qui sont incapables de produire des mouvements par eux-mêmes, soient solidaires des mouvements de la cage thoracique. Ils le sont à travers le liquide pleural, qui assure les forces de cohésion entre les membranes pleurales, en ayant une pression inférieure de 3 mm Hg par rapport à la pression atmosphérique, en dehors de tout mouvement respiratoire. Elle varie durant le cycle respiratoire, passant de – 3 mm Hg au début, à – 6 mm Hg en fin d'inspiration, car les forces élastiques des poumons tirent davantage sur la paroi pleurale. Elle peut atteindre – 8 mm Hg en cas d'exercice intense. Ensuite, elle diminue pendant l'expiration et revient à sa valeur initiale en fin d'expiration (figure 7.14).

Facteurs de modification de la ventilation

Les activités ventilatoires sont influencées par deux facteurs importants, la compliance et la résistance des conduits aériens.

La compliance

Elle correspond à la capacité des poumons à pouvoir être étirés normalement. Une faible compliance oblige les muscles à développer davantage de force pour obtenir un étirement comparable. La compliance est différente de l'élastance qui, elle, est en rapport avec l'élasticité (image du vieux short avec une compliance élevée et une très faible élastance). Dans l'emphysème pulmonaire, la destruction des fibres élastiques entraîne une compliance élevée (structure facile à distendre), mais une élastance faible (avec un retour très difficile à la position d'origine pendant l'expiration). Dans les maladies restrictives des poumons, comme la fibrose pulmonaire, on a une diminution de la compliance qui impose un surcroît de travail pour obtenir la même efficacité ventilatoire. La production inadéquate de surfactant produit un tableau identique.

La résistance des voies aériennes

Différents paramètres ont une influence sur la résistance des voies aériennes. Ce sont la longueur du circuit (sans incidence puisqu'elle ne varie pas chez un même individu), la viscosité

du fluide (peu d'influence en dehors de l'humidité de l'air comme dans un sauna et de la pression atmosphérique) et le *rayon des conduits* qui est un déterminant majeur.

Il faut se rappeler que près de 90 % de la résistance sont normalement attribués à la trachée et aux bronches qui ont une surface totale faible. À ce niveau, le diamètre des structures qui sont rigides ne change pas, mais la résistance peut être augmentée considérablement par la quantité de mucus présent. C'est ce qui se passe dans les infections pulmonaires et dans l'allergie, en raison de l'accumulation de mucus dans ces pathologies.

À l'état normal, les bronchioles ne contribuent pas à la résistance des voies aériennes, car la surface totale offerte à l'écoulement de l'air est considérable (2 000 fois celle de la trachée). En revanche, ces conduits sont susceptibles de se collaber très brutalement. Une telle *bronchoconstriction* augmente la résistance à l'écoulement de l'air et limite la quantité d'air qui atteint les alvéoles.

Les variations de la teneur en CO_2 dans les alvéoles modifient le diamètre des bronchioles. Ainsi, les bronchioles qui desservent les régions où la concentration alvéolaire de CO_2 est élevée se dilatent et le CO_2 peut ainsi être éliminé plus rapidement. À l'inverse les bronchioles desservant des régions où la pCO_2 est faible se contractent. Ceci permet d'adapter au mieux les processus de ventilation et de perfusion.

Le système nerveux parasympathique joue un rôle important dans le contrôle du diamètre des bronchioles au plan physiopathologique. Il permet d'assurer un réflexe protecteur des voies aériennes terminales contre les irritants inhalés, en entraînant une bronchoconstriction.

De même, l'histamine qui peut être libérée à partir des mastocytes au cours des réactions allergiques ou en cas de lésions, joue aussi un rôle important localement, car c'est un très puissant bronchoconstricteur.

Il est important de se rappeler que l'innervation sympathique des bronchioles est insignifiante, mais que les cellules musculaires lisses des bronchioles expriment de nombreux récepteurs β_2 et répondent très bien aux catécholamines. La stimulation de ces récepteurs entraîne une bronchodilatation importante et immédiate, qui est mise à profit en thérapeutique dans le traitement de l'asthme et de différentes réactions allergiques caractérisées par une libération d'histamine.

Pathologie

Asthme

L'asthme est une maladie respiratoire multifactorielle mettant en jeu des composantes physiopathologiques, cliniques et fonctionnelles. Il s'agit d'une maladie chronique hétérogène (la plus fréquente au cours de l'enfance) présentant des variabilités inter- et intra-individuelles. Cette maladie complexe implique également des facteurs génétiques et environnementaux.

Physiopathologie de l'asthme

Elle est caractérisée par trois processus : l'hyperréactivité bronchique, l'inflammation et le remodelage bronchique. Leur connaissance permet la compréhension de la pathogénie de la maladie et sous-tend sa prise en charge thérapeutique.

Hyperréactivité bronchique

L'hyperréactivité bronchique est définie comme une réponse excessive des voies aériennes à de nombreux stimulus pouvant être de nature physique, chimique ou pharmacologique. On définit habituellement une hyperréactivité bronchique spécifique d'un allergène (caractéristique du patient souffrant d'un asthme allergique) et une hyperréactivité bronchique non spécifique. L'hyperréactivité bronchique a une expression clinique bien visible lors des crises d'asthme avec bronchospasme.

L'*hyperréactivité bronchique spécifique* résulte de l'inhalation d'un allergène contre lequel le patient est sensibilisé. La réponse à une stimulation allergénique présente une première phase précoce, rapide, résultant de la dégranulation IgE-dépendante des mastocytes et une seconde phase retardée (trois à huit heures) liée à l'inflammation plutôt qu'au remodelage bronchique (cf. *infra*).

L'*hyperréactivité bronchique non spécifique* résulte d'une part de l'action de stimulus directs (cas des agents pharmacologiques, comme la métacholine utilisée en test de provocation ou l'histamine) agissant sans intermédiaire sur le muscle lisse bronchique par stimulation d'un récepteur membranaire de la cellule musculaire lisse et, d'autre part, de l'action de stimulus indirects par des agents physiques (par exemple, exercice physique, air froid, hyperventilation isocapnique) ou encore par des agents chimiques (par exemple, mannitol). Les stimulus indirects agissent selon une ou plusieurs voies intermédiaires avec comme conséquence la libération de médiateurs bronchoconstricteurs par des cellules inflammatoires (par exemple, les mastocytes). Il est à noter que ces stimulations (par exemple, l'exercice physique) font apparaître une hyperosmolarité de la paroi bronchique consécutive à la perte d'eau et/ou de la chaleur des voies aériennes, ce qui entraîne une dégranulation mastocytaire, une contraction du muscle lisse bronchique et une réaction inflammatoire œdémateuse.

Inflammation bronchique

L'inflammation bronchique se caractérise par l'infiltration de la paroi bronchique par des cellules inflammatoires (mastocytes, lymphocytes T, polynucléaires éosinophiles).

Les mastocytes infiltrent la couche musculaire lisse et adhèrent aux cellules musculaires ; leur dégranulation provoque la libération de médiateurs inflammatoires qui contractent le muscle lisse bronchique, augmentent l'hyperréactivité bronchique ainsi que la masse musculaire lisse et stimulent la production de mucus par les cellules épithéliales.
Les lymphocytes T adhèrent aux cellules musculaires lisses en augmentant leur prolifération, contribuant ainsi au remodelage bronchique.
Les polynucléaires éosinophiles n'infiltrent pas la couche musculaire lisse bronchique (contrairement aux mastocytes et aux lymphocytes T). Ils libèrent des prostaglandines ou des leucotriènes impliqués dans la contraction musculaire lisse bronchique ainsi qu'un autre médiateur, la *Major Basic Protein*, impliquée dans l'hyperréactivité bronchique. Ils participent également au remodelage bronchique par la production du TGFβ (*Transforming Growth Factor*) et de l'ECP (*Eosinophil Cationic Protein*).

Remodelage bronchique

Le remodelage bronchique se caractérise par un processus de réparation de l'inflammation bronchique correspondant à un ensemble de modifications anatomiques affectant toutes les composantes de la paroi bronchique : épithélium, lame basale, matrice extracellulaire, vaisseaux, muscle lisse bronchique, glandes séromuqueuses. Ces modifications contribuent variablement à l'installation d'une obstruction bronchique et signent une évolution défavorable de la maladie.
L'épithélium bronchique est soumis à un renouvellement cellulaire et à une desquamation cellulaire plus importants au cours de la maladie asthmatique. Ces altérations sont corrélées à l'hyperréactivité bronchique. Il faut noter que, dans l'asthme sévère, l'épithélium est hyperplasique.
La lame basale et la matrice extracellulaire sont caractérisées par l'apparition d'une fibrose.
Les glandes séromuqueuses sont hypertrophiées, ce qui entraîne une hypersécrétion de mucus favorisant l'obstruction bronchique.
Les vaisseaux sont l'objet d'une néoangiogenèse augmentant leur nombre.
Le muscle lisse bronchique est modifié par augmentation de sa masse, corrélée à une dégradation non réversible de la fonction ventilatoire. Cette composante du remodelage bronchique engendre à la fois une augmentation de la taille et du nombre des cellules musculaires lisses. De nombreux facteurs (facteurs de croissance, médiateurs inflammatoires…) semblent être impliqués dans ce mécanisme.

Manifestations cliniques de l'asthme

- La *crise d'asthme classique* est faite d'épisodes de dyspnée sifflante (bradypnée expiratoire), d'apparition brutale, avec toux, angoisse. La crise cède spontanément ou sous bronchodilatateur et s'achève parfois par l'émission de « crachats perlés ». En général, il n'y a pas de signes généraux, ni de douleur thoracique. Lorsque ces épisodes se répètent de façon rapprochée ou ne cèdent pas, on parle d'*asthme aigu grave*. L'examen physique peut être normal ou révéler des râles sibilants. Une distension thoracique est parfois présente lors d'épisodes d'exacerbation.
- L'*asthme d'effort* est de survenue retardée, de 15 à 20 minutes après un effort, associant gêne respiratoire avec râles sibilants, toux et dyspnée. La crise est favorisée par l'activité physique (hyperventilation, temps froid et sec). Si l'effort se poursuit, la crise a tendance à disparaître spontanément (elle peut être prévenue par inhalation d'un β_2-mimétique ou par l'administration d'un anti-leucotriène).
- La *toux sèche isolée* peut révéler la maladie et retarder le diagnostic. Elle survient plus volontiers la nuit, mais aussi lors d'efforts ou d'expositions à des allergènes ou des irritants. Cette toux s'accompagne d'une hyperréactivité bronchique non spécifique qu'il faut rechercher en l'absence d'obstruction bronchique en état de base, et compléter par des tests de réversibilité aux bronchodilatateurs. Dans certains cas, des pathologies rhinosinusiennes, un reflux gastro-œsophagien et une toux sèche avec hyperréactivité bronchique peuvent être associés. L'existence d'une réversibilité d'un trouble ventilatoire obstructif avec amélioration clinique sous bronchodilatateurs conduit à porter un diagnostic d'équivalent d'asthme.
- L'*asthme nocturne* doit faire rechercher un reflux gastro-œsophagien, une allergie aux acariens ou une rhinorrhée postérieure.
- L'*asthme à dyspnée continue* est une entité difficile à préciser et à traiter. Il s'accompagne d'un trouble ventilatoire obstructif permanent, parfois sévère, peu ou incomplètement réversible. Sur fond de dyspnée peuvent se greffer des épisodes sibilants paroxystiques. Il survient sur un asthme négligé ou évolué signant un « asthme vieilli ». Le diagnostic différentiel avec la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO, cf. *infra*) post-tabagique est parfois difficile, surtout lorsque la cortico-sensibilité est faible.
- L'*asthme induit par l'aspirine* et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens peut générer des bronchospasmes sévères. Lorsqu'il associe une urticaire et une polypose naso-sinusienne, il forme la triade du *syndrome de Widal*.
- L'*asthme aigu grave* et l'*état de mal asthmatique* : la survenue d'un asthme aigu peut s'installer progressivement ou, plus rarement, de façon suraiguë. La reconnaissance des signes d'alerte nécessite une prise en charge en milieu spécialisé. Les crises d'asthme subintrantes (crises excessivement rapprochées, chacune commençant quand la précédente n'est pas encore terminée) définissent l'état de mal asthmatique.

La recherche d'un terrain atopique et d'allergènes responsables, ainsi que d'éventuels facteurs aggravants, est indispensable pour guider le traitement.
Remarque : La BPCO est définie par une obstruction permanente et progressive des voies aériennes ; l'obstruction bronchique et la limitation des débits aériens sont associées à une atteinte des structures pulmonaires, depuis les bronches, les bronchioles jusqu'aux alvéoles et aux vaisseaux pulmonaires. L'obstruction bronchique est essentiellement liée à une atteinte bronchiolaire. La classification des stades de la BPCO repose sur les valeurs du

VEMS à la spirométrie. L'évolution de la maladie est marquée par une déficience accélérée de la fonction respiratoire avec une insuffisance respiratoire progressive engageant le pronostic vital.

Facteurs aggravant l'asthme

Le reflux gastro-œsophagien, fréquent, aggrave l'hyperréactivité bronchique non spécifique, une toux nocturne, un bronchospasme aigu, une toux positionnelle, un pyrosis, une pharyngite. En ce qui concerne les manifestations ORL (sinusite, rhinite, polypose nasosinusienne), elles accompagnent 60 à 80 % des asthmes. D'autres facteurs importants doivent être connus : le tabac (30 à 40 % des asthmatiques fument) qui accélère la diminution du VEMS — ce facteur très nocif est la cause d'un asthme plus sévère et il entraîne également une moindre réponse à la corticothérapie inhalée —, les polluants atmosphériques (NO_2, SO_2, ozone), les infections virales et bactériennes (souvent associées à des exacerbations), les médicaments responsables de bronchospasme (aspirine, AINS, bêtabloquants, cocaïne, héroïne…), les hormones (apparition d'asthme en période péri-ménopausique, ou asthme exacerbé en période prémenstruelle), l'obésité (risque accru de développer un asthme plus sévère chez l'obèse)…. sont à des degrés divers des facteurs aggravants.

Exploration fonctionnelle respiratoire

L'EFR est un examen essentiel pour le diagnostic et l'appréciation de la sévérité de la maladie. Elle a pour but de rechercher les caractéristiques fonctionnelles de la maladie ainsi que l'existence et le degré d'une obstruction bronchique réversible. L'exploration la plus utile est l'étude de la courbe débit-volume. L'EFR doit être répétée régulièrement au cours de l'évolution de la maladie.

Mesures des fonctions pulmonaires

Les tests d'évaluation des fonctions pulmonaires reposent sur la mesure des volumes d'air mobilisé par un sujet à l'état de repos et au cours d'un effort maximum. Ces mesures sont faites avec un spiromètre. Elles sont très importantes en clinique car elles permettent de poser le diagnostic et de suivre les malades qui souffrent de maladie pulmonaire obstructive chronique.

Mesure des volumes respiratoires

Pendant la respiration, on peut déterminer quatre volumes, le volume respiratoire courant, le volume de réserve inspiratoire, le volume de réserve expiratoire et le volume résiduel (figure 7.15). Les valeurs indiquées sont celles d'un homme de 70 kg. Chez la femme, les valeurs sont plus faibles de 20 à 25 %. Il existe également des variations avec l'âge et la taille.

Volume respiratoire courant

Le volume respiratoire courant est d'environ 500 ml. C'est le volume d'air qui pénètre dans les voies respiratoires à chaque inspiration pendant une respiration normale. Mais sur ces 500 ml, seuls 350 ml atteignent les alvéoles et 150 ml restent dans les conduits aériens, définissant l'espace mort anatomique.

Quand on cherche à évaluer l'efficacité de la respiration, on peut mesurer la ventilation pulmonaire totale par minute ou volume-minute. C'est le produit de la fréquence respiratoire par le volume courant, soit 12 à 20 cycles/min × 500 ml = 6 à 10 l/min. Mais le meilleur indicateur est la ventilation alvéolaire, qui est comprise entre 4,2 et 7 l/min (350 × 12 à 20).

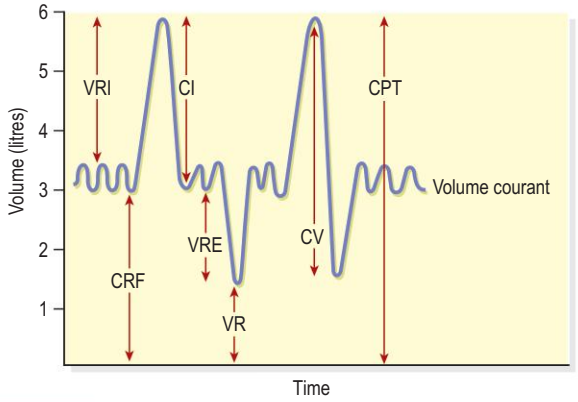


Figure 7.15

Volumes et capacités pulmonaires.
CI, capacité inspiratoire ; CPT, capacité pulmonaire totale ; CRF, capacité résiduelle fonctionnelle ; CV, capacité vitale ; VR, volume résiduel ; VRE, volume de réserve expiratoire ; VRI, volume de réserve inspiratoire.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Volume de réserve inspiratoire

Le volume de réserve inspiratoire est déterminé à la fin d'une inspiration normale, en inspirant le maximum d'air additionnel possible. C'est le volume d'air supplémentaire que l'on peut aspirer en plus du volume courant pendant une inspiration forcée. Ce volume est d'environ 3 000 ml chez l'homme.

Volume de réserve expiratoire

Le volume de réserve expiratoire est déterminé à la fin d'une expiration normale, en soufflant le maximum d'air possible. C'est le volume d'air supplémentaire que l'on peut expirer après une expiration normale lorsqu'on réalise une expiration forcée. Il est voisin de 1 100 ml chez l'homme.

Volume résiduel

Le volume résiduel est le volume d'air qui reste dans les poumons, même après une expiration forcée. Il correspond à l'air retenu dans les alvéoles et l'air contenu dans les voies respiratoires (espace mort). Il est d'environ 1 200 ml chez l'homme.

Mesure des capacités respiratoires

Ce sont des combinaisons de différents volumes pulmonaires (figure 7.15).

Capacité pulmonaire totale

C'est la somme de tous les volumes = 6 000 ml.

Capacité inspiratoire

Volume courant + volume réserve inspiratoire = 3 500 ml.

Capacité résiduelle fonctionnelle

Volume résiduel + volume réserve expiratoire = 2 300 ml.

Capacité vitale

VRI + volume courant + VRE = 4 600 ml.

C'est le volume d'air expiré par expiration forcée après une inspiration forcée. En d'autres termes, c'est le volume maximum d'air qu'un sujet peut mobiliser volontairement au cours d'un seul mouvement ventilatoire. Il représente un très bon indice de la fonction pulmonaire.

Volume expiratoire maximum seconde (VEMS)

Le VEMS correspond au volume d'air expulsé au cours de la première seconde qui suit une inspiration forcée. C'est le débit expiratoire maximum qui reflète la résistance bronchique. Il est très souvent rapporté à la capacité vitale. Le rapport VEMS/CV (fraction de la capacité vitale expirée dès la première seconde d'une expiration forcée), ou coefficient de Tiffeneau, est normalement de 80 % à 20 ans. Toute diminution de ce rapport correspond à des troubles respiratoires obstructifs, c'est-à-dire une augmentation de la résistance des voies aériennes (par exemple, l'asthme).

Débit expiratoire de pointe (DEP)

Déterminé à l'aide d'un débitmètre de pointe, le DEP mesure le plus grand débit instantané en expiration forcée. Il permet de quantifier de façon pratique la gravité d'une crise d'asthme. Toutefois, le débit de pointe est « effort-dépendant ». Plus le patient souffle fort, plus le débit de pointe est élevé, ceci jusqu'à son débit maximal. Si l'on effectue une expiration sans « trop forcer » pendant une seconde, on obtient un débit de pointe abaissé alors que le VEMS, qui est moins « effort-dépendant », est peu modifié. En effet, le VEMS est un débit établi en une seconde alors que le débit de pointe est un débit instantané (figure 7.16).

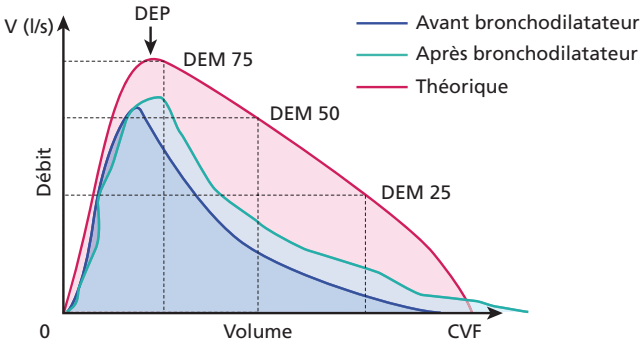


Figure 7.16

Courbe débit/volume.

La courbe débit/volume enregistre l'effort expiratoire forcé. Courbe rouge : théorique. Courbe noire : patient asthmatique avant bronchodilatateur. Courbe bleue : patient asthmatique après bronchodilatateur. : Au début, le débit est nul : le patient a gonflé ses poumons au maximum. Au cours de l'expiration, le débit augmente brutalement pour atteindre un maximum : le DEP, débit expiratoire de pointe. Le débit décroît ensuite jusqu'à ce que tout l'air contenu dans les poumons soit expiré. Tout cet air expiré correspond à la capacité vitale forcée (CVF). On enregistre également des débits médians et intermédiaires (DEM50, DEM25, DEM75) correspondant respectivement à des volumes expirés de 50 %, 25 % et 75 % de la capacité vitale : ils reflètent des phases tardives de l'expiration — mais ils ne sont pas nécessairement pour autant un reflet fidèle du comportement des voies aériennes distales, contrairement à ce qui est souvent dit. : Sur cet exemple, on voit que l'administration de bronchodilatateurs (β_2-agonistes) améliore significativement les débits bronchiques : cette notion de réversibilité de l'obstruction bronchique définit l'asthme. : (In : Bonin M.-C. et al. Processus obstructifs. UE 2.8. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Le débit de pointe est moins sensible que le VEMS pour détecter l'obstruction des voies aériennes, bien que pour une forte augmentation des résistances bronchiques, le débit de pointe soit un bon index d'appréciation du calibre bronchique. Dans les services d'accueil des urgences, il est préférable de mesurer le VEMS plutôt que le débit de pointe, puisque le VEMS est moins effort-dépendant et plus reproductible, et permet donc d'évaluer avec plus de sûreté l'efficacité d'un traitement.

Échanges et transport des gaz

Rappel sur les lois physiques de diffusion des gaz

La diffusion d'un gaz se fait toujours des régions à haute pression partielle vers celles à pression plus faible.

La diffusion de O_2 et de CO_2 à travers une membrane obéit à la loi de Fick : la vitesse de diffusion dépend de la surface, de l'épaisseur et de la résistance de la mem-

brane, qui sont des constantes en physiologie (mais pas en pathologie), et donc ne dépend que des pressions partielles de part et d'autre de la membrane.

$$\text{Vitesse de diffusion} = \frac{\text{Surface} \times \text{Gradient de concentration}}{\text{Épaisseur de la membrane} \times \text{Résistance de la membrane}}.$$

Échanges de gaz dans les poumons et les tissus

Les échanges de gaz ont lieu dans les poumons (respiration externe) et dans les tissus (respiration interne) (figure 7.17).

Composition de l'air et du sang

La composition de l'air atmosphérique est constante (tableau 7.1). Elle ne change pas avec l'altitude. Elle est de 21 % d'O_2, de 0,04 % de CO_2 et de 79 % de N_2, avec une teneur variable en vapeur d'eau.

La composition de l'air alvéolaire qui est saturé en vapeur d'eau est de 14 % d'O_2, de 5,5 % de CO_2 et 80,5 % de N_2.

Si l'on tient compte de la pression atmosphérique qui est de 760 mm Hg (100 kPa) au niveau de la mer, on peut calculer les pressions partielles de chaque gaz, qu'on peut comparer aux pressions de ces mêmes gaz dans le sang et les tissus (tableau 7.2). La pression partielle d'un gaz, exprimée en mm Hg, est égale : Pression du mélange (pression atmosphérique totale – 47 pour la vapeur d'eau à saturation) × Fraction de ce gaz dans l'air. On devrait exprimer les pressions des gaz en kPa, mais l'usage fait qu'en physiologie et en médecine les valeurs restent très souvent exprimées en mm Hg (1 mm Hg = 0,13 kPa).

Dans l'air alvéolaire, la pO_2 est de 100 mm Hg (13,3 kPa) et la pCO_2 est de 40 mm Hg (5,3 kPa). Dans les tissus au repos, la pO_2 est de 40 mm Hg (5,3 kPa) et la pCO_2 est de 44 mm Hg (5,8 kPa). Dans le sang désoxygéné, la pO_2 est de 40 mm Hg (5,3 kPa) et la pCO_2 est de 44 mm Hg (5,8 kPa), et dans le sang oxygéné, la pO_2 est de 95 mm Hg (12,7 kPa) et la pCO_2 est de 40 mm Hg (5,3 kPa).

Tableau 7.1. Composition de l'air inspiré et de l'air expiré

Gaz	Dans l'air inspiré	Dans l'air expiré
Oxygène	21 %	16 %
Dioxyde de carbone	0,04 %	4 %
Azote et autres gaz inertes	78 %	78 %
Vapeur d'eau	Variable	Saturé

La respiration externe, pulmonaire

C'est l'échange d'O_2 et de CO_2 entre les alvéoles et les capillaires pulmonaires. Il permet de transformer le sang désoxygéné, pauvre en O_2, qui provient du ventricule droit *via* l'artère pulmonaire, en sang oxygéné, saturé en O_2 qui va retourner au cœur *via* les veines pulmonaires (figure 7.18A).

Modifications de pression des gaz

La pO_2 normale de l'air alvéolaire est de 100 mm Hg (13,3 kPa) et celle du sang qui pénètre dans les capillaires pulmonaires est de 40 mm Hg au repos (5,3 kPa), donc O_2 diffuse des alvéoles vers le sang jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint, donc jusqu'à une pO_2 de 100 mm Hg (13,3 kPa). Elle diminue à 95 mm Hg (12,7 kPa) dans l'aorte à cause du shunt physiologique.

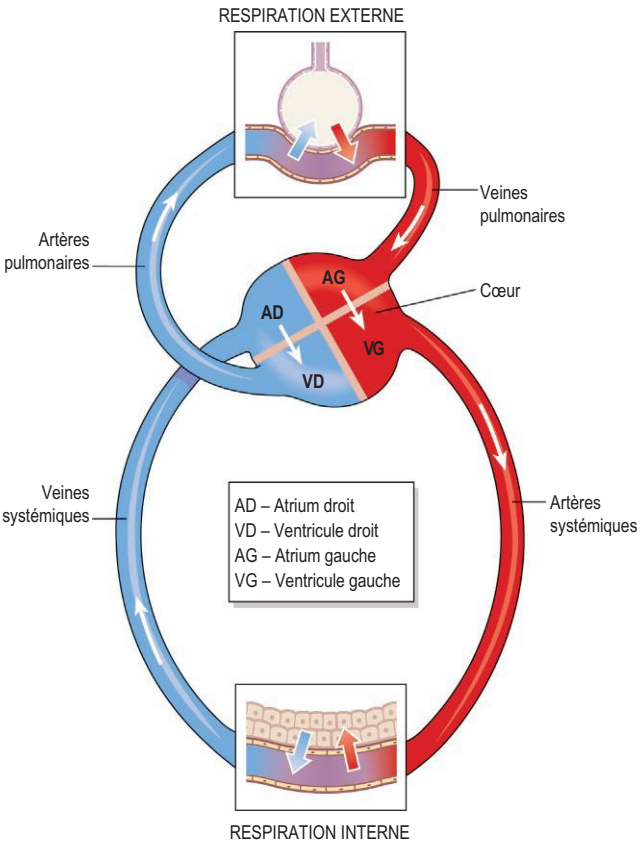


Figure 7.17

Respiration externe et interne.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Tableau 7.2. Pression partielle des gaz

Gaz	Air alvéolaire		Sang désoxygéné		Sang oxygéné	
	kPa	mm Hg	kPa	mm Hg	kPa	mm Hg
Oxygène	13,3	100	5,3	40	12,7	95
Dioxyde de carbone	5,3	40	5,8	44	5,3	40
Azote et autres gaz inertes	76,4	573	76,4	573	76,4	573
Vapeur d'eau	6,3	47				
Total	101,3	760				

1 mm Hg = 0,13 k pa.

Pendant qu'O_2 diffuse des alvéoles vers le sang, CO_2 diffuse à l'opposé du sang où la pCO_2 est de 44 mm Hg (5,8 kPa) jusque dans les alvéoles où elle est de 40 mm Hg (5,3 kPa). Cette diffusion s'effectue jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint, c'est-à-dire une pCO_2 du sang à 40 mm Hg (5,3 kPa). Puis le CO_2 qui a diffusé est éliminé dans l'air pendant l'expiration.

Ainsi, la pO_2 et la pCO_2 du sang oxygéné qui quitte les poumons sont à peu près égales à celles de l'air alvéolaire.

Temps de contact permettant les échanges

Le temps de contact du sang avec la surface d'échange (temps de passage du sang dans les capillaires pulmonaires) est de 0,75 seconde. Les processus d'échange doivent donc être rapides, avec un passage à travers la membrane alvéolocapillaire qui dépend directement de la diffusibilité du gaz et inversement de sa solubilité dans l'eau. Les transferts d'O_2 et de CO_2 prennent finalement le même temps, car le CO_2 est 25 fois plus diffusible qu'O_2, mais il est aussi 25 fois plus soluble dans l'eau. Il faut seulement 0,2 à 0,3 seconde pour que l'équilibre d'O_2 soit atteint, ce qui correspond au tiers du trajet capillaire. En d'autres termes, il existe donc une grande réserve diffusionnelle. Ceci est mis à profit au cours d'un exercice physique important.

Facteurs de modification des échanges

Différence de pression partielle

On a vu que O_2 diffuse des alvéoles dans le sang d'une façon proportionnelle à ΔpO_2. En altitude, la diminution de la pO_2 de l'air atmosphérique entraîne une diminution de la pO_2 alvéolaire et donc une diminution de la quantité d'O_2 qui diffuse dans le sang. Au niveau de la mer, la pO_2 de l'air atmosphérique est de 160 mm Hg (21,4 kPa) ; à 3 000 m, elle n'est que de 110 mm Hg (14,7 kPa) et à 6 000 m, de 73 mm Hg (9,8 kPa). Ce phénomène est responsable du mal d'altitude ou mal des montagnes. La faible teneur en O_2 dans le sang se traduit par un essoufflement, de la fatigue, de l'insomnie, des nausées, des migraines et des étourdissements. On observe un même tableau avec diminution de la diffusion de pO_2 dans les situations avec hypoventilation (par exemple, l'asthme).

Surface d'échange disponible

On observe une diminution des échanges gazeux pulmonaires dans toutes les affections pulmonaires au cours desquelles existe une diminution de la surface fonctionnelle disponible, par exemple l'emphysème au cours duquel on observe une désintégration des parois des alvéoles, ce qui diminue la surface d'échange.

Distance de diffusion

Toute augmentation de l'épaisseur de la membrane alvéolocapillaire diminue le taux de diffusion. C'est ce qui est observé dans les états de fibrose pulmonaire, l'épaississement de la membrane étant lié à l'accumulation de collagène. De même, l'accumulation de liquide (par exemple, dans l'œdème des poumons) diminue le taux des échanges gazeux en augmentant la distance.

Fréquence et amplitude des mouvements respiratoires

Lorsque la fréquence respiratoire est trop rapide, alors l'amplitude des mouvements est faible et le volume d'air qui atteint les alvéoles est très faible, ce qui peut aboutir à une diminution de l'oxygénation du sang.

La respiration interne, tissulaire

Le sang oxygéné dans les poumons est distribué aux tissus *via* le système artériel et les capillaires périphériques.

La respiration interne est l'échange d'O_2 et de CO_2 entre les capillaires sanguins et les cellules, ce qui entraîne la

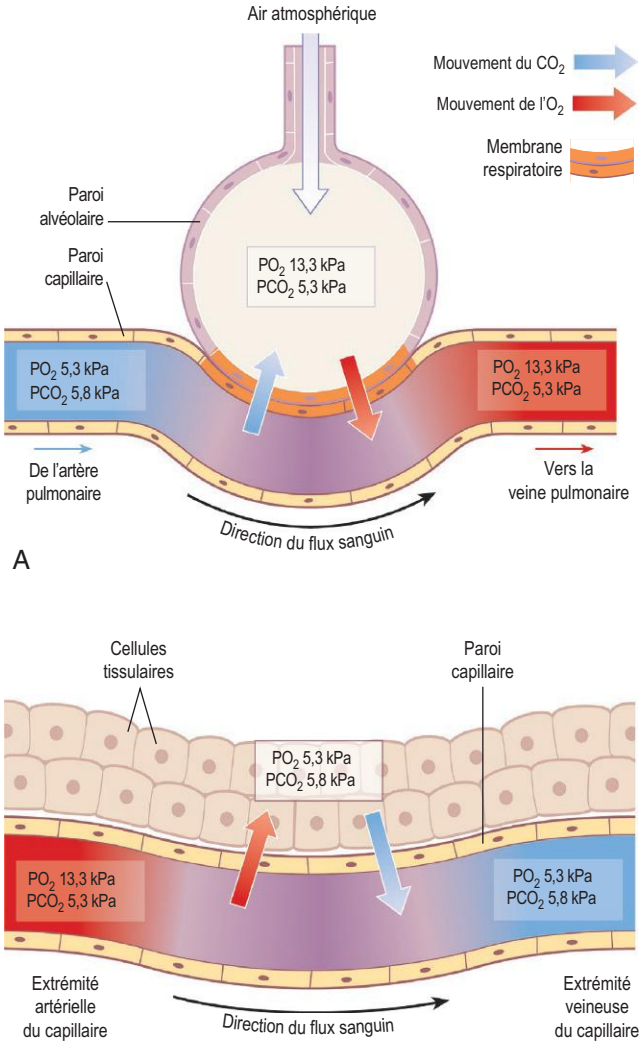


Figure 7.18

Synthèse des respirations externe (A) et interne (B).
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

désoxygénation du sang et l'augmentation de sa teneur en CO_2 (figure 7.18B).

La pO_2 du sang oxygéné contenu dans les capillaires tissulaires est de 95 mm Hg (12,7 kPa), alors que la pO_2 des tissus au repos est de 40 mm Hg (5,3 kPa). Il y a donc diffusion d'O_2 dans le liquide interstitiel, puis dans les cellules jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint. La pO_2 du sang est alors de 40 mm Hg (5,3 kPa), ce qui correspond au sang désoxygéné en période de repos. L'O_2 qui diffuse dans les tissus est l'O_2 dissous dans le plasma. Il provient de HbO_2 qui cède son O_2 au fur et à mesure que ce dernier diffuse dans les tissus.

Pendant que l'O_2 diffuse dans un sens, le CO_2 diffuse dans l'autre sens. En effet, la pCO_2 moyenne des cellules est de 44 mm Hg (5,8 kPa), alors que la pCO_2 du sang oxygéné est de 40 mm Hg (5,2 kPa). Donc CO_2 diffuse des tissus vers le sang jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint (46 mm Hg ou 6,0 kPa). La pCO_2 du sang désoxygéné dans les capillaires tissulaires correspond à la pCO_2 des tissus. Ce sang désoxygéné retourne au cœur, puis dans les capillaires pulmonaires où le CO_2 pourra être éliminé dans l'air et le sang sera réoxygéné.

Transport des gaz O_2 et CO_2 dans le sang

Transport de l'oxygène

Les formes de transport

L'O_2 est transporté dans le sang sous deux formes, d'une part une forme dissoute dans le plasma, et d'autre part une forme liée à l'hémoglobine.

La quantité d'O_2 dissoute dans le plasma est très faible, car O_2 est très peu soluble dans l'eau. Elle est directement proportionnelle à la pO_2 du sang, à raison de 0,03 ml/l de sang et par mm Hg de pO_2. Donc, pour une pO_2 du sang artériel à 100 mm Hg, on a 3 ml d'O_2 dissous par litre de sang. Cette forme est la forme la plus importante, car c'est elle qui diffuse des capillaires dans les tissus pour y apporter l'O_2 immédiatement utilisable. Mais elle est très loin de couvrir les besoins des tissus qui sont de 250 ml d'O_2 par minute. Il est donc nécessaire d'avoir une réserve d'O_2 facilement mobilisable pour couvrir les besoins tissulaires en O_2. C'est ce qui se passe avec HbO_2.

La forme liée à l'hémoglobine est contenue dans les globules rouges, où l'hémoglobine lie O_2 de façon réversible : $Hb + O_2 \leftrightarrows HbO_2$.

Au niveau des poumons, étant donné que l'on a une concentration élevée en O_2, l'hémoglobine lie de l'O_2, c'est l'oxygénation du sang, alors qu'au niveau des tissus, où les concentrations en O_2 sont faibles, l'hémoglobine libère de l'O_2, c'est la désoxygénation du sang.

La quantité d'O_2 liée à l'hémoglobine dépend de deux facteurs, la pO_2 du plasma et le nombre de sites de liaison disponibles sur la molécule d'hémoglobine :

- la pO_2 du plasma artériel dépend, comme nous l'avons vu, de la composition de l'air, du débit de ventilation des alvéoles et de l'efficacité des échanges à travers la membrane alvéolocapillaire ;
- le nombre de sites dépend d'abord du nombre de molécules d'hémoglobine. Or chaque molécule d'hémoglobine est capable de lier une à quatre molécules d'O_2. En effet, chaque molécule d'hémoglobine est composée de quatre sous-unités composées chacune d'une globine liée à un

groupe hème, qui a lui-même, en son centre, un atome de fer ferreux qui lie de façon réversible une molécule d'O_2 figure e7.1.

La molécule d'hémoglobine a donc la possibilité de lier quatre molécules d'O_2 par une liaison faible. Cette liaison d'O_2 à l'hémoglobine obéit à la loi d'action de masse, ce qui veut dire que si la concentration d'O_2 est élevée, on a davantage de HbO_2 et inversement quand la pO_2 est basse. Donc la quantité d'HbO_2 est directement liée à la pO_2. Dans les capillaires pulmonaires, O_2 diffuse des alvéoles dans le plasma, puis dans le globule rouge où il se lie instantanément à l'hémoglobine. Donc O_2 diminue dans le plasma, ce qui fait que la diffusion d'O_2 à partir des alvéoles peut continuer. Tous ces transferts sont si rapides (0,01 s) que le sang qui quitte les alvéoles a pris autant d'O_2 que la pO_2 et le nombre de globules rouges le lui permettent. En d'autres termes, *il est saturé en O_2*.

Au niveau des tissus, le processus est inverse et c'est la pO_2 des tissus qui détermine la quantité d'O_2 libérée par l'hémoglobine.

La saturation de l'hémoglobine en O_2

On peut exprimer la liaison d'O_2 à l'hémoglobine en pourcentage de saturation, qui correspond au pourcentage de sites disponibles de liaison qui ont lié O_2.

In vitro, au laboratoire, on peut étudier la relation qui existe entre la pO_2 (en abscisse) et la capacité de liaison d'O_2 avec l'hémoglobine (exprimée par le pourcentage de saturation en O_2 de l'hémoglobine). On obtient la *courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine*, ou courbe de Barcroft. Elle a une allure sigmoïde, qui peut se caractériser par sa p50 (pO_2 nécessaire pour saturer 50 % de l'hémoglobine) qui est de 27 mm Hg ou 3,5 kPa (figure 7.19).

La forme de la courbe de dissociation reflète les propriétés des molécules d'hémoglobine et leur affinité pour O_2. On trouve que pour une pO_2 artérielle normale de 100 mm Hg (13,3 kPa), 98 % de l'hémoglobine est sous forme de HbO_2. En d'autres termes, cela revient à dire que dans le sang qui passe dans les poumons, l'hémoglobine capture pratiquement la quantité maximum d'O_2 qu'elle peut transporter.

Autour du point artériel, on observe que cette courbe est plate. Donc pour des pO_2 plus élevées, au-delà de 100 mm Hg (13,3 kPa), de grandes variations de pO_2 n'entraînent que de très minimes variations dans les pourcen-

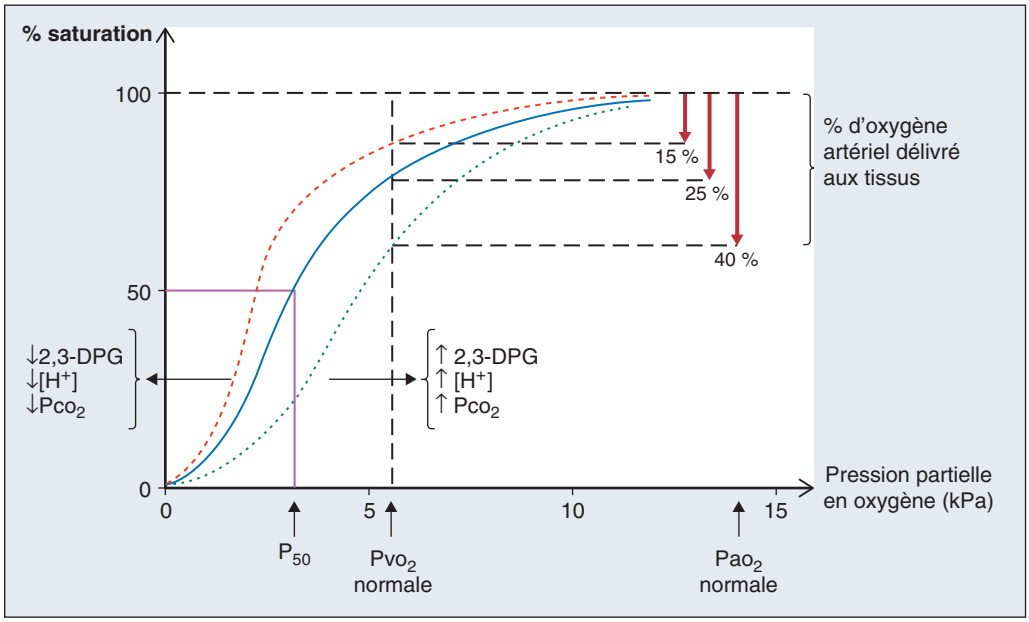


Figure 7.19

La courbe de saturation de l'hémoglobine en O_2.
Les valeurs normales de PO_2 artérielle et veineuse sont indiquées. L'effet d'un déplacement de la courbe vers la droite ou vers la gauche sur la quantité d'oxygène délivrée aux tissus est également mentionné. Un déplacement vers la droite détermine une augmentation de la délivrance, vers la gauche une diminution. La P_{50} correspond à la valeur de PO_2 pour laquelle l'hémoglobine est saturée à 50 % par l'oxygène.
2,3-DPG, 2,3-disphosphoglycérate.
(In : Marshall W.J., Bangert S.K. Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2005.)

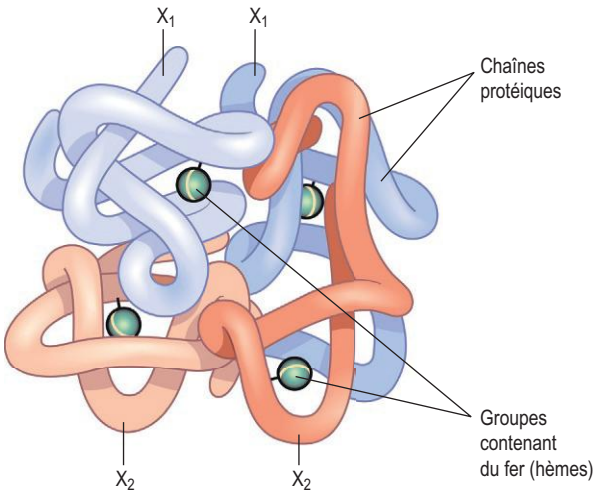


Figure e7.1

La molécule d'hémoglobine.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

tages de saturation. D'autre part, des pO_2 un peu en dessous de 100 mm Hg (13,3 kPa) n'induisent pas de grande modification de la saturation. Tant que la pO_2 reste au-dessus de 60 mm Hg (8,0 kPa), l'hémoglobine reste saturée à plus de 90 %. En revanche, dès que la pO_2 chute en dessous de 60 mm Hg (8,0 kPa), la courbe devient beaucoup plus pentue. Ceci veut dire qu'une petite diminution de pO_2 va causer une libération relativement large d'O_2. Quand on est à une pO_2 de 40 mm Hg (5,4 kPa), qui est la pression partielle des cellules au repos, l'hémoglobine est encore saturée à 75 % et n'a libéré que 25 % de l'O_2 qu'elle est capable de transporter. Les 75 % restants servent de réservoir que les cellules vont pouvoir utiliser en cas de besoin, si leur métabolisme augmente. Ainsi, quand des tissus métaboliquement très actifs, pendant un exercice musculaire, ont une pO_2 à 20 mm Hg (2,7 kPa), la saturation de l'hémoglobine tombe à 35 %, ce qui revient à dire que le passage de la pO_2 de 40 à 20 mm Hg (5,4 à 2,7 kPa) a permis de libérer 40 % d'O_2 additionnel à partir de l'hémoglobine.

Les facteurs modifiant l'affinité de l'hémoglobine pour O_2

Un certain nombre de facteurs qui changent la conformation de l'hémoglobine peuvent affecter sa capacité de lier l'oxygène. Chez l'homme, ce sont les changements du pH, de la pCO_2, de la température et de la concentration érythrocytaire en 2,3-diphosphoglycérate (figure 7.19). Ils modifient la capacité de liaison de l'O_2 sur l'hémoglobine, ce qui se traduit sur l'allure des courbes de dissociation.

Une augmentation de température, une augmentation de pCO_2 et une diminution de pH diminuent l'affinité de l'hémoglobine pour O_2 et déplacent la courbe vers la droite ; les modifications opposées de ces facteurs augmentent l'affinité de l'hémoglobine pour O_2 et déplacent la courbe à gauche.

Pour l'acidité, les ions H^+ augmentent les ponts salins qui relient les différentes unités de globine entre elles et l'affinité de l'hémoglobine pour O_2 diminue. Les modifications portent surtout sur la partie pentue de la courbe. Cela revient à dire que la liaison d'O_2 dans les poumons n'est pas très affectée, mais que la quantité d'O_2 délivrée aux tissus est fortement modifiée. Donc, pour une même pO_2, l'hémoglobine libère davantage d'O_2 en état d'acidose. C'est l'*effet Bohr*, qui joue un rôle important au niveau tissulaire en facilitant la libération d'O_2 utilisable par les tissus lorsque le pH est localement plus bas (acide lactique et exercice en anaérobiose).

Pour la pCO_2, le CO_2 peut se fixer directement sur l'hémoglobine en s'associant à des groupes aminés terminaux non chargés de la globine, ce qui diminue l'affinité de l'hémoglobine pour l'O_2, qui libère donc davantage d'O_2 pour une même pO_2. Au niveau des tissus, la dissociation de HbO_2 pour libérer O_2 est facilitée par l'augmentation de la pCO_2.

Pour la température, lorsqu'elle est augmentée, l'affinité de l'hémoglobine pour l'O_2 diminue, il y a donc libération d'une plus grande quantité d'O_2 pour une même pO_2. Or les tissus en activité libèrent de la chaleur, ce qui contribue à libérer plus d'O_2 à partir de l'HbO_2.

En conclusion, on peut retenir qu'au niveau des tissus, la diminution du pH, l'augmentation de la pCO_2 et l'augmentation de la température favorisent la libération d'O_2 dont les tissus ont besoin.

La concentration des globules rouges en 2,3-diphosphoglycérate, qui est un composé intermédiaire formé pendant la glycolyse cellulaire, est un facteur qui affecte la liaison de l'O_2 sur l'hémoglobine. L'hypoxie chronique entraîne une augmentation de la production de 2,3-diphosphoglycérate dans les hématies, ce qui diminue l'affinité de l'hémoglobine pour O_2. De même, les concentrations de 2,3-diphosphoglycérate sont augmentées en haute altitude et diminue l'affinité de l'hémoglobine pour O_2.

Des modifications structurales de l'hémoglobine peuvent également changer la liaison d'O_2 sur l'hémoglobine. Ainsi, la *myoglobine contenue dans les muscles*, a une affinité beaucoup plus grande pour l'O_2 que l'hémoglobine, ce qui facilite la diffusion de O_2 du sang vers les tissus (figure 7.20). Il existe ainsi une réserve musculaire d'O_2 utilisable lorsque la libération d'O_2 par l'hémoglobine devient insuffisante pour couvrir les besoins tissulaires.

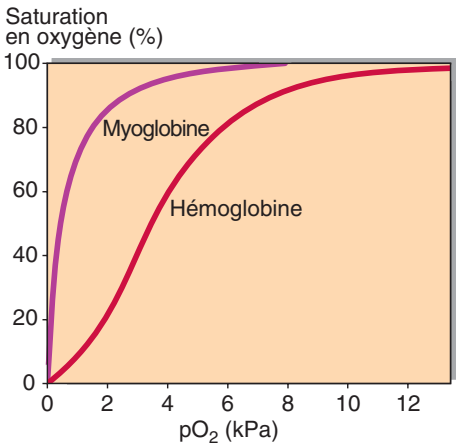


Figure 7.20

Comparaison des courbes de saturation de l'hémoglobine et de la myoglobine.

(In : Gaw A. et al. Biochimie clinique. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier ; 2004.)

L'*hémoglobine fœtale* a également une affinité plus grande pour O_2 car ses chaînes de globine ont moins d'affinité pour le 2,3-diphosphoglycérate. Ainsi, pour une pO_2 faible, elle est capable d'assurer un transport supplémentaire d'O_2 d'environ 30 % ; ceci est important car la saturation en O_2 du sang maternel dans le placenta est faible et cette disposition permet d'assurer le passage d'O_2 chez le fœtus. Certaines hémoglobines pathologiques ont une affinité différente pour O_2 de celle de l'hémoglobine normale de l'adulte : ainsi, dans la *drépanocytose*, l'HbS a une affinité très élevée pour O_2 (en relation avec une faible affinité pour le 2,3-diphosphoglycérate), ce qui cause facilement une hypoxie tissulaire.

Les valeurs des formes d'O_2 dans le sang

Dans le sang artériel, on a 200 ml d'O_2/l et la pO_2 est de 95 mm Hg (12,7 kPa). Cela représente 3 ml d'O_2 dissous et 197 ml d'O_2 transportés sous forme liée à l'hémoglobine (1 g d'hémoglobine fixe 1,34 ml d'O_2).

Dans le sang veineux, on a seulement 150 ml d'O_2/l.

La différence artérioveineuse est donc de 50 ml d'O_2/l de sang, soit 250 ml pour les 5 litres de sang. Elle correspond à la quantité d'O_2 délivrée aux tissus pour couvrir leurs besoins respiratoires.

Les hypoxies

Par définition, une hypoxie correspond à un apport insuffisant d'O_2 au niveau des tissus. On peut classer les hypoxies en fonction des causes.

Hypoxies hypoxémiques

Elles sont liées à une pO_2 insuffisamment élevée dans le sang artériel. Il peut y avoir une cyanose des extrémités. Le rythme respiratoire est accéléré. La correction se fait par une augmentation du volume respiratoire et du nombre de globules rouges (jusqu'à 7 millions).

Causes :

- altitude avec une pO_2 basse (à 3 000 m, pO_2 = 60 mm Hg ou 8,0 kPa) ;
- hypoventilation dans les pneumothorax ;
- hypoventilation dans l'obstruction des voies respiratoires ;
- diffusion ralentie des gaz à travers la membrane alvéolocapillaire : lors d'une pneumonie, c'est-à-dire d'une infection aiguë pulmonaire, les alvéoles se remplissent de liquide et de GB morts, diminuant la surface disponible pour la diffusion d'O_2 et donc la pO_2 diminue ; il en est de même dans l'OAP ;
- communications cardiaques droite/gauche.

Hypoxies des anémies et des intoxications par les poisons de l'hémoglobine

Elles sont liées à une insuffisance d'hémoglobine fonctionnelle.

Causes :

- hémorragies importantes ;
- anémies, quelle que soit l'origine de l'anémie ;
- hypoxie des intoxications au monoxyde de carbone (CO), avec les nitrites, le chlorate, l'aniline qui toutes empêchent l'hémoglobine de transporter l'O_2. Le CO a une affinité pour l'hémoglobine 200 fois supérieure à celle de O_2 et la liaison est stable. Pour une concentration de 0,1 % de CO, la moitié des molécules d'hémoglobine est occupée par CO (*carboxyhémoglobine*) et ne permet plus le transport d'O_2. Les nitrites oxydent le fer de l'hème à l'état ferrique (*méthémoglobine*) qui n'est plus alors capable de fixer O_2.

Hypoxies d'origine circulatoire

Elles se définissent par l'incapacité du sang de transporter l'O_2 assez rapidement aux tissus pour répondre aux besoins.

Causes :

- insuffisance cardiaque ;
- collapsus circulatoire avec hypotension sévère.

Hypoxies histotoxiques

Cette anoxie se localise dans les tissus par blocage de certains pigments respiratoires. Le sang lui-même fournit assez d'O_2 mais les tissus ne sont pas capables de l'utiliser (cyanure, hydrogène sulfuré).

Transport du gaz carbonique

L'élimination du CO_2 est extrêmement importante pour l'organisme, car l'hypercapnie ou élévation de la pCO_2 entraîne une acidose et une dépression du système nerveux central, qui va jusqu'au coma et à la mort. C'est dire que le CO_2 est un déchet toxique, qui doit être éliminé par les poumons.

Les formes de transport du CO_2 dans le sang

Le CO_2 est produit par la respiration cellulaire. Il est beaucoup plus soluble dans l'eau que l'O_2, mais les cellules en produisent beaucoup plus que ce qui peut être dissous dans le plasma.

Il n'y a donc que 7 % du CO_2 transporté dans le sang veineux qui est sous forme dissoute. Cela correspond à la pCO_2 et au CO_2 qui peut diffuser librement au niveau des tissus et des poumons. Les 93 % restants diffusent dans les

globules rouges, où 70 % sont convertis en bicarbonates et 23 % se lient à l'hémoglobine.

Dans le sang, le CO_2 est donc transporté sous trois formes, à l'état dissous, à l'état carbaminé et sous forme de bicarbonates.

La formation des bicarbonates

Les bicarbonates sont formés dans les hématies, où la présence d'une quantité importante d'anhydrase carbonique permet une conversion rapide du CO_2 en HCO_3^- (figure 7.21). En effet, le CO_2 dissous dans le plasma (en provenance des tissus) diffuse dans les globules rouges, où il se combine avec H_2O en présence d'anhydrase carbonique pour former de l'acide carbonique H_2CO_3 instable qui se dissocie spontanément en ions H^+ et en HCO_3^-. La réaction peut s'écrire :

$$CO_2 + H_2O \leftrightarrows H_2CO_3 \leftrightarrows H^+ + HCO_3^-$$

La réaction est réversible et la vitesse de transformation dans un sens dépend des concentrations relatives des substrats et obéit à la loi d'action de masse. Donc, au niveau des tissus, quand le CO_2 arrive dans les globules rouges, l'anhydrase carbonique le convertit en H^+ et HCO_3^- jusqu'à ce qu'un équilibre soit atteint. Dans les poumons, quand le CO_2 quitte le sang, la réaction fonctionne dans l'autre sens, permettant de retransformer des bicarbonates en CO_2.

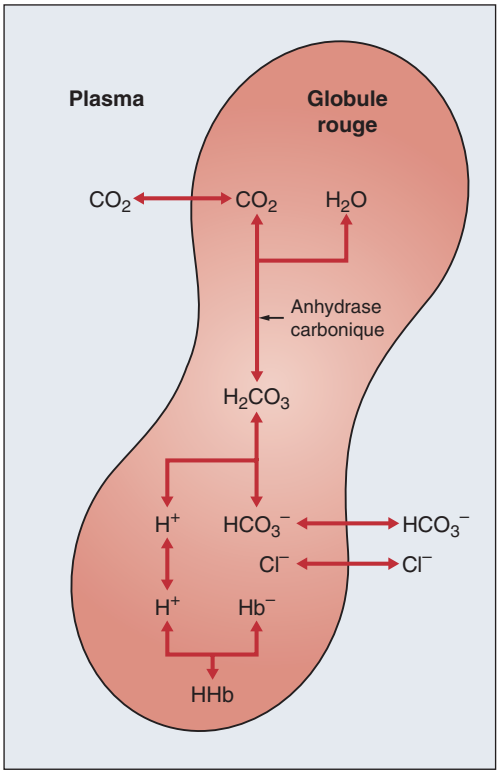


Figure 7.21

Le transport du gaz carbonique dans le sang.
(In : Marshall W.J., Bangert S.K. Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2005.)

Le devenir des deux ions produits par la réaction est différent. Les ions HCO_3^- produits à partir du CO_2 quittent les globules rouges sous l'action d'un antiport qui échange un ion HCO_3^- contre un ion Cl^-, ce qui maintient donc la neutralité électrique et n'affecte donc pas le potentiel de membrane du globule rouge. Ces bicarbonates plasmatiques constituent le plus important système tampon extracellulaire de l'organisme. On peut remarquer que pour chaque molécule de CO_2 qui entre dans un globule rouge, il s'ajoute un ion HCO_3^- ou Cl^-, osmotiquement actif. Donc le globule rouge absorbe de l'eau et augmente de volume. Ainsi, s'explique que l'hématocrite du sang veineux soit 3 % plus élevé que l'hématocrite du sang artériel.

Les ions H^+ produits dans les globules rouges, sont pris en charge par l'hémoglobine qui les neutralise par son pouvoir tampon. Cette capacité tampon de l'hémoglobine est très importante pour l'organisme, car elle permet d'éviter qu'il n'y ait de grandes variations du pH dans le corps. Quand la pCO_2 est augmentée au-dessus de la normale, l'hémoglobine ne peut plus tamponner tous les H^+ générés et l'excès d'ions H^+ s'accumule dans le plasma et est responsable de l'acidose respiratoire.

Finalement la conversion du CO_2 en HCO_3^- a deux finalités : d'une part fournir un moyen de transporter le CO_2 des cellules aux poumons, et d'autre part permettre aux HCO_3^- de tamponner les acides métaboliques générés dans l'organisme et ainsi aider à maintenir le pH constant.

La carbhémoglobine

Dans les globules rouges, une partie non négligeable (23 %) du CO_2 se lie directement avec des groupes aminés terminaux non chargés de la globine pour former des complexes carbaminés selon l'équation :

$$HbNH_2 + CO_2 \leftrightarrows HbNH{-}COOH$$

Dans cette réaction, le CO_2 se fixe directement sur l'hémoglobine et de façon linéaire en fonction de la pCO_2. Dans les capillaires tissulaires, là où la pCO_2 est élevée, la formation de $HbCO_2$ est facilitée par le fait que l'hémoglobine est désoxygénée et que sous cette forme, elle lie plus facilement le CO_2 sur les groupements aminés libres. C'est l'*effet Haldane*, qui traduit le fait que la désoxygénation du sang permet de transporter une quantité supplémentaire de CO_2 sous forme carbaminée par rapport au sang oxygéné (figure 7.22).

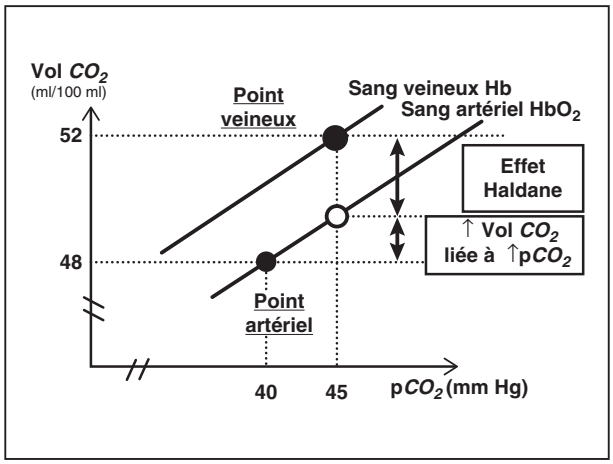


Figure 7.22

L'effet Haldane.
La quantité de CO_2 fixée augmente à la suite de la transformation de l'HbO_2 et Hb.

Les valeurs des formes de CO_2 dans le sang

Le sang artériel contient environ 490 ml de CO_2 par litre. Le sang veineux contient environ 530 ml de CO_2 par litre.

La différence artérioveineuse est donc de 40 ml de CO_2 par litre de sang, soit près de 200 ml de CO_2 au total qui sont produits par les tissus par minute. On peut donc dire que le quotient respiratoire est de 0,8, puisque les tissus produisent 200 ml de CO_2 pour une consommation de 250 ml d'O_2.

Régulation de la respiration

Le système de contrôle de la ventilation est complexe. Il est capable de modifier la ventilation en fonction des besoins métaboliques de l'organisme, en maintenant les gaz du sang artériel, c'est-à-dire la pCO_2 et la pO_2 dans des limites très étroites au cours de la plupart des circonstances physiologiques.

Ce système comprend des centres doués d'autorythmicité localisés dans le tronc cérébral qui commandent les muscles respiratoires et donc la mécanique ventilatoire.

Centres nerveux du tronc cérébral

Les centres de la ventilation spontanée, automatique sont situés dans la région bulbo-protubérantielle du tronc cérébral. Ce sont des réseaux de neurones oscillateurs qui forment différents centres nerveux.

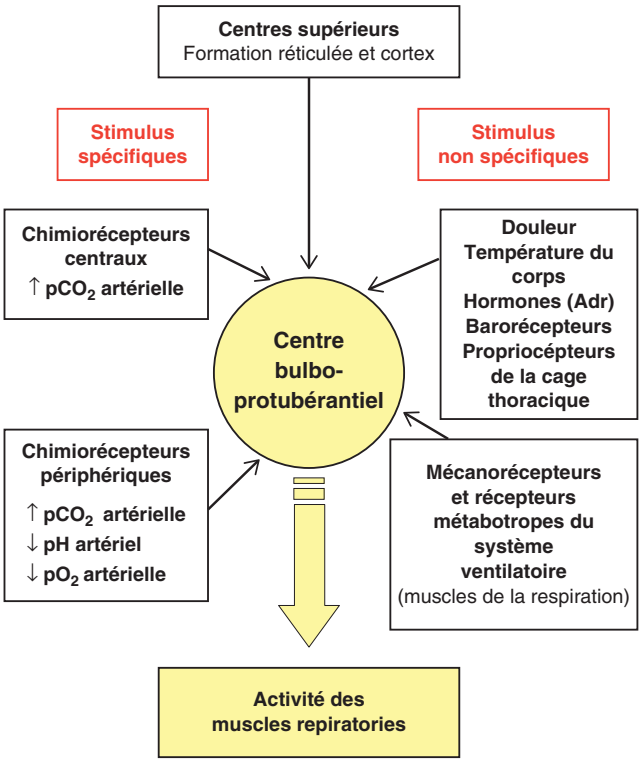


Figure 7.23

Les facteurs de contrôle de la ventilation.

Les centres respiratoires bulbaires

Les neurones qui jouent un rôle essentiel dans la respiration sont rassemblés en deux groupes distincts : le *groupe respiratoire dorsal* (GRD) qui est situé en position dorsale à la racine de la IX^{e} paire de nerfs crâniens, dans la région du noyau solitaire, et le *groupe respiratoire ventral* (GRV) qui est situé en position ventrale, s'étendant depuis la moelle spinale jusqu'à la jonction entre le bulbe et le pont.

Le GRV est le centre générateur du rythme respiratoire. Il est composé de neurones qui émettent des influx pendant l'inspiration et de neurones qui en émettent pendant l'expiration, en s'inhibant mutuellement. La fréquence d'émission des influx par les *neurones inspiratoires* augmente progressivement tout au long de l'inspiration, en rapport direct avec l'augmentation progressive du volume pulmonaire. En effet, ces neurones inspiratoires sont connectés avec le nerf phrénique et les nerfs intercostaux externes qui commandent l'augmentation du volume de la cage thoracique. Les neurones inspiratoires cessent d'émettre des influx lorsque les *neurones expiratoires* sont actifs. L'activité de l'ensemble des neurones du GRV est cyclique et génère environ 15 cycles respiratoires par minute.

Le GRD, qui a longtemps été considéré comme le centre principal, est devenu récemment le principal centre intégrateur des influx provenant des chémorécepteurs.

Le centre respiratoire pontin

Le groupe respiratoire pontin était autrefois appelé le centre pneumotaxique. Les neurones de ce centre modulent le rythme fondamental généré par le GRV, en particulier pendant des activités comme la parole, le sommeil et l'activité physique.

Tous les centres pontins et bulbaires reçoivent des influx des centres nerveux supérieurs et de différents récepteurs sensoriels périphériques.

Contrôle de l'activité des centres respiratoires

Les centres respiratoires reçoivent de très nombreuses informations qui vont moduler l'état du système ventilatoire (fréquence et amplitude respiratoires), afin de l'adapter aux besoins de l'organisme (figure 7.23). L'essentiel du contrôle de l'activité des centres respiratoires repose sur l'activité des *chémorécepteurs*.

Contrôle de la ventilation par les facteurs chimiques

Les variations des concentrations de CO_2, d'O_2 et des ions H^+ dans le sang artériel sont les plus importants facteurs chimiques susceptibles de moduler la fréquence et l'amplitude respiratoires. Ces variations sont détectées par des chémorécepteurs.

Les deux types de chémorécepteurs

Il existe deux types de chémorécepteurs qui se différencient par leur localisation dans l'organisme. Les *chémorécepteurs centraux* sont situés dans le tronc cérébral, principalement dans la région ventrale du bulbe rachidien, entre l'émergence des IX^e et X^e paires de nerfs crâniens. Ils sont localisés sur des neurones qui baignent dans le liquide extracellulaire dont la composition est très voisine de celle du LCS. Les *chémorécepteurs périphériques* sont situés au niveau de la crosse de l'aorte et au niveau de la division des artères carotides communes. Ils forment les corps ou glomus carotidiens et aortiques. Dans ces cellules, le stimulus inactive des canaux K^+ entraînant une dépolarisation de la cellule, qui ouvre des canaux Ca^{2+} potentiel-dépendants, ce qui fait entrer du Ca^{2+} dans la cellule. L'augmentation de Ca^{2+} entraîne l'exocytose des neurotransmetteurs, en particulier de la dopamine, au niveau de la synapse avec les neurones sensitifs. La dopamine engendre, en se fixant sur son récepteur, des potentiels d'action dans ces neurones sensitifs qui passent par le nerf glossopharyngien pour aller stimuler les centres respiratoires bulbaires.

Réponse à des variations de pCO_2 dans le sang artériel

Le CO_2 est sans conteste le plus puissant des facteurs chimiques qui influent sur la respiration. La pCO_2 du sang artériel est normalement de 40 mm Hg (5,3 kPa). Dès qu'elle varie, même très faiblement, des mécanismes se mettent en place pour corriger l'anomalie le plus rapidement possible.

Toute augmentation de la pCO_2 dans le sang artériel (état d'hypercapnie) entraîne une augmentation correspondante dans le LCS et le liquide dans lequel baignent les neurones qui expriment les chémorécepteurs centraux. En effet, le CO_2 est un gaz qui diffuse librement et très rapidement à travers la barrière hématoencéphalique. L'augmentation du CO_2 engendre dans ces liquides la formation d'acide carbonique, qui est instable et se dissocie instantanément en ions bicarbonate et H^+. Dans la mesure où ces liquides ne contiennent que très peu de protéines, les ions H^+ produits ne peuvent pas être tamponnés et le pH s'abaisse localement. *Ce sont ces ions H^+ qui sont les stimulus des chémorécepteurs centraux* portés par des neurones qui établissent de nombreuses synapses avec les centres de régulation de la respiration. Et ainsi, en réponse, l'amplitude et la fréquence de la respiration augmentent. Cet accroissement de la ventilation alvéolaire permet d'éliminer davantage de CO_2, ce qui fait revenir à la normale la pCO_2 artérielle et fait cesser l'hyperventilation générée par la stimulation des chémorécepteurs. Il faut bien noter que le stimulus initial responsable de l'hyperventilation est l'augmentation de la pCO_2, mais que le stimulus qui déclenche l'activation des chémorécepteurs centraux est l'augmentation de la concentration des ions H^+. Les chémorécepteurs périphériques répondent directement à l'augmentation de la pCO_2 du sang artériel. Toutefois dans la correction, ils ne participent qu'à hauteur de 30 %. Ce sont donc les chémorécepteurs centraux qui assurent l'essentiel du contrôle à hauteur de 70 %. Enfin, il faut retenir que *la réponse est immédiate*. À titre d'exemple, une augmentation de la pCO_2 de 5 mm Hg (0,67 kPa) double la ventilation alvéolaire, le pH et la pO_2 restant inchangés par ailleurs. Si le pH et la pO_2 sont inférieurs à la normale, la réponse des chémorécepteurs à l'augmentation de pCO_2 est alors plus marquée.

Toute diminution de la pCO_2 produit des effets inverses, tant au niveau des chémorécepteurs centraux que périphériques.

Lorsque la pCO_2 reste élevée pendant plusieurs jours, les chémorécepteurs centraux s'adaptent et on constate alors que la ventilation diminue. En effet, dans le sang, l'augmentation du CO_2 entraîne une augmentation des HCO_3^- et les plexus choroïdes transportent les ions HCO_3^- du sang dans le LCS. Dans le LCS, les ions HCO_3^- agissent comme tampons et captent les ions H^+, ce qui diminue la stimulation du centre respiratoire. Les patients qui ont des pathologies pulmonaires chroniques graves, comme l'emphysème, ont une hypercapnie (pCO_2 à 50 ou 55 mm Hg, soit 6,7 ou 7,4 kPa) et une hypoxie (pO_2 à 45 ou 50 mm Hg, soit 6,0 ou 6,7 kPa) chroniques. Les chémorécepteurs centraux

s'adaptent et c'est la diminution de la pO_2 qui assure la régulation de la ventilation par les récepteurs périphériques.

Réponse à des variations de pO_2 dans le sang artériel

Les chémorécepteurs périphériques sont seuls sensibles à la pO_2 du sang artériel et les *récepteurs des glomus carotidiens* sont plus impliqués dans les réponses. Si les diminutions de la pO_2 du sang artériel sont modestes, elles n'ont pas d'effet propre sur la ventilation, mais elles augmentent la sensibilité de ces chémorécepteurs périphériques à toute élévation de la pCO_2. La pO_2 du sang artériel doit descendre en dessous de 60 mm Hg pour influencer directement la réponse ventilatoire, qui permet de doubler la ventilation alvéolaire. Toutefois, une telle hypoxémie ralentit l'activité des neurones des centres respiratoires. Mais la stimulation des chémorécepteurs périphériques permet de maintenir une ventilation alvéolaire élevée, même si les centres du tronc cérébral sont inhibés par l'hypoxie.

Réponse à des variations de pH dans le sang artériel

Les variations de concentrations des ions H^+ dans le sang artériel peuvent moduler la fréquence et l'amplitude respiratoire, même si la pCO_2 et la pO_2 sont normales.

Contrairement au CO_2, les ions H^+ et les ions HCO_3^- diffusent très mal du sang vers l'encéphale et n'ont pas d'effet direct sur les chémorécepteurs centraux. Le franchissement de la barrière hématoencéphalique nécessite l'intervention de transporteurs pour ces ions, ce qui entraîne un certain délai dans la réponse des chémorécepteurs centraux qui ne peuvent répondre qu'aux situations d'acidoses ou d'alcaloses chroniques.

L'accroissement de la ventilation alvéolaire qui survient en réponse à toute diminution aiguë du pH artériel ne fait intervenir que les chémorécepteurs périphériques. La baisse du pH peut provenir de la rétention de CO_2 dans le sang et les deux facteurs se potentialisent au niveau des chémorécepteurs périphériques. Mais la baisse du pH peut aussi résulter de la production excessive d'acides par le métabolisme cellulaire. C'est le cas de l'*acidose lactique* produite au cours des exercices musculaires intenses ou de l'*acidocétose diabétique* produite par l'accumulation des acides cétoniques au cours d'un diabète insulinoprive décompensé.

Modifications de la ventilation induites par d'autres facteurs

Réponses déclenchées par une stimulation des récepteurs des voies respiratoires et des poumons par des agents irritants

La stimulation des différents types de récepteurs situés tout au long des voies aériennes modifie le diamètre bronchique à travers des réflexes protecteurs et peut éventuellement modifier la ventilation :

- *les réflexes laryngotrachéaux et la toux* : ils résultent de la stimulation des terminaisons nerveuses du larynx, de la trachée et des grosses bronches par des particules inhalées, des gaz irritants, des sécrétions bronchiques excessives ou des corps étrangers. Ils entraînent le déclenchement de la toux et une constriction laryngée et bronchique ;
- *les réflexes des récepteurs à l'irritation* : la stimulation de ces récepteurs, qui sont situés dans les bronchioles, entraîne une hyperpnée, une bronchoconstriction, une contraction du larynx sans aucune toux ;
- *les récepteurs alvéolaires juxtacapillaires* : la stimulation de ces récepteurs par tout œdème pulmonaire entraîne une ventilation plus rapide et superficielle ;
- *les récepteurs pulmonaires des muscles lisses de Reissessen* : ces mécanorécepteurs sensibles à l'étirement sont à la base du *réflexe d'Héring-Breuer* qui permet d'arrêter l'activité des centres inspiratoires en fin d'inspiration pour éviter toute dilatation excessive des alvéoles ; il faut plutôt le considérer comme un mécanisme de défense contre une dilatation excessive des alvéoles pulmonaires.

Influence des centres nerveux supérieurs

La fréquence et l'amplitude respiratoires peuvent être influencées par différentes afférences qui passent par l'hypothalamus et le cortex cérébral. Ainsi, des émotions fortes, une douleur vive, une élévation de la température du corps peuvent facilement augmenter la fréquence respiratoire, alors qu'un refroidissement brutal du corps peut couper le souffle, voire causer un épisode d'apnée.

Volontairement, il est possible de retenir sa respiration ou de prendre une inspiration très profonde. On admet que dans ces circonstances particulières, les centres corticaux communiquent directement avec les motoneurones des muscles respiratoires, sans passer par les centres bulbaires. La capacité de retenir volontairement sa respiration est toutefois limitée par l'augmentation de la pCO_2 qui en résulte et finit par rétablir les mouvements respiratoires.

Influence de la stimulation des propriocepteurs de la cage thoracique

Les *propriocepteurs situés dans la cage thoracique* informent les centres bulbaires des mouvements du système respiratoire. Ils ne modifient pas le niveau de ventilation, mais ils permettent de définir la combinaison optimale entre le volume courant et la fréquence ventilatoire pour une ventilation totale donnée.

Les propriocepteurs des muscles, des tendons et des articulations sont impliqués dans l'augmentation de la ventilation observée en début de tout exercice musculaire.

Effets respiratoires d'une stimulation des barorécepteurs

Les *barorécepteurs artériels* sont également impliqués dans les modifications de fréquence respiratoire observées lors des modifications de pression artérielle. Ainsi, une augmentation de pression artérielle peut entraîner une hypoventilation réflexe et une diminution de pression artérielle une hyperventilation.



À retenir

- La plèvre joue un rôle essentiel pour rendre solidaires les mouvements de la paroi thoracoabdominale générés par les muscles ventilatoires et ceux des poumons.
- Les échanges des gaz respiratoires O_2 et CO_2 se font dans les alvéoles qui sont entourés par un très riche réseau de capillaires, au niveau de la barrière alvéolocapillaire qui est très mince, de l'ordre de 0,5 µm.
- Le surfactant est indispensable pour diminuer la tension superficielle dans les alvéoles pulmonaires.
- La circulation nourricière des poumons explique le shunt physiologique (pO_2 du sang artériel de la circulation générale moindre que celle du sang équilibré avec l'air alvéolaire).
- L'escalateur mucociliaire joue un rôle très important dans le filtrage du matériel étranger afin qu'il n'atteigne pas les alvéoles pulmonaires.
- L'inspiration est active alors que l'expiration normale est passive (rappel élastique).
- La résistance des voies aériennes est majoritairement (90 %) attribuée à la trachée et aux bronches. L'augmentation de la résistance de ces voies aériennes peut être due à une quantité de mucus excessive dans les bronches ou à une bronchoconstriction des bronchioles.
- Les mesures des fonctions pulmonaires sont importantes en clinique pour poser le diagnostic et assurer le suivi des maladies pulmonaires.
- La respiration externe, pulmonaire, permet de transformer le sang désoxygéné, pauvre en O_2, qui provient du ventricule droit par l'artère pulmonaire, en sang oxygéné, saturé en O_2 qui va retourner au cœur par les veines pulmonaires. Il existe une réserve diffusionnelle importante, qui est utilisée au cours des exercices physiques intenses.
- La respiration tissulaire, interne, correspond à l'échange d'O_2 et de CO_2 entre les capillaires sanguins et les cellules, ce qui entraîne la désoxygénation du sang et l'augmentation de sa teneur en CO_2.
- L'O_2 est transporté dans le sang sous deux formes, d'une part une forme dissoute dans le plasma ou pO_2, et d'autre part une forme de réserve où l'O_2 est liée à l'hémoglobine ou HbO_2.
- Le pourcentage de saturation de l'hémoglobine en O_2 est défini par la courbe de Barcroft, qui montre qu'au repos, seulement 25 % de l'O_2 transporté par l'hémoglobine est utilisé et que la réserve d'O_2 peut facilement être mobilisée au cours des exercices musculaires.
- L'affinité de l'hémoglobine pour O_2 est diminuée lorsque le pH du sang diminue (effet Bohr), la pCO_2 augmente, la température augmente ou la concentration érythrocytaire en 2,3-diphosphoglycérate.
- Le CO_2 est transporté dans le sang sous trois formes, à l'état dissous (7 % sous forme de pCO_2), à l'état carbaminé (23 % liés à l'hémoglobine dans les globules rouges) et sous forme de bicarbonates dans le plasma (70 %).
- L'effet Haldane traduit le fait que la désoxygénation du sang permet de transporter une quantité supplémentaire de CO_2 sous forme carbaminée par rapport au sang oxygéné.
- La régulation de la respiration repose majoritairement sur l'activité des chémorécepteurs périphériques et centraux (localisés respectivement dans la région ventrale du bulbe rachidien et dans les glomus carotidiens et aortiques) qui agissent sur les centres nerveux respiratoires situés dans le tronc cérébral pour maintenir à des valeurs constantes le pH, la pCO_2 et la pO_2 du sang artériel. L'augmentation de la pCO_2 du sang artériel (hypercapnie) est le stimulus le plus puissant pour ces deux types de récepteurs, alors qu'une diminution de la pO_2 ne stimule que les récepteurs périphériques.
- La ventilation peut être modifiée à la suite de la stimulation de différents types de récepteurs situés tout au long des voies respiratoires par des agents irritants, des sécrétions excessives ou des corps étrangers à travers des réflexes protecteurs.

ENTRAÎNEMENT 7 **QCM**

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A La pression de la cavité pleurale est inférieure à la pression atmosphérique d'une valeur fixe pendant la respiration.

B L'ensemble des voies aériennes inférieures a un épithélium cilié de type respiratoire.

C Le surfactant permet d'égaliser les pressions qui règnent dans les alvéoles de tailles différentes.

D Le volume de sang contenu dans les capillaires pulmonaires est d'environ 500 ml.

E Au repos, le sang n'est pas distribué dans les zones de l'apex des deux poumons.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Le rôle des voies aériennes supérieures et des bronches est de filtrer tout matériel étranger grâce à un escalateur mucociliaire.

B L'expiration normale est un processus passif qui repose sur les forces de rappel élastiques des poumons.

C Le volume expiratoire maximum seconde ou VEMS est identique au débit expiratoire de pointe.

D Au repos, il existe une grande réserve diffusionnelle dans les poumons, puisque l'équilibre des pressions entre l'air alvéolaire et le sang est déjà atteint après le tiers du parcours dans les capillaires pulmonaires.

E Les échanges gazeux pulmonaires ne sont pas modifiés en altitude.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A La courbe de saturation de l'hémoglobine en O_2 a l'allure d'une hyperbole, qu'on caractérise par sa p50 qui est de 27 mm Hg ou 3,6 kPa.

B L'utilisation de l'O_2 transportée par l'hémoglobine dans les hématies pour couvrir les besoins des cellules de l'organisme au repos n'est que de 25 %.

C Une diminution du pH du sang artériel facilite la dissociation de l'O_2 à partir d'HbO_2.

D Le volume total d'O_2 transporté dans le sang artériel est de 200 ml/l de sang et par minute, lorsque la pO_2 est normale.

E Le fer ferrique fixe mieux l'O_2 que le fer ferreux.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A La génération des bicarbonates dans les globules rouges s'accompagne d'une production d'ions H^+ qui fait varier le pH du sang veineux.

B L'anhydrase carbonique contenue dans les globules rouges facilite la transformation de H_2CO_3 en H^+ et HCO_3^-.

C La carbhémoglobine correspond à de l'hémoglobine qui transporte du CO_2 au niveau de la poche de l'hème.

D L'effet Haldane correspond au fait que l'hémoglobine désoxygénée fixe davantage de CO_2 que l'hémoglobine oxygénée.

E La différence artérioveineuse est de 40 ml de CO_2 par litre de sang et de 60 ml d'O_2 par litre de sang pour un litre de sang.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Les chémorécepteurs centraux impliqués dans le contrôle de la respiration sont situés dans les noyaux gris centraux.

B La réponse ventilatoire à une augmentation de la pCO_2 du sang artériel est principalement due à la stimulation des chémorécepteurs centraux.

C Les chémorécepteurs centraux, qui sont sensibles à la concentration des ions H^+, répondent donc immédiatement dans les situations d'acidose ou d'alcalose.

D Les chémorécepteurs périphériques sont stimulés par les augmentations de la pCO_2 ou du pH et les diminutions de la pO_2.

E La stimulation des récepteurs alvéolaires juxtacapillaires dans un œdème pulmonaire entraîne une modification de la ventilation qui devient alors plus rapide et plus profonde.

Chapitre 8

Physiologie du système digestif

PLAN DU CHAPITRE

Cavité orale 227

Pharynx, œsophage 228

Anatomie du pharynx et de l'œsophage 228

Pathologie 228

Physiologie de la déglutition 229

Estomac 229

Anatomie de l'estomac 229

Morphologie de l'estomac 229
Histologie de l'estomac 230
Vascularisation de l'estomac 231
Innervation de l'estomac 231

Le suc gastrique 231

Caractéristiques du suc gastrique 231
Composition du suc gastrique 231

Contrôle de la sécrétion acide 233

Les stimulants de la sécrétion gastrique 233
Les inhibiteurs de la sécrétion gastrique 234
Le rôle des trois phases de la digestion dans la sécrétion gastrique 234
Pathologie 235

Motricité gastrique 235

Les ondes et la vidange gastrique 235
Pathologie 236
Le contrôle de la motricité gastrique 236

Pancréas exocrine 236

Anatomie du pancréas 236

Morphologie du pancréas 236
Vascularisation de la glande 239
Innervation de la glande 239

Le suc pancréatique 239

Aspect et caractéristiques du suc pancréatique 239
Composition du suc pancréatique 239

Contrôle de la sécrétion pancréatique 240

Les facteurs stimulant la sécrétion pancréatique 240
Les facteurs inhibiteurs de la sécrétion pancréatique 241
Les mécanismes du contrôle de la sécrétion au moment des repas 241
Pathologie 241

Foie, sécrétion biliaire 242

Anatomie du foie 242

Aspect macroscopique du foie 242
Vascularisation du foie 242
Innervation du foie 243
Les voies biliaires et la vésicule biliaire 243

Histologie du foie 243

Organisation en unités fonctionnelles 243
Les cellules du foie 243

La sécrétion biliaire 245

Composition de la bile 245
Formation de la bile 245
Excrétion biliaire 245

Le rôle de la bile 246

Pathologie 246

Intestin grêle 246

Anatomie de l'intestin 246

Morphologie de l'intestin 246
Histologie de l'intestin 247

Pathologie 248
Pathologie 249

Vascularisation de l'intestin 249
Innervation de l'intestin 249

Le suc intestinal 249

Motricité de l'intestin grêle 249

Absorption intestinale 250

Absorption des sucres 250
Absorption des protéines 251
Absorption des lipides 253
Absorption de l'eau et des électrolytes 253
Pathologie 253

Gros intestin 254

Anatomie du gros intestin 254

Morphologie du gros intestin 254
Histologie du gros intestin 255
Vascularisation du gros intestin 255
Innervation des sphincters du rectum 255

Physiologie du côlon 255

Motricité colique et motricité recto-anale 255

Objectifs

L'objectif de ce chapitre est d'étudier successivement la cavité orale avec la formation du bol alimentaire, l'œsophage avec la déglutition, l'estomac avec la composition du suc gastrique, son rôle et le contrôle de sa sécrétion au cours de la digestion, le pancréas exocrine avec la composition du suc pancréatique, son rôle et le contrôle de sa sécrétion au cours de la digestion, le foie avec le rôle de la sécrétion biliaire, l'intestin grêle avec l'absorption des sucres, des protéines, des lipides, de l'eau et des électrolytes et enfin le gros intestin.

Le système digestif comprend la cavité orale (ou buccale), le tube digestif (œsophage, estomac, intestin grêle et gros intestin) et des glandes annexes avec le foie et le pancréas (figure 8.1). Il a comme principale fonction d'assurer la digestion, c'est-à-dire la transformation des aliments sous l'action des sucs déversés dans le tube digestif, en substances absorbables, nécessaires pour satisfaire les besoins énergétiques et plastiques de l'organisme. De plus, il joue un rôle dans la défense de l'organisme contre les infections grâce aux éléments lymphoïdes qu'il contient, soit sous forme d'infiltrations diffuses de lymphocytes, soit sous forme de follicules, de type amygdales ou plaques de Peyer.

Cavité orale

Elle permet la formation du bol alimentaire grâce à la mastication des aliments et à la salivation. Elle contient de nombreuses glandes salivaires disséminées et trois paires de glandes principales (les parotides, les glandes submandibulaires et les glandes sublinguales), toutes des glandes

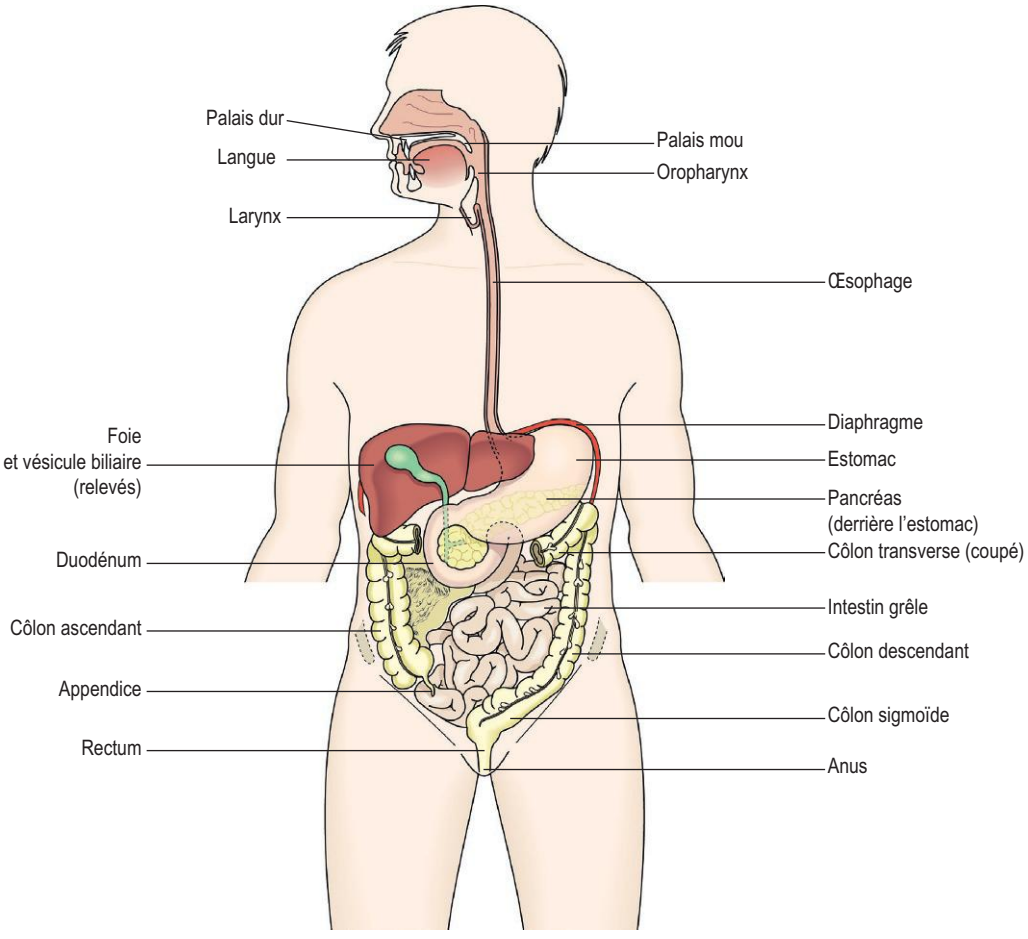


Figure 8.1

Le système digestif.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

exocrines en grappe, qui secrètent une salive plus ou moins épaisse contenant surtout de l'α(1-4)-amylase qui assure un début de dégradation des sucres à pH neutre (figure e8.1).

Pharynx, œsophage

Anatomie du pharynx et de l'œsophage

Le pharynx est le carrefour des voies respiratoires et des voies digestives, où l'épiglotte et le voile du palais jouent un rôle très important.

L'œsophage est un tube cylindrique de 3 cm de diamètre et de 20 à 25 cm de long, qui est aplati devant la colonne vertébrale et derrière la trachée. Il commence à l'extrémité inférieure du pharynx et se termine dans l'estomac juste après avoir traversé le diaphragme par une ouverture, le hiatus œsophagien. Il s'incurve pour former un angle aigu avec l'estomac, ce qui contribue à éviter la régurgitation du contenu gastrique dans l'œsophage.

Il possède deux sphincters, le sphincter œsophagien supérieur, formé par un muscle strié et le sphincter œsophagien inférieur, situé au-dessus du diaphragme et constitué de fibres musculaires lisses. Le sphincter inférieur de l'œsophage, qui est en fait un muscle circulaire et n'a pas les caractéristiques anatomiques d'un sphincter, empêche le reflux du contenu gastrique acide dans l'œsophage, en particulier quand la pression intra-abdominale augmente (pendant l'inspiration et la défécation), parce que son tonus augmente.

La paroi de l'œsophage est formée, comme la paroi de tout le tube digestif :

- d'une muqueuse interne (comprenant un épithélium de revêtement pavimenteux stratifié) ;
- d'une sous-muqueuse (avec de nombreuses glandes sous-muqueuses qui élaborent du mucus qui facilite l'avancée du bol alimentaire) ;
- d'une musculeuse double à fibres longitudinales et circulaires ;
- d'une séreuse externe.

L'innervation de l'œsophage est assurée par le nerf vague (X^{e} paire de nerfs crâniens).

Reflux gastro-œsophagien

Le reflux gastro-œsophagien (RGO) concerne la mise en jeu de plusieurs facteurs anatomiques et physiologiques pouvant s'associer. Le plus souvent, il s'agit d'une baisse transitoire de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) : celui-ci, en effet, est une zone de haute pression s'opposant au gradient de pression abdominothoracique qui favorise la remontée du contenu gastrique vers l'œsophage à chaque inspiration. La contribution du diaphragme à l'empêchement du reflux est également démontrée : en se contractant à chaque inspiration, le diaphragme renforce la barrière antireflux quand la pression abdominale s'élève et le gradient de pression abdominothoracique augmente.
Plus rarement, il s'agit d'une hypotonie permanente du SIO (au cours de l'œsophagite) ou d'une hypertension abdominale (au cours de la grossesse). La hernie hiatale par glissement n'est pas une condition nécessaire et suffisante pour expliquer un RGO, mais elle contribue à altérer la clairance œsophagienne par une augmentation du temps de contact entre la muqueuse et le liquide gastrique. D'autres facteurs anatomiques comme une malposition cardiotubérositaire avec ouverture de l'angle de His (pouvant accompagner une atrésie de l'œsophage) peuvent plus exceptionnellement être impliqués dans la survenue d'un RGO.

Remarques : Il existe chez tout patient un RGO physiologique survenant essentiellement après les repas, sans symptôme et sans lésion. Chez le nourrisson, le RGO est très fréquent et se traduit par de simples régurgitations après le biberon.
L'association relaxations transitoires du SIO et RGO est plus fréquente au cours du RGO pathologique.
L'impédancemétrie, couplée à l'étude du pH œsophagien, permet de déterminer la nature des reflux et leur extension dans l'œsophage.

Facteurs de risque de survenue

- Facteur postural (le décubitus, l'antéflexion), l'effort physique.
- L'alimentation : le volume important des repas, les aliments riches en graisses, le chocolat, les épices, le café, l'alcool, les boissons gazeuses.
- L'excès pondéral, les vêtements (couches chez le nourrisson) trop serrés.
- Le tabagisme.
- La grossesse (facteurs hormonaux et mécaniques) surtout au troisième trimestre.
- Certains médicaments agressant la muqueuse gastrique (théophylline, benzodiazépines, inhibiteurs calciques, diazépam, anticholinergiques…).

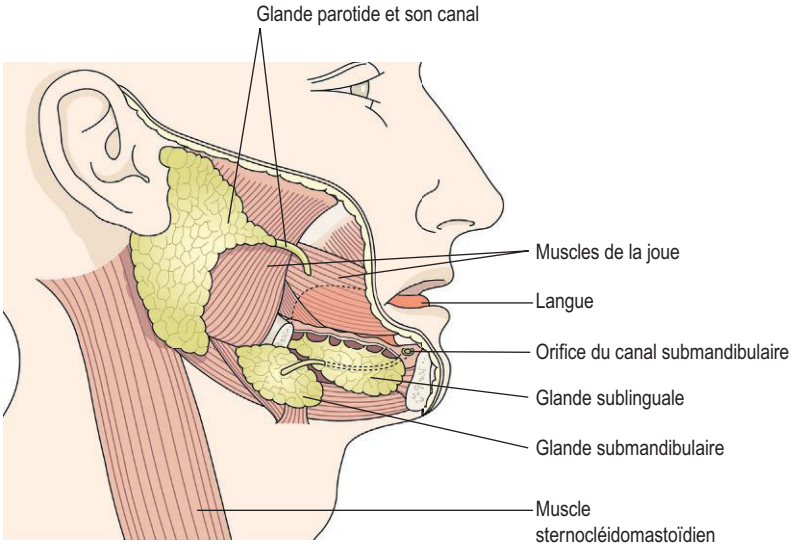


Figure e8.1

Les glandes salivaires.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Symptomatologie clinique

- *Le pyrosis* est le maître symptôme : il s'agit d'une brûlure épigastrique à irradiation ascendante rétrosternale accompagnée d'une régurgitation de liquide acide (voire d'aliments) dans la bouche. Le pyrosis est favorisé par les changements de position.
- Symptômes souvent frustes ou atypiques : épigastralgies, douleurs thoraciques à type de striction, brûlures épigastriques ou/et œsophagiennes.
- Certains symptômes sont trompeurs et atypiques : toux chronique, toux quinteuse nocturne, bronchopneumopathies récidivantes, enrouement chronique (avec altération de la voix), pharyngite chronique, voire otalgies et douleurs cervicales…
- Le diagnostic différentiel se pose devant les formes atypiques : œsophagite iatrogène, pathologies gastroduodénales (ulcères), pancréatiques, coronariennes ou pulmonaires.

Complications

L'*œsophagite* peptique (inflammation œsophagienne due à l'action corrosive des sucs digestifs) et l'*endobrachyœsophage* ou muqueuse de Barrett sont des complications du reflux gastro-duodénal. La muqueuse de Barrett correspond au remplacement progressif de la muqueuse malpighienne œsophagienne par une muqueuse de type glandulaire (anomalie histologique de type métaplasique) qui multiplie par 30 à 40 le risque de cancer de l'œsophage (cette métaplasie pouvant dégénérer en adénocarcinome).

Physiologie de la déglutition

Elle permet au bol alimentaire de passer de la bouche à l'estomac. Elle représente une suite d'actes stéréotypés sous le contrôle d'un centre bulbaire, qui fonctionne en étroite relation avec le centre de la respiration, afin de garantir le passage des aliments vers l'œsophage et celui de l'air vers le larynx et la trachée (figure 8.2).

Elle comporte trois étapes :

- une étape buccale volontaire, qui aboutit à déplacer le bol alimentaire jusqu'à l'arrière de la cavité orale dans l'oropharynx et met en jeu des mouvements de la langue, vers le haut et vers l'arrière contre le palais ;
- une étape pharyngienne ou passage involontaire du bol alimentaire depuis l'oropharynx jusque dans l'œsophage, qui commence lorsque le bol alimentaire pénètre dans l'oropharynx. Ceci entraîne de façon réflexe l'élévation du voile du palais et de la luette pour fermer le nasopharynx, et l'élévation du larynx avec abaissement de l'épiglotte pour fermer la glotte et donc les voies respiratoires. La respiration est alors momentanément interrompue et le bol alimentaire traverse le pharynx pour atteindre l'œsophage en une ou deux secondes, puis les voies respiratoires s'ouvrent de nouveau et la respiration reprend ;
- une étape œsophagienne ou passage involontaire du bol alimentaire le long de l'œsophage jusqu'à l'estomac, qui commence après le franchissement du sphincter œsophagien supérieur qui a été relâché par l'élévation du pharynx. Le bol alimentaire progresse par des mouvements musculaires involontaires de péristaltisme, assurés par la contraction des fibres musculaires circulaires situées immédiatement au-dessus et autour du bol, ce qui resserre la paroi de l'œsophage et force la progression du bol alimentaire vers l'estomac, et en même temps des fibres longitudinales situées autour de la partie inférieure et immédiatement au-dessous de ce bol, ce qui raccourcit cette partie de l'œsophage et

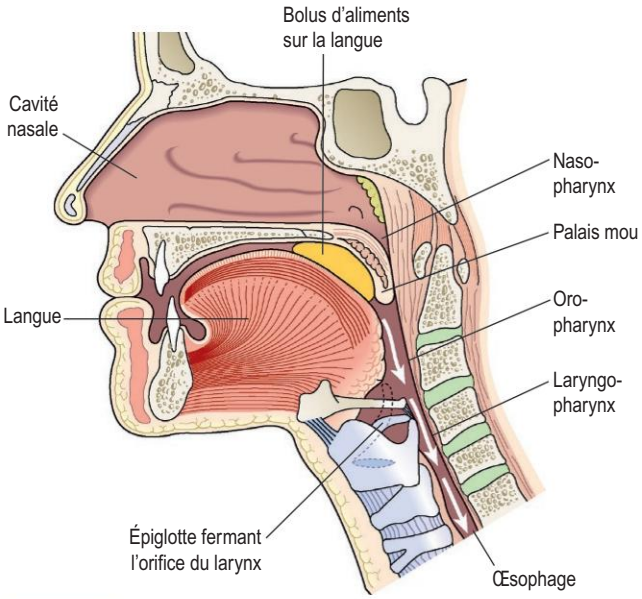


Figure 8.2

Le pharynx et la déglutition.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

écarte les parois de façon à permettre le passage du bol. Les contractions se répètent et forment une onde qui force le déplacement du bol vers l'estomac. L'avancée du bol est facilitée par le mucus sécrété par les glandes œsophagiennes situées dans la sous-muqueuse.

Estomac

Anatomie de l'estomac

Morphologie de l'estomac

L'estomac est une poche située à gauche sous le diaphragme, en forme de « J » majuscule, de 25 cm de long (haut) sur 12 cm de large, présentant une grande courbure

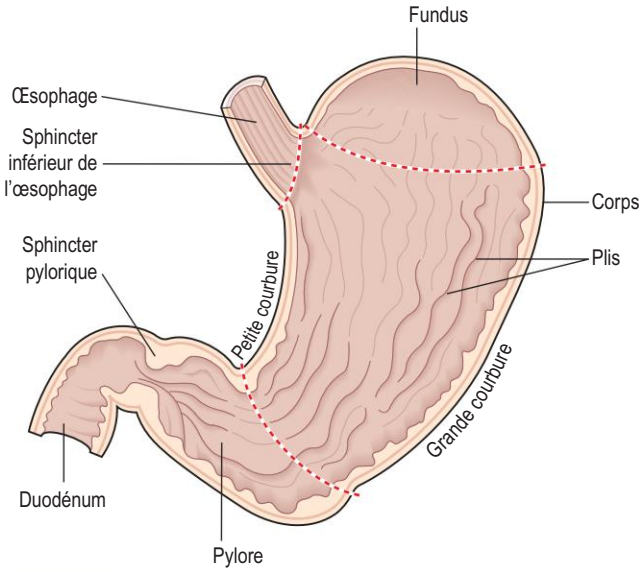


Figure 8.3

L'estomac. Coupe longitudinale.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

à gauche et une petite courbure à droite, du côté du foie. Il a une contenance d'une capacité de 1 à 1,5 litre. Il commence au cardia et se termine dans l'intestin par le pylore, qui est muni d'un sphincter puissant (figure 8.3).

La surface interne de l'estomac présente des plis profonds longitudinaux qui permettent une distension importante de la paroi au cours du repas.

D'un point de vue fonctionnel, on différencie deux zones, l'estomac proximal formé par le fundus (ou poche à air, en haut) et le corps de l'estomac qui a un rôle de réservoir à activité sécrétoire importante, et l'estomac distal formé par l'antre pylorique, qui correspond à la partie motrice et joue un rôle important dans la fragmentation et l'homogénéisation des solides et également dans la régulation de la vidange du chyme gastrique dans le duodénum.

Histologie de l'estomac

Paroi de l'estomac

La paroi est formée des quatre couches décrites dans l'œsophage (figure 8.4). Toutefois la musculeuse comporte trois

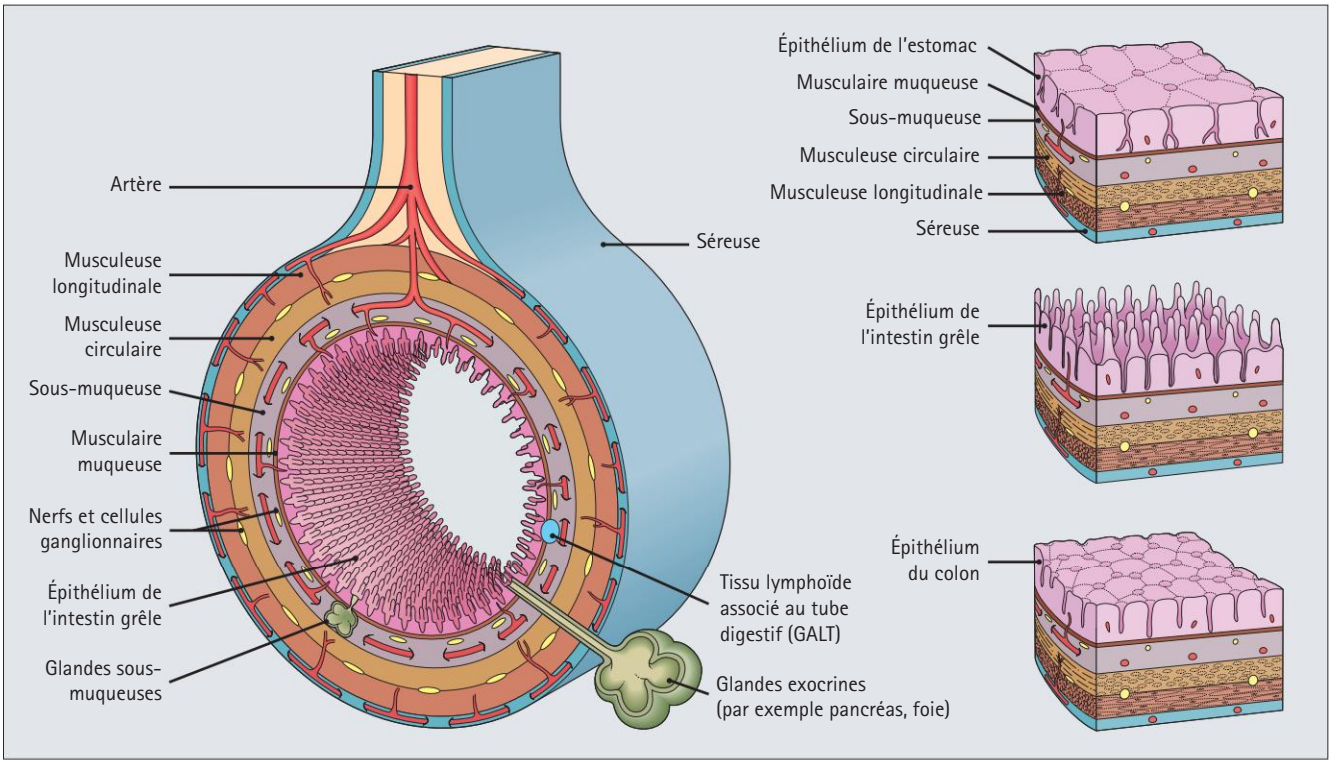


Figure 8.4

Structure générale du tube digestif.
Le tube digestif est un tube musculaire, tapissé à l'intérieur par un épithélium spécialisé qui, sur presque toute sa longueur, a des fonctions de sécrétion et d'absorption. Trois exemples de structure épithéliale (estomac, intestin grêle et côlon) sont montrés à droite. À l'extérieur, le tube est recouvert d'un mésothélium lorsqu'il traverse la cavité péritonéale. Divers organes sécrétoires qui, du point de vue embryologique, se présentent comme des excroissances du tube digestif, sont situés partiellement ou entièrement à l'extérieur de la cavité péritonéale. Ces organes, foie et pancréas, produisent des sécrétions indispensables au fonctionnement du tube digestif où elles parviennent par l'intermédiaire d'un ou plusieurs canaux.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

types de fibres musculaires lisses, longitudinales externes, circulaires moyennes et obliques internes, qui jouent un rôle important dans le brassage des aliments.

La muqueuse est différente dans le fundus et le corps de l'estomac et dans l'antre pylorique.

Muqueuse fundique

Elle comporte des cryptes larges et peu profondes, au fond desquelles arrivent de longues glandes tubulaires droites (figure 8.5).

Les cryptes sont tapissées par un épithélium prismatique simple fait de cellules à mucus fermées qui sécrètent du mucus et des bicarbonates, ce qui forme un film protecteur de la muqueuse contre l'acidité gastrique, d'une épaisseur de 1 à 1,5 mm.

Les glandes se présentent sous forme de tubes rectilignes, qui débouchent par trois à quatre au fond d'une crypte. Elles sont composées de trois types de cellules différentes :

- des cellules principales ou zymogéniques qui secrètent les pepsinogènes et la lipase gastrique ;
- des cellules bordantes ou pariétales qui secrètent HCl et le facteur intrinsèque, nécessaire à l'absorption de la vitamine B12 ;
- des cellules endocrines peu nombreuses, cellules D qui secrètent la somatostatine.

Muqueuse pylorique

Elle présente des cryptes étroites et profondes avec des glandes tubulaires contournées, qui sont essentiellement constituées par les cellules à mucus qui vont former un revêtement continu de mucus et par des cellules endocrines, les cellules G qui sécrètent la gastrine et les cellules D, la somatostatine.

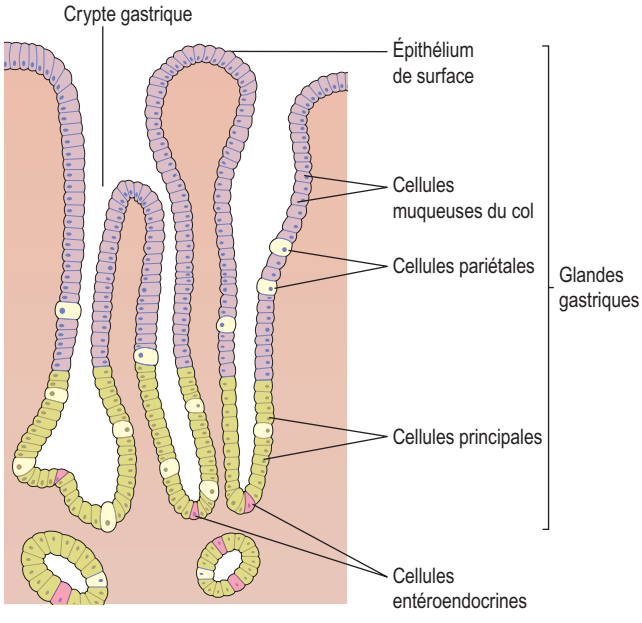


Figure 8.5

La muqueuse fundique.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Vascularisation de l'estomac

La vascularisation est assurée par les branches du tronc cœliaque (figure 8.6). Le drainage veineux est assuré par les veines gastriques, qui rejoignent ensuite le tronc porte (figure e8.2).

Innervation de l'estomac

L'innervation de l'estomac est assurée par le système nerveux végétatif, les fibres sympathiques étant inhibitrices, les fibres parasympathiques du X étant motrices.

Il existe deux plexus intrapariétaux, le plexus myentérique d'Auerbach, situé dans l'épaisseur de la musculeuse, entre les fibres longitudinales et circulaires, qui règle surtout la motilité du tube digestif et d'autre part, le plexus de Meissner, localisé dans la sous-muqueuse, qui régule la sécrétion des glandes gastriques.

Le suc gastrique

Le suc gastrique peut être obtenu par aspiration du liquide après tubage gastrique. Il n'est pas indispensable à la digestion, puisque l'ablation de l'estomac est compatible avec la vie sous réserve d'adapter le régime alimentaire.

Caractéristiques du suc gastrique

Le volume sécrété par vingt-quatre heures est en moyenne de 2 à 2,5 litres chez les sujets jeunes, avec 400 ml sécrétés pendant les douze heures de repos nocturne. C'est un liquide incolore, limpide et acide (pH compris entre 1,5 et 2,5).

Composition du suc gastrique

Le suc gastrique contient 7 g/l de substances dissoutes, pour moitié organiques et pour moitié minérales.

Substances minérales

L'acide chlorhydrique

Il est sécrété dans la lumière des glandes par les cellules pariétales, ou bordantes, à une concentration constante en ions H^+ de 150 à 160 mmol/l, mais à un débit variable. En effet, ces cellules ont une H^+/K^+-ATPase et une anhydrase carbonique.

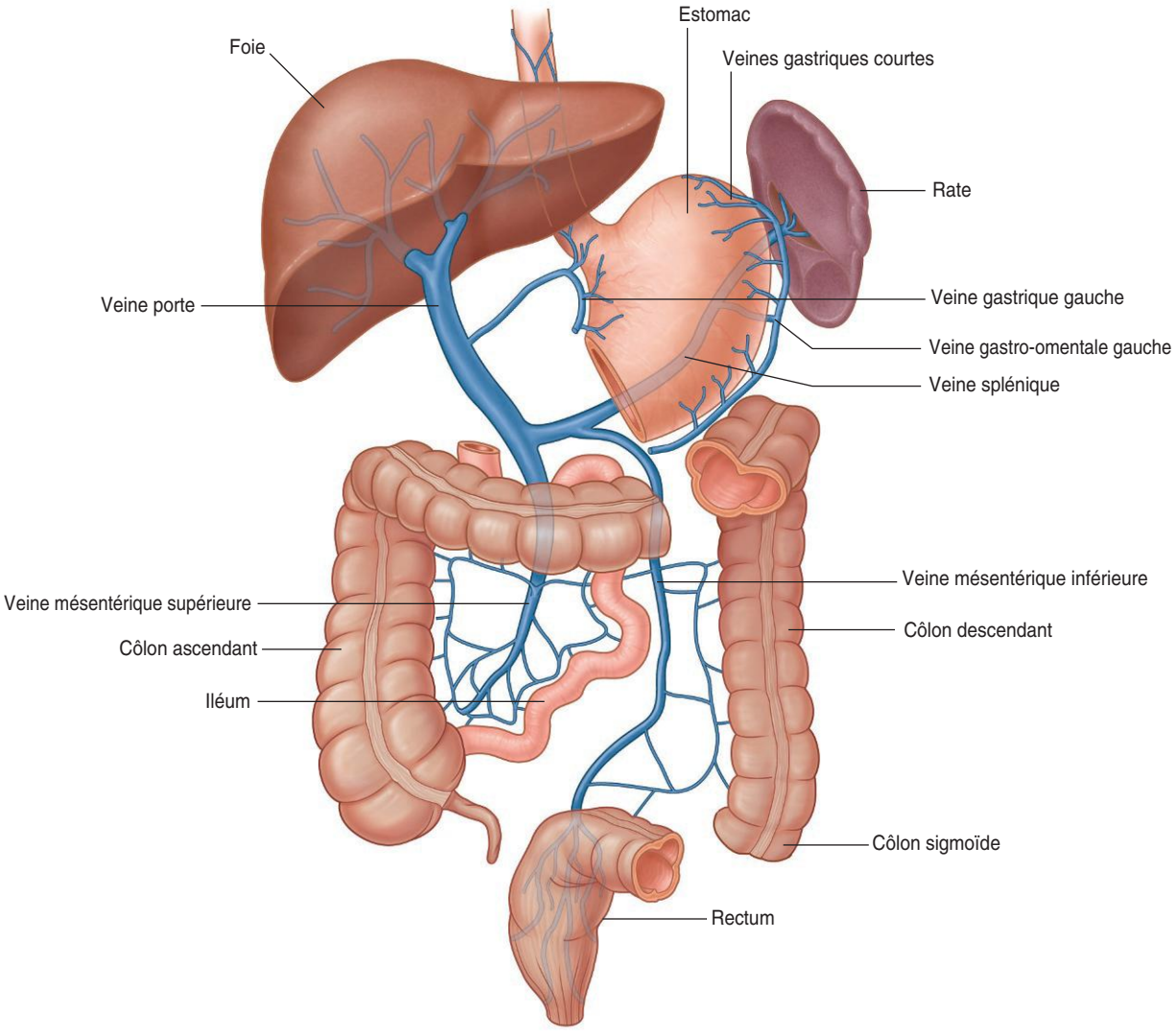


Figure e8.2

Drainage veineux du tractus gastro-intestinal abdominal.

(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

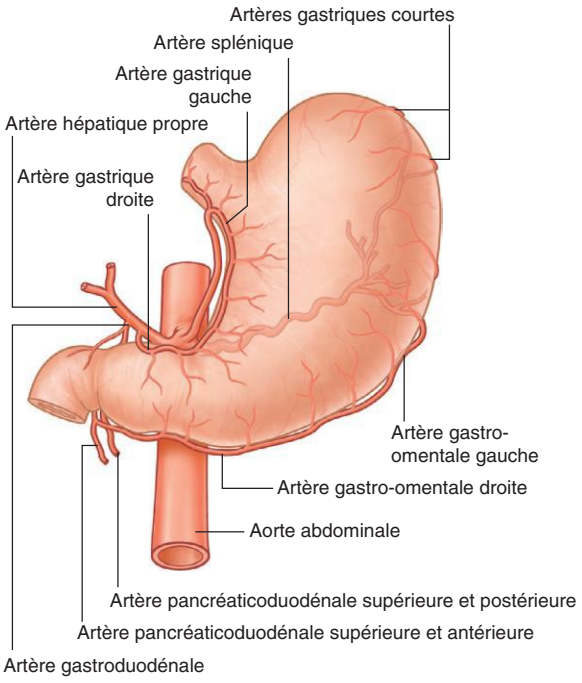


Figure 8.6

Vascularisation de l'estomac.
(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

La sécrétion acide commence avec l'insertion des canalicules dans la membrane luminale des cellules pariétales (figure 8.7) et l'ouverture des canaux Cl^- et des canaux K^+. L'augmentation de la concentration locale de K^+ active la H^+/K^+-ATPase qui permet de sécréter les protons.

Les ions H^+ sécrétés par les cellules pariétales proviennent de la dissociation de H_2CO_3 formé à partir du CO_2 et de H_2O sous l'action de l'anhydrase carbonique. Les ions bicarbonates sont éliminés dans le sang en échange d'ions Cl^- au pôle basolatéral de la cellule (figure 8.8). Ainsi, s'explique la *vague alcaline postprandiale*. Il existe donc une variation importante du pH plasmatique au cours de la digestion.

L'arrêt de la sécrétion acide sera lié au repli dans la cellule des canalicules sécrétoires.

Les bicarbonates

Ils sont sécrétés par les cellules à mucus et restent confinés en majorité dans la couche de mucus, participant à la défense de la muqueuse gastrique contre l'acidité.

La sécrétion des bicarbonates est fortement stimulée par les prostaglandines, qui ont un rôle cytoprotecteur.

Substances organiques

Le mucus

Il est sécrété par les cellules à mucus et forme à la surface de l'épithélium un film continu qui assure une protection physique et chimique contre l'acidité et les enzymes du suc

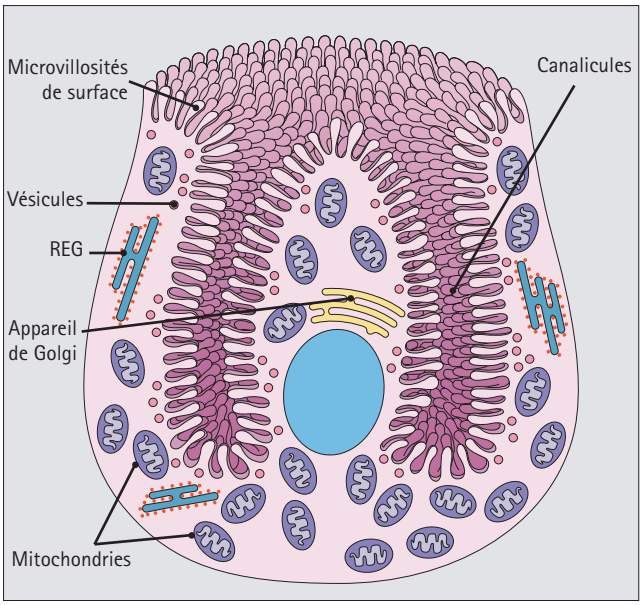


Figure 8.7

Une cellule bordante (ou pariétale) de l'estomac.
Ces cellules présentent un système intriqué d'invaginations (canalicules) limitées par des microvillosités. Le reste du cytoplasme est rempli de mitochondries, surtout à la périphérie de la cellule. Sont également présents un petit appareil de Golgi et quelques vésicules de réticulum endoplasmique granuleux situées près des canalicules.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

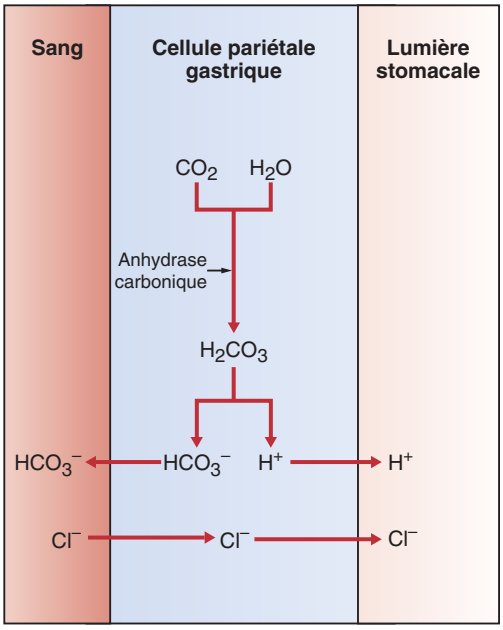


Figure 8.8

Formation des sécrétions acides gastriques.
Les ions hydrogène (proton H^+) et bicarbonate (HCO_3^-) se forment à partir du dioxyde de carbone et de l'eau, sous l'action de l'anhydrase carbonique. Les ions hydrogène sont sécrétés dans la lumière stomacale, tandis que les bicarbonates sont échangés dans le sang contre des ions chlorures.
(In : Marshall W.J., Bangert S.K. Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2005.)

gastrique. Il est constitué de glycoprotéines très hydrophiles qui retiennent les bicarbonates. La sécrétion de mucus est stimulée, comme celle des bicarbonates, par les prostaglandines. L'aspirine qui diminue la formation des prostaglandines, diminue la formation des bicarbonates et du mucus et donc le film protecteur.

Le facteur intrinsèque

C'est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales. Elle lie la vitamine B12 (cobalamine) et la transporte jusqu'à l'iléon, où elle est absorbée.

Les pepsinogènes I et II

Sécrétés par les cellules principales, ce sont les formes inactives de la pepsine qui sont activées par l'acidité gastrique. La pepsine est une endopeptidase active à pH acide entre 1,6 et 3,2, qui clive les protéines au niveau des acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane) libérant des polypeptides de masse moléculaire encore élevée, les peptones.

La lipase gastrique

Elle est sécrétée par les cellules principales. Elle est active en milieu acide, et hydrolyse les triglycérides en diglycérides et acides gras par coupure de la liaison ester externe.

Contrôle de la sécrétion acide

Les stimulants de la sécrétion gastrique

Les trois stimulants de la sécrétion acide des cellules pariétales sont l'histamine, la gastrine et l'acétylcholine (figure 8.9).

L'histamine

L'histamine est produite par les histaminocytes ou cellules entérochromaffine-*like* (ECL). Elle agit par voie paracrine, en se fixant sur des récepteurs H2 des cellules pariétales

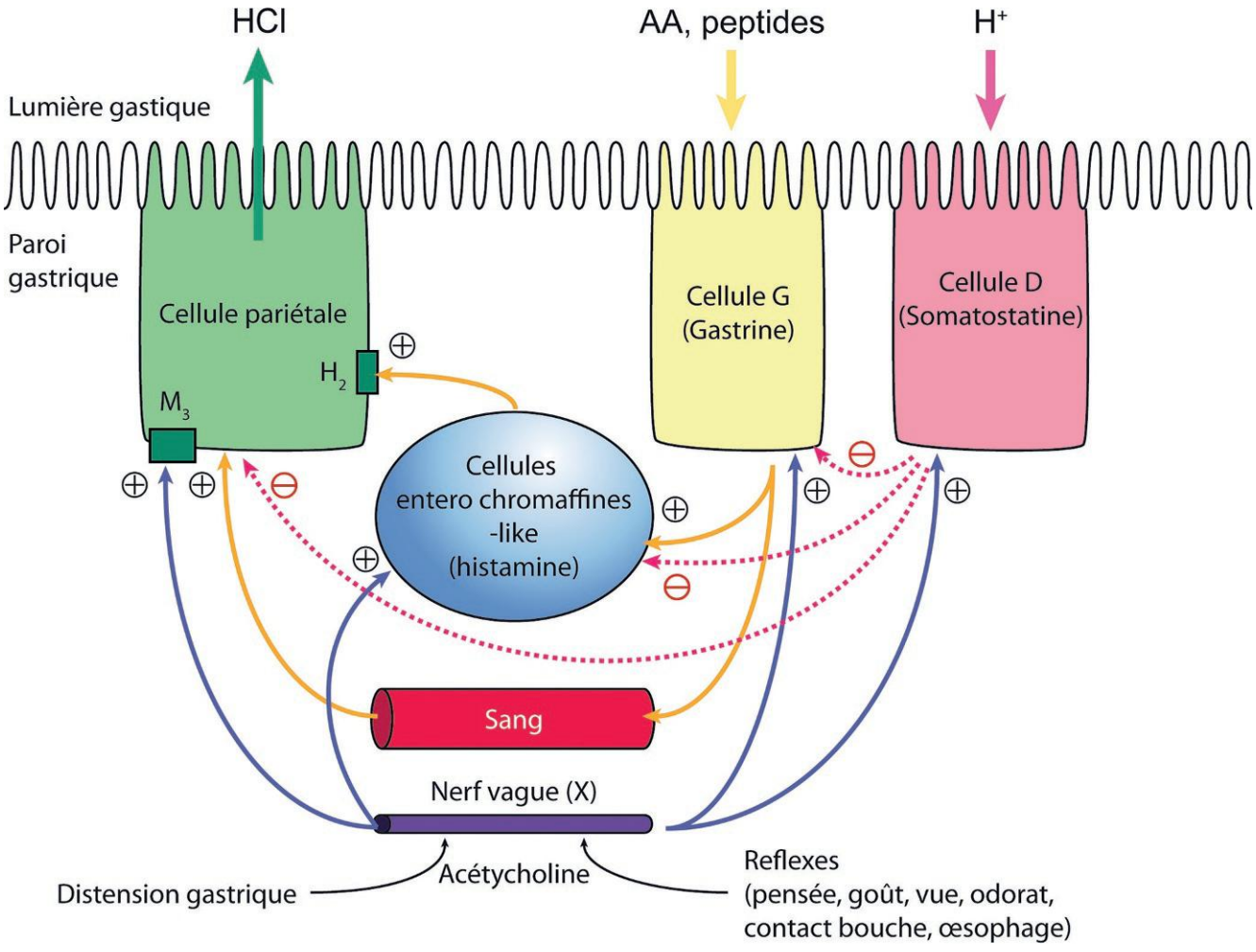


Figure 8.9

Le contrôle de la sécrétion acide gastrique.

(récepteurs couplés à l'adénylcyclase) pour augmenter l'AMPc intracellulaire.

La gastrine

La gastrine est produite par les cellules G. Elle agit par voie endocrine sur les cellules pariétales elles-mêmes et sur les histaminocytes en stimulant la libération d'histamine. Les récepteurs à gastrine sont couplés à une protéine G qui active la phospholipase C et aboutit à une augmentation du Ca^{2+} cytosolique.

L'acétylcholine

L'acétylcholine est libérée par la stimulation du nerf vague. Elle agit directement sur les cellules pariétales (récepteurs M3) et indirectement en stimulant les histaminocytes et les cellules à gastrine. Les récepteurs à acétylcholine sont couplés à une protéine G qui active la phospholipase C et aboutit à une augmentation du Ca^{2+} cytosolique.

La sécrétion acide optimale nécessite l'action synergique des trois médiateurs.

Les inhibiteurs de la sécrétion gastrique

Ce sont la somatostatine élaborée par les cellules D, qui agit par voie paracrine, la sécrétine par voie endocrine, et les prostaglandines par voie paracrine (récepteurs couplés à une protéine G inhibitrice de l'adénylate cyclase). Tous agissent directement sur la cellule pariétale. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'aspirine diminuent la synthèse de PgE2, ce qui renforce leurs effets délétères sur la muqueuse gastrique.

Le rôle des trois phases de la digestion dans la sécrétion gastrique (figure 8.10)

La prise alimentaire stimule la sécrétion acide de façon brutale et soutenue en plateau pendant deux heures, puis le retour à la situation basale se fait progressivement.

Phase céphalique

Elle est déclenchée de façon réflexe par la pensée, la vue, l'odeur, le goût et le contact des aliments dans la bouche et l'œsophage. Il s'ensuit une stimulation du nerf vague, ce qui libère de l'*acétylcholine* qui augmente fortement la sécrétion acide de l'estomac.

Phase gastrique

Elle détermine la sécrétion acide maximale en plateau. Elle est déclenchée par l'arrivée du bol alimentaire dans l'estomac, qui entraîne une stimulation des *mécanorécepteurs* à la suite de la distension gastrique, et par la présence de protéines rapidement transformées en peptones et acides aminés qui vont stimuler les *cellules à gastrine*, qui est le principal médiateur de cette phase. Elle stimule très fortement la sécrétion acide des cellules pariétales.

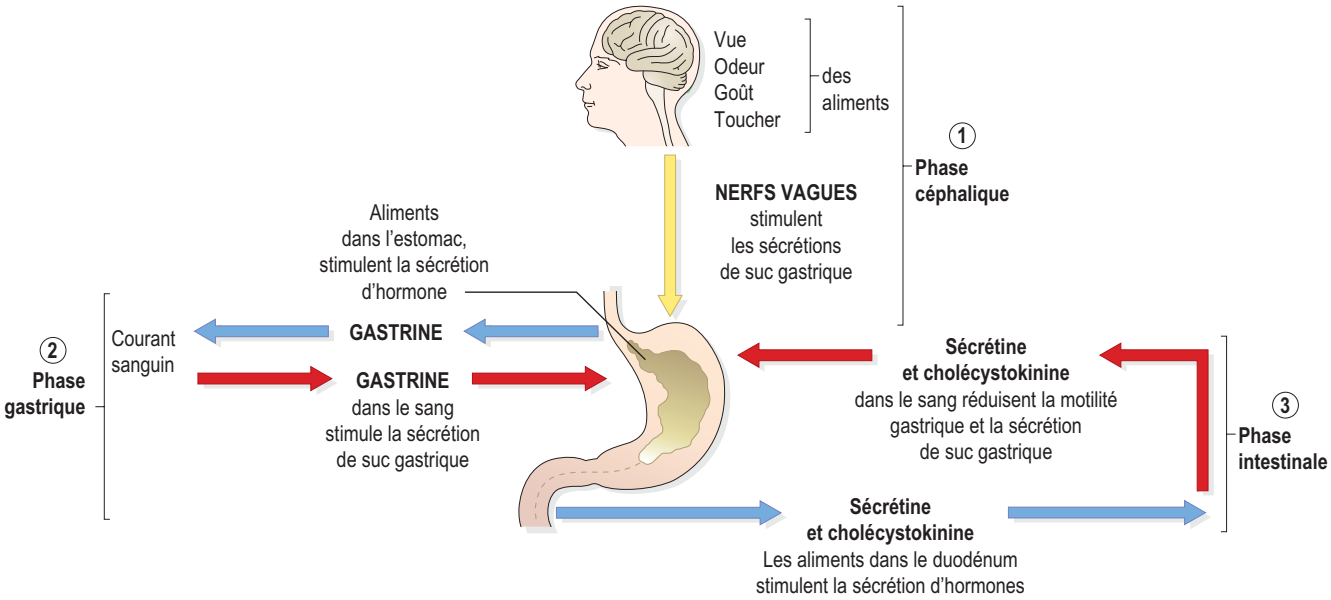


Figure 8.10

Les trois phases de la sécrétion du suc gastrique.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson; 2011.)

Au début, la présence des aliments tamponne l'acidité produite, ce qui entretient la sécrétion de *gastrine*. À la fin, le chyme gastrique finit par s'acidifier. Alors les ions H^+ stimulent la sécrétion de *somatostatine* par les cellules D, ce qui inhibe la sécrétion de gastrine et celle d'histamine. La résultante est une diminution de la sécrétion du débit acide des cellules pariétales.

Phase intestinale

Elle complète l'inhibition de la sécrétion acide réalisée par la somatostatine gastrique. En effet, l'arrivée dans le duodénum d'un chyme acide, hyperosmolaire et riche en lipides, entraîne une sécrétion de sécrétine, de somatostatine et de GIP qui inhibent, par voie endocrine, la sécrétion acide gastrique.

Pathologie

Ulcère gastroduodénal

L'ulcère gastroduodénal (UGD) est une perte de substance creusante de la paroi gastrique ou duodénale avec atteinte en profondeur de la musculeuse. L'UGD chronique est caractérisé par l'existence d'un socle scléro-inflammatoire contenant des névromes (croissance de fibres nerveuses) et des lésions d'endartérite (inflammation de la tunique artérielle). L'UGD résulte d'un déséquilibre entre l'agression chlorhydrique-peptique de la sécrétion gastrique et les mécanismes de défense de la muqueuse en un point précis de celle-ci. De nombreux facteurs endogènes et exogènes régulent cet équilibre.

Physiopathologie

On définit quatre tableaux physiopathologiques en prenant également en compte le fait qu'il existe des facteurs génétiques et d'autres cofacteurs comme le tabagisme :

- la maladie ulcéreuse gastroduodénale liée à l'infection à *Helicobacter pylori* : il s'agit d'une gastrite asymptomatique, que la maladie ulcéreuse peut compliquer (rarement : < 1 %) par la survenue d'un ulcère de type plutôt duodénal ;
- l'UGD iatrogène dû aux AINS résulte de l'effet inhibiteur de ces anti-inflammatoires sur la synthèse des prostaglandines gastroduodénales altérant ainsi les mécanismes de défense de la muqueuse digestive et favorisant la survenue d'ulcères et de complications ulcéreuses ; ces ulcères sont plus souvent gastriques que duodénaux ;
- les UGD non liés à *Helicobacter pylori* et non iatrogènes sont peu nombreux, mais leur proportion est en augmentation du fait de la régression du nombre d'UGD liés à *Helicobacter pylori*. Ils concernent préférentiellement les sujets atteints de morbidités lourdes, notamment cardiovasculaires ou rénales ;
- le syndrome de Zollinger-Ellison est de nos jours exceptionnel. Il résulte d'une hypergastrinémie d'origine tumorale.

Diagnostic

Diagnostic de certitude

Le diagnostic de certitude repose sur la naso-vidéo-gastroscopie qui permet de visualiser l'ulcère. L'ulcère gastrique siège préférentiellement dans l'antre gastrique, sur la petite courbure, tandis que l'ulcère duodénal siège plutôt en plein bulbe ou à sa pointe.

Syndrome ulcéreux typique

La douleur est épigastrique localisée, d'intensité variable, à type de crampes ou de faim douloureuse, survenant plutôt en période postprandiale tardive, calmée par l'alimentation et les antiacides. Les crises douloureuses peuvent être rythmées dans l'année en cas d'infection à *Helicobacter pylori* (douleur périodique revenant à intervalles réguliers par épisodes de deux à trois semaines ou saisonnière au printemps et en automne). Ce syndrome typique est inconstant : la douleur peut être localisée dans l'hypochondre droit et peut varier dans son type ou son rythme ; elle peut être permanente ou absente (20 % des cas). Il n'existe aucun signe clinique permettant de différencier sémiologiquement les douleurs de l'ulcère gastrique de celles de l'ulcère duodénal. Une complication (hémorragie digestive, perforation, sténose pyloroduodénale) peut être révélatrice d'un ulcère.

L'examen clinique est le plus souvent normal en l'absence de complication. Une sensibilité de l'épigastre peut être observée à la palpation de l'abdomen.

Motricité gastrique

Les ondes et la vidange gastrique

Il existe une *zone pacemaker* située au tiers supérieur du corps gastrique, qui génère des ondes lentes de dépolarisation à raison de trois cycles par minute. Ces ondes forment des anneaux contractiles qui progressent jusqu'au pylore (figure 8.11).

L'arrivée de l'*onde péristaltique* dans l'antre pylorique provoque simultanément l'ouverture du sphincter pylorique et la relaxation duodénale, permettant ainsi l'évacuation d'un petit volume de chyme gastrique liquide. L'onde péristaltique arrive ensuite dans l'antre terminal et provoque la fermeture mécanique du pylore et la contraction du duodénum, entraînant la rétropulsion du chyme dans la cavité prépylorique.

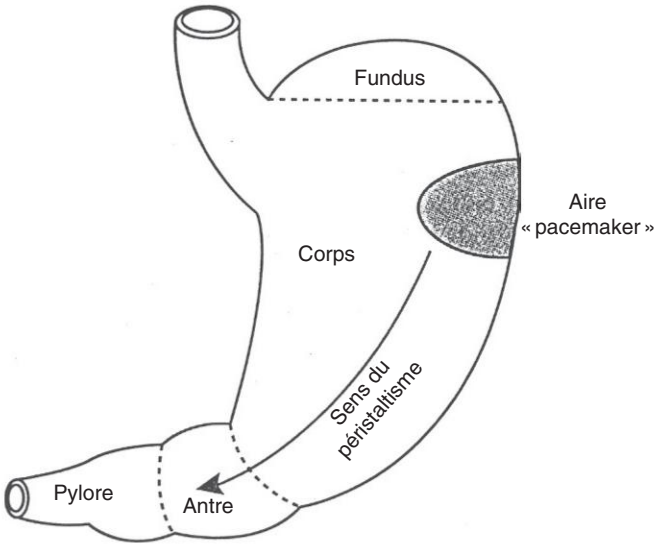


Figure 8.11

La motricité gastrique.

La vidange gastrique est donc un *phénomène biphasique* permettant aux aliments d'être bien mélangés avec les sécrétions et d'être réduits en bouillie ou *chyme*.

Pathologie

Sténose du pylore

La sténose du pylore entraîne une gêne à l'évacuation gastrique, provoquant une distension gastrique progressive. L'estomac se vide mal et va contenir, à distance des repas, des résidus alimentaires. Quand la stase gastrique est importante (visualisée par un transit baryté), des vomissements alimentaires apparaissent en survenant à distance des repas et notamment à jeun.

Le tableau clinique permet de distinguer deux phases :

- une phase de lutte au cours de laquelle les contractions péristaltiques augmentent ;
- une phase atone pendant laquelle l'estomac est très distendu et rempli de liquide en abondance ; des signes généraux (déshydratation, amaigrissement) peuvent coexister.

Quelle que soit la cause de la sténose (ulcère pylorique ou duodénal, cancer antral ou antropylorique, hypertrophie du sphincter pylorique chez l'enfant), la symptomatologie est la même (vomissements alimentaires abondants soulageant les douleurs épigastriques, d'abord intermittents puis survenant après chaque repas et augmentant progressivement de volume).

Le contrôle de la motricité gastrique

L'activité électrique myogène est modulée par :

- le système nerveux végétatif : les influx parasympathiques stimulent le péristaltisme de l'estomac, en agissant principalement sur le plexus myentérique d'Auerbach et relâchent le sphincter, ce qui favorise l'évacuation gastrique. Le sympathique a une action inverse, mais son rôle est modeste ;
- les aliments : le volume et la nature physique des aliments (liquide ou solide) jouent un rôle sur la distension fundique qui provoque l'inhibition du péristaltisme et retarde le début de la vidange gastrique. La composition chimique des aliments modifie la motricité gastrique. Ainsi, les lipides et les acides aminés augmentent la libération de cholécystokinine dans la phase duodénale, ce qui ralentit fortement la vidange gastrique ;
- d'autres facteurs, comme la douleur, le stress et les émotions ralentissent la vidange de l'estomac par un mécanisme d'inhibition centrale (efférences par le X).

Pancréas exocrine

Anatomie du pancréas

Morphologie du pancréas

Le pancréas est un organe allongé, aplati en forme de langue, situé derrière l'estomac, dont la tête est encastrée dans la première boucle duodénale (figure 8.12). Il pèse 60 à 80 g et mesure 12 à 15 cm de long, 2 à 4 cm de large et environ 1 cm d'épaisseur.

Le pancréas possède deux conduits excréteurs (figure 8.13) :

- le *conduit pancréatique principal*, ou canal de Wirsung, au centre ;
- le *conduit pancréatique accessoire*, ou canal de Santorini.

Le conduit pancréatique conflue avec le *conduit cholédoque* pour former un renflement, l'*ampoule hépatopancréatique* (ampoule de Vater), qui s'ouvre dans le duodénum à environ 10 cm sous le sphincter pylorique et présente juste avant l'abouchement un sphincter lisse, le sphincter d'Oddi.

Le pancréas est une glande double, endocrine et exocrine (figure 8.14) :

- *le tissu endocrine correspond aux îlots pancréatiques (îlots de Langerhans)*, dispersés au sein du parenchyme ; ils sont formés de plusieurs types de cellules qui élaborent notamment l'insuline et le glucagon ;
- *le tissu exocrine, responsable de la sécrétion du suc pancréatique*, constitue 95 % de la glande. Il est formé de lobules constitués d'acinus qui sont drainés par des canaux excréto-sécréteurs.

Les acinus sont constitués de cellules séreuses, ou cellules zymogènes, dont le cytoplasme renferme de très

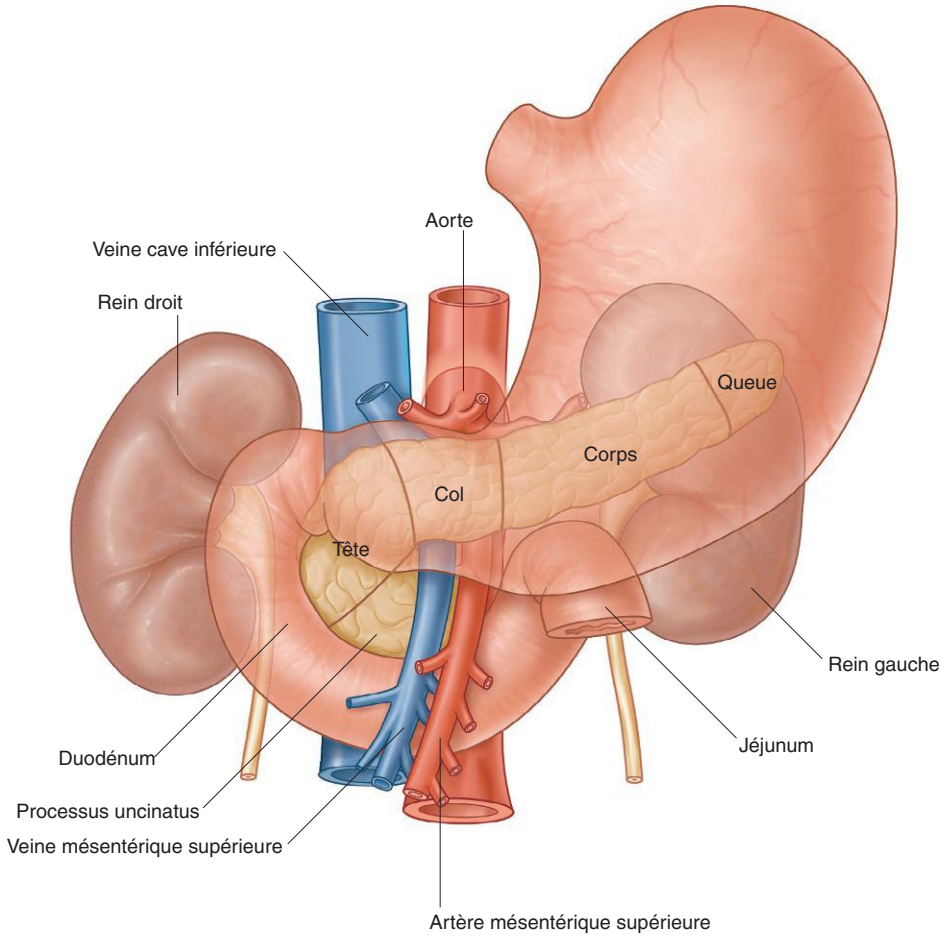


Figure 8.12

Le pancréas.

(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

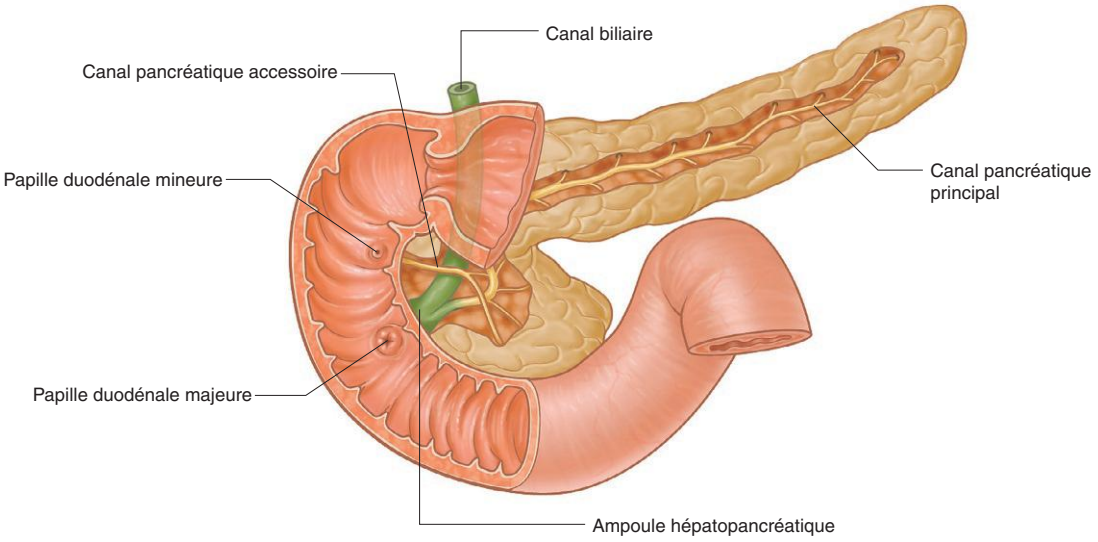
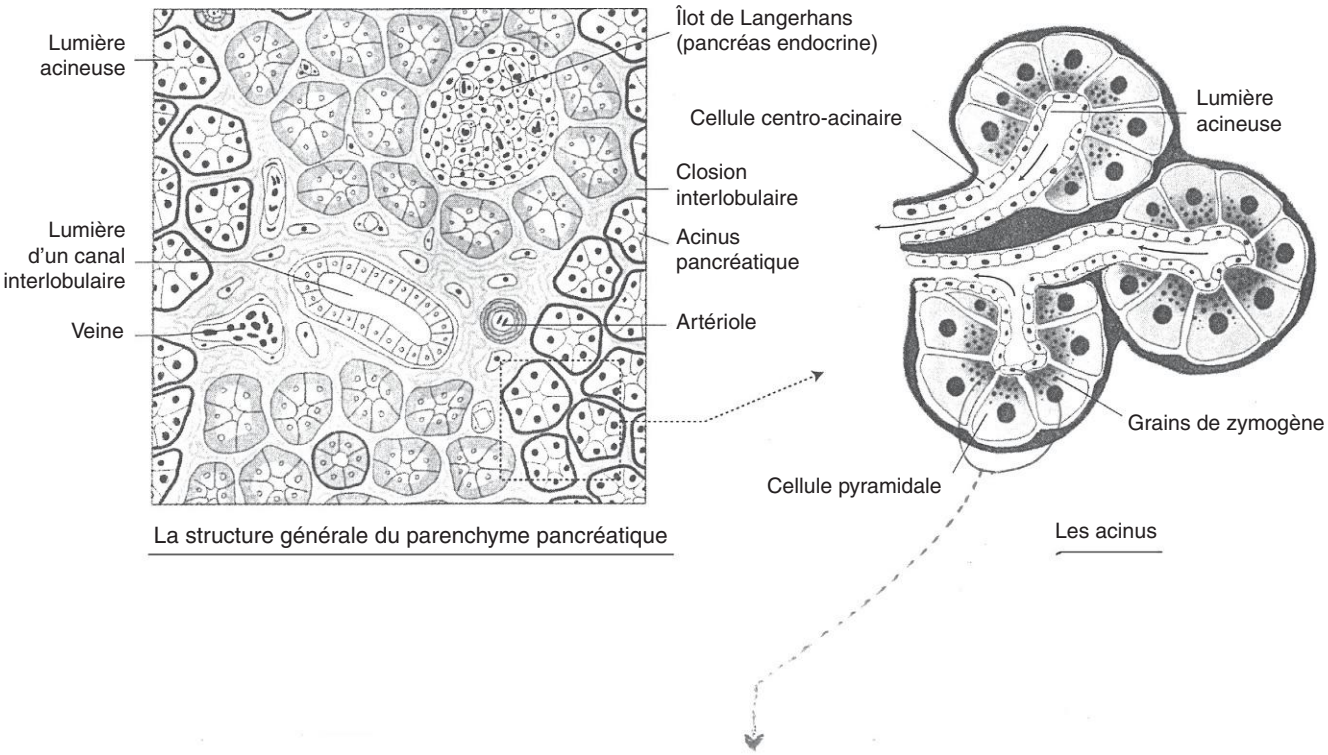
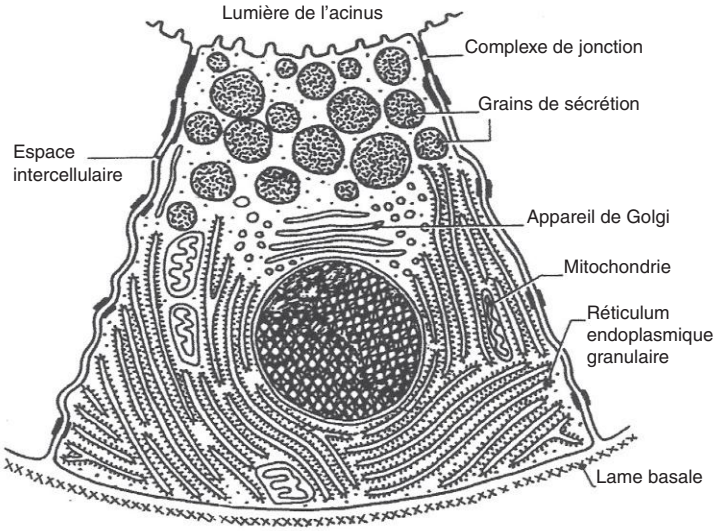


Figure 8.13

Les canaux pancréatiques.

(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)





La cellule acineuse

Figure 8.14

Structure du parenchyme pancréatique : canaux, acinus, cellules acineuses.

nombreux grains de sécrétion protéique accumulés au pôle apical de la cellule. La lumière des acinus est très réduite.

Les canaux sont bordés de cellules canalaires, responsables de la sécrétion hydroélectrolytique du pancréas.

Vascularisation de la glande

La vascularisation est assurée par une branche de l'artère hépatique pour la tête du pancréas et par l'artère splénique pour le reste (figure e8.3). Le sang est drainé par les veines pancréatiques qui se déversent dans la veine porte pour rejoindre ensuite le foie.

Innervation de la glande

L'innervation est double, parasympathique (X) et sympathique.

Le suc pancréatique

La sécrétion pancréatique est indispensable à la digestion des aliments, car elle contient de très nombreuses enzymes.

Aspect et caractéristiques du suc pancréatique

C'est un liquide incolore, non visqueux, de pH neutre ou alcalin 7 à 8,4, selon le débit de sécrétion.

La sécrétion pancréatique est comprise entre 1,5 et 2,5 litres par jour.

Le suc pancréatique a un résidu sec de 12 g/l, composé de substances minérales et organiques.

Composition du suc pancréatique

Sécrétion hydroélectrolytique

Elle est assurée par les cellules canalaires. Cette sécrétion est riche en bicarbonates, avec une concentration qui peut être au maximum de 150 mmol/l. En fait, la concentration des bicarbonates dans le suc pancréatique augmente avec le débit jusqu'à un maximum de 150 mmol/l, alors que celle de Cl^- diminue, la somme restant constante (figure 8.15). Les concentrations en Na^+ et K^+ sont voisines de celles du plasma et indépendantes du débit sécrétoire. Elles équilibrent la sécrétion des anions.

La sécrétion pancréatique alcaline permet de tamponner le chyme acide qui parvient dans le duodénum, ce qui crée un pH adapté à l'action des enzymes digestives présentes dans l'intestin grêle.

Sécrétion protéique

Elle est extrêmement importante et très riche en enzymes. Certaines enzymes comme les protéases peuvent détruire les cellules du pancréas. Elles sont donc produites sous *formes inactives*, des *zymogènes*, qui ne deviendront actifs que dans le duodénum. Le mécanisme d'activation fait intervenir l'*entérokinase* ou *entéropeptidase* (protéine très riche en sucres, 41 %, ce qui la protège d'une autodigestion) de la bordure en brosse des entérocytes. Cette enzyme active sélectivement le trypsinogène en *trypsine*. Et c'est ensuite la trypsine qui va activer de très nombreuses proenzymes pancréatiques en enzymes actives, le chymotrypsinogène en chymotrypsine, la proélastase en élastase, les procarboxy-peptidases en carboxypeptidases, la prophospholipase A2 en phospholipase A2 et la procolipase en colipase (figure 8.16).

Ce système d'activation des zymogènes par la trypsine est d'autant plus sûr, qu'il est associé à l'existence dans le suc pancréatique d'un peptide inhibiteur de la trypsine qui empêche la production d'enzymes actives au sein du pancréas. L'activation n'a lieu que dans le duodénum, là où elles doivent agir.

Les protéases

La *trypsine* est la plus abondante. C'est une endopeptidase de 23 kDa, dont le site catalytique est constitué par l'enchaînement sérine-histidine-acide aspartique. Elle agit au niveau du carboxyle des acides aminés basiques, lysine et arginine, à l'intérieur des chaînes peptidiques.

La *chymotrypsine* est aussi une endopeptidase. Elle agit au niveau du carboxyle des acides aminés aromatiques (tyrosine, tryptophane et phénylalanine).

L'*élastase* est encore une endopeptidase qui agit au niveau des alanines des protéines du tissu conjonctif.

Les *carboxypeptidases A et B* sont des exopeptidases qui agissent sur les acides aminés des extrémités C-terminales des chaînes peptidiques.

L'amylase

L'*amylase* est une protéine (55 kDa) sécrétée directement sous forme active. Elle hydrolyse l'amidon en agissant sur les liaisons α(1-4)-glucosidiques, en libérant du maltose et du maltotriose.

Les lipases

La *triglycéride lipase* (48 kDa) hydrolyse les triglycérides en libérant des monoglycérides et des acides gras. Elle est

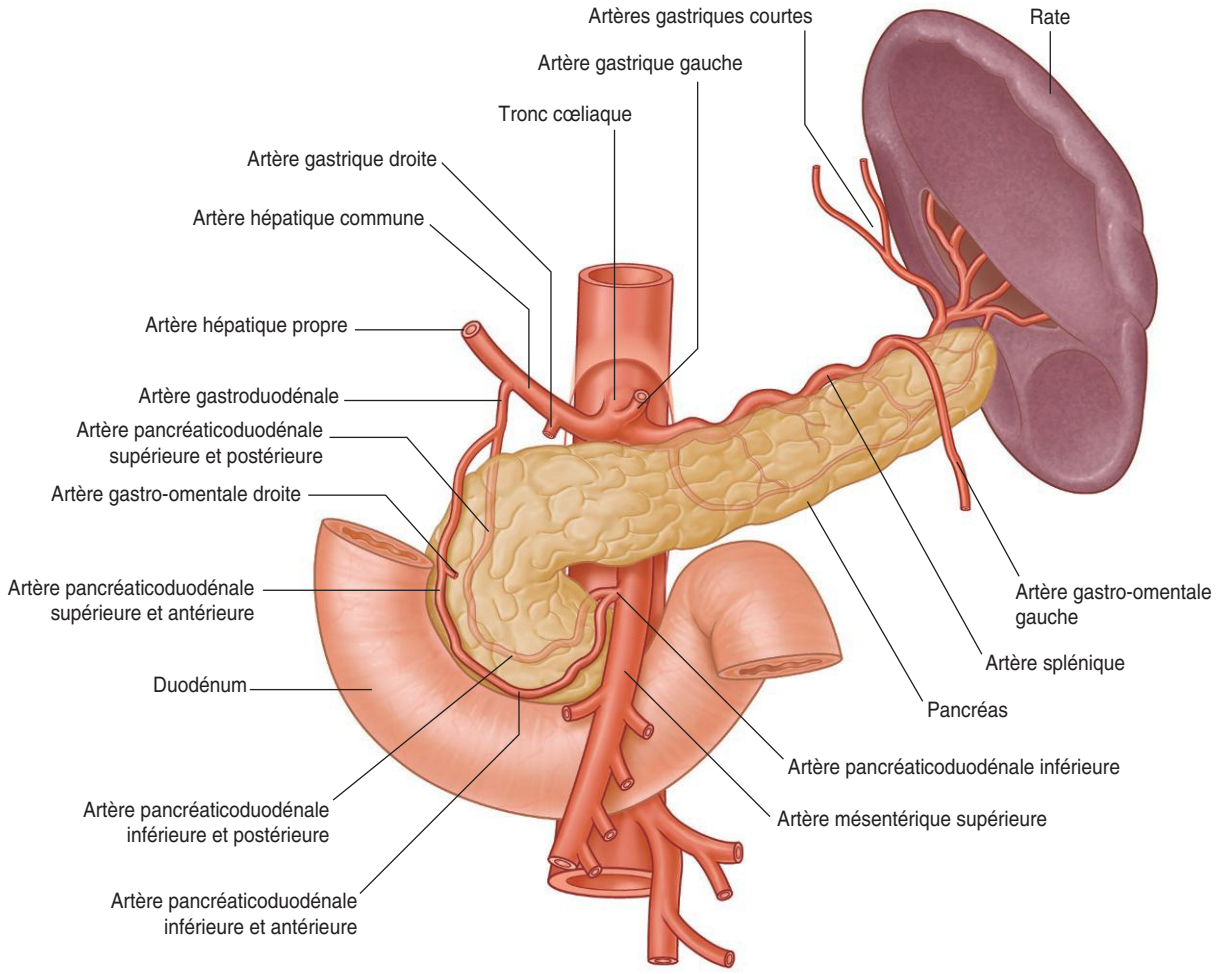


Figure e8.3

Vascularisation artérielle du pancréas.

(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

synthétisée directement sous forme active, mais n'agit qu'au niveau des interfaces hydrolipidiques des micelles et émulsions fines de triglycérides en présence de *sels biliaires* qui permettent l'ancrage de l'enzyme et de son coenzyme, la colipase, à l'interface huile-eau.

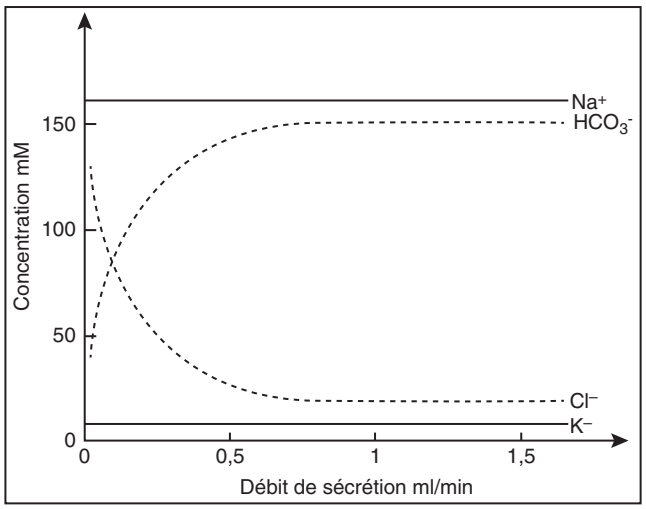


Figure 8.15

Variations des concentrations en HCO_3^- et Cl^- dans le suc pancréatique en fonction du débit.

La *cholestérol hydrolase* (100 kDa) est produite sous forme active et hydrolyse de nombreux esters de cholestérol en cholestérol et acides gras.

La *phospholipase A2* est produite sous forme de zymogène. Après activation, elle hydrolyse les phospholipides en lysophospholipides et acides gras.

Les nucléases : DNAses et RNAses

Ces enzymes sont produites par le pancréas sous forme active et dégradent les deux types d'acides nucléiques alimentaires.

Contrôle de la sécrétion pancréatique

Les facteurs stimulant la sécrétion pancréatique

La sécrétion pancréatique exocrine est surtout stimulée par la *sécrétine* et la *cholécystokinine*.

La sécrétine

Elle est libérée par les cellules endocrines S, situées dans la muqueuse des cryptes duodénales, sous l'action des ions H^+ non tamponnés du chyme gastrique arrivant dans le duodénum. La sécrétine est une hormone composée de

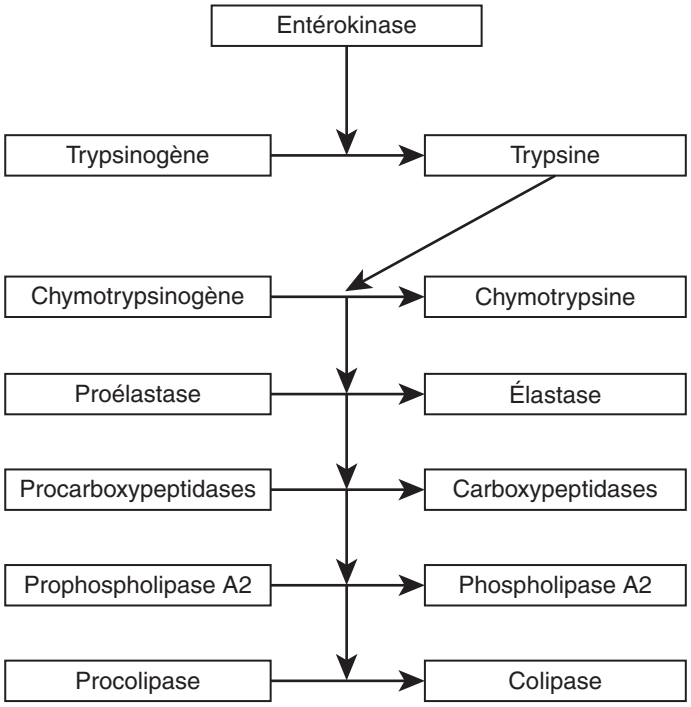


Figure 8.16

Activation des zymogènes pancréatiques par l'entérokinase duodénale et la trypsine pancréatique.

27 acides aminés. Elle passe dans le sang et agit sur des récepteurs spécifiques exprimés sur les cellules canalaires pancréatiques, ce qui provoque une sécrétion abondante d'ions bicarbonate et d'eau dans la lumière pancréatique, afin de neutraliser le chyme acide.

La cholécystokinine

Elle est libérée par les cellules endocrines I de l'intestin, en présence de lipides et d'acides aminés. La cholécystokinine libérée au pôle basal de ces cellules passe dans le sang et agit sur les cellules acineuses du pancréas en se fixant sur des récepteurs membranaires spécifiques, ce qui stimule la sécrétion enzymatique du pancréas.

La cholécystokinine agit en synergie avec la sécrétine, ce qui permet d'obtenir une stimulation de la sécrétion pancréatique hydroélectrolytique et enzymatique en réponse à la vidange du chyme gastrique dans le duodénum.

La stimulation par le nerf vague

Les fibres efférentes parasympathiques du nerf vague ont un effet de stimulation très modeste sur la sécrétion enzymatique.

Les facteurs inhibiteurs de la sécrétion pancréatique

La somatostatine diminue les sécrétions hydrocarbonatée et enzymatique du pancréas, mais son rôle physiologique est incertain.

Les mécanismes du contrôle de la sécrétion au moment des repas

On retrouve les trois phases classiques, comme pour la sécrétion gastrique.

La phase céphalique, qui fait intervenir des réflexes passant par le nerf vague, et la phase gastrique, qui met en jeu le réflexe vago-vagal *via* la distension de l'estomac, jouent un rôle modeste.

En revanche, la phase duodénale est très prépondérante. En effet, c'est l'arrivée des aliments dans le duodénum qui déclenche la sécrétion pancréatique exocrine par le biais de la libération de sécrétine et de cholécystokinine. De plus, la sécrétine inhibe la sécrétion acide de l'estomac et la cholécystokinine inhibe la vidange gastrique et favorise la contraction et la vidange de la vésicule biliaire.

Pathologie

Pancréatite

Pancréatite aiguë

La pancréatite aiguë est une maladie inflammatoire correspondant à l'activation anormale du trypsinogène en trypsine active, par clivage du TAP (*Trypsinogen Activation Peptide*) au sein de la cellule pancréatique acinaire, par dépassement de plusieurs mécanismes physiologiquement protecteurs. La trypsine activée met en jeu d'autres proenzymes synthétisées dans la cellule acinaire et naturellement destinées à être activées dans la lumière digestive pour participer à la digestion des aliments. Ce processus peut entraîner l'autodigestion de la glande pancréatique et des tissus avoisinants, ce qui s'observe dans les formes sévères de pancréatite aiguë.

La pancréatite aiguë est due, dans 85 à 90 % des cas, à deux causes principales : la consommation alcoolique et la lithiase vésiculaire. Le diagnostic de pancréatite aiguë est posé en présence d'une douleur abdominale aiguë évocatrice, associée à une élévation de la lipasémie (supérieure à trois fois la normale) dans les quarante-huit heures suivant le début des symptômes. Dans la majorité des cas, la douleur est épigastrique, transfixiante avec une irradiation dans les deux hypocondres. Elle est rapidement progressive et devient permanente avec un maximum d'intensité survenant en quelques heures ; elle peut persister plus de vingt-quatre heures.

De nombreux autres signes cliniques non spécifiques peuvent être présents : nausées, vomissements, arrêt des matières et des gaz (traduisant un iléus) ; fièvre modérée et signes généraux (hypotension, tachycardie, confusion).

L'association douleur/élévation de la lipasémie posant le diagnostic, l'imagerie (tomodensitométrie) ne se justifie qu'en cas de doute diagnostique ou après quarante-huit ou soixante-douze heures ; elle permet de juger la gravité de la maladie.

Pancréatite chronique

La pancréatite chronique est une maladie inflammatoire et fibrosante du pancréas, caractérisée par une destruction irréversible du parenchyme exocrine, puis progressivement du parenchyme endocrine. Il existe une anomalie de la sécrétion des protéines pancréatiques se traduisant par une augmentation de leur concentration avec précipitation en agglomérats obstruant les canaux. Au cours de l'évolution de la maladie, les agglomérats forment des complexes avec le calcium. En cas d'intoxication chronique alcoolique (étiologie la plus fréquente), on

observe une diminution de la synthèse de la lithostatine qui a la propriété d'empêcher la précipitation du carbonate de calcium. *Remarque* : Des interactions neuro-immunologiques, les cytokines, les cellules stellaires pancréatiques, des facteurs génétiques semblent également jouer un rôle dans la physiopathologie de la maladie. L'évolution de la maladie est très longue (sur dix à vingt ans). Au cours des cinq à dix premières années surviennent des douleurs et des poussées aiguës de la maladie. Après cette période, les douleurs s'atténuent, les faux kystes et les calcifications apparaissent ainsi que la stéatorrhée (pancréas exocrine) et le diabète (pancréas endocrine). Une sténose de la voie biliaire principale peut également survenir, ainsi que les complications attachées à l'étiologie de la pancréatite (complications attachées à la cirrhose alcoolique, cf. *infra*).

Foie, sécrétion biliaire

Anatomie du foie

Aspect macroscopique du foie

Le foie est la glande la plus volumineuse du corps (28 cm sur 10 cm sur 8 cm). Elle pèse entre 1,6 et 2 kg. Elle est située sous le diaphragme, du côté droit et est de couleur brun-rouge. Elle est entourée par la capsule fibreuse du foie ou capsule de Glisson. La face supérieure est lisse ; la face inférieure concave (figure 8.17) présente le hile hépatique, par où passent les vaisseaux sanguins et les conduits biliaires (figure e8.4).

Vascularisation du foie

Elle est extrêmement importante, le foie étant un organe très richement vascularisé, recevant 25 à 30 % du débit cardiaque.

Le flux sanguin parvient au foie par le hile hépatique pour les deux tiers par la veine porte qui contient du sang pauvre en O_2 et riche en nutriments, et pour un tiers par l'artère hépatique qui contient du sang riche en O_2 (figure 8.18). Le sang porte se mélange avec le sang artériel à l'entrée des sinusoïdes hépatiques, qui sont des capillaires en contact très étroit avec les cellules hépatiques. Ces sinusoïdes se drainent au centre des lobules par des veinules centrolobulaires, qui vont former les trois veines sus-hépatiques qui se jettent dans la veine cave inférieure.

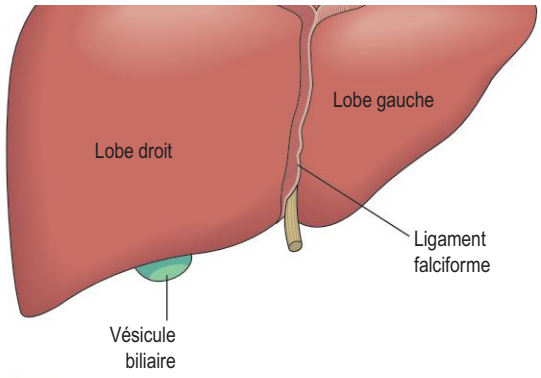


Figure 8.17

Vue antérieure du foie.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

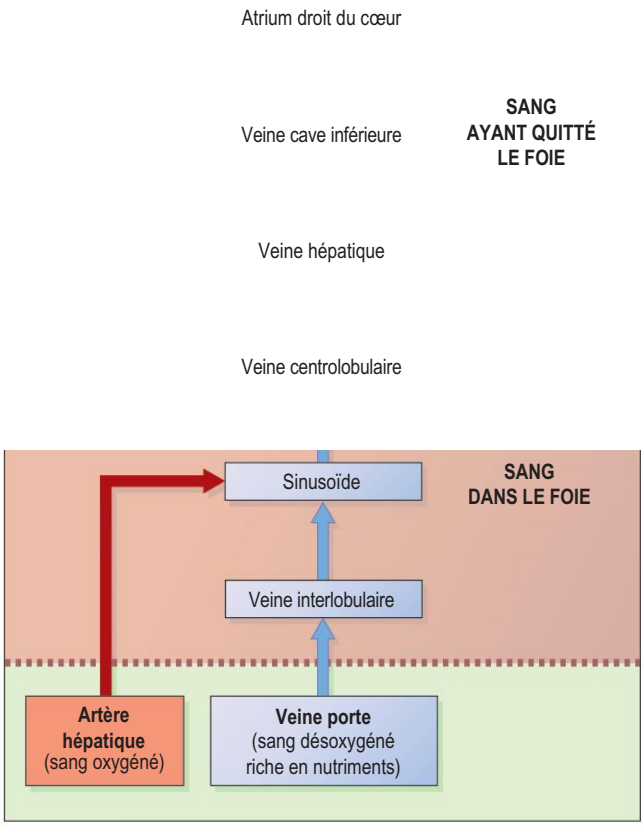


Figure 8.18

Vascularisation dans le foie.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

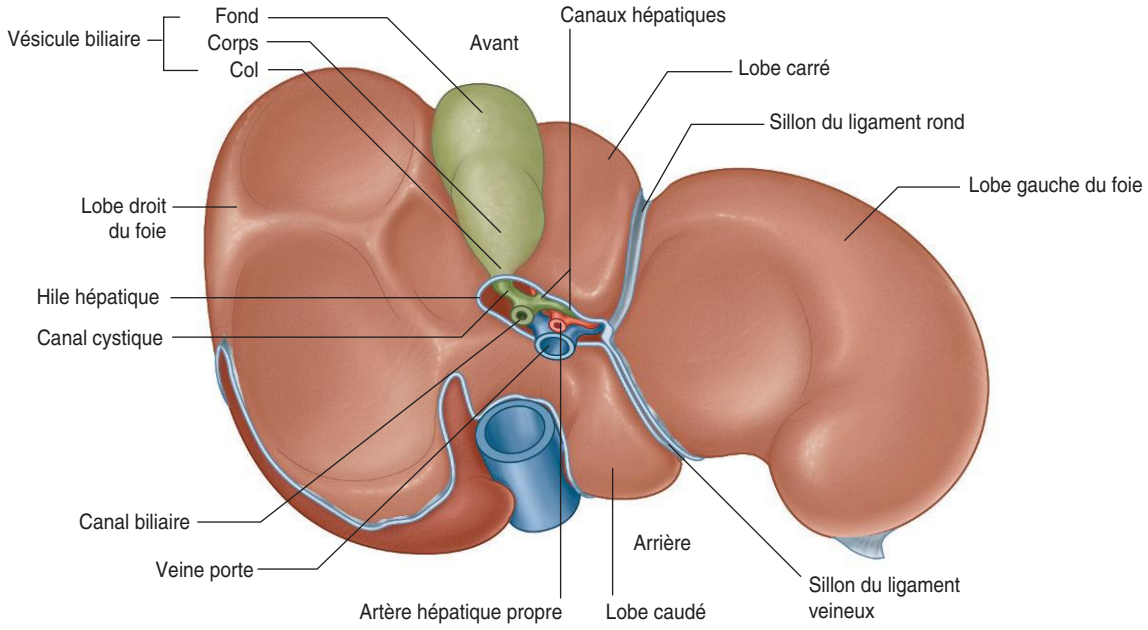


Figure e8.4

Face viscérale du foie.

(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

Innervation du foie

Les fibres sympathiques et les fibres parasympathiques forment deux plexus avant d'entrer dans le foie.

Les voies biliaires et la vésicule biliaire

Elles drainent la sécrétion biliaire hépatique vers le duodénum. Cette sécrétion est d'abord collectée dans les canalicules biliaires, puis passe dans les ductules biliaires qui naissent au niveau des petits espaces portes et fusionnent pour donner les deux voies biliaires droite et gauche. Ces dernières confluent dans le hile hépatique pour former la voie biliaire principale, ou *conduit hépatique commun* (figure 8.19).

La vésicule biliaire est un réservoir d'environ 50 ml en forme de poire, de 7 à 10 cm de long, situé sous le foie et drainé par le *conduit cystique*.

Le *conduit cholédoque* résulte de la réunion du conduit cystique et du conduit hépatique commun.

Histologie du foie

Organisation en unités fonctionnelles

Le parenchyme hépatique est constitué d'unités fonctionnelles microscopiques, les *lobules hépatiques hexagonaux de Kiernan*, qui se caractérisent par trois types d'éléments, les capillaires radiés, ou *sinusoïdes*, qui sont entourés par un cylindre de cellules hépatiques formant les *travées hépatocytaires* de Remak et les *canalicules biliaires* (figure 8.20).

Les cellules du foie

Les hépatocytes, ou cellules parenchymateuses

Elles représentent 65 % des cellules hépatiques. Ce sont des cellules de grande taille, capables d'assurer un métabolisme

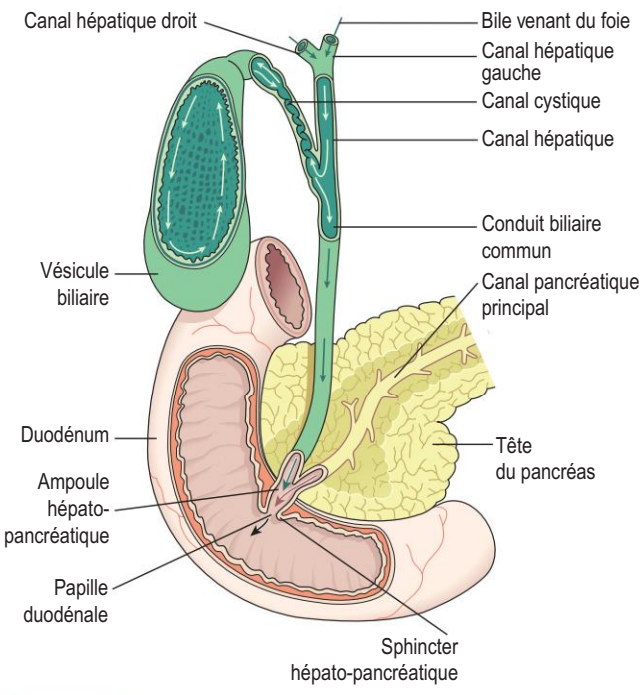


Figure 8.19

Les voies de drainage de la bile.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

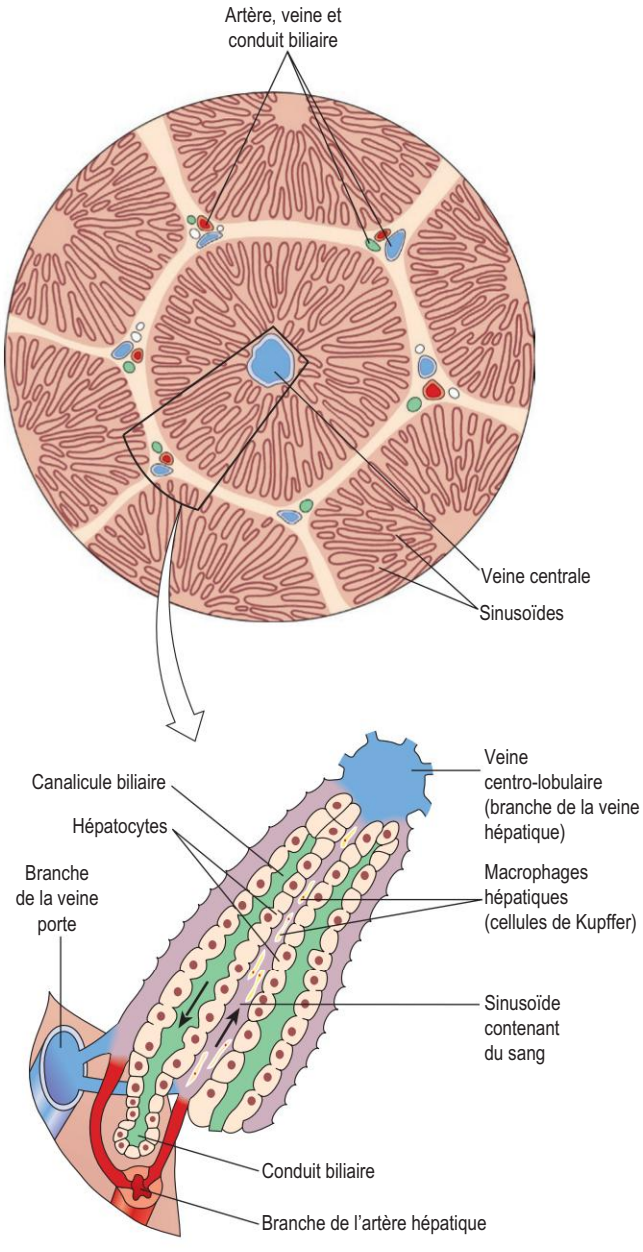


Figure 8.20

Coupe transversale d'un lobule hépatique.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

important. Elles présentent deux pôles fonctionnels : un pôle sinusoïdal ou vasculaire, en contact direct au niveau de l'*espace de Disse* avec les cellules endothéliales des capillaires qui ne possèdent pas de lame basale, ce qui facilite les échanges entre le sang et l'hépatocyte, et un pôle canaliculaire ou biliaire définissant le canalicule biliaire qui n'a pas de paroi propre (figure 8.21).

Les cellules endothéliales

Elles représentent 20 % des cellules hépatiques et ont la particularité de posséder des fenêtres larges, ce qui assure des échanges importants entre le sinusoïde et l'hépatocyte.

Les cellules de Küpffer

Ce sont des macrophages bordants, localisés dans l'espace de Disse, dotés d'une activité de phagocytose intense. Ils jouent un rôle important dans la défense de l'organisme et représentent environ 10 % des cellules hépatiques.

Les cellules de Ito

Ces cellules localisées dans l'espace de Disse sont spécialisées dans le stockage des graisses et représentent 5 % des cellules hépatiques.

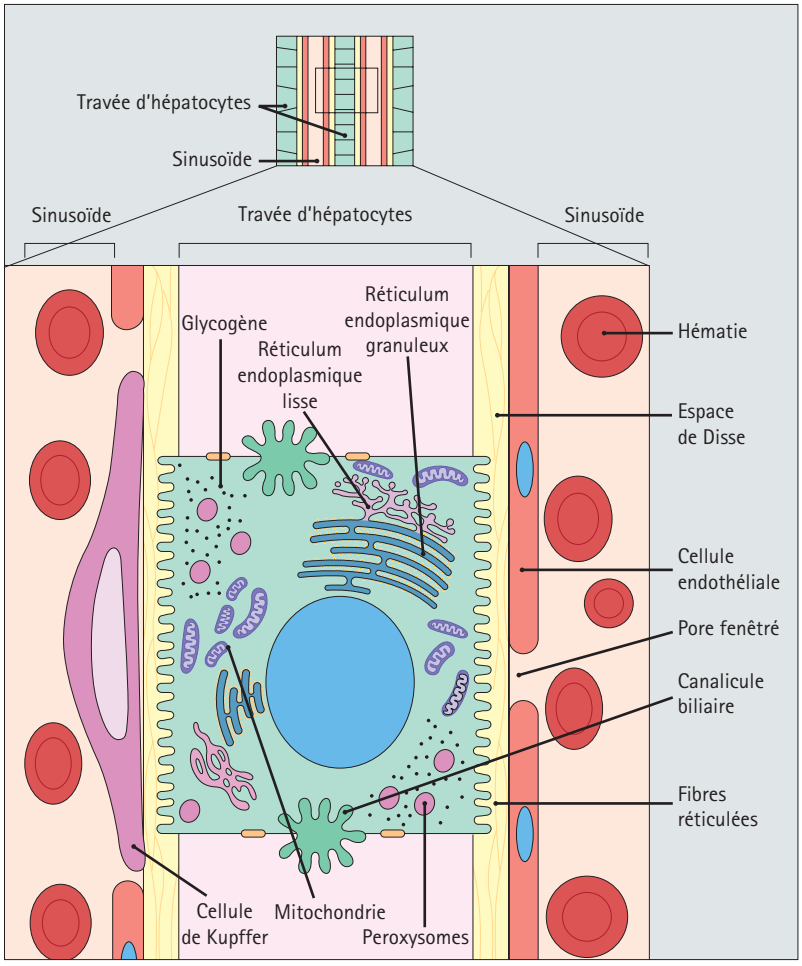


Figure 8.21

L'hépatocyte.
Les hépatocytes sont des cellules épithéliales reliées entre elles par des jonctions épithéliales. Ils présentent trois types de surface mais, sur ce schéma en deux dimensions, seules deux des trois faces sont montrées : celle en contact avec le sinusoïde et qui présente des villosités, et celle qui forme le canalicule biliaire. Chaque hépatocyte contient un réticulum endoplasmique granuleux abondant et un réticulum endoplasmique lisse, illustrant la fonction de synthèse de la cellule. Mitochondries et peroxysomes sont nombreux. Le glycogène est stocké dans le cytoplasme. L'espace de Disse sépare les hépatocytes de l'endothélium fenêtrés des sinusoïdes. Les cellules macrophagiques de Kupffer limitent également le sinusoïde.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

La sécrétion biliaire

La bile représente la sécrétion exocrine du foie.

Composition de la bile

La *bile hépatique* est jaune clair, nettement alcaline (pH 8,0), de faible densité, alors que la *bile vésiculaire* est brun foncé, légèrement alcaline, un peu filante, beaucoup plus dense.

Elle contient des électrolytes et des substances organiques, dont les acides biliaires.

Formation de la bile

La bile est élaborée et sécrétée par les hépatocytes, le flux dépendant de la sécrétion des acides biliaires, puis modifiée par les cellules épithéliales des canaux biliaires (figure 8.22).

Excrétion biliaire

L'excrétion de la bile est nulle en période inter-digestive. En période postprandiale, c'est l'arrivée des lipides et des acides aminés dans le duodénum qui déclenche la libération par les

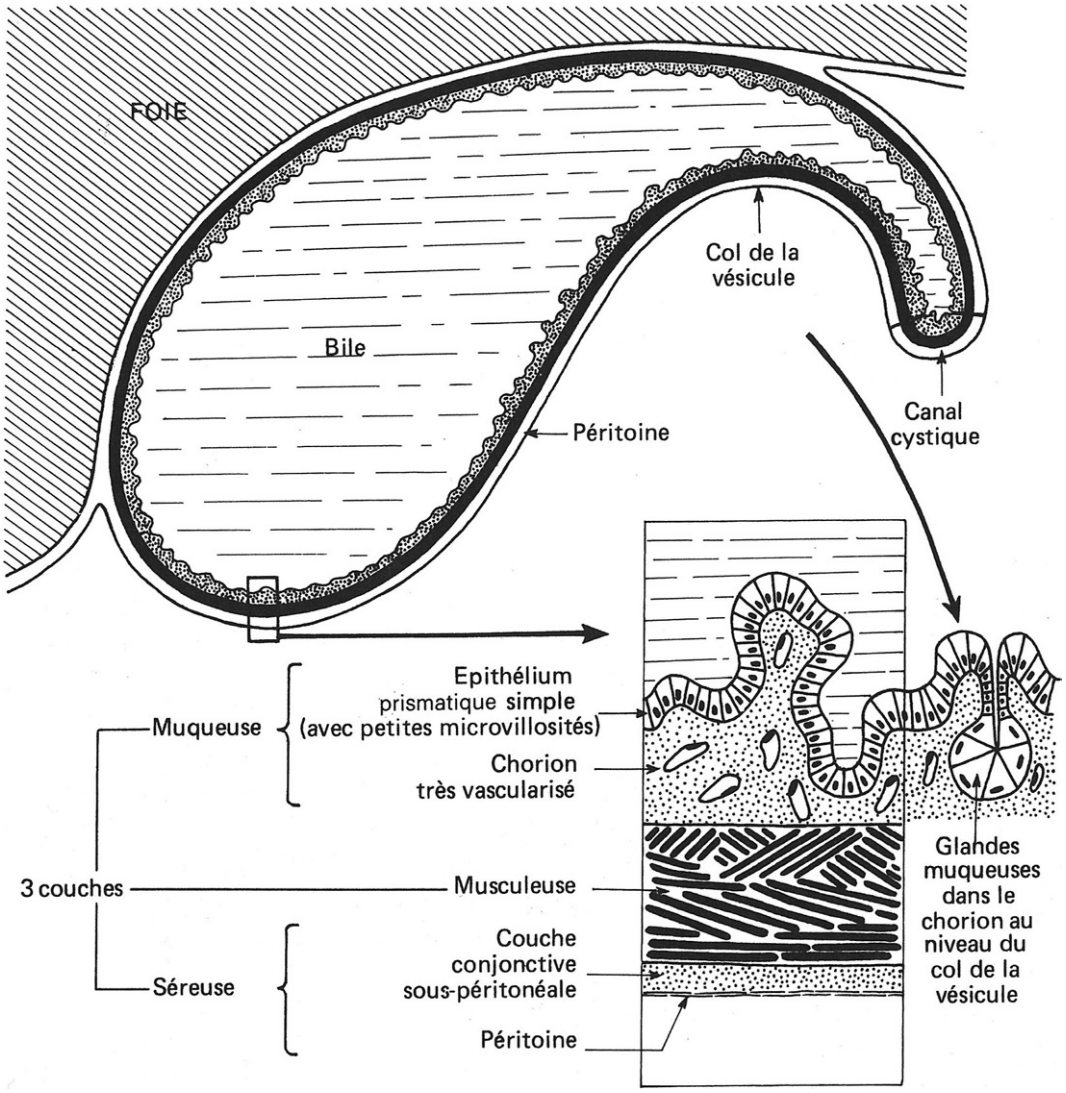


Figure 8.22

Modification de la bile dans la vésicule biliaire.
La vésicule biliaire emmagasine la bile sécrétée de façon continue par le foie. Elle la condense (en réabsorbant de l'eau et des électrolytes par son épithélium). Elle l'expulse dans le duodénum sous l'effet de certains stimulus (cholécystokinine, repas riches en graisses) et lui ajoute du mucus (par les glandes muqueuses du col).
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

cellules endocrines duodénales de la *cholécystokinine*. Cette dernière se fixe sur des récepteurs spécifiques exprimés sur les fibres musculaires lisses de la vésicule et entraîne la contraction de la vésicule biliaire qui se vide, l'apparition d'ondes péristaltiques le long du conduit cholédoque et l'ouverture du sphincter d'Oddi. Cette action de la cholécystokinine est complémentaire de son action stimulante de la sécrétion enzymatique du pancréas et inhibitrice de la vidange gastrique.

Le rôle de la bile

La bile participe à la neutralisation du chyme gastrique. Grâce aux sels biliaires, elle joue un rôle important dans l'émulsification des graisses et la dégradation des globules graisseux riches en triglycérides sous l'action de la lipase pancréatique.

Pathologie

Cirrhose

La définition de la cirrhose est anatomique. La cirrhose se caractérise par :
- une atteinte diffuse du foie ;
- une désorganisation de l'architecture lobulaire ;
- une nécrose cellulaire permettant le développement d'une fibrose et de nodules parenchymateux de régénération.

Ces remaniements ont :
- des conséquences vasculaires : compression ou suppression des veines centrolobulaires et gêne à la circulation sinusoïdale. L'ensemble aboutit à une hypertension dans le système porte ;
- des conséquences parenchymateuses : destruction par la fibrose et l'insuffisance vasculaire du parenchyme hépatique aboutissant à l'insuffisance hépatocellulaire.

Hypertension portale

Les modifications de vascularisation hépatique secondaire à la sclérose et au développement de nodules de régénération entraînent une augmentation de la pression du sang dans le système porte. Afin de réduire cette pression, des anastomoses sont mises en jeu entre le système porte et le système cave. Chez le sujet normal, ces anastomoses sont présentes, mais ne sont pas fonctionnelles.

Les signes cliniques traduisant l'hypertension portale sont :
- une *circulation veineuse collatérale* qui se traduit par une visibilité anormale des veines sous-cutanées distendues principalement dans la région sus-ombilicale, mais pouvant s'étendre dans les flancs et la région thoracique inférieure ;
- une *splénomégalie* (observée dans 30 à 50 % des cirrhoses) ;
- des *varices œsophagiennes* ou cardiotubérositaires découvertes en fibroscopie et qui ont la même valeur sémiologique que la circulation veineuse collatérale. La rupture de ces varices représente la cause la plus grave d'hémorragie digestive chez le patient cirrhotique ;
- une *ascite*, secondaire à la rétention hydrosodée, conséquence de l'insuffisance hépatocellulaire et de l'hypertension portale.

Remarque : À l'examen clinique, le foie est de volume variable, de consistance dure (+++), de surface régulière et indolore.

Insuffisance hépatocellulaire

Les signes cliniques traduisant l'insuffisance hépatocellulaire sont :
- des *signes cutanés* : des *angiomes stellaires* siègent dans le territoire de la veine cave supérieure (veine, cou, thorax supérieur, membres supérieurs) ; une *érythrose palmaire* (augmentation de la coloration des éminences thénar et hypothénar) de même valeur diagnostique que les angiomes ; les *ongles blancs* (pouce et index) présents dans 80 % des cirrhoses ;
- des *troubles endocriniens* réalisant un syndrome d'hyperœstrogénie chez l'homme (pilosité de type féminin, atrophie testiculaire, gynécomastie) ; chez la femme, les signes sont plus discrets (diminution de la pilosité axillaire et pubienne, aménorrhée) ;
- un *ictère*, résultant des conséquences parenchymateuses (destruction par la fibrose et l'insuffisance vasculaire du parenchyme hépatique), dont l'intensité est parallèle à l'évolution de la maladie ;
- une *encéphalopathie* de mécanisme complexe se manifestant d'abord par des troubles du comportement (apathie, instabilité, désorientation), puis par l'apparition d'un état confusionnel et d'une somnolence progressivement croissante ; l'*astérixis* (*flapping tremor*) est un signe caractéristique ;
- d'autres signes sont présents, tels qu'un *foetor hepaticus* (haleine à odeur ammoniacale) et une hypertonie extrapyramidale.

Remarque : Des signes biologiques sont présents ; certains sont spécifiques de la maladie (hypoalbuminémie, diminution du temps de Quick avec diminution du facteur V).

Intestin grêle

Anatomie de l'intestin

Morphologie de l'intestin

L'intestin grêle mesure 4 à 6 m de long. Il a un diamètre faible de 3 à 4 cm et est rattaché à la paroi postérieure de l'abdomen par le mésentère (double feuillet péritonéal). Il va du pylore jusqu'au gros intestin et comprend le duodénum, long de 30 cm environ, qui reçoit les sécrétions biliaires et pancréatiques et permet de neutraliser l'acidité du chyme stomacal, et le jéjunum puis l'iléon qui constituent la partie mobile repliée en anses intestinales (figures 8.23 et 8.24).

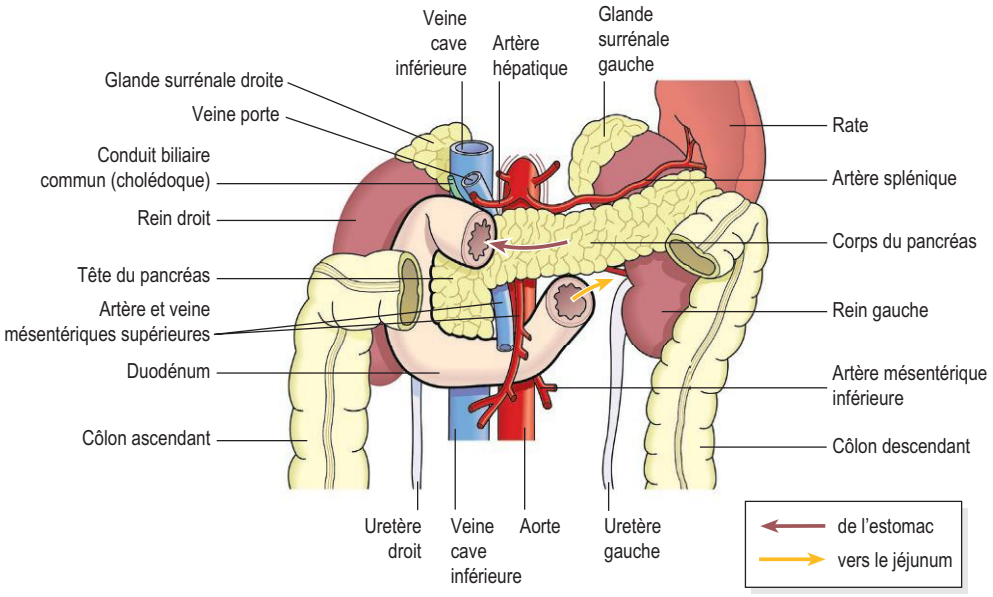


Figure 8.23

Le duodénum.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

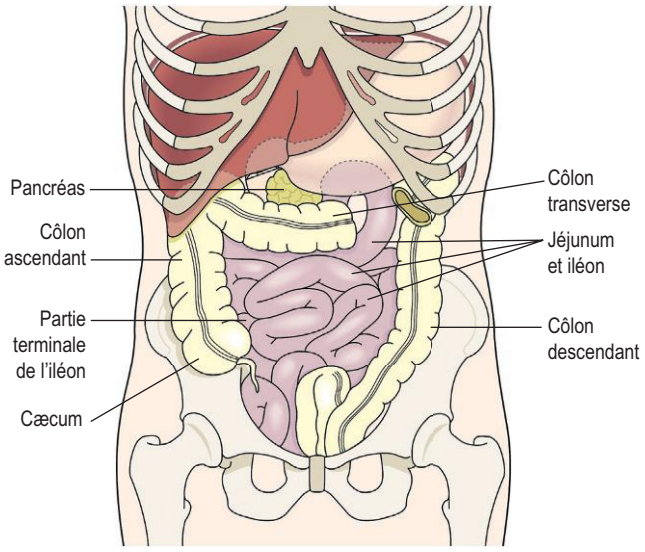


Figure 8.24

Le jéjunum et l'iléon.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

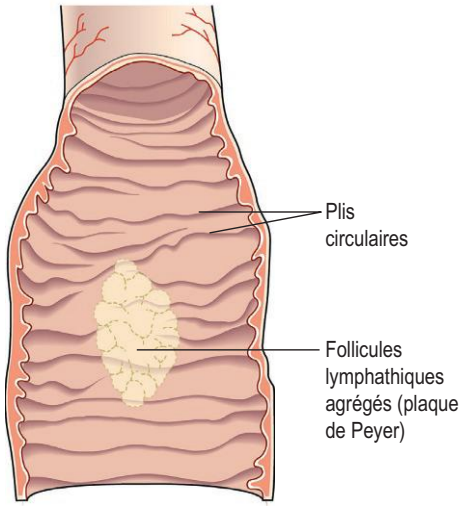


Figure 8.25

Les plis circulaires.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Histologie de l'intestin

La surface d'absorption

L'intestin grêle se caractérise avant tout par un système d'amplification considérable de la surface offerte à l'absorption (facteur multiplicatif de 600) avec les *valvules conniventes* (replis transversaux hauts de 1 à 2 cm, en forme de doigts de gant) (figure 8.25), les *villosités* (plis de la muqueuse situés sur les valvules conniventes et hauts de 0,5 à 1 mm) et les *microvillosités* de la membrane apicale des cellules absorbantes de la muqueuse intestinale (figure 8.26). Il faut noter que les microvillosités sont recouvertes de glycocalyx et forment une fine couche aqueuse non agitée. La surface totale d'absorption est au total d'environ 200 m^2.

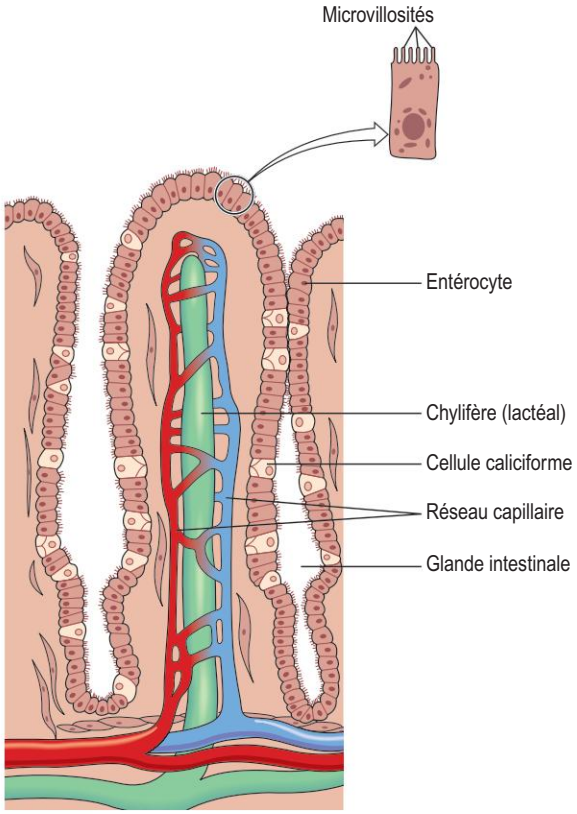


Figure 8.26

Schéma d'une villosité et des microvillosités.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Ces villosités sont indispensables pour permettre une absorption normale des nutriments et toute atrophie villositaire, comme celle qui existe dans la maladie cœliaque, entraîne une malabsorption.

La paroi intestinale

La paroi de l'intestin grêle est formée par les quatre couches classiques déjà décrites : séreuse, musculeuse, sous-muqueuse et muqueuse (cf. figure 8.4). La muqueuse est constituée d'un épithélium, d'un chorion sous-jacent et d'une muscularis mucosae qui la sépare de la sous-muqueuse. Elle présente de nombreuses dépressions entre les villosités, les *cryptes ou glandes de Lieberkühn*. Dans le duodénum, au fond de ces cryptes, s'ouvrent les *glandes de Brünner*, glandes tubulo-acineuses situées dans la sous-muqueuse, qui élaborent un mucus épais, alcalin et protecteur destiné à neutraliser l'acidité du chyme gastrique et à protéger la muqueuse. Dans le jéjunum et l'iléon, la sous-muqueuse ne comporte plus aucune glande de Brünner.

Pathologie

Maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune, caractérisée par une intolérance au gluten. Il s'agit d'une entéropathie chronique avec atrophie villositaire de l'intestin grêle. La maladie se traduit par un *syndrome de malabsorption digestive*. Le gluten se transforme en gliadine qui subit l'action de la transglutaminase. Les lymphocytes T de la lamina propria sont stimulés entraînant une production de cytokines. Il en résulte une réaction immunitaire cellulaire et humorale adaptative et innée locale, mais aussi vraisemblablement générale. Cette réaction immunitaire aboutit à des anomalies de la différenciation et de la prolifération cellulaire provoquant l'atrophie villositaire.
Les manifestations cliniques sont particulièrement typiques chez le petit nourrisson traduisant notamment le syndrome de malabsorption digestive : diarrhée chronique, ballonnement abdominal ; d'autres signes sont caractéristiques : cassure de la courbe pondérale, puis de la courbe staturale, anorexie, dénutrition progressive entraînant une amyotrophie et des signes généraux : pâleur, apathie, tristesse. L'expression de la maladie chez le grand enfant est moins bruyante et parfois le délai diagnostic est retardé.

Les cellules de l'épithélium intestinal (figure 8.27)

- Les *entérocytes*, ou cellules absorbantes, ont un renouvellement rapide (cinq à six jours) et présentent une *bordure en brosse* très riche en enzymes impliquées dans la digestion des nutriments et en protéines de transport pour l'absorption.
- Les *cellules caliciformes* sécrètent le mucus.
- Les *cellules de Paneth* élaborent le lysozyme.
- Les cellules endocrines sont dispersées tout le long de l'intestin grêle.



Figure 8.27

Les cellules de l'intestin grêle.
1. Plateau strié. 2. Cellule muqueuse caliciforme. 3. Noyau d'une cellule muqueuse caliciforme. 4. Noyau d'un entérocyte. 5. Lymphocyte intraépithélial.
(In : Poirier J. et al. Histologie. Les tissus. 3e édition. Paris : Masson ; 2006.)

Les cellules du chorion (lamina propria)

On trouve de nombreux lymphocytes T qui participent à la défense immunitaire. Certains sont regroupés en follicule clos ou en *plaques de Peyer*, plus nombreuses dans l'iléon terminal. Ils sont impliqués dans les maladies inflammatoires.

Pathologie

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

L'inflammation s'exprime par deux pathologies : la *maladie de Crohn* et la *rectocolite hémorragique*, caractérisées toutes deux par une hyperactivité du système immunitaire digestif entraînant des ulcérations.

Les causes de ces deux maladies inflammatoires chroniques sont encore inconnues, impliquant un certain nombre de facteurs : génétiques, environnementaux et immunologiques. Elles se révèlent plutôt entre 20 et 30 ans. Chacune d'elles se caractérise par des phases de poussées alternant avec des périodes de rémission.

Vascularisation de l'intestin

La vascularisation est assurée par une branche de l'artère hépatique pour le duodénum (cf. figure e8.3) et par l'artère mésentérique supérieure pour le jéjunum et l'iléon (figure e8.5) Le débit sanguin intestinal est égal au repos à 10 % du débit cardiaque, mais il peut être multiplié par 4 pendant la digestion. Le drainage se fait par les veines mésentériques, qui gagnent la veine porte pour aboutir au foie.

Au centre des villosités, on trouve un important *réseau capillaire* et un *chylifère* qui drainent les nutriments absorbés par les entérocytes respectivement vers la veine porte et le canal thoracique (figure 8.28).

Innervation de l'intestin

Elle est double, extrinsèque et intrinsèque :

- l'innervation extrinsèque régule la motricité en jouant sur les contractions avec le parasympathique (X^{e} paire de nerfs crâniens) qui les augmente et est donc moteur, alors que le sympathique les diminue ;

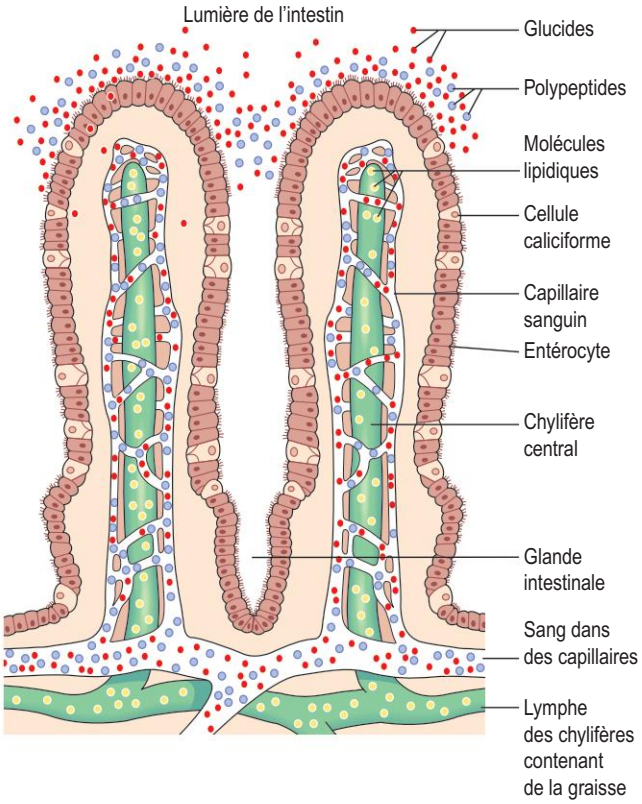


Figure 8.28

Absorption dans les villosités intestinales.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

- l'innervation intrinsèque comprend les deux plexus, le *plexus sous-muqueux de Meissner* et le *plexus myentérique d'Auerbach* (figure 8.29).

Il existe de nombreuses terminaisons de fibres nerveuses dans tout le tractus digestif, qui sont à l'origine de douleurs parfois difficiles à soulager.

Le suc intestinal

Le débit de sécrétion est estimé entre 1 et 2 litres par jour. C'est un liquide jaune clair, de pH alcalin 7,6, qui contient du mucus, des électrolytes et de très nombreuses enzymes glycolytiques et protéolytiques, dont l'*entérokinase* provenant des entérocytes desquamés de la muqueuse. Cette sécrétion est régulée par l'excitation mécanique (distension liée au bol alimentaire) et par l'excitation chimique (polypeptides, sucres, acides…).

Motricité de l'intestin grêle

En période interdigestive, l'intestin est le siège d'une faible activité mécanique intermittente, qui correspond à

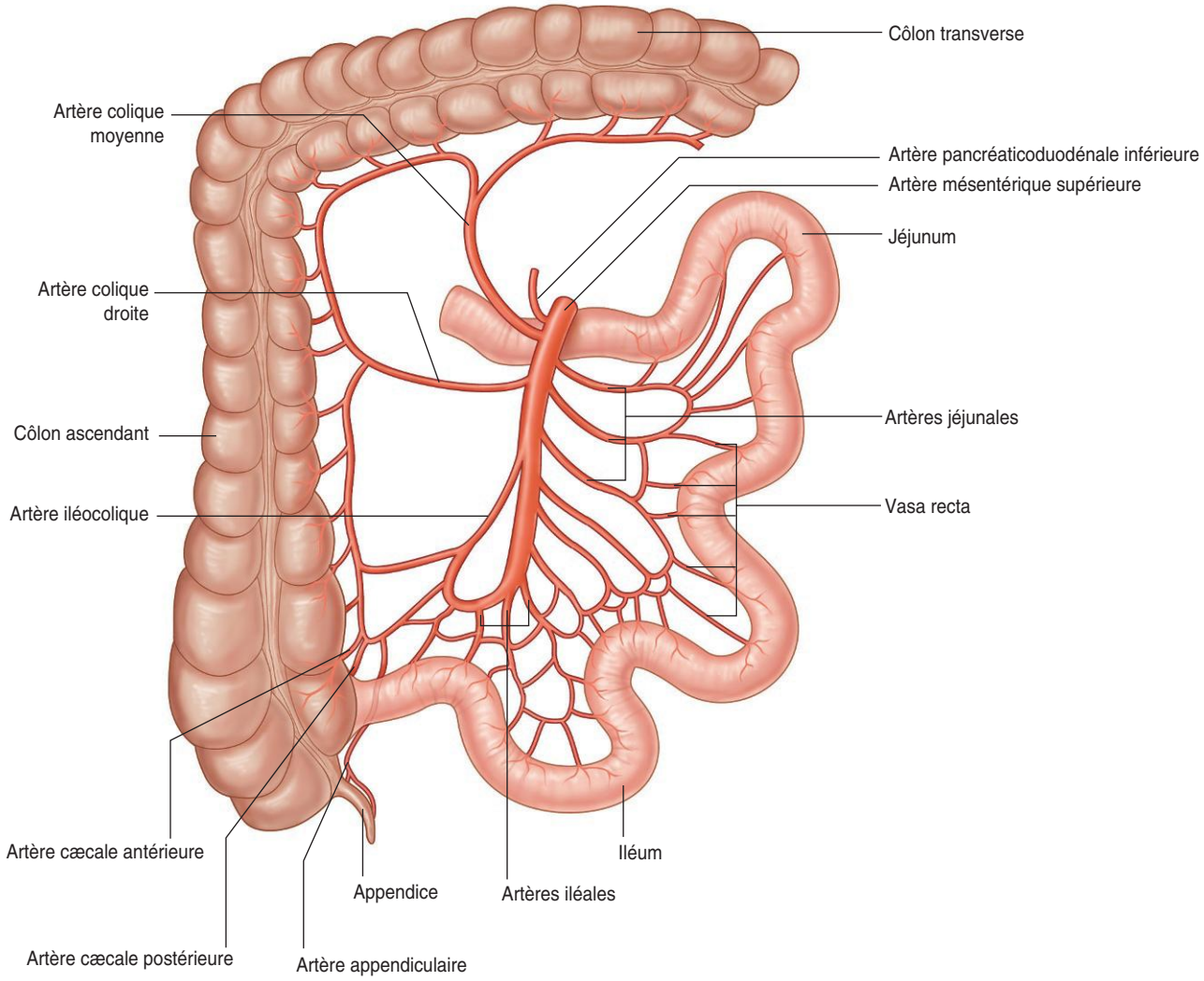


Figure e8.5

Vascularisation du jéjunum et de l'iléon : distribution de l'artère mésentérique supérieure.
(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

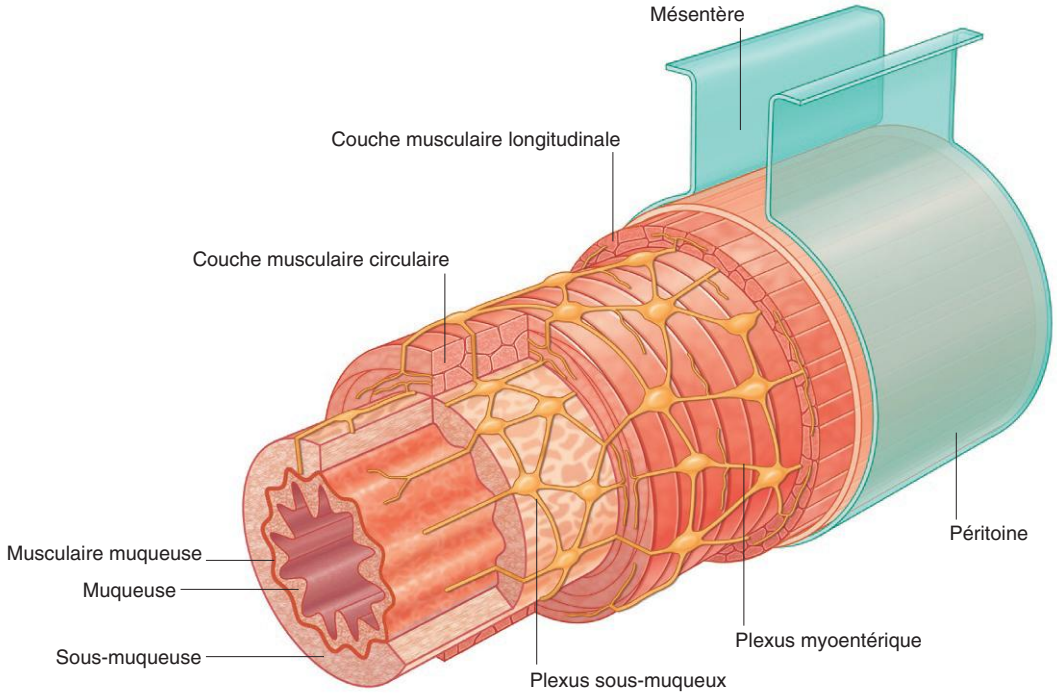


Figure 8.29

Le système nerveux entérique.
(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

la propagation jusqu'au côlon des ondes générées à partir du pacemaker gastrique. Les mouvements comprennent des mouvements pendulaires qui font glisser les anses intestinales les unes sur les autres et des contractions segmentaires circulaires.

En période digestive, l'activité contractile est importante, continue et irrégulière, composée de contractions segmentaires, qui assurent le mélange du chyme avec les différents sucs déversés dans l'intestin et le contact avec la muqueuse intestinale, et de contractions péristaltiques qui permettent de propulser les aliments vers le côlon (figure 8.30).

Absorption intestinale

L'intestin grêle permet d'absorber 90 % des nutriments et cela concerne toutes les classes de nutriments. L'absorption peut se faire :

- par *voie cellulaire* et implique des transporteurs comme dans le rein (le moteur de la plupart des transporteurs étant la Na^+/K^+-ATPase de la membrane basolatérale) ;
- ou par *voie paracellulaire* en fonction des gradients de concentration.

Absorption des sucres

Le contenu de la ration alimentaire en glucides

La ration alimentaire quotidienne contient environ 400 g de glucides. La majorité des glucides, c'est-à-dire 80 %, est sous forme de hauts polymères du glucose, surtout des amidons présents dans tous les aliments d'origine végétale et un peu de glycogène d'origine animale, et de la cellulose qui constitue une fibre alimentaire indigeste pour l'homme. Les 20 % restants dans l'alimentation sont sous forme de disaccharides (saccharose, maltose, lactose). Le fructose est le seul sucre présent en petites quantités sous forme de monosaccharide.

La digestion des glucides

La digestion des glucides commence dans l'intestin sous l'action de l'α-amylase pancréatique, après un début d'attaque des amidons dans la bouche par l'amylase salivaire. L'α-amylase coupe les liaisons glucosidiques α(1-4) des amidons, libérant des disaccharides (maltose), des trisaccharides (maltotriose) et des α-dextrines, oligosaccharides comprenant quatre à cinq résidus osidyle.

Compte tenu de sa structure (liaisons glucosidiques β(1-4)), la cellulose est résistante à l'action de l'amylase.

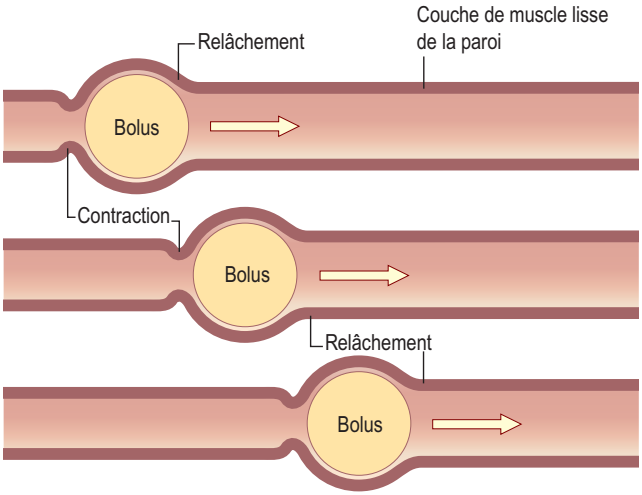


Figure 8.30

Le péristaltisme.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Ensuite, les disaccharides et les oligosaccharides diffusent à travers la couche du glycocalyx vers le pôle apical de l'entérocyte et sont soumis à l'action des *disaccharidases de la bordure en brosse*. La saccharase-isomaltase libère du glucose et du fructose à partir du saccharose et du glucose à partir du maltose. La lactase libère du galactose et du glucose à partir du lactose. La tréhalase libère du glucose à partir du tréhalose. À noter que l'activité de la lactase diminue avec l'âge, expliquant que les intolérances au lactose sont fréquentes chez les personnes âgées.

En conclusion, les glucides sont essentiellement transformés en glucose, fructose et galactose.

L'absorption des monosaccharides

L'absorption des monosaccharides est surtout assurée par la voie transcellulaire, grâce aux *transporteurs* situés dans les membranes de l'entérocyte.

Le transport du glucose et du galactose est influencé par la quantité de Na^+ présente dans la lumière intestinale. En effet, le transporteur SGLUT1 est une protéine de 75 kDa qui assure un cotransport Na^+/glucose, donc un transport actif secondaire. Son activité est déterminée par la pompe Na^+/K^+-ATPase de la membrane basolatérale, qui maintient une concentration de Na^+ faible dans la cellule. Le glucose passe de la cellule dans le liquide interstitiel par diffusion facilitée grâce au transporteur GLUT2 qui est localisé dans la membrane basolatérale de l'entérocyte (figure 8.31).

Toutefois, SGLUT1 et GLUT2 ne sont pas spécifiques du glucose puisque le galactose suit la même voie d'absorption. D'ailleurs, le déficit congénital en SGLUT1 est responsable d'une malabsorption du glucose et du galactose, ce qui conduit à une diarrhée grave.

Le fructose est pris en charge par un transporteur spécifique, localisé dans la membrane apicale, GLUT5, qui permet une diffusion facilitée. Le franchissement de la membrane basolatérale est assuré par GLUT2. L'absorption du fructose ne dépend donc pas du Na^+.

Les monosaccharides peuvent aussi diffuser passivement par voie paracellulaire à travers les jonctions serrées, surtout dans le duodénum, en fonction des gradients de concentration.

La destinée des monosaccharides

Une petite partie des monosaccharides est utilisée *in situ* par l'entérocyte, mais la majorité est drainée par voie sanguine et est conduit au foie pour y être stockée sous forme de glycogène.

La localisation de l'absorption

L'absorption des sucres est pratiquement totale dès la première moitié du jéjunum.

La cellulose reste intacte jusqu'au côlon, où elle est attaquée par la flore bactérienne avec production d'acides gras à chaîne courte, d'H_2 et de CO_2. Elle forme un ballast dans l'intestin grêle, jouant le rôle de fibres inertes qui retiennent l'eau. De même, la pectine est constituée de polysaccharides plus ou moins complexes, qui forment des gels en phase aqueuse, ce qui augmente la viscosité du bol alimentaire.

Absorption des protéines

Les sources protéiques

Les protéines fournissent l'azote indispensable à la croissance et au renouvellement cellulaire. Elles sont d'origine exogène alimentaire et endogène.

Les *apports protéiques alimentaires* quotidiens se situent entre 70 et 100 g et représentent 13 à 16 % de la ration calorique, bien au delà des besoins recommandés. La digestibilité de ces protéines alimentaires dépend de nombreux facteurs : leur origine (animale ou végétale, les protéines végétales étant plus digestibles), le type de protéines, les modes de cuisson, les modes de conservation.

Il faut y ajouter 75 g par jour de *protéines endogènes* (environ 35 g par jour pour les enzymes et glycoprotéines des sucs salivaire, gastrique, pancréatique et intestinal, 10 g par jour pour les protéines de la bile et environ 30 g par jour pour les protéines apportées par la desquamation de l'intestin).

La digestion des protéines

La digestion des protéines s'effectue, dans la lumière du tube digestif, sous l'action des *enzymes gastriques* (pepsine) et *pancréatiques* (trypsine, chymotrypsine, carboxypeptidases

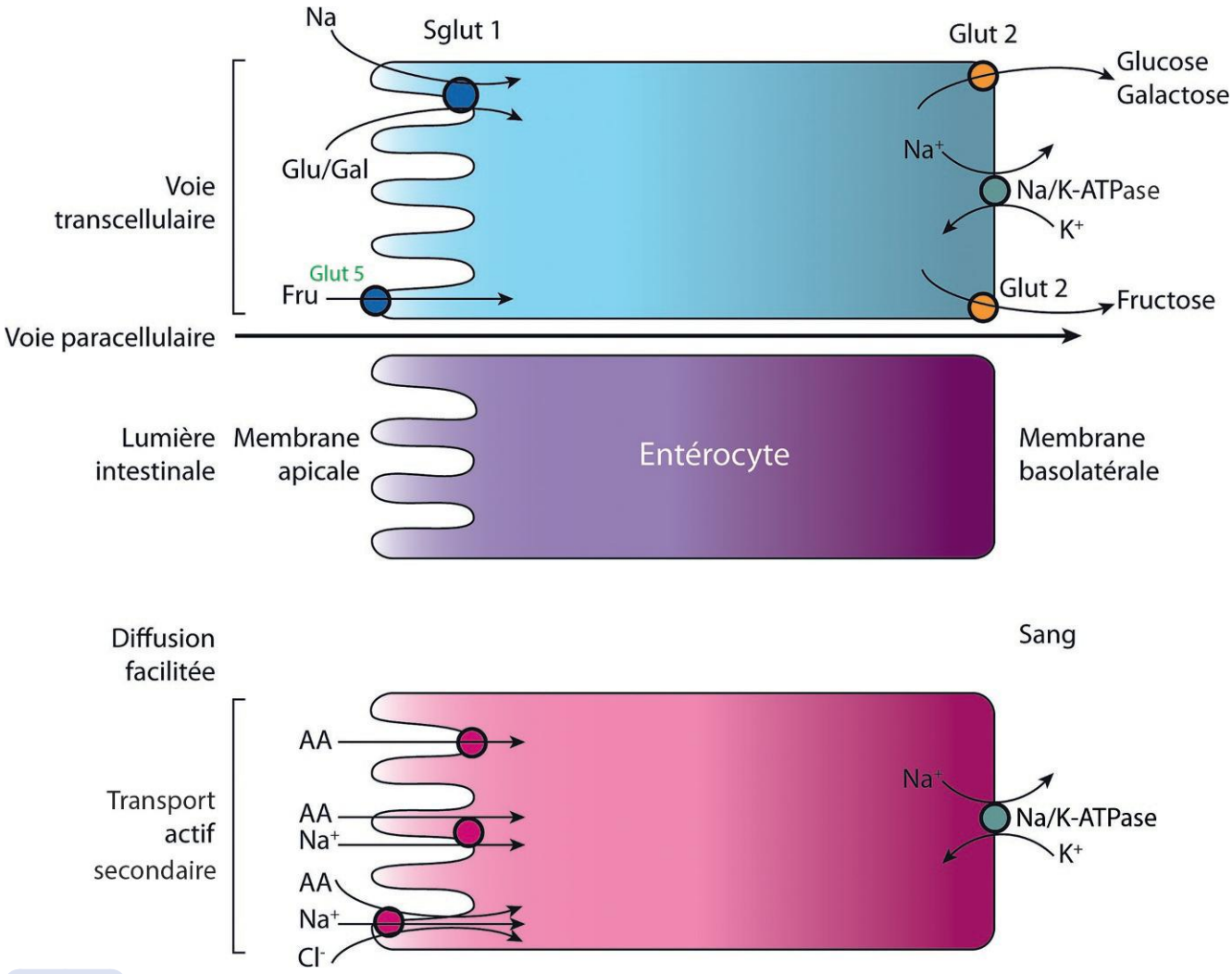


Figure 8.31

Absorption des monosaccharides et des acides aminés.

et élastase), ce qui libère des acides aminés libres et des peptides de différentes tailles.

La digestion se poursuit dans l'intestin grêle au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, qui contient de très nombreuses *peptidases*. Ces enzymes coupent les oligopeptides et les protéines non digérées en *acides aminés, dipeptides et tripeptides*, qui peuvent alors être absorbés.

L'absorption des peptides et des acides aminés

Elle se fait dans l'intestin grêle grâce à de nombreux systèmes de transport qui permettent d'absorber les acides aminés et les petits peptides :

- les oligopeptides sont absorbés par un transport spécifique pour les di- et tripeptides, indépendant du Na^+ mais dépendant de H^+, un cotransport électrogénique (H^+/peptide) localisé dans la partie proximale de l'intestin grêle ;
- les acides aminés sont absorbés par au moins sept systèmes de transport différents, cinq transports dépendants du gradient de Na^+, les deux autres indépendants (diffusion facilitée), systèmes situés dans la partie distale de l'intestin grêle.

Il faut noter que le côlon permet d'absorber une certaine quantité d'acides aminés et de peptides et complète l'absorption protéique de l'intestin grêle.

Le devenir des peptides et des acides aminés

La plus grande partie des peptides absorbés dans l'entérocyte est hydrolysée par les peptidases intracellulaires en acides aminés. Ceux-ci sont en majorité rejetés dans le sang mésentérique grâce à des systèmes de transport indépendants du Na^+, localisés dans la membrane basolatérale et gagnent le foie par la veine porte.

L'entérocyte utilise surtout la glutamine et plus faiblement le glutamate, l'aspartate et l'arginine.

Les malabsorptions intestinales qui touchent les protéines ont des conséquences graves pour l'organisme. L'intolérance au gluten est responsable de la maladie cœliaque.

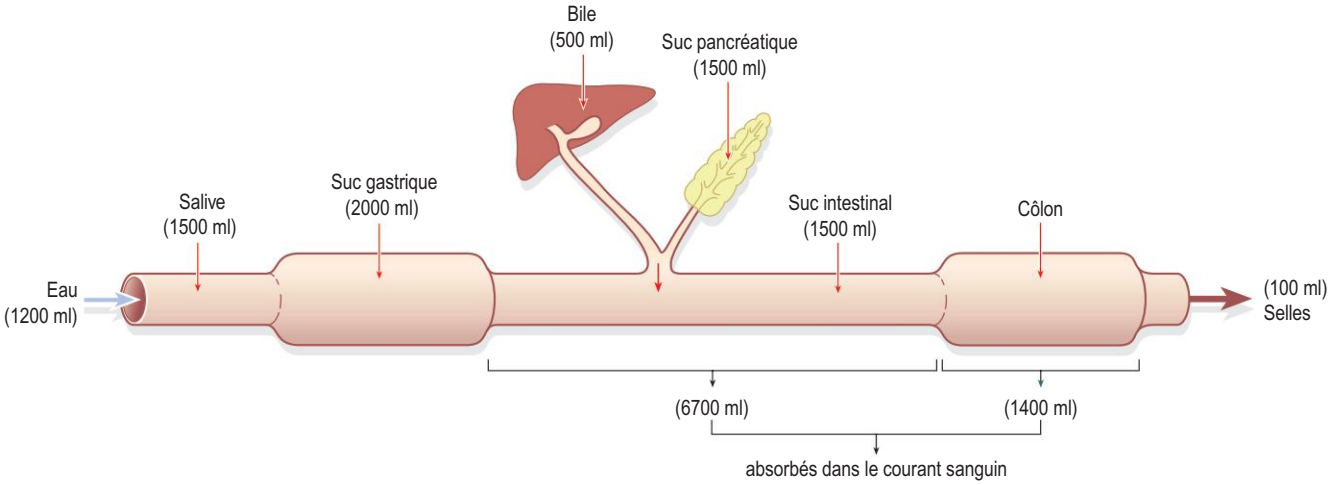


Figure 8.32

Sécrétion et absorption de l'eau tout au long du tractus digestif.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Absorption des lipides

La ration alimentaire

La ration alimentaire lipidique est de 60 à 150 g par jour, ce qui correspond à des apports réels de 36 à 42 % (au lieu de 30 à 35 % recommandé) de notre ration calorique. Les triglycérides représentent 80 % de cette ration.

La digestion des lipides

La digestion des lipides nécessite l'intervention des différentes enzymes gastriques et pancréatiques pour libérer les éléments constitutifs des différentes classes de lipides.

Les triglycérides commencent à être digérés dans l'estomac sous l'action de la *lipase gastrique* (et de la lipase linguale) active en milieu acide surtout sur les émulsions de triglycérides à chaîne moyenne, grâce au brassage local important. Ainsi, 20 % des triglycérides sont hydrolysés en acides gras et diglycérides. Dans l'intestin grêle, l'hydrolyse des émulsions de triglycérides se poursuit sous l'action de la *lipase pancréatique* qui est active à l'interface huile/eau grâce à la présence de la *colipase* pancréatique. Des monoglycérides et des acides gras sont formés.

Les phospholipides sont digérés dans l'intestin grêle à l'intérieur des micelles, sous l'action de la *phospholipase A2 d'origine pancréatique*, ce qui libère des lysophospholipides et des acides gras.

Le cholestérol libre est libéré à partir des esters du cholestérol sous l'action de la *cholestérol estérase pancréatique*.

L'absorption intestinale des lipides

Les *acides gras*, les *monoglycérides* et les *lysophospholipides*, arrivés au contact de la membrane apicale pénètrent dans l'entérocyte par diffusion passive. L'absorption du *cholestérol* est spécifique et consomme de l'énergie. Elle n'est pas régulée, contrairement au système AB d'efflux du cholestérol présent sur la membrane apicale des entérocytes.

Ensuite, les différents constituants lipidiques élémentaires doivent être incorporés dans des *chylomicrons* avant de passer dans les *chylifères lymphatiques* ou dans des *lipoprotéines de très faible densité* (VLDL) avant d'être sécrétés dans le sang portal et de rejoindre le foie.

Au total, il s'agit d'un système complexe, ce qui explique que les malabsorptions des lipides soient beaucoup plus fréquentes que les malabsorptions des glucides ou des protéines.

Les malabsorptions des lipides, ou stéatorrhées, risquent d'entraîner des malabsorptions des vitamines liposolubles A, D, E, K.

Absorption de l'eau et des électrolytes

L'intestin est le siège de très nombreux *transferts d'eau et d'ions* (figure 8.32), qui peuvent être gravement perturbés dans certaines pathologies intestinales et conduire à des diarrhées importantes.

Pathologie

Diarrhée

La diarrhée se définit comme une évacuation trop fréquente de selles molles ou liquides. La diarrhée n'est pas une maladie, mais un symptôme résultant d'affections très diverses.
La diarrhée est qualifiée d'*aiguë*, si elle se manifeste pendant une durée inférieure à une semaine (elle correspond le plus souvent à l'émission d'au moins trois selles liquides par jour).

La diarrhée aiguë résulte essentiellement de l'interruption du cycle entérosystémique de l'eau et d'un dérèglement des processus d'absorption et/ou de sécrétion des électrolytes, en particulier du sodium ; en l'absence de compensation, elle provoque une déshydratation aiguë qui en fait la gravité potentielle. La diarrhée aiguë liquidienne d'origine virale est la cause principale de déshydratation aiguë.
Une diarrhée est qualifiée de *chronique* si elle persiste au-delà de deux à quatre semaines. Les diarrhées chroniques sont fréquentes chez l'enfant, leurs causes sont le plus souvent fonctionnelles. Les étiologies des diarrhées chroniques varient avec l'âge et peuvent être spécifiques : mucoviscidose, maladie cœliaque, allergies, parasitoses…

Gros intestin

Anatomie du gros intestin

Morphologie du gros intestin

Le gros intestin constitue la fin du tube digestif (figure 8.33). Il mesure 1 à 1,5 m de long et a un diamètre de 6 à 6,5 cm. Il comporte le cæcum, cul-de-sac séparé de l'iléon par la valvule iléo-cæcale, ou valvule de Bauhin, où se trouve l'appendice vermiforme, et le côlon (ascendant, transverse et descendant), qui forme dans sa partie terminale l'anse sigmoïde pour aboutir au rectum, qui se termine par l'ampoule rectale et l'anus. L'anus est un orifice entouré d'un double

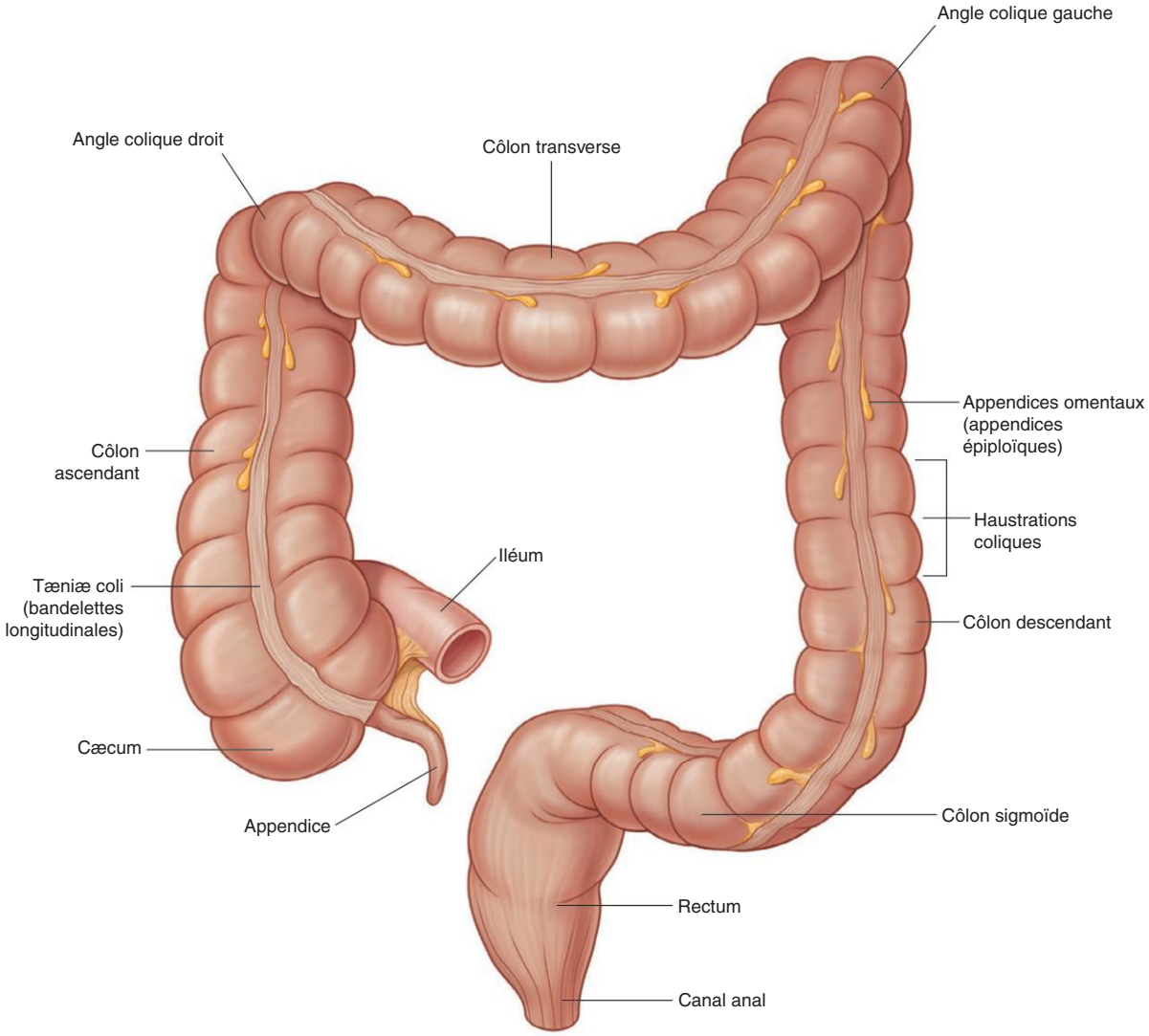


Figure 8.33

Le gros intestin.
(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

sphincter, interne involontaire constitué de muscles lisses et externe volontaire constitué de muscles squelettiques.

Histologie du gros intestin

Il n'existe aucun dispositif d'amplification de la surface d'absorption. La muqueuse est réduite à la couche des cryptes de Lieberkühn, volumineuses et profondes, contenant presque exclusivement des *cellules caliciformes* qui sécrètent un *mucus abondant*.

Les follicules clos sont plus gros et moins nombreux que dans l'intestin grêle. Les lymphocytes qu'ils contiennent jouent un rôle important dans la défense de l'organisme contre les infections, car le gros intestin contient de très nombreux germes.

Vascularisation du gros intestin

Elle se fait par les artères mésentériques supérieure et inférieure qui toutes deux sont issues de l'aorte (figure e8.6).

Innervation des sphincters du rectum

Au niveau du sphincter anal interne, la stimulation sympathique, *via* le nerf hypogastrique, entraîne la fermeture du sphincter par contraction des fibres musculaires lisses et celle du parasympathique, *via* le nerf pelvien, entraîne l'ouverture du sphincter par relâchement des fibres.

Au niveau du sphincter anal externe, les fibres musculaires striées sont commandées par le système nerveux central, *via* le nerf pudendal (nerf honteux). Le relâchement de ce sphincter est volontaire et indispensable pour permettre la défécation.

Physiologie du côlon

Le côlon joue un rôle fondamental dans le contrôle du volume et de la composition ionique finale des selles. Il permet une réabsorption d'eau et des électrolytes, sous le contrôle de différentes hormones.

Il est très riche en bactéries, surtout anaérobies, qui participent à la digestion des protéines endogènes (peptidases bactériennes), au cycle entéro-hépatique de l'urée, à la fermentation de certains glucides, à la production de gaz intestinaux, dont H_2, et à la synthèse de certaines vitamines (B, K, acide folique).

Motricité colique et motricité recto-anale

La motricité colique assure le brassage du chyme intestinal, grâce aux mouvements péristaltiques comme dans l'intestin grêle. Il existe des haustrations ou contractions segmentaires non propulsives liées à l'activité des fibres des bandelettes longitudinales.

À retenir

- La cavité orale permet la formation du bol alimentaire grâce à la mastication des aliments et à la salivation.
- La déglutition permet au bol alimentaire de passer de la bouche à l'estomac en faisant intervenir une étape buccale volontaire et deux étapes involontaires, pharyngienne et œsophagienne.
- L'estomac proximal, formé par le fundus et le corps de l'estomac, a un rôle de réservoir à activité sécrétoire importante, alors que l'estomac distal, formé par l'antre pylorique, est la partie motrice qui joue un rôle important dans la fragmentation et l'homogénéisation des solides et dans la régulation de la vidange du chyme gastrique dans le duodénum.
- Le suc gastrique est très acide (pH 1,5 à 2,5). Il contient de l'acide chlorhydrique, des bicarbonates et du mucus (qui forment une couche protectrice de la muqueuse contre l'acidité), le facteur intrinsèque, les pepsinogènes et la lipase gastrique.
- La sécrétion acide de l'estomac est stimulée par l'histamine, la gastrine et l'acétylcholine et inhibée par la somatostatine, la sécrétine et les prostaglandines. La prise alimentaire déclenche la sécrétion acide pendant la phase céphalique par l'acétylcholine, et surtout pendant la phase gastrique par la gastrine, avant de l'inhiber, pendant la phase intestinale, par la somatostatine.
- L'estomac est à l'origine d'ondes de péristaltisme, qui permettent la vidange gastrique en deux temps. Le péristaltisme de l'estomac est augmenté par la stimulation parasympathique.
- Le suc pancréatique est indispensable à la digestion des aliments. Il permet de neutraliser le

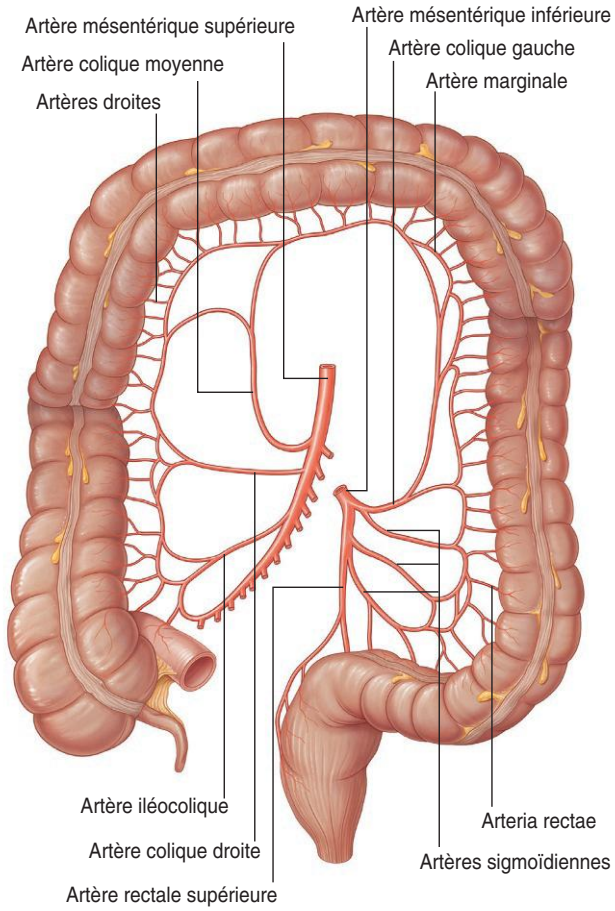


Figure e8.6

Vascularisation du côlon.

(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

chyme acide par son pH alcalin compris entre 7 et 8,4 (sécrétion des cellules canalaires) et contient de très nombreuses enzymes élaborées par les cellules acineuses (protéases sécrétées sous formes inactives de zymogènes et devenant actives sous l'action de l'entérokinase ou entéropeptidase duodénale, lipases, amylase et nucléases).

- La sécrétion pancréatique exocrine est stimulée par la sécrétine qui agit sur les cellules canalaires et par la cholécystokinine qui agit sur les cellules acineuses, pendant la phase intestinale de la digestion.
- La bile représente la sécrétion exocrine du foie. Elle joue un rôle important dans l'émulsification des graisses et dans la digestion des triglycérides. Sa sécrétion est déclenchée par la cholécystokinine.
- L'intestin grêle se caractérise par un système d'amplification considérable de la surface offerte à l'absorption avec les valvules conniventes, les villosités et les microvillosités de la membrane apicale des cellules absorbantes de la muqueuse intestinale.
- L'intestin grêle permet d'absorber 90 % des nutriments. Toutes les classes de nutriments sont concernées. Les glucides doivent être transformés en monosaccharides avant d'être absorbés, les protéines en acides aminés, dipeptides et tripeptides, et les lipides en leurs constituants de base. L'eau et les électrolytes sont l'objet de très nombreux transferts. Les sites de digestion et d'absorption des nutriments sont résumés dans le (tableau 8.1).
- Le gros intestin constitue la fin du tube digestif. Il est dépourvu de tout dispositif d'amplification de la surface d'absorption. Le côlon joue un rôle important dans le contrôle du volume et de la composition ionique finale des selles.

Tableau 8.1. Sites de digestion et d'absorption des nutriments

Nutriments	Bouche	Estomac	Intestin grêle		Gros intestin
			Digestion	Absorption	
Glucides	Amylase salivaire : amidons cuits en disaccharides	L'acide chlorhydrique dénature et arrête l'action de l'amylase salivaire	Amylase pancréatique : amidons cuits en disaccharides Saccharase, maltase, lactase (dans les entérocytes) : disaccharides en monosaccharides (glucose surtout)	Dans les capillaires sanguins des villosités	–
Protéines	–	Acide chlorhydrique : pepsinogène en pepsine Pepsine : protéines en polypeptides	Entérokinase (dans les entérocytes) : chymotrypsinogène et trypsinogène (du pancréas) en chymotrypsine et trypsine Chymotrypsine et trypsine : polypeptides en di- et tripeptides Peptidases (dans les entérocytes) : di- et tripeptides en acides aminés	Dans les capillaires sanguins des villosités	
Graisses	–	–	Bile (du foie) : les sels biliaires émulsifient les graisses Lipase pancréatique : graisses en acides gras et glycérol Lipases (dans les entérocytes) : graisses en acides gras et glycérol	Dans les chylifères des villosités	
Eau	–	Petites quantités absorbées	–	La plus grande partie est absorbée là	Le reste est absorbé là
Vitamines	–	Sécrétion du facteur intrinsèque pour l'absorption de la vitamine B12	–	Vitamines hydrosolubles absorbées dans les capillaires ; celles liposolubles dans les chylifères des villosités	Des bactéries synthétisent de la vitamine K dans le côlon ; absorbée là

ENTRAÎNEMENT 8 **QCM**

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A L'œsophage possède deux sphincters, supérieur et inférieur, tous deux constitués de fibres musculaires lisses.

B La déglutition du bol alimentaire nécessite une élévation du pharynx et un abaissement de l'épiglotte pour fermer l'accès aux voies respiratoires.

C Dans l'estomac, l'acide chlorhydrique est élaboré par les cellules principales de la muqueuse fundique.

D Les prostaglandines stimulent la sécrétion des bicarbonates par les cellules de la muqueuse gastrique.

E La somatostatine peut être considérée comme un inhibiteur physiologique de la sécrétion acide de l'estomac.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Le suc pancréatique est un liquide incolore de pH alcalin, contenant des bicarbonates sécrétés à une concentration constante, mais à un débit variable.

B L'entérokinase contenue dans le suc pancréatique permet de transformer les zymogènes en enzymes actives dans le duodénum.

C La trypsine est une endopeptidase qui agit au niveau des carboxyles des acides aminés aromatiques.

D La triglycéride lipase pancréatique ne peut hydrolyser les triglycérides que s'ils sont sous forme de micelles et en présence de colipase.

E La sécrétine libérée par l'arrivée du chyme acide dans le duodénum stimule la sécrétion d'un suc pancréatique alcalin et riche en enzymes.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A La paroi des canalicules biliaires est constituée par les pôles biliaires de deux hépatocytes adjacents.

B Les cellules endothéliales représentent à peu près 20 % des cellules hépatiques.

C L'excrétion de la bile n'a lieu qu'en période postprandiale sous l'action de la cholécystokinine.

D La bile participe à la neutralisation du chyme gastrique.

E la bile vésiculaire est plus dense et moins alcaline que la bile hépatique.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A La paroi de l'intestin grêle présente de nombreuses glandes de Lieberkühn entre les villosités.

B La digestion des glucides libère des monosaccharides et des disaccharides qui sont absorbés par les entérocytes.

C L'absorption entérocytaire du glucose et du fructose fait intervenir le transporteur GLUT2 pour traverser la membrane basolatérale des cellules.

D L'absorption des di- et tripeptides implique un système de transport électrogénique dépendant du Na^+, localisé dans la partie proximale de l'intestin grêle.

E Tous les lipides élémentaires absorbés dans l'intestin grêle sont sécrétés dans les chylifères lymphatiques sous forme de chylomicrons.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A La muqueuse du gros intestin ne contient pas de glandes de Lieberkühn.

B Le côlon est très riche en bactéries qui participent à la digestion de certaines protéines endogènes.

C Les haustrations du côlon qui sont liées à l'activité des fibres longitudinales participent à la propulsion du chyme.

D La valvule de Bauhin sépare le côlon du gros intestin.

E Les cellules caliciformes sont très nombreuses dans la muqueuse du gros intestin.

This page intentionally left blank

www.mana3ati.info

Chapitre 9

Physiologie du système cardiaque

PLAN DU CHAPITRE

Anatomie du cœur 260

Morphologie du cœur 260

Position du cœur dans le médiastin 260
Vascularisation du cœur 260
Pathologie 263
Innervation cardiaque 264

Cavités et valves cardiaques 264

Les cavités du cœur 264
Les valves du cœur 265
La circulation du sang à l'intérieur du cœur 266
Les pathologies 267

La paroi du cœur 267

Constitution de la paroi du cœur 267
Structure du péricarde 267
Structure histologique du myocarde 268

Physiologie de la pompe cardiaque 269

L'automatisme cardiaque : le rythme cardiaque 269

Genèse des influx cardiaques 269
Propagation des influx cardiaques 271
Facteurs modulant le rythme cardiaque 271
Troubles du rythme et rythmes anormaux 272
Pathologie 272
Pathologie 273
Pathologie 273
Pathologie 274

La contraction du muscle cardiaque 274

Description des courants ioniques générés par l'arrivée des influx 274
Facteurs modifiant la force de contraction 276

Les événements du cycle cardiaque 276

Variations du potentiel électrique 276
Chronologie des événements 278
Variations de volume et de pression au cours des phases du cycle cardiaque 278

Le débit cardiaque 281

Définition du débit cardiaque 281
Mesure du débit cardiaque 281
Régulation du débit cardiaque 281

Système endocrinien cardiaque 283

Structure, synthèse et sécrétion des peptides natriurétiques 283

Contrôle de la sécrétion des peptides natriurétiques 284

Effets physiologiques des peptides natriurétiques 284

Intérêt physiopathologique des peptides natriurétiques 284

Pathologie 284

Objectifs

L'objectif de ce chapitre est d'étudier l'anatomie du cœur, le fonctionnement des valves cardiaques, la distribution du tissu nodal, le fonctionnement des cardiomyocytes nodaux et celui des cardiomyocytes indifférenciés avec la genèse des influx cardiaques et la contraction du muscle cardiaque, puis l'électrocardiogramme, les différents événements qui se déroulent pendant un cycle cardiaque, le débit cardiaque et sa régulation et enfin le système endocrinien cardiaque.

Le cœur est l'organe moteur du système cardiovasculaire. C'est la pompe qui propulse 5 litres de sang par minute dans les vaisseaux. Le rôle de ce système est de faire circuler le sang dans tout le corps, afin d'apporter aux cellules de l'organisme les nutriments et l'O_2 dont elles ont besoin et de les débarrasser des déchets, du CO_2 et de la chaleur qu'elles produisent (figure 9.1). Le système cardiovasculaire permet aussi aux cellules de communiquer entre elles, en particulier grâce aux hormones, et à l'organisme de se défendre contre les différents agents « étrangers ».

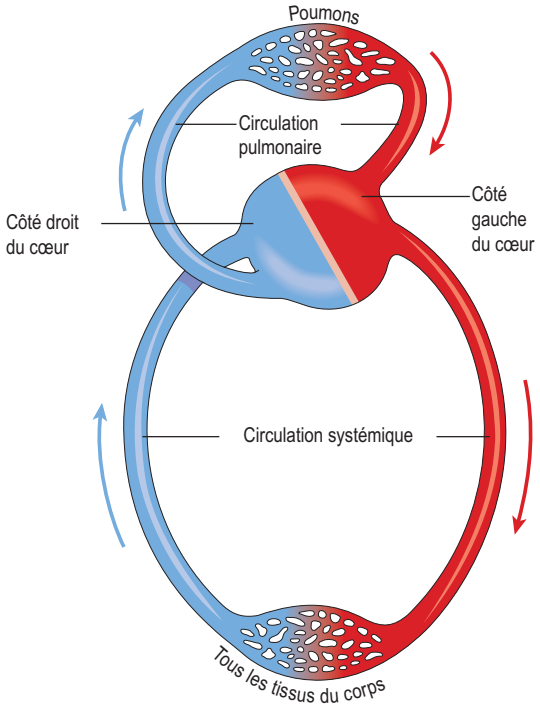


Figure 9.1

Relations entre le cœur et les deux circulations.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Anatomie du cœur

Morphologie du cœur

Position du cœur dans le médiastin

Le cœur est un muscle creux, conique, gros comme un poing fermé, mesurant 12 cm sur 9 cm à son point le plus large et pesant entre 250 et 300 g.

Il repose sur le diaphragme, près du centre de la cage thoracique dans le médiastin, un espace qui s'étend du sternum à l'avant, à la colonne vertébrale à l'arrière, et qui est compris entre les deux poumons.

L'apex est la pointe du cône représentant le cœur, elle est tournée vers le bas à gauche, alors que la base est en haut (figure 9.2).

On peut observer, à la base du cœur, le sillon coronarien qui sépare les deux atriums (oreillettes) au-dessus et les deux ventricules en dessous, et les deux sillons interventriculaires antérieur et postérieur qui séparent les deux ventricules (figure 9.3).

Vascularisation du cœur

La paroi du cœur contient les vaisseaux qui apportent les nutriments et l'O_2 aux cellules cardiaques. Ces vaisseaux sont disposés en couronne et de ce fait constituent la circulation coronaire.

Les artères coronaires

Il existe deux artères coronaires, une droite et une gauche (figure 9.3), qui toutes deux partent de la base de l'aorte, juste au-dessus des valves sigmoïdes aortiques.

L'artère coronaire gauche passe sous l'atrium gauche et se divise en deux branches, formant d'une part l'artère interventriculaire antérieure, qui est située dans le sillon interventriculaire antérieur et distribue le sang aux deux ventricules, et d'autre part le rameau circonflexe, qui suit le sillon coronaire et distribue le sang à l'atrium et au ventricule gauche.

L'artère coronaire droite se divise en petites branches qui permettent d'irriguer l'atrium droit et, surtout, elle forme d'une part l'artère interventriculaire postérieure, qui suit le sillon interventriculaire postérieur et nourrit les deux ventricules du côté postérieur, et d'autre part le rameau marginal, qui circule dans le sillon coronaire et nourrit l'atrium et le ventricule droit.

Les veines coronaires

Le sang est collecté sur la face antérieure du cœur par la grande veine du cœur et sur la face postérieure par la veine

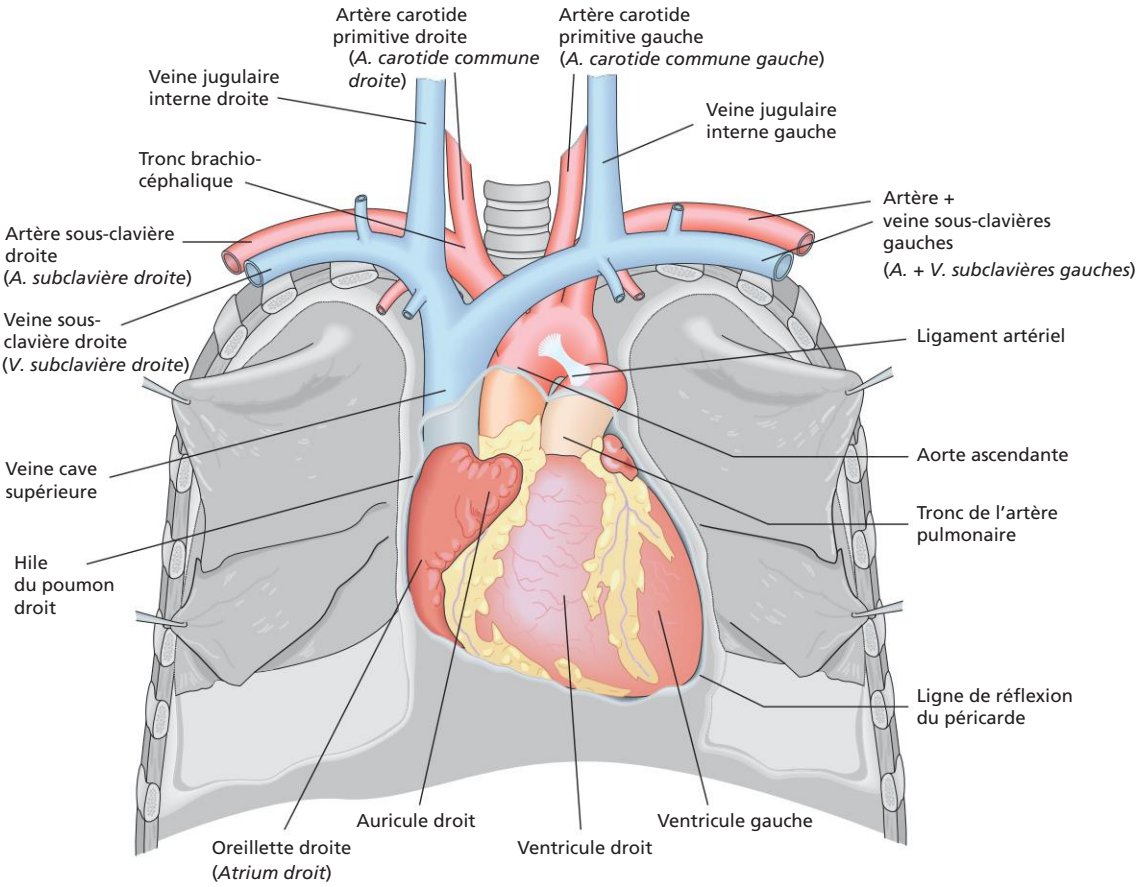


Figure 9.2

Position du cœur.

(In : Bonin M.-C. et al. Processus obstructifs. UE 2.8. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

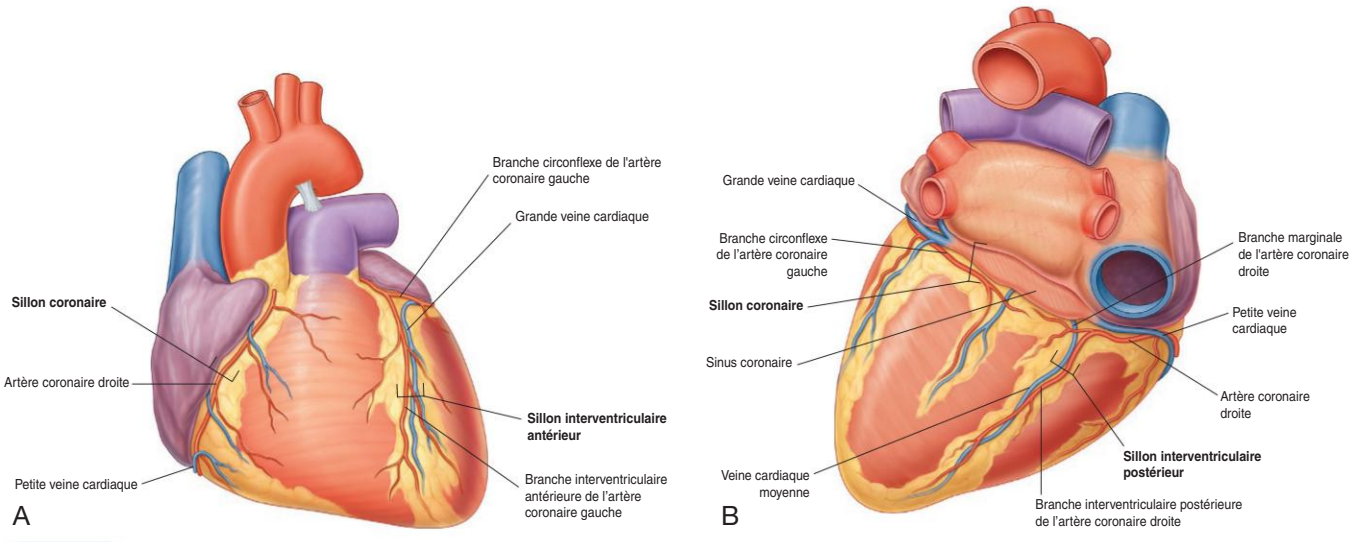


Figure 9.3

Les sillons du cœur et les artères coronaires.

A. Face antérieure du cœur. **B.** Face postérieure et base du cœur.

(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

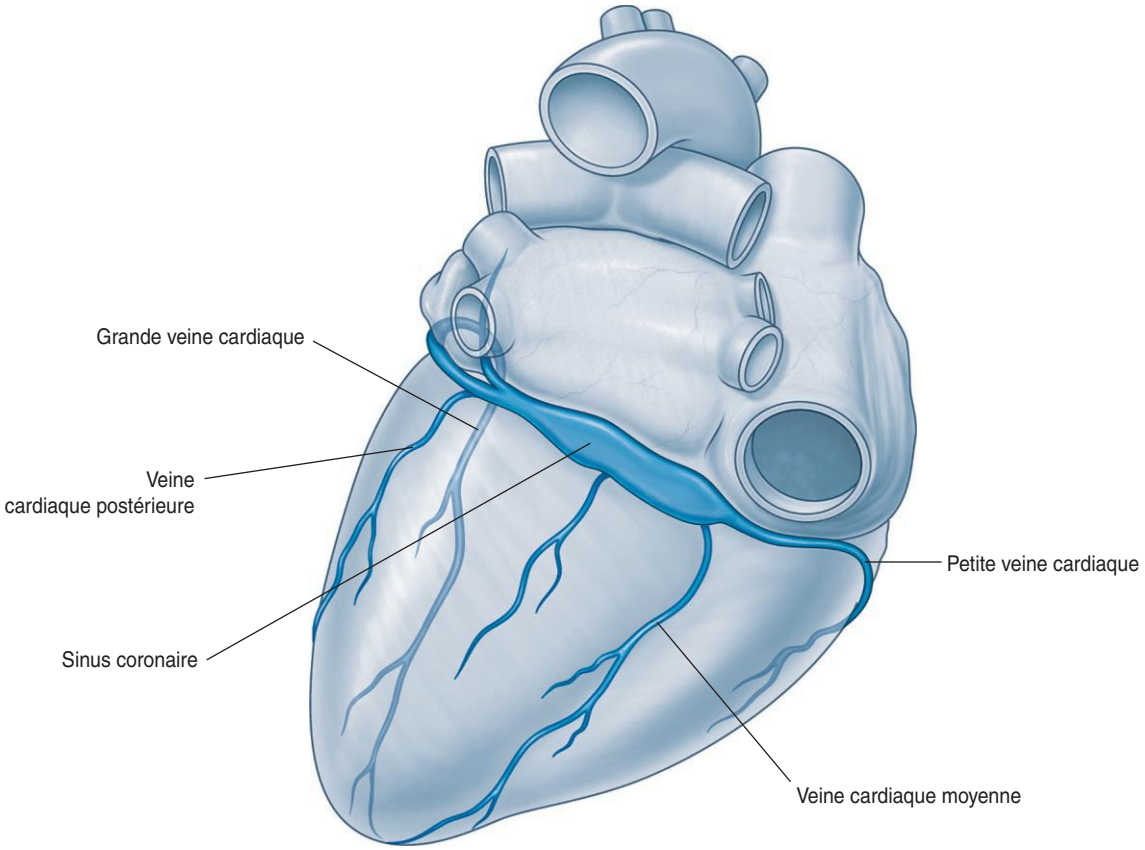


Figure 9.4

Les veines du cœur.
(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

moyenne du cœur (figure 9.4). Ces deux veines se jettent dans le sinus coronaire, qui est situé sur la face postérieure du cœur et débouche dans l'atrium droit. Comme tous les sinus, ce sinus est dépourvu de musculature lisse et il est donc de diamètre invariable.

La circulation coronaire

C'est une circulation locale, en très grande partie intramurale. Pendant la systole, la pression du sang dans le ventricule gauche est supérieure à la pression dans l'aorte et, de ce fait, l'artère coronaire gauche n'est pas perfusée. Elle n'est perfusée que pendant la diastole, alors que la coronaire droite est perfusée pendant tout le cycle cardiaque, systole et diastole.

À l'état physiologique, le myocarde extrait environ 80 % de l'oxygène contenu dans le sang artériel coronaire et donc le sang du sinus veineux est presque entièrement désaturé en oxygène, lorsqu'il fait retour dans le cœur. L'augmentation de la consommation d'oxygène, à la suite d'un travail plus important, exige une *augmentation du débit coronaire*, puisqu'il n'y a pas de possibilité d'augmenter l'extraction de l'oxygène du sang. *Le cœur a la capacité particulière d'ajuster le débit d'irrigation au besoin en énergie des cellules myocardiques*, en réponse à toute diminution locale de la pO_2, à toute augmentation de la production d'acide lactique et d'ions H^+ et surtout à la production d'adénosine, qui est le principal agent vasodilatateur pour les coronaires.

Les principales pathologies

L'*angine de poitrine* correspond à la diminution du diamètre des artères coronaires. En absence de tout effort physique, l'apport d'oxygène est suffisant et les cellules cardiaques fonctionnent normalement. En revanche, lors d'un effort, l'apport d'oxygène devient insuffisant et une douleur importante apparaît dans la poitrine, douleur qui étouffe, qui enserre, c'est l'angine de poitrine. Elle correspond à un stade d'angor stable. La douleur est d'autant plus handicapante que le diamètre des coronaires est plus petit. L'étape ultérieure est l'angor instable, qui se caractérise par le même type de douleur en l'absence d'effort.

L'*infarctus du myocarde* est l'étape ultérieure, qui se produit lorsque la coronaire se bouche complètement. Le tissu situé au-delà de l'oblitération ne reçoit plus d'oxygène. Les cellules meurent et le tissu se nécrose, s'infarcit. C'est l'infarctus du myocarde.

Pathologie

Maladie coronaire

La maladie coronaire résulte dans la majorité des cas du développement de plaques athéromateuses au sein de la paroi artérielle coronaire. Elle est représentée par deux grandes formes cliniques :
- l'angor stable d'effort et les syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST ;
- l'angor stable d'effort sans sus-décalage du segment ST.

Une forme plus rare est également décrite, l'angor spastique de Printzmétal.

Physiopathologie

La plaque athéromateuse, quelle que soit son ancienneté, peut s'altérer par érosions ou fissurations et induire la formation d'un thrombus intracoronaire, dont l'évolution n'est pas univoque. En effet, le thrombus peut :
- subir une lyse *in situ* ou une transformation fibreuse ;
- réduire le diamètre de l'artère avec induction d'une ischémie myocardique lors d'une augmentation même modérée des besoins du myocarde en oxygène; cette circonstance se traduit cliniquement par un syndrome coronaire aigu, sans sus-décalage du segment ST et sans élévation de la troponine : il s'agit de l'*angor instable* ;
- emboliser au niveau distal, entraînant des occlusions capillaires et des nécroses focales, ce qui correspond au mécanisme des syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST avec élévation de la troponine : il s'agit d'un *infarctus sans sus-décalage du segment ST* ;
- entraîner une occlusion totale et soudaine de l'artère provoquant une nécrose extensive : dans ce cas de syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST, il s'agit d'un *infarctus avec sus-décalage du segment ST*.

L'accumulation de dépôts lipidiques d'une part et la cicatrisation des lésions rompues d'autre part sont responsables de la progression de la plaque, ce qui peut conduire à une sténose responsable d'une ischémie myocardique d'effort ou d'une inadéquation entre les besoins myocardiques en oxygène et le débit sanguin coronaire : il s'agit de l'*angor stable*.

Remarques :
- une sténose fixe entraîne une ischémie myocardique transitoire réversible, sans nécrose ;
- une occlusion aiguë provoque une nécrose dont l'étendue dépend de la durée de l'occlusion, de l'existence de collatérales et de la localisation de la thrombose : cette nécrose est irréversible ; elle entraîne une perte de fonction contractile ventriculaire gauche et de fait une baisse de la fraction d'éjection ;
- une occlusion capillaire embolique induit une nécrose rudimentaire avec une élévation de la troponine, mais le plus souvent sans conséquence notoire sur le ventricule gauche.

Formes cliniques

Angor stable d'effort

Les caractéristiques cliniques de la douleur angineuse typique sont bien identifiées : le siège est rétrosternal (en barre horizontale), parfois vertical (le long du sternum) avec irradiation dans le bras gauche (parfois les deux bras), jusqu'au niveau des poignets, de la face antérieure du cou et de la mandibule. Elle a un caractère constrictif (la douleur serre comme un étau). Elle survient exclusivement à l'effort, typiquement lors de la marche en côte, par temps froid, contre le vent. Elle impose l'arrêt et cède rapidement (1 à 2 minutes après l'arrêt) ou après la prise de trinitrine sublinguale.

L'examen clinique est souvent normal. Certains facteurs de risque sont recherchés, comme une surcharge pondérale, une hypertension artérielle, une diminution ou une abolition de pouls, un souffle artériel ou une insuffisance cardiaque. L'électrocardiogramme à distance de la crise est souvent normal, excepté chez les patients ayant eu un antécédent d'infarctus. En situation percritique ou au décours d'une crise, on observe un sous-décalage du segment ST plus ou moins important, sa normalité n'excluant pas le diagnostic. Les examens complémentaires (épreuve d'effort, scintigraphie, coronarographie) permettent de fixer le diagnostic et le pronostic de la maladie.

Angor spastique (angor de Printzmétal)

Cette maladie coronaire rare correspond à un spasme coronaire sur une artère saine ou sur une plaque athéromateuse non sténosante. Elle se manifeste plutôt au repos, en milieu de nuit ; son évolution se traduit par des troubles de la conduction ou des troubles du rythme ventriculaire percritiques, de pronostic très péjoratif.

Syndromes coronaires aigus sans sus-décalage du segment ST (non ST+) : angor stable (syndrome coronarien aigu non ST+, sans élévation de troponines) et infarctus non ST+

L'interrogatoire est fondamental pour poser le diagnostic de syndrome coronaire aigu. Les caractéristiques de la douleur sont celles de l'angor stable (cf. *supra*), mais les circonstances de survenue sont différentes, car la pathologie est évolutive, traduisant le caractère évolutif de l'affection. Quatre formes cliniques sont décrites :
- angor accéléré ou crescendo (aggravation chez un patient coronarien stable) ;
- angor *de novo* : angor récent et d'emblée sévère chez un patient préalablement asymptomatique ;
- insuffisance coronaire aiguë : crise angineuse prolongée souvent de repos, spontanément régressive ou après la prise de trinitrine ;
- angor sévère après un infarctus.

En phase percritique, l'électrocardiogramme montre un sous-décalage du segment ST, horizontal ou descendant, mais il peut rester normal pendant la crise, ce qui ne permet pas d'exclure le diagnostic. L'électrocardiogramme postcritique peut être normal ou au contraire montrer un sous-décalage du segment ST ou des ondes T négatives (profondes et symétriques).

Syndromes coronaires aigus avec sus-décalage du segment ST : infarctus ST+

L'infarctus avec sus-décalage du segment ST est caractérisé par une douleur angineuse associée à un sus-décalage persistant du segment ST. Il résulte de l'occlusion soudaine d'une artère coronaire provoquant une nécrose myocardique transmurale, extensive, irréversible. La douleur est typiquement angineuse, très intense, prolongée (plus de 20 minutes) ; elle survient au repos ou pendant l'effort et résiste à la trinitrine. Elle s'accompagne volontiers de nausées, de vomissements, de sueurs, d'éructations. Elle peut avoir des caractères trompeurs et se révéler comme une brûlure ou une douleur épigastrique, voire être modérée ou absente (chez les sujets âgés ou diabétiques) : dans ce cas, l'électrocardiogramme fera le diagnostic. On note la présence d'une fébricule de l'ordre de 38 °C présente à la 6e–8e heure et persistant durant vingt-quatre à quarante-huit heures, expression d'une réaction inflammatoire.

L'électrocardiogramme révèle un sus-décalage du segment ST > 1 mm dans les dérivations frontales et > 2 mm dans les dérivations précordiales. Il englobe la fin du complexe QRS et de l'onde T. Cette anomalie apparaît dans les premières minutes suivant l'occlusion artérielle, précédée d'une onde T ample et pointue au stade hyperprécoce. L'électrocardiogramme permet à lui seul de poser avec certitude le diagnostic d'infarctus.

Innervation cardiaque

Le cœur ne possède pas d'innervation motrice, mais il possède une innervation végétative sympathique et parasympathique, qui lui permet de s'adapter aux influences extérieures.

Les fibres sympathiques partent de la moelle thoracique et font relais dans le *ganglion stellaire*. Ensuite, les neurones postganglionnaires ou deutéroneurones innervent les atriums et les ventricules. La stimulation de ces fibres sympathiques libère de la *noradrénaline* qui agit dans le cœur en se fixant sur des récepteurs β-adrénergiques.

Les fibres parasympathiques partent du bulbe rachidien, où se trouve le noyau du nerf pneumogastrique ou X. Le relais s'effectue *dans la paroi du myocarde lui-même*. Les neurones postganglionnaires sont très courts. La stimulation de ces fibres libère de l'*acétylcholine* qui agit en se fixant sur des récepteurs muscariniques.

Cavités et valves cardiaques

Les cavités du cœur

L'intérieur du cœur comporte quatre cavités, deux cavités supérieures, les atriums droit et gauche (ou oreillettes), et deux cavités inférieures, les ventricules droit et gauche (figure 9.5). Le volume des quatre cavités est respectivement de 150 ml pour l'atrium droit et de 100 ml pour

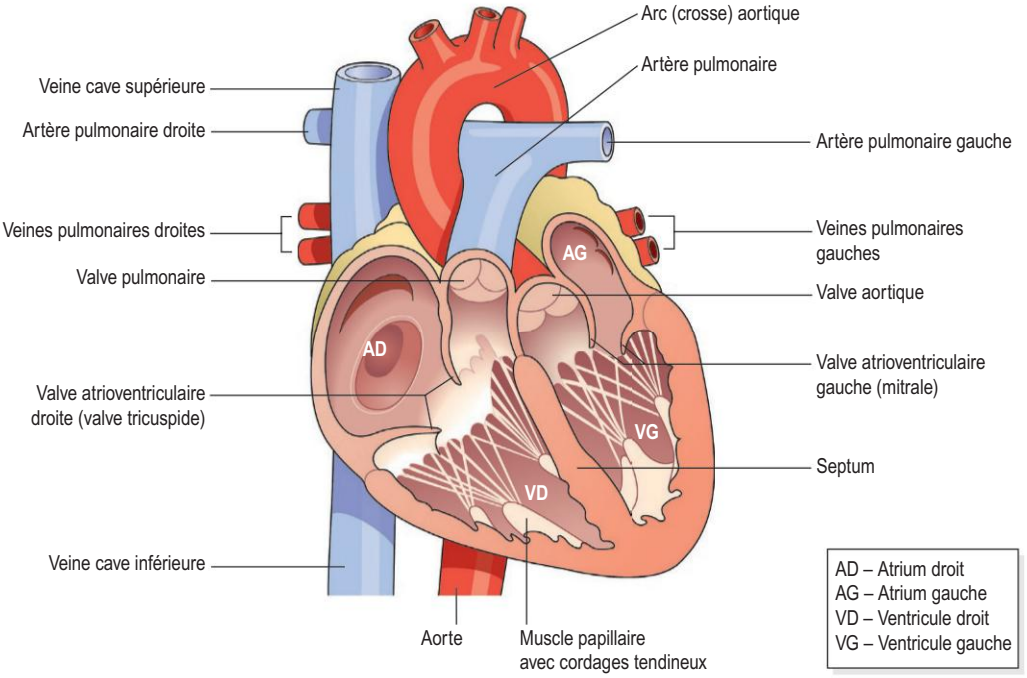


Figure 9.5

L'intérieur du cœur.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

l'atrium gauche, de 200 ml pour le ventricule droit et de 175 ml pour le ventricule gauche. Chez l'adulte, ces quatre cavités forment un cœur droit et un cœur gauche, qui ne communiquent pas entre eux, mais fonctionnent de façon absolument synchrone — chez l'embryon, il y a une communication entre les cavités droite et gauche au niveau du trou de Botal. À l'intérieur, le cœur droit est séparé du cœur gauche par une paroi centrale ou septum, le septum inter-auriculaire entre les deux atriums et le septum inter-ventriculaire entre les deux ventricules. Les atriums et les ventricules sont séparés par du tissu conjonctif qui est parfaitement *isolant sur le plan électrique*. La face interne des ventricules présente de nombreuses anfractuosités et des travées musculaires, les trabécules carnées.

Il faut noter que l'épaisseur de la paroi du cœur n'est pas uniforme, elle est différente selon les endroits. Elle est très mince dans les atriums et épaisse dans les ventricules. Elle est surtout *très épaisse dans le ventricule gauche*, beaucoup plus épaisse dans ce ventricule gauche que dans le ventricule droit, en raison du travail à fournir, qui est beaucoup plus important à gauche qu'à droite. En effet, le ventricule gauche doit distribuer le sang dans la grande circulation, dans un circuit à pression élevée, alors qu'à droite le sang est distribué dans la circulation pulmonaire qui est à basse pression. Ainsi, l'épaisseur de la paroi de chaque ventricule correspond au travail que le ventricule doit fournir pour expulser le sang dans les vaisseaux qui prennent naissance dans chacun des deux ventricules.

Les valves du cœur

Chaque orifice de communication entre les atriums et les ventricules ou entre les ventricules et les artères est équipé d'une valve, faite de tissu conjonctif dense et recouverte d'endocarde (figure 9.6). Ces valves sont de véritables clapets anti-retour qui vont s'ouvrir et se refermer en fonction des pressions locales qui s'exercent de part et d'autre de ces valves. Il s'agit donc d'un fonctionnement entièrement passif. Leur rôle est d'empêcher tout reflux du sang.

Les valves atrioventriculaires

Elles sont situées entre les atriums et les ventricules :

- à droite, la valve est formée de trois lames triangulaires, d'où son nom de *valve tricuspide* (cuspis : « pointe ») ;
- à gauche, elle ne comporte que deux lames triangulaires et ressemble à une mitre, d'où son nom de *valve mitrale*.

Sur les bords de ces lames sont insérés des cordages tendineux, qui sont reliés à de petites colonnes ou muscles papillaires (piliers musculaires), situés sur la face interne des ventricules. Lorsque la pression est basse dans le ventricule, la valve est ouverte, les muscles papillaires sont relâchés et les cordages tendineux sont détendus. Quand le ventricule se

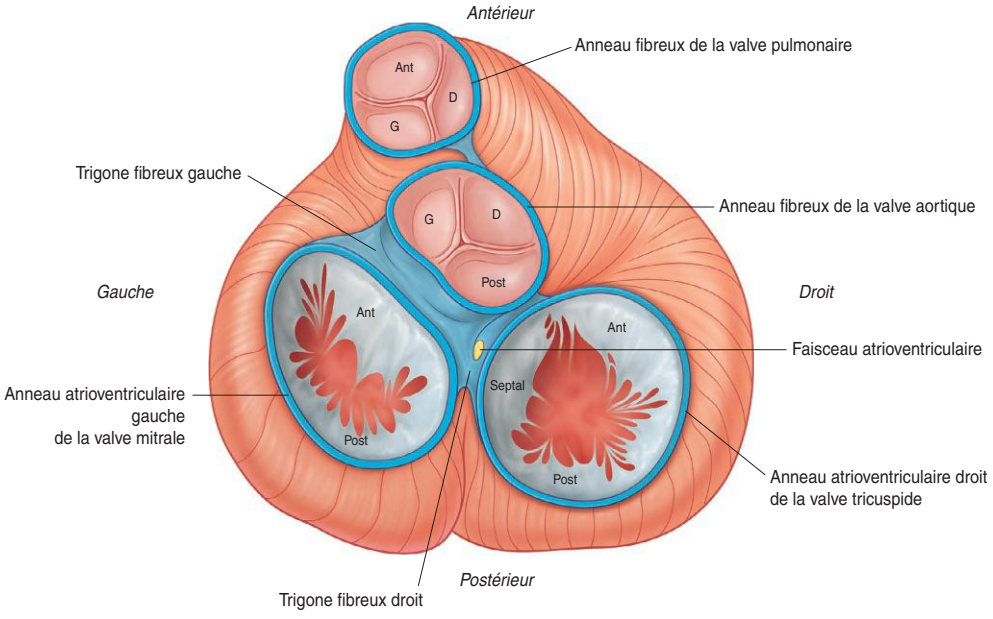


Figure 9.6

Les valves du cœur.

(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

contracte, la pression augmente dans le ventricule et rejette les lames vers le haut jusqu'à ce que les bords des lames triangulaires deviennent jointifs et ferment totalement l'ouverture. Alors, les muscles se contractent et tendent les cordages tendineux, ce qui empêche le refoulement des lames dans les atriums et maintient une parfaite étanchéité. Les cordages servent donc à maintenir parfaitement en place les valves. On parle de prolapsus, lorsque les valves ne sont plus retenues correctement par les cordages tendineux.

À la fermeture de ces valves atrioventriculaires, donc peu après le début de la systole ventriculaire, la turbulence du sang produit un bruit long, sourd et grave, « toc », parfaitement audible avec un stéthoscope.

Les valves sigmoïdes

Les deux artères qui partent des ventricules ont à leur base une valve, dont le rôle est d'empêcher tout reflux du sang vers le cœur pendant que le ventricule est en diastole, donc pendant le repos : on parle de *valve aortique* et de *valve pulmonaire*.

Chaque valve est formée cette fois-ci par trois lames semi-lunaires, en forme de godet, de nid de pigeon, dont une partie est attachée à la paroi de l'artère (figure 9.7) : on les dénomme également valves sigmoïdes.

À la fermeture de ces valves sigmoïdes, donc au début de la diastole ventriculaire, la turbulence du sang produit un bruit bref, sec et aigu, « tac », audible avec un stéthoscope.

La circulation du sang à l'intérieur du cœur (figure 9.8)

L'atrium droit reçoit le sang désoxygéné par trois orifices :

- de la veine cave supérieure, qui collecte le sang provenant des régions situées au-dessus du cœur (orifice sans valvule) ;
- de la veine cave inférieure, qui collecte le sang provenant des parties situées au dessous du diaphragme (valvule d'Eustachi) ;
- et du sinus coronaire qui collecte le sang des veines coronaires (valvule de Thébésius).

À partir de l'atrium droit, le sang passe dans le ventricule droit, puis il est envoyé dans les deux poumons, *via* le tronc pulmonaire qui se divise en artères pulmonaires droite et gauche. Après s'être oxygéné, le sang retourne au

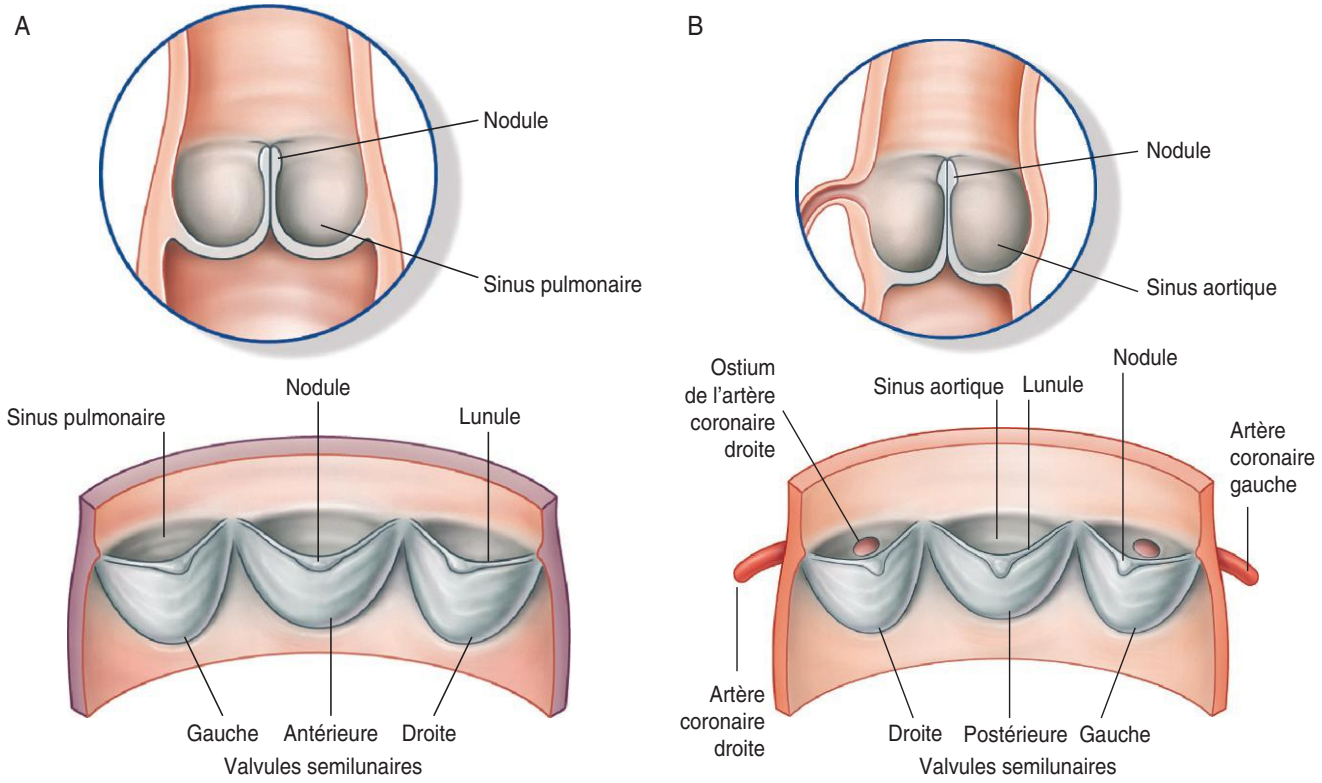


Figure 9.7

Les deux valves sigmoïdes.
A. Valve pulmonaire. **B.** Valve aortique.
(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

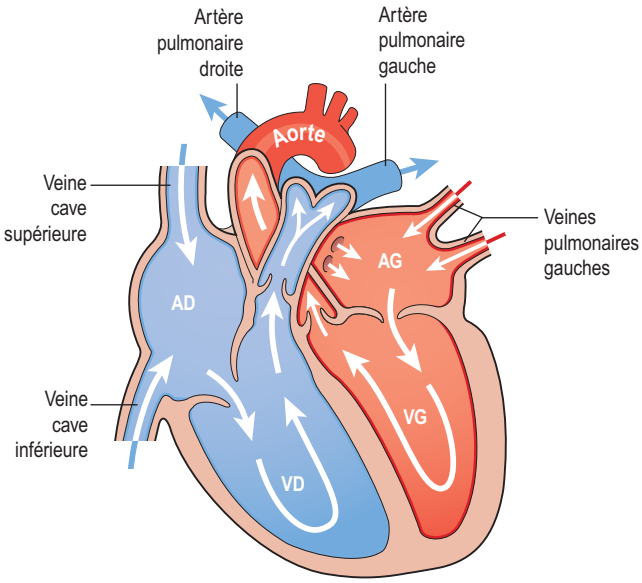


Figure 9.8

Direction de la circulation du sang dans le cœur.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

cœur par les quatre veines pulmonaires, qui débouchent dans l'atrium gauche. Il passe dans le ventricule gauche, puis est expulsé dans l'aorte qui assure la distribution dans tous les tissus.

Les pathologies

Les insuffisances valvulaires

L'insuffisance mitrale entraîne une mauvaise obturation entre l'atrium et le ventricule gauche, et donc un reflux du sang pendant la systole ventriculaire dans l'atrium gauche, qui va s'hypertrophier et rendre la circulation pulmonaire difficile.

L'insuffisance aortique correspond à des lésions des sigmoïdes aortiques, qui conduisent à une hypertrophie du ventricule gauche, à l'origine d'un reflux dans l'atrium et *in fine* une asystolie.

Les bruits anormaux

Les troubles valvulaires génèrent des *souffles*, qui sont des bruits anormaux liés à un écoulement turbulent du sang (en raison d'une vitesse trop élevée ou d'une obstruction). Les principales causes sont anatomiques, avec la sténose mitrale, l'insuffisance mitrale, la sténose aortique et l'insuffisance aortique. Mais les souffles peuvent avoir d'autres causes, comme le souffle anémique (augmentation de la vitesse d'écoulement liée à une faible viscosité du sang).

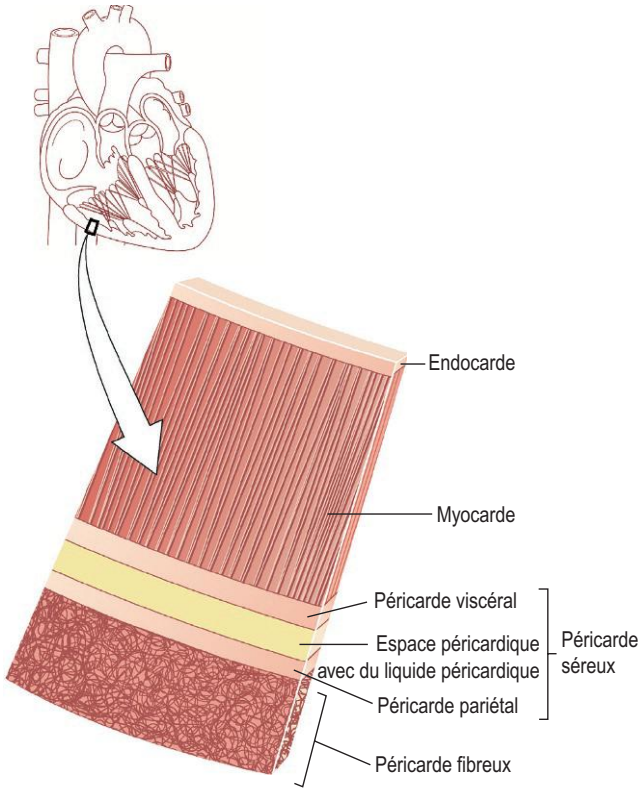


Figure 9.9

Les couches de la paroi du cœur.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

La paroi du cœur

Constitution de la paroi du cœur

La paroi du cœur est constituée par trois couches (figure 9.9) :

- le *péricarde* à l'extérieur ;
- puis le *myocarde*, ou tissu musculaire cardiaque ;
- et, à l'intérieur, l'*endocarde*, qui est composé de cellules endothéliales, tapissant la totalité de l'intérieur du cœur, valves et piliers compris.

La couche interne composée de cellules endothéliales se continue dans les vaisseaux. Elle joue un rôle fonctionnel très important pour éviter toute coagulation du sang.

Structure du péricarde

Le péricarde (péri : « autour ») est un véritable sac membraneux étanche, qui entoure le cœur, le protège et le maintient en place de façon solide. Il comprend une partie fibreuse externe, très résistante, non élastique, qui attache le cœur au diaphragme et aux gros vaisseaux, et une partie séreuse interne, qui est une membrane composée elle-même de deux feuillets, un feuillet pariétal externe accolé

sous le péricarde fibreux et un feuillet viscéral interne, ou *épicarde*, qui est attaché sur le cœur lui-même. Entre ces deux feuillets, on trouve une très mince pellicule de liquide séreux ou *liquide péricardique*, qui est sécrété par les cellules péricardiques. Cette très mince couche de liquide permet de diminuer les frottements entre les deux membranes lors des mouvements du cœur. L'espace occupé par cette sécrétion est la cavité péricardique.

En pathologie, on peut observer une diminution de la sécrétion des liquides, ce qui entraîne des frottements douloureux. À l'inverse, dans la péricardite, c'est-à-dire l'inflammation du péricarde, une quantité importante de sérosité s'accumule dans le péricarde. Si le volume de liquide accumulé est très important ou en cas d'hémorragie dans la cavité péricardique, on pourra avoir une tamponnade, qui peut aller jusqu'à l'arrêt cardiaque.

Structure histologique du myocarde

Le myocarde, ou muscle cardiaque, est un muscle strié involontaire, qui est composé par deux types de cellules musculaires différentes, qui représentent 50 % des cellules du myocarde, mais occupent 80 % du volume (les autres cellules étant des fibroblastes, des cellules endothéliales…) :

- les *cardiomyocytes indifférenciés* (extranodaux), véritables cellules musculaires qui assurent la contraction du cœur ;
- les *cardiomyocytes nodaux* ou *cellules cardionectrices*, proches des cellules nerveuses qui génèrent les potentiels d'action ou influx électriques et forment le *système de conduction cardiaque*.

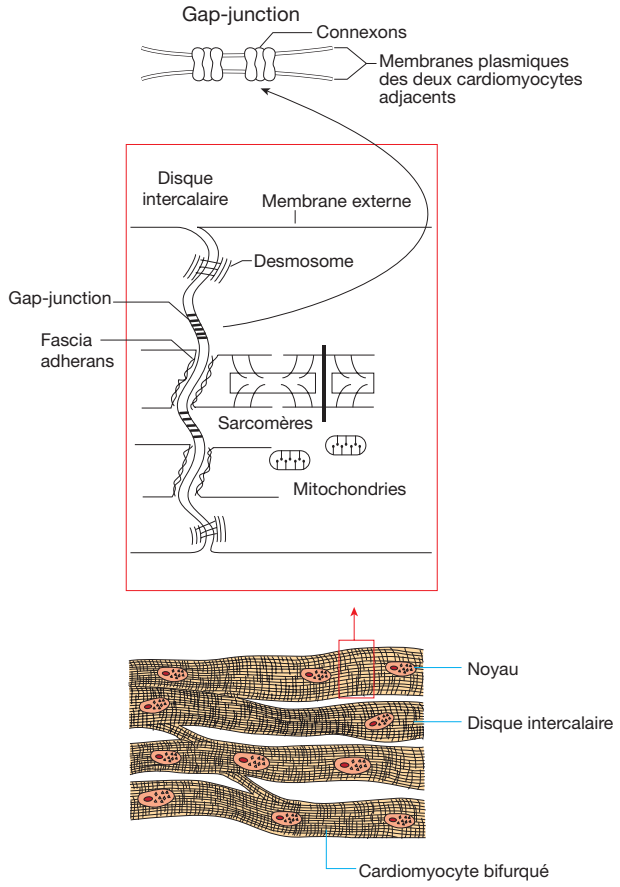


Figure 9.10

Les cardiomyocytes indifférenciés. Aspect histologique.

Les cardiomyocytes indifférenciés

Ce sont des cellules musculaires allongées, cylindriques, de grande taille, toutefois plus courtes que les cellules musculaires squelettiques (100 µm de longueur sur 20 µm de diamètre) qui sont bifurquées ou ramifiées (figure 9.10). Ces cellules ont :

- une membrane qui forme, sur les petits côtés de la cellule, des sinuosités en « marches d'escalier », d'où le nom de stries scalariformes ou disques intercalaires. On trouve au niveau de ces disques, des nexus (ou *gap junctions*) constitués par des canaux de connexine qui permettent un passage extrêmement rapide d'ions d'une cellule à l'autre, des desmosomes (zones de jonction serrée) et des fascia adherens (zones d'insertion des sarcomères). Sur le grand côté, la membrane forme de très nombreuses invaginations et replis en « doigts de gant », comme dans le muscle strié squelettique : les tubules T, qui permettent un rapprochement entre l'extérieur de la cellule et l'intérieur ;
- un réticulum sarcoplasmique qui, même s'il est moins abondant que dans les cellules striées squelettiques, forme un réseau constitué de nombreux tubes flexueux, dilatés en citernes aux extrémités et en contact avec les tubules T. On observe des structures en triades comme dans le muscle strié squelettique et surtout en diades. Ce réticulum sarcoplasmique est le lieu de stockage du calcium à l'intérieur de la cellule ;
- un cytoplasme qui est rempli de granulations, de nombreuses mitochondries (30 % du volume cellulaire) très importantes pour la production de l'énergie nécessaire à la contraction des cellules et de très nombreuses myofibrilles faites de sarcomères, comme dans le muscle strié squelettique, constitués donc de filaments fins et épais nécessaires à la contraction musculaire ;
- un seul noyau par fibre.

Ces cellules forment deux grands réseaux, un réseau auriculaire et un réseau ventriculaire, au sein desquels chaque fibre est reliée aux voisines par les desmosomes

et par les jonctions lacunaires qui vont permettre aux influx électriques de se propager très vite d'une fibre à l'autre.

Ainsi, tout le réseau auriculaire peut se contracter ensemble comme un syncytium et tout le réseau ventriculaire peut également se contracter ensemble comme une seconde unité indépendante.

Les cardiomyocytes nodaux et le tissu nodal

Ces cardiomyocytes ont un caractère musculaire très atténué. Ils sont très pauvres en myofibrilles, mais ils sont très riches en nexus, d'où l'appellation de cellules cardionectrices. Ces cellules ont la caractéristique d'être *autoexcitables*, c'est-à-dire d'avoir la capacité de produire de façon spontanée et rythmée des potentiels d'action ou influx électriques. Ce sont ces cellules autorythmiques qui vont générer le rythme cardiaque. On parle de cellules pacemaker.

Ces cellules cardionectrices sont regroupées et forment par endroits des plexus denses, les nœuds, qui définissent le *tissu nodal*. Ailleurs, elles constituent le *système de conduction* (figure 9.11) :

- le *nœud sinusal*, ou nœud sino-auriculaire de Keith et Flack, situé en haut de l'atrium droit, juste à côté du débouché de la veine cave supérieure. Il est en forme de virgule, mesurant environ 20 mm de long sur 4 mm de large. À ce niveau, arrivent de nombreuses fibres sympathiques et parasympathiques qui vont pouvoir moduler l'activité de ce centre de l'automatisme du cœur ;
- le *nœud atrioventriculaire*, ou nœud d'Aschoff-Tawara, situé entre l'atrium droit et le ventricule droit. Ce nœud est à l'origine du *faisceau atrioventriculaire de His* qui constitue la seule voie de communication électrique entre les atriums et les ventricules ;

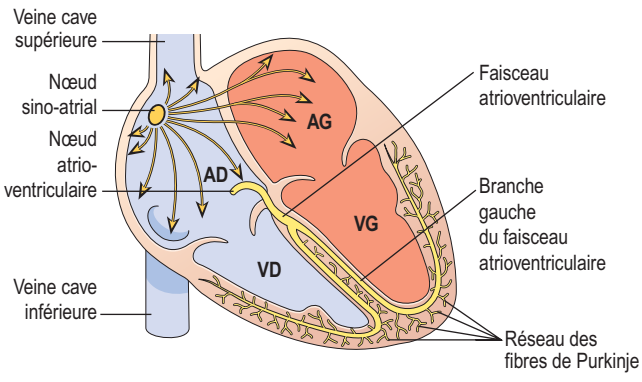


Figure 9.11

Le tissu nodal.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

- ensuite le faisceau de His se divise en *deux branches*, droite et gauche, qui cheminent de part et d'autre de la cloison interventriculaire dans le septum interventriculaire ;
- chaque branche aboutit au *réseau terminal de Purkinje* qui tapisse les ventricules.

Physiologie de la pompe cardiaque

La principale fonction du cœur est la contraction. Cette contraction est automatique, elle tire son origine des cellules pacemaker du nœud sinusal et repose sur la transformation d'un signal électrique en une activité mécanique grâce au calcium.

L'automatisme cardiaque : le rythme cardiaque

Genèse des influx cardiaques

À l'état normal, l'influx électrique cardiaque est généré spontanément dans le nœud sinusal qui est le centre d'autorythmicité ou le pacemaker cardiaque.

Comment ? Pourquoi ? Parce que ces cellules ont un *potentiel de membrane instable*. Si on enregistre le potentiel de membrane des cellules cardionectrices du nœud sinusal, on observe qu'elles ont un potentiel de repos compris entre – 70 et – 50 mV et que ce potentiel augmente spontanément pour atteindre le seuil de déclenchement des potentiels d'action, qui est à – 40 mV. Au-delà de ce seuil se déclenche spontanément un potentiel d'action, c'est-à-dire une dépolarisation rapide, qui n'est pas maintenue, et est immédiatement suivie d'une repolarisation rapide, l'ensemble ayant un aspect en triangle (figure 9.12). Et ainsi de suite. C'est le fondement de l'automatisme cardiaque, qui repose donc sur l'existence du potentiel rythmogène ou potentiel pacemaker (potentiel de repos instable), qui est capable de déclencher l'influx nerveux suivant.

Le processus de dépolarisation spontanée existe dans toutes les cellules du tissu nodal, mais il est plus ou moins rapide selon la région considérée. Il est le plus rapide dans le nœud sinusal et *c'est donc le nœud sinusal qui impose le rythme au cœur*. Mais il existe et est plus lent dans le nœud atrioventriculaire, et encore plus lent dans le faisceau de His.

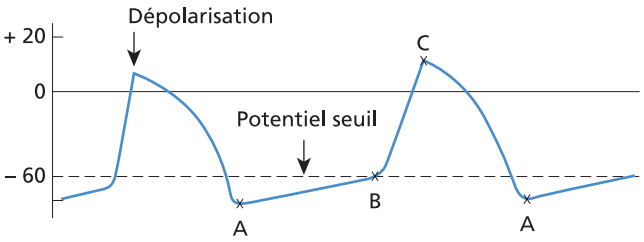


Figure 9.12

La genèse des influx cardiaques.
Point A : La cellule nodale présente une différence de potentiel négative en fin de repolarisation. Du point A au point B : il existe une dépolarisation lente, automatique, qui ramène la différence de potentiel à une valeur seuil. Du point B au point C : le potentiel atteignant la valeur seuil provoque une brusque dépolarisation : c'est le potentiel d'action qui va se transmettre le long des voies de conduction du tissu nodal et entraîner la contraction des cellules myocardiques. Du point C au point A : repolarisation des cellules nodales avant la reprise automatique d'une nouvelle dépolarisation lente. : (In : Bonin M.-C. et al. Processus obstructifs. UE 2.8. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

C'est cet influx de dépolarisation qui se propage dans tout le tissu nodal conducteur par les *gap-junctions* et c'est lui qui va provoquer la contraction dans les myocytes indifférenciés.

La dépolarisation brutale du potentiel d'action ne dépasse pas le zéro dans les cellules cardionectrices. Elle n'est pas liée, comme c'est classique dans les fibres nerveuses, à un courant entrant de Na^+, mais à un courant entrant de Ca^{2+}, I_{Ca}, qui passe par des canaux calciques de type L.

La repolarisation est sous la dépendance de canaux K^+ classiques qui génèrent un courant I_K.

La dépolarisation spontanée est liée à l'existence d'un courant « bizarre » ou *funny*, d'où l'appellation I_f. C'est un courant qui permet l'entrée de Na^+ et la sortie de K^+ à travers les canaux I_f, courant qui s'active progressivement avec la diastole. Il fait entrer plus d'ions Na^+ qu'il ne fait sortir d'ions K^+. Quand le potentiel atteint – 40 mV, ces canaux se ferment et quelques canaux Ca^{2+} s'ouvrent pour atteindre le seuil. On a donc une pente de dépolarisation pendant la diastole. Les canaux I_f ont la particularité de posséder, sur leur partie carboxyterminale cytoplasmique, un site spécifique de fixation de l'AMPc, qui pourra donc agir directement sur ces canaux et contrôler leur ouverture (figure 9.13). La vitesse de dépolarisation spontanée de ces cellules et donc le rythme cardiaque sont régulés par le système nerveux végétatif, tant sympathique que parasympathique, qui agit en modulant la concentration intracellulaire en AMPc.

Le système sympathique accélère le rythme cardiaque en augmentant la perméabilité des canaux I_f (et des canaux Ca^{2+}). Il est sans effet net sur le potentiel d'action lui-même, qui a la même durée. On dit que le système sympathique et la *noradrénaline* libérée ont un *effet chronotrope positif* sur le nœud sinusal (induisant une tachycardie) et un *effet dromotrope positif* sur la conduction atrioventriculaire (augmentation de la vitesse de conduction). La noradrénaline agit en se fixant au niveau des cellules pacemaker sur des récepteurs β_1 à 80 % et des récepteurs β_2 à 20 %. Ces récepteurs appartiennent à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G_s, qui activent l'adénylcyclase et stimulent la production d'AMPc. Ce dernier se fixe directement sur le site spéci-

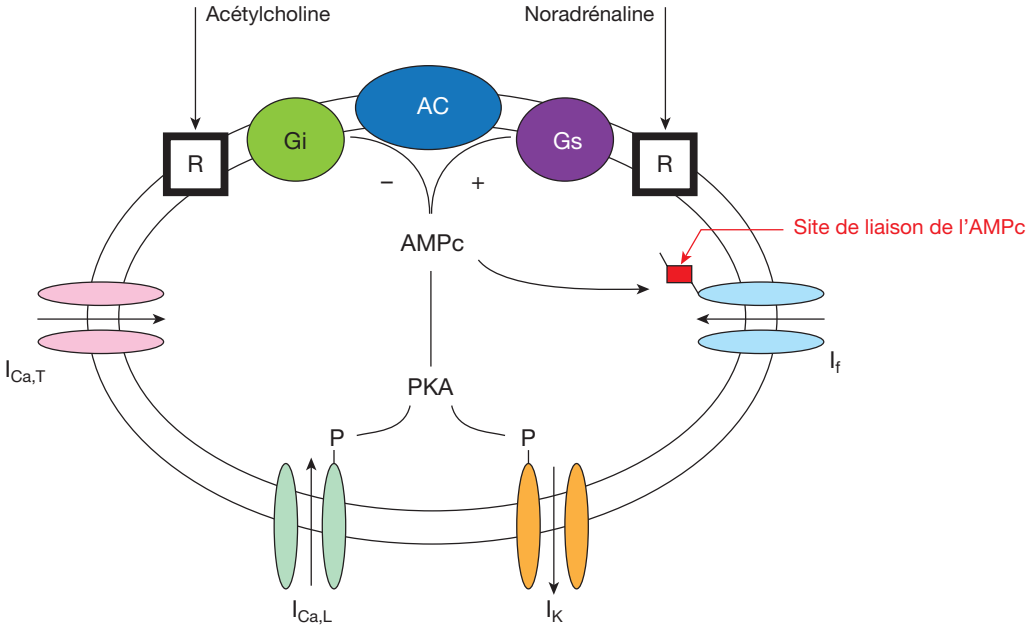


Figure 9.13

Mécanismes d'action des médiateurs du système nerveux sympathique (Noradrénaline) et parasympathique (Acétylcholine) dans les cardiomyocytes.

fique des canaux I_f (sans aucune phosphorylation des protéines canalaires) et fait que ces canaux restent ouverts plus longtemps.

Le système parasympathique diminue le rythme cardiaque et la conduction de l'influx. Il a donc un *effet chronotrope et dromotrope négatifs* en diminuant I_f. L'*acétylcholine* libérée agit en se fixant sur des récepteurs muscariniques (récepteurs à sept domaines transmembranaires) couplés aux protéines G_i, qui inhibent la production d'AMPc et donc l'ouverture des canaux I_f. Il existe des agents bradycardisants sélectifs qui agissent sur les canaux I_f en se fixant spécifiquement sur le côté cytoplasmique des canaux I_f.

En conclusion, au niveau cardiaque, il existe un équilibre entre la stimulation sympathique et parasympathique avec toutefois une prédominance parasympathique au repos. On parle de tonus cardio-inhibiteur permanent qui freine le rythme de base imposé par le nœud sinusal. Ainsi, la fréquence cardiaque n'est que de 70 battements par minute, alors que la fréquence autorythmique du nœud sinusal impose une fréquence spontanée plus élevée voisine de 100 battements par minute. Ainsi, un cœur transplanté bat spontanément à une fréquence beaucoup plus élevée qu'un cœur « normal ».

Propagation des influx cardiaques

À l'état normal, l'excitation cardiaque part spontanément du nœud sinusal, puisque ce sont ces cellules cardionectrices qui se dépolarisent le plus vite, et on dit que *le rythme est sinusal*, à raison de 70 battements par minute (figure 9.14).

Ensuite, l'influx se propage à partir du nœud sinusal dans les tractus auriculaires internodaux avant d'atteindre le nœud atrioventriculaire après 50 ms. Ce nœud a des fibres qui ont un diamètre plus petit, ce qui retarde considérablement la propagation de l'influx dans le faisceau de His, qui est la seule connexion électrique entre les atriums et les ventricules, le tissu conjonctif étant isolant. De cette sorte, les atriums ont eu le temps de terminer leur contraction et le volume de sang contenu dans les ventricules est alors maximum, lorsque l'influx est conduit dans le faisceau de His.

Puis l'influx est conduit très rapidement dans les deux branches jusqu'à l'apex cardiaque, puis dans les fibres de Purkinje, fibres à grand diamètre, avant d'atteindre toute la masse musculaire cardiaque. Ainsi, les ventricules subissent une dépolarisation 150 à 200 ms après que l'influx s'est formé dans le nœud sinusal. On peut dire que le système de conduction permet que la contraction du cœur débute à l'apex et se termine à la base des ventricules, ce qui permet de mieux vider le contenu des ventricules pendant la contraction.

Ensuite, la repolarisation n'est pas propagée et donc chaque cellule se repolarise de façon indépendante.

Facteurs modulant le rythme cardiaque

Le rythme cardiaque normal de l'adulte est régulier et voisin de 70 battements par minute. S'il est irrégulier on parle d'arythmie, s'il est plus lent de bradycardie et s'il est plus rapide de tachycardie. Différents facteurs sont susceptibles d'influencer le rythme du cœur :

- l'âge : chez le nouveau-né et le fœtus, la fréquence cardiaque est élevée, respectivement de 120 et 150 battements par minute ;
- le sexe : avec un rythme plus rapide chez la femme que chez l'homme ;
- la température : toute augmentation de température entraîne une augmentation de la fréquence cardiaque ; on observe donc une tachycardie en cas de fièvre, et une bradycardie lorsque la température diminue (les animaux à sang froid ont toujours une fréquence cardiaque plus basse).

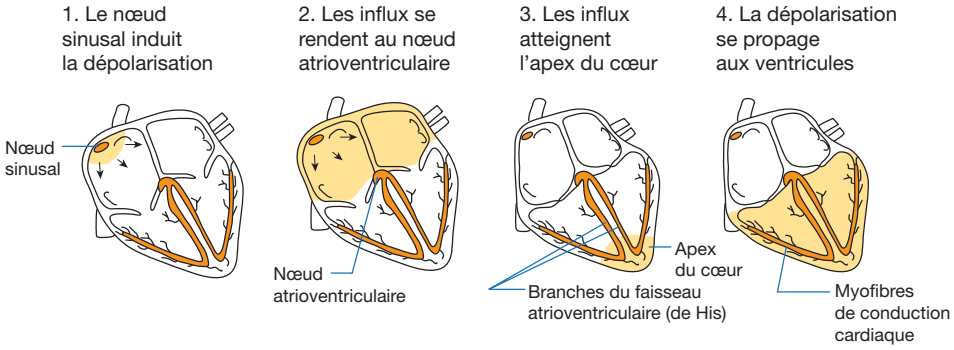


Figure 9.14

La propagation des influx dans le cœur.

Troubles du rythme et rythmes anormaux

N'importe quelle partie du tissu nodal de conduction du cœur peut générer une dépolarisation locale. Et même dans certaines situations pathologiques (ischémie, acidose, stimulation adrénergique…), les cellules cardiaques peuvent se dépolariser de façon anormale et être à l'origine d'un automatisme anormal, responsable d'arythmies.

Rythme nodal

Le rythme nodal correspond à la substitution comme pacemaker du nœud sinusal par le nœud auriculoventriculaire. On a donc un rythme plus lent de 40 à 50 battements par minute, avec une dépolarisation qui se propage simultanément aux atriums et aux ventricules et une inversion de l'onde P qui peut être masquée par le complexe QRS à l'ECG.

Blocs cardiaques

Les blocs cardiaques correspondent à une anomalie de conduction entre les atriums et les ventricules figure e9.1 :

- si la conduction est complètement bloquée, on a un *bloc cardiaque complet*, dit de troisième degré, et un rythme idioventriculaire. Il s'observe quand le faisceau de His est complètement interrompu ou lors d'une atteinte du nœud auriculoventriculaire. Les atriums et les ventricules se contractent séparément, les ventricules toujours plus lentement à raison de 20 à 40 battements par minute et même 15 chez certains sujets, avec des périodes d'asystolie dépassant une minute. Cette situation peut aboutir à une ischémie cérébrale avec étourdissements et évanouissements, c'est le syndrome de Stokes-Adams ;
- si la conduction entre les atriums et les ventricules est seulement ralentie, on parle de *bloc cardiaque incomplet*, dits de premier degré lorsque tous les influx auriculaires parviennent aux ventricules, avec un intervalle PR anormalement long à l'ECG et dits de deuxième degré lorsque tous les influx auriculaires ne parviennent pas aux ventricules.

Blocs cardiaques

La *syncope* est l'accident le plus typique. Il s'agit d'une syncope à l'emporte-pièce : au cours de son activité, le patient perd connaissance et tombe. Pendant cette perte de connaissance, le malade est immobile, pâle et sans pouls : c'est l'état de mort apparente. Cet événement persiste moins d'une minute et le malade revient à lui sans être confus et habituellement sans séquelle. Si la syncope se prolonge, des accidents neurologiques permanents peuvent s'observer et le malade peut également mourir au cours de la survenue de cet accident. Il faut noter que lorsque la pause est très brève, le malade peut seulement ressentir une brève impression de vertige ou avoir la sensation d'un voile noir devant les yeux.

Le *bloc atrioventriculaire* (BAV) est une affection du sujet âgé ; on peut pallier cette affection avec l'implantation d'un pacemaker artificiel. Le BAV du premier degré est uniquement électrocardiographique ; dans le BAV du deuxième degré, il arrive que l'onde P ne conduise pas et ne soit pas suivie de complexes ventriculaires.

Extrasystoles

Les extrasystoles sont des contractions anticipées du cœur, en réponse à une excitation surajoutée générée par un foyer ectopique. Elles peuvent être auriculaires et génèrent une tachycardie auriculaire, ou ventriculaires et génèrent une tachycardie ventriculaire, selon la localisation du foyer figure e9.2. Devant une succession d'extrasystoles, on parle de tachycardie paroxystique.

Lorsque le nombre de battements des atriums dépasse la possibilité de conduction du faisceau de His, on a une succession de contractions des atriums et une succession d'ondes P, c'est le flutter auriculaire figure e9.3.

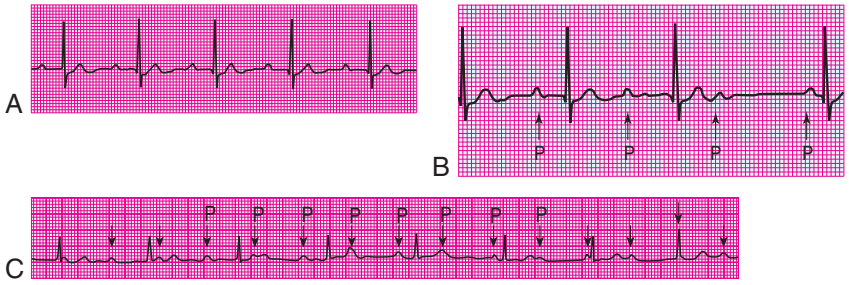


Figure e9.1

Blocs atrioventriculaires.
A. BAV du premier degré. **B.** BAV du deuxième degré. **C.** BAV du troisième degré.
(In : Newby D.E., Grubb N.R. Cardiologie. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier ; 2006.)

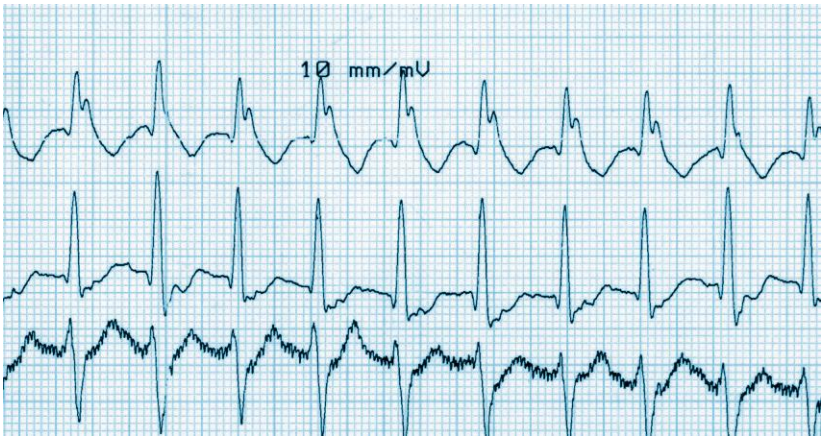


Figure e9.2

Tachycardie ventriculaire.
(In : Bonin M.-C. et al. Processus obstructifs. UE 2.8. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Pathologie

Extrasystoles

Les extrasystoles n'ont pas de gravité en elles-mêmes. Elles sont habituellement totalement latentes. Lorsqu'elles font parler d'elles, elles provoquent des sensations désagréables thoraciques de durée très brève à type de pincement ou de douleur en éclair. Elles sont bien localisées au niveau de l'hémithorax gauche ; parfois le patient ressent une sensation d'interruption des battements cardiaques suivis d'un ou deux battements plus accentués. Cliniquement, les extrasystoles se traduisent par des anomalies du pouls et des anomalies à l'auscultation du cœur. Le pouls sera d'autant plus faible que l'extrasystole est plus près de la systole précédente et il peut également être totalement absent. La technique du Holter-ECG permet l'enregistrement de l'électrocardiogramme sur une période au moins égale à vingt-quatre heures et permet ainsi de préciser la réalité des extrasystoles et celle de leur morphologie.

Pathologie

Tachycardie de Bouveret

Il s'agit d'une tachycardie supraventriculaire traduisant un *trouble du rythme par réentrée*. Elle correspond à des accès brusques de tachycardie régulière à 180 battements par minute survenant en général sur un cœur sain. Elle peut s'expliquer parfois par l'existence d'un circuit macroscopique de réentrée entre le nœud sinusal, une branche du faisceau de His et un faisceau anormal reliant l'un à l'autre. Lors des crises, l'influx emprunte les voies normales, remonte au niveau du nœud sinusal par le faisceau anormal en créant un circuit circulaire à 180 battements par minute.
La sémiologie de ce type de tachycardie est bien définie : les crises ont un début et une fin brusques et, dès le début de la crise, le patient ressent la rapidité des battements de son cœur. Il est incapable de faire un effort et peut être également gêné pour respirer. La crise cesse spontanément ou après la *manœuvre de Valsalva* qui consiste à faire un effort d'expiration à glotte fermée. D'autres manœuvres vagales comme la compression oculaire ou le massage carotidien peuvent faire cesser la crise ainsi que l'utilisation de médicaments (voie injectable). Dans tous les cas, l'arrêt de la crise est brutal. Une polyurie survient habituellement dans la demi-heure suivante. L'électrocardiogramme effectué pendant la crise confirme le diagnostic (tachycardie régulière à complexes fins et à 180 battements par minute).

Torsades de pointe

Les torsades de pointe correspondent à un trouble du rythme ventriculaire, secondaire à un trouble de repolarisation ventriculaire (repolarisation retardée : QT long). L'accès débute par une extrasystole ventriculaire tardive, qui survient sur une onde T et qui est suivie par une succession rapide (180 à 200 par minute) de complexes ventriculaires QRS élargis d'amplitude fluctuante décrivant une sorte de torsion autour de la ligne isoélectrique figure e9.4. Les causes peuvent être des médicaments ou des mutations sur le canal K^+. Ce sont des anomalies graves, car elles peuvent conduire à une mort subite.

Fibrillation

La fibrillation est une dissociation des contractions des fibres entre elles. Elle peut être auriculaire ou ventriculaire et alors mortelle figure e9.5. Le cœur est en effet inefficace.

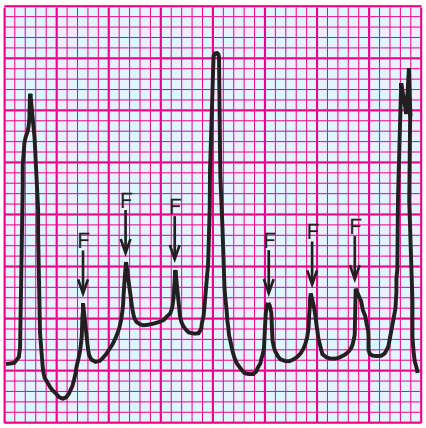


Figure e9.3

Flutter auriculaire.
(In : Newby D.E., Grubb N.R. Cardiologie. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier ; 2006.)

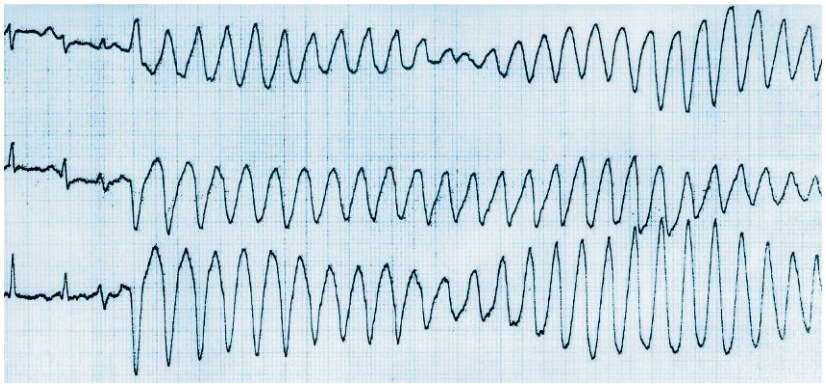


Figure e9.4

Torsades de pointes.
(In : Bonin M.-C. et al. Processus obstructifs. UE 2.8. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

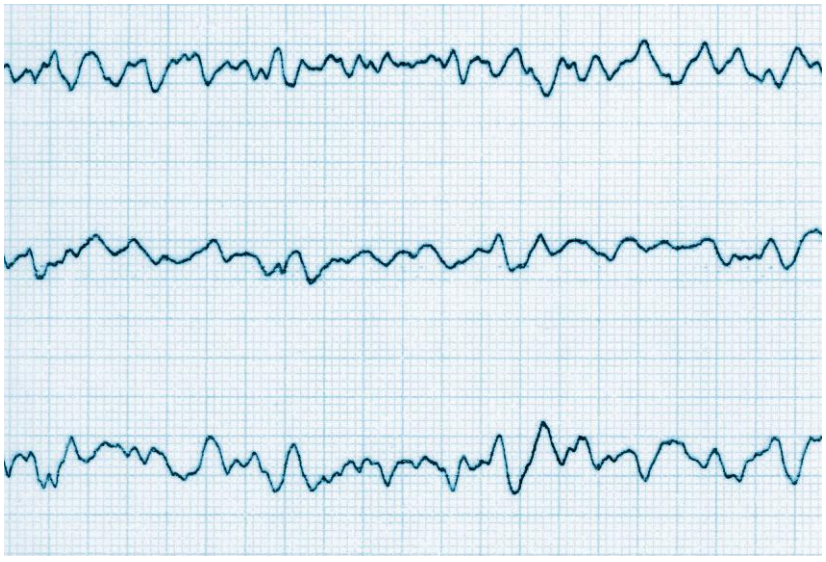


Figure e9.5

Fibrillation ventriculaire.
(In : Bonin M.-C. et al. Processus obstructifs. UE 2.8. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Pathologie

Fibrillation auriculaire

La fibrillation auriculaire peut survenir sur un cœur sain, elle est dite idiopathique. Elle peut décompenser une pathologie cardiaque sous-jacente (par exemple, valvulopathie, insuffisance cardiaque). Les conséquences de l'*arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire* (ACFA) se traduisent par une altération de l'hémodynamique et un risque d'embolie artérielle.

L'altération de l'hémodynamique est issue d'une double anomalie :

- la contraction des atriums supprimée par la fibrillation auriculaire limite le remplissage ventriculaire ;
- le rythme ventriculaire souvent plus rapide limite également le remplissage ventriculaire.

Il en résulte une baisse du volume d'éjection ventriculaire.

Le risque d'embolie pulmonaire résulte de la stagnation du sang dans les atriums, ce qui entraîne une possibilité de formation et de migration de caillots. Ce risque est d'autant majoré qu'il existe une pathologie cardiovasculaire sous-jacente.

La sémiologie de l'ACFA est différente selon le caractère de l'arythmie :

- lors d'une crise d'arythmie, le début est souvent brusque et la fin plutôt progressive ; la crise est le plus fréquemment nocturne, le malade sent son cœur battre rapidement et irrégulièrement ;
- si l'arythmie est permanente, le pouls est totalement irrégulier à la fois dans son rythme et son amplitude ; la pression artérielle est difficile à mesurer car elle varie d'une systole à l'autre.

L'électrocardiogramme affirme le diagnostic en révélant l'absence de l'onde P et la totale irrégularité des complexes QRS.

La contraction du muscle cardiaque

Description des courants ioniques générés par l'arrivée des influx

Les cardiomyocytes indifférenciés ont un potentiel de repos stable, d'environ – 90 mV. Ce n'est que lorsque ces cellules sont activées par l'arrivée d'un influx généré par le nœud sinusal, qu'on observe une brusque dépolarisation de la cellule, suivie d'un plateau de dépolarisation et une repolarisation lente avec un retour à l'état initial, ce qui correspond à des modifications de la perméabilité membranaire pour certains ions (figure 9.15).

L'activation de la cellule par l'arrivée de l'influx électrique entraîne l'ouverture immédiate des canaux Na^+ rapides potentiel-dépendants (phase 0). L'augmentation de la perméabilité au Na^+ va permettre une entrée passive des ions Na^+ de l'extérieur vers l'intérieur de la cellule, le long d'un gradient de concentration (145 mmol/l de Na^+ à l'extérieur contre 15 mmol/l à l'intérieur) et d'un gradient électrique (l'intérieur de la cellule est négatif). Ce courant I_{Na} est responsable de la dépolarisation rapide de la cellule, le potentiel de la membrane atteignant alors + 20 mV. À ce voltage, les canaux Na^+ se ferment.

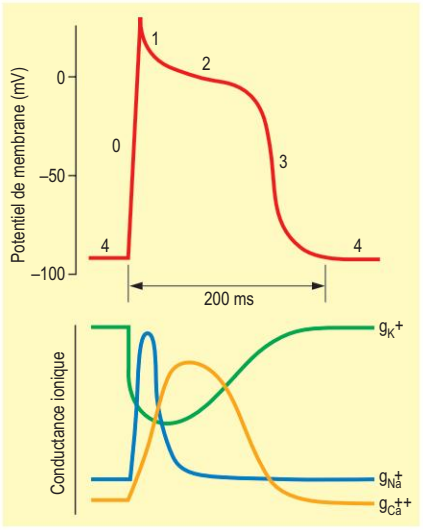


Figure 9.15

Potentiel d'action dans un cardiomyocyte.
La phase 4 correspond au potentiel de membrane. Lorsque la membrane cellulaire se dépolarise (à partir d'une valeur seuil estimée à – 70 mV), il existe une dépolarisation rapide (phase 0), correspondant à l'augmentation rapide de la conductance des canaux sodiques (g_{Na^+}). La phase 1 constitue la repolarisation initiale par ouverture des canaux potassiques. Une augmentation de la conductance calcique ($g_{Ca^{++}}$) survient lors de la phase 2, permettant de retarder la repolarisation et de maintenir le potentiel d'action en plateau. La phase de repolarisation (phase 3) correspond à l'augmentation de la conductance des canaux potassiques (g_{K^+}) et à la chute importante de la conductance calcique.
(In : Newby D.E., Grubb N.R. Cardiologie. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier ; 2006.)

Mais la dépolarisation brutale de la cellule entraîne aussi l'ouverture des canaux K^+ à activité précoce, transitoire, responsable de I_{Kto} qui n'existe qu'en tout début de plateau (phase 1 liée à la fermeture des canaux Na^+) et dont la disparition facilite le prolongement du plateau.

En se déplaçant le long du sarcomère et dans les tubules T, le potentiel d'action ouvre des canaux Ca^{2+} lents potentiel-dépendants, sensibles à la dihydropyridine et donc dénommés DHPR. Ces canaux sont responsables d'un courant I_{CaL}, qui correspond à une entrée passive d'ions Ca^{2+} dans le cytosol, le long d'un gradient électrochimique, puisque l'extérieur de la cellule a une concentration en Ca^{2+} de l'ordre de 10^{-3} M et l'intérieur de l'ordre de 10^{-7} M et que l'intérieur de la cellule est négatif.

L'entrée de Ca^{2+} dans le cytosol est également liée à l'activité de l'échangeur Na^+/Ca^{2+} membranaire, qui dépend

des concentrations respectives des deux ions Na^+ et Ca^{2+}. À la suite du courant I_{Na} initial, la concentration cytosolique en Na^+ est élevée et l'échangeur fonctionne en faisant sortir des ions Na^+ et entrer en échange des ions Ca^{2+}. Il contribue donc, en début de plateau, à l'augmentation de la concentration du Ca^{2+} cytosolique.

Toutefois, cette entrée de Ca^{2+} est insuffisante pour activer les protéines contractiles et déclencher la contraction des cellules myocardiques. En revanche, ces étincelles calciques sont capables de déclencher l'ouverture des canaux à ryanodine RyR qui sont situés dans la membrane du réticulum sarcoplasmique, ce qui entraîne alors un relargage très important d'ions Ca^{2+} stockés dans le réticulum sarcoplasmique. C'est le CICR (*Calcium-Induced Calcium Release*) ou libération du Ca^{2+} induite par le calcium lui-même (figure 9.16) — noter la différence de fonctionnement de ces canaux RyR cardiaques et des canaux RyR des muscles squelettiques à ouverture mécanique.

À ce stade, les ions Ca^{2+} se lient à la troponine C, comme dans le muscle strié squelettique, ce qui va permettre aux filaments fins d'actine de glisser le long des filaments épais de myosine et d'augmenter la tension des cellules musculaires cardiaques. La contraction de la cellule musculaire cardiaque est liée à l'augmentation de la concentration cellulaire en Ca^{2+}. La contraction musculaire sera d'autant plus forte que la concentration cytosolique du Ca^{2+} sera élevée.

Le pic de concentration de Ca^{2+} dans le cytosol va d'une part activer l'échangeur Na^+/Ca^{2+} pour faire ressortir les ions Ca^{2+}, cette fois en fonctionnant dans le sens inverse du fonctionnement en début de plateau, et d'autre part activer la Ca-ATPase du réticulum sarcoplasmique. L'activité de cette Ca-ATPase est contrôlée par le phospholamban (une protéine qui peut être phosphorylée, ce qui augmente alors l'activité de la Ca-ATPase). Ainsi, la concentration du Ca^{2+} cytosolique diminue brutalement, ce qui va entraîner la fermeture des canaux à ryanodine et, ensuite lorsque la concentration du Ca^{2+} cytosolique est suffisamment faible, la relaxation musculaire.

La dépolarisation de la membrane dure environ 250 ms, tant que les ions Na^+ et Ca^{2+} restent accumulés dans le cytosol. C'est la phase 2 ou phase du plateau de dépolarisation.

À la fin du plateau, on observe une repolarisation de la cellule qui correspond à la fermeture des canaux CaL et à l'ouverture de canaux K^+ potentiel-dépendants à activité retardée, qui sont responsables du courant I_K (phase 3). Là encore, avec l'ouverture des canaux K^+, on retrouve la diffusion passive des ions K^+ le long du gradient de concentration, donc de l'intérieur de la cellule vers l'extérieur (140 *versus* 4 mmol/l). L'ensemble des processus décrits permet à la membrane de revenir au potentiel de repos.

Ensuite, pendant la diastole, la cellule va revenir aux conditions ioniques initiales grâce à la mise en action de la Na^+/K^+-ATPase ou pompe à Na^+ (phase 4). C'est un processus actif qui consomme de l'énergie et qui rétablit les concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane, notamment la concentration intracellulaire très faible en Na^+. Ceci est très important pour contrôler l'homéostasie calcique, *via* l'activité de l'échangeur Na^+/Ca^{2+}.

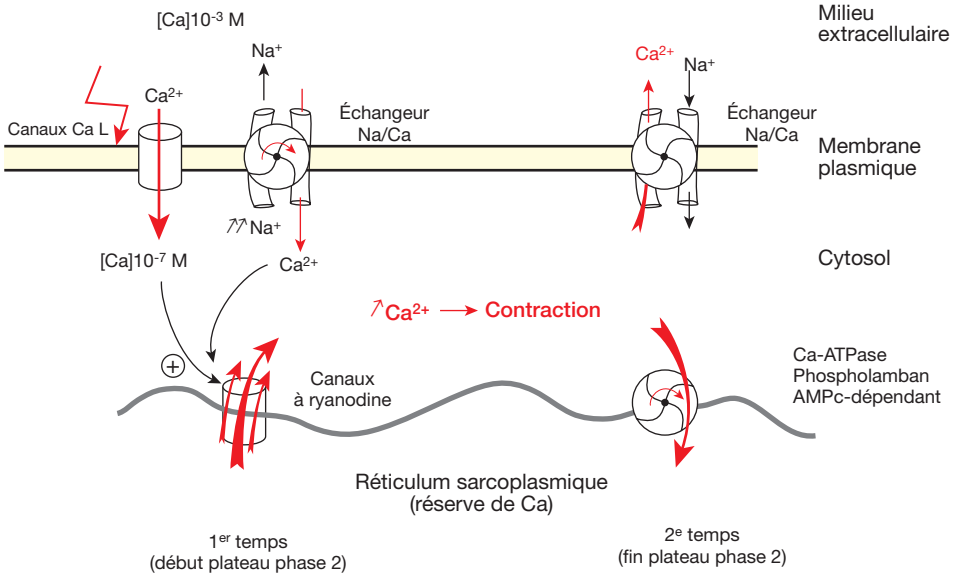


Figure 9.16

Les mouvements de Ca^{2+} dans les cardiomyocytes au cours du potentiel d'action.

Dans les cardiomyocytes indifférenciés, on distingue une période réfractaire absolue (PRA) entre le début du potentiel d'action et la moitié de la phase 3, puis une période réfractaire relative (PRR) au cours de laquelle on note un début de réponse avec des stimulations plus intenses et une période réfractaire effective (PRE) qui correspond à la période où il n'est pas possible d'obtenir un deuxième potentiel d'action prolongé (PRA + ½ PRR). Ces périodes réfractaires correspondent à des états d'inactivation des canaux Na^+ et Ca^{2+}.

L'existence d'une longue période réfractaire effective, qui se termine après la fin de la contraction, empêche tout tétanos (différence avec le muscle strié squelettique).

Facteurs modifiant la force de contraction

Agents pharmacologiques

La force de contraction des fibres musculaires cardiaques est graduée et *varie proportionnellement à la quantité de Ca^{2+} qui se lie à la troponine* (différence avec le muscle squelettique). Si la quantité de Ca^{2+} est faible, il ne se crée que quelques ponts de liaison et la force est faible. À l'inverse, si la quantité de Ca^{2+} est forte, il se crée de nombreux ponts de liaison et la force est forte.

La force des contractions cardiaques va donc être modifiée par les substances qui modifient les mouvements de Ca^{2+} à travers les canaux.

La *noradrénaline* libérée par stimulation des fibres sympathiques va augmenter l'entrée de Ca^{2+} dans les cardiomyocytes et donc augmenter la force de contraction de la cellule, ce qui correspond à un effet inotrope positif. La noradrénaline agit, après s'être fixée sur un récepteur β et plus particulièrement β_1, *via* l'AMPc, qui permet par le biais d'une protéine kinase A (PKA) de phosphoryler le canal CaL, ce qui augmente sa probabilité d'ouverture (voir mécanisme p. 270 fig. 9.13). Or, plus il est ouvert, plus il y a d'ions Ca^{2+} qui entrent dans la cellule. De plus, l'augmentation d'AMPc permet également de phosphoryler la molécule de phospholamban et donc d'augmenter l'activité de la Ca-ATPase sarcoplasmique, ce qui permet une relaxation plus rapide de la cellule dans l'étape finale (la durée de la contraction est plus courte), c'est l'effet lusinotrope positif de la noradrénaline.

Les *digitaliques* ont aussi un effet inotrope positif. Ils agissent en inhibant l'activité de la Na^+/K^+-ATPase, ce qui entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire en Na^+, qui stimule l'activité de l'échangeur Na^+/Ca^{2+}. Ils augmentent donc la concentration du Ca^{2+} cytosolique, ce qui augmente la force de contraction des cellules myocardiques. Ils entraînent une hyperexcitabilité de la cellule avec des post-dépolarisations retardées et des risques d'arythmie (avec tachycardie ventriculaire et même parfois des fibrillations ventriculaires). Les digitaliques peuvent diminuer la conduction et parfois entraîner un bloc atrioventriculaire.

À l'opposé, les agents *bloqueurs des canaux calciques*, comme le vérapamil, ont évidemment des effets inverses, c'est-à-dire inotropes négatifs.

Hypoxie

Le potentiel d'action de la cellule myocardique est raccourci lorsque la cellule est en hypoxie. En effet, pendant l'hypoxie, la concentration cellulaire en ATP diminue, ce qui ouvre des canaux potassiques K_{ATP} bloqués normalement par l'ATP dans la cellule myocardique. L'ouverture des canaux K_{ATP} entraîne une repolarisation précoce de la cellule et il y a moins de calcium libéré à partir du réticulum sarcoplasmique et donc une contraction réduite. C'est un processus d'épargne de l'ATP et de protection de la cellule pendant l'hypoxie (mise au repos partiel). Ces canaux expliquent au moins en partie le phénomène de préconditionnement, qui correspond au fait que des occlusions coronaires brèves, réalisées avant une occlusion suffisante pour provoquer un infarctus, réduisent la taille de l'infarctus. Certains médicaments inhibiteurs des canaux K_{ATP} suppriment le phénomène de préconditionnement.

Étirement des fibres

La force de contraction dépend aussi de l'étirement des fibres avant l'arrivée du potentiel d'action, donc de la longueur du sarcomère au début de la contraction. Cet étirement des fibres dépend de la quantité de sang présente dans les cavités cardiaques, comme nous le verrons ultérieurement. À la différence du muscle strié squelettique, ici la relation longueur-tension implique, en plus du recouvrement entre les filaments épais et les filaments fins, la concentration de Ca^{2+} intracellulaire qui, en augmentant, augmente la sensibilité des protéines contractiles au Ca^{2+}. C'est l'*effet bathmotrope*.

Les événements du cycle cardiaque

Le cycle cardiaque correspond à l'évolution des activités cardiaques pendant la contraction, ou *systole*, et pendant la relaxation, ou *diastole*.

Variations du potentiel électrique

C'est par définition l'électrocardiogramme, qui correspond à un enregistrement en fonction du temps, des variations de potentiel électrique qui accompagnent un cycle cardiaque.

Cet enregistrement est effectué à la surface du corps par l'intermédiaire d'électrodes appliquées sur la peau, puisque les liquides de l'organisme constituent un bon milieu conducteur. Toutefois, le signal enregistré au niveau de la peau n'est que de 1 mV, alors que l'amplitude du potentiel d'action ventriculaire est de 110 mV. L'enregistrement peut être obtenu, soit avec une électrode active reliée à une électrode indifférente (potentiel zéro) et c'est un enregistrement unipolaire, soit avec deux électrodes actives et c'est un enregistrement bipolaire.

Le tracé obtenu représente la somme algébrique des potentiels d'action des cellules myocardiques individuelles.

Si l'on considère le triangle équilatéral décrit par Einthoven, formé entre les deux bras écartés et la jambe gauche, avec en son centre le cœur, on sait que la somme des potentiels d'action enregistrés aux pointes de ce triangle équilatéral au centre duquel se trouve une source de courant est, en tout temps, égale à zéro.

En clinique, on utilise très souvent les dérivations bipolaires qui correspondent aux trois dérivations standards des membres. On utilise aussi les neuf dérivations unipolaires, qui mesurent la différence de potentiel entre une électrode exploratrice et une électrode de référence, six sont thoraciques, dites précordiales et nommées V1 à V6, et trois correspondent aux membres : VR (bras droit), VL (bras gauche) et VF (jambe gauche). Elles sont amplifiées pour augmenter la lisibilité des tracés, d'où les appellations aVR, aVL et aVF (figure 9.17).

Le tracé de l'ECG reflète la dépolarisation ou la repolarisation d'une partie du cœur, c'est-à-dire la contraction ou la relaxation, puisque les événements mécaniques sont associés aux événements électriques. Pendant un cycle cardiaque, on constate qu'il y a des ondes, qui apparaissent comme des déflections au dessus ou au-dessous de la ligne de base, et des segments, qui sont des sections de ligne de base entre deux ondes. Les intervalles sont des combinaisons d'ondes et de segments.

Le tracé standard d'une dérivation D2 entre le bras droit et la jambe gauche montre que la ligne de base ou ligne isoélectrique est déformée par trois ondes (figure 9.18) :

- une première *onde P*, qui correspond à la dépolarisation des atriums ; elle se propage depuis le nœud sinusal dans tout le myocarde auriculaire et va déclencher immédiatement la contraction des atriums ;
- une deuxième onde, le *complexe QRS*, correspond à la dépolarisation des ventricules ; c'est la propagation de l'onde dans les ventricules qui va déclencher la contraction des ventricules ;
- une troisième *onde T*, en forme de dôme, correspond à la repolarisation des ventricules ; elle est suivie de la décontraction des ventricules.

On note que la repolarisation des atriums n'est pas visible, car elle est masquée par le complexe QRS.

Sur ce tracé, l'*intervalle PR* correspond au temps de conduction atrioventriculaire jusque dans le faisceau de His ; il est de 150 ms et est modifié dans les blocs de conduction. Le segment PQ doit être constant.

L'*intervalle ST* correspond à la période de 250 ms pendant laquelle les fibres sont dépolarisées, c'est-à-dire le

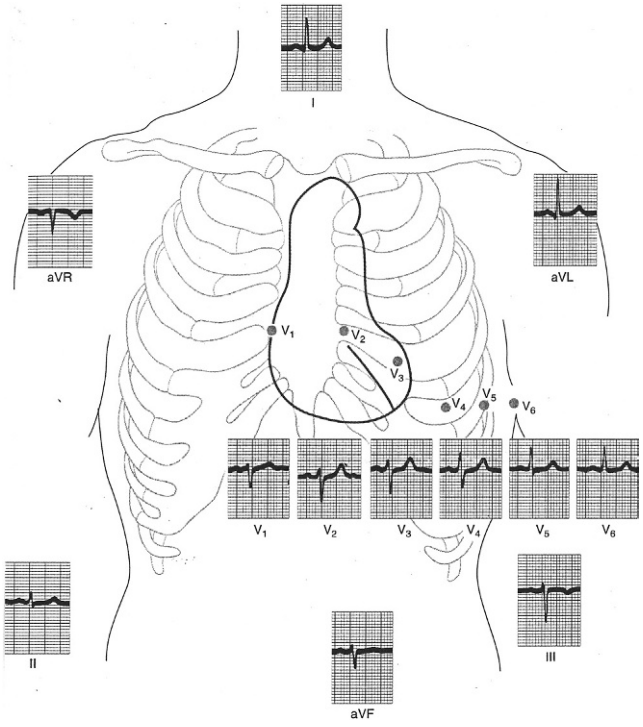


Figure 9.17

Les dérivations unipolaires d'enregistrement de l'activité cardiaque.

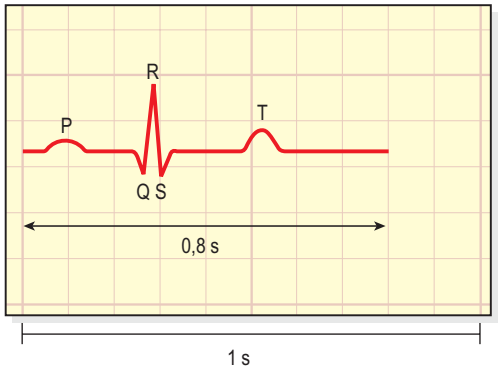


Figure 9.18

Électrocardiogramme d'un cycle cardiaque.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

plateau de l'influx. Lorsqu'il y a une lésion d'un territoire, donc après une ischémie, le segment ST est dénivelé, le plus souvent après une onde Q de nécrose très développée (cf. *supra* l'encadré sur la maladie coronaire). Lorsque l'ischémie est silencieuse, sans douleur, ni essoufflement, les anomalies sont mieux visualisées après un ECG d'effort qui permet de faire apparaître un sous-décalage ST.

Enfin, à partir de deux des dérivations standards des membres, on peut calculer le vecteur QRS qui représente, dans l'axe de cette dérivation, le degré et le sens de la force électromotrice générée dans le cœur. Le vecteur QRS moyen des trois dérivations définit l'*axe cardiaque* et doit être compris entre – 30° et + 110°, sinon on parle de déviation de l'axe figure e9.6. Une déviation axiale gauche (axe situé à gauche de – 30°) suggère une hypertrophie ventriculaire gauche et de même à droite de + 110° une hypertrophie ventriculaire droite.

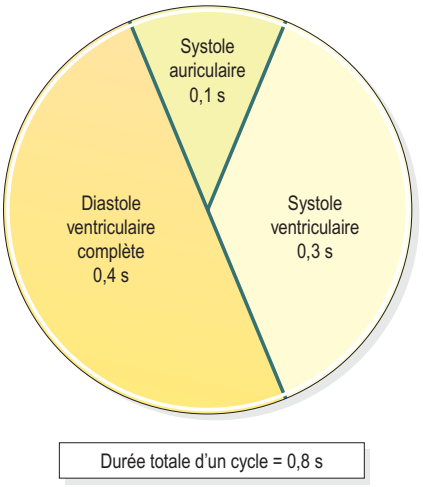


Figure 9.19

Les stades d'un cycle cardiaque.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Chronologie des événements

Si on considère que le rythme cardiaque normal au repos est de 75 battements par minute, chaque révolution dure 800 ms (figure 9.19). Pendant les 400 premières millisecondes, c'est la phase de relaxation avec les quatre cavités au repos en diastole. Puis, les atriums se contractent pendant 100 ms, alors que les ventricules sont toujours au repos. Enfin, pendant les 300 ms suivantes, les atriums se relâchent et les ventricules se contractent.

Ainsi, au cours d'un cycle cardiaque, les atriums sont en systole pendant 100 ms, en diastole pendant 700 ms et les ventricules sont en systole pendant 300 ms et en diastole pendant 500 ms.

Lorsque le rythme cardiaque augmente, donc en tachycardie, c'est la phase de relaxation qui est diminuée. Par exemple avec 120 battements par minute, on a 500 ms pour chaque révolution. On a 100 ms de relaxation, 100 ms de systole auriculaire et 300 ms de systole ventriculaire. La diastole ventriculaire n'est plus alors que de 200 ms.

Variations de volume et de pression au cours des phases du cycle cardiaque (figure 9.20)

Le cycle cardiaque entraîne des variations de volume et des variations de pression dans les cavités cardiaques. Nous allons décrire les événements qui se déroulent dans le cœur gauche, mais les mêmes événements existent dans le cœur droit, à une différence de pression près : ainsi, la pression monte à 120 mm Hg dans le ventricule gauche, alors qu'elle ne monte qu'à 30 mm Hg dans le ventricule droit.

Les deux atriums se contractent alors que les deux ventricules sont relâchés ; puis les deux ventricules se contractent alors que les deux atriums se relâchent.

La phase de relaxation

À la fin d'un battement cardiaque, c'est-à-dire à la fin d'une systole ventriculaire, la repolarisation des fibres ventriculaires a lieu. Elle correspond à l'onde T de l'ECG, qui déclenche la relaxation du ventricule et, par voie de conséquence, une forte diminution de la pression à l'intérieur du ventricule, qui devient rapidement inférieure à la pression de l'aorte. Alors, à cet instant, le sang reflue et remplit les cuspides sigmoïdes, ce qui provoque la fermeture de la valve sigmoïde aortique et l'apparition d'un rebond de la pression artérielle dans l'aorte qui correspond à l'onde dicrote. On entend un bruit sec, « tac », qui correspond à la fermeture de la valve sigmoïde.

Après la fermeture de la valve sigmoïde aortique, on a un bref intervalle de temps pendant lequel les quatre valves se retrouvent fermées simultanément : c'est la *relaxation isovolumétrique*. Le volume du sang contenu dans le ventricule ne peut pas changer et il ne peut y avoir que des variations de pression liées au relâchement des fibres ventriculaires qui se poursuit. Ainsi, la pression dans le ventricule continue à diminuer et il arrive un moment où elle devient inférieure à la pression de l'atrium. À ce moment-là, la valve mitrale s'ouvre et le sang qui était contenu dans l'atrium va pouvoir remplir le ventricule.

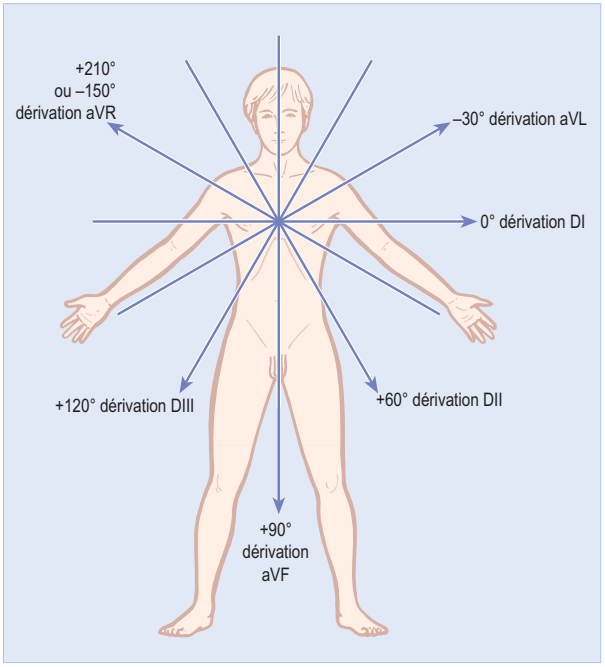


Figure e9.6

Dérivations frontales et détermination de l'axe cardiaque.
(In : Newby D.E., Grubb N.R. Cardiologie. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier ; 2006.)

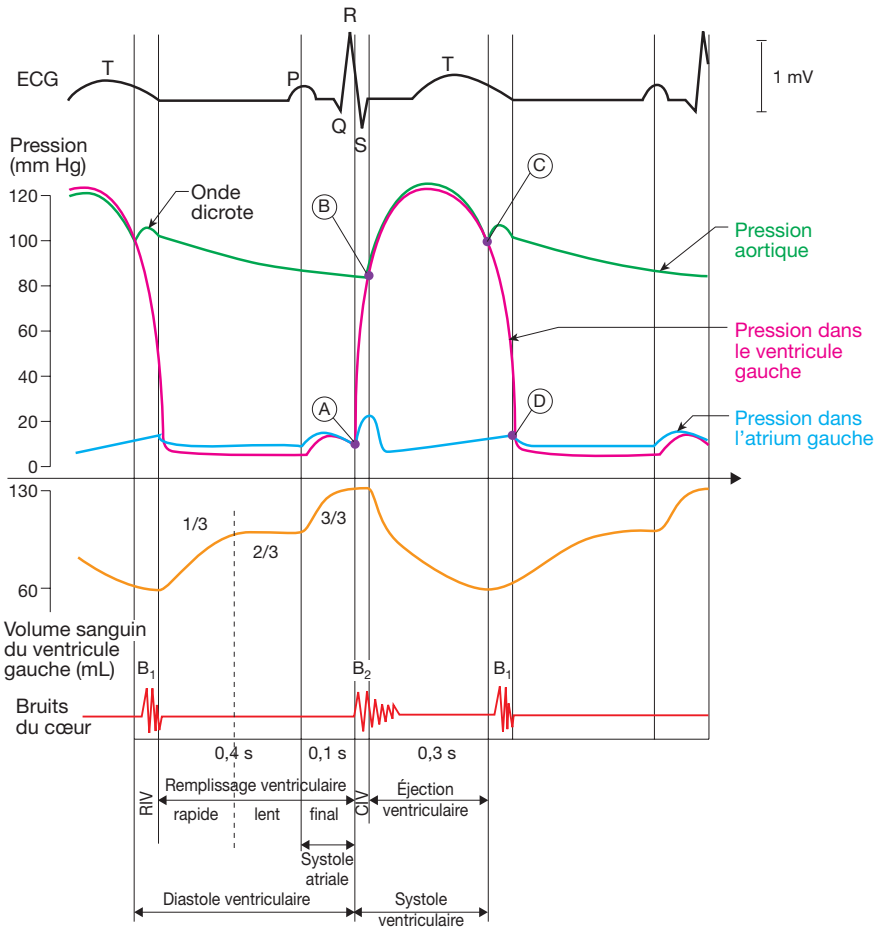


Figure 9.20

Évolution des pressions dans le ventricule gauche, l'atrium gauche et l'aorte ainsi que celle du volume sanguin contenu dans le ventricule gauche au cours du cycle cardiaque.
Point A = fermeture de la valve mitrale (contemporaine du B1); point B = ouverture des sigmoïdes aortiques; point C = fermeture des sigmoïdes aortiques (contemporaine du B2); point D = ouverture de la valve mitrale. Intervalle 1 (de A à B) = contraction isovolumétrique (CIV); intervalle 2 (de B à C) = éjection ventriculaire gauche; intervalle 3 (de C à D)= relaxation isovolumétrique (RIV); intervalle 4 (de D à A) = remplissage ventriculaire gauche. B1 = bruit sec (TAC); B2 = bruit plus sourd (TOC); ECG: électrocardiogramme.

Le remplissage ventriculaire

Ce remplissage ventriculaire s'effectue en trois étapes :

- la plus grande partie du remplissage ventriculaire se produit immédiatement après l'ouverture de la valve mitrale. Le sang qui s'est accumulé dans l'atrium pendant la contraction des ventricules, se précipite alors dans le ventricule dès l'ouverture de la valve mitrale. C'est le premier tiers du remplissage du ventricule, ou phase rapide, qui se fait par succion. Cette phase de remplissage dépend essentiellement de la rigidité du ventricule : ainsi, un état fibreux du cœur entraîne un moins bon remplissage ventriculaire;
- pendant le second tiers du remplissage, seule une petite quantité supplémentaire de sang s'écoule dans le ventricule : c'est la diastasis, ou phase de remplissage lent. Le volume de sang contenu dans le ventricule augmente modestement, sans modification de la pression ventriculaire;
- enfin se produit l'excitation du nœud sinusal qui entraîne la dépolarisation des atriums, représentée par l'onde P. Elle déclenche la systole atriale, c'est-à-dire la contraction des atriums qui a lieu à la fin de la phase de relaxation des ventricules. Elle correspond au dernier tiers du remplissage ventriculaire, qui apporte les derniers 30 ml de sang.

À la fin de la diastole ventriculaire, le volume de sang contenu dans chaque ventricule (*volume télédiastolique*) est de *135 ml*. Et la systole auriculaire ne fournit que 30 ml sur les 135 ml c'est-à-dire 20 à 30 % du volume total. Elle n'est donc pas absolument nécessaire pour que la circulation du sang soit normale.

Pendant toute la période de remplissage du ventricule, la valve atrioventriculaire est restée ouverte, alors que la valve sigmoïde aortique est fermée.

La systole ventriculaire

Vers la fin de la systole atriale, l'influx produit par le nœud sinusal atteint les ventricules et entraîne la dépolarisation des fibres des ventricules, ce qui correspond au complexe QRS à l'ECG. La dépolarisation déclenche la contraction des fibres musculaires du ventricule.

Au début, la pression dans le ventricule augmente brutalement et, lorsque cette pression devient supérieure à la pression qui existe dans l'atrium gauche, elle entraîne la fermeture de la valve mitrale, qui génère un bruit sourd, « toc ». À ce moment précis, les quatre valves sont fermées en même temps, car la pression dans le ventricule reste pour l'instant inférieure à la pression dans l'aorte. C'est la *contraction isovolumétrique*. Au cours de cette phase, les fibres du ventricule se contractent et exercent une force de plus en plus grande sans se raccourcir, c'est la contraction isométrique et le volume dans le ventricule reste constant. Cette contraction se poursuit et la pression dans le ventricule augmente rapidement jusqu'à excéder la pression aortique, qui est voisine de 80 mm Hg. Alors la valve sigmoïde aortique s'ouvre et le sang est violemment propulsé hors du ventricule. C'est la phase d'*éjection ventriculaire*, qui dure environ 250 ms jusqu'au relâchement des ventricules. Le volume sanguin du ventricule gauche diminue.

En fin de systole ventriculaire, après la contraction du ventricule, le volume de sang restant dans le ventricule (*volume télésystolique*) est d'environ *65 ml*.

On peut donc calculer qu'au repos, en l'absence de tout exercice physique, le volume de sang expulsé dans l'aorte à chaque battement par le ventricule est d'environ 70 ml (135 ml – 65 ml). C'est le volume d'éjection systolique, qui correspond à une fraction d'éjection d'environ 50 % et représente un excellent indice de la fonction ventriculaire.

L'évolution de la courbe pression-volume

On peut facilement visualiser les variations des pressions et des volumes au cours du cycle en traçant, dans un système de coordonnées cartésiennes, l'évolution des pressions intraventriculaires en ordonnée (de 20 à 100 mm Hg) en fonction de celle des volumes intraventriculaires en abscisse pendant tout un cycle cardiaque (de 60 à 130 ml) (figure 9.21). On distingue quatre phases :

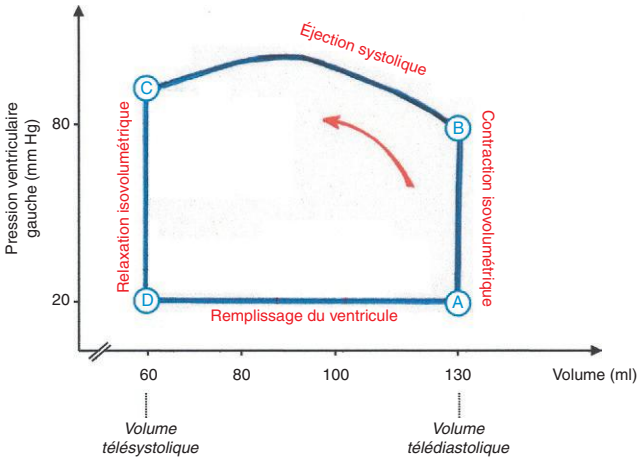


Figure 9.21

La courbe pression/volume pendant un cycle cardiaque.
Point A : fermeture de la valve mitrale.
Point B : ouverture de la valve aortique.
Point C : fermeture de la valve aortique.
Point D : ouverture de la valve mitrale.

- une première phase de *remplissage du ventricule*, qui commence après l'ouverture de la valve mitrale. La pression est constante et le volume de sang dans le ventricule gauche augmente jusqu'à la fermeture de la valve mitrale. Ce point correspond au volume télédiastolique de 135 ml ;
- une deuxième phase, qui correspond à la *contraction isovolumétrique*. Elle a lieu après la fermeture de la valve mitrale, lorsque les quatre valves sont fermées. La contraction du ventricule augmente très vite la pression jusqu'au moment où elle excède la pression aortique et ouvre la valve aortique ;
- une troisième phase qui correspond à la phase d'*éjection ventriculaire*, au cours de laquelle le volume diminue, tandis que la pression continue d'augmenter, passe par un maximum avant de diminuer ;
- enfin la quatrième phase qui correspond au relâchement des fibres du ventricule et à la fermeture de la valve aortique, c'est la *relaxation isovolumétrique*. La pression chute jusqu'à permettre l'ouverture de la valve mitrale.

Cette courbe représente le travail externe du cœur. L'aperçu le plus fidèle de la fonction contractile du cœur, beaucoup plus fidèle que la pression systolique maximum, est donné par la *pression télésystolique*. On peut faire varier la précharge ou la postcharge (cf. *infra*) pour obtenir différentes courbes pression/volume. Dans ces conditions, la pente de la droite joignant les points télésystoliques entre eux représente la force contractile, c'est-à-dire l'*état inotrope* du cœur. C'est la façon la plus fiable d'évaluer expérimentalement l'effet inotrope des médicaments.

Le débit cardiaque

Définition du débit cardiaque

Le débit cardiaque est une mesure du fonctionnement de la pompe. Il correspond au volume de sang éjecté par chaque ventricule en une minute. C'est le produit du volume de sang éjecté à chaque battement, l'ondée systolique, par le nombre de battements par minute, le rythme cardiaque, soit 70 ml × 75 = 5 litres par minute. Or le volume sanguin total du corps est approximativement de 5 litres, le sang circule donc dans tout le corps une fois par minute.

Mesure du débit cardiaque

Elle peut se faire par la mesure de la consommation d'oxygène. C'est la méthode de Fick. Le volume d'oxygène consommé est égal au débit cardiaque multiplié par (C_aO_2 – C_vO_2) où C_aO_2 est la concentration artérielle en O_2 et C_vO_2 la concentration veineuse en O_2. Cette méthode nécessite la pose d'un cathéter dans l'artère pulmonaire.

Elle peut aussi se faire par la méthode de Hamilton, qui repose sur l'utilisation soit d'un isotope radioactif soit d'un colorant, comme le bleu Evans, qui se fixe sur les protéines et reste dans le sang.

Elle peut enfin se faire par vélocimétrie Doppler. Il s'agit toutefois d'une mesure plus imprécise.

Régulation du débit cardiaque

Le débit cardiaque varie en fonction des besoins en oxygène des tissus. Il augmente lorsque les besoins sont plus grands et il existe donc une *réserve cardiaque*, qui se définit comme le rapport entre le débit cardiaque maximal qu'une personne peut atteindre et le débit cardiaque au repos. Pour un exercice physique intense, le rapport entre les deux débits est de 4 à 5. Chez un athlète très entraîné, le rapport peut aller jusqu'à 6 ou 7. En revanche, dans les cardiopathies graves, il peut y avoir soit peu soit pas du tout de réserve cardiaque, ce qui limite d'autant l'activité du patient.

La régulation du débit cardiaque peut se faire par modification du volume d'éjection systolique ou de la fréquence cardiaque (figure 9.22).

Régulation du volume d'éjection systolique

Le volume d'éjection systolique dépend de trois facteurs :

- le volume télédiastolique, qui correspond à l'étirement du cœur avant sa contraction, ou *précharge* : c'est la charge placée dans le cœur avant sa contraction ;
- le volume télésystolique, qui est en rapport direct avec la *postcharge* : c'est la charge qui doit être déplacée par le cœur pour pouvoir éjecter le sang dans l'aorte ;
- la force de contraction des fibres cardiaques elles-mêmes, ou *contractilité intrinsèque*.

La précharge

La force créée par les fibres musculaires dépend directement de la longueur du sarcomère. Quand la longueur du sarcomère augmente, la tension créée pendant la contraction augmente aussi et donc le volume d'éjection. La courbe de Starling définit le lien entre la force, indiquée par le volume d'éjection, et l'étirement, indiqué par le volume télédiastolique ou volume de sang qui remplit les ventricules à la fin de la diastole (figure 9.23). Plus le volume de sang contenu dans le ventricule est grand, plus

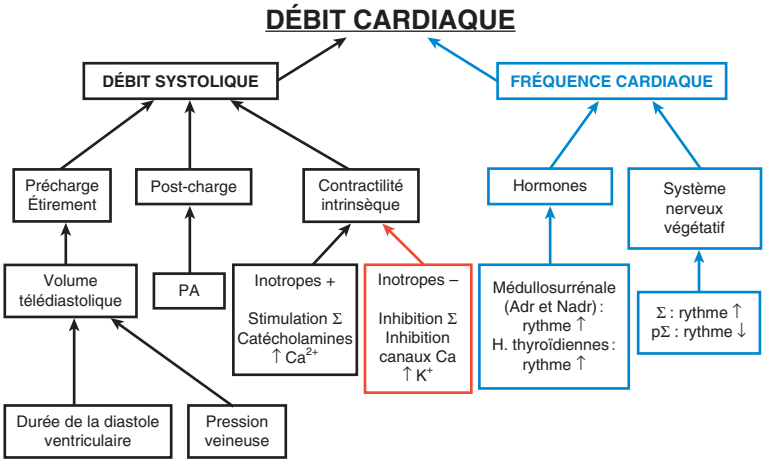


Figure 9.22

Synthèse des facteurs agissant sur le débit cardiaque.
Σ, fibres sympathiques ; pΣ, fibres parasympathiques.

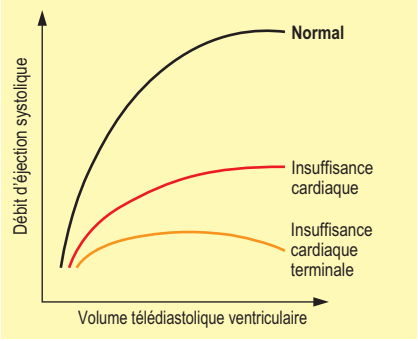


Figure 9.23

La loi de Starling.
(In : Newby D.E., Grubb N.R. Cardiologie. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier ; 2006.)

les fibres sont étirées juste avant leur contraction et plus la contraction qui suit cet étirement va être vigoureuse. C'est l'image de l'élastique, que l'on peut formuler en disant que le cœur répond à toute augmentation du volume télédiastolique par une augmentation de la force des contractions, liée à l'élongation des fibres musculaires par rapport à la longueur au repos, ce qui entraîne par conséquent une augmentation du volume de sang qui va être éjecté. Il existe toutefois des limites à cet étirement. Si la précharge augmente trop, les fibres myocardiques se dégradent (rupture) et on aboutit à une insuffisance cardiaque, qui peut être droite ou gauche selon le cas.

Le volume télédiastolique est déterminé par la *durée de la diastole ventriculaire* et par la *pression veineuse*.

Il est évident que la diminution de la durée de la diastole au cours d'une tachycardie va diminuer le temps de remplissage du ventricule et va diminuer le volume télédiastolique et finalement le volume d'éjection systolique. À l'opposé, une diminution de la fréquence cardiaque s'accompagne d'un débit systolique élevé, puisque le temps de remplissage est plus long et que le volume contenu dans le ventricule en fin de diastole est plus grand.

De même, lorsque la pression veineuse de retour est augmentée, un volume de sang plus important peut entrer dans le ventricule pendant la diastole et le volume télédiastolique augmente donc lorsque le volume d'éjection systolique augmente. À l'inverse, quand la pression veineuse de retour est diminuée, le volume d'éjection systolique diminue.

On peut retenir que trois facteurs modifient le retour veineux et donc la précharge :

- la compression des veines qui conduisent le sang au cœur (pompe des muscles squelettiques : figure 9.24) ;
- les modifications de pression dans l'abdomen et dans le thorax liées à la respiration (pompe respiratoire) ;
- l'innervation sympathique des veines qui permet la veinoconstriction.

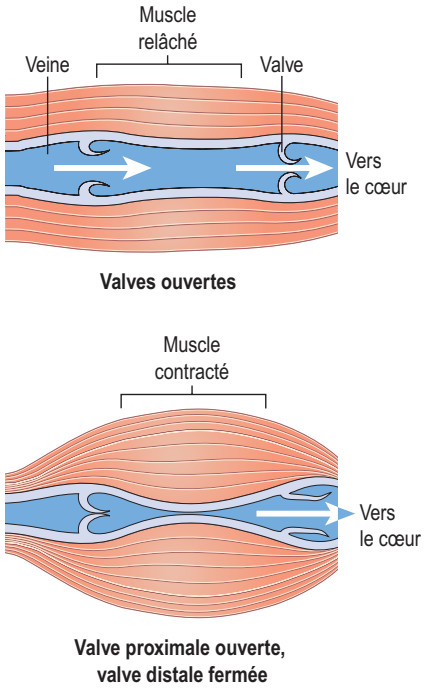


Figure 9.24

La pompe des muscles squelettiques.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

La contractilité intrinsèque

C'est la force de contraction intrinsèque du cœur, quelle que soit la précharge. Cette force de contraction dépend avant tout de la teneur en Ca^{2+} cytosolique. Elle correspond à l'inotropisme cardiaque.

Les *agents inotropes positifs* augmentent la contractilité du cœur en favorisant l'entrée des ions Ca^{2+} dans les fibres musculaires cardiaques. C'est le cas de toute stimulation des fibres sympathiques qui libèrent de la noradrénaline, des catécholamines libérées par la médullosurrénale, du glucagon (par augmentation de l'AMPc), des digitaliques et d'une augmentation du Ca^{2+} extracellulaire ou encore de la caféine et théophylline (diminution de la dégradation de l'AMPc).

Les *agents inotropes négatifs* ont un effet inverse. Ce sont surtout les bloqueurs des canaux calciques comme le vérapamil, les situations où existe une inhibition du système nerveux sympathique, et les situations au cours desquelles existe une dépolarisation de la membrane cellulaire (augmentation du K^+ extracellulaire, anoxie et acidose).

La postcharge

C'est la charge que le muscle cardiaque doit déplacer avant que les valves sigmoïdes n'arrivent à s'ouvrir, puisque l'éjection du sang pendant la systole nécessite que la pression dans le ventricule soit supérieure à la pression du sang contenu

dans l'aorte ou le tronc pulmonaire. Donc elle va augmenter quand la pression artérielle est élevée et, dans ces conditions, un plus grand volume de sang va rester dans le ventricule en fin de systole, ce qui correspond donc à une diminution du volume d'éjection systolique. La postcharge augmente dans toute *hypertension artérielle* et diminue le débit systolique.

Régulation de la fréquence cardiaque

Cette régulation peut être nerveuse et/ou hormonale.

Régulation nerveuse ou réflexe

Cette régulation nerveuse correspond au *baroréflexe*, qui sera étudié en détail avec la régulation de la pression artérielle dans le chapitre 10.

Elle fait intervenir le centre cardiovasculaire localisé dans le bulbe rachidien, dont l'activité est modulée par les informations qui proviennent :

- essentiellement des *barorécepteurs*, qui sont sensibles à l'étirement de la paroi des vaisseaux et qui sont localisés dans la crosse de l'aorte et dans le sinus carotidien. Ils contrôlent en permanence le niveau de la pression artérielle ;
- accessoirement des *chimiorécepteurs*, qui sont localisés à côté des barorécepteurs et sont stimulés par l'augmentation de la pCO_2, par la diminution du pH et par la diminution de la pO_2 ;
- des *propriocepteurs*, qui contrôlent la position des membres et des muscles. Stimulés en début d'exercice, ils permettent d'augmenter la fréquence cardiaque pour augmenter l'apport d'oxygène aux tissus et l'adapter aux besoins ;
- des *régions supérieures du cerveau*, puisque le cortex cérébral et le système limbique transmettent leurs influx *via* l'hypothalamus au centre cardiovasculaire. Ainsi, s'expliquent les augmentations de la fréquence cardiaque avant que ne commence un exercice programmé ou en cas de peur ou d'émotion forte. Les sujets émotifs ont un rythme cardiaque qui s'accélère à chaque émotion.

Le centre cardiovasculaire répond aux stimulations à la fois par une inhibition des voies sympathiques et par une stimulation des voies parasympathiques.

La diminution des influx dans les fibres sympathiques libère *moins de noradrénaline*, ce qui diminue la fréquence de décharge des cellules cardionectrices et diminue la vitesse de conduction de l'influx. La réponse sympathique est donc une diminution de la fréquence cardiaque avec une augmentation de la durée de la diastole.

L'augmentation des influx dans les fibres parasympathiques libère *plus d'acétylcholine*, ce qui diminue la fréquence cardiaque en ralentissant la dépolarisation spontanée des cellules cardionectrices et en diminuant la vitesse de conduction. On a donc un renforcement de l'effet sympathique. La stimulation parasympathique maximale peut ralentir le cœur jusqu'à 20 à 30 battements par minute et même l'arrêter. Il existe toutefois un phénomène d'échappement ventriculaire, qui est lié au développement d'un rythme propre plus lent par un point du faisceau de His jusqu'à ce que l'acétylcholinestérase ait eu le temps de détruire l'acétylcholine et alors le rythme sinusal est retrouvé.

Régulation hormonale

Elle fait intervenir les hormones de la médullosurrénale et les hormones thyroïdiennes.

Les hormones de la médullosurrénale

Ce sont l'adrénaline (80 %) et la noradrénaline (20 %), sécrétées par les cellules de la médullosurrénale. L'action est identique à celle du système sympathique, *ces catécholamines augmentent la fréquence cardiaque*. Elles sont libérées en grande quantité par la médullosurrénale pendant les exercices physiques intenses, le stress et l'excitation. Ces situations se traduisent par une accélération du rythme cardiaque.

Les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes augmentent la fréquence cardiaque. D'ailleurs, les hyperthyroïdies s'accompagnent d'une tachycardie qui est souvent révélatrice de la maladie, et les hypothyroïdies, au contraire d'une bradycardie.

Système endocrinien cardiaque

Il est surtout représenté par deux peptides qui ont la particularité de faire éliminer le sodium dans les urines et qui sont de ce fait dénommés *peptides natriurétiques*.

Structure, synthèse et sécrétion des peptides natriurétiques

L'ANP (*Atrial Natriuretic Peptide*) est essentiellement d'origine atriale (A) ; il est composé de 28 acides aminés. Le BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) est d'origine ventriculaire (B pour *brain*, car il fut isolé initialement dans le cerveau) ; il est composé de 32 acides aminés. Les deux peptides sont synthétisés par les cellules myocardiques sous forme de pro-hormones, le pro-ANP et le pro-BNP, composés de 108 acides aminés. Ensuite, ils sont scindés en hormones (par exemple, le BNP et une séquence aminoterminale) et stockés dans des granules intramyocytaires.

Ces deux peptides circulent dans le sang, à une concentration faible (< 15 pmol/l ou 10 pg/ml pour le BNP). Ils ont une demi-vie courte (22 minutes pour le BNP, un peu plus longue que celle de l'ANP).

Ils sont catabolisés par deux voies, qui sont présentes à peu près dans tous les tissus de l'organisme : celle des récepteurs de clairance de type 2 sans activité guanylate cyclase et celle des endopeptidases neutres (métalloenzymes à zinc) qui appartiennent à la même classe que l'enzyme de conversion.

Contrôle de la sécrétion des peptides natriurétiques

Le facteur fondamental qui régule la sécrétion de l'ANP est la *tension de la paroi des atriums*. La sécrétion d'ANP augmente donc lorsque la précharge augmente. Ainsi, la sécrétion varie lors du changement de position du sujet et il existe des fluctuations ponctuelles de la concentration d'ANP circulant.

Le facteur fondamental qui régule la sécrétion du BNP est l'étirement des myocytes ventriculaires. Sa sécrétion est plus constante que celle de l'ANP. La concentration plasmatique de BNP est augmentée dans toute hypertrophie ventriculaire. De ce fait, *le BNP présente un grand intérêt en clinique, puisqu'il traduit directement l'importance de l'insuffisance cardiaque.*

Effets physiologiques des peptides natriurétiques

Les deux peptides agissent en se fixant sur des récepteurs membranaires de type 1 (1a et 1b), qui sont couplés à la guanylate cyclase. Ils entraînent donc une augmentation du GMPc et une diminution de la concentration du Ca^{2+} cytosolique dans la cellule myocardique.

L'effet majeur de ces deux peptides est de limiter l'augmentation du retour veineux en cas de surcharge sodique. Ils régulent le bilan hydrosodé en agissant sur le rein et sur les vaisseaux. Dans le rein, ils augmentent la diurèse et la natriurèse en augmentant la filtration glomérulaire et en diminuant la réabsorption du sodium (diminution de l'aldostérone) et de l'eau (diminution de la synthèse d'ADH). Dans les vaisseaux, ils agissent directement en augmentant la perméabilité vasculaire, ce qui diminue la volémie (postcharge), mais aussi indirectement en diminuant l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibition de la synthèse des minéralocorticoïdes) et en diminuant l'activité sympathique ce qui aboutit à une vasodilatation périphérique et une augmentation de la diurèse.

En conclusion, il faut retenir que l'action de ces deux peptides diminue la précharge et la postcharge cardiaque par leurs effets vasodilatateurs et natriurétiques.

Intérêt physiopathologique des peptides natriurétiques

L'ANP et le BNP jouent un rôle protecteur important dans toutes les situations qui présentent un bilan hydrosodé inflationniste et/ou une hypertension. *Ces situations sont celles des insuffisances cardiaques évoluées et des cardiomyopathies*. Le dosage du BNP permet, dans l'insuffisance cardiaque, d'effectuer un diagnostic précoce, puisque l'augmentation précède les signes cliniques (dyspnée, asthénie et œdème). C'est avant tout un diagnostic d'exclusion lorsque la concentration de BNP est normale. L'augmentation du BNP est directement proportionnelle à l'importance de l'hypertrophie ventriculaire et à l'altération de la fonction ventriculaire gauche systolique (corrélation avec la fraction d'éjection systolique). Les dosages permettent aussi de suivre l'évolution de ces pathologies et surtout l'efficacité des traitements mis en œuvre (ajustement).

Pathologie

Insuffisance cardiaque

Définition

L'insuffisance cardiaque correspond à l'incapacité du cœur à assurer immédiatement et en toutes circonstances un débit nécessaire aux besoins de l'organisme et adapté à l'arrivée du sang dans chacune des cavités cardiaques. Le remplissage ou/et l'éjection du ventricule est (sont) altéré(s). Le cœur est incapable d'assurer un débit suffisant pour couvrir les besoins tissulaires en oxygène à l'effort ou au repos. Il s'agit d'un symptôme fonctionnel lié à une rupture de l'équilibre hémodynamique. Les altérations hémodynamiques précèdent la plupart du temps les signes cliniques. L'insuffisance cardiaque demeure longtemps latente et ne se manifeste au départ que lorsqu'une augmentation importante des besoins de l'organisme est nécessaire (par exemple, effort, anémie, grossesse, fièvre), avant de se manifester au repos.

L'insuffisance cardiaque peut être secondaire à une altération de la contraction (fonction systolique), mais elle peut être aussi secondaire à une altération du remplissage (fonction diastolique). Près de la moitié des insuffisances cardiaques présentent une fonction systolique normale. Le système sympathique et le système rénine angiotensine-aldostérone ont un rôle de premier plan avec une action bénéfique à très court terme, mais devenant délétère à moyen et à long terme (cf. *infra*).

Conséquences de l'insuffisance cardiaque

Elles sont ressenties sur trois niveaux du ventricule :

- *en aval* : le débit sanguin insuffisant entraîne une nouvelle répartition du débit cardiaque : le débit sanguin cérébral et coronaire est normal contrairement aux débits sanguins rénal, musculaire et cutané qui sont diminués. Le système nerveux sympathique est stimulé pour gérer cette altération de même que le système rénine-angiotensine-aldostérone (cf. *infra*). Les catécholamines induisent une vasoconstriction, dont l'intensité dépend de la richesse en récepteurs α du territoire vasculaire considéré ; cette vasoconstriction est majorée par l'excès d'angiotensine II. La production trop importante d'aldostérone engendre une rétention sodée qui, avec l'augmentation de pression en amont des ventricules (cf. *infra*), contribue à la formation d'œdèmes.
- *au niveau du ventricule défaillant*, la fraction d'éjection diminue : en fin de diastole, le volume restant augmente de même que la pression télédiastolique ;
- cette élévation de pression *en amont* se répercute jusqu'au niveau du capillaire pulmonaire pour le ventricule gauche et du capillaire périphérique pour le ventricule droit.

Physiopathologie

Remodelage cardiaque

Le ventricule gauche est l'objet d'un *remodelage* suite à des modifications de sa structure et de sa géométrie : le cœur se dilate et/ou s'hypertrophie. Ces modifications sont secondaires à une activation des synthèses protéiques déclenchées par des facteurs mécaniques (par exemple, étirement du myocyte) ou neurohormonaux. Au niveau moléculaire, il y a mise en jeu des voies interférant dans le métabolisme du calcium intracellulaire avec réexpression de certaines isoformes fœtales ou néonatales de protéines contractiles, une baisse de l'expression de la calcium-ATPase du réticulum sarcoplasmique responsable de la recapture du calcium.

L'insuffisance cardiaque peut apparaître lorsque le cœur fournit un travail excessif pendant une période prolongée (hypertension artérielle, valvulopathie, cardiopathie congénitale) ou suite à une perte musculaire définitive (infarctus du myocarde, cardiomyopathie) ou encore suite à une déficience fonctionnelle (hibernation de cellules myocardiques hypoperfusées perdant ainsi leur fonction contractile normale). Le muscle cardiaque peut être aussi affecté par un processus infectieux, inflammatoire, toxique ou infiltratif.

Dans le cas de fuite mitrale ou aortique brutale secondaire à une endocardite ou de poussées tensionnelles générant des surcharges (en volume ou en pression aiguë), le premier mécanisme qui apparaît est l'augmentation de la longueur des sarcomères sans désengagement des myofilaments, ce qui a pour conséquence d'optimiser le chevauchement des filaments d'actine et de myosine et d'augmenter la force développée et par conséquent la contraction du myocarde. Si la surcharge de volume se pérennise, la dilatation progressive des cavités cardiaques est secondaire à une augmentation de la taille et de la longueur des myocytes. Cette hypertrophie est dite harmonieuse ou excentrique, car le rapport (épaisseur/rayon) garde une valeur constante, ce qui permet de normaliser la contrainte pariétale (pression x rayon/épaisseur) et au cœur de s'adapter à ses nouvelles conditions de charge. On peut ainsi observer des augmentations de la précharge : dans ce cas, le ventricule mobilise des volumes trop importants ; cette circonstance se produit lorsque le ventricule éjecte dans deux directions, l'une vers l'aorte et l'atrium gauche (cas de l'insuffisance mitrale), l'autre vers l'aorte et le ventricule droit (cas des communications interventriculaires). Cela se produit également lorsque le ventricule se remplit à nouveau d'une partie du sang qu'il vient d'éjecter (cas de l'insuffisance aortique). Dans chacun des cas, le ventricule gauche se dilate. Lorsque le ventricule éjecte contre une résistance accrue (cas du rétrécissement aortique ou pulmonaire, de l'HTA), l'augmentation de la postcharge oblige le ventricule à accroître le travail sous forme de travail de pression.

Dans le cas de surcharges en pression, celles-ci provoquent une augmentation importante de l'épaisseur des parois, sans générer de dilatation ventriculaire. Le diamètre des myocytes est augmenté suite à une augmentation des myofibrilles.

Dans le cas de l'infarctus du myocarde, le nombre de myocytes fonctionnels est diminué au profit d'un processus de fibrose qui entraîne un amincissement des parois.

Le remodelage prend peu à peu un caractère délétère, car l'hypertrophie associée à la fibrose contribue à l'apparition d'une rigidité pariétale et à terme à des phénomènes d'ischémie myocardique. En présence d'hypertrophie myocardique, de fibrose ou d'augmentation de l'épaisseur des parois myocardiques, on observe une diminution de la compliance du ventricule gauche (cas de l'hypertrophie du ventricule gauche secondaire à l'HTA chez le sujet âgé).

Troubles de conduction

L'insuffisance cardiaque peut se compliquer de troubles de conduction au niveau atrioventriculaire et intraventriculaire : un bloc atrioventriculaire entraîne un raccourcissement de la diastole et une superposition des phases de remplissage rapide et de la contraction atriale ; un bloc de branche gauche (trouble de la conduction cardiaque, dont le blocage est situé sur la branche gauche du faisceau de His) provoque un retard de contraction dans les régions postérieures et latérales du

ventricule gauche. Il en résulte une altération du synchronisme de contraction entre les régions septales et latérales. Pour pallier cette anomalie mécanique, on pratique la resynchronisation ventriculaire en stimulant précocement les zones dont la contraction est retardée grâce à la pose d'un stimulateur cardiaque (une sonde placée dans le sinus coronaire stimule les zones latérale et postérieure du ventricule gauche, deux autres sondes sont respectivement dans l'atrium et le ventricule droits).

Implications du système sympathique et du système rénine-angiotensine

Des systèmes neurohormonaux sont impliqués au cours de l'insuffisance cardiaque en mettant en jeu le cœur, les vaisseaux et le rein.

L'activation du système sympathique est due à une désactivation du baroréflexe consécutive à la baisse de la pression artérielle générée au niveau des barorécepteurs sinocarotidiens ; cette activation a plusieurs conséquences :

- une augmentation de la fréquence cardiaque et de la contractilité du myocarde par activation des récepteurs β_1 qui, à long terme, engendre une augmentation du travail cardiaque et de sa consommation en oxygène ;
- une vasoconstriction périphérique par activation des récepteurs α qui aggrave le phénomène précédent et contribue à l'augmentation de la postcharge.

L'activation du système sympathique favorise les arythmies ventriculaires, causes fréquentes de mort subite du patient insuffisant cardiaque.

De même que le système sympathique, le système rénine-angiotensine est également activé entraînant une augmentation de la production d'angiotensine II (puissant vasoconstricteur), responsable d'une rétention hydrosodée importante ; à long terme, la vasoconstriction, l'augmentation secondaire de la postcharge et la rétention hydrosodée ont des effets délétères.

D'autres systèmes neurohormonaux sont impliqués et peuvent agir soit dans le même sens (endothéline, arginine-vasopressine aux effets vasoconstricteurs et de rétention hydrosodée) ou dans un sens opposé (peptides natriurétiques aux effets vasodilatateurs et natriurétiques).

Insuffisance ventriculaire gauche

Les signes fonctionnels de l'insuffisance ventriculaire gauche sont dominés par la *dyspnée d'effort* qui est habituellement le premier symptôme ressenti par le malade. Son mode de survenue est caractéristique : la dyspnée survient à l'effort obligeant le malade à arrêter son effort, puis disparaît peu après l'arrêt ; il s'agit d'une polypnée superficielle qui doit être quantifiée pour juger de son retentissement. La dyspnée de décubitus apparaît après une phase plus ou moins longue de dyspnée d'effort isolée. La survenue de la dyspnée s'explique par la baisse du débit cardiaque et l'élévation des pressions au niveau du capillaire pulmonaire. Le stade de la dyspnée paroxystique réalise le tableau de la crise d'*œdème aigu pulmonaire* (OAP) ; cette situation résulte du passage d'une quantité importante de transsudat plasmatique à travers la membrane alvéolocapillaire et provoque une hypoxie aiguë. Le signe principal est un essoufflement de repos avec sensation d'étouffement.

Remarque : L'insuffisance cardiaque retentit également sur les muscles périphériques notamment par la baisse chronique du flux sanguin provoquant des modifications importantes du muscle strié squelettique. Cela se traduit par une perte de la masse musculaire, l'apparition d'anomalies de répartition entre les fibres musculaires (augmentation des fibres IIb fonctionnant en métabolisme anaérobie aux dépens des fibres oxydatives) et des modifications du métabolisme du muscle. Cette constatation indique la nécessité d'inciter vivement le patient insuffisant cardiaque à pratiquer une activité physique.

Insuffisance ventriculaire droite

L'insuffisance ventriculaire droite est due, dans la majorité des cas, à une élévation des résistances (postcharge) à l'éjection ventriculaire, dont la cause est le plus souvent une hypertension artérielle pulmonaire. Au cours de l'insuffisance ventriculaire droite, le fait hémodynamique principal est l'élévation de la pression télédiastolique du ventricule droit ; les signes extracardiaques apparaissent : un foie cardiaque (hépatalgies d'effort, reflux hépatojugulaire), des œdèmes périphériques (bilatéraux et déclives).

L'apparition d'une insuffisance ventriculaire droite chez un patient atteint d'une insuffisance ventriculaire gauche définit l'*insuffisance cardiaque globale* au cours de laquelle les signes pulmonaires de l'insuffisance ventriculaire gauche diminuent ou disparaissent.

À retenir

- Le cœur est une pompe capable de propulser 5 litres de sang par minute dans les vaisseaux. Ce travail cardiaque consomme 80 % de l'oxygène apporté dans le sang par les deux artères coronaires.
- Les valves présentes à chaque orifice de communication entre les atriums et les ventricules (mitrale et tricuspide) et entre les artères et les ventricules (sigmoïdes aortiques et pulmonaires) ont pour rôle d'éviter tout reflux du sang. Elles fonctionnent de façon passive en fonction des pressions exercées de part et d'autre.
- Les cardiomyocytes nodaux génèrent les influx (dépolarisation spontanée impliquant les canaux I_f dont l'ouverture est contrôlée par la concentration cytosolique d'AMPc) et forment le système de conduction des influx à travers le cœur depuis le nœud sinusal (rythme sinusal), en passant par le nœud atrioventriculaire, pour aller dans le faisceau de His puis le réseau de distribution de Purkinje.

Le rythme cardiaque est accéléré par le système sympathique et freiné par le système parasympathique (tonus vagal cardiomodérateur).

- L'arrivée des influx dans les cardiomyocytes indifférenciés génère une contraction soutenue, proportionnelle à la quantité de Ca^{2+} qui se lie à la troponine (inotropisme).
- Le tracé de l'ECG reflète la dépolarisation des atriums (onde P), puis la dépolarisation des ventricules (complexe QRS) et la repolarisation des ventricules (onde T).
- Les variations de volume et de pression observées au cours d'un cycle cardiaque de 800 ms se caractérisent par le volume télésystolique (65 ml), le volume télédiastolique (130 ml), le volume d'éjection systolique (65 ml), la fraction d'éjection systolique (50 %) et la pression télésystolique (reflet le plus fidèle de la force contractile du cœur).
- Le débit cardiaque dépend du volume d'éjection systolique (précharge, postcharge et force intrinsèque) et de la fréquence cardiaque (régulation nerveuse avec les baroréflexes et régulation hormonale avec les catécholamines et les hormones thyroïdiennes).
- Le cœur secrète deux peptides natriurétiques, l'ANP et le BNP, en réponse à l'étirement respectif des atriums et des ventricules. L'effet majeur de ces peptides est de limiter l'augmentation du retour veineux en cas de surcharge sodée par action sur le rein (effet diurétique et natriurétique) et sur les vaisseaux (augmentation de la perméabilité vasculaire).

ENTRAÎNEMENT 9 **QCM**

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Le cœur a la forme d'un cône dont la base est située en haut.

B L'artère coronaire gauche forme l'artère interventriculaire antérieure et le rameau circonflexe.

C La circulation coronaire est telle que l'artère coronaire gauche n'est pas perfusée en continu.

D L'augmentation du travail des cardiomyocytes nécessite une augmentation du débit de perfusion des coronaires.

E Les fibres des deux parties du système nerveux autonome innervent à la fois les atriums et les ventricules du cœur.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A La paroi du ventricule gauche du cœur est plus épaisse car il doit fournir un travail plus important pour expulser le sang au moment de la systole.

B Les cordages tendineux du cœur servent à rendre les valvules sigmoïdes étanches au moment de la systole ventriculaire.

C L'épicarde est formé d'un feuillet externe fibreux et d'un feuillet interne viscéral, accolé au cœur.

D Les cardiomyocytes indifférenciés ressemblent beaucoup aux cellules musculaires des muscles striés squelettiques au plan histologique.

E Les cardiomyocytes nodaux ont un caractère musculaire atténué et sont caractérisés par une très grande richesse en nexus.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Le nœud sinusal est situé entre les deux atriums.

B La dépolarisation spontanée existe dans tous les cardiomyocytes qui constituent le tissu nodal.

C La dépolarisation correspondant au potentiel d'action dans les cardiomyocytes nodaux est due à un courant entrant de Ca^{2+}.

D Les canaux I_f des cardiomyocytes nodaux s'ouvrent plus ou moins selon leur degré de phosphorylation par les protéines kinases AMPc-dépendantes.

E Le rythme spontané imposé par le nœud sinusal est nettement plus rapide que le rythme cardiaque.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A La dépolarisation des ventricules commence environ 200 ms après la formation de l'influx dans le nœud sinusal.

B Les blocs cardiaques correspondent par définition au blocage total de la conduction des influx nerveux entre les atriums et les ventricules.

C Le plateau de dépolarisation généré par l'arrivée d'un potentiel d'action dans un cardiomyocyte indifférencié est en très grande partie liée à une augmentation de la concentration des ions Ca^{2+} dans le cytosol de la cellule.

(*Suite*)

ENTRAÎNEMENT 9 **Suite**

D La force des contractions cardiaques est augmentée avec le degré de phosphorylation des canaux Ca_L qui dépend de l'activité des protéines kinases AMPc-dépendantes.
E Le phénomène de préconditionnement est lié à l'ouverture de canaux K_{ATP} par une diminution de la concentration intracellulaire en ATP.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A L'intervalle ST de l'ECG correspond au plateau de dépolarisation des cardiomyocytes indifférenciés.
B Au cours d'une révolution cardiaque, les atriums sont en diastole pendant 700 ms.
C La plus grande partie du remplissage des ventricules est due à la systole auriculaire.
D Le volume télésystolique normal est d'environ 65 ml chez l'adulte.
E La pression maximale systolique est le meilleur reflet de la fonction contractile du cœur.

QCM 6

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A La précharge correspond au volume de sang contenu dans le cœur avant qu'il ne se contracte.
B Une précharge trop importante peut aboutir à une insuffisance cardiaque.
C Au cours d'une tachycardie, le volume télédiastolique est diminué.
D La diminution de la pression veineuse de retour augmente le volume d'éjection systolique.
E Une dépolarisation de la membrane des cardiomyocytes diminue la force de contraction intrinsèque du cœur.

QCM 7

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A La postcharge peut se définir comme la charge que le cœur doit déplacer avant de pouvoir ouvrir les valves atrioventriculaires.
B Les barorécepteurs contrôlent en permanence l'étirement de la paroi des vaisseaux.
C Une stimulation du système nerveux parasympathique peut entraîner un arrêt cardiaque.
D La sécrétion de BNP est augmentée dans l'hypertrophie du ventricule gauche.
E Le BNP joue un rôle protecteur dans les situations de rétention hydrosodée.

Chapitre 10

Physiologie du système vasculaire

PLAN DU CHAPITRE

Paroi des vaisseaux 290

Structure de la paroi des vaisseaux 290

Paroi des artères 290
Paroi des veines 292
Paroi des capillaires 292

Propriétés des différents vaisseaux 293

Propriétés des artères 293
Propriétés des veines 295
Propriétés des capillaires 295

Pathologie des parois des vaisseaux 297

Pathologies des artères 297
Pathologie 297
Pathologies veineuses 299
Pathologie 299
Pathologies des capillaires 300

Réseau vasculaire 300

Les deux circuits du sang 300
La grande circulation 300
La petite circulation 302

La distribution du sang aux tissus 302

Pathologies circulatoires 302

Pathologie 303

Hémodynamique 303

Vitesse d'écoulement du sang dans les vaisseaux 303

Pression du sang dans les vaisseaux 304

La pression du sang dans le secteur à haute pression 305
Le pouls artériel 307
La pression du sang dans le secteur à basse pression 307

Contrôle de la pression artérielle 307

Mécanismes de régulation à court terme 308
Mécanismes de régulation à long terme 313

Objectifs

L'objectif de ce chapitre est d'étudier la structure et les propriétés de la paroi des vaisseaux, les caractéristiques des deux circuits sanguins de l'organisme, la pression artérielle avec les différents mécanismes de régulation à court terme et à long terme.

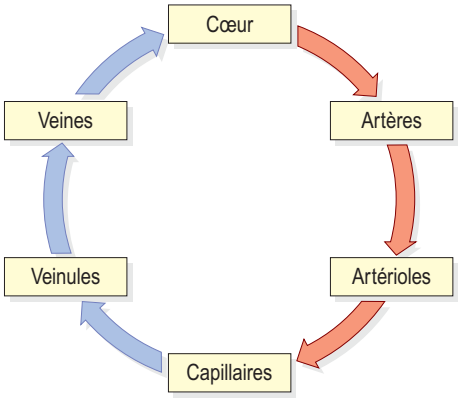


Figure 10.1

Les différents vaisseaux.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

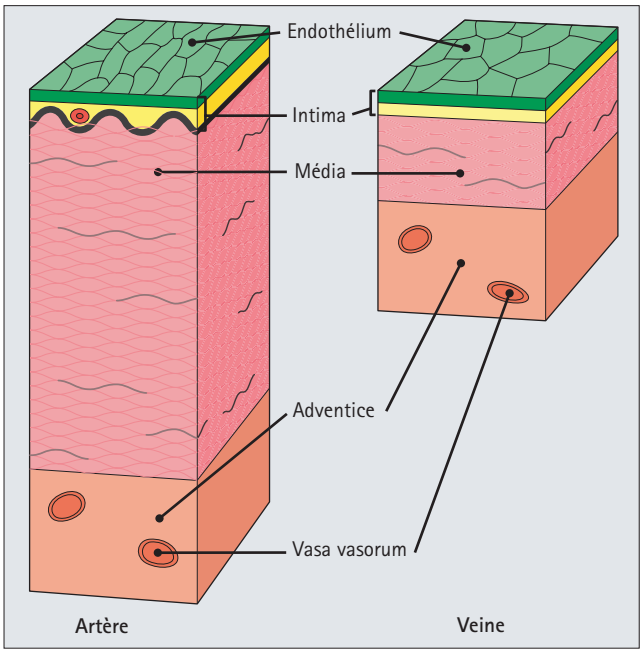


Figure 10.2

Structure générale de la paroi d'un vaisseau sanguin.
La paroi d'un vaisseau se divise en intima, média et adventice. Dans une artère, l'intima comporte des fibres élastiques et des cellules myo-intimales. La média d'une artère est beaucoup plus développée que celle d'une veine de même diamètre.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

Le système vasculaire est un système clos d'environ 100 000 km, composé de trois types de vaisseaux sanguins (figure 10.1) :

- des *artères*, qui transportent le sang à partir du cœur jusqu'aux tissus ;
- des *veines*, qui reconduisent le sang des tissus jusqu'au cœur ;
- des *capillaires*, vaisseaux microscopiques qui constituent un trait d'union d'importance physiologique considérable, puisque c'est la seule partie perméable du système circulatoire, où vont se faire les échanges entre le sang et les tissus.

Paroi des vaisseaux

Structure de la paroi des vaisseaux

La paroi de tous les vaisseaux est de couleur jaune. Dans les artères et les veines, elle est constituée des mêmes éléments, mais leur importance relative varie selon le type de vaisseau, ce qui leur confère des propriétés caractéristiques spécifiques (figure 10.2). La paroi des capillaires est beaucoup plus simple.

Paroi des artères

La paroi de l'artère qui entoure la lumière du vaisseau où s'écoule le sang est constituée par trois tuniques différentes (figure 10.3) :

- une tunique interne, ou *intima* ;
- une tunique moyenne, ou *média* ;
- une tunique externe, ou *adventice*.

La tunique interne, ou intima

Cette tunique est constituée successivement de l'intérieur vers l'extérieur, par :

- des cellules endothéliales qui tapissent de façon continue toute la surface du vaisseau et forment un endothélium simple, ayant une épaisseur très faible, d'environ 1 µm, et un taux de renouvellement très lent de 1 à 2 pour 1 000. Ces cellules sont recouvertes d'une mince couche de mucopolysaccharides chargés négativement, le glycocalyx. Elles jouent un rôle physiologique très important dans la régulation de la pression artérielle, dans l'inhibition de la formation de thrombus, dans la croissance des vaisseaux (angiogenèse) et dans les échanges entre le sang et les

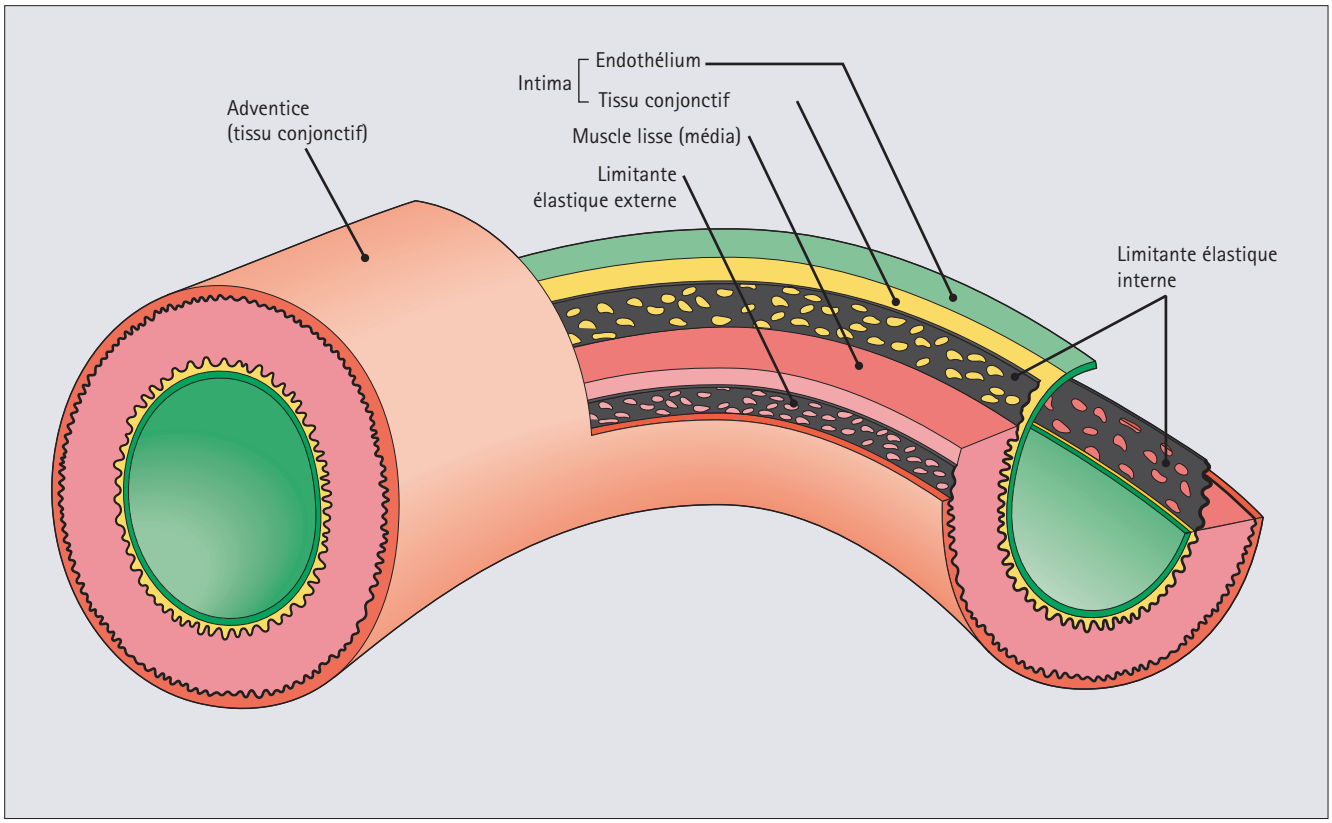


Figure 10.3

Structure de la paroi d'une artère musculaire.
La couche la plus épaisse d'une artère musculaire est la média. Elle se compose de cellules musculaires lisses entourées par une limitante élastique interne et une limitante élastique externe.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

cellules sous-jacentes. En effet, ces cellules laissent entre elles un espace de l'ordre de 10 à 20 nm qui permet des échanges d'ions, d'eau et de molécules de petite taille entre l'intérieur du vaisseau et les couches sous-jacentes. Ces cellules assurent également des échanges avec le sang par voie transcellulaire, endocytose et transcytose pour les molécules de grosse taille ;

- une lame basale, qui est le support de la régénération de l'endothélium et est composée de microfibrilles de collagène et de glycoprotéines ;
- une couche sous-endothéliale qui est constituée par des fibres conjonctives, de l'élastine et du collagène, des protéoglycanes et quelques rares cellules musculaires lisses ;
- une limitante élastique interne, de 70 à 100 nm d'épaisseur, qui est une couche fenêtrée constituée de tissu élastique.

La tunique moyenne, ou média

Elle est beaucoup plus épaisse, composée de deux éléments, des cellules musculaires lisses et des constituants extracellulaires riches en fibres élastiques :

- les cellules musculaires lisses sont cylindriques ou fusiformes (50 à 80 µm sur 3 à 5 µm) et occupent environ 30 % du volume de la média. Elles jouent surtout un rôle très important dans le contrôle du diamètre du vaisseau grâce à leurs propriétés contractiles ;
- les constituants extracellulaires comprennent des glycosaminoglycanes (chondroïtine sulfate, héparane sulfate, dermatane sulfate, acide hyaluronique…) et des protéines, en particulier la fibronectine, la laminine, le collagène (de type I), et la thrombospondine, qui toutes se fixent sur les récepteurs de surface ou intégrines des cellules musculaires lisses. Ils comprennent aussi de l'élastine qui forme des lames élastiques. On distingue les grosses artères élastiques, dont la paroi est constituée de plusieurs lames élastiques fenêtrées, épaisses de 12 à 17 µm, séparées les unes des autres par les cellules musculaires lisses, et les artères de plus petit calibre dont la paroi est très riche en cellules musculaires lisses et pauvre en fibres élastiques. La plus ou moins grande richesse de la paroi en fibres élastiques est responsable de la plus ou moins grande déformabilité des artères ;

• la limitante élastique externe composée de fibres élastiques sépare la média et l'adventice.

La tunique externe, ou adventice

Elle est composée de quelques fibres élastiques épaisses et surtout de fibres de collagène. Elle contient les vaisseaux sanguins (*vasa vasorum*) qui assurent la nutrition de la paroi, les vaisseaux lymphatiques et de nombreuses terminaisons nerveuses sympathiques.

L'innervation est surtout importante dans les *artères de petit diamètre*, dont le diamètre va varier considérablement en fonction des besoins du tissu en sang. En effet, les *fibres nerveuses vasomotrices* de la paroi participent au contrôle du calibre du vaisseau en provoquant :

• soit une vasoconstriction *via* l'activation des récepteurs α_1-adrénergiques ;

• soit une vasodilatation *via* l'activation des récepteurs β-adrénergiques.

Ces fibres sont confinées à l'adventice et à la limitante externe de la média qui sépare média et adventice et la stimulation des cellules musculaires lisses sous-jacentes se fait par la noradrénaline libérée par les fibres sympathiques.

Paroi des veines

La paroi des veines apparaît plus mince, moins tonique, moins rigide que la paroi des artères, alors que la lumière des veines est beaucoup plus grande que celle des artères. La paroi est toujours composée des trois tuniques :

• l'intima est mince ;

• la média est également mince. Elle contient des fibres élastiques et des fibres de collagène. Les fibres élastiques sont abondantes dans les veines de petit et moyen calibre, ce qui les rend faciles à distendre et capables de s'adapter aux variations de la volémie. Les fibres de collagène sont surtout abondantes dans les veines de gros calibre, peu déformables. La média contient aussi des cellules musculaires lisses, qui sont surtout abondantes dans les veinules et les veines de petit et moyen calibre, ce qui leur confère des propriétés de *veinomotricité*. Lorsque la veine ne contient pas de cellules musculaires lisses susceptibles de modifier son diamètre, c'est un sinus veineux, comme le sinus veineux du crâne ou le sinus coronaire ;

• l'adventice est épaisse. Elle contient les terminaisons nerveuses qui permettent de contrôler la veinomotricité.

Enfin, les veines des membres inférieurs contiennent des *valves*, sortes de replis à concavité tournée vers le cœur, qui empêchent l'écoulement rétrograde du sang (figure 10.4). Leur fonctionnement est entièrement passif et ne dépend que des pressions en amont et en aval. Ces valves n'existent pas dans la veine cave.

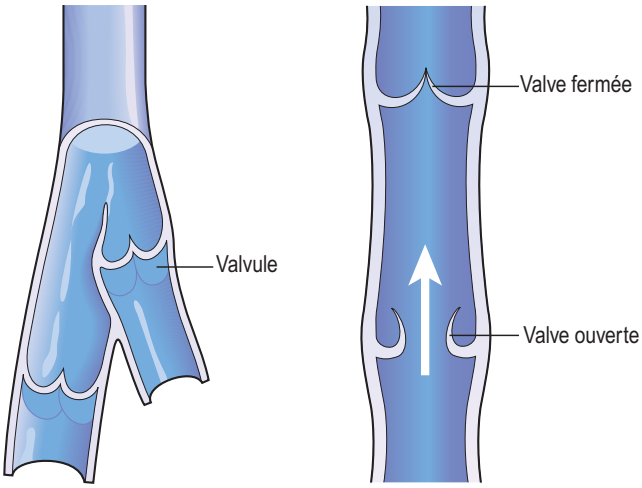


Figure 10.4

Valves et valvules dans une veine.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Paroi des capillaires

La paroi des capillaires est réduite à une seule couche de cellules endothéliales qui reposent sur la lame basale. Il n'existe pas de média ni d'adventice, comme dans les artères ou les veines. Il n'y a donc qu'une couche à franchir, ce qui va faciliter les échanges entre le sang et les tissus. Le diamètre des capillaires est juste plus large que la taille des globules rouges, ce qui les force à circuler en file unique et facilite ainsi les échanges gazeux.

On distingue trois types de capillaires en fonction de leur lame basale (figure 10.5) :

• les *capillaires continus*, dont la lame basale forme un anneau ininterrompu autour du capillaire, à l'exception des jonctions intercellulaires qui sont serrées (*tight junctions*) : ce sont ces capillaires que l'on trouve dans le muscle strié squelettique, les poumons, le système nerveux central, le tissu adipeux… ;

• les *capillaires fenêtrés*, caractérisés par des cellules endothéliales qui présentent de nombreuses fenestrations ou pores larges de 70 à 100 nm de diamètre ; leur lame basale est habituellement continue : on trouve de tels capillaires dans les glomérules des reins, les villosités de l'intestin grêle, là où les transports sont importants ;

• les *sinusoïdes*, très particuliers, plus gros et plus tortueux que les autres types de capillaires ; ils présentent des espaces importants entre les cellules endothéliales ; leur lame basale est incomplète : ils sont situés dans certains organes particuliers, comme la rate, les glandes parathyroïdes, l'adénohypophyse ; quelquefois, ils contiennent des cellules de revêtement spécialisées, telles que les cellules de Küpffer dans le foie.

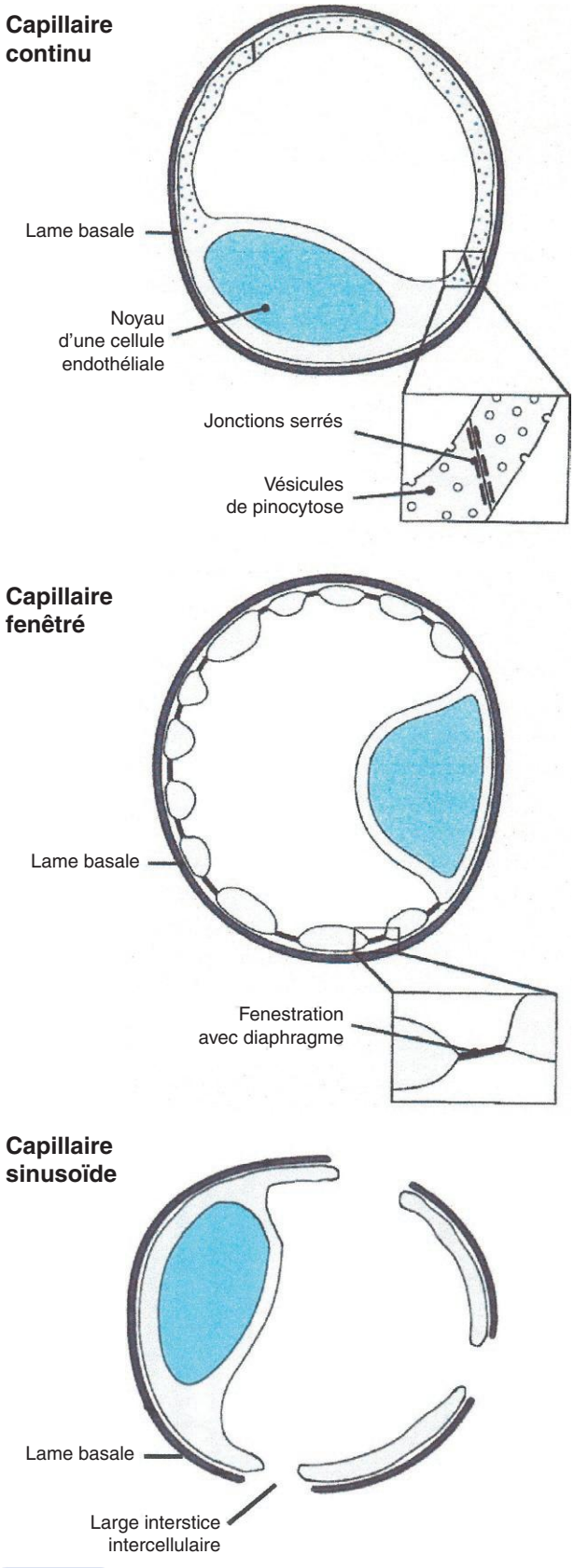


Figure 10.5

Les différents types de capillaires.

Propriétés des différents vaisseaux

Propriétés des artères

En raison de la structure de la tunique moyenne, les artères se caractérisent par deux propriétés : l'*élasticité* et la *contractilité*.

L'élasticité des artères de gros calibre

L'élasticité permet à un vaisseau de gros calibre de reprendre sa forme de départ, après avoir été distendu. Le rapport entre la variation de volume consécutive à une variation de pression $\Delta V/\Delta P$ définit la *compliance* du vaisseau (facilité d'une structure à se laisser distendre par une augmentation de pression), qui est l'inverse de l'*élastance* (facilité d'une structure à revenir à sa position initiale, après avoir été distendue).

Lorsque les ventricules se contractent, ils éjectent le sang dans les grosses artères qui se dilatent pour stocker et laisser passer un volume accru de sang. Puis, quand les ventricules se relâchent, en diastole, la rétraction élastique des artères pousse le sang stocké en avant. L'élasticité joue donc un rôle très important dans la progression de l'ondée sanguine, qui ne peut aller que vers la périphérie en raison des valves sigmoïdes situées à la racine des gros vaisseaux, qui s'opposent à tout retour du sang en arrière (figure 10.6).

Cette élasticité diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne du cœur. En effet, les grosses artères sont de type élastique et donc très faciles à distendre, n'opposant qu'une très faible résistance au débit sanguin, alors que les artères de petit calibre sont très peu distensibles, car elles contiennent moins de fibres élastiques et plus de fibres de collagène, et offrent alors une résistance plus grande au débit sanguin.

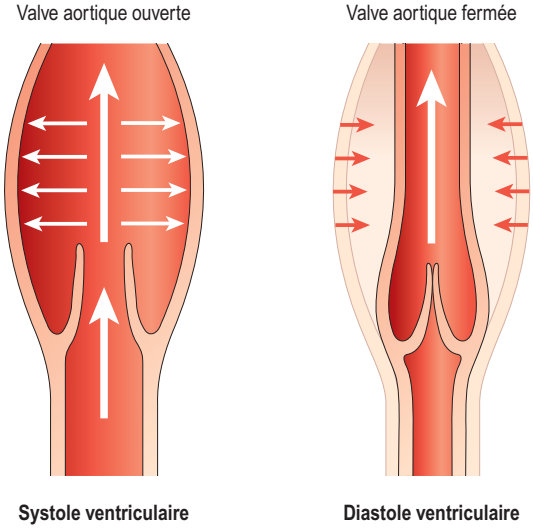


Figure 10.6

Élasticité de la paroi de l'aorte.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Cette élasticité diminue également avec l'âge en raison du remplacement progressif des fibres élastiques par du tissu collagène. C'est la fibrose, qui entraîne une diminution de la compliance vasculaire et explique l'augmentation progressive de la pression systolique avec l'âge.

En conclusion, les propriétés élastiques des artères de gros calibre permettent d'uniformiser le débit artériel, c'est-à-dire de transformer les débits pulsés du ventricule gauche en débits plus continus dans les artères périphériques et d'économiser de l'énergie pour le cœur. Sinon, pour assurer un même débit, le cœur devrait fournir un travail plus important.

La contractilité des artères de petit calibre

Elle est assurée par les cellules musculaires lisses en réponse à la *noradrénaline* libérée par les fibres sympathiques de l'adventice. Au repos, les vaisseaux sont en état de semi-contraction, c'est le *tonus vasomoteur*. Lorsqu'il y a une stimulation du système sympathique, les cellules musculaires lisses des artères de petit calibre se contractent davantage et la lumière du vaisseau se rétrécit : c'est la *vasoconstriction*. À l'opposé, quand la stimulation sympathique diminue, les fibres musculaires lisses se relâchent et le diamètre du vaisseau augmente, c'est la *vasodilatation*. L'état basal du vaisseau va donc dépendre avant tout du tonus sympathique.

Les phénomènes de contraction et de relaxation des fibres musculaires lisses vasculaires dépendent fortement des modifications de la concentration du calcium libre cytosolique (figure 10.7). Au repos, la concentration du Ca^{2+} dans le cytoplasme est faible, de l'ordre de 10^{-7} à 10^{-8} M. Lorsque cette concentration dépasse 10^{-7} M, la contraction de la fibre vasculaire apparaît pour devenir maximale lorsque la concentration est de 10^{-5} M. Ainsi, tous les phénomènes qui augmentent la concentration de Ca^{2+} dans le cytosol des cellules musculaires lisses provoquent une vasoconstriction, alors que ceux qui la diminuent provoquent une vasodilatation.

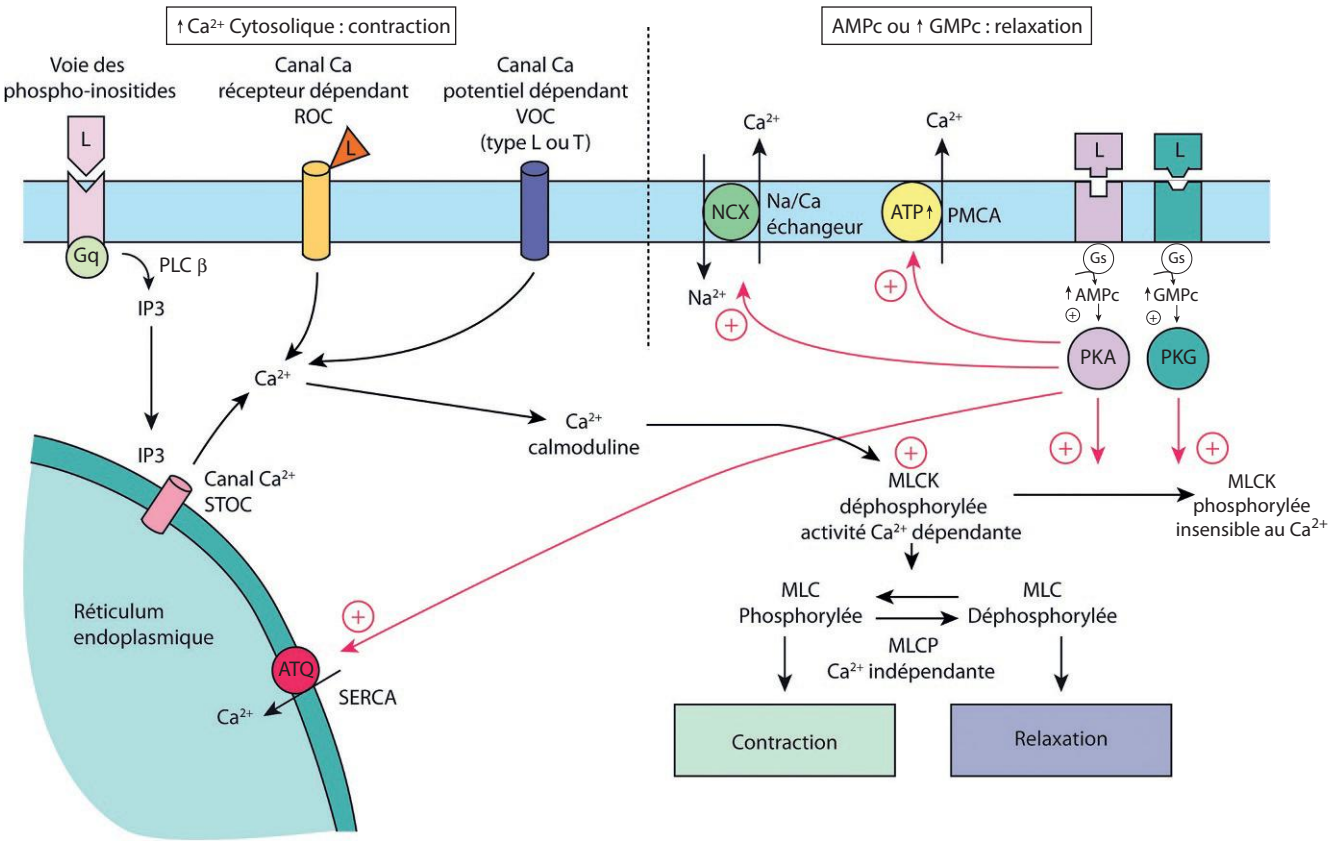


Figure 10.7

Les mouvements de Ca^{2+} dans les cellules musculaires lisses.
L, ligand ; ROC, *Receptor-Operated Channels* ; VOC, *Voltage-Operated Channels* ; IP3, inositol triphosphate ; STOC, *Store-Operated Channels* ; NCX, Na/Ca-échangeur ; SERCA, *Sarcoplasmic/Endoplasmic reticulum Ca-ATPase* ; PMCA, *Plasma Membrane Ca-ATPase* ; PKA, protéine kinase AMPc-dépendante ; PKG, protéine kinase GMPc-dépendante ; PLC, phopholipase C ; MCL, chaîne légère de myosine ; MLCK, kinase des chaînes légères de myosine ; MLCP, phosphatase des chaînes légères de myosine.

L'augmentation de la concentration du calcium cytosolique peut résulter d'une entrée de calcium extracellulaire et/ou d'une libération de calcium à partir des sites de stockage intracellulaire. L'entrée du calcium extracellulaire est passive. Elle est liée à son gradient électrochimique transmembranaire, puisque le calcium est présent à l'extérieur de la cellule à une concentration de l'ordre de 10^{-3} M. L'entrée de calcium extracellulaire n'est toutefois possible que lorsque les canaux calciques membranaires, qui seuls permettent le passage du calcium à travers la membrane, s'ouvrent sous l'effet de stimulus électriques ou chimiques. Ces canaux calciques sont de différents types : les canaux dépendants du potentiel (VOC, *Voltage-Operated Channels*) activés par toute dépolarisation suffisante de la membrane et les canaux agoniste-dépendants (ROC, *Receptor-Operated Channels*) ouverts par la fixation de différents ligands sur leurs récepteurs situés sur le canal ou couplés au canal.

L'augmentation du calcium cytosolique peut également provenir d'une libération de Ca^{2+} à partir des sites de stockage intracellulaire, en particulier le réticulum endoplasmique. Dans ce cas, les canaux impliqués dépendent de la déplétion des stocks internes (STOC, *Store-Operated Channels*). Leur ouverture met en jeu un second messager, l'inositol triphosphate (IP_3) qui est libéré avec le diacylglycérol (DAG) par hydrolyse du phosphatidyl-inositol-biphosphate (PIP2) sous l'action de la phospholipase C membranaire. Ainsi, tout médiateur qui active un récepteur couplé à une protéine G_q, provoque la contraction de la cellule musculaire lisse. C'est le cas par exemple des récepteurs α_1-adrénergiques, du récepteur AT1 de l'angiotensine II…

Quel que soit le mécanisme mis en jeu, lorsque le calcium cytosolique augmente, il se fixe sur la calmoduline et le complexe Ca-calmoduline active une myosine kinase qui phosphoryle des chaînes de myosine (MLCK, *Myosin Light Chain Kinase*). Ainsi phosphorylées, ces chaînes de myosine vont interagir avec les fibres d'actine pour provoquer la contraction de la cellule musculaire lisse. Le phénomène est réversible, sous l'action d'une phosphatase spécifique de la myosine (MLCP, *Myosin Light Chain Phosphatase*) qui est spontanément active, indépendamment de la concentration cellulaire en Ca^{2+}.

La relaxation est secondaire à la diminution de la concentration du Ca^{2+} cytosolique, qui est due soit à sa sortie vers l'extérieur de la cellule sous l'action de l'échangeur Na^+/Ca^{2+} et de la Ca-ATPase de la membrane plasmique (PMCA, *Plasma Membrane Ca-ATPase*), soit à sa recapture par le réticulum endoplasmique sous l'action d'une Ca-ATPase du réticulum sarcoplasmique (SERCA, *Sarcoplasmic Endoplasmic Ca-ATPase*). La relaxation peut également être déclenchée par l'inhibition de la MLCK ou l'activation de la MLCP.

Ces différents mécanismes peuvent être mis en jeu par l'activation de kinases, en particulier la protéine kinase G (PKG activée par le GMPc) et la protéine kinase A (PKA activée par l'AMPc). L'action vasodilatatrice de l'ANP ou du monoxyde d'azote s'explique en grande partie par l'activation des guanylates cyclases, responsables de la synthèse de GMPc. L'action vasodilatatrice de la prostaglandine I2 (PgI2) et des catécholamines s'explique par l'activation de l'adénylate cyclase, responsable de la synthèse d'AMPc. La PgI2 se fixe en effet sur des récepteurs aux prostanoïdes de type I couplés à une protéine G_s et les catécholamines aux récepteurs β-adrénergiques également couplés à une protéine G_s. Les inhibiteurs des phosphodiestérases des nucléotides cycliques ont également une action vasodilatatrice par augmentation des concentrations cytosoliques d'AMPc et de GMPc qu'ils induisent.

Propriétés des veines

Les veines constituent un réservoir de sang important, puisque le volume total de sang contenu dans les veines est d'environ 3,5 litres. Cette réserve est facilement modulable, mais la mobilisation se fait différemment selon le territoire veineux impliqué (figure 10.8) :

- les veines intracrâniennes et les grosses veines du tronc ont un volume fixe ; elles ne jouent donc aucun rôle dans la régulation hémodynamique ;
- les veines musculaires ont un volume variable selon l'activité des muscles squelettiques, mais ce volume ne participe pas à la régulation hémodynamique ;
- les veines sous-cutanées d'une capacité de 450 ml et la veine porte avec le territoire hépatosplanchnique d'une capacité de 1 500 ml constituent le réservoir veineux impliqué dans la régulation hémodynamique. La contenance de ce réservoir veineux est facilement modulable par le système adrénergique. Une *veinoconstriction* permet de redistribuer le sang à partir de ces réserves, ce qui augmente le débit cardiaque par augmentation du retour veineux et donc augmente la pression artérielle. Cette possibilité d'adapter très rapidement la capacité de réserve aux variations de la volémie est mise en œuvre, par exemple, pour lutter contre une hémorragie importante.

Propriétés des capillaires

Les capillaires des tissus ont comme propriété de permettre des échanges transpariétaux d'une part de nutriments et de gaz du sang vers les tissus et, d'autre part, de déchets en sens inverse (figure 10.9A). La surface totale de ces échanges est considérable, de l'ordre de 6 300 m^2 (deux terrains de

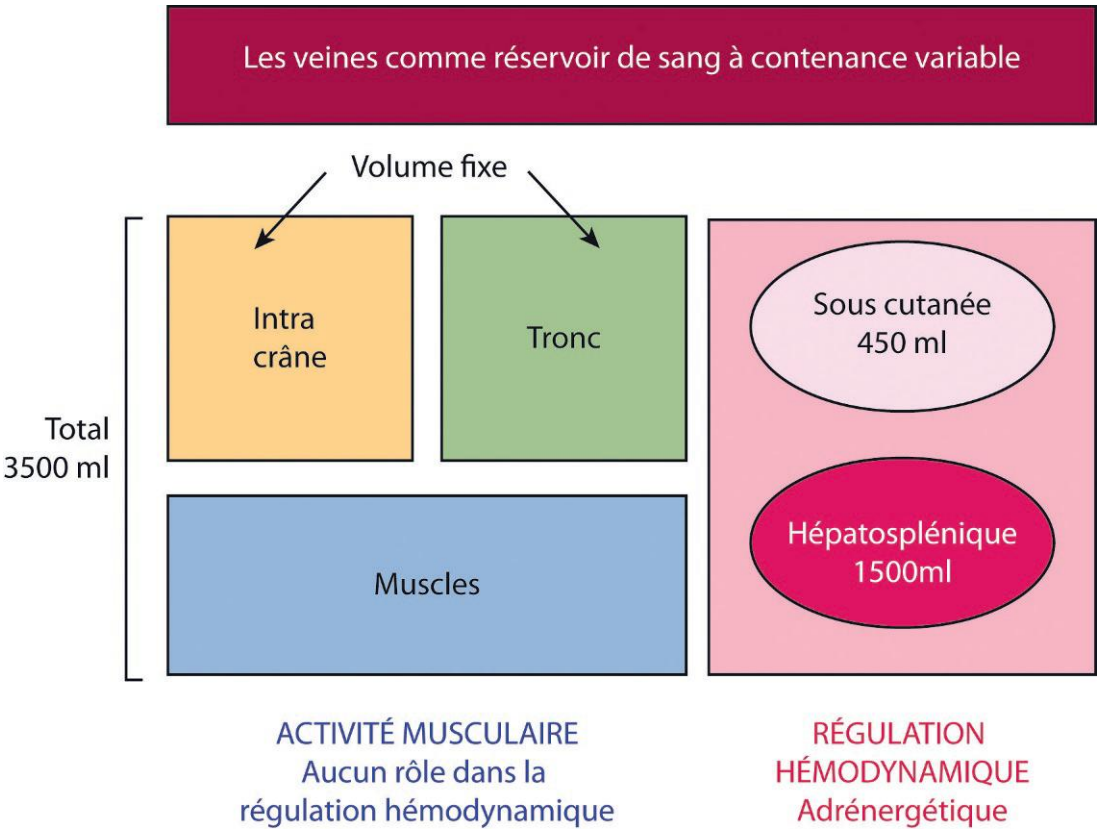


Figure 10.8

Les veines comme réservoir de sang à contenance variable.

football), et la distance entre la plupart des cellules et les capillaires très faible, de l'ordre de 0,1 mm.

Les échanges peuvent faire intervenir trois mécanismes différents :

- la *diffusion* ;
- le *transport vésiculaire* ;
- le mécanisme de *filtration-réabsorption*.

Diffusion

La diffusion correspond au principal mécanisme d'échange des solutés dans les capillaires. Pour les substances liposolubles, comme O_2, CO_2, les acides gras…, le passage s'effectue à travers la membrane. Pour les substances hydrosolubles, le passage se fait par les fenêtres, les fentes intercellulaires, selon le gradient de concentration local, avec une limitation du passage en fonction de la taille, la barrière se situant aux alentours de 68 000 Da.

Transport vésiculaire

Le transport vésiculaire correspond à la *transcytose*, c'est-à-dire la formation de petites vésicules contenant différentes substances qui pénètrent par endocytose dans les cellules endothéliales et en ressortent par exocytose. Ce mécanisme de transport permet le passage de grosses molécules non liposolubles, comme les anticorps de la mère à l'enfant. Ce mode de transport fonctionne dans les deux sens.

Mécanisme de filtration-réabsorption

Le processus de filtration-réabsorption correspond à un processus entièrement passif de déplacement de l'eau et des substances qu'elle contient. Il permet de réguler les volumes relatifs du sang et du liquide interstitiel au niveau des capillaires (figure 10.9B). La filtration correspond à la sortie de liquide hors des capillaires, la réabsorption à l'entrée de liquide dans les capillaires. Le sens du mouvement du liquide dépend des forces en présence :

- d'une part, les *pressions hydrostatiques*, ou composantes latérales de la pression du sang, qui poussent l'eau à travers la paroi des capillaires. Cette pression hydrostatique du sang ($P_{H\,sang}$) est de 35 mm Hg à l'extrémité artériolaire du capillaire et de 16 mm Hg à son extrémité veineuse. Elle n'est donc pas constante dans le sang capillaire. Dans le liquide interstitiel, la pression hydrostatique ($P_{H\,liq.\,int.}$) est quasiment nulle ;

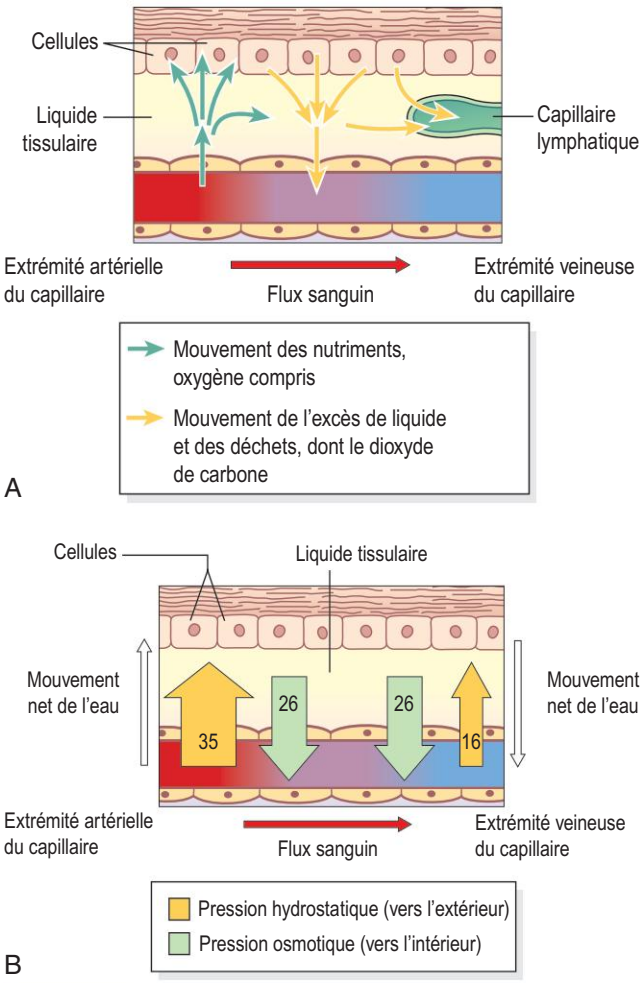


Figure 10.9

Échanges au niveau des capillaires.
A. Diffusion des nutriments et des déchets. **B.** Effets des pressions capillaires sur le mouvement de l'eau entre les capillaires et le milieu interstitiel.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

- d'autre part, les *pressions osmotiques*, c'est-à-dire les pressions exercées par les différents solutés pour retenir l'eau. Parmi les substances, les protéines exercent une pression osmotique colloïdale ou *pression oncotique*. Dans le sang, cette pression oncotique (Π_{sang}) est élevée, voisine de 26 mm Hg en raison de la forte concentration des protéines dans le plasma (75 g/l) et elle reste constante puisque très peu de protéines passent à travers la paroi des capillaires. Dans le liquide interstitiel, la pression oncotique ($\Pi_{liq.\ int.}$) est très faible, de l'ordre de 1 mm Hg, puisqu'il n'y a presque pas de protéines dans le liquide interstitiel.

Les mouvements de liquide à travers la paroi des capillaires dépendent de la pression nette de filtration (PNF) qui est la résultante de ces quatre forces. Ainsi :
$PNF = P_H - \Pi = [P_{H\ sang} - P_{H\ liq.\ int.}] - [\Pi_{sang} - \Pi_{liq.\ int.}]$.

Lorsque la pression nette de filtration est positive, il y a filtration de liquide à partir du capillaire ; lorsqu'elle est négative, il y a réabsorption de liquide dans le capillaire (figure 10.10). Donc du côté artériolaire, PNF = (35 – 0) – (26 – 1) est égale à + 10 et il y a filtration : l'eau et les solutés de faible masse moléculaire qu'elle contient sort du capillaire. Du côté de la veinule, PNF = (16 – 0) – (26 – 1) est égale à – 9 et il y a réabsorption : l'eau et les solutés de faible masse moléculaire qu'elle contient passe dans le capillaire. On observe toutefois que le processus de réabsorption à la sortie des capillaires ne permet de réabsorber que 85 % du liquide filtré aux extrémités artériolaires des capillaires. Le reste retourne dans le sang par le système lymphatique, grâce aux capillaires lymphatiques.

Par jour, 20 litres sont ainsi filtrés : 17 litres sont réabsorbés par les capillaires veineux et 3 litres par les capillaires lymphatiques.

Pathologie des parois des vaisseaux

Pathologies des artères

L'artérite

C'est par définition, l'inflammation de la paroi artérielle.

Pathologie

Artérite de Horton

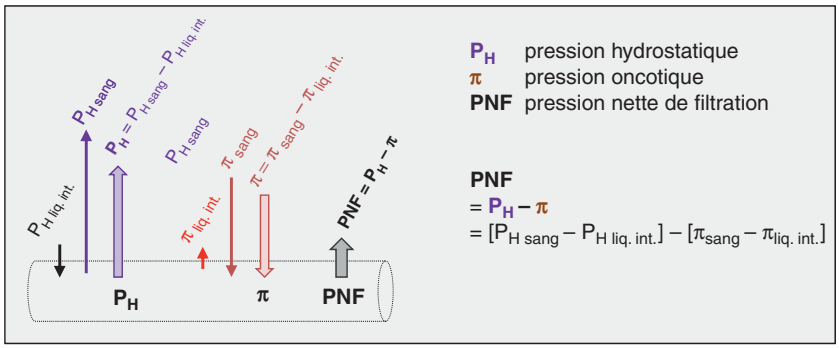
L'artérite de Horton est une panartérite segmentaire plurifocale à cellules géantes, peu nécrosante, prédominant sur la média. Il s'agit d'une maladie systémique située au premier plan des vascularites ; elle se caractérise par une atteinte inflammatoire des artères de moyen et gros calibre. Sa principale gravité est celle de développer (rapidement pour les formes les plus brutales) une complication vasculaire oculaire avec risque de cécité irréversible et totale.

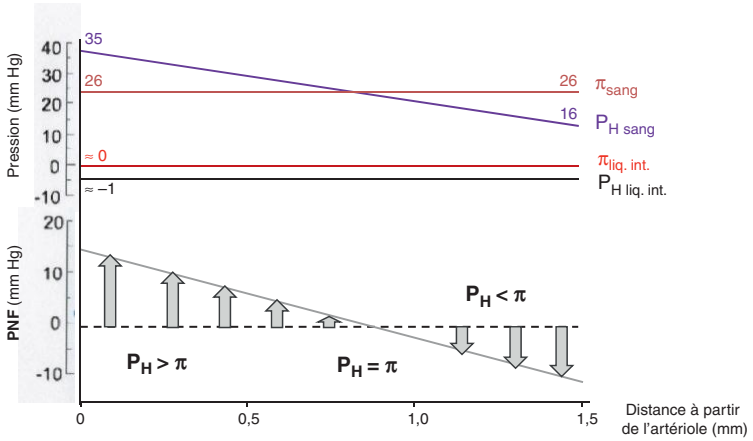
L'artériosclérose

C'est la sclérose des artères. Le tissu élastique de la paroi perd ses propriétés intrinsèques, en étant progressivement remplacé par du tissu fibreux.

L'athérome

Il correspond à des dépôts lipidiques qui se forment dans l'intima de la paroi des artères. Outre ces dépôts lipidiques, s'accumulent également des glucides complexes, du sang, des produits sanguins, du tissu fibreux et des dépôts calcaires. Ces remaniements de l'intima s'accompagnent de





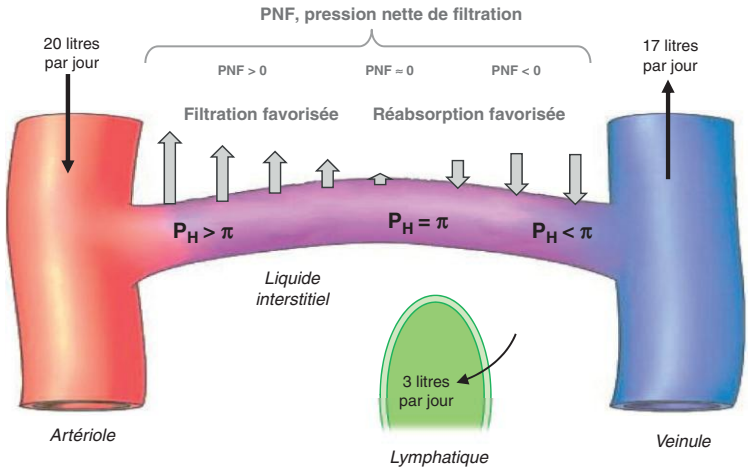


Figure 10.10

Évolution du processus de filtration-réabsorption le long du capillaire.

modifications de la média, faisant perdre l'élasticité à l'artère, ce qui conduit alors à l'athérosclérose figure e10.1.

L'anévrisme

C'est une distension de la paroi d'un vaisseau à cause de l'affaiblissement de la média figure e10.2. Cette distension peut aller jusqu'à la rupture, qui est alors souvent mortelle si elle n'est pas immédiatement prise en charge chirurgicalement.

Pathologies veineuses

La phlébite

C'est une inflammation de la paroi de la veine qui altère l'endothélium et entraîne une coagulation locale du sang, aboutissant à la formation d'un caillot qui oblitère plus ou moins la veine, ce qui correspond à la thrombose. Dans ce cas précis, on a un tableau de thrombophlébite. Ceci peut aboutir à une oblitération totale et un arrêt circulatoire avec une nécrose des tissus situés en aval. Le risque d'embolie est alors important, telle l'embolie pulmonaire.

La varice

C'est la dilatation permanente d'une veine qui s'accompagne d'une calcification de la paroi. Très fréquemment, il s'y associe une insuffisance des valvules, et le retour veineux à partir des membres inférieurs est difficile, c'est la définition des « jambes lourdes ».

Maladie thromboembolique veineuse

La thrombose veineuse profonde et l'embolie pulmonaire constituent la maladie thromboembolique veineuse. Il s'agit d'une urgence diagnostique et thérapeutique car l'embolie pulmonaire met en jeu le pronostic vital. La maladie thromboembolique veineuse est une maladie multifactorielle pouvant entraîner des complications tardives comme le syndrome post-thrombotique et l'hypertension artérielle pulmonaire.

Thrombose veineuse profonde

La thrombose veineuse profonde survient dans la majorité des cas au niveau des membres inférieurs. Les thromboses veineuses profondes proximales (poplitée, fémorale, iliaque, cave) sont celles qui présentent le risque le plus important d'embolie pulmonaire et de syndrome post-thrombotique. Les thromboses veineuses profondes distales (tibiale, péronières, soléaires) sont plus fréquentes, mais en principe à moindre risque d'embolie pulmonaire. Les facteurs de risque de la thrombose veineuse profonde et de l'embolie pulmonaire sont les mêmes et peuvent être répertoriés en :

- signes majeurs : chirurgie récente orthopédique (hanche, genou), neurochirurgicale, abdominale lourde, carcinologique ; traumatologique (fractures des membres inférieurs, immobilisation prolongée…) ;
- et signes mineurs : obstétrique (grossesse, *post-partum*), gynécologique (contraception, THM), cancérologique, voyage prolongé (avion), maladies inflammatoires (par exemple, lupus), âge, obésité.

Le diagnostic de thrombose veineuse profonde repose sur l'évaluation clinique du contexte de survenue et sur une démarche paraclinique avec notamment la mesure des D-dimères et un examen écho-Doppler.

Les signes cliniques peuvent survenir brutalement, mais la maladie peut être totalement asymptomatique avant son expression clinique (cas de l'embolie pulmonaire).

Il faut rechercher ;

- une douleur vive, spontanée du membre inférieur (60 % des cas), plutôt située au niveau du mollet, parfois au niveau de la cuisse ; la douleur augmente d'intensité à la mobilisation du membre atteint ;
- un œdème unilatéral (la circonférence comparée avec le membre controlatéral est > 3 cm) ; l'œdème est d'autant plus important que la thrombose est proximale ;
- une dilatation veineuse superficielle non variqueuse et une chaleur cutanée.

Les signes cliniques ont d'autant plus de valeur qu'ils surviennent brutalement et de façon unilatérale.

Remarque : La fièvre est pratiquement constante dans les phlébites constituées.

Embolie pulmonaire

L'embolie pulmonaire correspond à une oblitération brutale du tronc ou d'une branche de l'artère pulmonaire par un embole issu le plus souvent d'une thrombose veineuse profonde des membres inférieurs.

Les signes cliniques d'une embolie pulmonaire sont habituellement peu spécifiques et doivent tenir compte du contexte de survenue.

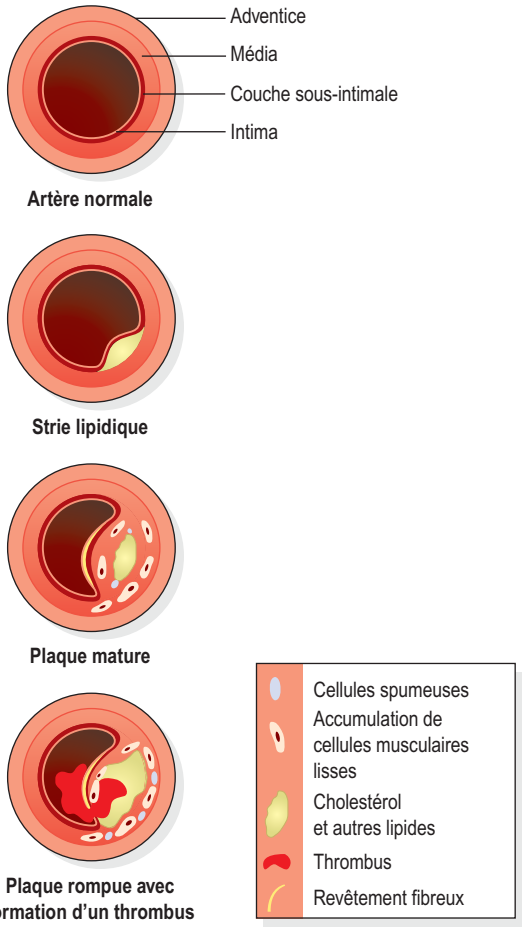


Figure e10.1

Stades du développement d'une plaque d'athérome.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

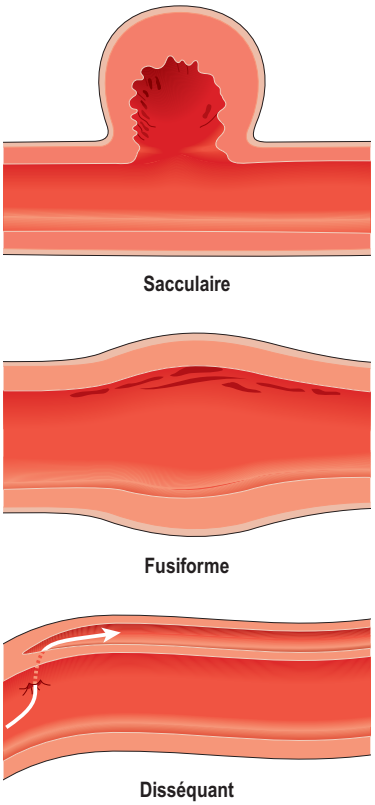


Figure e10.2

Différents types d'anévrisme.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Il faut rechercher :
- une dyspnée avec tachypnée (> 20 battements par minute) ;
- une douleur thoracique.

Les manifestations non spécifiques sont nombreuses : syncope, arythmie cardiaque, défaillance cardiaque, bronchospasme grave..., sans oublier qu'une embolie pulmonaire peut être silencieuse. L'angioscanner est l'examen de première intention pour le diagnostic d'embolie pulmonaire ; le dosage des D-dimères sera utile en cas de faible probabilité clinique.

Pathologies des capillaires

La principale pathologie des capillaires est liée à un déséquilibre des échanges entre la filtration et la réabsorption dans les capillaires, ce qui entraîne la formation d'*œdèmes* correspondant à une augmentation du volume des liquides interstitiels. Cliniquement, un œdème n'est détectable que pour une augmentation de 30 % du volume interstitiel. Les œdèmes peuvent avoir des causes différentes figure e10.3.

Une augmentation de la pression hydrostatique des capillaires

Elle peut être liée à un faible retour veineux du sang jusqu'au cœur, en raison d'une insuffisance cardiaque ou parce qu'il existe une thrombose sur le circuit veineux de retour. Lorsque la pression hydrostatique du côté veineux du capillaire devient supérieure à 25 mm Hg, on observe la formation d'œdèmes. Ainsi, dans l'insuffisance cardiaque droite, les œdèmes sont périphériques, alors que dans l'insuffisance cardiaque gauche, les œdèmes sont pulmonaires.

Une diminution de la pression oncotique des capillaires

La diminution de la pression oncotique capillaire est due à une diminution de la concentration des protéines plasmatiques, soit en raison de fuites importantes comme c'est le cas dans les brûlures étendues ou dans les syndromes néphrotiques, soit en raison d'une synthèse insuffisante comme c'est le cas dans la malnutrition ou dans les maladies hépatiques graves.

Une augmentation de la perméabilité intrinsèque des capillaires

Une augmentation de la perméabilité capillaire peut être responsable du passage de grandes quantités de protéines plasmatiques dans le liquide interstitiel, ce qui augmente la pression oncotique interstitielle. Le plus souvent, les œdèmes sont localisés, liés à la présence d'agents chimiques libérés localement comme l'histamine lors de processus inflammatoires, d'agents thermiques ou de stase avec anoxie locale.

Un blocage lymphatique

Un blocage du drainage lymphatique entraîne également une accumulation de liquide interstitiel. Ce peut être le cas lorsque des parasites s'accumulent dans les lymphatiques, comme dans la filariose, ou après ablation des ganglions lymphatiques axillaires consécutive à une mastectomie qui va entraîner un œdème important de tout le bras, puisqu'il n'y a plus de drainage lymphatique possible.

Réseau vasculaire

Les deux circuits du sang

L'appareil circulatoire comporte deux circuits fonctionnellement distincts, la grande circulation et la petite circulation, qui ont des caractéristiques très différentes (cf. figure 9.1 au chapitre 9). La circulation du sang dans ces deux circuits se fait de façon synchrone grâce à la contraction simultanée des deux parties droite et gauche de la pompe cardiaque.

La grande circulation

La grande circulation, ou circulation systémique, part du cœur gauche. Elle est destinée à apporter de l'O_2 et des nutriments aux différents tissus et organes. Elle comprend schématiquement quatre parties (figure 10.11).

Réseau artériel

Le réseau artériel va de l'aorte aux artérioles. Ce réseau comprend d'abord des artères de gros calibre avec l'aorte et ses branches de division, caractérisées par une média très riche en fibres élastiques et pauvre en cellules musculaires lisses et en innervation. Elles ont pour rôle de conduire le sang grâce à leur déformation et d'économiser l'énergie cardiaque. Elles constituent un réseau à haute pression qui offre peu de résistance à l'écoulement du sang.

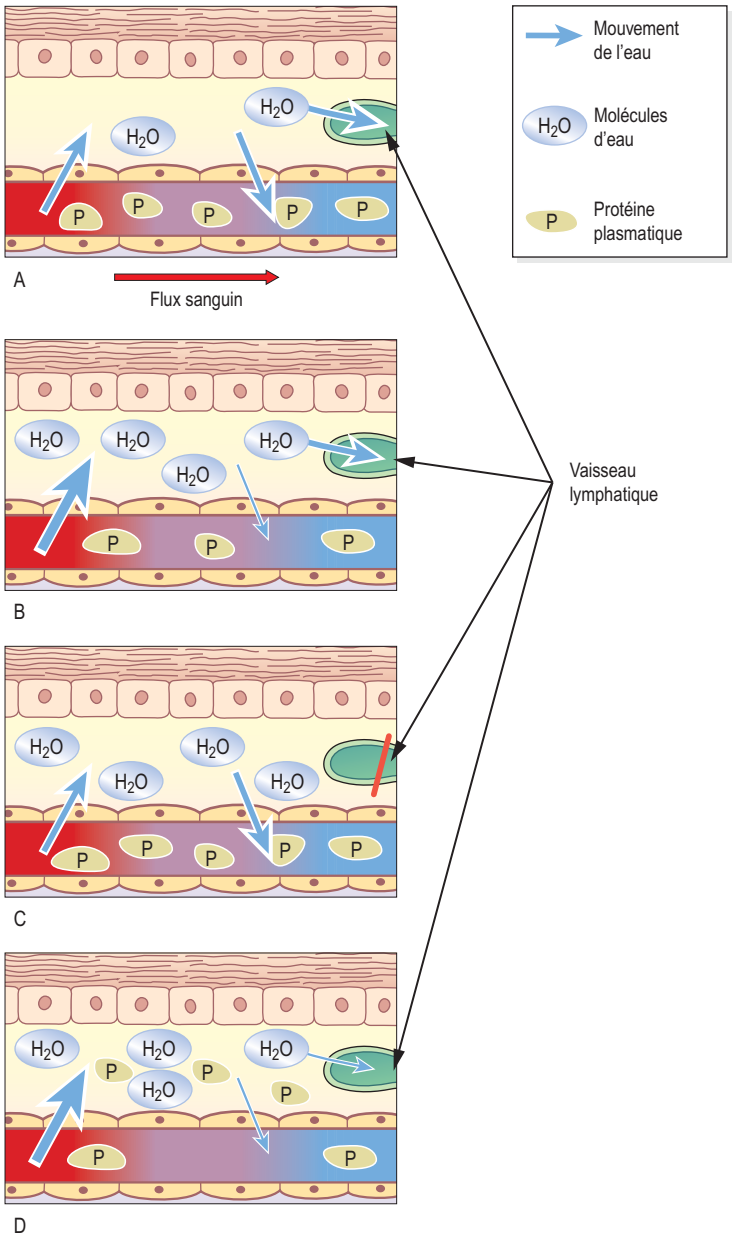


Figure e10.3

Différents types d'œdème.
A. Situation normale. **B.** Œdème par diminution de la pression oncotique des capillaires. **C.** Œdème par blocage lymphatique. **D.** Œdème par augmentation de la perméabilité intrinsèque des capillaires.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

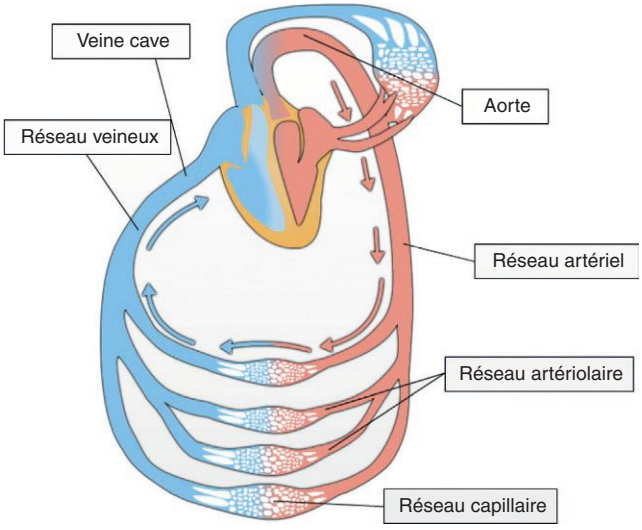


Figure 10.11

Le réseau de la grande circulation.
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http : //www.u-psud.fr/)

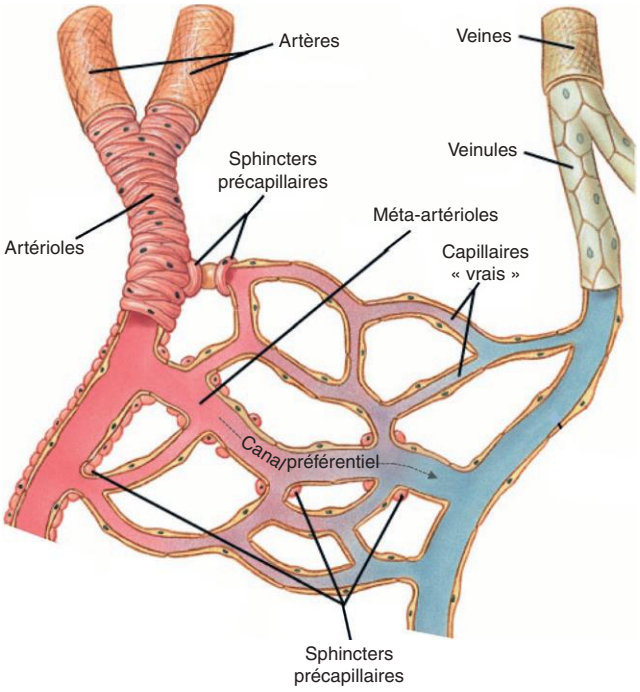


Figure 10.12

Les capillaires.

Réseau artériolaire

Le réseau artériolaire est constitué de vaisseaux dont le diamètre est compris entre 10 et 500 µm. Ils sont responsables de la chute de pression qui se produit dans cette partie du circuit. Ce réseau est dit résistif, car il offre une grande résistance à l'écoulement du sang. Il est caractérisé par une forte capacité à modifier son diamètre, par la contraction de très nombreuses fibres musculaires lisses de sa paroi, qui est très richement innervée à ce niveau. Le rôle de ces artérioles est de distribuer le sang de façon appropriée aux capillaires vrais pour répondre aux besoins des tissus desservis.

Réseau capillaire

Le réseau capillaire est très résistif, car de diamètre très faible, allant de 5 à 30 µm. Son rôle est d'assurer les échanges de gaz, de nutriments et de déchets entre le sang et les cellules, la paroi des capillaires étant limitée à l'endothélium. Ce sont des vaisseaux microscopiques, qui relient les artérioles et les veinules (figure 10.12). On les trouve dans pratiquement tous les tissus, en quantité plus ou moins importante selon l'activité du tissu. Ils sont particulièrement abondants dans les muscles, où l'activité métabolique est intense. En revanche, certains tissus n'ont pas de capillaires, comme l'épiderme, l'estomac et la cornée.

Schématiquement, le sang circule entre les artérioles et les veinules, en empruntant les *méta-artérioles*, qui ont un diamètre assez large pour laisser passer tous les éléments figurés du sang et qui ne possèdent des cellules musculaires lisses que par endroits. À partir des méta-artérioles, le sang peut aller dans les *capillaires vrais*, qui forment un réseau dont l'accès se fait au niveau du *sphincter précapillaire*. C'est ce sphincter constitué de fibres musculaires lisses qui va s'ouvrir ou se fermer et laisser passer plus ou moins de sang en fonction des besoins des tissus irrigués. Seuls les globules rouges peuvent passer dans ces capillaires. L'écoulement du sang dans les capillaires s'effectue donc par intermittence, c'est la *vasomotion*. Il existe également une voie de circulation directe entre les artérioles et les veinules, c'est le *canal préférentiel*. Ce trajet de plus fort calibre constitue un shunt de faible résistance qui ne permet pas d'échanges transpariétaux et qui est utilisé lorsque les capillaires vrais ne sont pas utilisés.

Réseau veineux

Le réseau veineux est constitué d'abord par les vaisseaux résistifs post-capillaires, les veinules qui ont une composante musculaire lisse importante et peuvent modifier leur calibre et influencer le débit de sortie et la pression dans les capillaires, donc l'importance des échanges. Ensuite, il comprend les veines systémiques riches en fibres élastiques, dont la capacité de réservoir est importante et peut varier selon les circonstances hémodynamiques, constituant les *vaisseaux capacitifs*. Le retour veineux du sang au cœur se fait de façon active, même si la pression y est faible, en raison de l'action du cœur (l'atrium droit aspire le sang à chaque dépression de la cavité cardiaque) et de l'action des *pompes respiratoires* et des *pompes externes musculaires* (surtout dans les membres inférieurs) qui poussent le sang

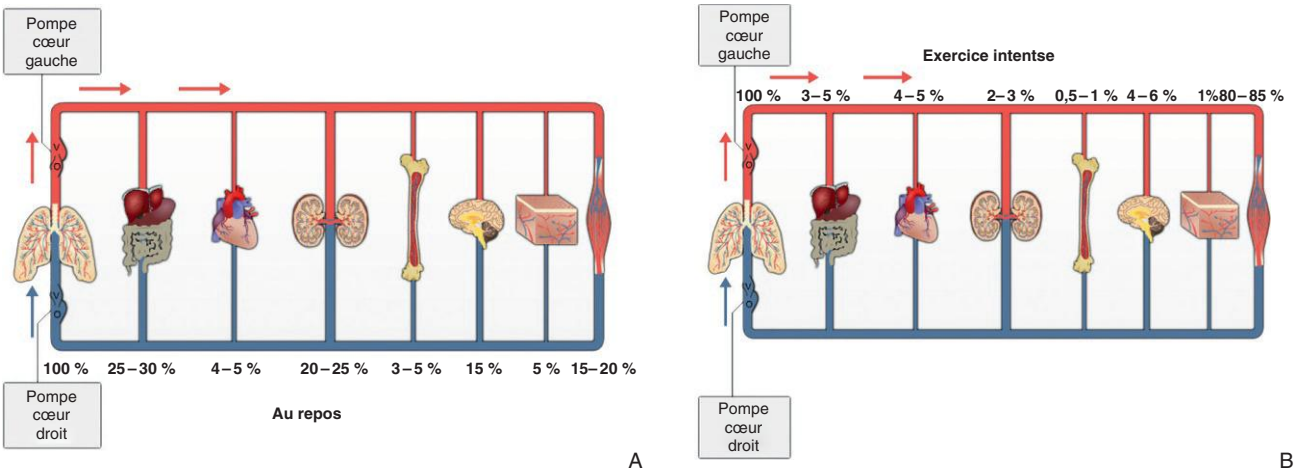


Figure 10.13

Distribution du sang aux tissus (activité/repos).
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http : //www.u-psud.fr/)

et de la présence des *valvules* internes qui interdisent un retour en arrière. Il n'existe pas de résistance à l'écoulement du sang dans le circuit veineux.

La petite circulation

La petite circulation, ou circulation pulmonaire, se caractérise par une résistance faible, la pression sanguine y est peu élevée. Le volume sanguin de la circulation pulmonaire correspond à 10 à 12 % du volume sanguin total et il est peu sujet à variation. La paroi des artères pulmonaires est mince et élastique, donc facilement déformable, ce qui explique une grande partie de l'amortissement de l'écoulement par saccades du sang qui vient du cœur droit et permet une perfusion continue des capillaires pulmonaires. Ceux-ci n'ont pas de sphincter précapillaire, ce qui explique la *faible pression* du circuit pulmonaire. Par ailleurs, les capillaires pulmonaires ne laissent passer que les gaz du sang.

La distribution du sang aux tissus

Tout le sang du cœur droit est distribué aux poumons, ce qui correspond au repos, à un débit de 5 litres par minute.

Le sang oxygéné du cœur gauche est distribué au repos :

- pour 25 à 30 % au foie et au tractus digestif soit un débit de 1,35 litre par minute ;
- pour 15 à 20 % aux muscles striés squelettiques soit un débit de 1,05 litre par minute ;
- pour 20 à 25 % aux reins soit un débit de 1 litre par minute ;
- pour 14 % au cerveau soit un débit de 0,7 litre par minute ;
- pour 9 % aux tissus osseux et autres tissus soit un débit de 0,45 litre par minute ;
- pour 5 % au système cutané soit un débit de 0,25 litre par minute ;
- pour 4 % au cœur soit un débit de 0,2 litre par minute.

On remarque que les deux tiers du sang sont distribués au foie, au tractus digestif, aux reins et aux muscles squelettiques, et que cette distribution du sang est effectuée par un système parallèle. Donc, lorsque le débit varie dans un organe, il varie obligatoirement dans les autres réseaux de distribution lorsque le débit cardiaque ne varie pas. Lorsque les muscles striés squelettiques sont en activité au cours d'un exercice intense, le débit cardiaque augmente et les muscles peuvent recevoir jusqu'à 80 à 85 % du débit cardiaque. La distribution du sang aux tissus est donc variable en fonction des besoins métaboliques des tissus (figure 10.13). Elle dépend, comme nous le verrons plus loin, de contrôles locaux et de réflexes homéostatiques.

Pathologies circulatoires

Elles correspondent aux insuffisances circulatoires, qui aboutissent à une insuffisance d'oxygénation du territoire desservi par le vaisseau qui présente un obstacle à l'écoulement du sang. Dans un premier temps, les signes cliniques n'apparaissent que lorsqu'il y a une sollicitation et une demande d'un apport sanguin supplémentaire. C'est ce qui se produit dans l'angine de poitrine ou dans les claudications intermittentes au cours des artériopathies des membres inférieurs, avec des crampes dans les mollets pendant la marche. Dans un second temps, l'obstacle est complet et le tableau clinique est présent, même en l'absence d'effort physique. C'est ce qui se produit dans l'infarctus du myocarde ou dans la gangrène des membres inférieurs.

Pathologie

Artériopathie oblitérante des membres inférieurs

L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) est une maladie grave signant l'existence d'une atteinte cardiovasculaire diffuse, car une lésion d'AOMI est rarement isolée. La maladie se caractérise par un rétrécissement du calibre des artères des membres inférieurs, ce qui provoque une diminution de la perfusion des muscles, puis des territoires cutanés et sous-cutanés des pieds et des jambes (plus rarement des cuisses). Cette modification se traduit par une chute de l'*index de pression systolique* (IPS), défini par le rapport de la pression artérielle systolique à la cheville mesurée au niveau de l'artère tibiale postérieure et de l'artère pédieuse sur la pression systolique brachiale (les pressions sont mesurées en continu à l'aide d'une sonde Doppler). L'IPS est calculé pour chaque membre inférieur.

L'index de pression systolique est indépendant du risque cardiovasculaire; ses valeurs normales sont comprises entre 0,9 et 1,2. Un index de pression systolique inférieur à 0,9 permet de poser le diagnostic d'AOMI.

Formes cliniques

On distingue plusieurs formes cliniques d'AOMI :

- l'*ischémie aiguë* d'un membre, qui correspond à un processus embolique ou thrombotique au niveau des troncs artériels sus-jacents provoquant une altération brutale de sa perfusion;
- l'*ischémie chronique d'effort*, qui peut être symptomatique (IPS < 0,9 ou abolition de pouls avec manifestations cliniques ischémiques) ou asymptomatique (IPS < 0,9 ou abolition de pouls sans manifestations cliniques d'ischémie);
- l'*ischémie permanente chronique*, qui associe des douleurs de décubitus ou des troubles trophiques avec une pression artérielle systolique à la cheville inférieure à 50 mm Hg ou inférieure à 30 mm Hg à l'orteil.

La mesure de l'IPS, la palpation des pouls, la recherche d'antécédents d'épisodes d'ischémie aiguë, les examens clinique et paraclinique (notamment en première intention, l'échographie-Doppler artériel des membres inférieurs avec exploration de l'aorte abdominale) permettent d'identifier avec précision le stade de l'AOMI.

Symptomatologie clinique

Les signes fonctionnels apparaissent d'abord seulement à l'effort et sont limités aux territoires musculaires : il s'agit de la *claudication intermittente*. À ce stade, il existe des sténoses serrées des gros troncs. Le malade se plaint d'une douleur à type de crampe ou de striction, sans irradiation, ressentie au niveau du mollet (plus rarement au niveau de la cuisse ou de la fesse) et survenant au cours d'un effort de marche (notamment de marche en montée). Cette douleur oblige à l'arrêt de l'effort ou à une diminution nette de l'effort; elle disparaît après l'arrêt de l'effort (en moins de 5 minutes), mais réapparaît à la reprise de l'effort (c'est la claudication d'effort).

L'évolution de la maladie fait apparaître une permanence de signes atteignant les territoires cutanés et sous-cutanés; il existe à ce stade des oblitérations artérielles ainsi qu'une circulation collatérale de qualité médiocre. Lorsque les douleurs de décubitus surviennent, celles-ci peuvent être très intenses et permanentes; elles peuvent traduire une complication, notamment l'apparition de nécroses (gangrène) qui signent la présence d'obstructions artérielles. Les nécroses peuvent être proximales, reflétant l'obstruction brutale d'un gros tronc artériel par une plaque d'athérome, ou distales dans le cas de l'obstruction d'une artère périphérique par un embole (caillot, embole plaquettaire…). L'examen clinique met en évidence la disparition des pouls et les modifications du revêtement cutané; celles-ci sont bien présentes au stade de douleurs de décubitus et s'expriment par une diminution de la chaleur cutanée, la pâleur d'une zone, une dépilation ou/et un aspect sec de la peau.

Au stade de l'ischémie aiguë, il faut redouter les complications évoquées devant une douleur à début brutal violent, durable et permanente affectant le pied, la jambe et parfois remontant jusqu'à la cuisse. L'examen clinique fait état d'une abolition des pouls, d'une jambe insensible (ischémie nerveuse), froide (diminution nette de la chaleur cutanée) et immobile. Devant ce tableau clinique et dans un contexte pathologique (affection cardiaque ou vasculaire), l'embolie doit être évoquée.

Hémodynamique

Vitesse d'écoulement du sang dans les vaisseaux

L'écoulement du sang dans les vaisseaux se fait toujours d'une zone de pression plus élevée vers une zone de pression plus faible. Il est caractérisé par le fait qu'il est *laminaire*, comme celui d'un liquide dans un tube rigide droit, la vitesse étant maximale au centre du courant. L'écoulement du sang demeure laminaire jusqu'à une certaine vitesse critique, au-delà de laquelle il devient *turbulent*. La turbulence dépend également du diamètre du vaisseau et de la viscosité du sang.

L'écoulement du sang dans les vaisseaux se caractérise par une vitesse et un débit. La vitesse d'écoulement du sang peut être mesurée facilement par vélocimétrie ultrasonore Doppler. Elle se définit comme la distance parcourue par unité de temps et s'exprime par exemple en cm/s. Le débit est défini comme le volume déplacé par unité de temps et s'exprime en cm^3/s. Dans un conduit donné, il existe un lien entre la vitesse et le débit, puisque la vitesse v est

proportionnelle au débit Q, divisé par l'aire de surface du conduit A. Ainsi, v = Q/A. Si l'on considère le débit dans les vaisseaux comme constant et égal au débit cardiaque, alors *la vitesse est inversement proportionnelle à la surface totale de section des vaisseaux*.

Ainsi, la vitesse d'écoulement du sang évolue tout au long du circuit (figure 10.14). Dans le réseau artériel systémique, la vitesse moyenne d'écoulement du sang à l'intérieur des vaisseaux est d'autant plus faible que l'on s'éloigne du cœur pour aller en périphérie. Elle passe de 40 cm/s dans l'aorte à moins de 1 mm/s à l'entrée des capillaires, car la surface totale de section des vaisseaux va en augmentant, depuis l'aorte jusqu'aux artérioles, alors que le calibre individuel des vaisseaux va en diminuant, passant de 25 mm de diamètre pour l'aorte à 40 µm pour les artérioles. Dans les capillaires, le sang se déplace du pôle artériolaire au pôle veineux à une vitesse très faible, comprise entre 0,4 et 0,5 mm/s, car la section de tous les capillaires réunis est très importante. Cette très faible vitesse d'écoulement du sang dans les capillaires facilite les échanges entre le sang et le liquide interstitiel à ce niveau. Dans les veines, la vitesse d'écoulement du sang va en augmentant au fur et à mesure que l'on progresse des veinules post-capillaires, puis dans les veines jusqu'au cœur, car la surface totale de section des vaisseaux va en diminuant le long de ce circuit. C'est donc strictement l'opposé de ce qui se passe dans les artères. La vitesse d'écoulement du sang est de l'ordre de 5 à 20 cm/s dans les veines caves.

Pression du sang dans les vaisseaux

L'écoulement du sang dans les vaisseaux repose sur l'existence d'un gradient de pression entre une zone à pression plus élevée et une zone à pression plus faible. La pression du sang correspond à la force exercée par le sang sur les parois du vaisseau sanguin qui le contient, comme pour tout fluide. On parle de pression artérielle pour la pression qui existe dans les artères et de pression veineuse pour celle qui existe dans les veines. Dans tous les cas, la force exercée par la pression sur une surface, génère, en réponse, une tension de la paroi compte tenu des propriétés élastiques de cette paroi. Et, pour une même pression de distension, la tension pariétale des vaisseaux est d'autant plus faible que le rayon est plus petit, en accord avec la loi de Laplace, dans laquelle P = T/r.

En physique, on parle de *pression hydrostatique*, quand le fluide ne se déplace pas dans un conduit et cette pression est constante en tout point du conduit. On parle de pression hydraulique quand il se déplace dans un conduit, la pression hydrostatique étant alors réservée à la composante latérale de la pression exercée sur le conduit. Par ailleurs, quand le fluide se déplace, la pression diminue avec la distance, à cause de la perte d'énergie liée à la friction du fluide le long de la paroi. Dans le cas des vaisseaux sanguins, la pression hydrostatique diminue continuellement au fur et à mesure que l'on s'éloigne du cœur. La force de friction définit la résistance à l'écoulement et on peut dire que le flux sanguin est proportionnel à l'inverse de la résistance à l'écoulement.

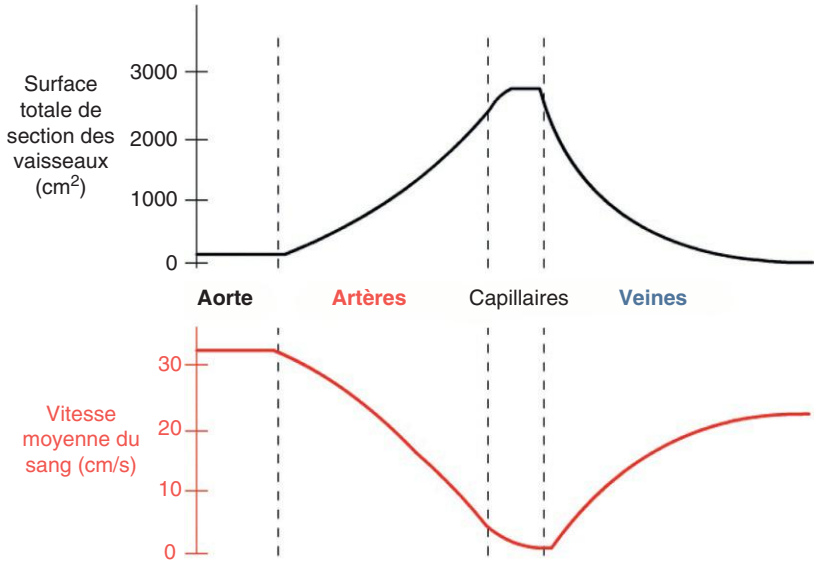


Figure 10.14

Évolution de la vitesse moyenne du sang dans les différents vaisseaux sanguins.
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.u-psud.fr/)

D'un point de vue hémodynamique, on distingue :

- un secteur à *haute pression*, qui va du ventricule gauche en systole jusqu'aux artérioles comprises ;
- et un secteur à *basse pression*, qui comprend l'appareil veineux, le cœur droit, les vaisseaux pulmonaires, l'atrium gauche et le ventricule gauche en diastole.

La pression du sang dans le secteur à haute pression

Dans ce secteur, la pression du sang oscille au cours du cycle cardiaque et elle n'est pas uniforme dans l'ensemble de ce secteur (figure 10.15).

Au début du réseau artériel, à la sortie du cœur, on a un régime de *pression pulsatile*, qui reflète les changements de pression du ventricule gauche pendant le cycle cardiaque. En effet, le cœur envoie le sang par à coup, à chaque systole. Le débit est donc saccadé, avec des différences importantes de pression entre la diastole et la systole. Puis, au fur et à mesure que l'on s'éloigne du cœur, la différence de pression entre diastole et systole va s'estomper progressivement pour ne plus exister en fin du réseau de distribution. Elle diminue car de l'énergie est perdue dans les frottements du sang sur les parois, mais la pression reste élevée dans le circuit artériel parce que la résistance à l'écoulement du sang est faible. La pression ne diminue vraiment qu'au niveau des artérioles, où elle est uniforme et constante, voisine de 30 à 40 mm Hg.

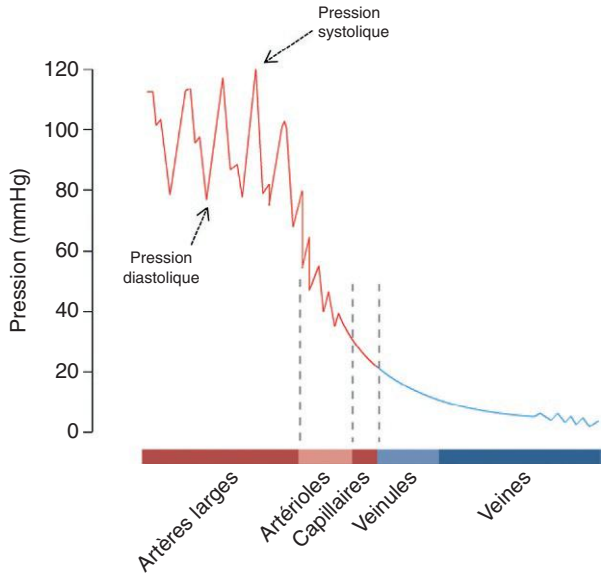


Figure 10.15

Évolution de la pression artérielle dans la circulation systémique.
(Service de pédagogie numérique, université Paris-Sud, 2011 : http://www.u-psud.fr/)

Dans les grosses artères et dans les artères périphériques, l'enregistrement de la pression artérielle montre qu'elle varie au cours du cycle cardiaque entre une valeur maximale et une valeur minimale.

Pression systolique

La pression maximale, ou *pression systolique*, est la plus haute valeur enregistrée pendant l'éjection systolique. Chez un adulte d'âge moyen, au repos allongé depuis 10 minutes, elle est voisine de 120 mm Hg et elle renseigne surtout sur la *force de contraction du ventricule gauche*.

Pression diastolique

La pression minimale, ou *pression diastolique*, est voisine de 70 ou 80 mm Hg. C'est la pression enregistrée au moment de la diastole, quand le cœur est en phase de repos. Elle renseigne surtout sur les *résistances périphériques des artérioles*.

Pression différentielle

La *pression pulsée*, ou *pression différentielle*, est la différence entre la pression systolique et la pression diastolique. Elle est en moyenne de 50 mm Hg. Elle augmente quand le cœur ralentit et diminue lorsqu'il accélère. Elle reflète la rigidité artérielle (des artères de gros et moyen diamètre) et varie avec l'âge.

Pression artérielle moyenne

La *pression artérielle moyenne* correspond à la pression théorique qui assurerait le même débit dans un système à débit continu et non pulsatile. Elle correspond à l'intégration de la courbe de pression (aire sous la courbe). Elle est d'environ 90 mm Hg. Elle peut être considérée égale à la pression artérielle diastolique augmentée du tiers de la pression pulsée.

Variations physiologiques de la pression artérielle

Les valeurs de la pression artérielle sont influencées par :

- le sexe : elles sont plus faibles chez la femme de 5 à 10 mm Hg que chez l'homme ;
- la race : elles sont plus élevées chez les sujets de race noire que chez les sujets de race blanche ;
- la gravité : les valeurs indiquées sont mesurées au niveau du cœur. La pression est plus élevée dans les vaisseaux situés au-dessous du cœur et plus basse dans ceux qui sont situés au-dessus du cœur. Chez un adulte en position debout, alors que la pression artérielle moyenne est de 100 mm Hg au niveau du cœur, elle est de 60 mm Hg au niveau des grosses artères de la tête et de 180 mm Hg au

niveau des grosses artères du pied. Cela souligne l'importance de la position allongée du sujet au moment de la mesure de la pression artérielle ;

- la période du nycthémère : les valeurs sont plus faibles la nuit, pendant le sommeil lent et augmentées au réveil et le matin ;
- l'activité physique : les valeurs de la pression artérielle sont diminuées chez les personnes qui font régulièrement du sport et sont en excellente santé physique. En revanche, elles sont augmentées lors d'un exercice physique brutal, y compris chez les personnes qui font régulièrement du sport ;
- l'âge : la pression artérielle augmente avec l'âge, surtout la pression systolique en rapport avec la perte d'élasticité de la paroi des artères (remplacement de l'élastine par du collagène) ;
- les émotions et le stress : ils augmentent la pression artérielle ;
- la digestion : la pression artérielle augmente pendant la digestion.

Méthodes de mesure de la pression artérielle

Les méthodes de détermination de la pression sont de deux types, soit des méthodes directes, soit des méthodes indirectes.

Méthodes directes

Les méthodes directes se font par ponction ou cathétérisme d'une grosse artère périphérique (fémorale, humérale) avec un capteur relié à un appareil de mesure qui permet la visualisation de la courbe (méthodes par voie sanglante). Ces méthodes fournissent des résultats précis. Elles sont utilisées en expérimentation et en réanimation.

Méthodes indirectes

Les méthodes indirectes reposent sur l'utilisation d'un brassard gonflable relié à un manomètre (*sphygmomanomètre*), ce qui permet d'exercer sur la paroi de l'artère une contre-pression variable (paramètre réellement mesuré). Le signal détecté en aval du brassard (palpation, auscultation, oscillations de l'aiguille du manomètre…) correspond en fait aux modifications du passage du sang lors du dégonflage du brassard. Ces méthodes sont moins précises, mais non invasives et reproductibles. Elles sont utilisées régulièrement en clinique. Actuellement trois procédés permettent la mesure indirecte de la pression artérielle :

- la méthode auscultatoire avec sphygmomanomètre, réalisée par un médecin ou une infirmière : cette mesure de la pression artérielle par auscultation à l'aide d'un stéthoscope et d'un sphygmomanomètre à mercure est la méthode de référence. Les appareils à cadran, dits anéroïdes, moins précis, mais moins fragiles et plus faciles à transporter, demeurent utiles au domicile des patients. Ils nécessitent un étalonnage régulier. Les battements de l'artère humérale perçus grâce au stéthoscope vont permettre de saisir les chiffres de la pression artérielle. La poche du brassard est posée autour du bras, puis gonflée jusqu'à ce que les battements artériels ne soient plus détectés. Alors le brassard est dégonflé progressivement pour permettre d'entendre les bruits de Korotkoff. Les premiers bruits, faibles mais bien frappés, permettent de lire le chiffre de la pression artérielle systolique sur le manomètre. Puis les bruits deviennent plus forts et plus distincts, avant de disparaître, lorsque cesse la compression de l'artère, ce qui permet alors de lire la pression artérielle diastolique. La mesure doit être réalisée dans des conditions très précises (patient au repos, en position couchée, complétée éventuellement par une mesure en position debout, brassard adapté à la circonférence du bras…) ;
- l'automesure par le patient, grâce à des appareils à lecture directe, utilisables à son domicile (tensiomètres électroniques). L'appareillage doit être validé, capable de mesurer au moins la pression artérielle et la fréquence cardiaque, et capable de mémoriser les valeurs obtenues et les horaires de mesure. C'est un moyen de surveillance et non de diagnostic ;
- la mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA) : elle permet d'avoir un chronogramme sur vingt-quatre heures, appréciant ainsi le niveau réel de la pression artérielle d'un sujet dans ses conditions de vie habituelles (élimination de l'effet « blouse blanche », recherche d'éventuelles poussées de tension liées à l'activité physique…). Les appareils les plus utilisés mesurent la pression artérielle de manière discontinue par une méthode oscillométrique ou auscultatoire. Les mesures sont réalisées à des moments préprogrammés et à la demande en présence de symptômes.

Variations pathologiques de la pression artérielle

On parle d'*hypertension artérielle* (HTA) lorsque la pression artérielle systolique est supérieure à 140 mm Hg et/ou la pression artérielle diastolique supérieure à 90 mm Hg. Cette HTA peut être permanente (diagnostic d'HTA posé si l'hypertension artérielle est confirmée au cours de trois consultations différentes avec une moyenne de deux mesures au moins par consultation) ou paroxystique, lorsque les chiffres sont élevés de façon transitoire, ce qui nécessite un enregistrement sur vingt-quatre heures pour en assurer le diagnostic. En effet, il faut identifier les hypertensions transitoires, qui sont fréquentes et peuvent correspondre à l'effet « blouse blanche » lors d'une consultation.

La gravité de l'hypertension artérielle est liée aux complications qu'elle peut entraîner à long terme avec un risque de développer des accidents vasculaires cérébraux ou myocardiques et/ou une hypertrophie du ventricule gauche. C'est la raison pour laquelle il est extrêmement important de prendre toute HTA correctement en charge. Enfin, chez le sujet plus âgé, l'HTA s'accompagne dans de nombreux cas d'une altération de la fonction rénale.

On parle d'*hypotension artérielle*, lorsque la pression artérielle est trop faible. Mais dans ce cas, il n'existe pas de valeurs seuils définies. La gravité de l'hypotension artérielle vient de ce qu'elle peut conduire à des problèmes d'oxygénation inadéquate du cerveau.

Le pouls artériel

C'est l'onde de choc due à la propagation des effets de l'ondée systolique le long de la paroi des artères et non au passage du sang. En effet, le sang projeté dans l'aorte à chaque contraction du ventricule butte sur la colonne de sang qui y est contenue et percute la paroi de l'aorte en la déformant, ce qui crée un choc. Le pouls correspond à la propagation de cette onde de choc sur la paroi de l'aorte. Bien évidemment, le pouls va aller en s'affaiblissant en parcourant tout le système artériel et il disparaît même en fin de parcours. Cette onde de choc se propage à une vitesse de 7 à 9 m/s, très supérieure à la vitesse de circulation du sang dans les vaisseaux.

Le pouls doit être régulier, c'est-à-dire avoir un même intervalle de temps entre les battements et une même force pour chaque battement. Sa fréquence est normalement de 70 battements par minute chez l'adulte au repos. Lorsqu'il est supérieur à 100 battements par minute, on parle de *tachycardie*, et lorsqu'il est inférieur à 60 battements par minute, on parle de *bradycardie*. Le pouls est plus rapide chez le nouveau né et chez le jeune enfant. Il est accéléré en cas de fièvre.

La pression du sang dans le secteur à basse pression

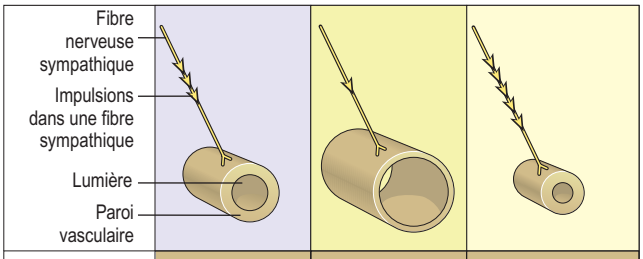
La pression veineuse est faible. Elle est de 15 à 20 mm Hg à la sortie des capillaires dans les veinules, de 5 mm Hg dans les grosses veines et devient presque nulle dans les deux veines caves à l'arrivée dans l'atrium droit.

La pression veineuse est influencée par la pesanteur. Elle est donc élevée en dessous du cœur, d'autant plus élevée que l'on est éloigné du cœur. Dans les membres inférieurs, l'existence d'une pression veineuse élevée facilite la distension et la constitution des varices à ce niveau. En revanche, la pression veineuse est faible et même négative au-dessus du cœur, ce qui favorise la vidange et le remplissage des cavités cardiaques pendant la diastole.

Contrôle de la pression artérielle

La pression artérielle résulte d'un équilibre entre le flux de sang qui entre dans les artères et qui est lié au débit cardiaque et le flux de sang qui sort des artérioles pour être distribué dans les tissus, qui est lié aux résistances périphériques. Donc, lorsque le *débit cardiaque* augmente, le cœur envoie davantage de sang dans un circuit où les résistances périphériques ne changent pas et la pression sanguine augmente (le flux entrant est supérieur au flux sortant). De même, lorsque les *résistances périphériques* augmentent alors que le débit cardiaque est constant, la pression artérielle augmente (cette fois le flux sortant est inférieur au flux entrant).

Or les résistances périphériques à l'écoulement du sang dépendent principalement du *diamètre des artérioles*, étant donné que les artères et les veines ont un grand diamètre et n'offrent que peu de résistance à l'écoulement du sang, alors que les artérioles ont un diamètre faible. De plus, le diamètre des artérioles est très facilement modifiable, car leur paroi contient de nombreuses cellules musculaires lisses sensibles à de nombreux agents vasomoteurs. Ainsi, toute modification du diamètre de ces artérioles va immédiatement modifier la pression artérielle (figure 10.16).



	Situation au repos	Vasodilatation	Vasoconstriction
Stimulation du sympathique	Modérée	Diminuée	Accrue
Muscle lisse	Tonus modéré	Relâché	Contracté
Épaisseur de la paroi vasculaire	Modérée	Amincie	Épaissie
Diamètre de la lumière	Modéré	Accru	Diminué
Résistance périphérique dans les artérioles	Modérée	Diminuée	Augmentée

Figure 10.16

Effets du système sympathique sur la paroi artérielle.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Si l'on assimile les vaisseaux sanguins à des tubes longs et étroits, les résistances périphériques peuvent être définies par la loi de Poiseuille-Hagen, avec $R = \frac{8\eta L}{\Pi r^4}$. Elles dépendent donc de trois paramètres :

- la *longueur* L du vaisseau ou du circuit, qui est constante pour un individu donné. On peut toutefois remarquer que plus la longueur totale est grande et plus les résistances sont grandes. Ceci peut expliquer la fréquence des hypertensions artérielles observées dans l'obésité, en raison de la présence d'une longueur de vaisseaux supplémentaire ;
- la *viscosité* η du fluide. Elle dépend essentiellement du nombre de globules rouges et de la concentration des protéines (notamment du fibrinogène) dans le sang. Elle fait aussi intervenir la capacité de déformation des globules rouges dans les capillaires (la sphérocytose augmente ainsi la viscosité du sang) ;
- le *rayon* r du vaisseau, qui est le déterminant majeur, puisqu'il intervient à la puissance 4. C'est ce qui explique que le débit de perfusion d'un organe peut être contrôlé avec une très grande efficacité par des modifications minimes du calibre des artérioles et aussi que toute variation du diamètre des artérioles a un effet important sur la pression artérielle.

En un point quelconque du système vasculaire, la pression artérielle P est définie par le débit sanguin Q et les résistances périphériques R, puisque P = Q × R avec Q = VES × F (VES étant le volume d'éjection systolique et F la fréquence cardiaque). Et cette valeur de pression artérielle est maintenue constante, avec des variations physiologiques très limitées autour de cette valeur, qui permet d'assurer une perfusion correcte des organes. La régulation de la pression artérielle fait appel à des mécanismes qui vont agir sur chacun des trois facteurs R, VES et F.

On peut distinguer classiquement :

- les mécanismes qui assurent une *régulation à court terme*, qui portent sur les résistances périphériques artériolaires (R) et la fréquence cardiaque (F) ;
- et les mécanismes qui assurent une *régulation à long terme*, qui portent sur la volémie (et donc sur le VES).

Mécanismes de régulation à court terme

Ces mécanismes sont essentiellement nerveux et font intervenir le système nerveux sympathique, mais peuvent aussi faire intervenir des hormones ou des facteurs paracrines. Ils permettent de réguler soit la pression systémique soit la pression locale.

Les mécanismes nerveux de contrôle de la pression artérielle systémique

La plupart des artérioles systémiques sont innervées par le système nerveux sympathique (sauf le pénis et le clitoris) et *le tonus myogène de leur paroi est maintenu par une décharge tonique (permanente) de noradrénaline par le système nerveux sympathique*.

La réactivité vasculaire des artérioles fait intervenir les cellules musculaires lisses de la média, qui répondent en permanence par une contraction ou une relaxation à toute variation de la libération des médiateurs du système nerveux sympathique.

Les récepteurs vasculaires sympathiques

L'adventice des artérioles contient de nombreuses terminaisons nerveuses sympathiques, qui libèrent plus ou moins de noradrénaline en fonction de la fréquence de décharge des potentiels d'action de ces fibres, c'est-à-dire du tonus sympathique, ce qui provoque globalement une vasoconstriction plus ou moins importante. En réalité, cette vasoconstriction est la résultante de différents mécanismes opposés qui se déroulent simultanément. En effet, les cellules musculaires lisses expriment plusieurs types de récepteurs adrénergiques : des récepteurs α-adrénergiques (principalement α_1 couplés à la voie de l'IP_3, qui augmente la concentration du Ca^{2+} cytosolique à partir des stocks intracellulaires, et α_2 couplés aux protéines G_i), dont la stimulation provoque une vasoconstriction intense, et des récepteurs β_2-adrénergiques, dont la stimulation entraîne une vasodilatation qui atténue la vasoconstriction α-adrénergique. L'effet global de la stimulation sympathique est un effet *vasoconstricteur*, d'une part en raison de la densité moindre des récepteurs β_2-adrénergiques par rapport aux récepteurs α_1-adrénergiques sur les cellules musculaires lisses de la média et, d'autre part, en raison de l'affinité supérieure de la noradrénaline pour les récepteurs α_1-adrénergiques par rapport aux récepteurs β_2-adrénergiques.

En conclusion, il faut retenir qu'à l'état de base, les artérioles sont semi-contractées par le tonus sympathique vasculaire et que toute stimulation du système nerveux sympathique entraîne une plus grande vasoconstriction et toute diminution d'activité sympathique entraîne une moins grande vasoconstriction (qu'on peut assimiler à une vasodilatation).

Le contrôle de la pression artérielle par le système adrénergique

Le maintien de la pression artérielle autour d'une valeur cible, dénommée *set-point*, fait appel à des mécanismes réflexes, qui opèrent quasi instantanément en modulant l'activité

sympathique et reposent sur l'activité de barorécepteurs. Les plus importants de ces mécanismes réflexes sont :

- les *baroréflexes sinocarotidiens et aortiques* pour la surveillance du système à haute pression ;
- les *baroréflexes cardiopulmonaires* pour la surveillance du système à basse pression.

Dans le système à haute pression, les barorécepteurs sont des terminaisons libres de fibres sensitives, qui fonctionnent comme des mécanorécepteurs sensibles à l'étirement des parois vasculaires. Ils sont situés dans le sinus carotidien et la crosse de l'aorte. Ils sont donc intra- ou extrathoraciques et contrôlent respectivement la pression du sang qui va au cerveau ou dans le corps. Ils sont surtout très sensibles entre 50 et 160 à 180 mm Hg et répondent à une variation de pression artérielle de 2 mm Hg. Entre ces deux valeurs, les récepteurs des sinus carotidiens sont sensibles au caractère pulsatile, alors que les récepteurs aortiques sont sensibles à la pression artérielle moyenne.

Les fibres afférentes des barorécepteurs du sinus carotidien forment le nerf sinusal, qui chemine dans le nerf glossopharyngien (IX^{e} paire de nerfs crâniens), alors que celles des barorécepteurs de la crosse de l'aorte forment le nerf dépresseur aortique, qui chemine dans le nerf pneumogastrique (X^{e} paire de nerfs crâniens). Les deux types de fibres se terminent dans le bulbe, au niveau du plancher du quatrième ventricule, dans le noyau du tractus solitaire. À partir du tractus solitaire, certains neurones activent le noyau ambigu et le noyau dorsal du vague pour le système parasympathique, et certains autres inhibent un ensemble de structures situées dans la formation réticulée ayant une activité sympathique et constituant le centre vasomoteur du bulbe (noyau bulbaire ventrolatéral).

Dans le système à basse pression, les barorécepteurs sont situés dans les parois des atriums, à l'embouchure des veines caves et des veines pulmonaires, ainsi que dans la circulation pulmonaire. Les fibres afférentes empruntent la IX^{e} et la X^{e} paire de nerfs crâniens et convergent comme celles des baroréflexes à haute pression dans le noyau du tractus solitaire.

Le fonctionnement des systèmes baroréflexes

Le réflexe des barorécepteurs est essentiel pour maintenir la pression artérielle à une valeur fixe (figure 10.17). Il met en jeu des récepteurs toniques qui envoient en continu des potentiels d'action en fonction du degré d'étirement de la paroi des vaisseaux. Si la pression artérielle augmente, ils envoient davantage de potentiels d'action et si la pression artérielle baisse, ils en envoient moins.

Physiologiquement, ces réflexes contrôlent en permanence les structures cardiovasculaires bulbaires, qui régulent les activités des efférences sympathiques et parasympathiques innervant le cœur et celles des efférences sympathiques innervant les vaisseaux. Ils sont ultrarapides, puisque la réponse est observée dans un délai inférieur à deux battements cardiaques. Ces réflexes expliquent que le passage de la station debout n'entraîne pas d'hypotension. Ils ne fonctionnent qu'en aigu, jamais à long terme, car ils s'adaptent en quelques jours aux valeurs de la pression artérielle (phénomène de réajustement).

La stimulation des barorécepteurs consécutive à une élévation de la pression artérielle produit immédiatement (délai de deux battements du cœur) une *inhibition du tonus sympathique* et simultanément une *stimulation du tonus vagal* :

- la voie sympathique descendante emprunte les cordons latéraux de la moelle spinale et fait relais dans les cornes latérales de la moelle dorsolombaire avec les neurones sympathiques préganglionnaires, qui se terminent dans le tronc sympathique. De là, les fibres sympathiques postganglionnaires innervent le cœur, les vaisseaux, les reins et les médullosurrénales. L'inhibition sympathique libère moins de noradrénaline, ce qui, au niveau du cœur par action sur les récepteurs β_1-adrénergiques, diminue la fréquence cardiaque et la force de contraction des ventricules, et au niveau des vaisseaux par action sur les récepteurs α_1-adrénergiques, diminue la vasoconstriction ;
- les fibres vagales innervent seulement les atriums et leur stimulation libère davantage d'acétylcholine, qui par action sur les récepteurs M2 diminue la fréquence cardiaque. Cette action renforce donc l'action inhibitrice sympathique.

Ainsi, la stimulation des barorécepteurs par une augmentation de la pression artérielle entraîne une *vasodilatation*, une *dilatation veineuse*, une *bradycardie* et une *diminution du débit cardiaque* afin de permettre un retour de la pression artérielle à sa valeur normale.

À l'inverse, la baisse de pression artérielle renforce le tonus sympathique et réduit le tonus parasympathique (*vasoconstriction* et *tachycardie*) afin de permettre un retour de la pression artérielle à sa valeur normale.

Les autres afférences du centre vasomoteur

Les afférences du centre vasomoteur bulbaire comprennent, en dehors des fibres provenant des barorécepteurs, des fibres provenant d'autres parties du système nerveux (hypothalamus, système limbique…), des chémorécepteurs (figure 10.18), expliquant bien les modifications de pression artérielle et/ou du rythme cardiaque causées par les variations de pO_2 (la diminution de la pO_2 augmente le rythme cardiaque), les émotions, le stress, la douleur, l'hyperthermie…

En conclusion, il faut retenir que la fonction des barorécepteurs, à action ultrarapide, est d'empêcher les variations

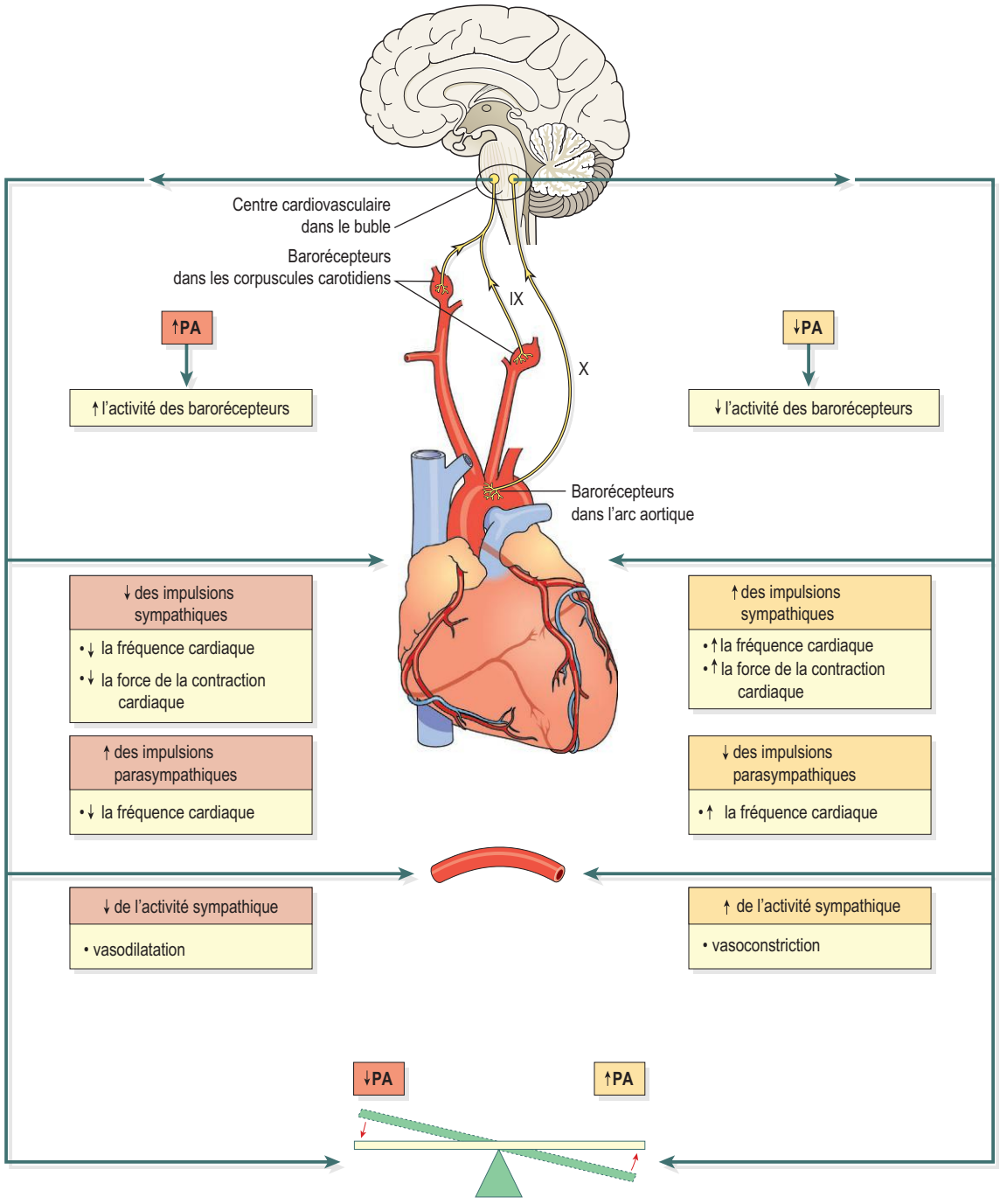


Figure 10.17

Le baroréflexe.
PA, pression artérielle.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson; 2011.)

transitoires aiguës de la pression artérielle, comme celles qui se produisent à l'occasion des changements de position (passage de la position couchée à la position debout). Les deux types de barorécepteurs permettent de protéger le débit sanguin vers l'encéphale et de maintenir une pression adéquate dans l'ensemble de la circulation systémique.

Les mécanismes de contrôle de la pression artériolaire locale

Le contrôle de la *résistance des artérioles* est un moyen très important pour chaque tissu de réguler l'apport de sang, donc le flux sanguin local, en fonction de ses besoins métaboliques. Cette régulation locale est réalisée par des réflexes

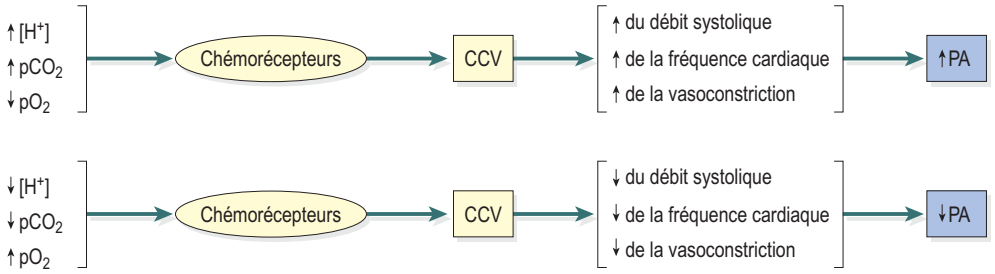


Figure 10.18

Les chémorécepteurs et la pression artérielle.
PA, pression artérielle ; CCV, centre cardiovasculaire (dans le bulbe).
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

myogènes, par la libération de substances paracrines (dont des gaz comme O_2, CO_2 et NO), qui sont sécrétées par les cellules endothéliales vasculaires ou par les cellules des tissus irrigués par les artérioles, et même par certaines hormones.

Rôle du réflexe myogène

Il permet d'assurer une autorégulation locale du débit sanguin, en adaptant l'irrigation sanguine aux besoins des tissus, par modification du diamètre des artérioles locales. En règle générale, ces modifications n'ont pas de retentissement sur la pression systémique.

La réponse myogène correspond à la capacité des muscles lisses vasculaires de réguler leur propre état de contraction. Ainsi, les cellules musculaires lisses vasculaires réagissent directement à un étirement passif, lié à une augmentation de la pression artérielle locale, par une augmentation de leur tonus, entraînant une vasoconstriction qui évite une augmentation du débit sanguin local. Inversement une diminution de l'étirement entraîne une vasodilatation locale qui permet de maintenir normal le débit sanguin du tissu concerné. Le mécanisme de ce contrôle repose sur l'ouverture de canaux calciques membranaires des cellules musculaires lisses provoquant un influx de Ca^{2+} qui déclenche la contraction des cellules.

Il faut retenir que le système du réflexe myogène permet de réguler le flux sanguin des artérioles et de maintenir le débit sanguin dans un tissu à peu près constant, en dépit des variations de la pression systémique.

Rôle des substances libérées par les cellules des tissus

Le contrôle du débit sanguin local peut faire intervenir un certain nombre de substances libérées par les cellules des tissus irrigués qui agissent ensuite sur les cellules musculaires lisses.

Ainsi, une augmentation du métabolisme aérobie dans un tissu (par exemple, dans un muscle strié squelettique lors d'un exercice intense) entraîne une diminution de la teneur du sang en O_2 et une augmentation de la production de CO_2 par le tissu. Ces deux modifications dilatent les vaisseaux, ce qui permet d'apporter davantage d'O_2 dans le tissu pour adapter les apports d'O_2 aux besoins du métabolisme et éliminer le CO_2 en excès. On parle d'*hyperémie active*, ce qui correspond à une augmentation du débit sanguin pendant l'augmentation de l'activité métabolique d'un tissu.

Mais une diminution du métabolisme aérobie des cellules dans un tissu, à la suite d'une diminution temporaire de son irrigation, entraîne une *hyperémie réactive*. Dans ce cas, le débit sanguin est augmenté par l'accumulation de certains déchets métaboliques, survenue en phase de diminution d'oxygénation du tissu comme CO_2 et H^+.

Parmi les substances vasodilatatrices, on trouve l'adénosine produite et libérée par les cellules myocardiques lorsque le cœur est en hypoxie, qui permet d'augmenter les apports d'O_2, les kinines et l'histamine qui sont libérées au cours des processus inflammatoires. Au contraire, la sérotonine, libérée lorsque les plaquettes sont activées, entraîne une constriction des artérioles qui aide à diminuer la perte de sang, lorsque les vaisseaux sont endommagés.

Rôle des substances libérées par les cellules endothéliales

Les cellules endothéliales jouent un rôle très important dans la régulation locale des débits et des pressions de perfusion des tissus. Ces cellules répondent aux modifications de débit sanguin local, à l'étirement, à différents agents humoraux circulants et aux médiateurs de l'inflammation en libérant des substances qui agissent sur les cellules musculaires lisses sous-jacentes en provoquant la constriction ou la relaxation du vaisseau (figure 10.19). Ainsi, l'endothélium contribue très largement à la régulation des résistances artériolaires.

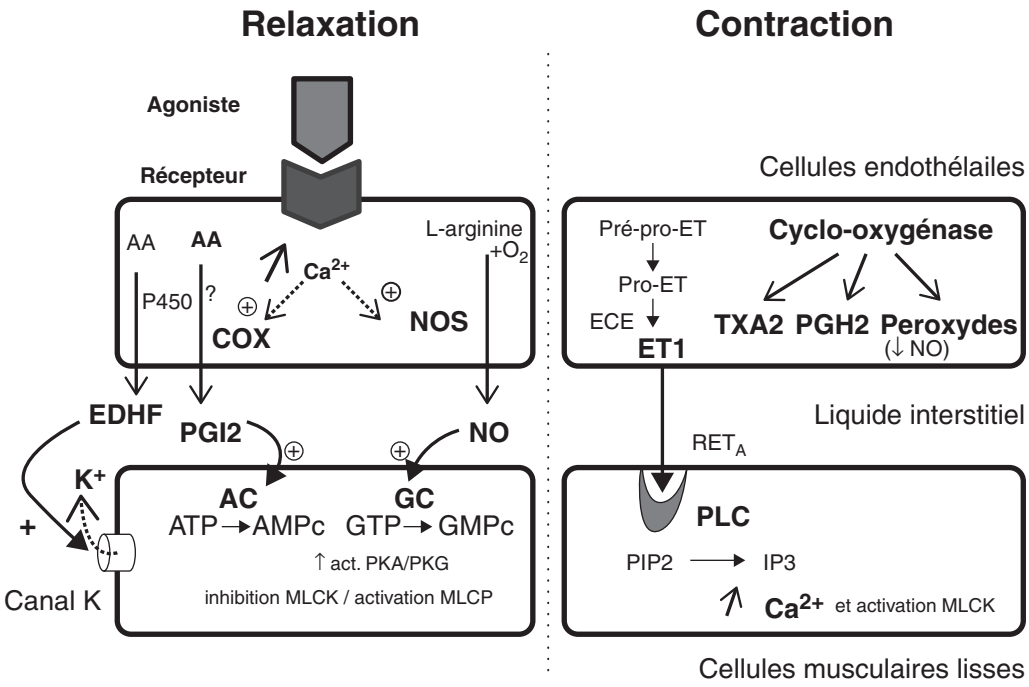


Figure 10.19

La réactivité vasculaire locale.
AA, acide arachidonique ; ET, endothéline ; NOS, NO synthétase ; COX, cyclo-oxygénase ; PG, prostaglandine ; AC, adénylcyclase ; GC, guanylylcylase ; PLC, phospholipase C ; PIP2, phospho-inositol diphosphate ; IP3, inositol triphosphate ; EDHF, facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium ; PKA, protéine kinase A ; PKG, protéine kinase G.

Certains médiateurs induisent une relaxation du vaisseau

Le facteur le plus important est le *monoxyde d'azote* (NO) qui est synthétisé en permanence, dans les cellules endothéliales, sous l'action d'une NO synthase constitutive (NOS3) qui peut être activée en quelques secondes par le complexe Ca-calmoduline. Cette NOS3 est différente de la NOS inductible (NOS2), qui existe dans les macrophages et les cellules musculaires lisses et est activée par les médiateurs de l'inflammation après plusieurs heures. Dans les cellules endothéliales, de très nombreux médiateurs, comme l'acétylcholine, la bradykinine, l'histamine, l'endothéline, la substance P, l'ADP ou encore la thrombine sont capables d'augmenter la concentration cytosolique de Ca^{2+} et donc de stimuler la production de NO. Dans l'immense majorité des cas, la fixation de l'agoniste sur son récepteur va libérer du Ca^{2+} à partir du réticulum sarcoplasmique. Ce calcium se lie à la calmoduline et le complexe active la NOS3 qui, en présence de NADPH, transforme la L-arginine en citrulline et libère le NO. Ce composé extrêmement labile, dont la demi-vie est de quelques secondes, diffuse dans les cellules musculaires lisses sous-jacentes, et active, dans ces cellules, la guanylate cyclase soluble, transformant le GTP en GMPc. Ce GMPc active la protéine kinase G de type I qui entraîne la relaxation des cellules musculaires lisses du vaisseau par différents mécanismes : en diminuant la concentration de Ca^{2+} cytosolique par activation des Ca-ATPases du réticulum endoplasmique et de la membrane plasmique, et en augmentant l'activité de la MLCP.

Le véritable stimulus physiologique de la production de NO est le frottement du sang sur l'endothélium. Ainsi, le NO joue un rôle capital dans le contrôle de la pression artérielle locale en réponse aux forces de cisaillement.

Les *prostaglandines* PgE2 et PgI2 sont également vasodilatatrices. Les cellules endothéliales sont le site majeur de production de la prostacycline PgI2 à partir de l'acide arachidonique sous l'action de la cyclo-oxygénase qui est stimulée par l'augmentation du Ca^{2+} cytosolique. La PgI2 induit une relaxation des cellules musculaires lisses des vaisseaux en activant son récepteur couplé à l'adénylate cyclase et en augmentant le taux d'AMPc dans ces cellules. Son action est strictement locale. Étant donné qu'ils mettent en œuvre des voies différentes, PgI2 et NO sont additifs.

Le *facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium* (EDHF) provoque une relaxation rapide et de courte durée des cellules musculaires lisses en induisant une hyperpolarisation de la membrane cellulaire. Les travaux récents suggèrent que le facteur EDHF n'est pas unique, mais qu'il existe plusieurs mécanismes de vasorelaxation de type EDHF.

Certains médiateurs induisent une vasoconstriction

L'*endothéline I* est un agent vasoconstricteur local puissant. C'est un peptide composé de 21 acides aminés synthétisé dans la cellule endothéliale sous forme de prohormone, la big-endothéline composée de 39 acides aminés et clivée en endothéline active par une enzyme de conversion endothéliale. Sa libération est très fortement stimulée par l'anoxie prolongée et par différents produits d'oxydation contenus dans les LDL oxydées. L'endothéline I agit après activation de ses récepteurs ET_A, situés sur la membrane des cellules musculaires lisses, récepteurs couplés *via* une protéine G_q à la PLC, dont l'activation augmente la concentration du Ca^{2+} cytosolique. L'endothéline I possède aussi des propriétés mitotiques, puisqu'elle stimule la prolifération cellulaire (cellules musculaires lisses, cellules endothéliales, fibroblastes) et peut de ce fait concourir au remodelage vasculaire survenant au cours de l'hypertension artérielle.

Les *endoperoxydes* d'origine endothéliale, qui sont générés au cours de la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique, sont également capables d'avoir des effets vasoconstricteurs. Ces facteurs sont susceptibles d'être libérés à la suite d'un étirement de la paroi vasculaire consécutif à des augmentations subites de la pression artérielle.

Rôle de certaines hormones

Certaines hormones sont capables d'agir directement sur la paroi des artérioles et donc de modifier le débit sanguin, le plus souvent localement, mais une libération massive de ces hormones peut avoir des conséquences sur la pression systémique.

L'*angiotensine II* en est le plus bel exemple. Elle est produite sous l'action de la rénine pour induire une vasoconstriction intense au niveau de l'artériole efférente rénale, dans le cadre du contrôle du débit de filtration glomérulaire. Mais elle peut aussi induire une augmentation de la pression systémique lorsqu'elle est produite en trop grande quantité.

L'*adrénaline* libérée par la médullosurrénale peut entraîner une vasoconstriction au niveau de certains vaisseaux riches en récepteurs α-adrénergiques. Toutefois, l'adrénaline a une affinité similaire pour les récepteurs α- et β-adrénergiques. Ainsi, elle agit également sur les récepteurs β-adrénergiques des vaisseaux du cœur, du foie et des muscles squelettiques. Ce sont des récepteurs non innervés, qui ne sont pas situés à proximité des neurones sympathiques. Ils répondent en priorité à l'adrénaline circulante, en induisant une vasodilatation. En cas de stress, on a une libération très importante d'adrénaline, qui a une action sur les tissus qui sont sollicités dans la réponse (cœur, foie pour le glucose).

La *vasopressine*, ou ADH, peut induire une vasoconstriction intense en agissant sur les récepteurs V1 des cellules musculaires lisses des vaisseaux. Elle est capable de rétablir la pression artérielle lorsqu'elle est libérée massivement, par exemple lors d'une hémorragie importante.

Mécanismes de régulation à long terme

Les mécanismes impliqués dans la régulation à long terme de la pression artérielle agissent principalement sur le volume sanguin circulant, ou *volémie*. Leurs effets ne se manifestent qu'après un temps de latence de quelques heures et persistent durant quelques jours. Ce contrôle est important, puisque les variations du volume sanguin total entraînent automatiquement des modifications de la pression artérielle. Toute augmentation de la volémie entraîne une augmentation de la pression artérielle et toute diminution de la volémie une diminution de la pression artérielle. En effet, la volémie influe directement sur la pression veineuse, le retour veineux et le volume télédiastolique.

La volémie dépend avant tout du contenu en Na^+ des liquides extracellulaires. Et le seul organe capable de réguler le statut sodé est le rein, qui maintient constamment le bilan sodé en équilibre en ajustant les sorties aux entrées.

Le rein joue donc un rôle clé dans la régulation de la pression artérielle, à travers un équilibre entre les effets du système rénine-angiotensine-aldostérone et ceux des peptides natriurétiques cardiaques. On comprend que les pathologies rénales, en particulier l'insuffisance rénale chronique, s'accompagnent très souvent (80 % des cas) d'une HTA.

Le rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone

Ce système (figure 10.20) est mis en jeu par toute diminution de la volémie et/ou de la pression artérielle. Il a pour effet d'augmenter la réabsorption rénale du sodium et de diminuer la perméabilité des capillaires. Dans le rein, la *rénine* élaborée est stockée dans les granules des cellules musculaires lisses de l'artériole afférente au niveau de l'appareil juxtaglomérulaire. Cette enzyme protéolytique, qui fait partie de la classe des aspartyl protéases, est libérée par toute diminution du débit de Na^+ dans la lumière du tubule distal détectée par les cellules de la macula densa. Elle agit sur l'angiotensinogène plasmatique, une α-globuline hépatique, pour libérer un décapeptide, l'angiotensine I, qui est dépourvu d'activité physiologique. Mais, sous l'effet de l'*enzyme de conversion* (ECA), présente dans tous les tissus, il est transformé en un octapeptide, l'angiotensine II, qui a des effets propres et est capable de stimuler (en se fixant sur des récepteurs de type 1 AT1 qui activent la voie de la

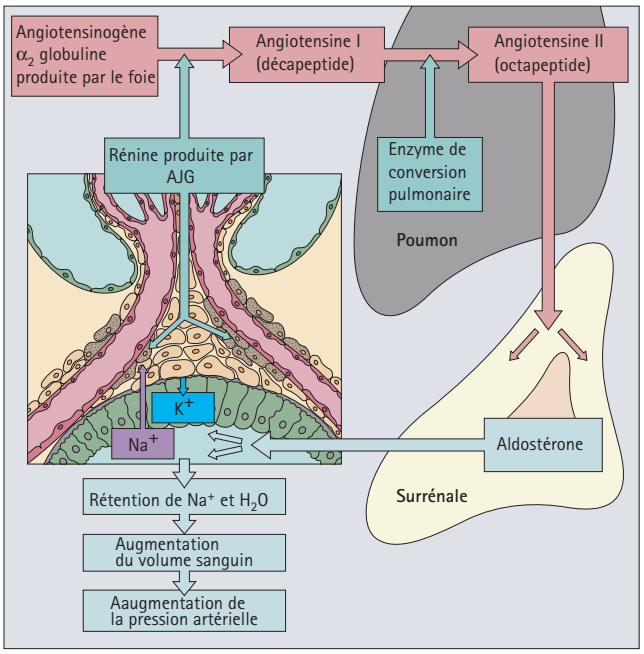


Figure 10.20

Le système rénine-angiotensine-aldostérone.
La rénine sécrétée par l'appareil juxtaglomérulaire (AJG) catalyse la production d'angiotensine I à partir de son précurseur inactif, l'angiotensinogène. L'angiotensine I est ensuite transformée dans le poumon en un octapeptide actif, l'angiotensine II, qui stimule la sécrétion d'aldostérone par le cortex surrénalien. L'aldostérone régule l'absorption du sodium et de l'eau à partir du filtrat glomérulaire dans le tube distal. Le rétrocontrôle de la sécrétion de la rénine n'est pas connu.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

PLC) la sécrétion d'aldostérone par les cellules de la zone glomérulée de la corticosurrénale. Ensuite, l'angiotensine II est clivée par l'angiotensinase, d'abord en angiotensine III, puis en peptides de plus petites tailles.

À noter que l'enzyme de conversion intervient également pour dégrader la bradykinine à propriété vasodilatatrice en produits inactifs. L'enzyme de conversion est donc doublement vasoconstrictrice : en favorisant la production d'angiotensine II, puissant vasoconstricteur, et en dégradant la bradykinine vasodilatatrice.

L'*angiotensine II* et l'*aldostérone* stimulent la réabsorption rénale du sodium, respectivement au niveau du tubule proximal et du tubule rénal collecteur, et ainsi augmentent la volémie et la pression artérielle. De plus, l'angiotensine II est vasoconstritrice par action directe sur les cellules musculaires lisses des vaisseaux, en augmentant la concentration du Ca^{2+} cytosolique, et par action indirecte en stimulant le système sympathique. Elle possède également la propriété de diminuer la perméabilité des vaisseaux sanguins. Les antagonistes compétitifs de l'angiotensine II ont permis de bien montrer le rôle capital de l'angiotensine II dans le maintien constant de la pression artérielle, surtout en orthostatisme ou en état de déplétion sodée. Enfin, l'angiotensine II stimule la libération d'ADH (hormone antidiurétique) par la neurohypophyse, ce qui augmente la réabsorption d'eau au niveau des cellules du tubule collecteur rénal et contribue de ce fait à la correction de l'hypovolémie initiale (figure 10.21).

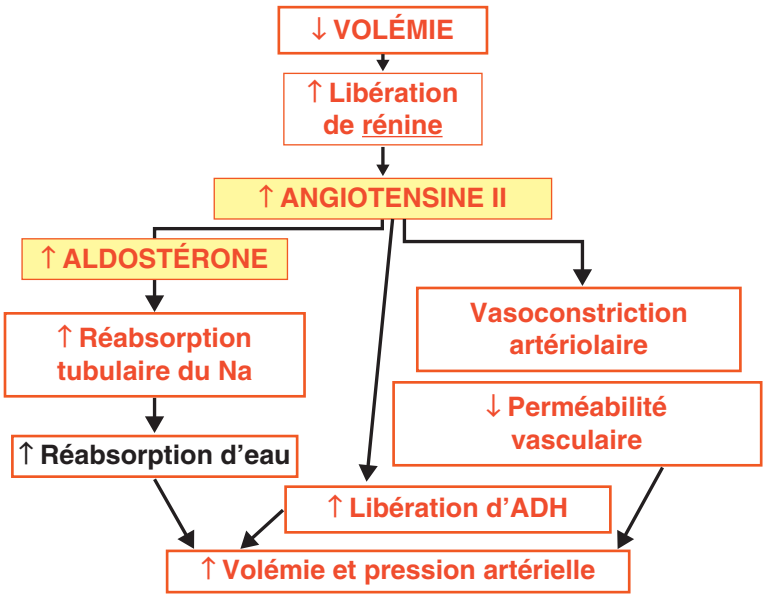


Figure 10.21

La réponse à une diminution de la volémie.

Le rôle des peptides natriurétiques

Les *peptides natriurétiques* (ANP et BNP) sont mis en jeu dans toutes les situations au cours desquelles existent un bilan hydrosodé excédentaire et/ou une HTA (figure 10.22). La sécrétion de ces peptides est déclenchée par l'étirement de la paroi des atriums pour l'ANP et des ventricules pour le BNP.

Ces deux peptides ont des effets opposés à ceux du système rénine-angiotensine-aldostérone, tant dans le rein que dans les vaisseaux. Dans le rein, ils agissent en augmentant la diurèse et surtout la natriurèse, à la suite d'une augmentation de la filtration glomérulaire et d'une diminution des réabsorptions sodée (effet anti-aldostérone) et hydrique (effet anti-ADH). Sur les vaisseaux, ils agissent directement en augmentant leur perméabilité à l'eau, ce qui diminue la volémie. Ils ont également un effet vasodilatateur. Tous ces effets impliquent l'activation de récepteurs à activité guanylate cyclase.

En conclusion, il faut retenir l'importance du contrôle de la volémie dans le contrôle de la pression artérielle, avec un rôle primordial du rein qui ajuste l'excrétion urinaire du sodium, grâce à la balance entre le système rénine-angiotensine-aldostérone et les peptides natriurétiques. Mais le contrôle de la volémie implique aussi les capillaires sanguins, dont la perméabilité dépend également de l'équilibre entre les peptides natriurétiques et l'angiotensine II. Le contrôle de la pression artérielle systémique s'opère donc en grande partie par le contrôle de la précharge. Il n'agit toutefois qu'en chronique et ne permet pas de répondre à des variations aiguës de la pression artérielle systémique.

En conclusion générale, il faut retenir qu'il existe de nombreux systèmes de régulation de la pression artérielle (figure 10.23). Certains agissent très rapidement en quelques secondes à travers la sollicitation des barorécepteurs pour la pression systémique et de l'endothélium pour la pression locale, d'autres agissent à long terme par le système rénine-angiotensine-aldostérone et les peptides natriurétiques, mettant alors le rein au cœur de la régulation. Il faut distinguer le contrôle de la pression artérielle systémique des vaisseaux, qui est indispensable pour maintenir une perfusion appropriée de tous les organes, et le contrôle du débit de perfusion d'un organe ou tissu en particulier, qui nécessite une régulation locale.

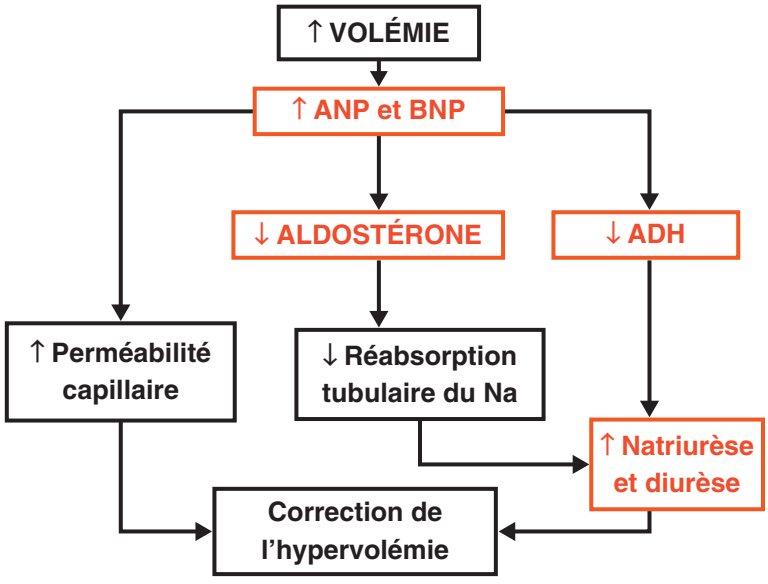


Figure 10.22

La réponse à une augmentation de la volémie.

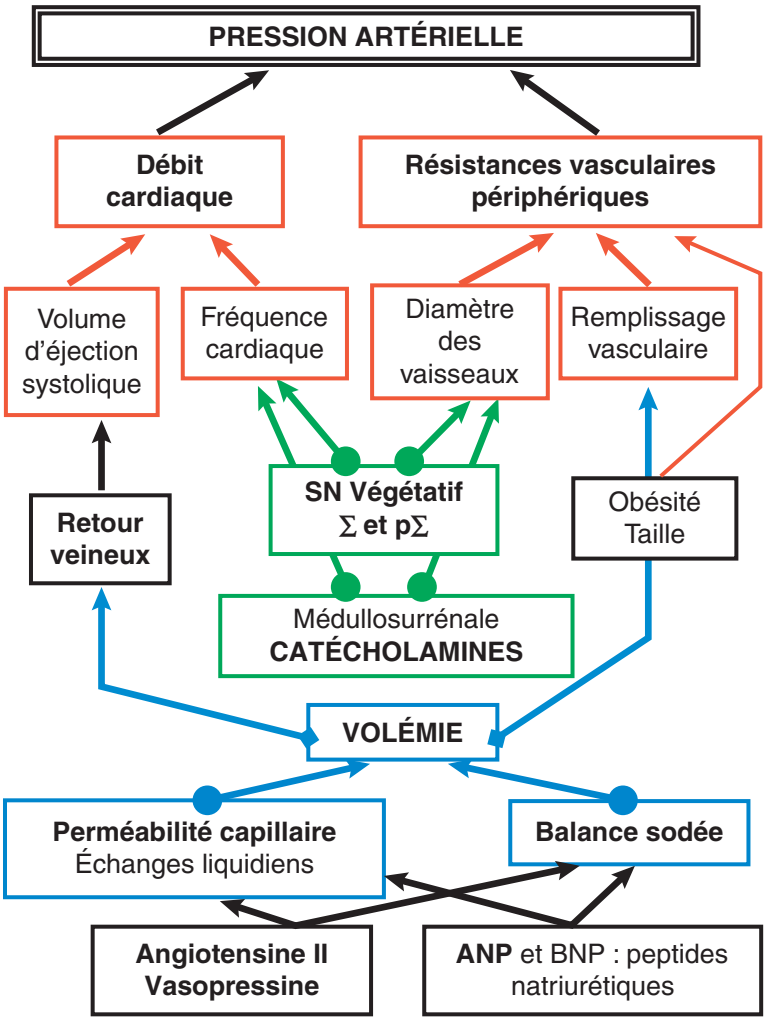


Figure 10.23

Résumé des facteurs influençant la pression artérielle.
Σ, sympathique ; pΣ, parasympathique.

À retenir

- La structure de la paroi des artères et des veines est comparable avec trois tuniques (intima, média et adventice), alors que la paroi des capillaires n'est constituée que par un endothélium.
- Les artères de gros calibre se caractérisent par une élasticité importante qui permet une économie du travail cardiaque et, au fil du cheminement, une transformation de la pression pulsée présente au départ des ventricules en une pression continue.
- Les artères de petit calibre se caractérisent par une contractilité importante, dépendante de l'activité du système sympathique (tonus vasomoteur).
- Les veines constituent un vaste réservoir de sang de 3,5 litres, dont une partie (territoires sous-cutanés et hépatosplanchniques) est mobilisable en cas de besoin (veinoconstriction).
- Les capillaires forment des zones d'échanges entre le sang et les tissus, avec un système de filtration/réabsorption, qui permet de réguler le volume des liquides interstitiels et la volémie.
- La grande circulation comprend une partie artérielle conductrice, une partie artériolaire qui offre une grande résistance à l'écoulement du sang et permet d'adapter le débit aux besoins des tissus, une partie capillaire pour les échanges entre le sang et les tissus et une partie veineuse pour le retour du sang au cœur.
- La petite circulation, ou circulation pulmonaire, est à basse pression.

- La pression du sang dans la partie artérielle est pulsatile, caractérisée par une pression maximale (systolique, PAS), minimale (diastolique, PAD) et une pression pulsée (différence entre les deux).
- L'hypertension artérielle est définie par une PAD > 90 et/ou une PAS > 140 mm Hg.
- Le pouls artériel correspond à l'onde de choc due à la propagation des effets de l'ondée systolique le long de la paroi des artères.
- La pression artérielle dépend du débit cardiaque et des résistances périphériques des artérioles (donc du diamètre de ces vaisseaux). La régulation fait appel à des mécanismes à court terme qui agissent sur les résistances périphériques et sur la fréquence cardiaque, et à des mécanismes à long terme qui agissent sur la volémie.
- Les mécanismes à court terme sont nerveux pour le contrôle de la pression artérielle systémique (baroréflexe) et font intervenir des facteurs paracrines pour le contrôle de la pression artérielle locale (libérés par les cellules des tissus ou les cellules endothéliales) à côté du réflexe myogène. Le monoxyde d'azote (NO) joue un rôle particulièrement important dans le contrôle de la pression artérielle locale par son action vasodilatatrice.
- Les mécanismes à long terme agissent sur la volémie et font intervenir le système rénine-angiotensine-aldostérone et les peptides natriurétiques cardiaques selon les besoins. Le rein est le principal acteur impliqué dans le contrôle de la volémie, ce qui explique la fréquence de l'hypertension dans l'insuffisance rénale chronique.

ENTRAÎNEMENT 10 **QCM**

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A La paroi des capillaires sanguins n'est formée que par une seule couche de cellules épithéliales.

B La compliance d'un vaisseau correspond à sa facilité à revenir à sa position initiale après avoir été distendu.

C L'élasticité des artères de gros calibre permet d'économiser le travail du cœur.

D L'élasticité des artères de gros calibre permet d'amortir la pression pulsée au fur et à mesure que l'on s'éloigne du cœur.

E La contractilité des artères de petit calibre est liée à leur richesse en cellules musculaires lisses.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A L'augmentation de la concentration du Ca^{2+} cytosolique active une myokinase qui provoque la contraction des cellules musculaires lisses en phosphorylant les chaînes de myosine.

B L'activation des kinases A et G dans les cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins aboutit à une vasorelaxation.

C L'activité de la phosphatase spécifique de la myosine est stimulée par une baisse de la concentration du Ca^{2+} cytosolique dans les cellules musculaires lisses.

D La relaxation d'une cellule musculaire lisse peut être consécutive à la stimulation de la recapture du Ca^{2+} par la Ca-ATPase du réticulum sarcoplasmique.

E Les inhibiteurs des phosphodiestérases ont une action vasoconstrictrice.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Les veines musculaires contiennent un volume de sang qui participe à la régulation hémodynamique.

B Une veinoconstriction du territoire hépatosplanchnique permet de mobiliser du sang pour lutter contre une hémorragie importante.

C Le processus de filtration/réabsorption d'eau dans les capillaires sanguins permet de réguler le volume des liquides interstitiels.

D La différence entre la réabsorption et la filtration d'eau au niveau des capillaires sanguins est de l'ordre de 3 litres par jour.

E Les résistances périphériques de la grande circulation sont localisées au niveau des artérioles.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Le sang ne circule que par intermittence dans les capillaires vrais.

(*Suite*)

ENTRAÎNEMENT 10 **Suite**

B La faible pression qui caractérise la circulation pulmonaire est en grande partie due au fait qu'il n'existe pas de sphincter précapillaire.
C La vitesse moyenne d'écoulement du sang dans le réseau artériel systémique diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne du cœur.
D La pression du sang est pulsatile dans tout le réseau artériel.
E Pour définir une hypertension artérielle, il faut que la pression artérielle systolique soit supérieure à 140 mm Hg.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A La tension pariétale est plus faible dans un vaisseau sanguin de faible diamètre que dans un vaisseau de plus grand diamètre, à pression artérielle identique.
B Les barorécepteurs n'existent que dans la grande circulation.
C L'activation du baroréflexe nécessite une augmentation d'au moins 10 mm Hg de la pression artérielle systémique.
D Le baroréflexe permet de réguler la pression artérielle aussi bien en aigu qu'en chronique.
E La pression artériolaire locale est augmentée par la libération du monoxyde d'azote en réponse au *shear stress*.

QCM 6

Parmi les cinq propositions suivantes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A L'adrénaline libérée par les cellules de la médullosurrénale au cours d'un stress peut entraîner une dilatation des vaisseaux coronaires en raison de leur richesse en récepteurs β-adrénergiques.
B L'enzyme de conversion a une action vasoconstrictrice en raison de son action sur la formation de l'angiotensine II et sur la dégradation de la bradykinine.
C L'angiotensine II stimule la libération d'ADH par la neurohypophyse.
D Les peptides natriurétiques cardiaques ont des effets anti-aldostérone et anti-ADH.
E Les peptides natriurétiques cardiaques n'ont pas d'effet vasodilatateur.

Partie III

Endocrinologie

PLAN DE LA PARTIE

Chapitre 11. Notions générales d'endocrinologie 321

Chapitre 12. Axe hypothalamo-hypophysaire 333

Chapitre 13. Glande thyroïde 359

Chapitre 14. Glandes surrénales 375

Chapitre 15. Testicules, ovaires 405

Chapitre 16. Pancréas endocrine 431

Chapitre 17. Hormones calciotropes et homéostasie phosphocalcique 443

This page intentionally left blank

Chapitre 11

Notions générales d'endocrinologie

PLAN DU CHAPITRE

Hormones 322

Définition d'une hormone 322

Nature chimique des hormones 322

Les hormones protéiques 322
Les hormones dérivées d'un acide aminé 322
Les hormones stéroïdes 322

Synthèse et sécrétion des hormones 322

Synthèse des hormones 322
Régulation de la synthèse 325
Rythmes de sécrétion 325

Formes circulantes et métabolisme des hormones 325

Formes circulantes 325
Métabolisme 325

Récepteurs hormonaux 326

Caractéristiques générales des récepteurs 326

Définition d'un récepteur 326
Spécificité de reconnaissance et affinité 326
Nombre de récepteurs exprimés sur une cellule 326

Les deux types de récepteurs hormonaux 326

Récepteurs membranaires 326
Récepteurs se liant à l'ADN 327

Mécanismes d'action des hormones 328

Hormones à récepteurs se liant à l'ADN 328

Hormones à récepteurs membranaires 328

Transmission par les protéines G trimériques 329
Transmission par le récepteur lui-même 330

Objectifs

Ce chapitre doit vous permettre d'avoir de bonnes connaissances sur la définition d'une hormone, les catégories d'hormones en fonction de leur nature chimique, les mécanismes généraux de synthèse et de sécrétion des deux grands types d'hormones, les généralités qui caractérisent les récepteurs hormonaux, la structure et le fonctionnement des deux types de récepteurs et, enfin, les mécanismes d'action des hormones peptidiques et stéroïdes.

Le maintien de l'homéostasie du milieu intérieur est réalisé d'une part par le système nerveux végétatif et d'autre part par le système endocrinien, les hormones étant des messagers élaborés par les glandes endocrines pour agir le plus souvent à distance des organes qui les ont synthétisées.

Hormones

Définition d'une hormone

Les hormones sont des molécules qui sont sécrétées dans le milieu intérieur par des cellules spécifiques, les cellules endocrines, puis transportées par les liquides internes, en particulier le sang, pour agir sur des cellules cibles situées à distance en se fixant sur des récepteurs qui sont des protéines capables de les reconnaître de façon sélective. Cette définition correspond à l'endocrinie. Mais l'action des hormones peut s'exercer de façon paracrine (sur les cellules voisines) ou encore de façon autocrine (sur les cellules sécrétrices elles-mêmes) (figure 11.1).

Nature chimique des hormones

Selon la nature chimique des hormones, il est classique de distinguer les hormones protéiques, les hormones dérivant d'un acide aminé et les hormones stéroïdes.

Les hormones protéiques

Les hormones protéiques regroupent des peptides, des protéines et des glycoprotéines. Le nombre des acides aminés qui les composent est variable, allant de 3 pour la thyrolibérine à 250 pour l'inhibine A.

Le plus souvent, elles sont monocaténaires, donc constituées par une seule chaîne d'acides aminés. Elles peuvent toutefois comporter deux sous-unités, qui sont alors réunies par des ponts disulfures (insuline) ou par des liaisons faibles (hormones glycoprotéiques hypophysaires).

Les hormones dérivées d'un acide aminé

Certaines hormones dérivent d'un acide aminé particulier, comme la mélatonine sécrétée par l'épiphyse, l'adrénaline sécrétée par la médullosurrénale et les hormones thyroïdiennes sécrétées par la glande thyroïde.

Les hormones stéroïdes

Elles dérivent toutes du cholestérol (figure 11.2). Les hormones classiques ont quatre cycles carbonés (noyau cyclopentanoperhydrophénanthrénique) et comprennent une double liaison conjuguée en position 4-5 avec une fonction cétone en 3, ou un noyau A phénolique. Elles ont 18 atomes de carbone avec les œstrogènes, 19 atomes de carbone avec les androgènes ou 21 atomes de carbones avec les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes et la progestérone. Certaines n'ont plus que trois cycles, le quatrième ayant été ouvert : c'est le cas du calcitriol et des sécostéroïdes.

Synthèse et sécrétion des hormones

En règle générale, les hormones sont synthétisées par des cellules spécialisées, les cellules endocrines. Toutefois certaines hormones peuvent être synthétisées par des cellules non spécialisées. C'est le cas de l'œstrone élaborée par les adipocytes.

Synthèse des hormones (figure 11.3)

Les hormones stéroïdes

La synthèse des hormones stéroïdes s'effectue à partir du cholestérol, qui est apporté aux cellules par les lipoprotéines de faible densité (LDL), la synthèse sur place étant très minoritaire. Dans la cellule, le cholestérol est stocké sous forme d'esters dans des vésicules lipidiques. Lorsque les cellules endocrines sont stimulées, le cholestérol est transféré dans la mitochondrie grâce à des protéines de transport et est transformé en Δ5-prégnénolone après désacylation et clivage de la chaîne latérale. À partir de là, la synthèse des différents stéroïdes dépend des cellules et fait intervenir différents systèmes enzymatiques (hydroxylases fonctionnant avec les cytochromes P450 et Δ5,4-isomérase microsomiale).

Les hormones stéroïdes sont libérées dans la circulation sanguine dès qu'elles sont synthétisées. Il n'existe pas de stockage pour ces hormones.

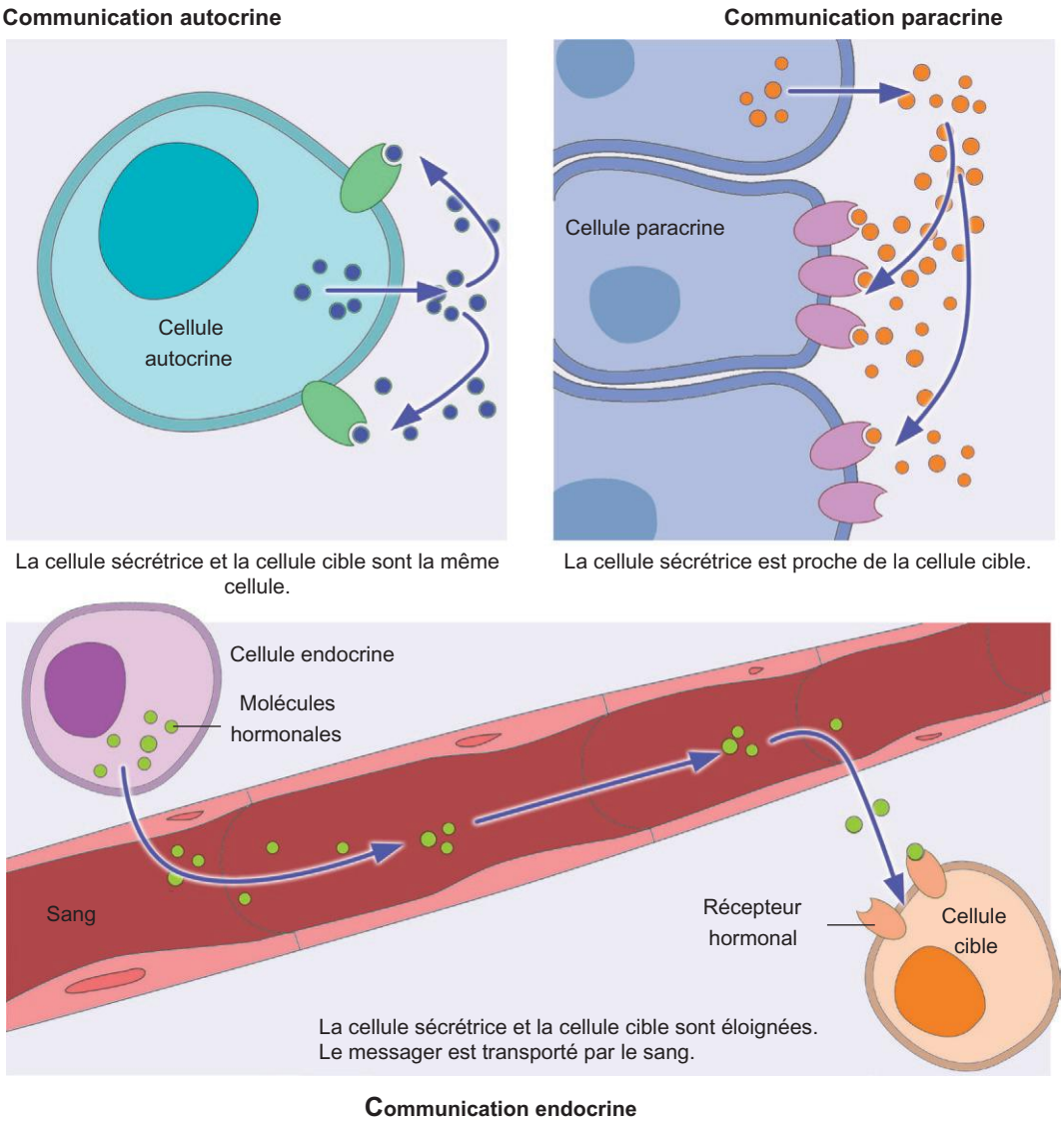


Figure 11.1

Les différents moyens de communication hormonale : endocrinie, autocrinie, paracrinie.
(In : Rousset S. et Perlemuter G. Biologie fondamentale et génétique. UE 2.1, UE 2.2. Cahiers des sciences infirmières. Paris : Elsevier-Masson ; 2010.)

La synthèse de ces hormones fait intervenir de nombreux systèmes enzymatiques et donc de nombreux gènes. De ce fait, les anomalies génétiques sont fréquentes.

Les hormones protéiques

Le schéma de synthèse est commun à toutes les protéines sécrétées. Il part d'un gène codant qui contient les informations pour la synthèse de l'hormone elle-même et pour son routage intracellulaire jusqu'à la maturation. Le gène donne des transcrits ARNm qui codent la synthèse d'une pré-pro-hormone contenant une séquence signal de 25 acides aminés, qui assure la liaison de cette pré-pro-hormone au réticulum endoplasmique. Puis, cette séquence signal est clivée, ce qui libère une pro-hormone, qui migre vers l'appareil de Golgi, où elle subit des modifications, en particulier des glycosylations. Enfin, des processus de protéolyse la transforment en hormone. Celle-ci est soit sécrétée directement dans le sang, soit empaquetée dans des granules de sécrétion. Dans ce dernier cas, l'hormone est libérée par exocytose, après fusion de la membrane des granules avec la membrane plasmatique, généralement sous l'action d'une augmentation du Ca^{2+} cytosolique.

La synthèse des hormones protéiques a la particularité qu'un gène n'est pas à l'origine d'une seule protéine. En effet, les sites d'initiation peuvent être différents au sein d'un même gène et conduire à des molécules différentes

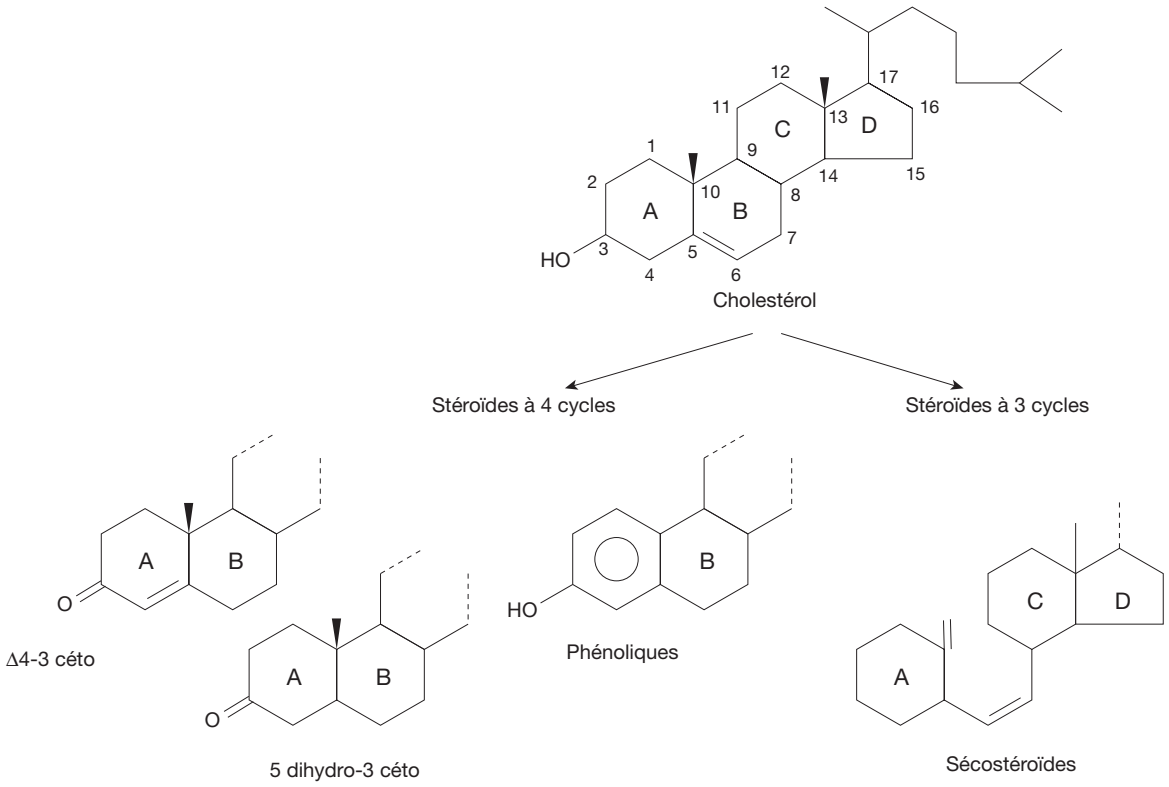


Figure 11.2

Les hormones stéroïdes.

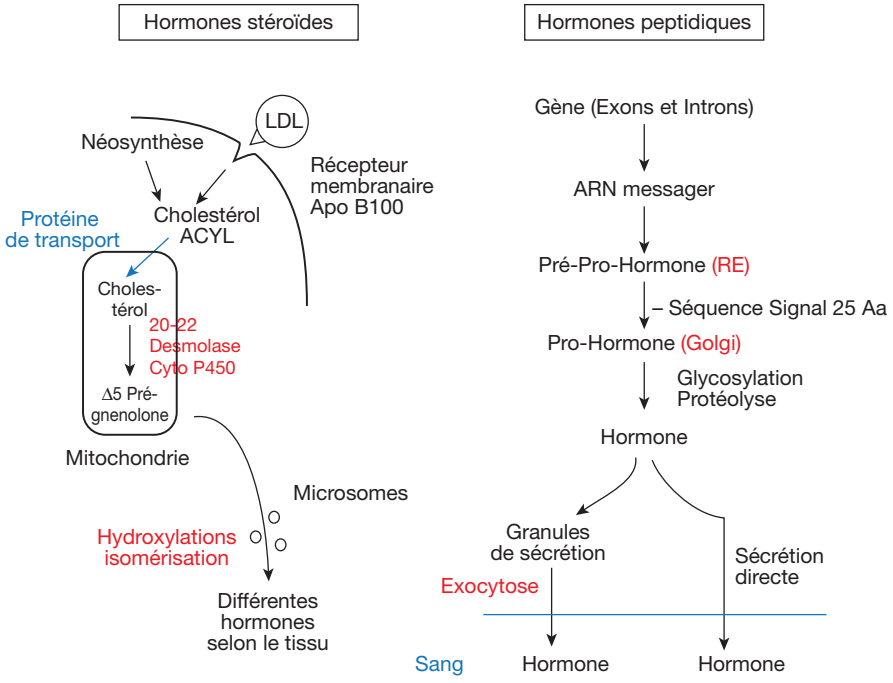


Figure 11.3

Représentation schématique de la synthèse des deux types d'hormones.

(calcitonine et CGRP). De plus, une même hormone existe parfois sous plusieurs isoformes, en raison des différences de taille des oligosides qu'elle contient (gonadotrophines).

La synthèse des hormones protéiques fait intervenir beaucoup moins de gènes que la synthèse des hormones stéroïdes. Il existe donc moins d'anomalies génétiques dans ce cas.

Régulation de la synthèse

Les cellules qui élaborent une hormone peuvent être la cible d'hormones produites par des cellules situées à distance ou des cellules voisines ou encore les cellules elles-mêmes. Ainsi, s'établissent des boucles de contrôle plus ou moins court et plus ou moins fin. Le système de rétrocontrôle le plus classique est négatif, mais il existe certains rétrocontrôles positifs, dans des cas bien précis — le rétrocontrôle positif ne peut pas être viable à long terme, puisqu'il entraînerait un emballement du système.

Rythmes de sécrétion

Les concentrations plasmatiques des hormones qui ne sont pas stockées dans les cellules endocrines peuvent varier de façon importante en fonction des variations de leur production. On distingue :

- des variations circannuelles : ainsi, les concentrations de calcifédiol (25-hydroxy-vitamine D) varient en fonction de l'ensoleillement et diffèrent donc en été et en hiver ;
- des variations sur plusieurs semaines, au cours du cycle menstruel ;
- des variations sur un jour, ce qui correspond à un rythme circadien : ainsi, les concentrations d'ACTH et de cortisol sont minimales en début de nuit et maximales au lever ;
- des oscillations ultradiennes correspondant à des variations sur quelques heures ou quelques minutes : ainsi, varient les concentrations de GH et de gonadotrophines.

Formes circulantes et métabolisme des hormones

Les hormones sécrétées sont distribuées dans la totalité de l'organisme par la circulation générale ou, parfois, dans des territoires restreints irrigués par des systèmes portes (axe hypothalamo-antéhypophysaire). Les hormones peuvent également diffuser autour des cellules et avoir des actions paracrines ou autocrines.

Après leur sécrétion, les hormones sont modifiées et peuvent même parfois être plus ou moins dégradées avant d'arriver dans les cellules cibles. En général, elles sont dégradées dans les cellules cibles elles-mêmes ou après avoir quitté les cellules cibles. Les métabolites produits sont toujours éliminés dans les urines ou dans la bile.

Formes circulantes

Dans le sang, les hormones circulent libres ou associées de façon non covalente à des protéines de transport (albumine ou protéines spécifiques), la liaison s'effectuant alors selon la loi d'action de masse. L'albumine transporte de grandes quantités de nombreuses hormones stéroïdes malgré une affinité basse, car sa concentration plasmatique est élevée. Les protéines de transport spécifiques ne transportent que certaines hormones avec une affinité très élevée. Par exemple, la SBP (*Sex Binding Protein*) lie la testostérone et l'œstradiol avec une constante d'affinité K_d de 10^{-9} M, alors que la liaison avec l'albumine est de 10^{-5} M.

Dans la mesure où seule la fraction libre est capable de diffuser à travers la paroi des capillaires sanguins et est donc physiologiquement active, on peut dire que la liaison aux protéines assure trois fonctions, une fonction de protection de l'hormone contre la dégradation, une fonction tampon comme réservoir d'hormone et une fonction de facilitation du transport transmembranaire de l'hormone vers ou dans certaines cellules cibles.

Certaines hormones peptidiques présentent un polymorphisme (chaîne polypeptidique plus ou moins longue) qui ne doit pas être confondu avec les isoformes (liées à la longueur de la chaîne glycanique).

Métabolisme

Le métabolisme d'une hormone conduit généralement à des formes dégradées inactives. Parfois il conduit à des formes ayant une activité atténuée (cas de l'œstrone), voire une activité augmentée (cas de la dihydrotestostérone).

Le métabolisme principal des hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes fait intervenir une conjugaison dans le foie des catabolites de ces hormones avec l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique, ce qui favorise l'élimination rénale ou hépatobiliaire ultérieure des dérivés. Parfois la conjugaison se fait avant tout métabolisme, permettant une élimination biliaire et un cycle entéro-hépatique. Parfois l'élimination urinaire porte sur des hormones qui ont échappé à la dégradation, donc sans aucune transformation.

Le métabolisme hormonal peut être exploré par la mesure du débit de clairance métabolique, ou MCR (*Metabolic Clearance Rate*), qui correspond au volume de plasma totalement épuré de l'hormone par unité de temps. À partir de cette valeur, on peut définir la demi-vie d'une hormone, qui correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique de l'hormone diminue de moitié.

Récepteurs hormonaux

Caractéristiques générales des récepteurs

Définition d'un récepteur

Un récepteur est une protéine qui a trois fonctions (figure 11.4) :

- la reconnaissance préférentielle d'une molécule ou d'une famille de molécules (les ligands) ;
- la transmission de l'information reçue ;
- le contrôle de l'efficacité d'un système effecteur à la base des effets biologiques.

Le récepteur possède donc des domaines spécifiques, parmi lesquels un domaine pour le ligand et au moins un domaine pour la reconnaissance du ou des éléments du système effecteur. Il se crée donc des liaisons hormone-récepteur et récepteur-effecteur qui sont des liaisons chimiques faibles, permettant une dissociation lorsque les concentrations diminuent. En règle générale la constante de dissociation, ou K_D, d'une hormone pour son récepteur est de l'ordre de grandeur de la concentration de sa forme circulante libre, c'est-à-dire compris entre 10^{-12} et 10^{-6} M selon les hormones. Il existe parfois des systèmes de coopérativité positive ou négative, qui augmente ou diminue l'affinité.

Tout déficit génétique d'un récepteur entraîne des pathologies similaires à l'absence de sécrétion de l'hormone au niveau de l'organe cible.

Spécificité de reconnaissance et affinité

Le récepteur reconnaît une hormone de façon préférentielle, mais non exclusive. Ainsi, le récepteur a une affinité élevée pour une hormone et moindre pour les hormones voisines. Il a aussi une affinité élevée pour les agonistes de synthèse et pour les anti-hormones, ce qui conduit à la notion d'activation et de blocage des récepteurs par différentes substances.

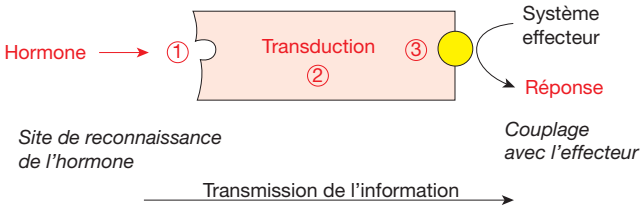


Figure 11.4

Représentation schématique d'un récepteur avec ses trois fonctions.

Nombre de récepteurs exprimés sur une cellule

Le nombre de récepteurs ou de sites de liaison exprimés sur une cellule est limité, de l'ordre de 10^3 à 10^5 récepteurs par cellule cible. Ce nombre peut ne pas être homogène dans toutes les cellules qui constituent l'organe cible (l'utérus et les récepteurs de l'œstradiol exprimés dans les cellules de l'endomètre). Ce nombre de récepteurs peut être régulé par des signaux positifs ou négatifs, voire l'hormone elle-même. Ainsi, l'œstradiol et la testostérone diminuent le nombre de leurs récepteurs. La FSH augmente le nombre des récepteurs de la LH exprimés dans les cellules de la granulosa.

Les deux types de récepteurs hormonaux

Les récepteurs sont membranaires ou intracellulaires selon la nature hydrophile ou lipophile de l'hormone.

Récepteurs membranaires

Organisation fonctionnelle

Ce sont des glycoprotéines transmembranaires monomériques ou oligomériques, qui traversent la membrane une ou plusieurs fois et possèdent trois domaines :

- un domaine extracellulaire qui permet de lier l'hormone ;
- un domaine membranaire d'ancrage, qui assure la transmission des changements de structure induits par la liaison de l'hormone au récepteur. Il s'agit du processus de transduction du message de l'extérieur jusqu'à l'intérieur de la cellule ;
- un domaine intracellulaire, qui a pour fonction le couplage à un ou plusieurs effecteurs. Parfois une partie de ce domaine est l'effecteur lui-même.

Localisation de ces récepteurs

En l'absence d'hormone, les récepteurs sont localisés de façon homogène dans la membrane plasmique. Après avoir fixé une hormone, ils diffusent latéralement et se regroupent dans des régions qui délimitent des invaginations ou puits tapissés de clathrine. Ils se retrouvent à la face interne de la membrane limitant des vésicules d'endocytose, qui migrent et peuvent retourner à la membrane pour fusionner de nouveau avec elle ou être internalisés, puis dégradés.

Les différents récepteurs membranaires

On peut distinguer les récepteurs qui n'ont qu'un seul segment d'ancrage par chaîne peptidique et ceux qui ont plusieurs segments d'ancrage.

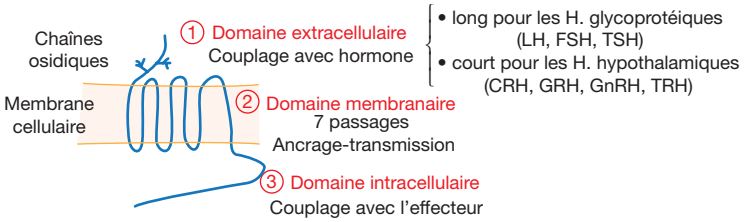


Figure 11.5

Représentation schématique d'un récepteur membranaire à sept domaines transmembranaires.

Les récepteurs n'ayant qu'un seul segment d'ancrage peuvent être monomériques (cas de l'hormone de croissance) ou polymériques (cas de l'insuline). Ils possèdent une activité tyrosine kinase propre ou ils sont couplés à des protéines plasmatiques qui ont une activité tyrosine kinase.

Les récepteurs à plusieurs segments d'ancrage sont monomériques et ont sept domaines transmembranaires (figure 11.5). Ils sont couplés aux protéines G trimériques (G pour guanine nucléotides). On distingue deux groupes de récepteurs selon la longueur du domaine extracellulaire, des récepteurs longs pour les hormones glycoprotéiques LH (hormone lutéinisante), FSH (hormone stimulant le follicule) et TSH (hormone stimulant la thyroïde), et des récepteurs courts pour les hormones peptidiques hypothalamiques CRH (hormone libérant la corticotrophine), GHRH (hormone libérant l'hormone de croissance), GnRH (hormone libérant les gonadotrophines) et TRH (hormone libérant la TSH).

Enfin, il existe des protéines membranaires qui lient les stéroïdes. Elles sont différentes du récepteur classique des stéroïdes et joueraient un rôle dans les effets non génomiques des hormones stéroïdes.

Récepteurs se liant à l'ADN

Les différents récepteurs

Ces récepteurs se liant à l'ADN se caractérisent par une très grande diversité et l'existence de nombreuses isoformes.

On peut distinguer des récepteurs longs et des récepteurs courts. Les récepteurs longs à GS (glycine-sérine) sont constitués par environ 900 acides aminés et lient les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes, les progestatifs et les androgènes. Les récepteurs courts à EG (glutamine-glycine) sont constitués par environ 500 acides aminés et lient les œstrogènes, le calcitriol, les hormones thyroïdiennes et les acides rétinoïques, en particulier l'acide 9-*trans*-rétinoïque.

Pour certains récepteurs, il existe plusieurs isoformes, qui sont codées par différents gènes et ont des distributions tissulaires différentes, ce qui laisse supposer que chaque isoforme pourrait exercer des fonctions spécifiques.

Localisation

La plupart de ces récepteurs sont localisés dans le noyau avant l'arrivée de l'hormone dans la cellule, d'autres dans le cytosol, à proximité du noyau, dans la région péri-nucléaire.

Structure et fonction

Ce type de récepteur est formé par une protéine monocaténaire non glycosylée permettant de lier l'hormone à l'ADN (figure 11.6).

On distingue différents domaines qui présentent des spécificités propres :

- un domaine C qui correspond à la zone de liaison du récepteur à l'ADN. Ce domaine est très riche en cystéines et présente deux boucles ou doigts contenant chacun en son centre un atome de zinc et quatre cystéines. Les récepteurs courts et longs diffèrent entre eux au niveau des acides aminés qui composent la première boucle ;
- un domaine E qui contient le site de liaison de l'hormone et des régions avoisinantes qui se chevauchent, l'une servant à la dimérisation (le plus souvent réalisée avec un récepteur homologue, mais parfois avec un récepteur

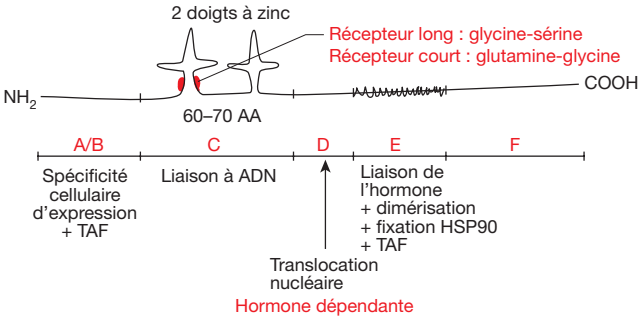


Figure 11.6

Représentation schématique d'un récepteur se liant à l'ADN.

hétérologue comme pour l'acide rétinoïque et les hormones thyroïdiennes), les autres à la fixation de la protéine HSP90 comme dans le cas des hormones stéroïdes, au contrôle la transcription et à la localisation nucléaire des récepteurs ;

- un domaine D qui contient le site impliqué dans la localisation nucléaire du récepteur ;
- un domaine A/B qui participe à la détermination de la spécificité cellulaire d'expression du génome.

Ces récepteurs existent sous différentes isoformes plus ou moins phosphorylées, ce qui détermine leur capacité de liaison avec l'hormone d'une part et avec l'ADN d'autre part.

Mécanismes d'action des hormones

Le mécanisme d'action correspond à la façon dont le complexe hormone-récepteur déclenche les effets précoces (figure 11.7). Ces effets sont localisés au niveau du génome pour les hormones à récepteurs se liant à l'ADN et ils permettent de contrôler le nombre d'unités de protéine produite. Ils sont localisés au niveau de la membrane pour les hormones à récepteur membranaire et permettent de contrôler dans ce cas l'activité de protéines enzymatiques en place.

Hormones à récepteurs se liant à l'ADN

Ces hormones ont pour effet majeur de contrôler la transcription des gènes de type II en précurseurs d'ARNm. De façon schématique, on peut dire que la fixation de l'hormone sur le récepteur entraîne une interaction avec l'ADN et une activation ou répression de l'expression d'un gène.

La fixation de l'hormone sur le récepteur entraîne une transformation, un changement de propriétés de l'ensemble (figure 11.8). Ainsi, la fixation d'œstradiol sur son récepteur entraîne la dissociation de la protéine HSP90 du récepteur, puis la dimérisation du récepteur et enfin une augmentation d'affinité du dimère pour l'ADN. Le dimère se fixe sur des segments d'ADN situés en amont de la région du promoteur qui contrôle l'initiation de la transcription, segments qui sont appelés HRE, pour *Hormone Responsive Elements*.

L'activation de la transcription peut s'expliquer par deux mécanismes différents selon que HRE est libre ou occupé par le récepteur avant l'arrivée de l'hormone. Lorsque HRE est libre avant l'arrivée de l'hormone, alors le complexe récepteur-hormone activé se lie sous forme dimérique à HRE et stimule le complexe de transcription. Lorsque HRE est occupé avant l'arrivée de l'hormone (c'est le cas des hormones thyroïdiennes), alors le récepteur exerce un effet inhibiteur sur la transcription. Lorsque l'hormone se fixe sur le récepteur, il y a levée de l'inhibition.

Certaines hormones à récepteurs se liant à l'ADN inhibent la transcription. Ainsi, les glucocorticoïdes inhibent la transcription du gène de la pro-opiomélanocortine, en raison de l'impossibilité d'action des facteurs de transcription indispensables après la fixation du complexe hormone-récepteur sur le HRE du gène.

Hormones à récepteurs membranaires

L'hormone se fixe sur son récepteur, ce qui entraîne un changement de conformation qui se répercute sur un effecteur primaire. Celui-ci contrôle, par des messagers, l'activité d'effecteurs secondaires. On a donc classiquement deux niveaux d'amplification (figure 11.9).

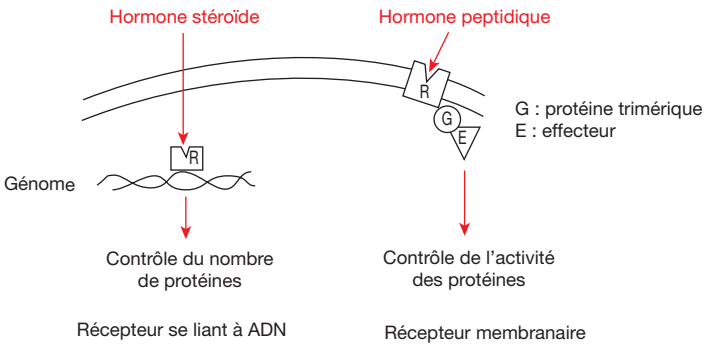


Figure 11.7

Les deux grands mécanismes d'action des hormones.

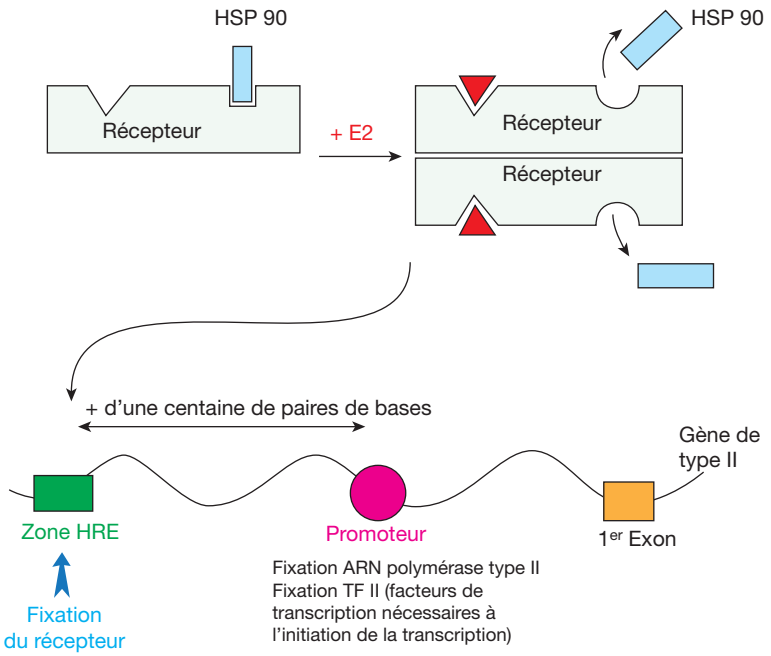


Figure 11.8

Mécanismes d'action des hormones à récepteur se liant à l'ADN.
E2, œstradiol (par exemple) ; HRE, *Hormone Responsive Element*.

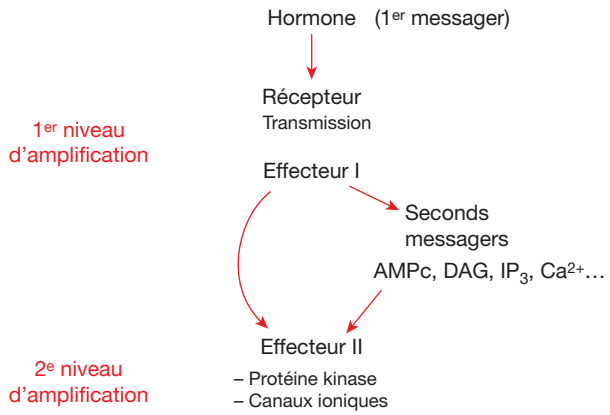


Figure 11.9

Mécanismes d'action des hormones à récepteurs membranaires.

Il ne faut pas oublier qu'une hormone peut délivrer un message par plusieurs voies et que plusieurs hormones peuvent avoir le même effecteur primaire ou secondaire.

Transmission par les protéines G trimériques

On appelle protéines G des protéines qui lient les nucléotides guanyliques (figure 11.10). Elles présentent une très grande diversité, mais les protéines G trimériques comportent toutes trois sous-unités α, β, γ, la sous-unité α permettant de lier le GDP. La fixation de l'hormone sur le récepteur induit des modifications structurales et fonctionnelles des protéines G, en particulier un échange entre GDP et GTP qui entraîne une dissociation des trois sous-unités, la sous-unité α-GTP modulant l'activité d'une enzyme effectrice. Ensuite l'hydrolyse du GTP permet de reformer la sous-unité α-GDP qui peut alors s'associer de nouveau avec les deux autres sous-unités libres pour reformer la protéine G trimérique initiale.

Les enzymes effectrices des protéines G trimériques sont principalement les adénylcyclases et les phospholipases C.

Pour les protéines G couplées à l'adénylcyclase, on distingue classiquement celles qui stimulent l'enzyme (G_s), celles qui l'inhibent (G_i) et celles qui sont sans effet (G_o). Les adénylcyclases sont des glycoprotéines membranaires qui catalysent la formation d'AMPc à partir de l'ATP. L'AMPc se fixe sur les deux sous-unités régulatrices des protéines kinases A, ce qui induit la dissociation des deux sous-unités catalytiques et leur activation. Elles catalysent alors le transfert d'un phosphate de l'ATP sur des résidus séryls ou thréonyls de très nombreuses protéines substrats, dont l'activité est alors modifiée.

Les phospholipases C sont des phosphodiestérases membranaires ou cytosoliques qui clivent le phosphatidylinositol diphosphate en diacylglycérol (DAG) et inositol triphosphate (IP_3). L'IP_3 agit en mobilisant le Ca^{2+} à partir des réserves du réticulum endoplasmique après ouverture de

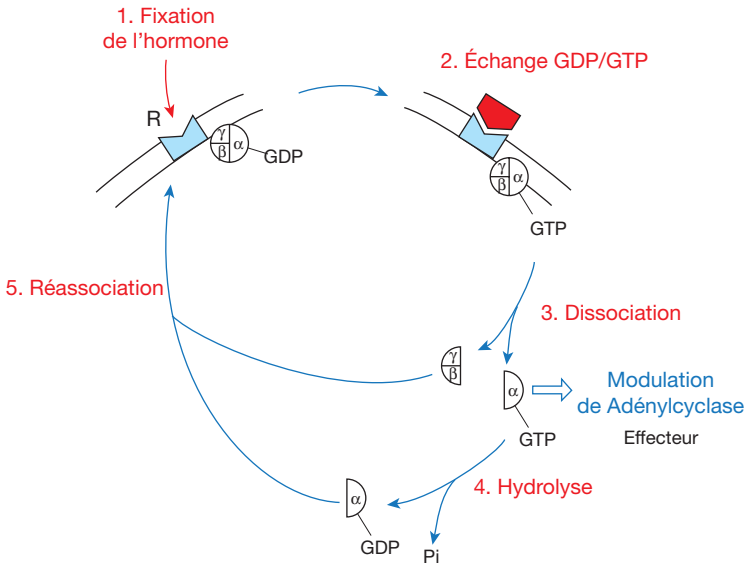


Figure 11.10

La voie des protéines G trimériques.

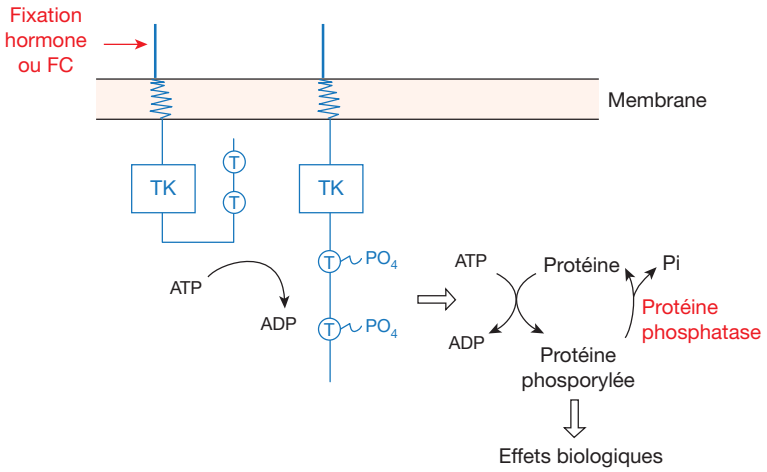


Figure 11.11

Voie de transmission par le récepteur lui-même.
FC, facteur de croissance; TK, domaine à activité tyrosine kinase.

canaux calciques. Le Ca^{2+} agit directement sur l'activité de différents systèmes effecteurs ou sur différentes protéines qui fixent le calcium. Le DAG agit sur l'activité des protéines kinases C (PKC).

Transmission par le récepteur lui-même

Dans ce cas, la fixation de l'hormone sur le récepteur induit une activité enzymatique du récepteur. Ce mécanisme concerne surtout la tyrosine kinase et la guanylcyclase.

Les récepteurs hormonaux à activité tyrosine kinase sont les plus nombreux. Généralement la fixation de l'hormone induit une oligomérisation (dimérisation) du récepteur et l'autophosphorylation de certains résidus tyrosyls qu'il contient ou la transphosphorylation d'un autre récepteur de l'oligomère (figure 11.11). Il s'ensuit une augmentation de l'affinité pour différentes protéines cytoplasmiques : certaines possèdent des régions dénommées SH2 affines pour les tyrosines phosphorylées (comme la phosphatidyl-inositol 3-kinase, PI3K); d'autres protéines sont dépourvues de régions SH2 (comme des sérine kinases, les MAP kinases, etc.). Ces différentes protéines substrats sont phosphorylées.

Le récepteur de la GH a également besoin de se dimériser mais n'a pas d'activité tyrosine kinase propre : il fixe

une protéine JAK2 qui possède une activité tyrosine kinase et, ainsi, la fixation de GH entraîne la phosphorylation de différentes protéines par l'intermédiaire de JAK2.

Le récepteur de l'insuline a besoin de fixer deux molécules d'insuline pour être activé. Il possède intrinsèquement une activité tyrosine kinase et donc ainsi activé, il peut phosphoryler lui-même différentes protéines.

Les récepteurs hormonaux couplés à l'activité guanylcyclase ont un fonctionnement qui n'est pas encore très bien connu. La fixation d'ANP (peptide atrial natriurétique) sur son récepteur lèverait l'inhibition exercée par la portion juxtamembranaire intracellulaire du récepteur sur l'activité guanylcyclase.

À retenir

- Une hormone est un messager élaboré par des cellules endocrines.
- Il existe deux types différents d'hormones selon leur nature chimique, peptidique ou stéroïde.
- La synthèse des hormones stéroïdes se fait à partir du cholestérol et implique différents systèmes enzymatiques. Elles ne sont pas stockées dans les cellules endocrines productrices.
- La synthèse des hormones protéiques passe par une préprohormone, puis une prohormone et se déroule dans différents compartiments cellulaires. Ces hormones peuvent être stockées dans des granules sécrétoires ou ne le sont pas et ont alors des rythmes de sécrétion.
- Les hormones circulantes sont pour partie libre, physiologiquement actives, et pour partie liée à différentes protéines de transport avec des constantes d'affinité plus ou moins grande.
- Les récepteurs sont de deux types, membranaires pour les hormones peptidiques, et cytosoliques, se liant à l'ADN pour les hormones stéroïdes et les hormones thyroïdiennes.
- Les récepteurs membranaires peuvent avoir un seul segment d'ancrage et aboutir à une activation d'une activité tyrosine kinase, ou avoir plusieurs segments d'ancrage et être couplés à des protéines G membranaires.
- Les récepteurs se liant à l'ADN sont de deux types, longs à GS ou courts à EG. Ils doivent se dimériser pour se fixer sur des éléments de réponse aux hormones situés sur les gènes.
- Les mécanismes d'action sont différents. Les récepteurs se liant à l'ADN modifient le nombre d'unités protéiques à travers une modulation de la transcription des gènes cibles (activation ou répression). Les récepteurs membranaires modifient l'activité d'enzymes en place avec deux niveaux d'amplification, soit par l'intermédiaire des G protéines trimériques (adénylcyclase et phospholipase C), soit par l'intermédiaire du récepteur lui-même (tyrosine kinase et guanylcyclase).

ENTRAÎNEMENT 11 **QCM**

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes concernant une hormone, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Une hormone est un messager qui ne peut être élaboré que par des cellules spécialisées appelées cellules endocrines.
B Une hormone peut agir sur les cellules qui la synthétisent.
C Les hormones stéroïdes ne peuvent pas être stockées dans les cellules endocrines qui les élaborent.
D Les hormones protéiques sont toujours stockées sous forme de granules sécrétoires dans les cellules qui les élaborent.
E Seule la synthèse des hormones protéiques se déroule dans différents compartiments intracellulaires.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes concernant une hormone, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Le métabolisme des hormones aboutit systématiquement à des formes moins actives.
B Seules les hormones stéroïdes circulent dans le sang en étant liées à des protéines de transport.
C La conjugaison des hormones ou de leurs métabolites peut faciliter dans certains cas leur élimination rénale.
D Les rythmes de sécrétion d'une hormone ne concernent que les hormones protéiques.
E La Δ5-prégnénolone est le métabolite commun à partir duquel sont élaborées toutes les hormones stéroïdes.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les récepteurs d'une hormone, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Un récepteur pour une hormone est spécifique de cette hormone et ne reconnaît que cette hormone.

(*Suite*)

ENTRAÎNEMENT 11 **Suite**

B Un récepteur pour une hormone possède toujours un site de contrôle de l'efficacité de ou des effecteurs.
C Les récepteurs des hormones hydrophiles sont membranaires ou cytosoliques.
D Un récepteur pour une hormone a pour rôle d'assurer la transduction des hormones qui se fixent sur ce récepteur.
E Le nombre de récepteurs exprimés sur une cellule endocrine peut être modifié par les hormones élaborées par cette cellule.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les récepteurs membranaires, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Les récepteurs membranaires à plusieurs segments d'ancrage sont différents selon la nature glycoprotéique ou peptidique de l'hormone.
B Les récepteurs membranaires à un seul segment d'ancrage se caractérisent tous par une activité tyrosine kinase propre.
C Les récepteurs membranaires à un seul segment d'ancrage peuvent être monomériques ou polymériques.
D Les récepteurs membranaires des hormones contrôlent l'activité de différentes protéines enzymatiques.
E Les récepteurs membranaires des hormones liposolubles peuvent agir en modulant l'activité d'une guanylylcyclase.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les récepteurs se liant à l'ADN, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A Ces récepteurs ont besoin d'être dimérisés avant d'agir.
B Ils se fixent à l'ADN au niveau d'éléments de réponse aux hormones.
C Les récepteurs se liant à l'ADN contrôlent l'activité d'unités protéiques enzymatiques.
D Certains des récepteurs liant l'ADN peuvent présenter différentes isoformes.
E Tous les récepteurs se liant à l'ADN sont capables de fixer indistinctement toutes les hormones liposolubles.

Chapitre 12

Axe hypothalamo-hypophysaire

PLAN DU CHAPITRE

Hypothalamus et hypophyse 335
Anatomie, histologie 335
L'hypothalamus 335
L'hypophyse 335
Structure anatomique 335
Histologie 336
La vascularisation 337
L'innervation 338
Physiologie 338
Effets d'une hypophysectomie 338
Les hormones de l'hypothalamus 339
Hormones sécrétées 339
Régulation des sécrétions 340
Les hormones de l'adénohypophyse 341
Les hormones posthypophysaires 341
Pathologie 342
Hormones posthypophysaires 343
Structure 343
Biosynthèse et sécrétion 343
Hormone antidiurétique 343
Actions physiologiques 343
Régulation de la sécrétion 344
Explorations fonctionnelles 345
Pathologie 345
Ocytocine 345
Actions physiologiques 345
Mécanisme d'action de l'ocytocine 346
Régulation de la libération de l'ocytocine 346
Hormone de croissance 347
Structure, synthèse et sécrétion de la GH 347
Structure de la GH 347
Synthèse et sécrétion de la GH 347
Transport plasmatique de la GH 347
Structure, synthèse et sécrétion de l'IGF-1 348

Structure de l'IGF-1 348
Synthèse et sécrétion de l'IGF-1 348
Transport plasmatique de l'IGF-1 349
Régulation de la synthèse et de la sécrétion de GH et d'IGF-1 349
Effets biologiques 349
Effets indirects de la GH exercés par l'intermédiaire de l'IGF-1 349
Effets métaboliques directs de la GH 350
Métabolisme glucidique 350
Métabolisme lipidique 350
Métabolisme protéique 350
Métabolisme minéral 350
Mécanismes d'action de la GH et de l'IGF-1 350
Action de la GH 351
Action des IGF 351
Explorations fonctionnelles 351
Les tests de stimulation 351
Les tests de freinage 351
Les dosages d'IGF 351
Pathologie 352
Prolactine 353
Structure 353
Synthèse et sécrétion 353
Régulation de la synthèse et de la sécrétion 353
Freinage permanent de la sécrétion de prolactine par la dopamine 353
Autres facteurs modulant la sécrétion de prolactine 354
Actions physiologiques 354
Action sur la glande mammaire 354
Action de la prolactine sur les fonctions gonadiques 355
Autre action 355
Mécanismes d'action 355
Exploration fonctionnelle 355
Pathologie 355

Objectifs

- L'objectif ce chapitre est d'étudier le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire.
- La première section du chapitre aborde l'anatomie de l'hypothalamus, puis la structure et la vascularisation de l'hypophyse avec ses deux parties, l'adénohypophyse et la posthypophyse, enfin l'étude de la sécrétion des hormones élaborées par l'hypothalamus ; et celle des hormones élaborées par l'adénohypophyse.
- La deuxième section du chapitre est consacrée à l'étude des deux hormones hypothalamiques libérées au niveau de la posthypophyse, l'ocytocine et l'arginine-vasopressine (ou hormone antidiurétique, ADH). Vous pourrez approfondir vos connaissances sur leurs structures, leurs synthèses et sécrétions, leurs actions physiologiques, la régulation de leurs sécrétions et les principales pathologies qui les concernent.

Les troisième et quatrième sections du chapitre sont consacrées à l'étude des deux hormones élaborées par l'adénohypophyse qui n'agissent pas sur un organe cible spécifique.

- Dans la troisième section consacrée à l'hormone de croissance (GH), vous étudierez dans un premier temps la structure, la synthèse, la sécrétion et le transport plasmatique de la GH et de l'IGF-1 (insulin-like growth factor), qui est impliqué dans les actions indirectes de la GH ; ensuite, la régulation de la synthèse et de la sécrétion, puis les effets biologiques et les mécanismes d'action tant de la GH que de l'IGF-1. Enfin, une dernière partie est consacrée aux pathologies liées à une insuffisance de croissance ou au contraire à un excès de sécrétion de GH.
- Dans la quatrième section consacrée à la prolactine (PRL), vous étudierez dans un premier temps la structure, la synthèse et la sécrétion de l'hormone ainsi que les régulations. Ensuite seront étudiées les actions physiologiques de l'hormone. Enfin seront envisagées les situations pathologiques au cours desquelles on observe une hyperprolactinémie.

Hypothalamus et hypophyse

L'hypothalamus est une formation du système nerveux central appartenant au diencéphale. Il est relié par la tige pituitaire à l'hypophyse, l'ensemble constituant l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Anatomie, histologie

L'hypothalamus

C'est une formation nerveuse de petite taille, pesant environ 4 g et mesurant environ 1 cm de côté, située dans le plancher et les parois latérales du troisième ventricule. Elle est limitée en avant par la commissure blanche et le chiasma optique, en arrière par les tubercules mamillaires, latéralement par la capsule interne, en haut par le sillon de Monroe et en bas par le récessus infundibulaire du troisième ventricule.

L'hypothalamus est constitué de neurones dont les corps cellulaires se rassemblent pour former des noyaux, parmi lesquels on trouve les noyaux arqué, supraoptique, préoptique, périventriculaire, paraventriculaire, ventro-médian et dorso-médian. Certains de ces neurones sont capables de sécrétion endocrine, sans qu'il existe de sécrétion spécifique à un noyau. Certains neurones hypothalamiques ont des axones qui se terminent dans la posthypophyse, d'autres dans l'éminence médiane.

L'hypophyse

Structure anatomique

L'hypophyse (ou glande pituitaire) est logée dans la selle turcique de l'os sphénoïde et est située sous l'hypothalamus auquel elle est reliée par la tige pituitaire, ou infundibulum.

La glande est de très petite taille, ne pesant 0,5 à 0,7 g. Elle est constituée de deux parties distinctes (figure 12.1) :

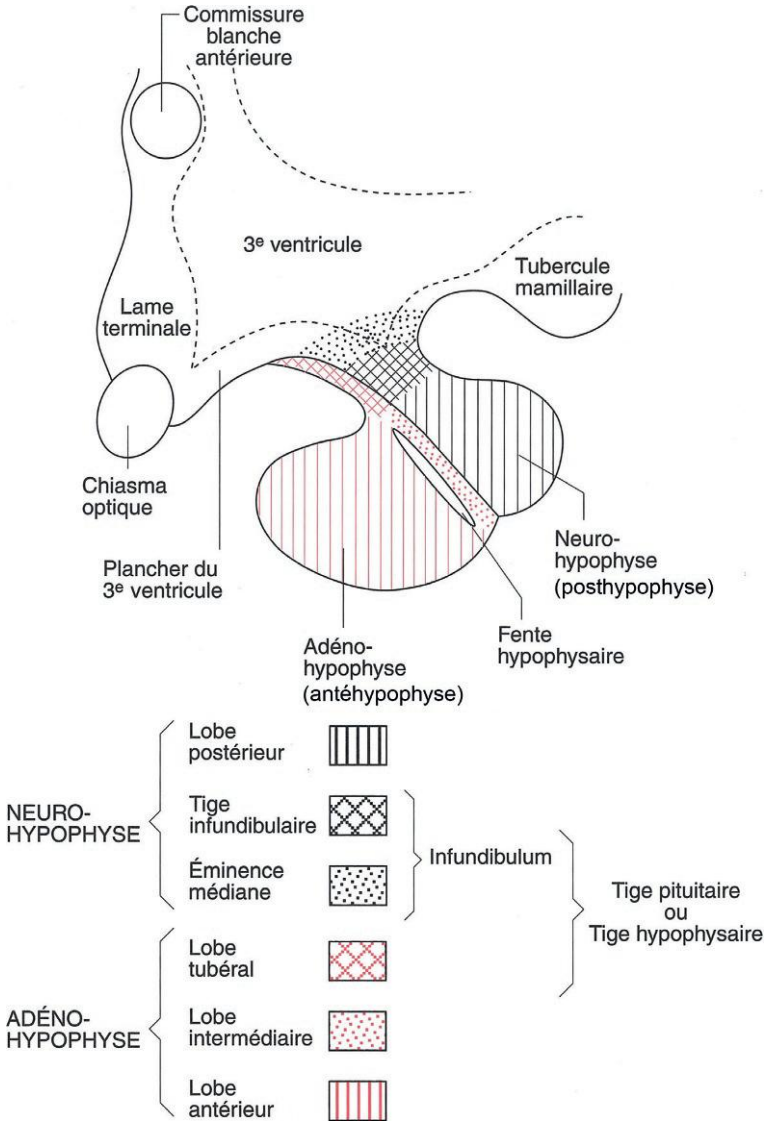


Figure 12.1

Les différentes parties de l'hypophyse (ou glande pituitaire).
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

- d'une part, la *neurohypophyse* (ou posthypophyse), formée à partir d'un diverticule de la partie ventrale du diencéphale, donc d'origine neuroectodermique, qui comprend l'éminence médiane, la tige infundibulaire et le lobe postérieur ;
- d'autre part, l'*adénohypophyse* (ou antéhypophyse), d'origine ectodermique ou pharyngienne, qui dérive d'une évagination de la voûte palatine, la poche de Rathke. Étant fixée à l'avant de l'hypophyse, elle constitue le lobe antérieur de l'hypophyse, par rapport au lobe postérieur. L'adénohypophyse représente la partie la plus importante de la glande (75 à 80 %). Parfois des reliquats embryonnaires peuvent être à l'origine de tumeurs, constituant les kystes de la poche de Rathke et surtout les craniopharyngiomes.

La position anatomique de la glande permet un abord chirurgical rhinoseptal, la loge hypophysaire étant située dans l'arrière-fond des fosses nasales.

Histologie

L'adénohypophyse (ou antéhypophyse)

Elle est constituée par un réseau de cellules organisées en travées irrégulières séparées par de nombreux *capillaires sinusoïdes* largement ouverts qui permettent un passage aisé des hormones dans le sang.

Grâce aux techniques immunocytologiques, on distingue des cellules à granulations polypeptidiques et des cellules à granulations glycoprotéiques :

- parmi les cellules à granulations polypeptidiques, on différencie :
  - les cellules *somatotropes*, qui élaborent l'hormone somatotrope ou hormone de croissance (GH), qui sont les plus abondantes ;
  - les cellules *corticotropes*, qui synthétisent la pro-opiomélanocortine (POMC), précurseur de l'hormone corticotrope (ACTH), de la lipotropine (LPH) et de la β-endorphine ;
  - et les cellules *mammotropes* ou *lactotropes*, qui synthétisent la prolactine (PRL) ;
- parmi les cellules à granulations glycoprotéiques, on différencie :
  - les cellules *gonadotropes*, qui secrètent l'hormone folliculo-stimulante (FSH) et l'hormone lutéinisante (LH) ;
  - et les cellules *thyréotropes*, qui secrètent la thyréostimuline (TSH).

L'ensemble des hormones synthétisées par les cellules de l'adénohypophyse est résumé dans le tableau 12.1 et la figure 12.2.

Par ailleurs, on trouve différentes cellules, dont les cellules folliculo-stellaires (en forme d'étoile), dont le rôle reste mal défini et qui secrètent une protéine caractéristique des cellules nerveuses, la protéine S100, et des facteurs de croissance.

La neurohypophyse (ou posthypophyse)

Sa structure est totalement différente de l'adénohypophyse. Elle est formée par les *terminaisons nerveuses* provenant des noyaux paraventriculaire et supraoptique de l'hypothalamus qui synthétisent l'ocytocine et la vasopressine (ou hormone antidiurétique, ADH), les *pituicytes*, cellules de nature névroglique, et de nombreux *capillaires fenestrés* en contact étroit avec les fibres nerveuses amyéliniques, qui pourront ainsi permettre un passage facile des hormones dans le sang (figure 12.2).

La vascularisation

L'hypophyse est vascularisée par deux groupes d'artères issues de la carotide interne : les artères hypophysaires supérieures qui viennent s'accoler à la tige pituitaire et les artères hypophysaires inférieures qui forment un réseau capillaire autour de la posthypophyse.

L'adénohypophyse

L'adénohypophyse ne possède pas de connexion nerveuse avec l'hypothalamus, le seul lien entre les deux est le *système porte hypophysaire*, issu des artères hypophysaires supérieures (figure 12.3). Celles-ci forment à la base de l'hypothalamus, dans l'éminence médiane, un premier réseau de capillaires en bobine, au niveau desquels les axones des cellules neuroendocrines hypothalamiques déversent leurs neuropeptides. Ensuite ces capillaires forment des vaisseaux portes artériels de gros calibre qui descendent le long de la tige pituitaire et atteignent l'adénohypophyse où ils constituent un deuxième réseau de capillaires permettant d'irriguer la totalité des cellules de l'adénohypophyse et de collecter leur sécrétion avant de se résoudre de façon classique en un système veineux qui va rejoindre la veine jugulaire interne.

Ce système vasculaire permet à l'hypothalamus d'exercer un contrôle endocrinien très précis sur l'adénohypophyse avec une quantité minimale d'hormone. Les hormones hypothalamiques restent en effet à concentration élevée dans ce

Tableau 12.1. Hormones adénohypophysaires (ou antéhypophysaires)

Hormones	Organes cibles	Actions
Hormone de croissance (GH)	Foie	Synthèse des somatomédines, d'où stimulation de la croissance
	Autres	Régulation métabolique
Prolactine (PRL)	Sein	Lactation
Hormone thyréostimulante (TSH)	Thyroïde	Synthèse et libération des hormones thyroïdiennes
Hormone folliculostimulante (FSH)	Ovaires	Synthèse des œstrogènes Ovogenèse
	Testicules	Spermatogenèse
Hormone lutéinisante (LH)	Ovaires	Ovulation Corps jaune, d'où production de progestérone
	Testicules	Synthèse de testostérone
Hormone adrénocorticotrope (ACTH)	Corticosurrénale	Synthèse et libération des glucocorticoïdes
	Peau	Pigmentation
β-Lipotropine (LPH)		Précurseur des endorphines

Toutes les actions indiquées sont stimulatrices. Les hormones trophiques stimulent la synthèse et la libération d'hormones au niveau des tissus cibles.

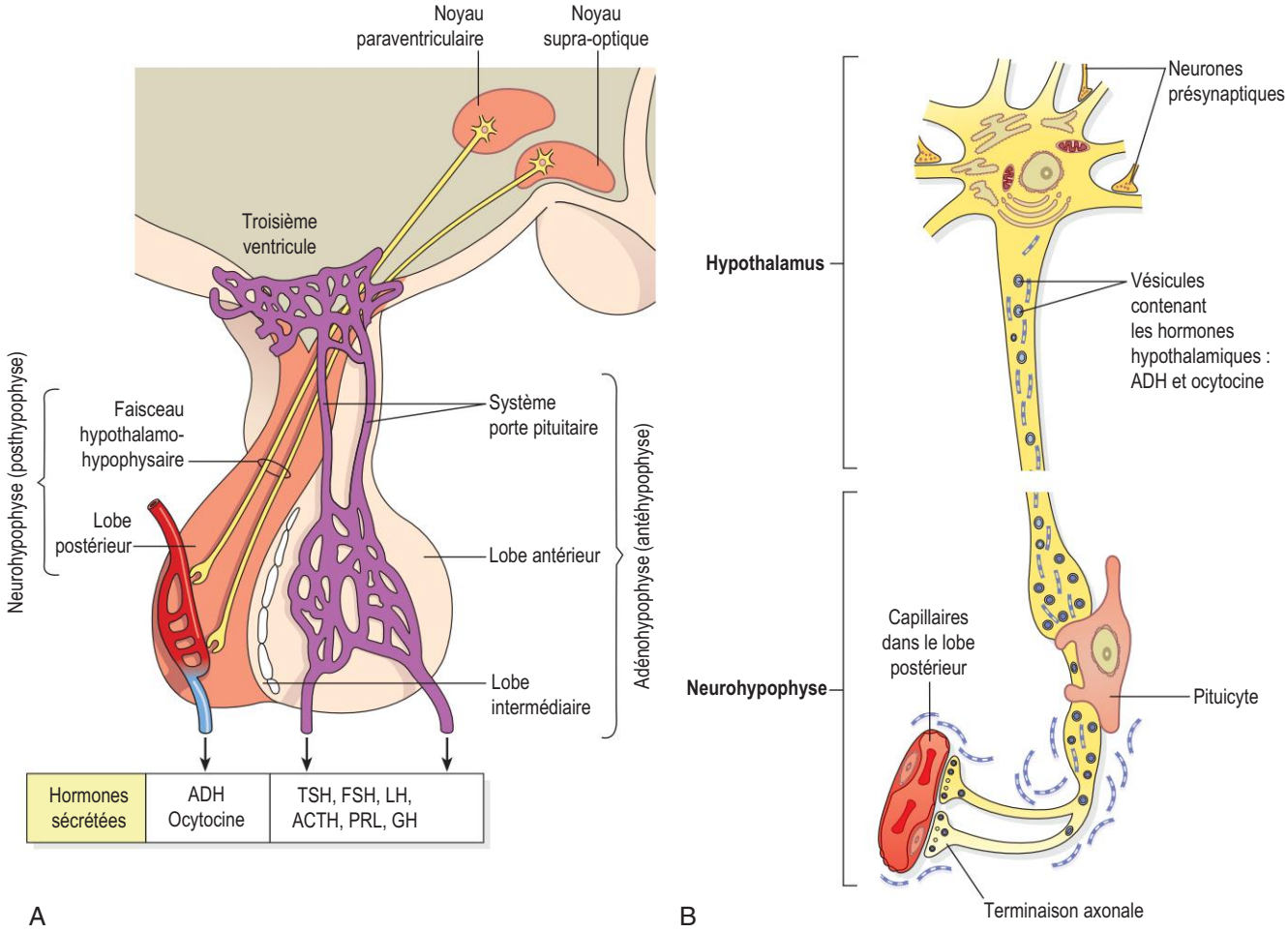


Figure 12.2

Les différentes parties de l'hypophyse (ou glande pituitaire).
A. Les lobes de la glande pituitaire et leurs relations avec l'hypthalamus. **B.** Synthèse et stockage de l'hormone antidiurétique (ADH) et de l'ocytocine.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

système porte artériel et atteignent très vite leurs cibles spécifiques que sont les cellules antéhypophysaires (figure 12.4). Ce n'est qu'ensuite qu'elles sont diluées dans le sang périphérique.

La posthypophyse

Elle est irriguée par les artères hypophysaires inférieures qui forment un seul réseau de capillaires pour drainer les sécrétions des terminaisons nerveuses des neurones hypothalamiques qui y arrivent (figure 12.5). Ainsi, l'ocytocine et l'ADH sécrétées dans le système capillaire de la posthypophyse gagnent leurs cibles périphériques par la circulation générale.

L'innervation

Elle est assurée par des fibres sympathiques vasomotrices qui jouent un rôle dans la modulation de la sécrétion des hormones.

Physiologie

Effets d'une hypophysectomie

Lorsque l'hypophysectomie est effectuée chez l'enfant, elle entraîne un ralentissement de la croissance et donc un nanisme sévère avec impubérisme. Chez l'adulte comme chez l'enfant, elle entraîne l'involution de toutes les glandes périphériques dont l'activité est régulée par l'hypophyse, conduisant à un panhypopituitarisme ou insuffisance polyendocrinienne, avec une insuffisance thyroïdienne, corticosurrénalienne qui porte surtout sur les productions de corticostéroïdes et d'androgènes, gonadique qui porte sur la gamétogenèse et les sécrétions des stéroïdes sexuels aussi bien chez l'homme que chez la femme, un arrêt de la lactation chez la femme allaitante.

Si l'on supprime la posthypophyse, on observe un diabète insipide caractérisé par une diurèse très importante.

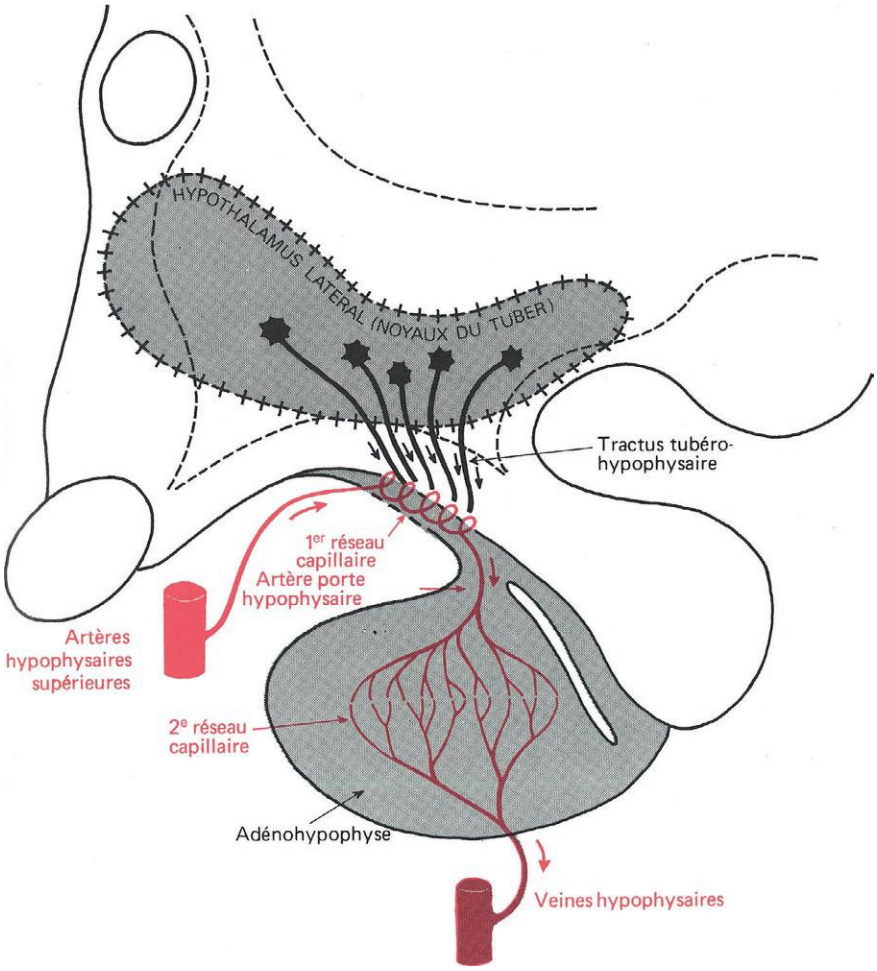


Figure 12.3

L'adénohypophyse (ou antéhypophyse).
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

De surcroît, on observe des troubles des différents métabolismes (glucides, lipides et protides), une plus grande fatigabilité et une forte tendance à l'hypoglycémie.

Les hormones de l'hypothalamus

Hormones sécrétées

Les hormones hypothalamiques sont de nature protéique. Leur synthèse s'effectue classiquement, comme décrit dans les généralités.

Les hormones hypothalamiques qui ont pour cible des cellules de l'adénohypophyse sont appelées respectivement *libérines* ou *statines* selon qu'elles stimulent ou freinent la libération d'hormones hypophysaires. On distingue :

- la TRH, ou thyrolibérine, qui stimule la libération de TSH et de PRL ;
- la GnRH, ou gonadolibérine, qui stimule la libération de FSH et LH ;
- la CRH, ou corticolibérine, qui stimule la libération d'ACTH ;
- la GHRH, ou somatolibérine, qui stimule la sécrétion de GH ;
- la somatostatine, qui inhibe la sécrétion de GH et de TSH ;
- le PIF (*Prolactine Inhibitory Factor*), qui inhibe la sécrétion de PRL.

On peut remarquer que chaque hormone a une cible privilégiée, mais que certaines hormones ont plusieurs cibles comme la TRH.

Les hormones hypothalamiques stockées dans la posthypophyse sont l'ocytocine et la vasopressine, ou hormone antidiurétique (ADH).

En termes de mécanisme d'action, toutes les hormones hypothalamiques agissent sur des récepteurs spécifiques exprimés sur les cellules cibles, en général des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G

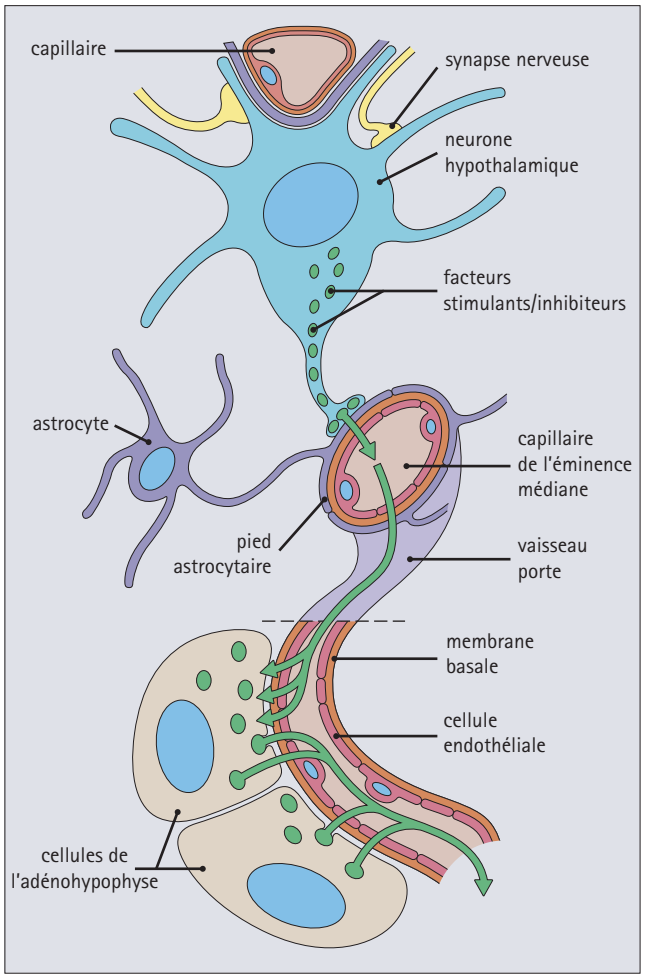


Figure 12.4

Contrôle hypothalamique de la sécrétion adénohypophysaire. Les neurones hypothalamiques sécrètent des facteurs stimulants ou inhibiteurs en réponse à des stimulus chimiques et nerveux. Ces hormones diffusent dans les capillaires au niveau de l'éminence médiane et sont véhiculées jusqu'à l'adénohypophyse par les vaisseaux portes. Les pieds des astrocytes entourant les capillaires constituent une partie de leur barrière de diffusion.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

trimériques. Elles font donc intervenir des seconds messagers classiques : AMPc, IP_3 et Ca^{2+}.

Régulation des sécrétions

Il n'existe pas de sécrétion spécifique pour chaque noyau, contrairement à ce qui a été longtemps admis.

Contrôle de la sécrétion

La sécrétion des hormones hypothalamiques est influencée par différents facteurs.

Signaux nerveux

L'hypothalamus joue en effet un rôle intégrateur très important de nombreux signaux nerveux, puisqu'il reçoit des informations du thalamus, de la formation réticulée, du système limbique et de nombreuses aires corticales cérébrales. Toutes ces influences modulent la fonction hypophysaire par le niveau de libération des neuro-hormones hypothalamiques. La *réponse hormonale au stress* représente l'exemple le plus connu du rôle intégrateur de l'hypothalamus. De même, les maladies psychiques entraînent souvent des disparitions des rythmes de sécrétion de certaines hormones hypothalamiques.

Neuromédiateurs locaux

Il existe de nombreuses interrelations neuronales qui participent à des régulations autocrines et paracrines, faisant intervenir la noradrénaline, la sérotonine et l'acétylcholine à l'étage des noyaux hypothalamiques, la dopamine, les endorphines et le GABA à l'étage de l'éminence médiane.

Facteurs métaboliques « locaux »

Le glucose, les acides aminés, les acides gras libres modulent la sécrétion de certaines hormones hypothalamiques. Ainsi, l'hypoglycémie augmente la sécrétion des glucocorticoïdes par l'intermédiaire de la CRH et de l'ACTH.

Hormones

Les hormones des glandes cibles périphériques agissent par un rétrocontrôle long, alors que les hormones hypophysaires agissent par un rétrocontrôle court.

Les modalités de sécrétion des hormones

Il existe deux modalités de sécrétion des hormones, soit une sécrétion pulsatile, soit une sécrétion circadienne ou nycthémérale.

La *sécrétion circadienne* s'opère sur une période d'environ 24 heures et la sécrétion nycthémérale correspond à l'alternance du jour et de la nuit. L'exemple le plus connu pour illustrer la sécrétion circadienne est le rythme de sécrétion de la CRH, qui impose un rythme à l'ACTH et au cortisol. Les concentrations sont très élevées en fin de nuit, avec un maximum au petit matin vers 6 heures, alors qu'elles sont quasiment indétectables vers minuit. Dans l'interprétation des résultats des dosages, il faut donc faire très attention à l'existence de ce cycle, qui peut être inversé chez les travailleurs de nuit ou disparaître dans certaines pathologies neurologiques.

La *sécrétion pulsatile* est parfaitement illustrée avec la sécrétion de la GnRH. L'oscillateur réglant l'ensemble des

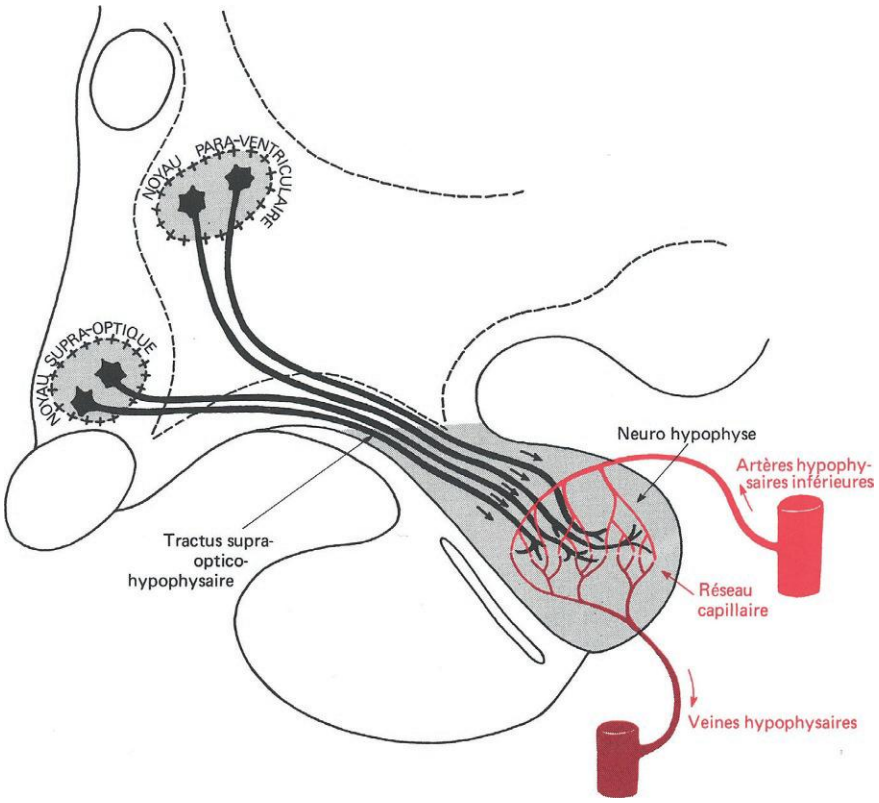


Figure 12.5

La neurohypophyse (ou posthypophyse).
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

processus n'est toutefois pas connu précisément à ce jour. Or la fréquence et l'amplitude des épisodes sécrétoires sont essentielles pour la synthèse et la libération de FSH ou de LH. En fonction des caractéristiques des pulses de sécrétion de la GnRH, les cellules gonadotropes vont libérer soit de la LH soit de la FSH. En fait, les neurones hypothalamiques sécrétant la GnRH sont interconnectés avec des neurones noradrénergiques hypothalamiques qui stimulent la sécrétion et avec des neurones dopaminergiques et opioïdergiques qui inhibent la sécrétion. Il semble que ce soit l'ensemble de ces interactions qui se traduit par une modulation de la fréquence et de l'amplitude de la sécrétion pulsatile de GnRH. Le rétrocontrôle de cette sécrétion par les stéroïdes sexuels des organes cibles, œstradiol et progestérone notamment, s'exerce par le biais des neurones opioïdergiques.

Enfin concernant cette modalité de sécrétion, il faut retenir qu'elle est essentielle pour être efficace. En effet, l'administration en continue de GnRH entraîne, par désensibilisation, une diminution de la synthèse et de la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires et réalise donc une véritable castration chimique.

Les hormones de l'adénohypophyse

L'adénohypophyse secrète deux types d'hormones, celles qui agissent sur des organes cibles spécifiques et celles qui agissent sur plusieurs tissus ou organes.

Les hormones qui agissent en stimulant un organe cible spécifique sont appelées stimulines. Ce sont la TSH pour la thyroïde, l'ACTH pour la corticosurrénale et la LH et la FSH pour les gonades. Chaque système constitue un axe à plusieurs étages reliés par des hormones, avec l'hypothalamus, l'hypophyse et la glande cible. Chaque hormone sera étudiée avec la glande périphérique qu'elle contrôle.

Les deux hormones qui agissent sur plusieurs tissus ou organes sont la GH et la PRL. Chaque hormone sera étudiée séparément.

Les hormones posthypophysaires

Ce sont en réalité des *hormones hypothalamiques stockées dans la posthypophyse*. Ce sont l'ocytocine et l'arginine-vasopressine (AVP, ou hormone antidiurétique, ADH). Elles seront étudiées séparément.

Pathologie

L'insuffisance antéhypophysaire

Elle correspond à un déficit primitif de la fonction antéhypophysaire ou à une lésion hypothalamique. Le déficit peut être partiel ou complet. Il peut toucher la thyroïde (TSH), l'axe corticotrope (ACTH), l'axe gonadotrope (FSH, LH) et somatotrope (GH) et la prolactine. L'étiologie est souvent tumorale.
La symptomatologie est significative de l'axe atteint :

- axe thyréotrope : bradycardie, frilosité, constipation, dépilation… ;
- axe corticotrope : hypotension, amaigrissement, dépigmentation, nausées… ;
- axe gonadotrope : aménorrhée, dépilation axillopubienne, baisse de la libido, stérilité… ;
- axe somatotrope : retard de croissance chez l'enfant…

Le patient est asthénique et présente un ralentissement psychomoteur, un diabète insipide par atteinte de la posthypophyse. Les dosages hormonaux et l'imagerie (radiographie, scanner, IRM) font le diagnostic.
Remarque : Les *adénomes hypophysaires* se manifestent par un syndrome tumoral commun dû à la compression des structures de voisinage (céphalées, troubles visuels, hypertension intracrânienne…) ainsi que par un syndrome endocrinien spécifique lié à la sécrétion hormonale (acromégalie, syndrome de Cushing…).

À retenir

- L'hypothalamus est une formation nerveuse du diencéphale, constituée par des neurones qui forment de nombreux noyaux. Les neurones des noyaux supraoptique et paraventriculaire ont des axones qui se terminent dans la posthypophyse.
- L'hypophyse comprend deux parties, l'adénohypophyse et la posthypophyse.
- Les cellules antéhypophysaires élaborent des hormones peptidiques (cellules somatotropes avec la GH, cellules corticotropes avec la POMC, qui donnera l'ACTH et la LPH et cellules lactotropes avec la PRL) ou des hormones glycoprotéiques (cellules gonadotropes avec la FSH et la LH et cellules thyréotropes avec la TSH).
- La posthypophyse contient les terminaisons des axones des neurones hypothalamiques provenant des noyaux supraoptique et paraventriculaire (qui élaborent l'ocytocine et l'ADH ou vasopressine), des pituicytes et de nombreux capillaires fenestrés.
- La vascularisation de l'axe hypothalamo-hypophysaire est très particulière. L'artère hypophysaire supérieure forme un premier réseau de capillaires autour de l'éminence médiane afin de drainer les sécrétions des neurones hypothalamiques, puis un second réseau dans l'adénohypophyse pour drainer les hormones antéhypophysaires. L'artère hypophysaire inférieure vascularise la posthypophyse pour recueillir les sécrétions des axones des neurones hypothalamiques qui s'y terminent.
- Les hormones hypothalamiques sont toutes de nature protéique. Les unes sont sécrétées dans le réseau capillaire de l'éminence médiane et ont pour cible certaines cellules spécifiques de l'adénohypophyse. On les nomme libérines lorsqu'elles stimulent la libération des hormones ou statines lorsqu'elles freinent leur libération. Les autres sont stockées dans les terminaisons axonales localisées dans la posthypophyse avant d'être libérées dans le réseau capillaire posthypophysaire.
- Le contrôle de la sécrétion des hormones hypothalamiques fait intervenir des signaux nerveux comme le stress, des neuromédiateurs, des facteurs métaboliques locaux et des hormones élaborées par les glandes cibles à travers des rétrocontrôles longs.
- La modalité de sécrétion des hormones hypothalamiques est circadienne (ou nycthémérale) dans certains cas (par exemple, la CRH) et pulsatiles dans d'autres cas (la GnRH).
- Les hormones sécrétées par l'adénohypophyse soit agissent sur un organe cible spécifique pour le stimuler (TSH et thyroïde, ACTH et corticosurrénales, FSH et LH et gonades), soit elles n'ont pas d'organe cible spécifique (GH et prolactine).

Hormones posthypophysaires

Les deux hormones posthypophysaires, l'ocytocine et l'arginine-vasopressine (ou hormone antidiurétique, ADH), sont en réalité des hormones hypothalamiques stockées dans la posthypophyse et libérées dans le sang à partir de la posthypophyse.

Structure

Les deux hormones posthypophysaires, l'*ocytocine* et l'*arginine-vasopressine* (AVP, ou hormone antidiurétique, ADH), ont une grande analogie de structure biochimique. Dans les deux cas, il s'agit d'un polypeptide à 9 acides aminés qui comporte un pont disulfure intracaténaire entre les deux cystéines de la chaîne (figure 12.6).

Biosynthèse et sécrétion

Les gènes des deux hormones sont localisés sur le chromosome 20, à proximité du gène de la prodynorphine, qui joue un rôle dans la régulation des deux hormones. La transcription se fait toutefois dans une direction opposée.

La biosynthèse des deux hormones est très semblable. Elle s'effectue dans les noyaux supraoptique et paraventriculaire pour l'ADH et de façon très préférentielle dans le noyau paraventriculaire pour l'ocytocine.

Les hormones sont synthétisées sous forme de prohormones qui se caractérisent par la présence d'une neurophysine très semblable dans les deux cas (neurophysine I pour l'ocytocine et II pour l'ADH). Ensuite les prohormones sont empaquetées dans des granules de neurosécrétion, qui sont transportés dans l'axone jusqu'aux terminaisons axonales situées dans la posthypophyse (cf. figure 12.2). Ce transport axonal est facilité par la présence des neurophysines et permet une maturation du précurseur.

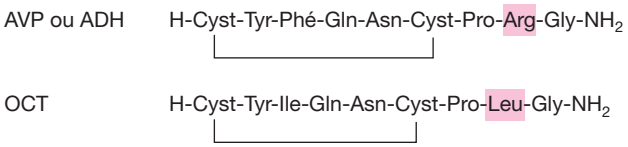


Figure 12.6

Structure des deux hormones posthypophysaires.

Les stimulus excitateurs ou inhibiteurs reçus par les neurones hypothalamiques sont intégrés par la membrane, puis traduits en potentiels d'action qui se propagent jusqu'à la terminaison axonale. Là, ils provoquent l'ouverture de canaux calciques membranaires et l'entrée du Ca^{2+} déclenche l'exocytose et donc la libération des peptides contenus dans les granules (hormones et neuropeptides dépourvus d'action physiologique). On peut dire que la libération de ces hormones constitue de véritables réflexes, dans lesquels des stimulus nerveux déclenchent une libération d'hormones.

L'ADH est également présente dans d'autres neurones, dont certains aboutissent à l'éminence médiane et y libèrent dans le système porte l'ADH qui a une fonction corticotrope.

Les deux hormones circulent à l'état libre dans le sang. N'étant pas liées à des protéines de transport, elles ont une demi-vie très courte, de 5 à 10 minutes.

Hormone antidiurétique

Actions physiologiques

L'hormone antidiurétique (ADH, ou arginine-vasopressine, AVP) est avant tout une hormone antidiurétique; elle n'a une action vasopressive qu'à dose pharmacologique.

L'action rénale de l'ADH favorise la *réabsorption de l'eau* en augmentant la perméabilité du tubule collecteur à l'eau, ce qui permet alors de *concentrer les urines*. Cette action peut être quantifiée par la clairance de l'eau libre. En effet, le débit urinaire peut être considéré comme la somme de la clairance osmolaire et de la clairance de l'eau libre. La clairance osmolaire, C_{osm}, correspond à l'eau nécessaire pour

« éliminer » les solutés et former une urine isotonique au plasma. Elle se calcule de façon classique en utilisant la formule :

$$C_{osm} = \frac{U_{osm}(\text{osmolalité des urines}) \times V(\text{débit urinaire})}{P_{osm}(\text{osmolalité plasmatique})}$$

La clairance de l'eau libre correspond à l'eau qu'il faut ajouter ou retrancher à la clairance osmolaire pour obtenir le débit urinaire. Elle est positive quand l'urine est très diluée, donc en absence d'ADH, et négative, quand l'urine est très concentrée, donc en présence d'ADH. La clairance de l'eau libre est un reflet de l'ADH.

L'ADH agit en se fixant sur des récepteurs V2 spécifiques situés dans la membrane basolatérale des cellules principales du tubule collecteur rénal et de la partie terminale du tubule contourné distal. Ces récepteurs sont des protéines à sept domaines transmembranaires couplées à des protéines G_s qui stimulent l'adénylcyclase. La fixation de l'ADH sur son récepteur augmente donc la concentration d'AMPc intracellulaire. Il s'ensuit une activation des protéines kinases A qui phosphorylent des molécules d'*aquaporines 2*, protéines de 271 acides aminés (29 kDa) à six travées transmembranaires qui forment de véritables canaux à eau présents dans des vésicules intracytoplasmiques en l'absence d'ADH. Phosphorylés, ces canaux vont migrer et s'ancrer dans la membrane apicale de la cellule, créant ainsi les structures qui permettent la réabsorption d'eau par l'interstitium qui a une osmolalité plus élevée que l'osmolalité de l'urine contenue dans le tubule. Le gradient osmolaire seul est insuffisant pour permettre de réabsorber l'eau et de concentrer les urines. Il faut obligatoirement que les structures de passage de l'eau soient présentes pour que la concentration des urines soit possible.

L'ADH augmente également la *réabsorption de l'urée* en stimulant l'activité des transporteurs de l'urée toujours au niveau du tubule collecteur médullaire. Grâce à cette réabsorption, l'urée participe environ pour moitié à la création du gradient cortico-papillaire d'osmolalité interstitielle qui permet à l'eau d'être réabsorbée. En l'absence d'ADH, le gradient osmolaire est réduit par manque d'urée et ceci explique que la première injection d'ADH n'entraîne pas un processus de concentration maximum des urines. Il faut un minimum de 48 heures pour que le gradient se rétablisse. Ainsi, les sujets polydipsiques ne répondent pas à la première injection d'ADH. Il faut répéter l'injection ou le test pour que la concentration des urines se produise complètement. Il faut donc toujours répéter les explorations fonctionnelles avant de conclure à la cause d'une polyurie.

L'ADH a également une action, qui est plus pharmacologique que physiologique, sur les muscles lisses et en particulier sur les artérioles. À doses très élevées, l'ADH a un effet vasoconstricteur, qui s'exerce *via* des récepteurs V1a, qui sont des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés à la phospholipase C membranaire. Ils agissent donc en augmentant la concentration du Ca^{2+} cytosolique.

Enfin, l'ADH, comme l'angiotensine II, potentialise l'action de la CRH pour libérer l'ACTH. Cet effet s'exerce par action sur des récepteurs V1b (ou V3), récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés à une phospholipase C membranaire, qui ne sont localisés que dans l'adénohypophyse.

Régulation de la sécrétion

La sécrétion d'ADH est avant tout contrôlée par l'osmolalité du plasma. Elle répond également à la baisse de la pression artérielle et de la volémie, mais de façon beaucoup moins sensible.

Le contrôle de la sécrétion d'ADH par l'osmolalité fait intervenir des *osmorécepteurs* situés dans l'hypothalamus antérieur, donc à distance des neurones à vasopressine. Ces récepteurs sont plus précisément situés en dehors de la barrière hématoencéphalique dans des organes circumventriculaires, ou organes neuro-hémaux : l'organe subfornical, l'organe vasculaire de la lame terminale et le noyau médian pré-optique. Ces neurones se projettent sur les neurones des noyaux supraoptique et paraventriculaire. Les récepteurs détectent toute variation de l'osmolalité plasmatique supérieure à 280 mOsm/kg, qui se traduit par une augmentation du nombre des décharges électriques dans les neurones à ADH. La sécrétion d'ADH est proportionnelle à l'augmentation de l'osmolalité plasmatique jusqu'à 295 mOsm/kg, qui correspond à une réponse maximale de sécrétion d'ADH.

Si l'augmentation de l'osmolalité est un stimulus puissant et très sensible de la libération d'ADH, il n'en est pas de même de la chute de la pression artérielle ou de la volémie qui ne provoque de libération d'ADH que pour des variations supérieures à 10 %. Interviennent alors les *barorécepteurs* situés dans le système à haute pression (crosse de l'aorte et sinus carotidien) pour les variations de pression et les *volorécepteurs* situés dans le système à basse pression (notamment la paroi de l'atrium droit) pour les variations de la volémie.

D'autres facteurs sont susceptibles de moduler la sécrétion d'ADH, mais ils jouent un rôle très secondaire. Ainsi, la sécrétion d'ADH est inhibée par le cortisol (ceci peut expliquer l'opsiurie de l'insuffisance surrénale en glucocorticoïdes et, surtout, la diurèse dans le stress), l'ANP et l'angiotensine II (action sur les organes circumventriculaires), l'alcool, le GABA et l'adrénaline. Au contraire, la sécrétion d'ADH est stimulée par la nicotine, les opiacés, les barbituriques et la sulfonylurée.

Explorations fonctionnelles

L'exploration de la sécrétion d'ADH par la posthypophyse repose surtout sur des tests dynamiques, le dosage de l'ADH plasmatique étant en effet très difficile.

Les tests dynamiques comprennent des tests de stimulation par restriction des boissons. Ces tests peuvent être dangereux, car ils sont mal supportés par les malades. Il faut surveiller le poids, la pression artérielle et la température pour prévenir toute éventuelle déshydratation. La réponse normale se traduit par une baisse de la diurèse, une augmentation de l'osmolalité urinaire et une négativation de la clairance de l'eau libre, en six à huit heures.

Ils comprennent aussi des tests d'inhibition de la sécrétion d'ADH par charge hydrique à raison d'une ingestion de 20 ml d'eau/kg en 20 minutes. Le recueil horaire des urines doit ensuite être réalisé sur cinq heures et les trois quarts des apports doivent normalement être éliminés en quatre heures.

Pathologie

Déficits ou excès de sécrétion d'ADH

Diabète insipide

Le diabète insipide central

Il est dû à un déficit de sécrétion de l'ADH hypophysaire. Il est le plus souvent secondaire à des lésions cérébrales; il existe des formes familiales (dont le syndrome de Wolfram de transmission autosomique dominante) plus rares.

Le diabète insipide néphrogénique

Il résulte d'une altération du pouvoir de concentration de l'urine dans le tubule rénal. Cette altération peut être acquise, mais il s'agit le plus souvent d'une forme héréditaire mettant en cause deux gènes : le gène codant le récepteur V2 de la vasopressine (mutation fréquente), localisé sur le chromosome X, et le gène codant l'aquaporine 2, situé sur le chromosome 12.

Symptomatologie

Les signes cliniques de la maladie apparaissent le plus souvent de manière brutale : polyurie abondante (2 à 24 litres par jour) avec une sensation constante de soif (polydipsie) et des signes de déshydratation si les apports d'eau sont insuffisants. Une hydronéphrose (augmentation du volume du bassinet, des calices et souvent du rein, secondaire à l'accumulation d'urines entraînant des douleurs lombaires) peut apparaître en cas d'atonie vésicale. D'autres signes peuvent être présents en fonction de l'étiologie (cause tumorale : cérébrale ou hypophysaire, maladie systémique…).

Les formes moins sévères peuvent se révéler simplement par une prise de poids, une soif intense anormale, des troubles du transit (constipation).

Le syndrome polyuro-polydipsique peut également se rencontrer dans des situations au cours desquelles la prise de boissons est excessive (potomanie à la suite de troubles psychiques, polydipsie idiopathique à la suite d'un abaissement du seuil de déclenchement de la soif, polydipsie médicamenteuse, en particulier consécutive à la prise d'antidépresseurs et d'anticholinergiques et polyurie osmotique par exemple dans le diabète sucré).

Sécrétion inappropriée d'ADH

La sécrétion inappropriée d'ADH est le plus souvent en rapport avec des tumeurs médiastinopulmonaires (carcinomes bronchiques à petites cellules dans le syndrome de Schwartz-Bartter avec sécrétion massive d'ADH par les cellules bronchiques). Elle peut toutefois être liée à une atteinte nerveuse centrale ou d'origine médicamenteuse.

Ocytocine

Actions physiologiques

L'action principale de l'ocytocine s'exerce sur l'utérus et sur le sein, en particulier en fin de grossesse et pendant l'allaitement.

La sensibilité du muscle utérin à l'ocytocine augmente avec les concentrations d'œstradiol et diminue avec celles de progestérone, par modulation du nombre et de l'affinité des récepteurs à l'ocytocine. Donc pendant la grossesse, l'utérus est de plus en plus sensible à l'ocytocine. Et en fin de grossesse, le muscle utérin

exprime de très nombreux récepteurs à l'ocytocine. Il est donc prêt à répondre à l'ocytocine libérée massivement pendant le travail et l'accouchement. En effet, quand la tête ou le corps du bébé étire le col de l'utérus, les récepteurs de tension situés dans le col de l'utérus envoient des influx sensitifs à l'hypothalamus, qui libère l'ocytocine afin de renforcer les contractions utérines. Au fur et à mesure que les contractions utérines s'intensifient, de plus en plus d'ocytocine est libérée, ce qui correspond à une *rétroaction positive* (figure 12.7). La sécrétion d'ocytocine s'arrête à la naissance de l'enfant, car la distension du col cesse soudainement, c'est un réflexe neuroendocrinien.

Le rôle de l'ocytocine est d'assurer l'expulsion du fœtus.

Pendant la période d'allaitement, *l'ocytocine est libérée en réponse à la tétée* (réflexe d'éjection de lait), ce qui provoque la contraction des cellules myoépithéliales des canaux galactophores et la giclée de lait dans la bouche du nourrisson. Au niveau de l'adénohypophyse, l'ocytocine libérée par la tétée stimule la libération de prolactine, dont les effets stimulent la production du lait, et inhibe la libération des hormones gonadotropes rendant compte de l'absence d'ovulation observée pendant la période d'allaitement. C'est encore un réflexe neuroendocrinien.

À dose pharmacologique, en thérapeutique, l'ocytocine peut avoir un effet antidiurétique.

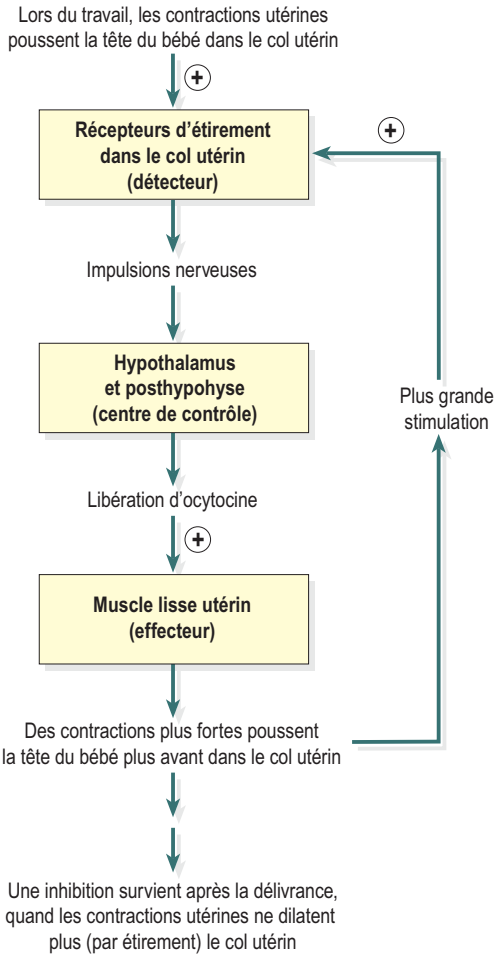


Figure 12.7

Régulation de la sécrétion d'ocytocine.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Mécanisme d'action de l'ocytocine

Les récepteurs à l'ocytocine sont des protéines à sept domaines transmembranaires, couplées par une protéine G à la phospholipase C qui génère par hydrolyse des diphospho-inositides phosphates membranaires de l'IP_3 qui mobilise le calcium intracellulaire et du DAG qui active les PKC.

Régulation de la libération de l'ocytocine

La libération d'ocytocine est très fortement stimulée par la tétée. On ne connaît pas bien le circuit du contrôle exercé par les mamelons sur la décharge synchrone de tous les neurones à ocytocine conduisant à la libération pulsatile de l'hormone.

On sait qu'il existe des remaniements extraordinaires des neurones à ocytocine pendant la grossesse et l'allaitement avec rétraction locale des cellules gliales et formation de très nombreuses synapses multiples, c'est-à-dire un contact avec plusieurs neurones à la fois. Tous ces remaniements dans les noyaux hypothalamiques sont réversibles.

À retenir

- Les deux hormones posthypophysaires, l'ocytocine et l'arginine-vasopressine (AVP, ou hormone antidiurétique, ADH), sont en réalité des hormones hypothalamiques stockées dans la posthypophyse.
- Elles sont composées de 9 acides aminés.
- Les prohormones contiennent une neurophysine qui facilite le transport axonal dans les granules de neurosécrétion.
- La libération des deux hormones correspond à des réflexes en réponse à une stimulation des neurones hypothalamiques.
- La principale action de l'ADH est d'augmenter la perméabilité à l'eau du tubule collecteur rénal, en faisant s'exprimer dans la membrane apicale des

cellules des molécules d'aquaporine deux qui sont de véritables canaux à eau.

- La sécrétion d'ADH est stimulée par toute augmentation de l'osmolalité du plasma et, de façon moindre, par toute diminution de la volémie et/ou de la pression artérielle.
- Le déficit en ADH conduit au diabète insipide, qu'il faut savoir différencier d'autres syndromes polyuro-polydispsiques.

- La principale action de l'ocytocine s'exerce sur l'utérus et le sein, en fin de grossesse et pendant l'allaitement. L'étirement du col de l'utérus au moment de l'accouchement libère massivement l'ocytocine qui renforce les contractions utérines (rétroaction positive). Pendant l'allaitement, l'ocytocine libérée en réponse à la tétée provoque la giclée de lait dans la bouche du nouveau-né.

Hormone de croissance

L'hormone de croissance, ou *Growth Hormone* (GH), est encore appelée hormone somatotrope. Elle a une grande homologie de structure primaire avec la prolactine et l'hormone lactogène placentaire, toutes trois dérivant d'un gène ancestral commun.

Elle agit sur de très nombreux tissus cibles, soit directement soit par l'intermédiaire chez l'enfant et l'adulte de l'IGF-1, *Insulin-like Growth Factor*, autrefois appelé somatomédine C.

La principale action de la GH est d'assurer une croissance harmonieuse, puisque son absence entraîne un nanisme harmonieux.

Structure, synthèse et sécrétion de la GH

Structure de la GH

La forme prédominante de la GH hypophysaire et plasmatique est un polypeptide de 22 kDa, composé de 191 acides aminés avec deux ponts disulfures intracaténaires.

Dans le plasma et dans l'hypophyse, il existe des formes de tailles différentes (20 kDa ou des agrégats de masses moléculaires élevées).

La GH hypophysaire présente une grande analogie de structure avec la GH élaborée par le placenta, pendant les derniers mois de la grossesse.

Synthèse et sécrétion de la GH

Le gène de la GH est localisé sur le chromosome 17.

La synthèse et le stockage de la GH s'effectuent dans les *cellules somatotropes de l'adénohypophyse*, qui représentent 40 à 50 % des cellules antéhypophysaires.

La sécrétion de la GH s'effectue sur un mode pulsatile avec des *pics sécrétoires*. Le pic le plus important a lieu après le début du sommeil, pendant la première période de sommeil lent. Les pics sécrétoires peuvent aussi être déclenchés par l'alimentation, l'exercice et les émotions. Il existe d'ailleurs de très grandes variations interindividuelles de concentration de GH plasmatique en fonction de l'activité physique des individus. Entre les pics sécrétoires, la GH circulante dans le sang est quasiment indétectable.

La sécrétion de GH varie tout au long de la vie. La sécrétion est faible en période postnatale, augmente beaucoup pendant la puberté (les concentrations plasmatiques étant maximales à l'adolescence), diminue pendant la maturité d'environ 10 % tous les dix ans, en relation avec la perte de masse musculaire, pour devenir nulle pendant la sénescence.

La GH plasmatique de 22 kDa a une demi-vie d'environ 20 minutes, les formes de 20 kDa et oligomériques ayant une demi-vie plus longue.

Transport plasmatique de la GH

La plus grande partie de la GH circule liée à une protéine de liaison, la GHBP (*GH-binding protein*), qui a une structure primaire identique au domaine extracellulaire du récepteur de la GH (figure 12.8). Le complexe ainsi formé a une demi-vie dix fois plus longue que celle de la GH libre.

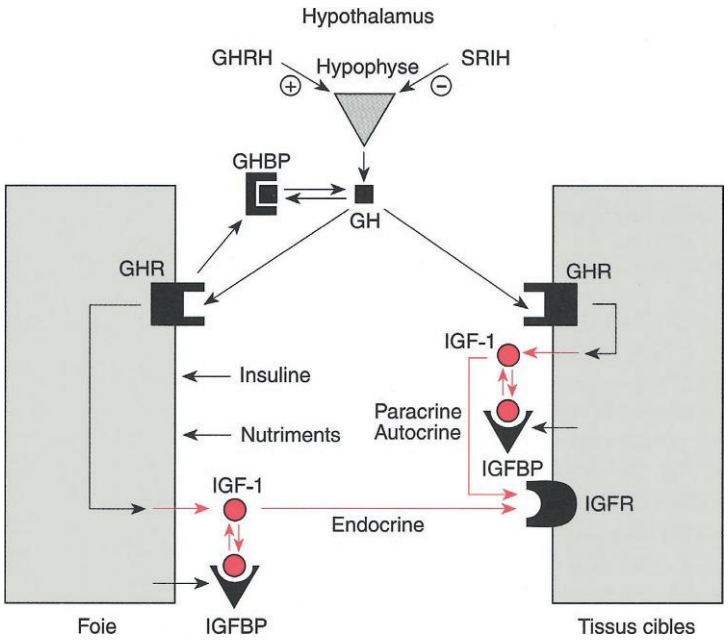


Figure 12.8

Histophysiologie de l'axe somatotrope.
En se fixant à des récepteurs membranaires spécifiques (GHR) particulièrement abondants au niveau des hépatocytes mais présents également dans la plupart des tissus, l'hormone de croissance (GH) stimule la production d'*Insuline-like Growth Factor 1* (IGF-1). L'IGF-1 agit à distance par voie sanguine (endocrinie) ainsi que localement (autocrinie et paracrinie). Dans le sang, la GH est liée à une protéine porteuse (GHBP) ; il en est de même pour IGF-1 (IGFBP).
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

Le catabolisme de la GH a lieu d'une part dans l'hypophyse sous l'action d'enzymes protéolytiques en fonction de la vitesse de synthèse de la GH et d'autre part en dehors de l'hypophyse, très essentiellement (90 %) dans le foie et les reins après endocytose de la GH liée aux récepteurs exprimés sur ces organes. Il faut donc faire attention aux altérations hépatiques et rénales qui modifient la clairance de la GH. Elle est notamment diminuée chez les cirrhotiques et les patients avec une insuffisance rénale chronique.

Structure, synthèse et sécrétion de l'IGF-1

Après la naissance, les effets de la GH sur la croissance s'exercent principalement à travers l'action de l'IGF-1, tandis que pendant la vie fœtale, de nombreux effets sont dus à l'action de l'IGF-2, qui a une structure très voisine de l'IGF-1.

Structure de l'IGF-1

L'IGF-1 est un polypeptide de 70 acides aminés à trois ponts disulfures, ayant une grande homologie de structure avec l'insuline.

Synthèse et sécrétion de l'IGF-1

Le gène est situé sur le bras long du chromosome 12.

La synthèse de l'IGF-1 a lieu principalement dans le foie et correspond à 50 % de l'IGF-1 circulant. Mais de nombreuses cellules de l'organisme (rein, os, gonades, cellules immunocompétentes) sont également capables de synthétiser de l'IGF-1.

Le contrôle de la sécrétion hépatique de l'IGF-1 est réalisé par la GH et par l'état nutritionnel. La GH stimule la sécrétion d'IGF-1. Le jeûne diminue les concentrations d'IGF-1 plasmatiques et tissulaires, alors que la reprise de la nutrition protéique augmente la concentration d'IGF-1 (ce stimulus de sécrétion d'IGF-1 est beaucoup plus sensible que l'apport énergétique).

Transport plasmatique de l'IGF-1

La majeure partie de l'IGF-1 plasmatique circule liée à une protéine porteuse hépatique l'IGFBP (figure 12.8). En fait, le foie élabore six isoformes d'IGFBP, la plus abondante étant l'IGFBP3. Ces différentes isoformes jouent un rôle dans la distribution et la demi-vie plasmatique de l'IGF-1. Les IGFBP1 et IGFBP2 permettent de traverser la paroi des capillaires et d'apporter l'IGF-1 aux tissus. L'IGFBP1 est une protéine de contre-régulation pour l'IGF-1. Ainsi, l'action tissulaire de l'IGF-1 est modulée par les concentrations d'insuline circulante, puisqu'une augmentation de l'insuline entraîne une diminution d'IGFBP1 et donc une augmentation de l'IGF-1 libre, alors qu'une diminution de l'insuline entraîne une augmentation d'IGFBP1 et une diminution de l'IGF-1 libre.

Régulation de la synthèse et de la sécrétion de GH et d'IGF-1

La genèse du rythme et de l'amplitude des pics sécrétoires de GH dépend à la fois de la GHRH et de la somatostatine hypothalamiques et de l'IGF-1 (figure 12.9). Le caractère pulsatile est lié à la libération alternée des deux facteurs hypothalamiques. Il semble que la GHRH soit essentielle pour induire l'épisode sécrétoire, alors que la somatostatine est importante pour contrôler les valeurs basses entre les pics.

Le jeûne diminue les concentrations plasmatiques d'IGF-1 et donc diminue l'inhibition de la sécrétion de GH (à la suite de l'inhibition de la GHRH et la stimulation de la somatostatine) et donc augmente la GH plasmatique.

Les hormones périphériques exercent aussi un rôle sur la sécrétion de GH. Ainsi, le cortisol stimule la production hypothalamique de somatostatine qui bloque la synthèse de GH et ainsi diminue la croissance. À l'opposé, l'œstradiol diminue la production de somatostatine et donc augmente la production de GH et agit également en diminuant la production hépatique d'IGF-1.

Les neurotransmetteurs hypothalamiques, en particulier la noradrénaline, l'acétylcholine, la sérotonine, les endorphines ainsi que le stress stimulent la sécrétion de GH.

Enfin certains facteurs nutritionnels, comme la baisse de la glycémie, la diminution de la concentration plasmatique des acides gras libres et l'augmentation de certains acides aminés comme l'arginine stimulent la libération de GH. Certains de ces facteurs sont d'ailleurs utilisés dans l'exploration fonctionnelle dynamique de la fonction somatotrope.

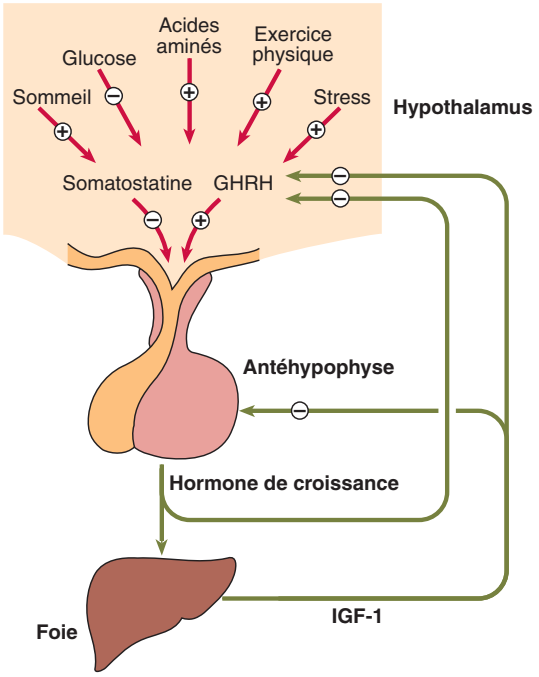


Figure 12.9

Régulation de la sécrétion de GH.

(In : Gaw A. et al. Biochimie clinique. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier ; 2004.)

Effets biologiques

La GH a deux types d'effets, des effets indirects qui s'exercent par l'intermédiaire de l'IGF-1 sur la croissance du squelette et des tissus, et des effets directs sur les métabolismes protidique, glucidique, lipidique et minéral (figure 12.10).

Effets indirects de la GH exercés par l'intermédiaire de l'IGF-1

L'IGF-1 stimule la prolifération et la différenciation des *cellules cartilagineuses*. Cette action endocrine de l'IGF-1 perdure jusqu'à l'ossification de la plaque cartilagineuse par les stéroïdes sexuels à la puberté. Sous l'action de l'IGF-1, les chondrocytes prolifèrent et synthétisent davantage de collagène.

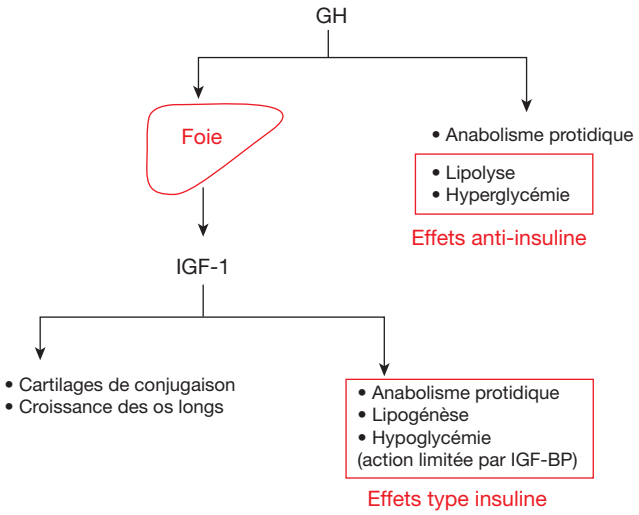


Figure 12.10

Effets biologiques de la GH.

L'IGF-1 stimule aussi la différenciation et la croissance de nombreux tissus, par action autocrine et paracrine. Cela concerne les tissus stéroïdes, avec les ovaires au niveau de la granulosa, les testicules au niveau des cellules de soutien des gamètes (cellules de Sertoli) et des cellules interstitielles (cellules de Leydig), et les corticosurrénales en augmentant le nombre des récepteurs à l'ACTH. Cela concerne aussi les muscles, puisque l'IGF-1 contrôle l'expression des gènes spécifiques comme ceux de la myogénine dans le muscle squelettique ou de l'élastine dans l'aorte. Cela concerne aussi le rein puisque l'IGF-1 stimule la prolifération cellulaire dans le rein avec augmentation du débit de filtration glomérulaire dans l'hypertrophie compensatrice observée après une néphrectomie. Cela concerne encore les poumons avec l'implication de l'IGF-1 dans la réparation des lésions des voies aériennes.

L'IGF-1 exerce des effets comparables à ceux de l'insuline sur les métabolismes glucidique, lipidique et protidique. Il est capable d'induire une hypoglycémie, toutefois très limitée en raison de la liaison de l'IGF-1 avec les IGFBP. Il augmente l'anabolisme protéique ainsi que la lipogenèse avec diminution des acides gras libres plasmatiques, des corps cétoniques et des triglycérides.

Effets métaboliques directs de la GH

Métabolisme glucidique

La GH diminue l'utilisation périphérique du glucose pour couvrir les besoins énergétiques, augmente l'accumulation du glycogène dans les cellules et diminue la captation cellulaire du glucose dans tous les tissus. Elle est donc hyperglycémiante et augmente la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale. Elle augmente l'insulinémie avec résistance à l'action de l'insuline, ce qui entraîne un épuisement des cellules β du pancréas. La GH a donc un effet anti-insuline marqué, elle est diabétogène.

Métabolisme lipidique

La GH stimule la lipolyse par action sur la lipoprotéine lipase hormonosensible, ce qui augmente les concentrations plasmatiques d'acides gras libres. Elle stimule l'utilisation cellulaire de ces acides gras pour fournir de l'énergie cellulaire à la place du glucose, et induit donc une cétogenèse. Enfin elle diminue la taille des adipocytes.

Métabolisme protéique

La GH stimule la synthèse protéique. Cette action est renforcée par l'IGF-1. La GH augmente le transport transmembranaire des acides aminés et augmente leur incorporation dans les protéines, réalisant une épargne protéique.

L'administration de GH entraîne une augmentation de la masse maigre et surtout de la masse musculaire, ce qui explique qu'elle soit utilisée chez les patients brûlés en situation de catabolisme intense en postopératoire avec nutrition parentérale pour favoriser la synthèse protéique. Cette augmentation de la masse musculaire entraîne une augmentation des capacités d'adaptation à l'exercice et explique l'utilisation de la GH comme produit de dopage.

Métabolisme minéral

La GH augmente la rétention du sodium, du potassium et des phosphates, ce qui favorise la croissance tissulaire. Elle stimule l'absorption intestinale du calcium et du magnésium, ce qui favorise la formation osseuse.

Mécanismes d'action de la GH et de l'IGF-1

La GH et l'IGF-1 agissent sur des récepteurs membranaires spécifiques, qui aboutissent à des phosphorylations de différentes protéines intracellulaires.

Action de la GH

Le récepteur de la GH est distribué dans de très nombreux tissus, comme le foie, les reins, le tissu adipeux, les cellules immunitaires, les chondrocytes et les ostéoblastes. Seule la GH humaine est reconnue par les sites de liaison des récepteurs exprimés dans les tissus humains, en raison d'une grande spécificité d'espèce.

Le récepteur de la GH est une protéine transmembranaire de 620 acides aminés, qui comprend un long domaine intracellulaire, un seul domaine transmembranaire et un domaine extracellulaire avec deux sites différents de liaison de la GH. Ce domaine est strictement identique à la protéine de liaison de la GH, qui est un produit de protéolyse du récepteur. Le récepteur de la GH ne possède pas de tyrosine kinase intrinsèque et il se caractérise par une grande capacité à se dimériser.

La dimérisation du récepteur est indispensable pour permettre la transduction du signal. On observe la liaison d'une seule molécule de GH sur deux sites différents de deux récepteurs, comme pour la prolactine. Il se forme donc un complexe GH-$(GHR)_2$, qui s'accompagne alors d'une activation rapide et transitoire de la tyrosine kinase JAK2 (*Janus Kinase 2*), ce qui entraîne de nombreuses phosphorylations, dont celle du récepteur lui-même et celle des deux facteurs de transcription STAT1 et STAT5 (*Signal Transducers and Activators of Transcription*). Les facteurs STAT ainsi phosphorylés forment des complexes homodimériques et hétérodimériques qui migrent dans le noyau et modifient la transcription des gènes. On observe aussi plus tardivement une activation de la voie des MAP kinases (*Mitogen-Activated Proteins*), qui est impliquée dans les effets mitogènes, donc de prolifération, par l'intermédiaire de la stimulation des facteurs de transcription des gènes comme c-fos et c-jun. On observe également une activation de la phospholipase C et donc une stimulation de la protéine kinase C qui va faire augmenter la concentration du Ca^{2+} intracellulaire et renforcer la signalisation de la voie des MAP kinases. On observe encore une activation de la voie de la PI3K, *via* la phosphorylation de l'IRS1 (*Insuline Receptor Substrate*). Cette voie explique les effets de type insuline.

Action des IGF

Le récepteur de l'IGF-1 est une glycoprotéine tétramérique très proche des récepteurs de l'insuline, composée de deux sous-unités α extracellulaires liant l'IGF-1 et de deux sous-unités β avec une partie intracellulaire à activité tyrosine kinase propre.

La fixation d'IGF-1 entraîne la phosphorylation de différentes molécules comme IRS1, IRS2, Gab1 et Shc, donc une activation de la voie des MAP kinases, ce qui entraîne la croissance et la différenciation cellulaire d'une part et la synthèse de nombreuses protéines d'autre part.

Explorations fonctionnelles

Le diagnostic d'un déficit en GH est très difficile et ne doit jamais reposer sur un seul dosage. Il est indispensable de répéter les tests et d'utiliser au moins deux épreuves de stimulation différentes, avec deux agents différents (par exemple, arginine et insuline).

Les tests de stimulation

La réponse est considérée comme suffisante si le pic de GH est supérieur à 10 µg/l sous stimulation par une hypoglycémie (induite par administration d'insuline IV), une perfusion d'arginine (0,5 g/kg IV pendant 3 heures), de glucagon (0,03 mg/kg en IV administré le plus souvent en association avec un bêtabloquant comme le propranolol) ou l'administration de GHRH (1 µg/kg).

Les tests de freinage

La réponse est considérée comme normale si la GH est inférieure à 2 µg/l après administration de glucose (administration de 75 g de glucose per os) ou de somatostatine (Sandostatine® 100 µg en SC).

Les dosages d'IGF

L'intérêt du dosage de l'IGF-1 reste à préciser.

Pathologie

Insuffisance de croissance, acromégalie, gigantisme

Insuffisances de croissance

Elles peuvent être dues à une insuffisance antéhypophysaire ou à une absence, voire une anomalie des récepteurs à la GH.

Déficit en GH

Un déficit en GH est une étiologie classique de *retard de croissance staturo-pondérale*. Les causes, nombreuses, peuvent être d'origine génétique (avec ou sans anomalie de développement de l'hypophyse), organique (craniopharyngiome) ou idiopathique.

Dans le cas de la forme congénitale, on observe un retard de la croissance staturale, un ralentissement de la vitesse de croissance (déficit somatotrope) et un retard de la maturation osseuse. Ces signes sont parfois accompagnés d'une obésité tronculaire, d'un faciès à l'aspect poupin avec un front bombé et d'un micropénis. Dans le cas du craniopharyngiome (tumeur intracrânienne d'origine embryonnaire bénigne, mais potentiellement grave), il existe des signes ophtalmologiques (baisse d'acuité visuelle, scotome…), des signes endocriniens (retard staturo-pondéral, diabète insipide) et des signes neurologiques (hypertension intracrânienne, céphalées…). Ces signes sont associés de façon variable.

Le diagnostic de retard de croissance staturo-pondérale repose sur l'absence d'élévation de GH après deux tests de simulation. Une exploration des autres fonctions hypophysaires et une IRM cérébrale sont également réalisées dans un but diagnostique.

Insuffisance de sécrétion de GH

Elle peut être associée à une insuffisance antéhypophysaire globale dans le panhypopituitarisme. Le diagnostic se fait sur l'aspect du malade.

Elle peut être isolée et conduire à un retard statural harmonieux, dans le nanisme par déficit en GH. Toutes les proportions du corps sont respectées. Les cartilages de conjugaison se sont soudés avant que la taille normale ne soit atteinte.

Résistance à la GH

C'est le syndrome de Laron qui est lié à l'absence des récepteurs pour la GH au niveau tissulaire, ou quelquefois à des anomalies dans la transcription du signal.

Excès de sécrétion de GH

Cet excès conduit au gigantisme chez le jeune, par augmentation de la longueur des os. Le sujet est très grand avec des proportions normales. Chez l'adulte, l'excès conduit à l'acromégalie, car les épiphyses sont soudées et la croissance des os en longueur n'est plus possible, ils se déforment en épaisseur.

Un sujet acromégale est donc dysmorphique avec des mains et des pieds très élargis, un visage avec prognathisme évolutif, élargissement de la base du nez, écartement dentaire, une perte de l'articulé et de la silhouette (cyphose dorsale). Au plan clinique, on note des sudations très intenses, des céphalées invalidantes, des paresthésies des extrémités, chez la femme une lactation et chez l'homme une gynécomastie, car la structure de la GH est proche de celle de la prolactine. Les complications sont une hypertension artérielle, une hypertrophie du myocarde avec défaillance myocardique (troubles du rythme, dilatation des ventricules) et un diabète (angiopathies).

La plupart des cas d'acromégalie sont dus à un adénome hypophysaire, un macroadénome de diamètre supérieur à 1 cm dans 70 à 75 % des cas et un microadénome dans 25 à 30 % des cas.



À retenir

- L'hormone de croissance, ou *Growth Hormone* (GH), a une grande homologie de structure primaire avec la prolactine.
- Elle agit sur de très nombreux tissus cibles et sur le métabolisme glucido-lipido-protéique, soit directement, soit par l'intermédiaire de l'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor*).
- La forme prédominante de la GH est un polypeptide composé de 191 acides aminés avec deux ponts disulfures, alors que l'IGF-1 est un polypeptide de 70 acides aminés à trois ponts disulfures, qui a une grande homologie de structure avec l'insuline.
- La GH est synthétisée par les cellules somatotropes de l'adénohypophyse, qui la sécrètent sous forme de pics, le plus important ayant lieu après le début du sommeil. Le rythme et l'amplitude des pics sécrétoires de GH dépendent à la fois de la GHRH et de la somatostatine hypothalamiques et de l'IGF-1. Le cortisol diminue la synthèse de GH, alors que l'œstradiol la stimule. Certains facteurs nutritionnels d'ailleurs utilisés en exploration fonctionnelle stimulent la libération de GH. Enfin, le taux de sécrétion varie tout au long de la vie, avec un maximum à la puberté.
- La GH circule dans le sang liée à la GHBP, dont la structure est identique au domaine extracellulaire

du récepteur de la GH. Le catabolisme de la GH se déroule surtout dans le foie et les reins.
- L'IGF-1 est principalement synthétisé dans le foie, sous l'action de la GH et de l'état nutritionnel.
- La majeure partie de l'IGF-1 plasmatique circule lié à une protéine porteuse hépatique l'IGFBP, qu'on peut considérer comme une protéine de contre-régulation pour l'IGF-1.
- La principale action de la GH est d'assurer une croissance harmonieuse des individus, puisque son absence entraîne un nanisme harmonieux.
- La GH exerce des effets indirects, *via* l'IGF-1, sur la différenciation et la croissance de nombreux tissus (cartilage, tissus stéroïdes, muscles, rein, poumons) et sur les métabolismes protéiques (anabolisme), lipidiques (lipogenèse) et de façon très discrète glucidiques (hypoglycémie).
- La GH exerce des effets métaboliques directs importants. Elle a un effet anti-insuline marqué, elle est diabétogène. Elle stimule la lipolyse et est cétogène. Elle stimule la synthèse protéique et est capable d'augmenter la masse musculaire.
- La GH agit sur des récepteurs spécifiques très largement distribués, qui doivent se dimériser pour aboutir à la phosphorylation de différentes protéines intracellulaires.
- L'IGF-1 agit sur des récepteurs glycoprotéiques qui ressemblent à ceux de l'insuline, ce qui aboutit ici aussi à la phosphorylation de différentes protéines intracellulaires.
- Le diagnostic d'un déficit en GH est très difficile à faire et nécessite souvent d'avoir recours à plusieurs épreuves de stimulation.
- Les insuffisances de croissance peuvent être dues à une insuffisance antéhypophysaire ou à une absence, voire une anomalie des récepteurs à la GH.
- L'excès de sécrétion de GH conduit au gigantisme chez le jeune et à l'acromégalie chez l'adulte.

Prolactine

La prolactine est l'hormone de la lactation.

Structure

C'est un polypeptide monocaténaire de 23 kDa, composé de 199 acides aminés avec trois ponts disulfures. Sa structure est proche de la GH (48 % d'acides aminés similaires).

Synthèse et sécrétion

Le gène est situé sur le chromosome 6.

La prolactine est synthétisée dans les *cellules lactotropes de l'antéhypophyse* sous forme d'un précurseur, la pré-prolactine, qui possède une séquence signal de 28 acides aminés, cette séquence étant nécessaire pour le transport de l'hormone dans la cellule.

La sécrétion de prolactine se fait de façon *pulsatile*, surtout en début de sommeil. Il existe un rythme circadien avec élévation de la sécrétion pendant la nuit.

Les concentrations plasmatiques physiologiques sont comprises entre 5 et 15 µg/l chez la femme en dehors de la gestation, et entre 5 et 10 µg/l chez l'homme. Pendant la grossesse, les concentrations plasmatiques augmentent en réponse à l'augmentation de l'œstradiol.

Dans le sang, à côté de la prolactine dont la structure vient d'être décrite, on trouve une prolactine glycosylée à activité biologique plus faible et des formes de masses moléculaires plus élevées avec une big-PRL (45 kDa) et une big-big-PRL (>100 kDa).

Régulation de la synthèse et de la sécrétion

De très nombreux facteurs interviennent dans le contrôle de la biosynthèse et de la sécrétion de la prolactine. Ils sont d'origine hypothalamique (dopamine et TRH) ou d'origine périphérique (gonades et thyroïde) (figure 12.11).

Freinage permanent de la sécrétion de prolactine par la dopamine

Le principal facteur qui contrôle la sécrétion hypophysaire de prolactine est la *dopamine* élaborée par les neurones hypothalamiques du noyau arqué. La dopamine déversée dans le système porte au niveau du système

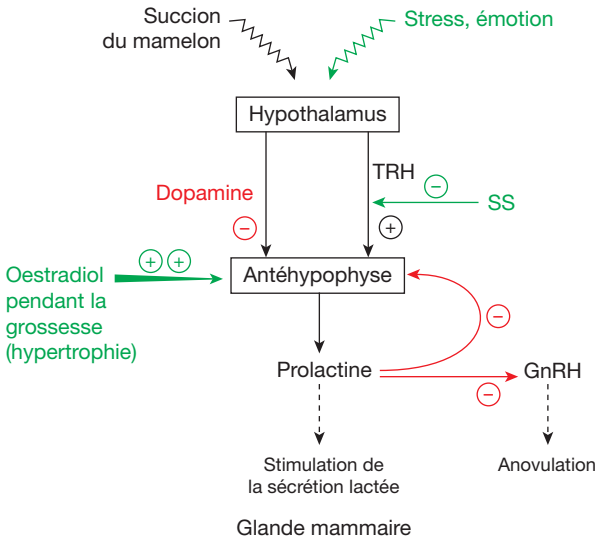


Figure 12.11

Contrôle de la sécrétion de prolactine.
TRH, thyrolibérine ; GnRH, gonadolibérine ; SS, somatostatine.

tubéro-infundibulaire se fixe sur les récepteurs de type D2 des cellules à prolactine de l'adénohypophyse, récepteurs qui sont couplés à une protéine G inhibitrice de l'adénylcyclase, ce qui inhibe la production d'AMPc.

On comprend que les agents qui bloquent les récepteurs de la dopamine, comme les neuroleptiques ou le métoclopramide, peuvent entraîner une hyperprolactinémie, tandis que la bromocriptine qui est un agoniste de la dopamine, a un effet suppresseur de la libération de prolactine, qui peut de ce fait être utilisé en thérapeutique.

Autres facteurs modulant la sécrétion de prolactine

D'autres facteurs hypothalamiques participent à l'inhibition de la sécrétion de prolactine, comme le GABA (acide gamma-aminobutyrique) qui exerce son action indépendamment de la dopamine. En revanche, la TRH stimule, à dose élevée, la libération de prolactine.

La β-endorphine stimule la sécrétion de prolactine par diminution de la libération de dopamine.

L'œstradiol induit une hypertrophie et une hyperplasie des cellules lactotropes de l'adénohypophyse. Il stimule la synthèse et la sécrétion de prolactine et joue un rôle très important pendant la grossesse.

La succion du mamelon pendant la tétée du nourrisson stimule la sécrétion de prolactine.

Enfin, on pense que la prolactine exerce un rétrocontrôle négatif sur sa propre sécrétion, en stimulant au niveau hypothalamique la libération de dopamine.

Actions physiologiques

Action sur la glande mammaire

La principale action de la prolactine s'exerce sur le développement de la glande mammaire et la lactogenèse.

La lactation fait intervenir de nombreuses hormones qui agissent en association ou séquentiellement. *La prolactine est indispensable à toutes les périodes du développement de la glande mammaire*, que ce soit pour la croissance de la glande, pour l'induction ou pour l'entretien de la sécrétion lactée.

Pendant la période de croissance mammaire, qui débute à la puberté, la prolactine assure la croissance des canaux alvéolaires. Cette action se déroule en association avec les œstrogènes, la progestérone et les glucocorticoïdes.

Au terme de la première grossesse, la prolactine est nécessaire au développement lobulo-alvéolaire.

La lactogenèse, ou initiation de la sécrétion lactée, correspond à la différenciation finale de la cellule mammaire et nécessite *l'association de la prolactine, des glucocorticoïdes, de l'insuline et des hormones thyroïdiennes*. Pendant la grossesse, il n'y a pas de formation de lait car la production est alors inhibée par les concentrations élevées d'œstradiol et dans une moindre mesure de progestérone. Au moment de l'accouchement, la diminution des concentrations d'œstradiol et de progestérone liée à l'expulsion placentaire, permet alors à la prolactine de stimuler pleinement la galactopoïèse, donc la production lactée va se faire et il y aura la montée laiteuse. Au niveau de la cellule mammaire, la prolactine stimule surtout la biosynthèse des protéines (caséine et lactalbumine), et à un moindre degré celle des lipides et des glucides du lait. C'est l'ocytocine posthypophysaire qui assure l'éjection du lait en permettant la contraction des cellules myoépithéliales.

Ensuite, pendant la lactation, l'entretien de la sécrétion lactée est assuré par la prolactine qui est stimulée par les tétées, la succion du mamelon relançant à chaque fois la sécrétion de prolactine.

Action de la prolactine sur les fonctions gonadiques

La prolactine ne joue pas de rôle physiologique dans la fonction gonadique, même si la concentration plasmatique de prolactine est plus élevée en phase lutéale qu'en phase folliculaire.

En revanche, l'hyperprolactinémie provoque un hypogonadisme qui se traduit, chez la femme, par une aménorrhée, une insuffisance lutéale et une infertilité par anovulation et chez l'homme, par une diminution de la spermatogenèse et de la testostéronémie conduisant à une diminution de la libido et à une impuissance. Cet effet est attribué à une diminution de la sécrétion pulsatile de GnRH et de LH.

Pendant l'allaitement, la femme ne peut théoriquement pas avoir d'enfant, l'hyperprolactinémie entraînant une anovulation. Toutefois l'allaitement s'arrête progressivement et l'ovulation réapparaît alors de façon aléatoire. C'est un moyen contraceptif peu sûr.

Autre action

La prolactine exerce un effet immunomodulateur important, en particulier en stimulant la prolifération des lymphocytes.

Mécanismes d'action

La prolactine agit sur des récepteurs qui appartiennent à la famille des récepteurs de la GH.

Les récepteurs de la prolactine sont présents dans un grand nombre de tissus, comme la glande mammaire, le rein, l'ovaire, le foie. Dans la glande mammaire, le nombre de récepteurs exprimés par les cellules augmente pendant la lactation et est inhibé par la progestérone.

Exploration fonctionnelle

L'exploration de la sécrétion de prolactine est entreprise chez une femme dans un cadre d'aménorrhée et chez un homme dans un contexte d'impuissance avec galactorrhée. Chez la femme, il faut faire une enquête clinique minutieuse, afin d'éliminer une grossesse débutante, de prendre en compte un accouchement récent, et d'exclure la prise d'œstroprogestatifs ou de médicaments psychotropes, en particulier les neuroleptiques.

L'interprétation du résultat exige de faire attention à la technique choisie pour le dosage, compte tenu des différentes formes circulantes, qui ne sont pas prises en compte de la même façon selon le type d'anticorps utilisés pour le dosage.

Les concentrations de prolactine sont un bon indicateur de l'hyperprolactinémie. Il faut toutefois se rappeler que le stress peut être responsable d'une hyperprolactinémie. Ainsi, la concentration de prolactine plasmatique peut doubler par le simple prélèvement de sang chez un sujet très anxieux.

On peut parfois être conduit à réaliser une exploration dynamique, par exemple une stimulation par la TRH ou un test à la bromocriptine, qui peut être un préalable au traitement.

Pathologie

Hyperprolactinémie

Les causes les plus fréquentes d'hyperprolactinémie sont représentées par les adénomes hypophysaires, les atteintes de l'hypothalamus et de la tige hypophysaire (sarcoïdose, craniopharyngiome…) ainsi que les médicaments stimulant la libération de prolactine (cause iatrogène) : neuroleptiques, antidépresseurs, œstrogènes…

La symptomatologie est caractérisée par le syndrome aménorrhée-galactorrhée : troubles menstruels (aménorrhée isolée ou non, ménométrorragies), galactorrhée, stérilité (dans 20 à 30 % des cas), signes généraux dus à la compression en cas d'adénomes (céphalées, troubles visuels…), ostéoporose (conséquence de l'hypogonadisme). Les examens complémentaires sont essentiellement à visée étiologique.

À retenir

- La prolactine (PRL) est une hormone polypeptidique de 199 acides aminés avec trois ponts disulfures, qui a une structure proche de celle de la GH.
- La PRL est synthétisée dans les cellules lactotropes de l'adénohypophyse.
- Elle a une sécrétion pulsatile avec un pic de sécrétion en début de sommeil.
- Il existe, dans le plasma, différentes formes circulantes (formes glycosylées, formes de masse moléculaire élevée).

- La synthèse et la sécrétion de PRL sont freinées par la dopamine libérée par les neurones hypothalamiques.
- La sécrétion de PRL est inhibée par le GABA, les endorphines, l'œstradiol ; elle est stimulée par la TRH.
- Elle stimule toutes les étapes du développement de la glande mammaire. Elle stimule la galactopoïèse et entretien la sécrétion lactée pendant la lactation.
- Elle n'a pas d'action physiologique sur les fonctions gonadiques. En pathologie, les hyperprolactinémies sont responsables d'un hypogonadisme.
- Elle stimule la prolifération des lymphocytes.
- Les augmentations de PRL circulante peuvent être dues à un prolactinome, mais aussi à la prise de certains médicaments qui bloquent les récepteurs à la dopamine D2.

ENTRAÎNEMENT 12 **QCM**

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes concernant l'hypothalamus, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A L'hypothalamus est une formation nerveuse du diencéphale.
B Les neurones hypothalamiques sont rassemblés en noyaux.
C Il existe une sécrétion hormonale spécifique pour chacun des noyaux.
D Les axones de certains neurones de l'hypothalamus se terminent dans l'adénohypophyse, d'autres se terminent dans la posthypophyse.
E Le sang des capillaires de l'éminence médiane recueille toutes les sécrétions hormonales des neurones hypothalamiques.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes concernant l'adénohypophyse, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Toutes les cellules de l'adénohypophyse ont des granulations peptidiques.
B La protéine S100 est spécifique des cellules antéhypophysaires.
C Les hormones sécrétées par l'adénohypophyse sont recueillies dans le sang des capillaires de l'éminence médiane.
D Les hormones antéhypophysaires qui stimulent un organe cible spécifique sont appelées des libérines.
E Certaines hormones antéhypophysaires agissent sur plusieurs organes ou tissus et sur différents métabolismes.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les hormones hypothalamiques, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Certaines hormones hypothalamiques sont de nature glycoprotéique.
B Chaque hormone hypothalamique stimule spécifiquement une seule cible dans l'adénohypophyse.
C La somatostatine est une hormone qui inhibe la sécrétion de GH et de TSH.
D Toutes les hormones hypothalamiques se fixent sur des récepteurs membranaires qui sont le plus souvent couplés à des protéines G trimériques.
E La GHRH stimule la sécrétion de FSH ou de LH en fonction des caractéristiques des pulses de sa sécrétion.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes concernant l'hypothalamus, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A La sécrétion des hormones hypothalamiques peut être contrôlée par les endorphines.
B Le stress est capable de moduler la sécrétion de plusieurs hormones hypothalamiques.
C Les hormones périphériques ne régulent jamais la sécrétion des hormones hypothalamiques.
D Certaines hormones hypothalamiques sont stockées dans les cellules qui les produisent.
E L'hypothalamus sécrète soit une hormone qui stimule la sécrétion d'une hormone au niveau d'une cellule cible, soit une hormone qui freine la sécrétion de la même hormone au niveau de la cellule cible, mais jamais les deux.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes concernant l'hypophyse, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Une hypophysectomie réalisée dans l'enfance conduit au nanisme harmonieux.
B Les pituicytes sont les cellules qui élaborent l'ocytocine dans la posthypophyse.
C La vasopressine est une hormone dont l'action principale est vasoconstrictrice, comme son nom l'indique.
D Les hormones post-hypophysaires sont directement versées dans le sang dès qu'elles sont élaborées.
E Le lien hormonal entre l'hypothalamus et l'hypophyse passe toujours par le sang.

QCM 6

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les hormones posthypophysaires, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Elles sont synthétisées dans la posthypophyse.
B Elles sont composées de 9 acides aminés.
C Elles circulent dans le sang, liées à une neurophysine.
D Leur sécrétion est la conséquence d'une entrée de Ca^{2+} en réponse à l'arrivée de potentiels d'action dans les terminaisons axonales qui les contiennent.

E Les deux gènes de l'ocytocine et de l'ADH sont localisés sur le même chromosome.

QCM 7

Parmi les cinq propositions suivantes concernant l'ADH, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Elle agit au niveau de tout le tubule rénal en facilitant la réabsorption de l'eau.

B Dans le rein, elle agit sur des récepteurs membranaires V2 qui sont couplés à une protéine G_s qui stimule l'adénylcyclase.

C Son action cellulaire rénale se traduit par une relocalisation des molécules d'aquaporine 2 dans les membranes apicale et basolatérales des cellules.

D À dose physiologique, elle agit aussi sur les artérioles.

E Elle renforce l'action de la CRH hypothalamique.

QCM 8

Parmi les cinq propositions suivantes concernant l'ADH, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Sa sécrétion est régulée par des osmorécepteurs, qui contrôlent l'osmolalité plasmatique et sont localisés dans la paroi des vaisseaux sanguins.

B Sa sécrétion est stimulée par toute augmentation de la volémie.

C Sa sécrétion est régulée par toute variation, même minime, de la pression artérielle.

D Le déficit en ADH correspond au diabète néphrogénique.

E Un syndrome polyuro-polydispsique peut être induit par certains médicaments.

QCM 9

Parmi les cinq propositions suivantes concernant l'ocytocine, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A C'est une hormone peptidique.

B Elle agit sur l'utérus en renforçant les contractions au moment de l'accouchement.

C L'œstradiol et la progestérone augmentent le nombre de récepteurs à l'ocytocine exprimés par les cellules utérines pendant la grossesse.

D La régulation de la sécrétion d'ocytocine est un exemple de rétrorégulation positive.

E La sécrétion d'ocytocine s'arrête très brutalement à la naissance.

QCM 10

Parmi les cinq propositions suivantes concernant l'ocytocine, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Pendant l'allaitement, elle est libérée en réponse à la tétée.

B Elle augmente directement la production de lait.

C Elle agit directement sur les cellules myoépithéliales des canaux galactophores.

D Elle stimule la libération de prolactine.

E Elle agit sur des récepteurs membranaires couplés à des protéines G trimériques.

QCM 11

Parmi les cinq propositions suivantes concernant la GH, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Elle est synthétisée par les cellules somatotropes de l'adénohypophyse.

B Elle est présente sous la seule forme de 22 kDa dans le plasma.

C Sa sécrétion est pulsatile, avec un pic maximum après l'endormissement pendant la première période de sommeil paradoxal.

D Des émotions fortes peuvent déclencher un pic sécrétoire de GH.

E La plus grande partie de la GH plasmatique se trouve sous forme de GHBP, cette protéine correspondant à la partie extracellulaire du récepteur de la GH.

QCM 12

Parmi les cinq propositions suivantes concernant la GH, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Les états de cirrhose hépatique s'accompagnent de modification du catabolisme de la GH.

B L'amplitude du pic de sécrétion de la GH est très essentiellement due à la GHRH.

C Le jeûne en diminuant les concentrations d'IGF-1 augmente donc les concentrations de GH plasmatique.

D Le cortisol bloque la sécrétion de GH plasmatique.

E L'œstradiol diminue la sécrétion et donc les concentrations plasmatiques de GH.

QCM 13

Parmi les cinq propositions suivantes concernant l'IGF-1, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A C'est un polypeptide de 191 acides aminés.

B Toute l'IGF-1 circulante a pour origine le foie.

C La GH stimule la sécrétion hépatique d'IGF-1.

D La reprise d'une nutrition protéique augmente les concentrations plasmatiques d'IGF-1.

E Une augmentation de l'insulinémie entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques d'IGF-1 libre.

QCM 14

Parmi les cinq propositions suivantes concernant la GH et l'IGF-1, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A La libération de nordarénaline et d'acétylcholine entraîne une augmentation de la sécrétion de GH.

B L'IGF-1 stimule la réparation des lésions des voies aériennes pulmonaires.

C L'IGF-1 stimule la croissance des cartilages jusqu'à la sénescence.

D La GH augmente l'incorporation des acides aminés dans les protéines.

E La GH stimule l'absorption intestinale du calcium.

(*Suite*)

ENTRAÎNEMENT 12 **Suite**

QCM 15

Parmi les cinq propositions suivantes concernant la GH et l'IGF-1, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A La transcription du signal pour la GH et l'IGF-1 nécessite une dimérisation des récepteurs.

B Dans les deux cas, les récepteurs ont une activité tyrosine kinase propre.

C La GH stimule l'utilisation cellulaire des acides gras pour fournir de l'énergie à la place du glucose.

D Le syndrome de Laron correspond à une absence de GH circulante.

E Un excès de sécrétion de GH ne peut pas conduire au gigantisme si les épiphyses des os sont soudées.

QCM 16

Parmi les cinq propositions suivantes concernant la PRL, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A C'est une hormone glycoprotéique, qui a une structure proche de celle de la GH.

B Elle est synthétisée dans les cellules lactotropes de l'hypothalamus.

C Sa sécrétion est plus importante en période nocturne qu'en période diurne.

D Sa sécrétion est pulsatile.

E Il existe un pic de sécrétion en début de sommeil, comme pour la GH.

QCM 17

Parmi les cinq propositions suivantes concernant la PRL, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Seule la forme de 23 kDa circule dans le sang.

B La concentration plasmatique de PRL est augmentée pendant la grossesse.

C La synthèse et la sécrétion de PRL sont freinées par la dopamine.

D La dopamine agit en se fixant sur des récepteurs D2 couplés à des protéines G qui inhibent l'adénylcyclase.

E La PRL inhibe la libération de dopamine.

QCM 18

Parmi les cinq propositions suivantes concernant la PRL, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A La sécrétion de PRL est stimulée par la TRH.

B L'œstradiol inhibe la sécrétion de la PRL.

C Les bêta-endorphines stimulent la sécrétion de PRL.

D Elle stimule le développement de la glande mammaire.

E La formation de lait est stimulée par la PRL pendant la grossesse.

QCM 19

Parmi les cinq propositions suivantes concernant la PRL, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A L'œstradiol stimule la production de lait en synergie avec la PRL.

B À la naissance, c'est la PRL qui est responsable de la montée laiteuse.

C L'entretien de la sécrétion lactée pendant la lactation est dû à la stimulation de la libération d'ocytocine à chaque tétée.

D Elle est responsable de la contraction des cellules myoépithéliales des canaux galactophores de la glande mammaire.

E Elle a une action sur le fonctionnement de l'ovaire pendant la phase lutéale du cycle.

QCM 20

Parmi les cinq propositions suivantes concernant la PRL, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Elle agit en se fixant sur les récepteurs de la GH compte tenu de son homologie de structure.

B Une augmentation de PRL plasmatique oriente systématiquement vers un prolactinome.

C Le stress peut induire une augmentation importante de la concentration plasmatique de PRL.

D Les adénomes à PRL sont responsables d'aménorrhée secondaire chez la femme jeune.

E La bromocriptine peut être responsable d'une fausse augmentation de PRL.

Chapitre 13

Glande thyroïde

PLAN DU CHAPITRE

Anatomie 360
Vascularisation 360
Innervation 360
Histologie 360
Physiologie des hormones thyroïdiennes 362
Structure des hormones thyroïdiennes 362
Biosynthèse des hormones thyroïdiennes 362
Captage des iodures par les cellules thyroïdiennes 362
Synthèse de la thyroglobuline 363
Iodation des tyrosines au sein de la thyroglobuline 363
Libération des molécules iodées 364
Passage des hormones thyroïdiennes dans le sang 364
Transport des hormones thyroïdiennes dans le sang 364
Métabolisme des hormones thyroïdiennes 365
Contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes 366
Stimulation de la sécrétion par la TSH 366
Inhibition de la sécrétion de TSH par les hormones thyroïdiennes 367
Autres facteurs de régulation 367
Actions physiologiques des hormones thyroïdiennes 367
Effets sur la croissance fœtale et le développement pendant l'enfance 367
Effets sur l'organisme et les organes 368
Effets sur les métabolismes 368
Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes 369
Explorations fonctionnelles 369
Établir un état d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie 369
Établir l'origine d'un dysfonctionnement thyroïdien 369
Pathologie 369

Objectifs

L'objectif de ce chapitre est dans un premier temps de préciser l'anatomie et l'histologie de la glande thyroïde, puis dans un second temps d'étudier la physiologie des hormones thyroïdiennes, leur structure, la biosynthèse, la sécrétion, le transport de ces hormones dans le sang et leur métabolisme. Ensuite, le contrôle de la sécrétion des hormones sera détaillé ainsi que les actions physiologiques, le mécanisme d'action et les pathologies thyroïdiennes.

Anatomie

La glande thyroïde est située à la base du cou, sous le larynx. En effet, cette glande qui se développe à partir de l'endoderme pharyngé, migre à la face antérieure du cou au cours de l'embryogenèse. Toutefois, des anomalies de migration peuvent aboutir à une localisation anormale de la glande, entre la base de la langue et le médiastin antérieur.

La glande comprend deux lobes verticaux, localisés de chaque côté de la trachée et réunis à l'avant par un isthme étroit d'où se détache généralement un troisième lobe, la pyramide de Lalouette, qui remonte devant le larynx en direction de l'os hyoïde (figure 13.1). La glande a donc la forme d'un bouclier protecteur. C'est une glande superficielle, facile d'accès à la palpation.

C'est la plus volumineuse des glandes endocrines avec des dimensions de 4 cm de long sur 2 cm de large et 2,5 cm d'épaisseur et un poids moyen compris entre 15 et 25 g chez l'adulte. Le poids varie avec l'âge, les saisons, l'apport alimentaire en iodures et, chez la femme, avec la grossesse, l'allaitement et la ménopause.

La glande thyroïde renferme les quatre glandes parathyroïdiennes, qui ont elles aussi migré pendant la vie embryonnaire. Elles seront étudiées spécifiquement dans le chapitre 17 consacré à la régulation de l'homéostasie calcique.

Vascularisation

La vascularisation de la glande thyroïde est très importante (80 à 120 ml/min) (figure 13.2). Elle est assurée par deux artères thyroïdiennes supérieures, issues de la carotide externe, une artère thyroïdienne moyenne et deux artères thyroïdiennes inférieures, issues des artères sous-clavières. Le drainage veineux est assuré par deux veines thyroïdiennes supérieures qui se jettent dans la veine jugulaire interne, une veine thyroïdienne inférieure médiane qui se jette dans le tronc brachiocéphalique gauche et des veines thyroïdiennes moyennes très inconstantes. Il existe aussi un important drainage lymphatique.

Innervation

L'innervation de la glande est double, assurée par des fibres nerveuses sympathiques issues de ganglions sympathiques cervicaux et par les nerfs laryngés pour l'innervation parasympathique. Le système nerveux ne sert qu'à contrôler les flux sanguins, il ne joue aucun rôle dans la sécrétion des hormones.

Il est important de ne pas oublier que les nerfs récurrents qui assurent l'innervation du larynx passent le long des lobes thyroïdiens, juste à côté des artères carotides internes et des veines jugulaires internes, pour ne pas les léser au cours des interventions chirurgicales sur la thyroïde.

Histologie

La glande thyroïde est entourée par une capsule fibreuse externe, d'où partent des travées conjonctives qui divisent la glande en *lobules*. Ces lobules sont formés par l'assemblage de *follicules* qui constituent donc les unités de base et sont au nombre de 3×10^6.

Chaque follicule a la forme d'une sphère dont le diamètre varie de 200 à 300 µm, en fonction de l'activité sécrétoire (figure 13.3). Il est entouré par une rangée unique de cellules épithéliales cubiques, les *thyréocytes*, qui ont une épaisseur plus ou moins grande en fonction de leur activité de synthèse (en moyenne 15 µm). Ces cellules se caractérisent par un réticulum endoplasmique rugueux et un appareil de Golgi très développés, témoignant d'une capacité de synthèse protéique très importante. Au centre du follicule, se trouve la *colloïde*, une substance gélatineuse qui contient pratiquement tout l'*iode thyroïdien*. Les thyréocytes ont une double polarité, puisqu'ils sont capables de déverser leur sécrétion vers la colloïde interne à travers la membrane apicale pourvue de microvillosités et vers les capillaires externes au follicule.

Entre les follicules, se trouvent des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques, des fibres nerveuses et des cellules plus volumineuses que les cellules folliculaires, qui ont une forme ovoïde, à noyau clair et à cytoplasme riche en grains. Ces cellules parafolliculaires, ou cellules claires (cellules C), dispersées dans le parenchyme périfolliculaire sont d'origine embryologique neuroectodermique et secrètent la *thyrocalcitonine*, une hormone

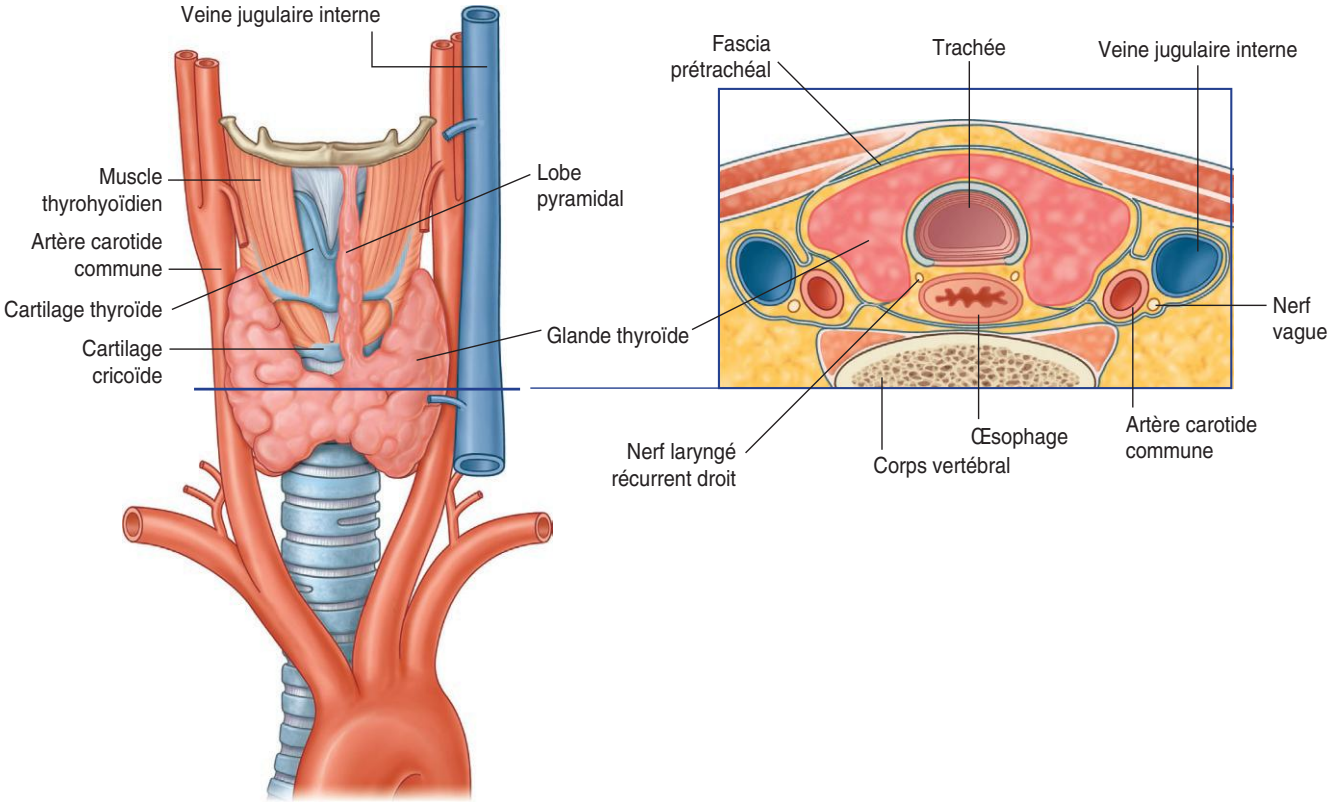


Figure 13.1

Glande thyroïde dans le triangle du cou.
A. Vue antérieure. **B.** Vue transversale.
(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

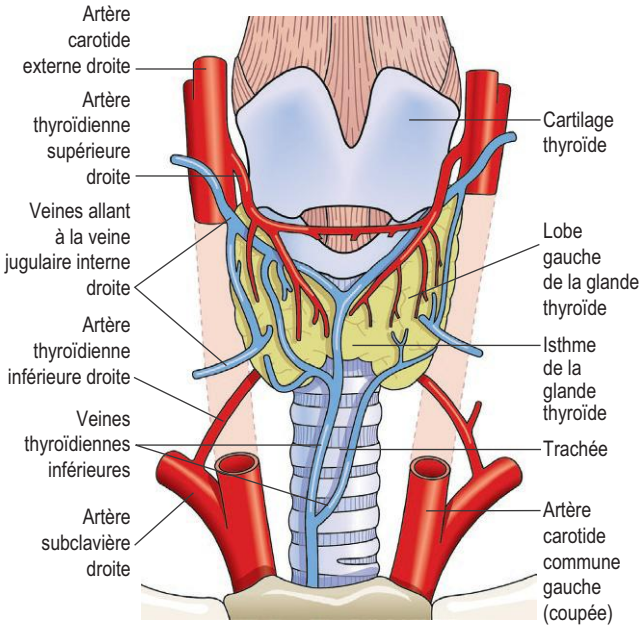


Figure 13.2

Vascularisation de la glande thyroïde.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

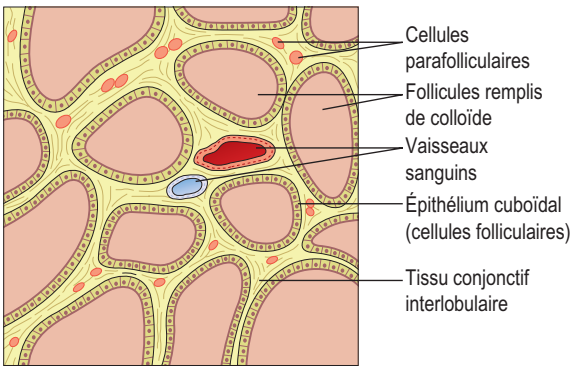


Figure 13.3

Structure histologique de la glande thyroïde.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

polypeptidique non iodée, impliquée dans l'homéostasie phosphocalcique.

Physiologie des hormones thyroïdiennes

L'importance de la glande thyroïde est connue depuis longtemps. En effet, l'absence de glande thyroïde entraîne une diminution des activités physiques et psychiques, une diminution de la résistance au froid et, chez l'enfant, un retard de croissance caractéristique. À l'opposé, un excès d'activité de la glande conduit à un épuisement de l'organisme avec nervosité, tremblements, troubles cardiaques et production excessive de chaleur.

La glande thyroïde a la particularité de stocker son produit de sécrétion dans la colloïde et de pouvoir constituer une *réserve hormonale* d'environ 100 jours.

Structure des hormones thyroïdiennes

Ce sont des molécules iodées, dérivées de la tyrosine ou plus précisément de la thyronine, qui correspond à la condensation de deux molécules de tyrosine entre elles (figure 13.4).

Les deux hormones thyroïdiennes sont :

- la thyroxine, ou 3,5,3',5'-tétraiodothyronine ou T4 ;
- la 3,5,3'-triiodothyronine, ou T3.

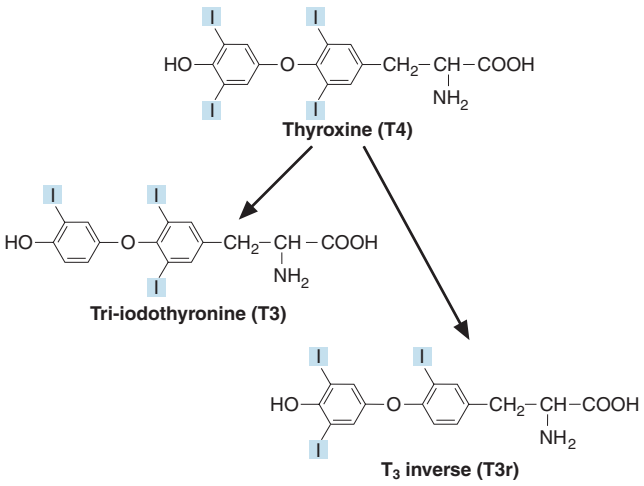


Figure 13.4

Structure chimique de la T4, la T3 et la T3r.
(In : Gaw A. et al. Biochimie clinique. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier ; 2004.)

La 3,3',5'-triiodothyronine, ou T3 inverse ou réverse (T3r), est inactive.

On trouve également, dans la thyroïde, des précurseurs des hormones thyroïdiennes avec la 3-monoiodotyrosine, ou MIT, et la 3,5-diiodotyrosine, ou DIT.

Toutes ces molécules iodées sont intégrées à l'intérieur d'une énorme molécule de *thyroglobuline* au sein de la colloïde dans les follicules thyroïdiens.

Biosynthèse des hormones thyroïdiennes

Elle s'effectue dans la molécule de thyroglobuline, au sein de la colloïde. Au préalable, la molécule de thyroglobuline doit être synthétisée et les iodures captés et oxydés, avant que les molécules de tyrosine ne soient iodées au sein de la thyroglobuline (figure 13.5).

Captage des iodures par les cellules thyroïdiennes

L'iode est apporté à l'organisme par l'alimentation en quantités variables (100 à 400 µg par jour) selon les régions. Qu'il soit sous forme minérale ou organique, l'iode doit être réduit en iodure dans l'estomac pour pouvoir être absorbé dans l'intestin. En moyenne, l'absorption est de 160 µg par jour que l'on retrouve pour 150 µg par jour dans les urines et pour 10 µg par jour dans les fèces. L'iodurie est donc un excellent reflet de la consommation d'iodures. Cette quantité couvre largement les besoins de la thyroïde qui sont évalués à 80 µg pour équilibrer exactement la production d'hormones iodées.

Le pool intrathyroïdien d'iodures est de 7 500 µg, ce qui constitue une réserve qui permet de faire face à un déficit total d'apport d'iodure pendant 100 jours.

Le captage des iodures par les cellules folliculaires de la thyroïde est un processus actif, puisque la concentration des iodures est 30 à 40 fois plus élevée dans le cytosol que dans le sang. Ce transport actif s'effectue contre un gradient électrochimique pour franchir la membrane basolatérale des cellules et fait intervenir un transporteur spécifique Na^+/I^-, à douze passages transmembranaires, consommant de l'ATP. Une fois entré dans la cellule, l'iodure migre très rapidement vers le pôle apical.

L'activité du transporteur est stimulée par la TSH et est inhibée par les anions thiocyanates, perchlorates et pertechnécates qui entrent en compétition avec I^- au niveau du transporteur. Dans les autres tissus capables de transporter des iodures contre un gradient de concentration (glandes

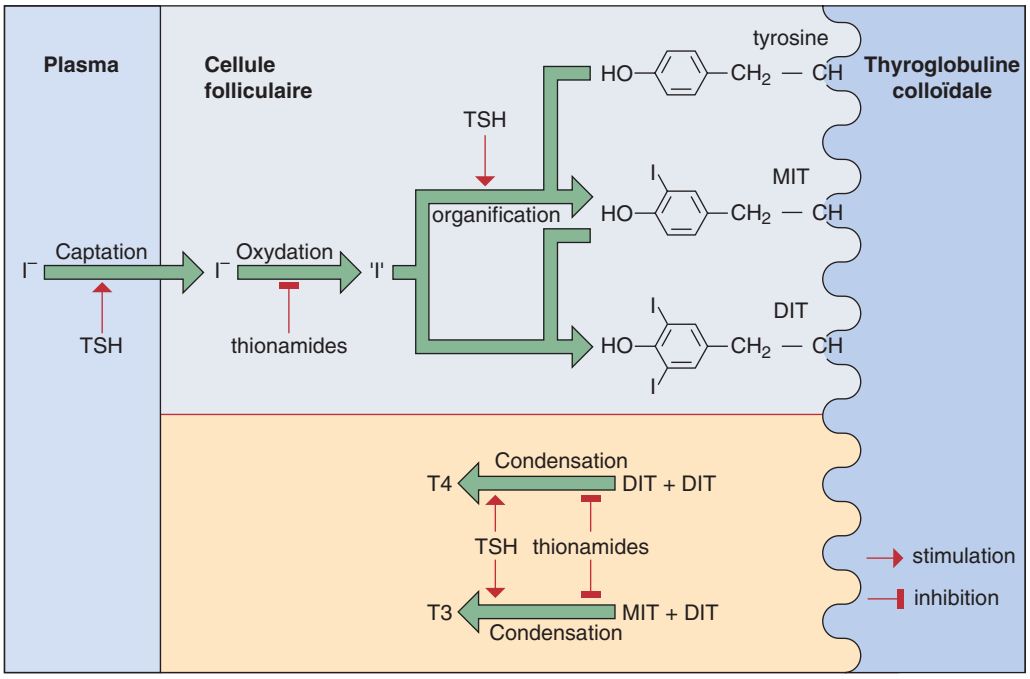


Figure 13.5

Biosynthèse des hormones thyroïdiennes.
Les réactions d'iodation et de condensation impliquent les résidus tyrosyls d'une molécule polypeptidique, la thyroglobuline. Les hormones thyroïdiennes restent liées à la protéine jusqu'à leur libération de la cellule. La nature exacte de la forme active de l'iode («I») n'est pas connue. Une fois formée, celle-ci est immédiatement incorporée aux résidus tyrosyls pour donner les monoiodotyrosines (MIT) et les diiodotyrosines (DIT). Les médicaments antithyroïdiens de la classe des thionamides, comme le carbimazole, agissent en inhibant la formation de l'iode actif ou en empêchant les réactions de condensation des DIT nécessaires pour former la T4.
(In : Marshall W.J., Bangert S.K. Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2005.)

salivaires, glandes mammaires, placenta, muqueuse gastrique…), la TSH est dépourvue d'effet.

Synthèse de la thyroglobuline

La thyroglobuline est une glycoprotéine dimérique de masse moléculaire très élevée, puisque chaque monomère a une masse moléculaire de 330 kDa et comprend environ 2 750 acides aminés, 10 % de sucre et de nombreux radicaux tyrosyls. Les deux monomères sont reliés par des ponts disulfures. Sur les 120 radicaux tyrosyls portés par la molécule, seul un petit nombre situé surtout aux extrémités est réactif et a la possibilité d'être iodé.

La synthèse de la molécule de thyroglobuline, dont le gène est situé sur le chromosome 8, s'effectue classiquement dans le réticulum endoplasmique rugueux de la cellule. Ensuite la molécule subit des modifications dans l'appareil de Golgi, avant d'être emballée dans des vésicules sécrétoires. Celles-ci la libèrent par exocytose dans la lumière centrale du follicule, où elle constitue la colloïde et y est à une concentration élevée (150 à 300 g/l).

Iodation des tyrosines au sein de la thyroglobuline

L'iodation des tyrosines au sein de la thyroglobuline nécessite l'oxydation préalable des iodures en *iode radicalaire*, sous l'action d'une *tyrosine peroxydase* (TPO), localisée dans la membrane plasmique apicale du côté de la colloïde. En utilisant H_2O_2 générée sous l'action d'une NADPH cytochrome c réductase microsomiale, à partir de O_2, la TPO réalise la réaction suivante :

$$2\,I^- + H_2O_2 + 2\,H^+ \leftrightarrows 2\,I^\cdot + 2\,H_2O$$

La forme active de l'iode formée reste à proximité de la membrane, car l'iode radicalaire reste attaché à la TPO. Alors, sous l'action de la TPO membranaire, certains H situés en ortho de la fonction phénol d'un reste tyrosyl sont substitués, conduisant au *MIT* et au *DIT* qui restent intégrés à l'intérieur de la molécule de thyroglobuline. Cette iodation s'effectue donc à l'interface cellule-colloïde.

Ensuite, le couplage des molécules d'iodotyrosines permet de former les iodothyronines au sein de la molécule de thyroglobuline. Le couplage est toujours réalisé par la TPO,

mais nécessite plusieurs heures. Il s'agit d'une *condensation oxydative* entre une MIT et une DIT ou entre deux DIT, avec libération d'une molécule d'alanine, toujours au contact de la membrane apicale. La réaction fait intervenir les tyrosines les plus réactives, qui sont situées en bout de chaîne, en position 5 et 2746. Finalement chaque molécule de thyroglobuline contient environ six MIT, cinq DIT, une à cinq T4 et on ne trouve qu'une seule T3 pour quatre molécules de thyroglobuline.

L'ensemble du processus de formation des hormones iodées au sein de la thyroglobuline peut être bloqué par les antithyroïdiens de synthèse (ATS), comme le méthimazole ou le propylthiouracile qui agissent en inhibant la peroxydase.

Libération des molécules iodées

Le processus de libération des hormones iodées commence par la pénétration de la thyroglobuline dans les cellules folliculaires (figure 13.6), qui peut se faire par macropinocytose ou par micropinocytose en fonction de l'activité de la glande. La macropinocytose, qui correspond à la formation de grosses vésicules de résorption qui sont englobées par des pseudopodes de la membrane apicale de la cellule, est surtout impliquée lorsque la glande est fortement stimulée par la TSH. La micropinocytose, qui correspond à la formation de petites vésicules recouvertes ou non de clathrine est impliquée dans le fonctionnement normal.

À un moment donné, les vésicules fusionnent avec des lysosomes pour former des *phagolysosomes* au sein desquels la molécule de thyroglobuline est dégradée par protéolyse séquentielle sous l'action d'endopeptidases et d'exopeptidases. Les ponts disulfures entre les deux chaînes sont réduits et le squelette protéique est entièrement dégradé. Les molécules de T4, T3, DIT et MIT sont libérées.

Les molécules de MIT et de DIT sont immédiatement désiodées sous l'action d'une iodotyrosine désiodase microsomiale, qui ne s'attaque qu'aux molécules de MIT et DIT et n'attaque jamais les molécules de T3 et de T4. Les iodures libérés sont aussitôt recyclés dans la cellule, ce qui réalise une économie considérable et fait que tout l'iode minéral I^- qui pénètre dans la glande ressort sous forme hormonale.

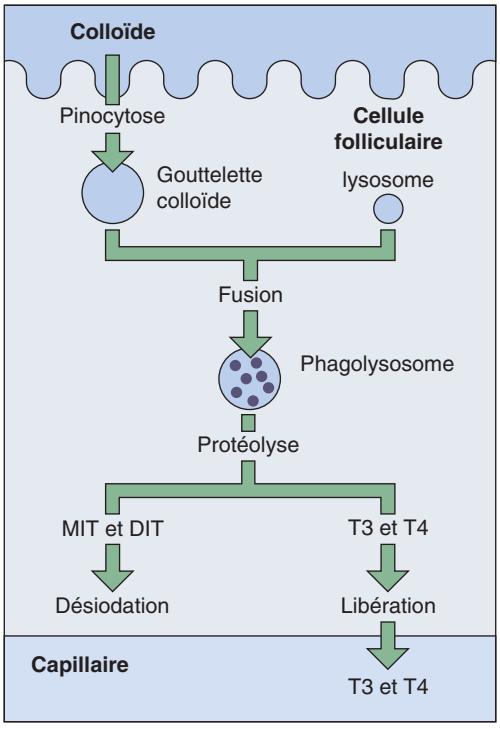


Figure 13.6

Sécrétion des hormones thyroïdiennes.
Le matériel colloïde est capté dans les cellules folliculaires selon un mécanisme de pinocytose et subit une protéolyse lysosomale, ce qui entraîne la libération des hormones thyroïdiennes.
MIT, monoiodotyrosines ; DIT, diiodotyrosines.
(In : Marshall W.J., Bangert S.K. Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2005.)

Passage des hormones thyroïdiennes dans le sang

Les concentrations cytosoliques des deux hormones thyroïdiennes augmentent au fur et à mesure de leur libération à partir de la thyroglobuline jusqu'à permettre une diffusion simple le long d'un gradient, puisqu'elles sont liposolubles et franchissent sans difficulté la membrane plasmique.

La production de T4 est d'environ 90 à 100 nmol par jour, ce qui correspond à la totalité de la production de T4 ; celle de T3 est d'environ 8 à 10 nmol par jour, ce qui correspond seulement à 20 % de la production totale, soulignant toute l'*importance de la production périphérique pour la T3* (cf. *infra*).

Transport des hormones thyroïdiennes dans le sang

La concentration plasmatique des deux hormones thyroïdiennes est de 50 à 150 nmol/l (soit 80 µg/l en moyenne) pour la T4 et de 0,8 à 2,5 nmol/l (soit 1 µg/l en moyenne) pour la T3. La thyroxine est donc l'hormone thyroïdienne majoritaire dans le sang puisqu'elle représente environ 98 % des hormones thyroïdiennes circulantes.

Dans le sang, ces deux hormones sont liées à plus de 99 % à des protéines de liaison. Elles sont liées pour 75 à 80 % à

une α_1-globuline de 63 kDa synthétisée par le foie, la TBG (*Thyroxine Binding Globulin*), dont la synthèse dépend des œstrogènes, et pour le reste à la TBPA (*Thyroxine Binding Prealbumin*), encore appelée transthyrétine, et à l'albumine. Les deux hormones n'ont pas la même affinité pour les protéines de liaison. Ainsi, la forme libre de T3 est de 0,3 % et celle de T4 seulement de 0,03 %, ce qui correspond à des concentrations de T3 libre d'environ 6 pmol/l et de T4 libre d'environ 30 pmol/l. Ces formes libres sont seules actives d'un point de vue physiologique, car capables de franchir les parois vasculaires et cellulaires. On peut donc considérer que la liaison des hormones aux protéines constitue un réservoir circulant important d'hormones et que cette liaison évite leur fuite urinaire et diminue leur clairance métabolique.

La concentration des hormones thyroïdiennes peut varier à cause de modifications des protéines de liaison sans signe de dysfonctionnement de la glande thyroïde. Ainsi, chez les femmes enceintes et chez les femmes traitées par des œstrogènes, les concentrations de TBG augmentent sans signe d'hyperfonctionnement thyroïdien. Au contraire dans les néphroses lipoïdiques, la TBG est diminuée sans signe d'hypofonctionnement thyroïdien. Enfin dans les atteintes hépatiques, on observe une augmentation des concentrations de TBG dans les cas de cytolyse et une diminution des concentrations dans la cirrhose et la malnutrition.

Métabolisme des hormones thyroïdiennes

L'étude du métabolisme des hormones thyroïdiennes (figure 13.7) est facile à réaliser en utilisant des molécules marquées à l'iode 131.

La demi-vie biologique est de sept jours pour la T4 et d'un jour pour la T3.

La diffusion des deux hormones dans tous les tissus se fait librement et ne dépend que de la concentration des formes libres.

La chaîne latérale des hormones thyroïdiennes peut être désaminée dans toutes les cellules, conduisant à des dérivés pyruviques, puis acétiques, qui ont une activité biologique très faible.

Les molécules hormonales peuvent également subir une désiodation tissulaire :

- soit elle fait intervenir une 5'-monodésiodase microsomiale à sélénium, qui enlève un iode à la thyroxine pour la transformer en T3 (3,5,3'-triiodothyronine), environ cinq fois plus active que la T4 dans la cellule ; *l'activité 5'-monodésiodase est responsable de 80 % de la production totale de T3* ;
- soit elle implique une 5-monodésiodase qui enlève un iode en 5 pour former la T3 inverse (3,3',5'-triiodothyronine) qui est dépourvue de toute activité biologique. La quasi-totalité de la T3 inverse est produite en périphérie, dans les cellules.

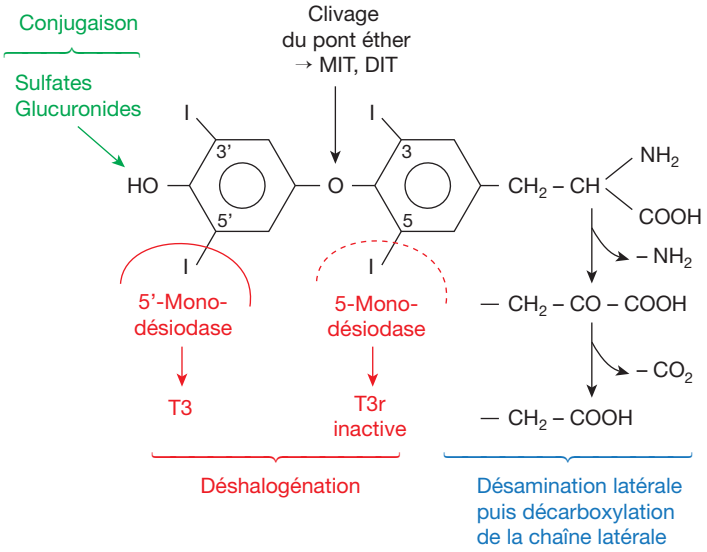


Figure 13.7

Métabolisme cellulaire des hormones thyroïdiennes.
MIT, monoiodotyrosines ; DIT, diiodotyrosines.

L'activité de la 5'-monodésiodase est diminuée pendant le jeûne (épargne énergétique), pendant la grossesse, dans les maladies rénales et hépatiques, et sous l'effet de certains médicaments comme les thio-uracils ou les bêtabloquants. À l'inverse, l'activité est augmentée immédiatement après la réalimentation en glucides et en protéines après le jeûne, alors que les lipides sont dépourvus de tout effet.

Un clivage de la liaison éther entre les deux cycles conduit aux MIT et DIT.

Les hormones et leurs métabolites sont conjugués dans le foie au niveau de la fonction phénol pour conduire à des sulfoconjugués ou des glucuronoconjugués. Ces derniers peuvent être éliminés dans la bile, puis dans l'intestin grêle où ils sont hydrolysés par les β-glucuronidases bactériennes. Les molécules iodées sont alors susceptibles d'être réabsorbées par les cellules entérocytaires, constituant un véritable cycle entéro-hépatique. On retrouve toutefois environ 15 % des hormones thyroïdiennes dans les matières fécales.

Les hormones libres sont filtrées dans le glomérule rénal, mais on ne les retrouve pas dans les urines. Elles sont en effet réabsorbées dans les cellules tubulaires, puis déshalogénées localement, l'iode étant finalement éliminé dans les urines sous forme d'iodures.

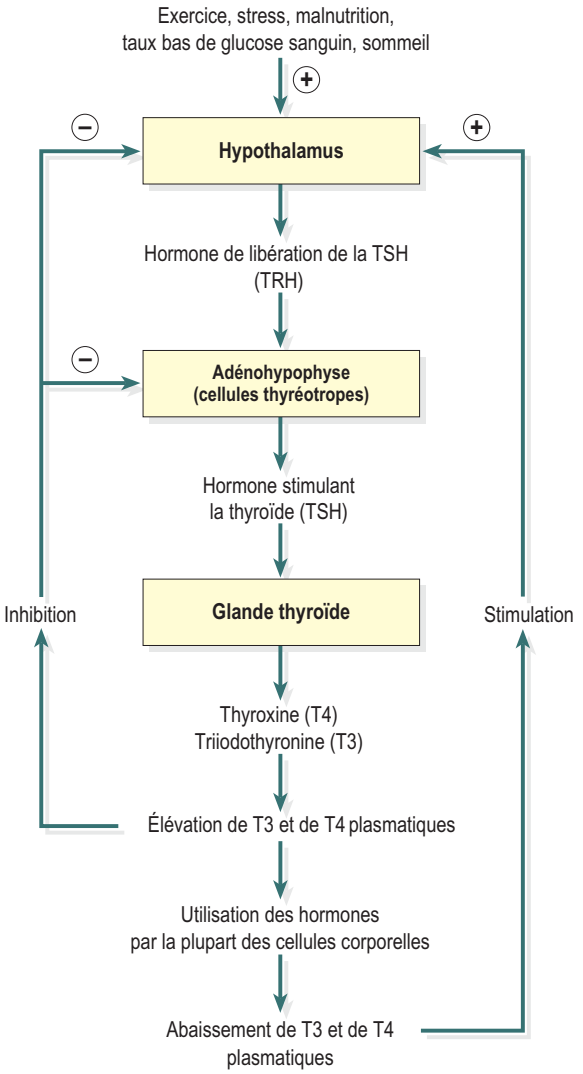


Figure 13.8

Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

La sécrétion des hormones thyroïdiennes est principalement contrôlée par la TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) hypophysaire et par les hormones thyroïdiennes. Mais d'autres facteurs, comme la quantité d'iodures apportés dans la glande, jouent un rôle dans le contrôle de la sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Stimulation de la sécrétion par la TSH

La TSH, ou thyréostimuline, d'origine hypophysaire, est elle-même principalement contrôlée par la TRH, ou thyrolibérine, d'origine hypothalamique, constituant un véritable *axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien* (figure 13.8).

TRH

La TRH est un tripeptide (LpyroGlu-Hist-Pro) qui est déversé dans les vaisseaux portes de l'éminence médiane et agit sur les cellules thyréotropes de l'adénohypophyse. Elle se fixe sur des récepteurs spécifiques exprimés à la surface de ces cellules et stimule la synthèse et la sécrétion de TSH *via* la formation d'AMPc et une augmentation du Ca^{2+} cytosolique. La TRH se fixe aussi sur les cellules prolactiniques et les cellules somatotropes de l'hypophyse.

De nombreux stimulus intégrés par l'hypothalamus modulent la sécrétion de TRH. Ainsi, le froid l'augmente, le stress la diminue, l'alternance jour/nuit l'influence de sorte qu'il existe un rythme nycthéméral avec un maximum de sécrétion la nuit et un minimum le jour. On estime que la stimulation de la sécrétion de TRH implique des médiateurs noradrénergiques, alors que l'inhibition implique des médiateurs dopaminergiques.

TSH

La TSH est élaborée par les cellules thyréotropes qui ne représentent que 3 à 5 % des cellules de l'adénohypophyse. C'est une glycoprotéine de 28 kDa, contenant 12 % de sucres, et constituée par deux sous-unités, une sous-unité α de 96 acides aminés commune avec la FSH, la LH et même l'HCG et une sous-unité β de 110 acides aminés spécifique de la TSH. Elle agit sur des récepteurs spécifiques, qui sont des glycoprotéines ayant 744 acides aminés et une masse moléculaire de 100 kDa, qui ne sont exprimés que sur les cellules thyroïdiennes. Ils ont une structure très proche de celle des récepteurs de la LH et de la FSH. La fixation de la TSH sur ses récepteurs entraîne la formation d'AMPc, qui est le médiateur de la plupart des effets de la TSH, et une augmentation du Ca^{2+} cellulaire par le biais de la voie de l'IP_3.

Les effets de la TSH sont triples :

- *une stimulation de toutes les étapes de la synthèse hormonale dans les cellules folliculaires thyroïdiennes* (captation des iodures, synthèse des iodothyronines, pinocytose, sécrétion des hormones dans le sang). Cette action est très rapide, en quelques minutes et dure environ 6 heures après l'administration intraveineuse de TSH ;
- *une augmentation du débit sanguin dans la thyroïde*, ce qui aboutit à la formation d'un goitre très vascularisé en cas de sécrétion augmentée de TSH d'origine centrale ;
- *une augmentation du volume et du poids de la glande* à plus longue échéance, lorsque la stimulation perdure. Toutes les cellules sont hypertrophiées et on a même une hyperplasie (multiplication des cellules). Cliniquement, on a alors un *goitre* visible à l'œil nu.

La sécrétion de TSH est commandée par la TRH. Cette sécrétion est pulsatile, comme pour la plupart des hormones hypophysaires. Elle suit un cycle nycthéméral avec un maximum entre 23 h et 2 h et un nadir vers 11 h. L'œstradiol augmente la réponse hypophysaire à la TRH, ce qui explique les différences homme/femme, alors que la somatostatine, les glucocorticoïdes et la dopamine (*via* les récepteurs D2) diminuent cette même réponse.

La concentration moyenne de TSH circulante est de 10 pmol/l. La demi-vie de la TSH est courte, d'environ 30 minutes.

Inhibition de la sécrétion de TSH par les hormones thyroïdiennes

Elle fait intervenir la forme libre de T4 pour laquelle il existe une corrélation inverse entre les concentrations plasmatiques de T4 libre et de TSH. En réalité, la T4 agit dans la cellule après transformation en T3. Cette rétrorégulation négative s'exerce surtout sur l'adénohypophyse et, à un moindre degré, sur l'hypothalamus. Lorsque la concentration de T4 diminue, l'axe hypothalamo-hypophysaire est stimulé et la sécrétion de TSH augmente. À l'inverse, lorsque la concentration de T4 augmente, l'axe hypothalamo-hypophysaire est freiné et la sécrétion de TSH diminue (figure 13.8).

Autres facteurs de régulation

La synthèse des hormones thyroïdiennes est autorégulée en fonction du pool d'iodures intrathyroïdien. C'est l'*effet Wolff-Chaikoff* : une surcharge très importante en iodures (supérieure à 2 mg par jour) freine la captation des iodures par la glande thyroïde et stoppe la synthèse des hormones thyroïdiennes. Cet effet est mis à profit lors de l'administration d'un soluté de Lugol en cas de risque d'exposition à l'iode radioactif, qui alors ne sera pas capté par la thyroïde.

La synthèse des hormones thyroïdiennes est stimulée par la noradrénaline (β-récepteurs) libérée lors d'une stimulation des fibres sympathiques.

Actions physiologiques des hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes ont de très nombreuses actions physiologiques. Elles agissent sur pratiquement tous les tissus, très souvent en synergie avec la noradrénaline et le glucagon.

Effets sur la croissance fœtale et le développement pendant l'enfance

Les hormones thyroïdiennes n'interviennent pas dans la croissance fœtale pendant les dix premières semaines du développement. Ce n'est qu'à partir de la onzième semaine, qu'elles sont essentielles pour la différenciation et la maturation des tissus fœtaux, en particulier le squelette et surtout le cerveau. Elles jouent un rôle dans la myélinisation des axones et la prolifération axonale et dendritique. Les hormones thyroïdiennes de la mère ne peuvent pas combler un éventuel déficit, car elles ne passent pas la barrière placentaire.

À la naissance, la croissance dépend du fonctionnement normal de la thyroïde. Un déficit en hormones thyroïdiennes entraîne une diminution de croissance de la plupart des organes, en particulier de la croissance linéaire des os longs, conduisant à un nanisme dysharmonieux et des

altérations profondes du système nerveux central, aboutissant rapidement au crétinisme.

Ces effets sont irréversibles, s'ils se manifestent au cours du développement fœtal et au début de la vie postnatale, sauf si l'hypothyroïdie est immédiatement corrigée. Ceci souligne l'importance du diagnostic systématique, à la naissance, d'un éventuel déficit, compte tenu de la gravité des lésions et du fait que le traitement sera d'autant plus efficace qu'il sera plus précoce.

Effets sur l'organisme et les organes

Action sur la production de chaleur et la consommation d'O_2

Les hormones thyroïdiennes augmentent le métabolisme de base en stimulant la consommation d'O_2 par les cellules afin de produire de l'ATP et donc de l'énergie. Le métabolisme de base se définit comme la consommation d'O_2 au repos, après un jeûne d'une nuit. Il est de 250 ml d'O_2 consommés par minute, à l'état basal. Il est augmenté dans l'hyperthyroïdie et diminué dans l'hypothyroïdie.

La stimulation de la production d'ATP entraîne une stimulation de la Na/K-ATPase, qui dissipe l'énergie de la cellule, notamment sous forme de chaleur. Ainsi, les hormones thyroïdiennes ont des *effets calorigènes*. On peut exprimer la quantité de chaleur produite en calories consommées par heure et par m^2 de surface corporelle. À jeun, au repos, en neutralité thermique, cette production est de 36 kcal/h/m^2. Cette production de chaleur joue un rôle essentiel dans l'aptitude à lutter contre le froid et le chaud, donc d'assurer la thermorégulation. L'hyperthyroïdie s'accompagne de sueurs et de la sensation d'avoir toujours trop chaud. L'hypothyroïdie, à l'inverse, s'accompagne de frilosité et de la sensation d'avoir toujours trop froid.

Action sur le cœur

Les hormones thyroïdiennes agissent sur le cœur en synergie étroite avec la noradrénaline, puisque la T4 augmente le nombre de récepteurs β-adrénergiques. Les bêtabloquants, en diminuant les effets des hormones thyroïdiennes, sont très largement utilisés dans le traitement des hyperthyroïdies.

La T4 augmente la fréquence cardiaque et la force des battements cardiaques. L'hyperthyroïdie s'accompagne donc d'une tachycardie et l'hypothyroïdie d'une bradycardie.

Action sur le système nerveux

Les hormones thyroïdiennes augmentent la vigilance et modifient l'état émotionnel, l'émotivité du sujet. Elles accélèrent les réflexes nerveux périphériques. L'hyperthyroïdie s'accompagne donc d'une excitation quasi permanente, de réflexes très exagérés (comme le montre le réflexe du talon d'Achille), de tremblements et de troubles psychiques importants. L'hypothyroïdie, au contraire, s'accompagne d'une apathie, d'une lenteur psychique et de réflexes très ralentis.

Action sur le tube digestif

Les hormones thyroïdiennes accélèrent la vitesse du transit intestinal. L'hypothyroïdie s'accompagne d'une diminution du péristaltisme intestinal, qui conduit à une constipation atonique. Au contraire, l'hyperthyroïdie s'accompagne d'une diarrhée.

Action sur les muscles squelettiques

Les hormones thyroïdiennes agissent sur le métabolisme protéique, en particulier celui de la créatine. Un excès de T4 conduit à un état d'amyotrophie, de myasthénie et à un amaigrissement important, paradoxal d'apparence car l'appétit est conservé.

Action sur la peau et les phanères

Les hormones thyroïdiennes favorisent le développement normal de la peau et des phanères, en particulier le développement du tissu sous-cutané en agissant sur le métabolisme des mucopolysaccharides et de la fibronectine. En cas d'hypothyroïdie, surtout dans les hypothyroïdies périphériques, on observe un *myxœdème* ne prenant pas le godet.

Action sur les fonctions génitales et les fonctions de reproduction

Si l'insuffisance thyroïdienne se produit pendant l'enfance, on a une absence de puberté. Sinon, l'insuffisance thyroïdienne se traduit par des anomalies du comportement sexuel, en particulier des troubles de la libido et une impuissance chez l'homme, parfois une aménorrhée, toujours des ménorragies, avec carence lutéale chez la femme.

Effets sur les métabolismes

Métabolisme protéique

À faible dose, les hormones thyroïdiennes stimulent la synthèse protéique. À forte dose, elles conduisent à un catabolisme protéique. En pathologie, l'hyperthyroïdie conduit à un amaigrissement.

Métabolisme des lipides

Les hormones thyroïdiennes stimulent la lipolyse, en agissant en synergie avec les catécholamines sur le tissu adipeux.

Elles augmentent la synthèse des récepteurs des LDL et de ce fait stimulent le métabolisme du cholestérol, conduisant à une diminution du cholestérol total, et surtout du LDL-cholestérol.

Métabolisme des glucides

Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes. Elles augmentent l'absorption intestinale des monosaccharides. Elles augmentent la production de glucose, en stimulant la glycogénolyse hépatique et la gluconéogenèse. Enfin, elles augmentent la dégradation de l'insuline.

Métabolisme minéral

À fortes doses, les hormones thyroïdiennes diminuent l'absorption intestinale du calcium, et surtout elles stimulent l'activité ostéolytique avec dégradation de la trame minérale et de la trame organique de l'os, ce qui conduit à une ostéoporose, d'autant plus importante que l'hyperthyroïdie se manifeste chez la femme, après la ménopause.

Mécanismes d'action des hormones thyroïdiennes

L'action des hormones thyroïdiennes nécessite un délai, un temps de latence qui est nécessaire pour que les hormones stimulent les synthèses protéiques dans les cellules cibles. En effet, T3 se fixe sur des récepteurs nucléaires liés à l'ADN, qui font partie du groupe des récepteurs courts, comprenant 460 à 490 acides aminés (récepteurs de l'œstradiol, du calcitriol et des acides rétinoïques *cis* et *trans*).

Les récepteurs sont localisés dans le noyau sur l'ADN avant l'arrivée de T3. Ils sont fixés à des TRE de l'ADN et inhibent la transcription du gène. La plupart des récepteurs se dimérisent en homodimères ou hétérodimères, ce qui augmente beaucoup leur affinité pour TRE. La fixation de T3 sur le récepteur entraîne une levée d'inhibition, donc une augmentation d'activité des ARN polymérases avec une transcription plus rapide. Il existe deux groupes de récepteurs : TRα (dont le gène est sur le chromosome 17) et TRβ (dont le gène est sur le chromosome 3), qui sont inégalement répartis dans les tissus et ont une sensibilité différente pour la T3. On a décrit un syndrome de résistance à la T3 qui est une affection autosomale dominante dans laquelle il existe une mutation sur TRβ.

Explorations fonctionnelles

On peut schématiquement considérer que l'exploration de la fonction thyroïdienne est réalisée soit pour établir un diagnostic d'hypo- ou d'hyperthyroïdie, soit pour établir l'origine précise d'un dysfonctionnement thyroïdien.

Dans tous les cas, la clinique apporte des renseignements précieux, la glande est d'accès facile à la palpation. L'échographie apporte également beaucoup de renseignements, tandis que la scintigraphie est maintenant réservée à des cas précis.

Établir un état d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie

Les dosages de T4 libre (car T3 libre est difficile à doser de façon fiable) et de TSH suffisent pour établir ce diagnostic. Une concentration de T4 libre diminuée oriente vers une hypothyroïdie, qui est soit périphérique (TSH augmentée), soit centrale (TSH diminuée). Une concentration de T4 libre augmentée oriente vers une hyperthyroïdie, qui est soit périphérique (TSH diminuée), soit centrale (TSH augmentée).

Établir l'origine d'un dysfonctionnement thyroïdien

Pour établir l'origine d'un dysfonctionnement, il faut faire des épreuves de stimulation (TSH exogène, TRH) ou de freinage (T3) selon le contexte. Parfois il est nécessaire de rechercher des autoanticorps anti-thyroïde, par exemple anticorps anti-récepteurs de la TSH dans la maladie de Basedow et anti-TPO dans la thyroïdite d'Hashimoto ou encore anticorps anti-thyroglobuline.

Pathologie

Pathologies thyroïdiennes

Les pathologies thyroïdiennes sont les plus fréquentes des affections endocriniennes. Elles se traduisent souvent par un goitre, qui peut être diffus ou nodulaire et peut correspondre à des étiologies très différentes : inflammatoire correspondant à une thyroïdite, tumorale correspondant à un adénome ou à un cancer, fonctionnelle correspondant à des troubles de l'hormonosynthèse ou à une hyperthyroïdie.

Le *goitre* désigne toute augmentation du volume du corps thyroïde ; en l'absence de signes cliniques et biologiques de dysfonctionnement thyroïdien, on parle de goitre euthyroïdien. Il existe des *goitres simples* plus fréquents chez le sujet jeune ; ils sont mis en évidence par la scintigraphie. De volume variable, ils ont tendance à grossir progressivement. Ils sont dus à un trouble minime de l'hormonogenèse. Les *goitres nodulaires*, à l'inverse des précédents, présentent une augmentation de volume localisée. Il peut exister un nodule unique isolé, pouvant être un kyste ou une tumeur bénigne (adénome) ou maligne (cancer). Si à l'examen scintigraphique le nodule fixe l'isotope, il s'agit d'une tumeur bénigne ; dans le cas où le nodule ne fixe pas l'isotope, il s'agit d'un nodule « froid » qui huit fois sur dix est bénin, mais dans les autres cas est un cancer. Les *goitres multinodulaires et multihétéronodulaires* peuvent être euthyroïdiens. Ils sont souvent plongeants (pôle inférieur endothoracique) et ne peuvent être perçus à la palpation.

Les hypothyroïdies

Elles peuvent être d'origine centrale ou périphérique :

- les hypothyroïdies d'origine centrale sont rares et le plus souvent associées à un hypopituitarisme. La clinique est discrète sans myxœdème ;
- les hypothyroïdies d'origine périphérique se présentent différemment selon l'âge. Chez le nouveau-né, on constate un retard psychique très important, conduisant à une arriération mentale et au crétinisme, et également un retard de croissance important. Le traitement doit être très précoce afin de limiter au maximum l'atteinte cérébrale. Chez l'enfant, l'hypothyroïdie est le plus souvent due à la présence d'une thyroïde ectopique à la base de la langue (liée à une anomalie de migration). On observe alors un nanisme et des anomalies sexuelles. Chez l'adulte, le plus souvent, elle est de début progressif vers la cinquantaine. Elle est cinq fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme. Les signes sont souvent frustes au début, en dehors du myxœdème et de quelques signes d'hypométabolisme. La généralisation du dosage de la TSH plasmatique a permis de mettre en évidence des formes cliniques latentes.

L'hypothyroïdie est devenue un diagnostic rare chez l'enfant depuis le dépistage néonatal systématique de formes congénitales. Il existe cependant certaines formes de révélation tardive comme la thyroïdite de Hashimoto. Elles se caractérisent par l'association d'un retard de croissance staturale avec ralentissement de la vitesse de croissance et un retard de maturation osseuse accompagné d'un goitre, d'un surpoids, d'une frilosité avec parfois la présence d'un retard intellectuel.

Le tableau clinique est réalisé par le *myxœdème* qui résulte d'une *infiltration cutanéomuqueuse :*

- *la peau* est d'une pâleur cireuse, sèche (hyposudation) ; le visage est bouffi. Il s'agit en fait d'un faux œdème ferme, élastique (signe du godet négatif). L'infiltration est particulièrement dominante au niveau de la face qui présente des rides profondes et épaisses, des paupières gonflées avec rétrécissement de la fente palpébrale, des joues soufflées, un nez épais ainsi que les lèvres et les oreilles épaissies. L'ensemble donne un aspect lunaire, figé, hébété. Le thorax est massif avec un cou court et la présence de masses de chair élastique au niveau des aisselles et des creux sus-claviculaires. Les doigts sont boudinés, les mains et les pieds sont également épaissis ;
- *les muqueuses* sont également infiltrées et induisent une modification de la voix qui devient rauque, grave, masculine. On note également une macroglossie et une hypoacousie ;
- l'infiltration au niveau des *muscles* se traduit par des crampes, des enraidissements, des paresthésies, un syndrome du canal carpien.

D'autres anomalies (en dehors de celles liées à l'infiltration) sont présentes :

- cheveux secs, fins, cassants, alopécie, dépilation axillopubienne, ongles striés et cassants ;
- il existe *un ralentissement psychomoteur* (difficulté de concentration intellectuelle, apathie, troubles de la mémoire…) ; une asthénie physique et psychique et sexuelle (diminution de la libido) ; les gestes sont lents, la parole est monotone ;
- parmi les autres signes fréquents, il faut encore noter une hypothermie (frilosité), des anomalies cardiaques (bradycardie s'élevant à l'effort, pression artérielle pincée…), des troubles digestifs (anorexie, constipation).

Le *diagnostic différentiel* de cette hypoplasie thyroïdienne acquise doit être fait avec un goitre endémique par carence en iodure (seules certaines zones sont concernées par ces pathologies), un goitre par défaut d'hormonogenèse, une maladie d'Hashimoto avec des anticorps anti-TPO et plus rarement anti-thyroglobuline et des causes iatrogènes (soit médicamenteuses : iode et produits iodés de type amiodarone, lithium, antithyroïdiens de synthèse ; soit chirurgicales ; soit radiothérapie cervicale ou métabolique).

Remarque : Le *syndrome d'Hashimoto* est une thyroïdite chronique. Il s'agit d'une maladie auto-immune. Elle se traduit cliniquement par des signes d'hypothyroïdie le plus souvent frustes avec la possibilité d'accès d'hyperthyroïdie. Un goitre est présent, il est diffus, de consistance caoutchouteuse.

Les hyperthyroïdies

Les causes les plus fréquentes d'hyperthyroïdie sont la maladie de Basedow (>70 %) et le goitre nodulaire. Dans la plupart des cas de maladie de Basedow, l'hyperthyroïdie évolue sur de nombreuses années ; elle est marquée par des récidives et des rémissions, tandis que pour une minorité de patients (<30 %), la maladie se manifeste sous la forme d'un épisode unique, pendant quelques mois. Au contraire, l'hyperthyroïdie associée à un goitre nodulaire possède un caractère permanent et constant.

La symptomatologie de l'hyperthyroïdie est liée à l'augmentation du métabolisme par la thyrotoxicose et à la sensibilisation du système nerveux sympathique.

Les signes généraux ont une grande valeur diagnostique :

- *les signes cardiovasculaires* sont pratiquement constants : tachycardie habituellement sinusale, permanente, s'exagérant à

l'effort et avec les émotions ; palpitations fréquentes, troubles du rythme et dyspnée d'effort fréquente ;

- *l'amaigrissement* est presque constant ; il est souvent associé à une polyphagie et à un syndrome polyuro-polydipsique ;
- *le tremblement*, fréquent, est fin, menu, rapide, permanent, majoré par les émotions, prédominant aux extrémités ; il est significatif au niveau des membres supérieurs ;
- *les troubles neuropsychiques* sont également présents : nervosité, difficultés de concentration, troubles du comportement (agitation), troubles du sommeil (insomnie) ; les réflexes musculaires sont vifs et rapides. Une myopathie avec amyotrophie et faiblesse musculaire proximale.

D'autres signes sont moins fréquents : thermophobie, hyperthermie modérée, sudation (mains moites), troubles du transit (diarrhées), des signes oculaires communs à toute thyrotoxicose (rétraction de la paupière supérieure avec asynergie oculo-palpébrale, clignement rare et saccadé et éclat du regard).

Les signes oculaires propres à la maladie de Basedow sont à type de larmoiement, de prurit et une exophtalmie bilatérale (mais souvent asymétrique) ainsi que la présence d'un œdème palpébral et une atteinte oculomotrice (troubles de la convergence +++) ;

Le goitre est inconstant. Il est diffus, élastique, vasculaire dans le cas de la maladie de Basedow. Il peut se présenter sous une forme nodulaire unique (adénome toxique) ou multihétéronodulaire et il est parfois compressif.

La maladie de Basedow est une maladie auto-immune liée à la présence d'autoanticorps anti-récepteurs de la TSH, présents chez 80 % des patients, qui stimulent en permanence la glande thyroïde.

À retenir

- Les hormones thyroïdiennes (thyroxine ou T4, triiodothyronine ou T3) jouent un rôle très important dans le fonctionnement de tout l'organisme. Ce rôle est capital dans le développement *in utero* du cerveau et dans la poursuite de son développement dans la première année de la vie. Ceci souligne l'importance du diagnostic systématique à la naissance de l'hypothyroïdie pour pouvoir entreprendre immédiatement un traitement substitutif, qui sera d'autant plus efficace qu'il sera commencé tôt.
- Elles jouent également un rôle très important dans la croissance des os en longueur, conduisant, en cas de carence, à un nanisme dysharmonieux.
- Ce sont des hormones iodées, de très petite taille, dérivées de la tyrosine. Elles présentent la particularité de constituer au sein de la thyroglobuline une réserve de 100 jours.
- Elles sont synthétisées dans les thyréocytes des follicules thyroïdiens, l'iodation des résidus tyrosyls se faisant sous l'action de la tyrosine peroxydase au sein de la thyroglobuline dans la colloïde.
- La véritable hormone thyroïdienne est la T3, qui est essentiellement formée *in situ* dans la cellule où elle agit, à partir d'une pro-hormone la T4 qui est peu active.
- Les hormones thyroïdiennes sont fortement liées aux protéines de liaison plasmatiques (TBG, transthyrétine et albumine), ne laissant que 0,3 % de T3 libre et 0,03 % de T4 libre, qui sont les formes biologiquement actives.
- Le métabolisme des deux hormones implique une désamination de la chaîne latérale et une désiodation tissulaire sous l'action d'une 5'-monodésiodase à l'origine de la T3 à partir de la T4 ou d'une 5-monodésiodase à l'origine de la T3 inverse qui est inactive, puis une conjugaison et une élimination sous forme de sulfoconjugués ou glucuronoconjugués.
- La sécrétion des hormones thyroïdiennes est stimulée par la TSH hypophysaire sécrétée sous l'action de la TRH hypothalamique, inhibée par les hormones thyroïdiennes circulantes qui agissent surtout sur les cellules thyréotropes de l'adénohypophyse, et par le pool d'iodures intrathyroïdiens.
- Les actions physiologiques des hormones thyroïdiennes sont essentielles à la croissance fœtale et au développement pendant l'enfance (croissance des os en longueur et développement du système nerveux). Les hormones thyroïdiennes augmentent la production de chaleur et le métabolisme de base, le rythme et la force des battements cardiaques, les réflexes périphériques, la vitesse du transit digestif. Elles contrôlent l'état émotionnel et stimulent le développement du tissu sous-cutané. Elles stimulent la synthèse protéique, la lipolyse et exercent une action hyperglycémiante.
- À forte dose, les hormones thyroïdiennes augmentent l'activité ostéolytique, induisent une myasthénie et un amaigrissement, chez la femme une aménorrhée et chez l'homme une impuissance.

- Les hormones thyroïdiennes agissent en se fixant sur des récepteurs liant l'ADN, ce qui lève l'inhibition de la transcription exercée par ces derniers.
- Les dosages de T4 libre et de TSH sont suffisants pour établir le diagnostic d'hypothyroïdie ou d'hyperthyroïdie, centrale ou périphérique.
- Les dysthyroïdies sont les pathologies endocriniennes les plus fréquentes. La plupart sont à l'origine d'un goitre, diffus ou nodulaire qui correspond à des étiologies diverses. L'hypothyroïdie périphérique est caractérisée par la présence d'un myxœdème et la maladie de Basedow par une exophtalmie.

ENTRAÎNEMENT 13 **QCM**

QCM 1
Parmi les cinq propositions suivantes concernant la thyroïde, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A La glande a un poids qui varie en fonction des apports iodés.
B L'innervation de la glande permet de réguler la sécrétion hormonale.
C Les lobules thyroïdiens sont des sphères contenant au centre la colloïde.
D La glande est capable de stocker des hormones pour 100 jours.
E La thyroïde ne fonctionne qu'au moment de la naissance.

QCM 2
Parmi les cinq propositions suivantes concernant les hormones thyroïdiennes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A Ce sont des hormones possédant un, deux, trois ou quatre atomes d'iode.
B Le captage des iodures est réalisé par un transporteur situé au pôle apical de la cellule thyroïdienne.
C La thyroglobuline possède plus de 100 radicaux tyrosyls qui peuvent être iodés.
D L'iodation fait appel à la tyrosine peroxydase qui fonctionne grâce à l'H_2O_2 généré par une NADPH cytochrome c réductase microsomiale.
E La libération des hormones nécessite la formation de phagolysosomes à l'intérieur des thyréocytes.

QCM 3
Parmi les cinq propositions suivantes concernant les hormones thyroïdiennes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A La production thyroïdienne de T4 correspond à la totalité de la production de T4.
B Les deux hormones thyroïdiennes sont liées environ à 75 % à la TBG.
C La liaison de T3 aux protéines porteuses est plus forte que celle de T4.
D La demi-vie biologique de T3 est seulement de 1 jour. Elle est beaucoup plus courte que celle de T4.
E La 5'-monodésiodase tissulaire permet de générer la T3 inverse à partir de T4.

QCM 4
Parmi les cinq propositions suivantes concernant les hormones thyroïdiennes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Il existe un véritable cycle entéro-hépatique pour les hormones thyroïdiennes.
B Elles sont capables de freiner la sécrétion de TSH et donc leur propre synthèse (il s'agit d'un rétrocontrôle négatif).
C La surcharge de la glande en iodures stoppe la synthèse des hormones par les thyréocytes.
D La sécrétion des hormones thyroïdiennes est stimulée par la TSH, qui est une hormone antéhypophysaire composée de deux sous-unités, une α de 96 acides aminés et une β de 110 acides aminés.
E Il existe un cycle nycthéméral de sécrétion de la TSH.

QCM 5
Parmi les cinq propositions suivantes concernant les hormones thyroïdiennes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A Elles sont actives durant toute la vie fœtale.
B Elles stimulent la Na/K-ATPase.
C On peut utiliser des bêtabloquants dans les hyperthyroïdies pour diminuer les effets cardiaques des hormones thyroïdiennes.
D En situation d'hyperthyroïdie, on observe une excitation permanente.
E Dans les hyperthyroïdies, on note très fréquemment une constipation.

QCM 6
Parmi les cinq propositions suivantes concernant les hormones thyroïdiennes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A La T4 stimule la lipolyse.
B Les hormones thyroïdiennes augmentent la dégradation de l'insuline.
C Les hormones thyroïdiennes agissent sur des récepteurs intracellulaires qui sont fixés à l'ADN et lèvent l'inhibition de la transcription qu'ils opèrent.
D L'exploration de base des fonctions thyroïdiennes nécessite seulement de doser la T4 et la TSH.
E La T4 aux concentrations physiologiques stimule la synthèse protéique.

QCM 7

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les pathologies thyroïdiennes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Dans une hypothyroïdie périphérique, on observe un myxœdème.

B Dans une hyperthyroïdie, on observe classiquement une myasthénie et un amaigrissement.

C Les hyperthyroïdies s'accompagnent d'un important remaniement osseux avec dégradation des trames protéique et minérale.

D Dans une hypothyroïdie, on observe une grande frilosité, une bradycardie et des troubles des phanères.

E La maladie de Basedow peut être considérée comme une maladie auto-immune.

This page intentionally left blank

www.mana3ati.info

Chapitre 14

Glandes surrénales

PLAN DU CHAPITRE

Anatomie et histologie des glandes surrénales 377
Anatomie 377
Aspects morphologiques 377
Vascularisation 377
Drainage lymphatique 377
Innervation 378
Histologie 378
La zone médullaire 378
La zone corticale 378
Médullosurrénale 380
Mise en évidence du rôle de la médullosurrénale 380
Hormones de la médullosurrénale 380
Nature des hormones 380
Biosynthèse des deux hormones 380
Régulation de la biosynthèse des catécholamines 381
Stockage et sécrétion des hormones 381
Catabolisme des hormones 382
Mécanisme d'action cellulaire 383
Effets physiologiques des catécholamines 383
Actions métaboliques 383
Augmentation de la glycémie 383
Inhibition de l'insulinosécrétion 383
Action lipolytique 384
Actions cardiaques et vasculaires 384
Actions sur les muscles lisses 384
Autres effets 384
Mise en jeu de la médullosurrénale 384
Pathologie 385
Corticosurrénale 386
Généralités sur les hormones de la corticosurrénale 386
Nature des hormones 386
Biosynthèse des hormones 386
Glucocorticoïdes 388
Biosynthèse des glucocorticoïdes 388
Régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes 388
Stimulation par l'ACTH 388

Freinage par le cortisol 390
Métabolisme des glucocorticoïdes 391
Effets physiologiques des glucocorticoïdes 392
Action sur les métabolismes des glucides, des lipides et des protéines 392
Actions sur les systèmes immunitaires et inflammatoires 393
Autres effets des glucocorticoïdes 393
Mécanisme d'action cellulaire 394
Exploration de la fonction glucocorticoïde 395
Minéralocorticoïdes 395
Biosynthèse des minéralocorticoïdes 395
Régulation de la sécrétion d'aldostérone 396
Facteurs stimulants 396
Facteurs inhibiteurs 397
Métabolisme des minéralocorticoïdes 397
Effets physiologiques des minéralocorticoïdes 397
Action rénale 397
Action extra-rénale 397
Mécanisme d'action cellulaire 397
Exploration de la fonction minéralocorticoïde 398
Stéroïdes sexuels 398
Biosynthèse des stéroïdes sexuels 398
Régulation de la sécrétion des androgènes surrénaliens 399
Métabolisme des androgènes surrénaliens 399
Effets physiologiques des androgènes et des œstrogènes surrénaliens 399
Œstrogènes 399
Androgènes 399
Exploration de la fonction androgénique 399
Pathologie 399
Pathologie 400

Objectifs

- L'objectif de ce chapitre est dans un premier temps de préciser l'anatomie et l'histologie des glandes surrénales.
- La seconde section est consacrée à la médullosurrénale avec l'étude de la nature, de la biosynthèse, de la sécrétion et la régulation, du métabolisme, des effets physiologiques, du mécanisme d'action des hormones ainsi que des pathologies les plus fréquentes.
- La troisième section sera consacrée à la corticosurrénale avec l'étude de la nature et de la biosynthèse générale des différents groupes d'hormones élaborées (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et corticoïdes sexuels). Pour chaque groupe d'hormones seront étudiés la biosynthèse, la sécrétion et la régulation, le métabolisme, les effets physiologiques, le mécanisme d'action des hormones ainsi que les pathologies les plus fréquentes.

Au plan embryologique, les glandes surrénales sont formées à partir de deux ébauches, l'une mésodermique provenant d'une prolifération du cœlome, qui est à l'origine de la corticosurrénale, l'autre neuroectodermique, ectoblastique, à l'origine de la médullosurrénale. Cette dernière peut être considérée comme un ganglion spécialisé à rôle sécrétoire, le neurone post-ganglionnaire s'étant transformé en cellule sécrétante.

Chez le fœtus, les glandes surrénales sont beaucoup plus développées que chez l'adulte, par rapport au poids du corps. Chaque glande comprend une zone sous-capsulaire peu développée et une zone interne très développée, avec des cellules très actives chez le fœtus, en raison de la faible activité de la 3β-hydroxy-stéroïde déshydrogénase corticale qui assure la transformation des stéroïdes précurseurs en glucocorticoïdes ou minéralocorticoïdes. Les cellules de la zone interne produisent de grandes quantités de déhydroépiandrostérone, ou DHEA, qui est le précurseur pour la synthèse des œstrogènes par le placenta. Après la naissance, la zone interne involue rapidement et la zone externe se différencie pour former les trois zones corticales de la glande surrénale adulte.

Anatomie et histologie des glandes surrénales

Anatomie

Aspects morphologiques

Les deux glandes surrénales sont de couleur jaunâtre. Elles sont situées de part et d'autre de la colonne vertébrale au niveau T11-L1, donc sous le diaphragme et juste au-dessus du rein, sur le côté supérieur et interne. Chaque glande est située dans une loge surrénale, différente de la loge rénale, mais toutes deux situées en position rétropéritonéale.

Chaque glande a une forme irrégulière, grossièrement triangulaire, aplatie d'avant en arrière, mesurant environ 4,5 cm de long, sur 3 cm de large et 0,9 cm d'épaisseur et pesant entre 4 et 6 g. Elle est recouverte par une capsule de tissu conjonctif.

Vascularisation

Elle est très importante, le débit sanguin de la surrénale étant très élevé quand il est exprimé par gramme de tissu. Le sang est apporté aux glandes surrénales par trois groupes d'artères : les artères surrénales supérieures, qui tombent « en pluie » sur la partie supérieure de la glande surrénale, l'artère surrénale moyenne, issue de l'aorte, qui est plus ou moins constante, et l'artère surrénale inférieure issue de l'artère rénale (figure 14.1). Parfois, il existe de plus des artères accessoires.

Le sang pénètre par le cortex externe, puis il est distribué dans toute la partie corticale avant de rejoindre les sinusoïdes de la zone médullaire. Il est ensuite collecté par un réseau veineux, qui forme la veine surrénale principale, qui se jette à droite dans la veine cave inférieure et à gauche dans la veine rénale.

On remarque donc que la médullosurrénale est exposée aux concentrations élevées des stéroïdes élaborés par la zone corticale.

Drainage lymphatique

Il existe deux réseaux lymphatiques, un réseau cortical et un réseau médullaire.

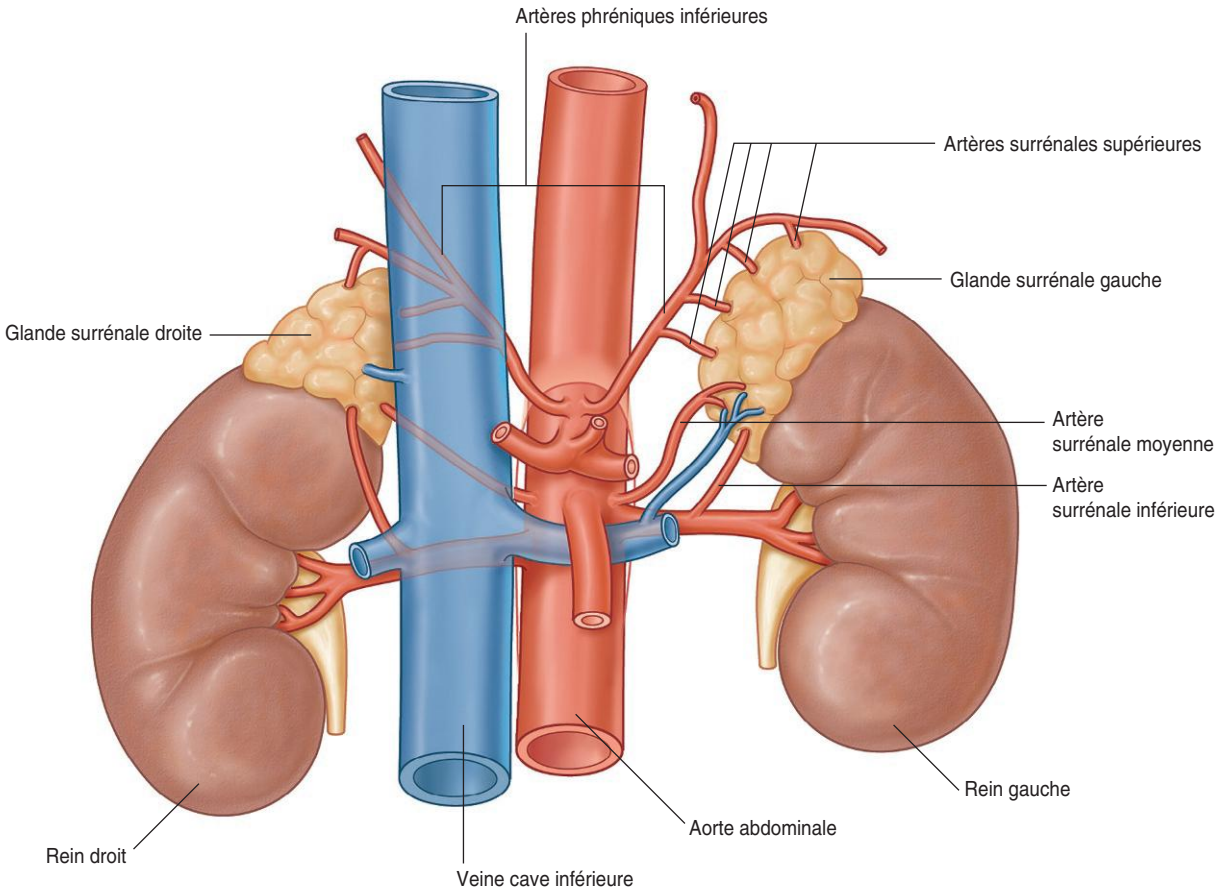


Figure 14.1

Vascularisation artérielle des glandes surrénales.
(In : Drake R.L., Vogl A.W., Mitchell A.W.M. Gray's Anatomie pour les étudiants. 2e édition. Paris : Elsevier ; 2010.)

Innervation

Les surrénales sont innervées par des fibres nerveuses issues du plexus solaire appartenant au système nerveux sympathique. Ce sont les fibres préganglionnaires cholinergiques du nerf splanchnique, qui sont essentiellement destinées à la partie médullaire.

Histologie

Sous la capsule fibreuse, on distingue une zone corticale, jaune, qui occupe les 9/10e de la glande et une zone médullaire, gris rosé, qui se liquéfie très vite après la mort.

La zone médullaire

Épaisse de 1 à 3 mm, elle contient des cellules volumineuses, de formes irrégulières, groupées en cordons assez courts, au voisinage des vaisseaux sanguins ainsi que des lymphatiques et des filets nerveux d'origine sympathique. Ces cellules contiennent de nombreuses granulations qui se colorent en brun par les sels de chrome et ont fait appeler ces cellules des *cellules chromaffines* ou des *phéochromocytes* (de phéo-, « brun ») (figure 14.2).

On distingue deux types cellulaires :

- des cellules claires à granulations cytoplasmiques denses contenant de la noradrénaline ;
- des cellules sombres à granulations cytoplasmiques peu denses contenant de l'adrénaline.

Toutes ces cellules sont des cellules postganglionnaires modifiées, spécialisées dans la sécrétion d'adrénaline et de noradrénaline, qui ont conservé un contact avec les fibres préganglionnaires du nerf splanchnique.

La zone corticale

Toutes les cellules ont un réticulum très développé et contiennent de nombreuses enclaves lipidiques et de très nombreuses enzymes.

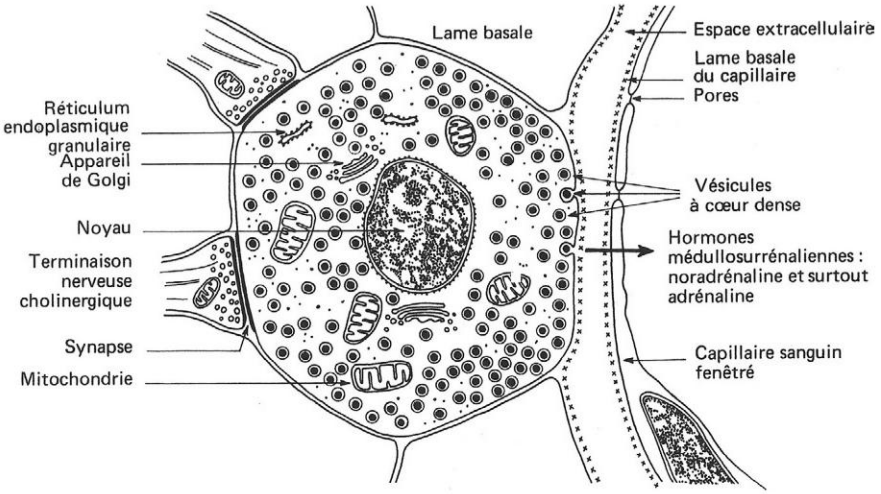


Figure 14.2

Schéma de l'aspect ultrastructural d'une cellule chromaffine.
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

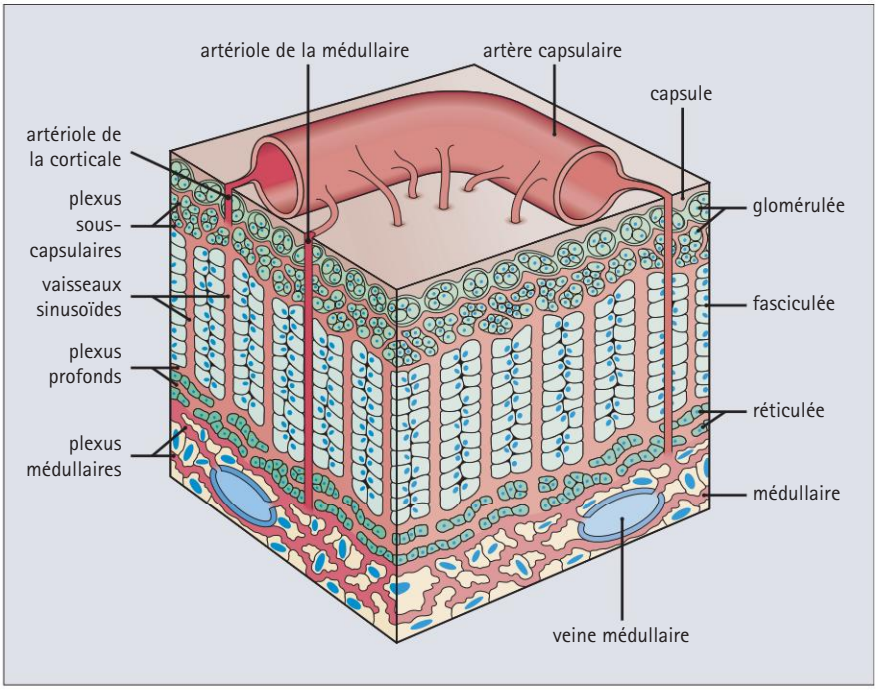


Figure 14.3

Les différentes zones et la vascularisation interne de la surrénale.
Les artérioles corticales constituent un plexus sous-capsulaire qui donne naissance aux vaisseaux sinusoïdes cheminant entre les colonnes de la zone fasciculée du cortex surrénal, avant de former un autre plexus profond dans la zone réticulée. Ce plexus plus profond communique avec le plexus irriguant la médullaire. Les artérioles médullaires sont des branches des artères capsulaires qui se dirigent verticalement, directement dans le cortex jusqu'à la médullaire où elles forment un plexus médullaire. Le plexus médullaire profond se draine par de petits vaisseaux veineux dans la grande veine médullaire.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

En périphérie, la capsule fibreuse envoie des travées ou cloisons de collagène minces vers la profondeur, perpendiculairement à la surface. Sous cette capsule, on distingue trois zones qui sont, de l'extérieur vers l'intérieur, la zone glomérulée, la zone fasciculée et la zone réticulée (figure 14.3).

Dans la zone glomérulée, qui occupe 15 % du cortex, les cellules sont petites et disposées en groupes compacts formant des boules rondes. Elles ont la particularité de posséder une 18-hydroxy-stéroïde déshydrogénase, ou 18-aldolase, qui est indispensable à la synthèse des minéralocorticoïdes (hormones influençant l'homéostasie minérale). Cette zone est capable de régénérer les deux zones corticales sous-jacentes.

Dans la zone fasciculée, qui occupe 80 % du cortex, les cellules sont volumineuses et forment des cordons plus ou moins parallèles et perpendiculaires à la surface. Cette zone secrète principalement les glucocorticoïdes, ainsi appelés car ils influencent l'homéostasie du glucose.

Enfin, *dans la zone réticulée*, les cellules sont cubiques et disposées en réseau autour de gros capillaires sanguins. Elles contiennent des amas de pigment, la lipofuscine. Ces cellules synthétisent les hormones sexuelles ou gonadocorticoïdes, dont les plus importants sont les androgènes. Cette synthèse reste toutefois d'importance modeste.

Les cellules des deux zones fasciculée et réticulée possèdent une 17-hydroxylase permettant donc l'élaboration des 17-hydroxy-dérivés.

En termes de vascularisation, on distingue deux types d'artérioles qui s'enfoncent perpendiculairement à la capsule, les unes sont courtes et irriguent surtout la zone glomérulée et un peu la zone fasciculée et les autres sont longues et s'engagent jusqu'au fond de la glande, dans la zone médullaire. Ainsi, la médullaire reçoit par les artères longues du sang qui a déjà traversé les couches corticales.

Médullosurrénale

Mise en évidence du rôle de la médullosurrénale

La destruction totale et élective de la partie médullaire des glandes surrénales entraîne simplement une baisse légère et transitoire de la pression artérielle. La médullosurrénale n'est donc pas vitale.

Hormones de la médullosurrénale

Nature des hormones

Les hormones synthétisées et stockées dans la médullosurrénale sont l'*adrénaline* (épinéphrine) et la *noradrénaline* (norépinéphrine). Ayant un noyau central catéchol et une chaîne latérale éthylamine, elles font partie du groupe des *catécholamines* avec la dopamine.

La glande secrète aussi un peptide de 52 acides aminés, l'adrénomédulline, à rôle hypotenseur et antiagrégant plaquettaire.

Biosynthèse des deux hormones

Les deux hormones dérivent de la tyrosine (figure 14.4).

La première étape, limitante, de la synthèse fait intervenir une tyrosine hydroxylase qui transforme la tyrosine en DOPA, en présence de fer ferreux et de bioptérine. Cette réaction est inhibée par l'α-méthyltyrosine et surtout par les catécholamines elles-mêmes (rétrorégulation négative par les produits terminaux de la chaîne).

La deuxième étape transforme la DOPA en dopamine sous l'action d'une DOPA décarboxylase qui fonctionne avec du phosphate de pyridoxal.

La troisième étape transforme la dopamine en noradrénaline sous l'action de la dopamine β-hydroxylase, en présence d'oxygène et d'acide ascorbique. Cette réaction se déroule dans les granules car l'enzyme y est localisée, alors que toutes les autres enzymes sont cytoplasmiques.

Enfin, la dernière étape transforme la noradrénaline en adrénaline sous l'action d'une phényléthanolamine N-méthyltransférase.

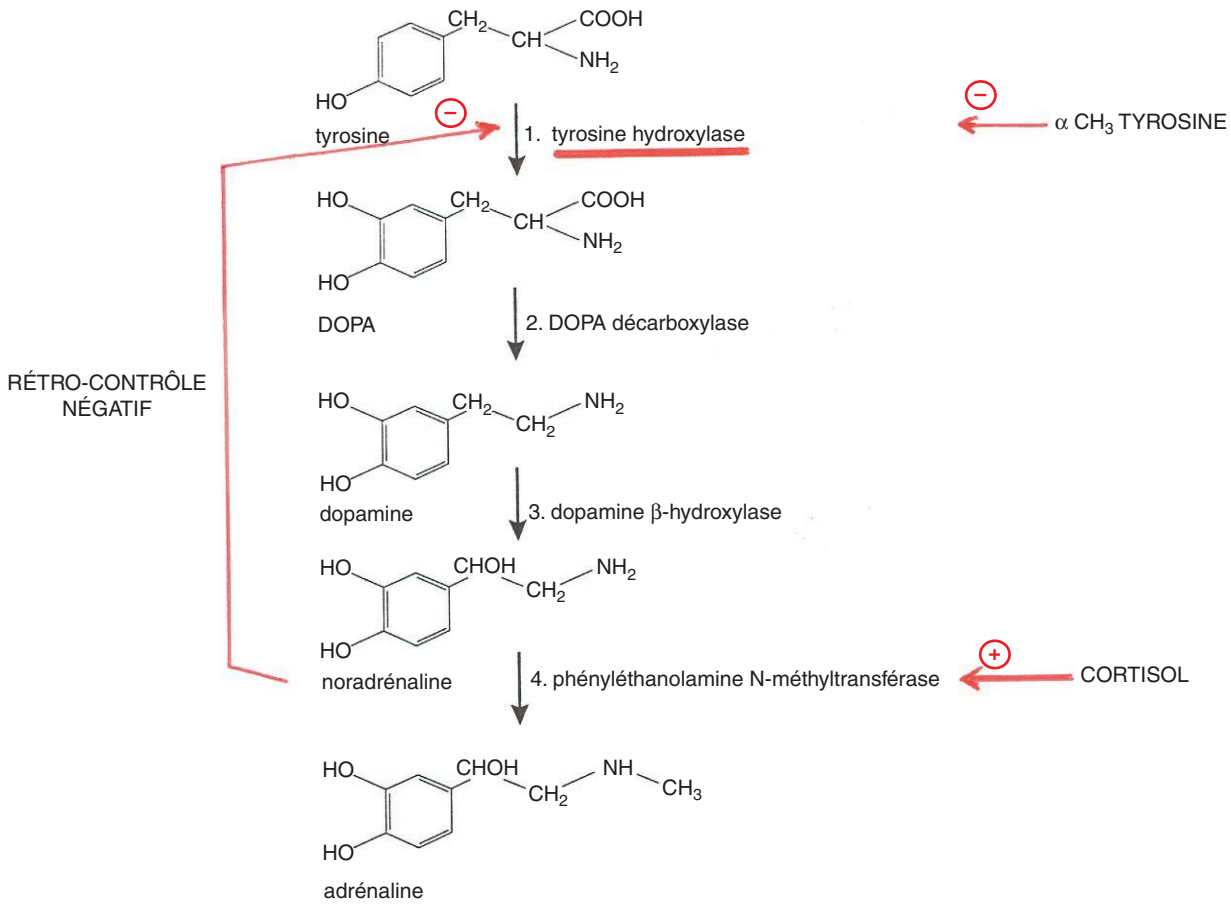


Figure 14.4

Voie de synthèse des catécholamines.

Régulation de la biosynthèse des catécholamines

La biosynthèse des catécholamines est essentiellement régulée par le *cortisol* qui induit la phényléthanolamine N-méthyltransférase. On comprend l'efficacité de la vascularisation de la médullaire qui reçoit du sang qui a drainé au préalable la corticale et est riche en cortisol. La glande surrénale produit et secrète donc essentiellement de l'adrénaline (80 %) ; elle est à l'origine de toute l'adrénaline circulante.

La biosynthèse des catécholamines est inhibée par les catécholamines elles-mêmes.

Les stimulations nerveuses du nerf splanchnique vident les stocks de catécholamines, ce qui lève l'inhibition exercée par les catécholamines sur la tyrosine hydroxylase et donc stimule la voie de synthèse.

Stockage et sécrétion des hormones

Dans la médullosurrénale, les catécholamines sont stockées dans des granules cytoplasmiques, de 60 à 200 nm de diamètre, qui contiennent outre les catécholamines, de l'ATP (dans un rapport constant d'un ATP pour quatre catécholamines), du Mg, des protéines (la principale est la chromogranine A, de 77 kDa), des enképhalines et enfin la dopamine β-hydroxylase. On dénombre environ 3 000 granules par cellule. Les catécholamines sont concentrées dans les granules contre un gradient de concentration par un processus actif qui fait intervenir un transporteur ATP-dépendant, qui peut être inhibé par la réserpine.

Les catécholamines sont sécrétées dans le sang par exocytose. La membrane du granule s'ouvre à travers la membrane plasmique et le contenu des granules passe dans le

sang. Ce processus d'exocytose est déclenché, par exemple, après une stimulation splanchnique, par la libération du médiateur des fibres préganglionnaires, l'acétylcholine. La nicotine à faible dose produit le même effet. Il s'ensuit une dépolarisation de la membrane avec une entrée de Ca^{2+} qui permet la fusion des vésicules avec la membrane plasmique et la libération de leur contenu. Il n'y a pas de recaptage au niveau de la médullosurrénale.

Catabolisme des hormones

La demi-vie des catécholamines dans la circulation est très courte, de l'ordre d'une minute.

Les concentrations sanguines moyennes sont de 1,8 nmol/l (soit 300 ng/l) pour la noradrénaline et de 0,16 nmol/l (soit 30 ng/l) pour l'adrénaline.

La dégradation des catécholamines fait intervenir deux enzymes, la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) et la monoamine oxydase (MAO), qui vont méthoxyler et oxyder les hormones en de nombreux métabolites, qui seront excrétés sous forme libres ou conjuguées (figure 14.5).

Chez l'homme, le principal métabolite (au moins 40 %) est l'acide vanylmandélique ou VMA, dont la majeure partie provient de la noradrénaline — il est donc un bon reflet de l'activité du système nerveux sympathique. Approximativement 50 % des catécholamines sont éliminées dans les urines sous forme de dérivés méthoxylés libres ou conjugués (métanéphrine ou métadrénaline et normétanéphrine ou normétadrénaline). Enfin, seulement 5 % des amines sont éliminées sous forme libre dans les urines.

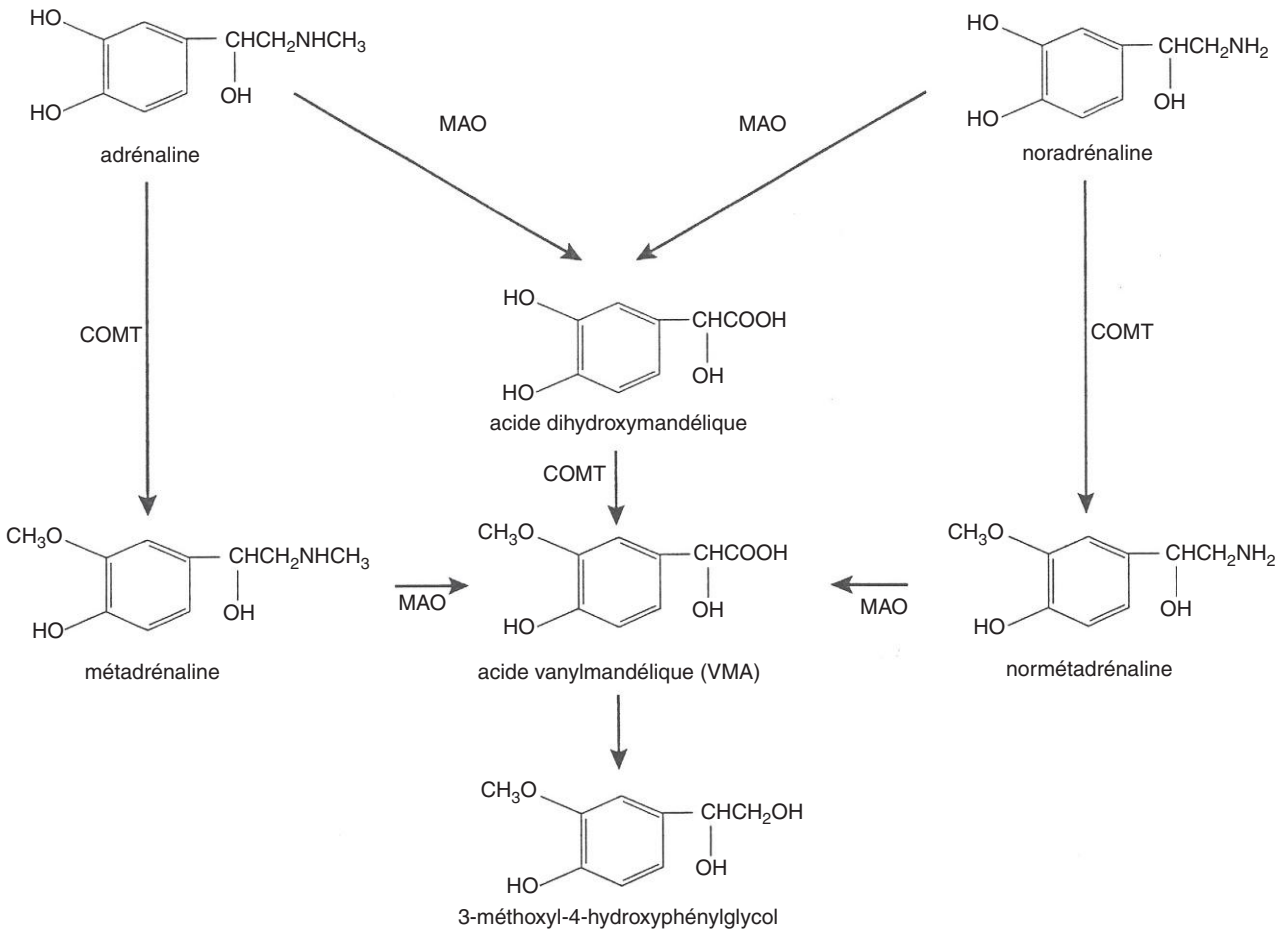


Figure 14.5

Voies de métabolisme des catécholamines.
COMT, catéchol-O-méthyl transférase ; MAO, monoamine oxydase.

Mécanisme d'action cellulaire

Les effets des catécholamines s'exercent sur deux grands types de récepteurs α et β, qui sont tous à sept passages transmembranaires, avec une zone extramembranaire qui contient le site de reconnaissance et des sites de glycosylation, et une zone intracytosolique qui est en rapport avec une protéine G (figure 14.6) :

- les récepteurs β (β_1, β_2 et β_3), situés en postsynaptique, sont liés à une protéine G qui stimule l'adénylcyclase (G_s). Ainsi, la fixation des catécholamines sur ces récepteurs entraîne une augmentation d'AMPc, qui active des PKA et permet de phosphoryler différents substrats ;
- les récepteurs α_2, qui sont pré- et postsynaptiques, sont liés à une protéine G qui inhibe l'adénylcyclase (G_i), ce qui induit une diminution d'AMPc ;
- les récepteurs α_1, dont il existe de nombreux sous-types (α_{1A}, α_{1B}, α_{1C}, α_{1D}), qui sont postsynaptiques, sont liés à une protéine G qui active la phospholipase C (G_p). La fixation des catécholamines sur ces récepteurs induit une hydrolyse des phospho-inositides phosphates (PIP2), qui libère du diacylglycérol (DAG) à la base de la stimulation de la PKC membranaire et de l'inositol 1,4,5-triphosphate (IP_3), qui libère le Ca^{2+} à partir des stocks intracellulaires et augmente donc la concentration du Ca^{2+} cytosolique.

L'expression des récepteurs sur les cellules est régulée par la concentration des catécholamines présentes. Ainsi, une concentration élevée en hormones diminue le nombre et la sensibilité des récepteurs exprimés. Le nombre des récepteurs β-adrénergiques est augmenté par la thyroxine. Enfin, il existe une désensibilisation des récepteurs β, à l'exception des β_3. En effet, la partie C-terminale du récepteur est phosphorylée par une kinase particulière la βARK, ce qui entraîne une rupture de la liaison du récepteur avec l'adénylcyclase et une internalisation du récepteur. Le processus inverse existe à l'arrêt du traitement, induisant alors une très grande sensibilité des récepteurs pour l'agoniste.

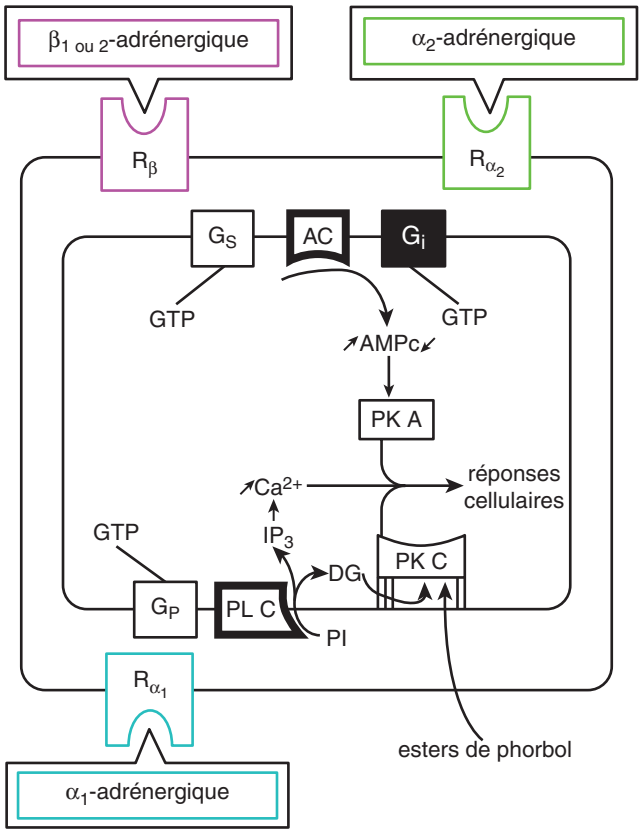


Figure 14.6

Mécanismes d'action cellulaire des catécholamines.

Effets physiologiques des catécholamines

Actions métaboliques

Augmentation de la glycémie

L'adrénaline augmente la glycémie et la lactatémie. L'hyperglycémie est d'abord d'origine hépatique par stimulation de la glycogénolyse hépatique (*via* les α_1-récepteurs) et de la glucose 6-phosphatase, puis d'origine musculaire à partir de l'acide lactique libéré par le muscle, qui est repris par le foie pour donner du glycogène. Le stock de glycogène ne diminue donc pas puisqu'il se reforme à partir de l'acide lactique du muscle.

Inhibition de l'insulinosécrétion

Les catécholamines ont un effet global inhibiteur de l'insulinosécrétion, même en présence d'une concentration stimulante de glucose. Il n'y a donc pas d'utilisation périphérique du glucose.

Au niveau des cellules pancréatiques B, l'existence d'un plus grand nombre de récepteurs α_2 que de récepteurs β rend compte de l'inhibition de l'insulinosécrétion induite par les catécholamines, puisque la sécrétion d'insuline ne peut être stimulée que s'il existe simultanément une concentration élevée d'AMPc et de glucose.

Action lipolytique

L'action des catécholamines sur les adipocytes est liée à l'activation des récepteurs β et à l'augmentation d'AMPc qui en résulte. Cette dernière stimule l'activité de la lipase hormonosensible, ce qui aboutit à une augmentation des concentrations plasmatiques d'acides gras libres et de glycérol. Cette action est largement facilitée par les hormones thyroïdiennes, qui agissent en synergie. Au niveau hépatique, les acides gras libres sont convertis en corps cétoniques et correspondent à l'action cétogène des catécholamines.

Actions cardiaques et vasculaires

Dans le cœur, les catécholamines exercent leurs effets en se fixant sur des récepteurs β_1. Ce sont des effets chronotropes positifs, conduisant à une tachycardie, et inotropes positifs (augmentation de la force des battements cardiaques) avec également des effets bathmotropes positifs (augmentation de l'excitabilité) et dromotropes positifs (augmentation de la conductibilité).

Les effets vasculaires des catécholamines dépendent des récepteurs exprimés à la surface des cellules vasculaires. Dans les artères splanchniques et cutanées, les récepteurs sont essentiellement α_1, donc responsables d'une vasoconstriction importante conduisant à une augmentation de la pression artérielle. Dans les coronaires, les récepteurs sont β_1, donc responsables d'une vasodilatation active. Dans les vaisseaux des muscles striés squelettiques, les récepteurs sont β_2, donc responsables d'une vasodilatation. Enfin, dans les vaisseaux cérébraux et pulmonaires, les catécholamines ont peu d'effet ou induisent une vasodilatation faible. Les catécholamines n'ont pas d'effet sur les veines.

Actions sur les muscles lisses

Ces actions dépendent du type de récepteurs exprimés sur les cellules musculaires lisses des organes.

Lorsque ce sont des récepteurs β, les catécholamines induisent une relaxation. Il en est ainsi dans les bronches (bronchodilatation), dans l'utérus, en dehors de la grossesse, dans la vessie (relaxation du détrusor) et dans la vésicule biliaire.

Lorsque ce sont des récepteurs α_1, les catécholamines induisent une constriction. Il en est ainsi sur les sphincters viscéraux (estomac) et intestinaux, ce qui diminue la vitesse du transit et sur la vessie.

Autres effets

Ils dépendent encore une fois du type de récepteurs exprimés sur les cellules des organes. Les catécholamines induisent :

- une augmentation de la production de chaleur et donc du métabolisme de base. Cette action est synergique avec celle de la triiodothyronine ;
- une agrégation des plaquettes (récepteurs α_2) ;
- une contraction des muscles érecteurs des poils (récepteurs α_1) ;
- une contraction du dilatateur irien (récepteurs α_1), conduisant à une mydriase ;
- une augmentation de la sécrétion de rénine dans le rein.

En résumé, les récepteurs α_1 conduisent à une vasoconstriction avec hypertension artérielle et à une hyperglycémie d'origine hépatique. Les récepteurs α_2 conduisent à une diminution de la sécrétion d'insuline et à une agrégation des plaquettes. Les récepteurs β_1 conduisent à une tachycardie et à une stimulation de la lipolyse. Les récepteurs β_2 conduisent à une bronchodilatation et à une augmentation de la glycogénolyse musculaire, qui aboutit à une augmentation de la glycémie.

Mise en jeu de la médullosurrénale

La sécrétion basale d'adrénaline est comprise entre 4,5 et 10 ng/kg/min. Elle peut augmenter de façon considérable (environ 30 fois) par stimulation du système sympathique. Cette surproduction est facilitée par la levée d'inhibition exercée par l'adrénaline sur la tyrosine hydroxylase.

La médullosurrénale est stimulée par l'augmentation d'activité du système nerveux sympathique observée dans tous les cas de *stress* ou d'*agressions*. Les stimulus sont intégrés au niveau de l'hypothalamus et du tronc cérébral, puis ils empruntent les *nerfs splanchniques* pour augmenter la sécrétion des catécholamines. Ces stimulus sont nombreux : une diminution de la pression artérielle (choc, hémorragie), une hypoglycémie, le froid, un exercice physique intense, un stress physique ou psychique.

La médullosurrénale a donc un rôle essentiel dans les circonstances critiques et son action est intégrée avec l'activité sympathique qui est sollicitée simultanément (figure 14.7). Pour autant, dans les conditions physiologiques, les catécholamines ne sont pas indispensables à la vie.

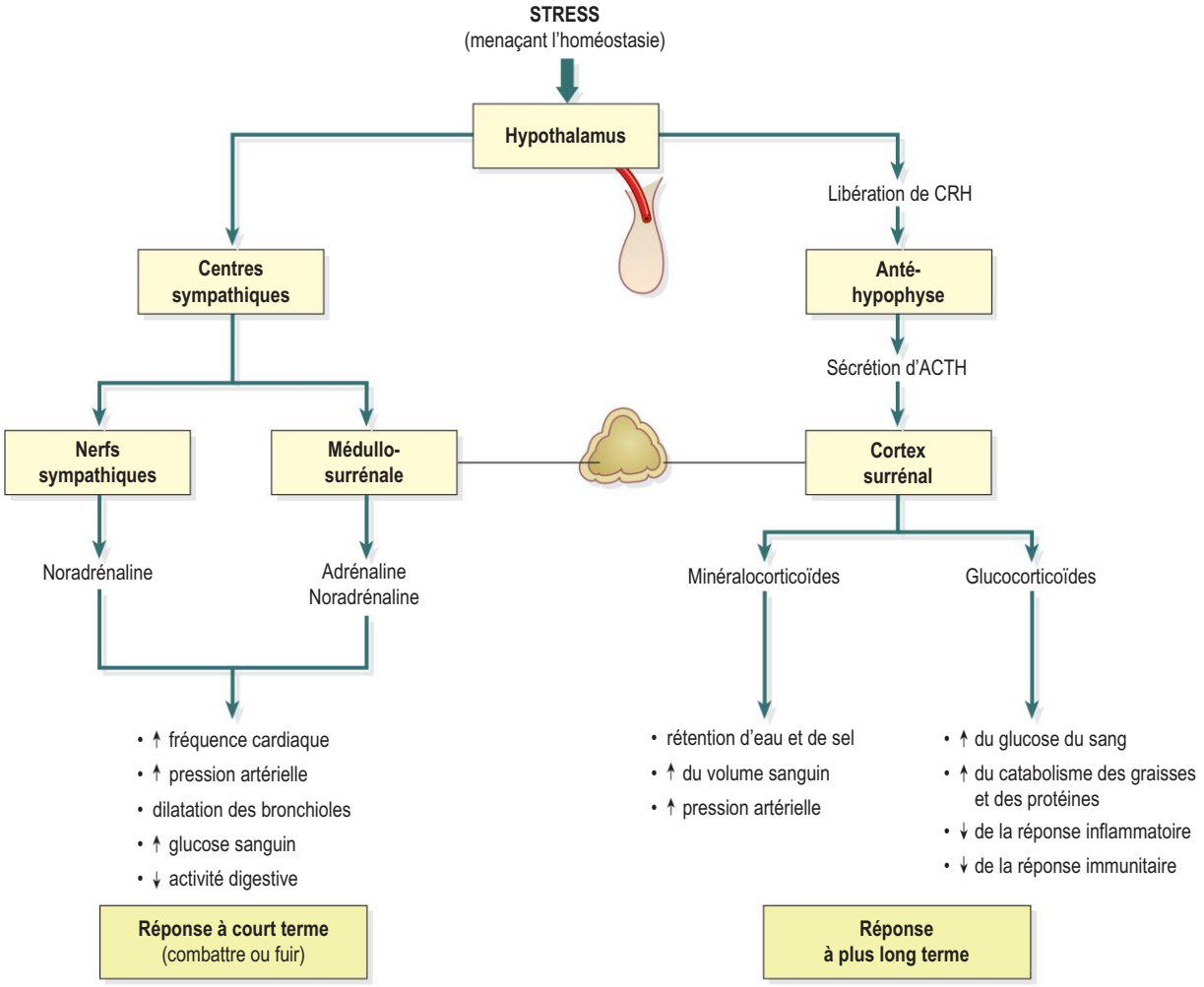


Figure 14.7

Réponses à des stress menaçant l'homéostasie.
ACTH, *Adrenocorticotropic Hormone* ; CRH, corticolibérine.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Pathologie

Phéochromocytome

Les pathologies de la médullosurrénale sont principalement représentées par les phéochromocytomes. Le plus souvent, il s'agit de tumeurs bénignes qui s'accompagnent d'une hypersécrétion d'adrénaline, sous forme de décharges brutales entraînant des poussées d'hypertension artérielle, qui peuvent toutefois être mortelles.
Les tumeurs sont de diamètre variable, pesant de quelques grammes à 3 kg, entourées d'une capsule, de couleur rose chamois à brun. Elles sont toujours très fortement vascularisées, ce qui aboutit à des zones hémorragiques.

Signes cliniques

Les signes cliniques d'un phéochromocytome sont représentés par une hypertension artérielle qui est le symptôme majeur (présent neuf fois sur dix). Cette HTA est présente soit de façon permanente, soit de façon paroxystique, cette dernière étant la plus classique et la plus évocatrice :

- dans le cas de l'HTA permanente, celle-ci a une apparence banale, mais il existe souvent un retentissement viscéral, en particulier oculaire. Le diagnostic est évoqué devant l'instabilité des chiffres tensionnels d'un jour à l'autre avec de surcroît des poussées tensionnelles, la présence d'une tachycardie et d'une hypotension orthostatique ;
- dans le cas de l'HTA paroxystique, il s'agit de crises spectaculaires au cours de circonstances particulières comme un effort physique, un changement brusque de position, une intervention chirurgicale ou un traumatisme.

Le début de la crise est brutal caractérisé par une douleur ascendante touchant les membres inférieurs, l'abdomen, les lombes, le thorax et les membres supérieurs. La douleur est constrictive,

avec présence de violentes céphalées à caractère pulsatile. Au moment de la crise, le patient est extrêmement pâle et angoissé avec des sueurs abondantes et constantes. Après la crise, la tension artérielle revient à la normale ; celle-ci pouvant demeurer élevée entre les crises.
Remarque : La clinique n'est pas toujours aussi significative. D'autres symptômes plus banals peuvent être présents, sans spécificité de la maladie comme la présence de tremblements, de céphalées, d'une fièvre, d'un amaigrissement et d'une hyperglycémie.

Complications

Les complications (en dehors de celles accompagnant le développement tumoral) sont essentiellement liées à l'hypertension avec un risque d'encéphalopathie, d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque et d'atteinte oculaire (rétinopathies).

Diagnostic

Le problème diagnostique vient de l'existence de formes asymptomatiques. L'accident majeur est la *crise adrénergique* avec collapsus cardiovasculaire à l'occasion d'un traumatisme ou de la rupture de vaisseaux.
Le diagnostic repose sur les dosages urinaires d'adrénaline et de noradrénaline (spécificité limitée par l'HTA idiopathique et sensibilité de 95 %), de VMA (sensibilité de 60 %) et surtout des méthoxyamines (sensibilité de 98 à 100 %, diagnostic le plus performant). Dans le plasma, seul le dosage des méthoxyamines peut avoir un intérêt, car très discriminant.

Traitement

Le traitement est chirurgical, après localisation de la tumeur.

En conclusion, la médullosurrénale peut être assimilée à un gros ganglion sympathique spécialisé dans la sécrétion d'adrénaline. Cette sécrétion peut être multipliée par 30 lorsque le système sympathique est sollicité, c'est-à-dire dans les situations de stress. Elle contribue à augmenter le rythme cardiaque, la pression artérielle, la glycémie, à faire se dresser les poils et à entraîner une mydriase. Les pathologies correspondent aux phéochromocytomes, dont le diagnostic repose sur le dosage des méthoxyamines.

Corticosurrénale

L'ablation totale et simultanée des deux glandes surrénales est très rapidement mortelle, ce qui souligne le rôle vital joué par certaines des hormones sécrétées par la corticosurrénale.

Généralités sur les hormones de la corticosurrénale

Nature des hormones

Toutes les hormones de la corticosurrénale dérivent du noyau cyclopentanoperhydrophénanthrénique à 17 atomes de carbone du cholestérol. Ce noyau porte, selon les hormones (figure 14.8) :

- en 3, une fonction alcool ou cétone ;
- une double liaison en 4–5 ou 5–6 ;
- en 11, une fonction alcool ;
- en 17, une fonction cétone ou alcool pour les androgènes, une fonction dicarbonée pour les minéralocorticoïdes, une chaîne dicarbonée et une fonction alcool pour les glucocorticoïdes.

Biosynthèse des hormones

Tous les corticostéroïdes ont comme précurseur le *cholestérol*, qui est apporté dans les cellules par les LDL *via* les LDL-récepteurs, la synthèse locale à partir de l'acétyl-CoA mineure ne jouant qu'un rôle très accessoire. Le cholestérol est stocké dans les cellules de la corticosurrénale sous forme d'esters dans des vésicules cytoplasmiques.

La première étape, commune à toutes les synthèses, permet de transformer le cholestérol en Δ5-prégnénolone sous l'action d'une enzyme de coupure mitochondriale, la 20,22-desmolase (figure 14.9). C'est l'étape limitante qui détermine la vitesse globale de la synthèse des hormones. Elle est d'autant plus importante qu'il n'existe aucun stockage de ces hormones. La réponse à un stimulus implique donc d'activer toute la séquence de synthèse.

La Δ5-prégnénolone est le précurseur des minéralocorticoïdes, avec la corticostérone et l'aldostérone, qui sont des désoxycorticoïdes ne possédant pas de fonction alcool ou cétone en 17.

Le dérivé hydroxylé en 17 de la Δ5-prégnénolone, obtenu sous l'action de la 17-hydroxylase, est le précurseur

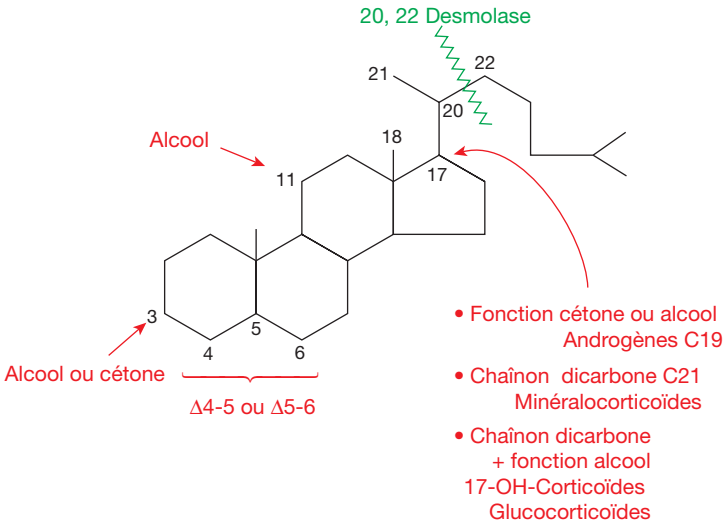


Figure 14.8

Différentes fonctions caractérisant les hormones corticosurrénaliennes.

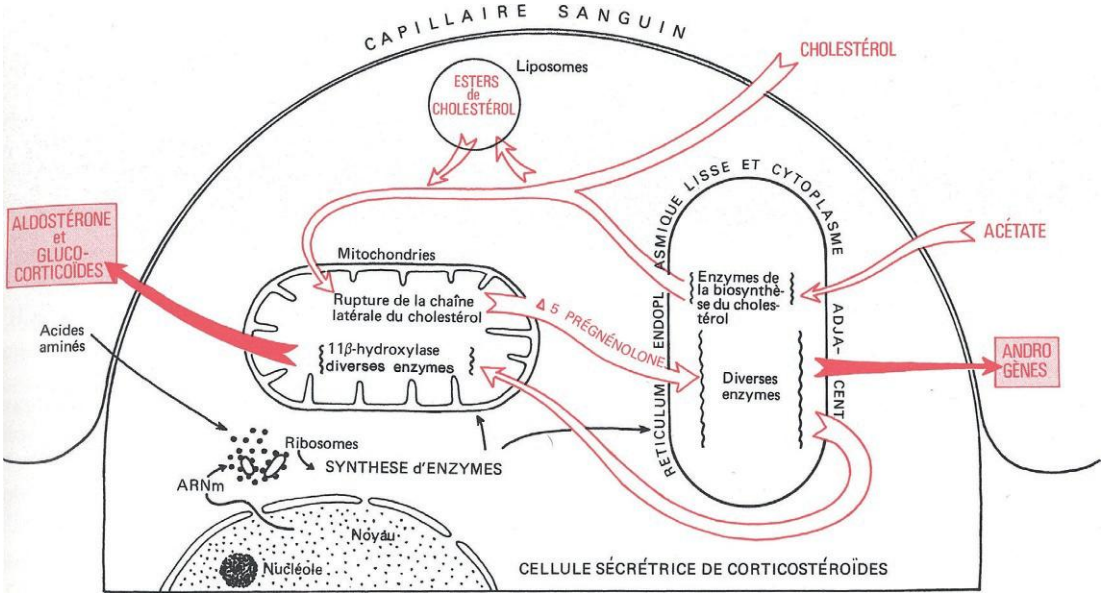


Figure 14.9

Synthèse des hormones corticosurrénaliennes.

(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

des glucocorticoïdes, avec le cortisol, et également le précurseur de la déhydroépiandrostérone (DHEA), obtenue sous l'action de la 17,20-desmolase. La DHEA est le principal stéroïde sexuel élaboré par la surrénale.

De toute façon, le cheminement est identique pour la synthèse des trois groupes de stéroïdes. Dans un premier temps, la Δ passe en 4-5 sous l'action d'une 3β-hydroxystéroïde déshydrogénase couplée à une Δ4,5-isomérase. Puis il y a fixation d'un OH en 21, sous l'action d'une 21-hydroxylase. Enfin, il y a fixation d'un OH en 11, sous l'action d'une 11-hydroxylase. Les différentes hydroxylases sont spécifiques d'un atome de carbone et font intervenir les cytochromes P 450.

Les voies métaboliques de synthèse des différentes classes d'hormones stéroïdiennes corticosurrénaliennes sont résumées dans la figure 14.10.

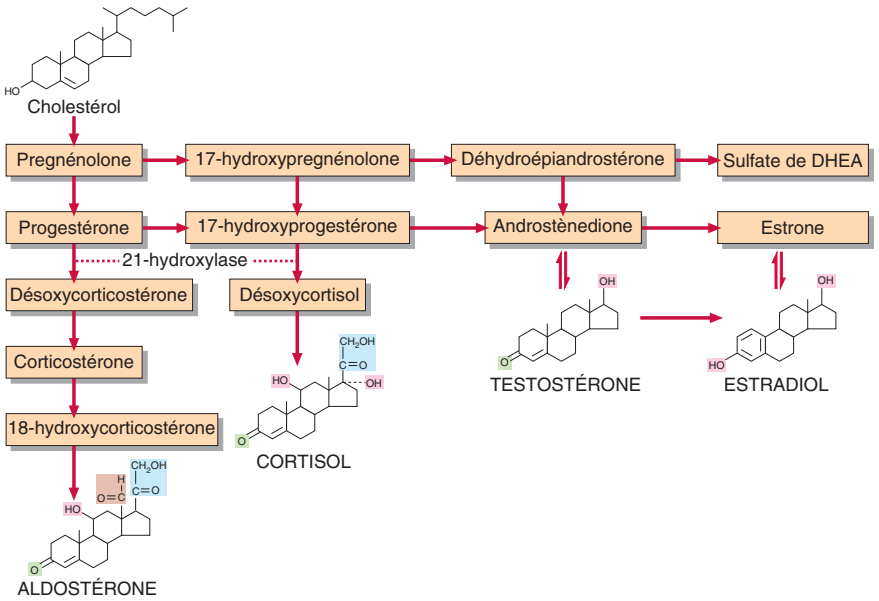


Figure 14.10

Voies de synthèse des hormones stéroïdiennes.
(In : Gaw A. et al. Biochimie clinique. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier ; 2004.)

Glucocorticoïdes

Biosynthèse des glucocorticoïdes

Le chef de file des glucocorticoïdes est le *cortisol*, qui se caractérise par la présence d'un OH en 11 et d'un OH et d'un chaînon dicarboné en 17. La *cortisone* n'en diffère que par une fonction cétone en 11, qui est obtenue sous l'action d'une 11β-hydroxy-stéroïde déshydrogénase.

La synthèse suit le schéma général décrit précédemment et est résumée sur la figure 14.11.

Régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes

La sécrétion du cortisol est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire, donc de la corticolibérine (CRH) hypothalamique et de la corticostimuline (ACTH, *Adrenocorticotropic Hormone*) hypophysaire, qui vont permettre d'établir le *rythme circadien de libération du cortisol*. De nombreux facteurs physiques et émotionnels peuvent influencer le fonctionnement de cet axe, en agissant notamment au niveau hypothalamique, voire hypophysaire.

Les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, puisque toute augmentation du cortisol libre plasmatique freine la sécrétion hypothalamique de CRH et d'arginine-vasopressine (AVP) et la sécrétion hypophysaire d'ACTH. À l'opposé, toute diminution du cortisol stimule les sécrétions hypothalamique et hypophysaire, afin de permettre une augmentation de la sécrétion du cortisol par la corticosurrénale et un retour de la concentration plasmatique du cortisol à la normale (figure 14.12).

Stimulation par l'ACTH

L'ACTH est une hormone polypeptidique de 39 acides aminés, élaborée dans les *cellules corticotropes de l'adénohypophyse*, qui représentent 15 à 20 % des cellules antéhypophysaires, à partir d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine (POMC). La POMC subit une maturation protéolytique sous l'action de peptidases qui libèrent l'ACTH, la MSH, la γLPH et la β-endorphine (figure 14.13).

La sécrétion d'ACTH est directement régulée par la CRH et l'AVP, indirectement par le cortisol, et modulée par différents facteurs du stress. La CRH est le principal facteur de régulation de la sécrétion d'ACTH. C'est un peptide de 41 acides aminés, synthétisé dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, dont les terminaisons des axones se situent dans l'éminence médiane juste à côté des anses capillaires du système porte hypophysaire. La CRH a une demi-vie très brève, de quelques minutes. Elle agit sur les cellules corticotropes qui, seules, expriment des récepteurs spécifiques pour ce peptide. Son action augmente la transcription du POMC et son clivage, donc la production d'ACTH. L'AVP est un peptide de 9 acides aminés, produit par les mêmes cellules hypothalamiques, qui agit aussi sur les cellules corticotropes, en synergie avec la CRH, pour stimuler la sécrétion d'ACTH.

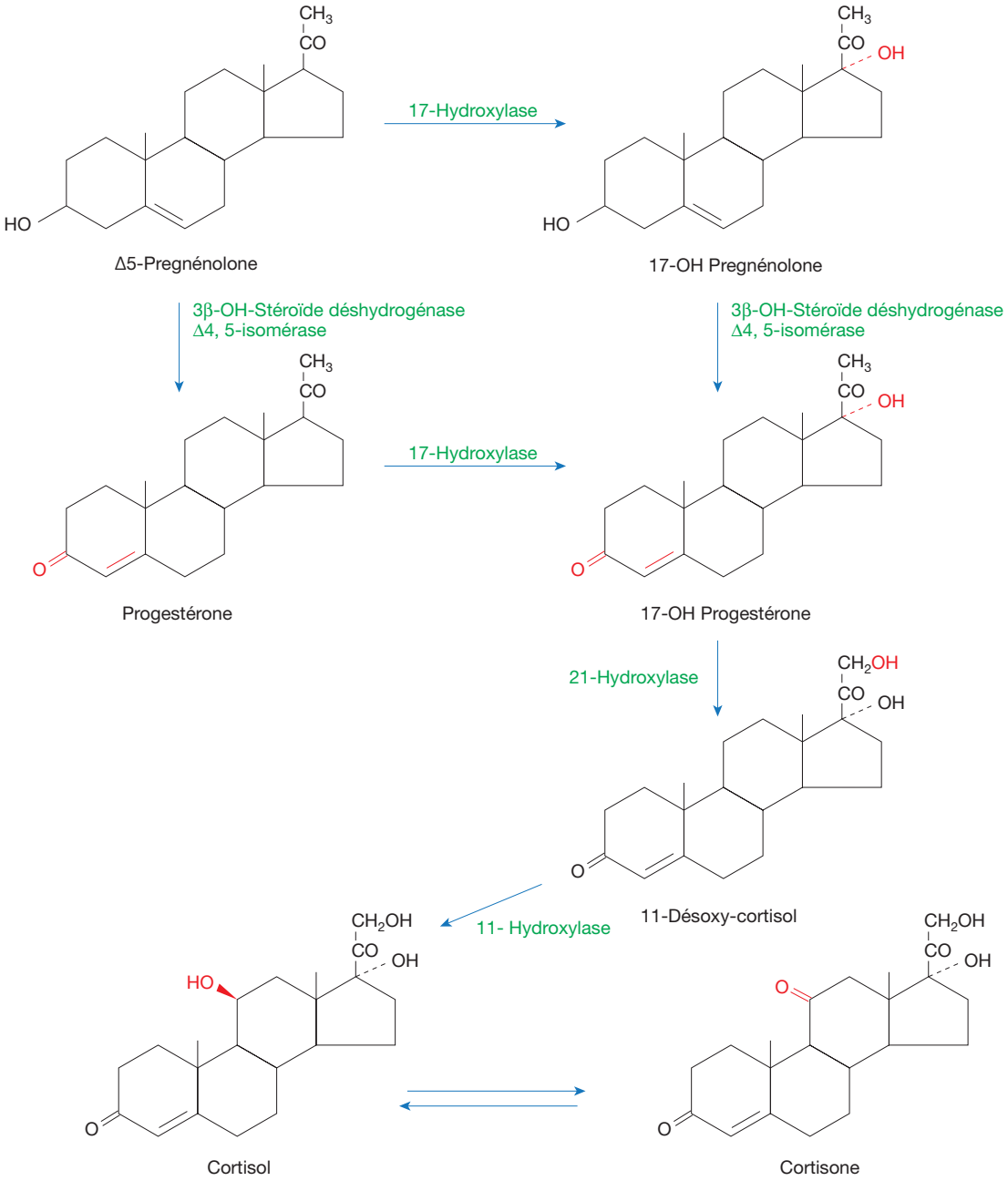


Figure 14.11

Biosynthèse des glucocorticoïdes.

L'activité biologique de l'ACTH est portée par les dix premiers acides aminés et sa demi-vie biologique est courte, inférieure à 10 minutes. Une fois déversée dans le sang, l'ACTH atteint la surrénale où elle stimule la sécrétion des glucocorticoïdes en agissant sur toutes les étapes de la biosynthèse. Elle stimule également la synthèse des hormones sexuelles surrénaliennes, mais n'a aucun effet aux concentrations physiologiques sur la synthèse d'aldostérone. Elle se fixe sur un récepteur membranaire de haute affinité, Ca-dépendant, qui est couplé à l'adénylcyclase, ce qui augmente l'AMPc cytosolique et permet *via* les PKA la phosphorylation de nombreuses protéines cibles.

À court terme, l'ACTH stimule l'activité de la cholestérol-ester hydrolase, ce qui augmente la concentration de cholestérol libre et elle accélère la production de Δ5-prégnénolone à partir du cholestérol par activation de la 20,22-desmolase. À moyen terme, elle augmente le nombre des récepteurs pour les LDL et elle augmente la transcription des différents cytochromes impliqués dans la

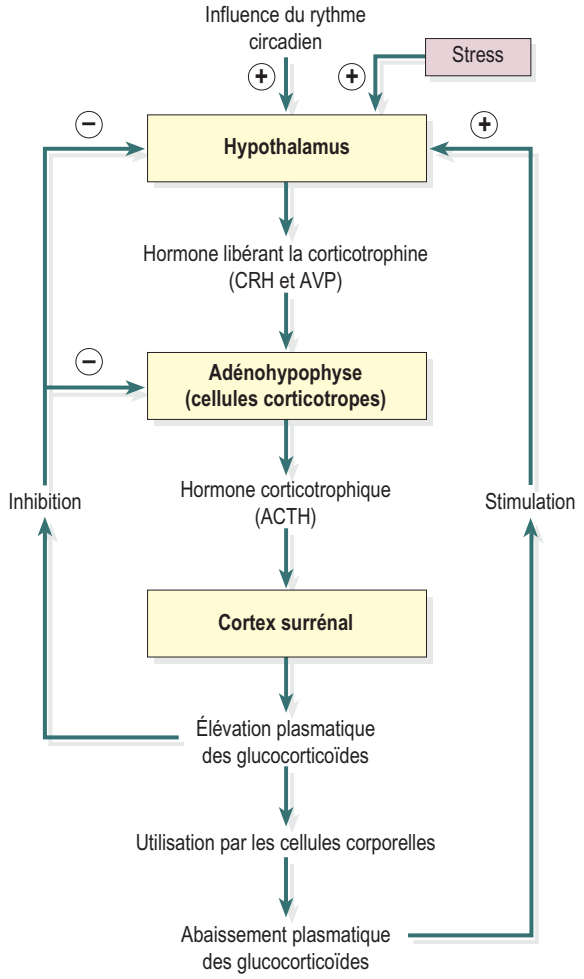


Figure 14.12

Régulation de la sécrétion des glucocorticoïdes.
ACTH, *Adrenocorticotropic Hormone* ; CRH, corticolibérine ; AVP, arginine-vasopressine.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

biosynthèse des hormones. À plus long terme, elle exerce un effet trophique avec augmentation de la taille et du nombre des cellules de la zone réticulée et fasciculée. Cet effet s'exerce en synergie avec celui de l'IGF-1.

L'ACTH a également des effets extrasurrénaliens, notamment une activité mélanotrope liée à la partie αMSH qu'elle contient. Cette action se traduit par une pigmentation cutanée, qu'on observe dans toutes les situations où existe une hypersécrétion d'ACTH.

Enfin, l'ACTH exerce un rétrocontrôle négatif court sur l'hypothalamus, en inhibant la sécrétion de la CRH et de l'AVP.

La cortisolémie est donc très influencée par l'ACTH et la CRH, qui sont libérées dans le sang sous forme d'épisodes sécrétoires. Ces épisodes sont plus fréquents en fin de nuit, ils précèdent de quatre heures le pic de cortisol plasmatique qui se situe vers 8 h, le nadir étant situé en fin d'après-midi. Il faut tenir compte de ces variations circadiennes dans l'interprétation des résultats des dosages du cortisol. Enfin, il faut savoir que ce rythme apparaît vers l'âge de 10 ans.

Les *différents types de stress* jouent un rôle majeur sur la sécrétion de CRH, donc d'ACTH et de cortisol. C'est ainsi que la sécrétion de cortisol est très augmentée en réponse au stress physique ou psychologique (chirurgie, infections, hypoglycémie, syndromes dépressifs de l'anorexie mentale). Lorsque le stress est prolongé, l'ACTH est très augmentée et le rythme est d'abord perturbé, puis aboli.

Freinage par le cortisol

Le cortisol libre exerce un rétrocontrôle négatif sur la libération de CRH et d'ACTH. Dans l'insuffisance surrénalienne primaire, on observe des concentrations très élevées d'ACTH.

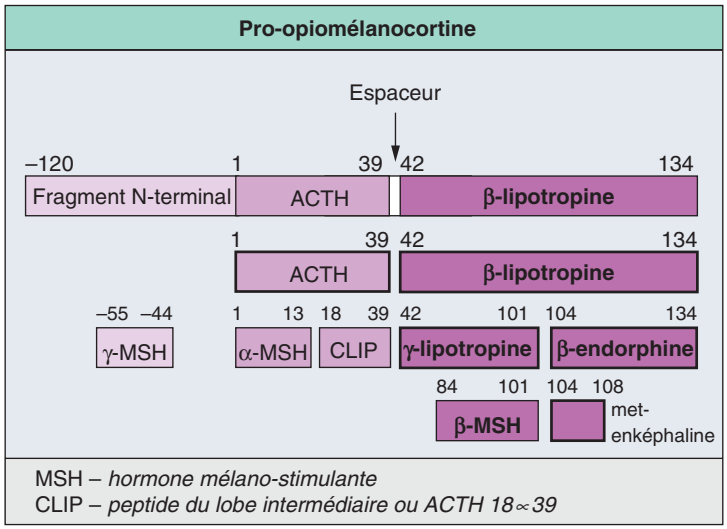


Figure 14.13

Structure de la pro-opiomélanocortine.
L'ACTH est produite par protéolyse d'un précurseur, la pro-opiomélanocortine. La β-lipotropine est issue du même précurseur et représente elle-même le précurseur des endorphines et des enképhalines (peptides opioïdes endogènes). Il existe en outre des hormones mélanostimulantes dans différentes espèces animales, mais pas chez l'Homme. [Les hormones sécrétées physiologiquement chez l'Homme sont représentées dans des encadrés aux contours plus épais.]
(In : Marshall W.J., Bangert S.K. Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2005.)

Au contraire, dans les traitements chroniques par les glucocorticoïdes et dans les hypercortisolismes, l'ACTH est effondré avec même une atrophie des surrénales et il n'existe plus de réponse au stress.

Ce rétrocontrôle par les glucocorticoïdes comporte une phase rapide exercée au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse sur la libération de CRH et d'ACTH et une phase lente qui s'exerce sur les gènes et leur transcription (CRH, AVP, POMC).

Cette notion doit être prise en compte lors de l'arrêt des traitements par les glucocorticoïdes. En premier lieu, l'axe hypothalamo-hypophysaire récupère avec augmentation de l'ACTH, puis dans un second temps, le cortisol revient à la normale. C'est pour cette raison qu'*il faut toujours prévoir un arrêt progressif des traitements par les glucocorticoïdes*.

Métabolisme des glucocorticoïdes

Chez l'adulte, la production de cortisol est d'environ 20 mg par 24 heures.

Dans le sang, les glucocorticoïdes sont liés à 90 % à des protéines, 80 % à la transcortine, ou CBG (*Corticosteroid Binding Globulin*), avec une grande affinité et 10 % à l'albumine avec une affinité moindre. La CBG est une α_2-globuline de 52 kDa, qui est synthétisée dans le foie. Sa synthèse est augmentée par les œstrogènes. La transcortine est donc augmentée pendant la grossesse, dans les traitements par les œstrogènes et la contraception. Elle est diminuée dans la cirrhose. Dans les deux situations, on observe des augmentations ou des diminutions du cortisol total, sans effet sur la fraction libre. Cette fraction libre, qui ne représente que 10 % du cortisol total, est la seule forme active, les deux formes liées constituant un réservoir d'hormones inactives.

Les concentrations plasmatiques du cortisol sont en moyenne de 380 nmol/l (130 à 150 µg/l).

La demi-vie plasmatique du cortisol est d'environ 90 minutes.

Le catabolisme des glucocorticoïdes se déroule dans le foie, où le cortisol est en équilibre avec la cortisone (figure 14.14).

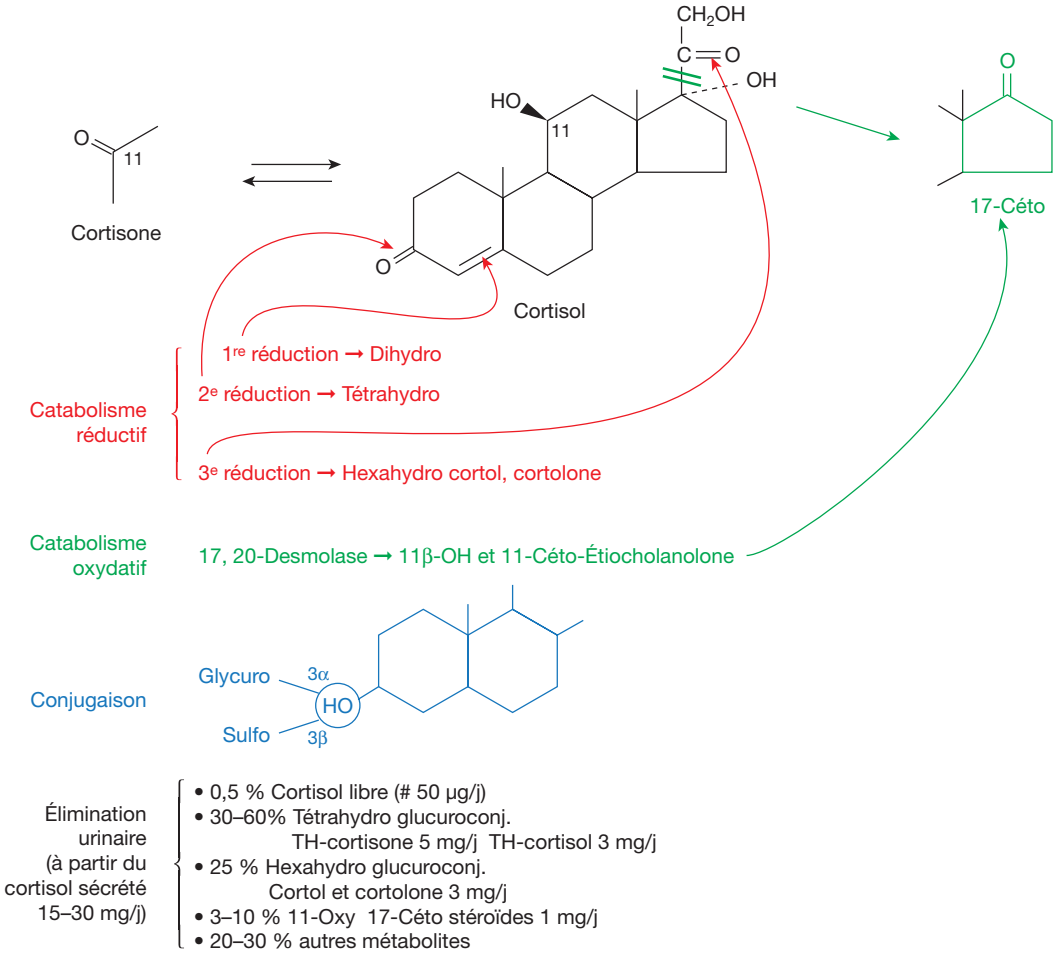


Figure 14.14

Métabolisme des glucocorticoïdes.

Le catabolisme hépatique entraîne une inactivation des hormones et des conjugaisons qui augmentent leur solubilité dans l'eau.

Le catabolisme est principalement réductif. La fixation d'une première molécule d'H_2 se fait sur $\Delta 4$ *via* une $\Delta 4$-réductase, ce qui conduit au 5α- et 5β-dihydrocortisol et à la 5α- et 5β-dihydrocortisone. La deuxième réduction porte sur la fonction cétone en 3 et conduit aux dérivés tétrahydrogénés, surtout le 3α-tétrahydrocortisol et un peu de 3β. Enfin la troisième réduction réduit la fonction cétone en 20, aboutissant aux dérivés hexahydrogénés (cortol et cortolone).

Il existe aussi un catabolisme oxydatif qui fait intervenir une 17,20-desmolase pour couper la chaîne dicarbonée latérale en 17 et former le 11-céto-étiocholanolone et le 11β-OH-étiocholanolone.

Les conjugaisons sont elles aussi réalisées dans le foie. La plus grande partie est glucuroconjuguée, avec formation de β-glucuronides (β correspondant à celui de l'isomère de l'acide glucuronique, l'OH du stéroïde est en α). Une faible partie est sulfoconjuguée, surtout si l'OH du stéroïde est en 3β. Ainsi, conjugués, les dérivés sont très hydrosolubles et peuvent être éliminés dans les urines.

L'élimination est surtout rénale et on retrouve dans les urines de 24 heures, 15 à 30 mg de cortisol sous forme de cortisol libre (environ 50 μg), 8 mg de tétrahydro-glucuroconjugués, 3 mg d'hexahydro-glucuroconjugués et de nombreux autres métabolites.

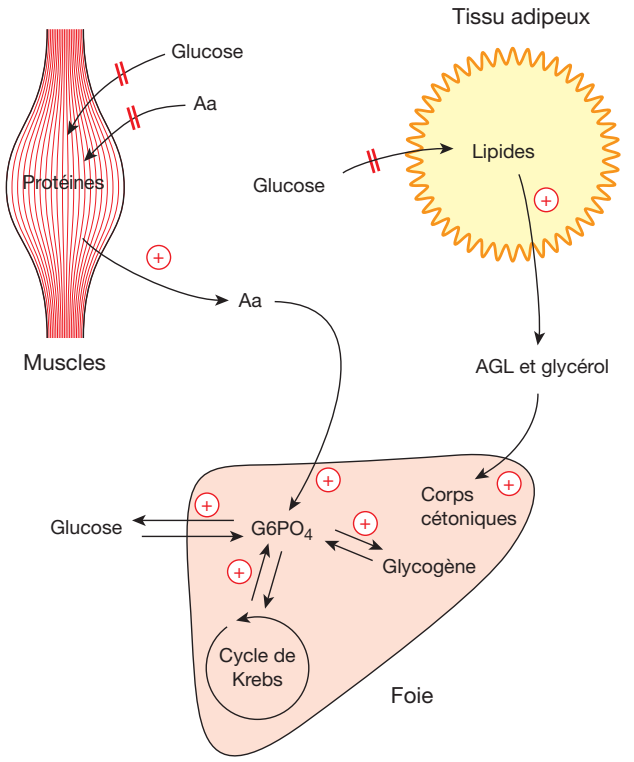


Figure 14.15

Action des glucocorticoïdes sur les métabolismes protido-glucido-lipidique.
Aa, acides aminés ; AGL, acides gras libres ; $G6PO_4$, glucose-6-phosphate.

Effets physiologiques des glucocorticoïdes

Ce sont des hormones indispensables à la vie, qui jouent un rôle très important dans la régulation du métabolisme glucidique et dans la résistance au stress. Le cortisol représente 95 % de l'activité glucocorticoïde.

Action sur les métabolismes des glucides, des lipides et des protéines (figure 14.15)

Globalement les glucocorticoïdes augmentent la production hépatique de glucose et diminuent sa captation et son utilisation périphérique. D'une part, ils stimulent la néoglucogenèse hépatique notamment à partir des acides aminés glucoformateurs, ainsi que la glycogenèse par action directe sur la synthèse des trois enzymes clés de la synthèse du glucose : la pyruvate carboxylase, la phosphoénolpyruvate carboxykinase et la fructose 1,6-diphosphatase. L'augmentation de la glycémie est liée au fait que les glucocorticoïdes stimulent aussi la glucose 6-phosphatase hépatocytaire.

Cet *effet hyperglycémiant* est d'autant plus manifeste que les glucocorticoïdes diminuent la captation et l'utilisation périphérique du glucose. On observe donc dans tout hypercorticisme, une diminution de la tolérance aux glucides. Cette action anti-insuline ne s'exerce pas sur le cerveau, ni sur le cœur.

L'effet des glucocorticoïdes sur le métabolisme lipidique est double. D'une part, ils agissent en synergie avec les catécholamines pour stimuler la lipolyse, ce qui se traduit par une augmentation de la libération des acides gras libres à partir du tissu adipeux *via* la stimulation de l'activité de la lipase hormonosensible. Ces acides gras libres vont stimuler la cétogenèse hépatique. D'autre part, ils stimulent la lipogenèse en favorisant la redistribution des graisses qui disparaissent des membres pour s'accumuler au niveau de la face et du tronc, ce qui crée un « profil particulier » chez les malades atteints d'hypercorticisme.

Enfin, les glucocorticoïdes augmentent le catabolisme des protéines musculaires, ce qui conduit à une augmentation des acides aminés plasmatiques, et en cas d'excès de glucocorticoïdes, à une atrophie musculaire. Les acides aminés sont captés par le foie et participent à la formation du glucose.

Actions sur les systèmes immunitaires et inflammatoires

Les glucocorticoïdes ont peu d'effet sur la lignée rouge. En revanche, ils augmentent le nombre de leucocytes circulants, en particulier celui des polynucléaires neutrophiles en diminuant leur extravasation. Au contraire, ils diminuent le nombre des lymphocytes (lymphopénie par diminution de la production et même augmentation de la destruction) et des éosinophiles circulants (séquestration dans la rate et les poumons).

Les glucocorticoïdes diminuent la migration des cellules au site de l'inflammation (polynucléaires neutrophiles, monocytes et lymphocytes). C'est le mécanisme majeur de leur *effet anti-inflammatoire* et de la susceptibilité aux infections qui caractérise les traitements chroniques par les glucocorticoïdes.

Ils inhibent également la sécrétion des médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoire. En effet, ils augmentent la synthèse de la lipocortine-1 qui possède des propriétés anti-inflammatoires *via* un effet inhibiteur sur la phospholipase A2 et donc une inhibition de la production des médiateurs lipidiques (leukotriènes, prostaglandines, facteur d'activation des plaquettes). Ils ont des effets inhibiteurs de la transcription de plusieurs cytokines par répression de la transcription génique, en particulier celle de l'interleukine 6. Ils inhibent aussi la synthèse de certains récepteurs aux interleukines.

Les glucocorticoïdes diminuent beaucoup la réponse immunitaire, ce qui les a fait utiliser pendant de longues années dans le traitement du rejet des greffes. *Ils inhibent la fonction des cellules immunocompétentes*, ce qui comprend la reconnaissance de l'antigène par les macrophages, une action directe sur les cellules T et B et la production d'anticorps (diminution des immunoglobulines qui concourt à la diminution de la résistance aux infections, lorsqu'ils sont utilisés à fortes doses avec émergence d'infections graves).

Autres effets des glucocorticoïdes

Effets sur la taille et le développement

Les glucocorticoïdes freinent la croissance, ce qui limite très fortement leur utilisation chez l'enfant. Cette inhibition de croissance s'exerce sur de nombreux tissus, en particulier les fibroblastes, les cellules épithéliales, le tissu lymphoïde et l'os. Ils n'ont en revanche aucun effet sur la production de GH.

Effets sur le métabolisme osseux et le calcium

Les glucocorticoïdes diminuent l'absorption intestinale du calcium et ils inhibent la réabsorption tubulaire rénale du calcium. Au niveau du tissu osseux, ils inhibent l'activité des cellules ostéoblastiques, la formation du collagène, la synthèse de glycosaminoglycane, d'acide hyaluronique et d'ostéocalcine. Par ailleurs, ils stimulent l'activité ostéolytique des ostéoclastes et augmentent le nombre des ostéoclastes par action directe d'une part et par le biais de l'hypersécrétion de PTH induite par la négativation de la balance calcique. L'administration prolongée de fortes doses de glucocorticoïdes conduit donc à une ostéoporose, qui est un des facteurs limitants de leur utilisation.

En revanche, les glucocorticoïdes n'ont aucun effet sur la vitamine D, ni sur l'activité de la 1α-hydroxylase rénale.

Effets sur les vaisseaux

Les glucocorticoïdes rendent les vaisseaux plus sensibles aux catécholamines. Et ainsi ils augmentent la pression artérielle. Dans l'insuffisance surrénalienne, les muscles lisses vasculaires ne répondent pas à la noradrénaline et on observe des hypotensions artérielles rebelles.

Effets sur le tube digestif

Les glucocorticoïdes stimulent la sécrétion gastrique acide. Il n'est donc pas rare de voir, sous traitement par les glucocorticoïdes, augmenter l'incidence des ulcères gastriques.

Effets sur le système nerveux central

Les glucocorticoïdes traversent la barrière hématoencéphalique. Ils augmentent l'appétit et diminuent le sommeil paradoxal au profit du sommeil lent. Sous corticoïdes, il n'est pas rare d'observer des modifications de l'humeur, avec parfois des véritables psychoses pouvant conduire au suicide.

Action oculaire

Les glucocorticoïdes augmentent la pression intraoculaire et favorisent la survenue d'une cataracte par liaison des corticoïdes aux protéines du cristallin.

Action sur la fonction reproductrice

L'hypercortisolisme s'accompagne, chez la femme, d'une anovulation avec hypo-œstrogénie et, chez l'homme, d'une diminution de la testostéronémie par inhibition de la libération de LH.

Action sur les autres hormones

Les glucocorticoïdes augmentent la synthèse d'ANP et diminuent la libération de vasopressine ainsi que de TSH avec souvent une thyroxine diminuée.

Mécanisme d'action cellulaire (figure 14.16)

Le cortisol se lie à des récepteurs cytoplasmiques qui appartiennent à la famille des récepteurs longs se liant à l'ADN, caractérisés par la présence de glycine et de sérine, récepteurs capables de lier, outre les glucocorticoïdes, les minéralocorticoïdes, les progestatifs et les androgènes. Ces récepteurs ont un domaine de liaison à l'ADN comprenant deux doigts de zinc, un domaine de liaison à l'hormone qui contient également un site de liaison pour des protéines chaperonnes comme les protéines de choc thermique (HSP70 et HSP90), un domaine immunogène commun aux récepteurs de toute cette famille, qui est surtout le domaine d'activation de la transcription.

Ainsi, le cortisol diffuse dans la cellule cible, puis se lie au récepteur cytosolique. Cette liaison entraîne la dissocia-

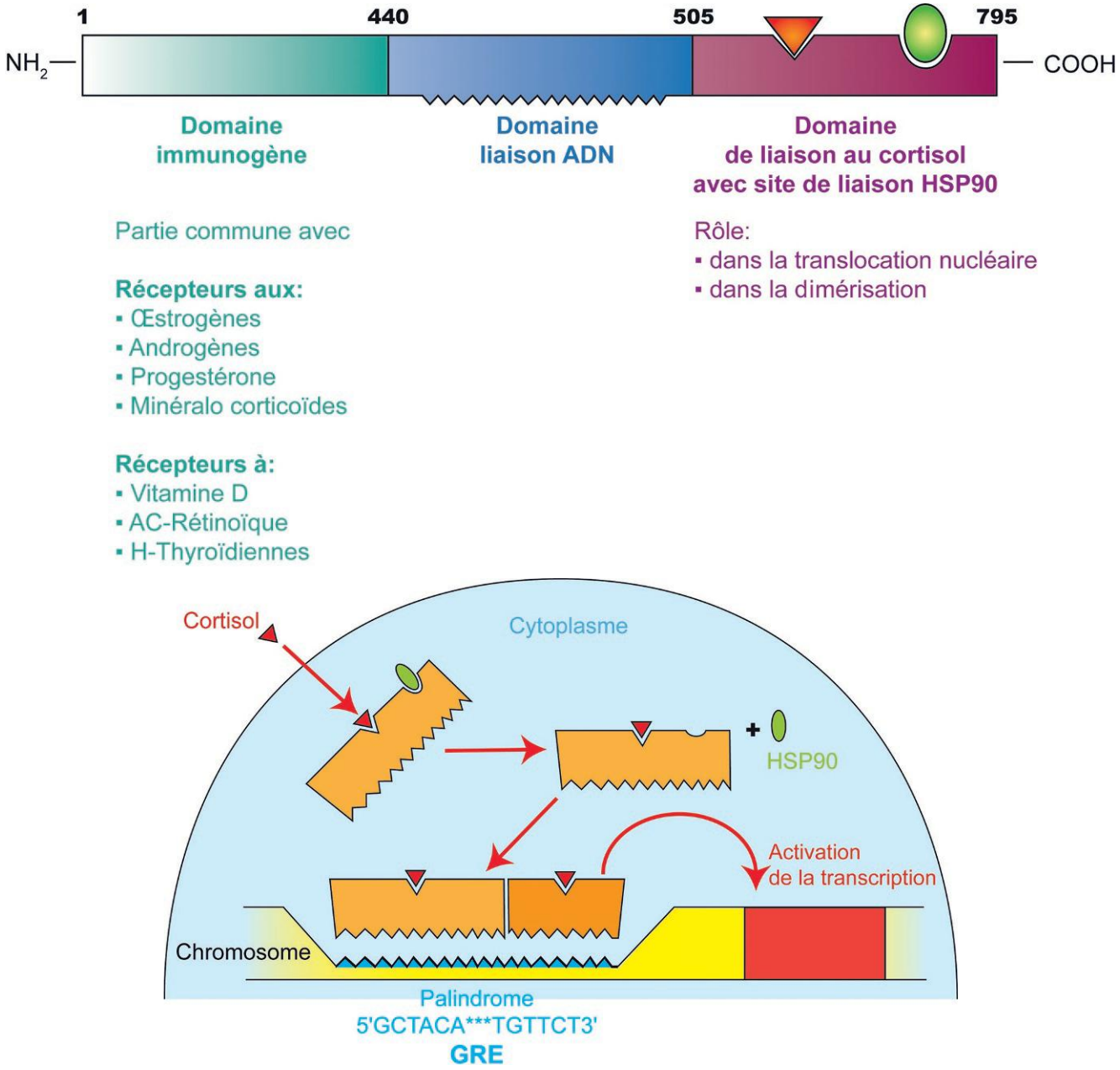


Figure 14.16

Mécanisme d'action cellulaire des glucocorticoïdes.
HSP90, *Heat Shock Protein* 90 ; GRE, *Glucocorticoid Response Element*.

tion de la protéine HSP90, qui était liée au récepteur cytosolique lorsqu'il était libre. Ceci permet une dimérisation du complexe hormone-récepteur, puis sa translocation dans le noyau. Il se fixe alors par son domaine spécifique sur des sites particuliers du gène cible, ou GRE. Cette liaison entraîne la transactivation du promoteur des gènes et active leur transcription.

Exploration de la fonction glucocorticoïde

Les examens de base sont les dosages du cortisol plasmatique (faire attention au rythme circadien), du cortisol urinaire, qui est un meilleur reflet de la production et de l'ACTH (dosage beaucoup plus difficile).

Les tests dynamiques sont la freination par la dexaméthasone (test à faible dose ou à forte dose, et même par voie intraveineuse) ou la stimulation par l'ACTH, l'hypoglycémie insulinique, la métopirone (qui bloque la 11β-hydroxylase) ou la CRH.

Minéralocorticoïdes

Biosynthèse des minéralocorticoïdes

Les minéralocorticoïdes comprennent l'*aldostérone*, qui est l'hormone type, la *désoxycorticostérone* et la *corticostérone*. L'aldostérone se caractérise par une fonction aldéhyde en 18. Elle est synthétisée à partir de la corticostérone (figure 14.17). La 18-hydroxylase et la 18-hydroxy-stéroïde

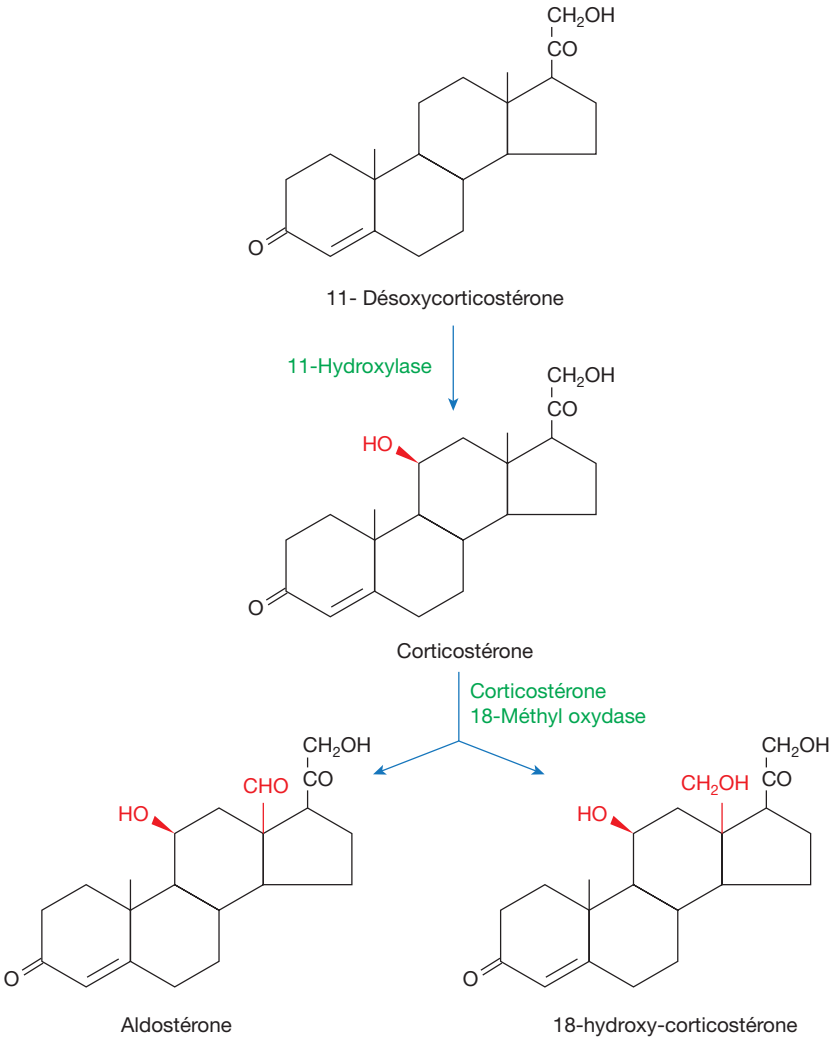


Figure 14.17
Biosynthèse des minéralocorticoïdes.

déshydrogénase, nécessaires pour cette synthèse, sont uniquement localisées dans les cellules glomérulées et l'aldostérone ne peut donc être élaborée que dans cette zone.

Régulation de la sécrétion d'aldostérone

La sécrétion d'aldostérone n'est pas sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire, contrairement à celle du cortisol. Le contrôle fait intervenir de nombreux facteurs, les uns stimulant, les autres inhibant la sécrétion d'aldostérone (figure 14.18).

Facteurs stimulants

Le principal facteur de stimulation de la sécrétion d'aldostérone est le *système rénine-angiotensine*. La rénine est synthétisée par les cellules de l'artériole afférente de l'appareil juxtaglomérulaire sous forme de pro-rénine inactive, qui est ensuite activée par des protéases dans le rein lui-même ou dans la circulation sanguine. L'action protéolytique de la rénine s'exerce sur une α_2-globuline hépatique circulante, l'angiotensinogène qui libère un décapeptide inactif, l'angiotensine I. Celui-ci est ensuite converti en angiotensine II par une carboxypeptidase, l'enzyme de conversion. L'angiotensine II a deux effets directs, d'une part elle est vasoconstrictrice, en particulier sur l'artériole efférente glomérulaire — ce qui augmente la charge filtrée, en particulier du sodium — et, d'autre part, elle stimule la synthèse et la libération d'aldostérone.

L'action de l'angiotensine II sur les cellules glomérulées du cortex surrénalien s'exerce après fixation sur des récepteurs spécifiques couplés à la PLC, ce qui aboutit à une augmentation du Ca^{2+} cytosolique et à une stimulation des PKC. Il s'ensuit une stimulation de la première étape, la 20,22-desmolase et de l'étape finale, la 18-hydroxy-stéroïde déshydrogénase.

L'angiotensine II exerce aussi, en chronique, un effet trophique sur la zone glomérulée.

L'ensemble de la réponse dépend du statut sodé des individus.

La sécrétion de rénine est stimulée par l'hypotension artérielle, l'hyponatrémie et par l'orthostatisme. Au contraire, elle est freinée par l'hypertension artérielle, la charge sodée et l'hypernatrémie, le décubitus et l'angiotensine II elle-même. La mise en jeu de ce système fait donc intervenir les chémorécepteurs de la macula densa qui sont sensibles au débit de NaCl délivré dans le tubule rénal. Toute baisse du débit de NaCl stimule la sécrétion de rénine. Elle fait aussi intervenir les barorécepteurs rénaux qui détectent toute diminution de perfusion rénale, le système nerveux sympathique lors de l'orthostatisme et l'hypotension artérielle.

La *kaliémie* joue également un rôle important dans la sécrétion d'aldostérone. Cette action est directe, indépendante de l'angiotensine II. Elle passe par une dépolarisation de la membrane des cellules de la zone glomérulée. Cette dépolarisation entraîne l'ouverture des canaux Ca potentiel-dépendants et aboutit donc à une augmentation de la concentration du Ca^{2+} cytosolique, ce qui augmente la sécrétion d'aldostérone. Ainsi, toute diminution de concentration du K^+ sanguin diminue la libération d'aldostérone. À l'inverse, toute augmentation de la kaliémie, même minime comme celle induite par l'ingestion d'un fruit comme la banane, augmente la sécrétion d'aldostérone.

Les autres facteurs ne jouent qu'un rôle accessoire. Ainsi, l'ACTH n'intervient qu'à des concentrations supraphysiologiques. Une perfusion d'ACTH entraîne une stimulation transitoire de la sécrétion d'aldostérone, qui est maximale en 24 à 48 heures.

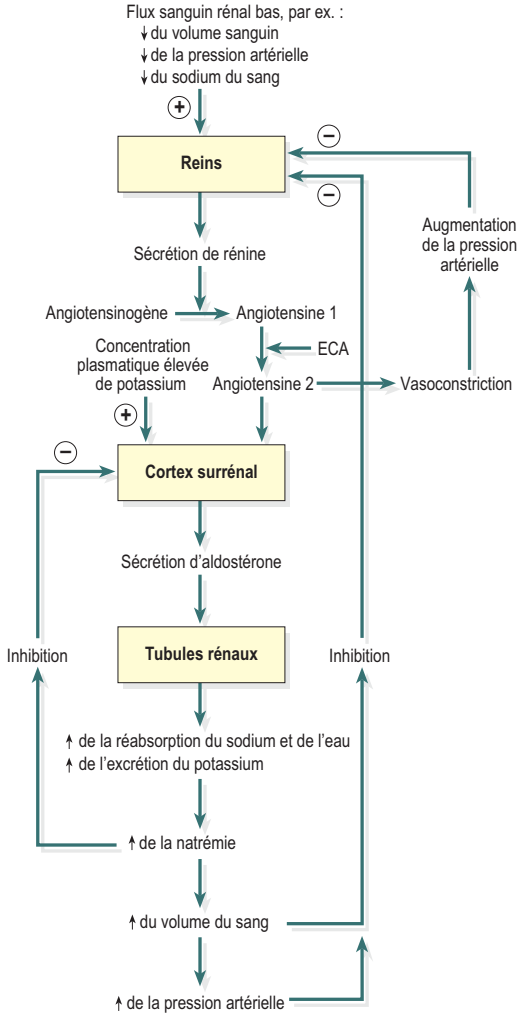


Figure 14.18

Régulation de la sécrétion d'aldostérone.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Facteurs inhibiteurs

Les facteurs qui inhibent la sécrétion d'aldostérone ne jouent qu'un rôle secondaire. L'ANP inhibe la libération d'aldostérone par action directe *via* des récepteurs à l'ANP sur les cellules glomérulées, et par action indirecte *via* une inhibition de la sécrétion de rénine. La dopamine agit *via* les récepteurs D2 exprimés sur les cellules glomérulées.

Métabolisme des minéralocorticoïdes

Chez l'adulte, la production est par 24 heures de 2 à 4 mg pour la corticostérone et 0,1 à 0,2 mg pour l'aldostérone.

Dans le sang, l'aldostérone est faiblement liée aux protéines, uniquement à l'albumine.

Les concentrations plasmatiques d'aldostérone sont de 0,17 nmol/l en moyenne. La demi-vie est courte, d'environ 20 minutes.

Le catabolisme est hépatique. Il est calqué sur celui des glucocorticoïdes, avec des réductions successives qui conduisent aux di-, tétra- et hexa-hydrodérivés. Quantitativement, le plus important est la tétrahydro-aldostérone ou THA. Comme pour les glucocorticoïdes, les différents dérivés subissent ensuite une importante glucuroconjugaison.

On retrouve dans les urines, les glucuroconjugués (60 %), très peu d'aldostérone libre (< 0,5 %) et un dérivé particulier, le 18-glucuronide de la forme semi-acétalique (35 %), qui est conjugué dans le foie.

Effets physiologiques des minéralocorticoïdes

Ces hormones assurent l'*homéostasie hydroélectrolytique*, en particulier celle du sodium et du potassium. L'aldostérone assure 95 % de toute l'activité minéralocorticoïde.

Action rénale

Le site principal d'action de l'aldostérone est la partie terminale du tubule contourné distal et surtout le tube collecteur du rein. Elle influence directement la *réabsorption du sodium*.

La réabsorption du sodium s'effectue à travers des canaux sodium, qui peuvent être inhibés par l'amiloride et au moyen d'un système de cotransport Na-Cl, qui peut être inhibé par les chlorothiazides. Elle génère un potentiel négatif dans la lumière tubulaire, ce qui va favoriser la sécrétion du potassium, qui n'est pas un échange contre un ion Na^+. Le potassium est sécrété à travers des canaux K^+ situés dans la membrane apicale des cellules principales en fonction du gradient électrochimique, le potassium étant toujours à une concentration élevée dans le cytosol de la cellule grâce à l'activité de la Na/K-ATPase basolatérale. Au niveau des canaux K^+, il existe une compétition entre les ions K^+ et H^+.

L'aldostérone favorise la réabsorption du sodium en agissant sur les canaux Na et les cotransporteurs Na-Cl, ce qui entraîne une expansion isotonique du volume extracellulaire, la réabsorption de Na entraînant la réabsorption de l'eau. Par conséquent, l'aldostérone favorise indirectement la sécrétion du K^+ et des ions H^+, ce qui provoque une tendance à l'hypokaliémie et à l'alcalose.

L'action de l'aldostérone entraîne une *rétention sodée* et une *hypertension artérielle*. Toutefois, après quelques jours, un phénomène d'échappement se produit et la rétention de Na cesse à la suite de la mise en jeu de l'ANP en réponse à l'expansion volémique. L'hypokaliémie et l'hypertension artérielle, qui peut être expliquée par un effet direct de l'aldostérone sur les vaisseaux, persistent. Ce phénomène d'échappement ne se produit pas chez les patients en insuffisance cardiaque, cirrhotiques ou en insuffisance rénale.

Enfin, au niveau du tubule rénal, l'aldostérone diminue la réabsorption des ions Mg^{2+} et Ca^{2+}.

Action extra-rénale

L'aldostérone agit aussi au niveau du côlon, des glandes salivaires et des glandes sudoripares, en provoquant une rétention des ions Na^+ et une élimination des ions K^+.

Elle agit aussi sur les muscles lisses vasculaires des artères, en induisant une vasoconstriction propre.

Mécanisme d'action cellulaire

Le mécanisme d'action cellulaire de l'aldostérone est comparable à celui des glucocorticoïdes.

L'aldostérone se fixe sur un récepteur appartenant au groupe des récepteurs se liant à l'ADN, longs à glycine et sérine, qui fixent outre les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes, les progestatifs et les androgènes. L'aldostérone se lierait à un récepteur qui est déjà fixé sur l'ADN, comme les hormones thyroïdiennes, ce qui active alors la transcription. En l'occurrence, ceci entraîne une augmentation de la synthèse du cotransporteur Na-Cl et des canaux sodiques.

Ce récepteur reconnaît aussi le cortisol. Il n'est donc pas spécifique des minéralocorticoïdes et, le récepteur a même une plus grande affinité pour le cortisol qui est présent à une concentration 1000 fois supérieure à celle de l'aldostérone. Toutefois, *dans les cellules du tubule contourné distal et du canal collecteur, il existe une 11β-hydroxy-stéroïde déshydrogénase qui convertit le cortisol en cortisone inactive*, ce qui explique que l'aldostérone puisse se fixer sur le récepteur et exercer son action.

Exploration de la fonction minéralocorticoïde

Les examens de base sont les dosages de l'aldostérone plasmatique, de l'activité rénine, voire de l'angiotensine II (ce dernier dosage est très difficile).

Les tests dynamiques font appel à l'orthostatisme, la perfusion salée, l'administration de captopril (IEC).

Stéroïdes sexuels

Biosynthèse des stéroïdes sexuels

Cette biosynthèse existe dans les deux sexes et conduit à la formation d'androgènes ou 17-cétostéroïdes, d'œstrogènes et de progestérone (figure 14.19).

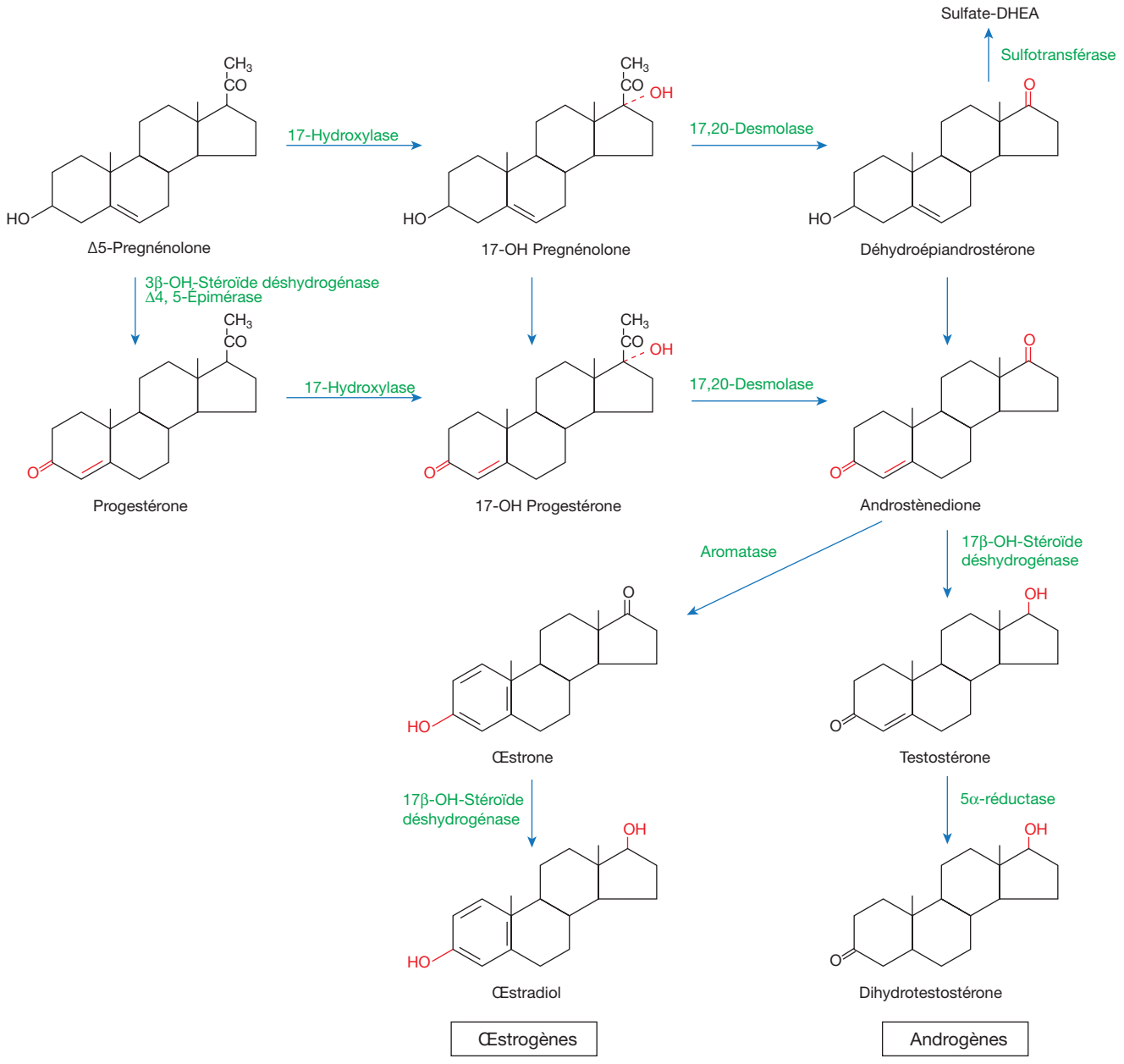


Figure 14.19

Biosynthèse des stéroïdes sexuels.

L'étape principale de la synthèse des *androgènes surrénaliens* repose sur l'élimination du chaînon dicarboné sous l'action de la 17,20-desmolase. Ceci conduit à la déhydroépiandrostérone (DHEA) et à l'androstènedione. La DHEA est surtout sous forme de sulfate. L'ensemble de ces androgènes surrénaliens a une activité faible, mais ils peuvent être convertis en périphérie en testostérone et dihydrotestostérone.

Les *œstrogènes* sont synthétisés à partir de l'androstènedione sous l'action d'une aromatase. Ils sont normalement sécrétés à l'état de traces par la surrénale. Ils fournissent après la ménopause une partie importante des œstrogènes à côté des œstrogènes provenant du tissu adipeux.

Enfin, la *progestérone* est également sécrétée à l'état de traces.

Régulation de la sécrétion des androgènes surrénaliens

La sécrétion des androgènes surrénaliens est stimulée par l'ACTH. Il existe, comme pour le cortisol, un rythme circadien pour la DHEA et pour l'androstènedione et il n'en existe pas pour le sulfate de DHEA qui a une demi-vie trop longue.

La sécrétion est freinée par la dexaméthasone, le stress, le jeûne et l'amaigrissement.

Métabolisme des androgènes surrénaliens

Chez l'adulte, la production de DHEA est de 20 mg par 24 heures.

Dans le sang, la DHEA, le sulfate de DHEA et l'androstènedione sont tous les trois liés à l'albumine et, pour une part plus faible, à la SBG (*Sex Binding Globulin*).

Les androgènes surrénaliens sont éliminés dans les urines sous forme de 17-cétostéroïdes. Chez l'homme, ils représentent les deux tiers des 17-cétostéroïdes, l'autre tiers étant d'origine testiculaire.

Ils sont éliminés sous forme de glucuroconjugués et sulfoconjugués, comme pour les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes.

Effets physiologiques des androgènes et des œstrogènes surrénaliens

Œstrogènes

Ils sont sécrétés en quantité trop faible par la surrénale pour exercer en physiologie une action quelconque.

Androgènes

Les androgènes surrénaliens n'ont qu'une très faible activité androgénique propre. Ils agissent après leur conversion périphérique en testostérone et dihydrotestostérone.

La DHEA pourrait jouer un rôle dans le vieillissement, sa concentration diminuant après 30 ans. Elle a un rôle antitumoral et antiostéoporotique, son rôle cardiovasculaire restant à documenter.

Chez la femme, les androgènes surrénaliens pourraient augmenter la libido et certains comportements sexuels.

Ces androgènes jouent un rôle important dans la poussée de croissance qui précède la puberté et dans le développement de la pilosité axillaire et pubienne dans les deux sexes.

Exploration de la fonction androgénique

Les examens de base sont les dosages de la DHEA et surtout du sulfate de DHEA, d'origine corticosurrénalienne exclusive.

Pathologie

Insuffisances surrénales

Les insuffisances surrénales peuvent être périphériques ou centrales.

Périphériques avec augmentation de l'ACTH

Les causes les plus fréquentes sont auto-immunes, avec une infiltration lymphocytaire de la corticosurrénale. Autrefois la tuberculose pouvait être à l'origine d'une insuffisance surrénalienne périphérique. Cette cause reste encore la cause la plus fréquente à l'échelle mondiale. Les causes plus rares correspondent à une hémorragie brutale des surrénales au cours d'un traitement anticoagulant, à des métastases d'un cancer et à des infections.

Le tableau clinique classique est celui de la *maladie d'Addison*, ou insuffisance surrénale lente. La symptomatologie de cette maladie chronique primitive est dominée par la mélanodermie et l'asthénie :

- *la mélanodermie* est presque constante (neuf fois sur dix) : elle est liée aux concentrations très élevées d'ACTH. C'est une hyperpigmentation intéressant la peau (moins les muqueuses),

diffuse, brune, proche du hâle solaire, inhomogène qui prédomine sur les régions découvertes et sur les zones de frottement (plis palmaires) ainsi qu'au niveau des cicatrices. Elle prédomine également sur les téguments normalement pigmentés (mamelons, organes génitaux externes). Les mains, les plis de flexion des paumes et les plis dorsaux des articulations interphalangiennes sont également pigmentés électivement. L'intensité de la mélanodermie varie avec les poussées de la maladie et les conditions climatiques saisonnières (augmentation rapide de la pigmentation en exposition solaire). Les muqueuses sont moins atteintes et concernent essentiellement la face interne des joues, les lèvres, parfois la muqueuse vaginale ou celle du gland ; l'atteinte se manifeste par l'apparition de taches ardoisées ;

• *l'asthénie* est également constante, mais d'importance variable. Elle se traduit par une fatigabilité s'exagérant au cours de la journée et s'améliorant avec le repos. Elle est triple : physique, psychique (tristesse, anxiété) et sexuelle (diminution de la libido, impuissance, frigidité). D'autres signes moins fréquents sont décrits : hypotension artérielle, troubles digestifs (nausées, lenteur de la digestion, constipation) pouvant s'intensifier (vomissements, douleurs abdominales) lors des poussées.

Des signes cliniques généraux inconstants peuvent être présents comme un amaigrissement, des douleurs musculaires et articulaires ou encore une aménorrhée. D'autres signes sont plus ou moins fréquents avec une hyponatrémie, une hyperkaliémie et une tendance à l'acidose, et parfois une hypoglycémie, une anémie normochrome, normocytaire.

Secondaires avec diminution d'ACTH

Elles sont rarement isolées et rentrent dans le cadre d'une insuffisance antéhypophysaire (tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire, syndrome de Sheehan, radiothérapie). Les insuffisances surrénales chroniques secondaires dues à un déficit de la sécrétion d'ACTH ne s'accompagnent jamais de mélanodermie.

Pathologie

Hypercorticismes

Ils concernent l'une des trois zones du cortex surrénalien.

Hypersécrétion de glucocorticoïdes, ou syndrome de Cushing

Le syndrome de Cushing est un syndrome clinique résultant d'une exposition prolongée à des concentrations anormalement élevées en glucocorticoïdes. On doit distinguer les causes ACTH-dépendantes et les causes ACTH-indépendantes. Parmi les causes ACTH-dépendantes, on peut trouver une hypersécrétion hypophysaire d'ACTH, ce qui correspond à la maladie de Cushing, ou une hypersécrétion d'ACTH par une tumeur extra-hypophysaire, donc dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique (par exemple un cancer pulmonaire). Parmi les causes ACTH-indépendantes, on trouve les syndromes de Cushing d'origine surrénalienne (adénome ou hyperplasie de la zone fasciculée) ou fonctionnelle (dans le cas d'un traitement par les glucocorticoïdes au long cours à fortes doses chez un greffé, un asthmatique ou dans le cadre d'une maladie inflammatoire).

Les signes cliniques d'un syndrome de Cushing sont caractéristiques. Le diagnostic est fondé en priorité sur l'inspection de la patiente (la femme est plus touchée que l'homme). On observe :

• *une obésité* particulière, *faciotronculaire* de type androïde responsable de l'aspect caractéristique : visage bouffi, arrondi, aux pommettes érythrosiques. Le cou est court, épais présentant une boule de graisse ferme au niveau de la nuque (en bosse de bison) ; le tronc est épaissi, infiltré de graisse contrairement aux membres qui sont grêles avec des fesses plates. Ces signes morphologiques correspondent à une modification de la répartition des graisses sans prise de poids importante (2 à 3 kg). L'amyotrophie (constante) rend compte de l'aspect gracile des membres et de l'asthénie physique (faiblesse et fatigabilité musculaires) ;

• *des vergetures*, également caractéristiques de la pathologie, de couleur pourpre, présentes surtout au niveau de l'abdomen, à la racine des cuisses et des bras ainsi qu'à la partie supérieure des seins ;

• *d'autres signes cliniques moins fréquents et variables* : une hyperpilosité, un hirsutisme le plus souvent facial (il correspond à une hypersécrétion d'androgènes), voire un virilisme ; une acné séborrhéique ; des œdèmes ; un retard à la guérison des plaies ;

• une hypertension artérielle, dans 72 % des cas ; elle est en règle peu élevée ;

• une atteinte gonadique, une oligoménorrhée ou une aménorrhée (précoce) chez 75 % des femmes et une diminution de la libido et une impuissance chez l'homme ;

• des troubles psychiques qui restent le plus souvent mineurs avec instabilité émotionnelle ou irritabilité et des troubles de la mémoire. Les troubles du sommeil sont fréquents avec une insomnie ou un réveil précoce. Quelquefois, on peut observer des troubles psychiques graves, avec dépression, psychose hallucinatoire, paranoïa et bouffées maniaques ;

• une ostéoporose dans 50 % des cas : elle est visible à la radiographie ; elle provoque des douleurs osseuses, voire des fractures ;

• la présence de calculs rénaux dans 15 % des cas, ainsi qu'une polyurie et une polydipsie.

Hypersécrétions de minéralocorticoïdes ou hyperaldostéronismes

On distingue les hyperaldostéronismes primaires et secondaires. Les causes des hyperaldostéronismes primaires sont dans 65 % des cas, un adénome de la surrénale, ce qui correspond à la maladie de Conn, et dans 35 % des cas, une hyperplasie bilatérale nodulaire.

Les signes cliniques sont dominés par une hypertension artérielle (constante et d'intensité modérée), liée à une augmentation de la natrémie et à la rétention d'eau. Elle est indépendante de la rénine et de l'angiotensine II. On observe aussi une hypokaliémie responsable d'une faiblesse musculaire. Il existe souvent une tétanie ou des signes de Trousseau et de Chvostek en rapport avec l'alcalose métabolique, qui entraîne une diminution de la calcémie ionisée. Il n'existe pas d'œdème en raison du phénomène d'échappement.
Les hyperaldostéronismes secondaires peuvent être associés ou non à une hypertension artérielle. Pour ceux qui sont associés à une hypertension artérielle, les causes sont le plus fréquemment une sténose de l'artère rénale, très rarement une tumeur à rénine et parfois un traitement œstroprogestatif en rapport avec une stimulation de la synthèse d'angiotensinogène par l'éthinylœstradiol.
Pour les hyperaldostéronismes qui ne sont pas accompagnés d'hypertension artérielle, les causes sont alors un syndrome associant œdème et ascite (dans le cadre des cirrhoses avec ascites, des néphroses ou des insuffisances cardiaques). Ce peut être un syndrome de Bartter, ou la prise excessive de diurétiques ou de laxatifs, ou un syndrome des pertes sodées (dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique ou dans les tubulopathies avec perte de sel).

Hypercorticismes sexuels

Les hypercorticismes androgéniques et œstrogéniques sont dus soit à une tumeur surrénalienne (les carcinomes sont responsables d'un virilisme), soit surtout à une hyperplasie congénitale de la surrénale, liée à un déficit enzymatique en 21-hydroxylase ou en 11-hydroxylase (deux enzymes impliquées dans la synthèse du cortisol). Il s'ensuit une augmentation de l'ACTH et une très grande augmentation de la synthèse des androgènes surrénaliens DHEA, sulfate de DHEA et androstènedione, qui sont convertis en périphérie en testostérone et dihydrotestostérone (DHT), responsables de l'activité androgénique.
Le tableau clinique est différent chez l'enfant, la femme et l'homme.
Chez la femme et l'enfant, on note un hirsutisme avec pilosité de type masculin (visage, ligne ombilico-pubienne et seins). On note aussi de l'acné et une séborrhée, des troubles des règles avec spanioménorrhée et aménorrhée secondaire. Parfois, le tableau peut aller jusqu'au virilisme avec une hypertrophie clitoridienne, un développement de la masse musculaire et une voix grave. Si l'hypersécrétion des androgènes a lieu *in utero*, on obtient parfois un pseudohermaphrodisme féminin ou une ambiguïté sexuelle. La taille définitive sera petite car on a une soudure précoce des cartilages de conjugaison.
Chez l'homme, le diagnostic est très difficile après la puberté. Chez le jeune garçon, on note un développement rapide des organes génitaux et l'apparition précoce des désirs sexuels.
Les hypercorticismes œstrogéniques sont des tumeurs féminisantes d'origine surrénale, qui sont exceptionnelles.

À retenir

La glande surrénale comporte deux parties très différentes, la médullosurrénale, qu'on peut considérer comme un gros ganglion sympathique sécrétant des catécholamines, et la corticosurrénale, qui comprend trois zones, glomérulée (source des minéralocorticoïdes), fasciculée (source des glucocorticoïdes) et réticulée (source des hormones sexuelles, en particulier des androgènes surrénaliens).
Concernant la médullosurrénale, il faut retenir que :

- les catécholamines sont synthétisées à partir de la tyrosine et sont stockées dans des granules contenant de l'ATP, du Mg, des protéines et soit de la noradrénaline (20 % des granules), soit de l'adrénaline (80 %). Le cortisol est le principal régulateur de la synthèse d'adrénaline par action au niveau de la méthyltransférase ;
- la demi-vie des catécholamines est très courte (une minute) et le catabolisme conduit majoritairement au VMA après action des MAO et COMT ;
- l'action des catécholamines fait intervenir des récepteurs membranaires de deux types α et β couplés à des protéines G qui modulent l'activité de l'adénylcyclase ou de la PLC ;
- les catécholamines augmentent la glycémie, inhibent la sécrétion d'insuline, stimulent la lipolyse, agissent sur le cœur (effets chronotrope, inotrope, bathmotrope et dromotrope positifs) et les vaisseaux (effets variables selon le territoire). Elles agissent sur les muscles lisses en induisant une relaxation ou une constriction selon le type de récepteurs exprimés. Elles induisent une augmentation du métabolisme de base, une mydriase, une érection des poils et une stimulation de la sécrétion de rénine ;
- les catécholamines sont déversées dans le sang en réponse à toute stimulation du système nerveux sympathique ;

- les pathologies les plus fréquentes sont représentées les phéochromocytomes, qui sont le plus souvent des tumeurs bénignes.

Concernant la corticosurrénale, il faut retenir que :
- la synthèse de toutes les hormones corticosurrénaliennes part du cholestérol et passe par un précurseur commun la Δ5-prégnénolone ;
- le chef de file des glucocorticoïdes est le cortisol. Sa synthèse est stimulée par l'ACTH hypophysaire, elle-même synthétisée dans les cellules corticotropes sous l'action de la CRH, et par l'AVP, et est freinée par le cortisol libre circulant. Il existe un rythme circadien avec un pic sécrétoire à 8 h le matin. Le cortisol est lié à 90 % à la CBG et à l'albumine et sa demi-vie est de 90 minutes ; son catabolisme étant essentiellement hépatique avec des réductions successives et glucuronoconjugaison des métabolites. Le cortisol agit sur les métabolismes (effet hyperglycémiant, stimulant la lipolyse mais aussi la lipogenèse faciotronculaire, stimulant le catabolisme protéique musculaire), il est anti-inflammatoire, il diminue la réponse immunitaire, il freine la croissance, stimule l'activité ostéolytique, augmente la pression artérielle, la sécrétion gastrique et peut générer des troubles psychiques. Enfin, il agit en se fixant sur un récepteur cytosolique long se liant à l'ADN, ce qui dissocie le récepteur de la protéine HSP90, lui permet de se dimériser et le complexe peut se fixer à l'ADN ;
- le chef de file des minéralocorticoïdes est l'aldostérone. Sa synthèse est principalement stimulée par l'angiotensine II et l'hyperkaliémie. Elle est freinée par l'ANP et la dopamine. L'aldostérone n'est pas liée aux protéines, sa demi-vie est courte (20 minutes) et son catabolisme hépatique est fait de réductions successives et de glucuronoconjugaison des métabolites. L'aldostérone a surtout une action rénale qui stimule la réabsorption tubulaire du Na^+ et la sécrétion du K^+. Le mécanisme d'action est identique à celui du cortisol ;
- les stéroïdes sexuels correspondent aux androgènes, œstrogènes et progestérone. Seuls les androgènes sont sécrétés en quantité appréciable pour avoir des effets physiologiques après conversion périphérique en testostérone et DHT. La sécrétion des androgènes est stimulée par l'ACTH et freinée par la dexaméthasone et le stress ;
- les insuffisances surrénales périphériques sont souvent auto-immunes et correspondent à la maladie d'Addison. Les hypercorticismes peuvent concerner la sécrétion des glucocorticoïdes avec le syndrome de Cushing et la maladie de Cushing, celle des minéralocorticoïdes avec la maladie de Conn ou celle des androgènes avec les tumeurs surrénaliennes et surtout les déficits en 21-hydroxylase ou en 11-hydroxylase.

ENTRAÎNEMENT 14 **QCM**

QCM 1
Parmi les cinq propositions suivantes concernant les glandes surrénales, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Chez le fœtus, la partie médullaire de ces glandes est beaucoup plus développée que chez l'adulte.
B Chaque glande est rétropéritonéale, située dans la loge rénale.
C Chez l'adulte, la plupart du sang traverse la zone corticale avant d'être distribué dans la zone médullaire.
D La zone glomérulée représente à peu près 50 % de l'épaisseur du cortex.
E La zone fasciculée élabore les glucocorticoïdes.

QCM 2
Parmi les cinq propositions suivantes concernant la médullosurrénale, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A Ses hormones appartiennent aux catécholamines.
B L'étape limitante de la synthèse est celle qui fait intervenir la tyrosine hydroxylase.
C La sécrétion d'adrénaline et celle de noradrénaline par la glande sont à peu près équivalentes.
D Après libération par exocytose des catécholamines contenues dans les granules des cellules chromaffines, une partie des catécholamines est recaptée.
E La demi-vie des catécholamines est courte de l'ordre de 10 minutes.

QCM 3
Parmi les cinq propositions suivantes concernant la médullosurrénale, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Le principal métabolite des catécholamines est l'acide vanylmandélique.
B Il existe une désensibilisation des récepteurs β_1 et β_2.

C L'adrénaline induit une hyperglycémie sans modification du stock de glycogène hépatique.
D Dans les coronaires, les catécholamines peuvent induire une vasodilatation active.
E Les catécholamines ont un effet veinoconstricteur périphérique.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes concernant la glande surrénale, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Le diagnostic le plus performant des phéochromocytomes repose sur le dosage des méthoxyamines.
B L'ablation des deux surrénales est rapidement mortelle.
C L'ACTH stimule la sécrétion de toutes les catégories d'hormones du cortex surrénalien.
D La maladie d'Addison correspond à une insuffisance surrénale lente.
E Les concentrations plasmatiques de cortisol et d'aldostérone varient aussi au cours du nycthémère.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les glucocorticoïdes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A Toute augmentation du cortisol libre plasmatique diminue la sécrétion hypothalamique d'AVP et la sécrétion hypophysaire d'ACTH.
B Au cours des cirrhoses, on observe une diminution du cortisol libre plasmatique.
C La plus grande partie des métabolites du cortisol est éliminée sous forme de β-glucuronides.
D Les glucocorticoïdes stimulent la glucose 6 phosphatase hépatocytaire.
E Les glucocorticoïdes augmentent la concentration des acides aminés plasmatiques.

QCM 6

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les glucocorticoïdes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Ils augmentent le nombre de polynucléaires neutrophiles circulants.
B Ils stimulent la sécrétion des médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoire.
C Au niveau du tissu osseux, ils inhibent l'activité des cellules ostéoblastiques.
D Ils stimulent la sécrétion pancréatique.
E Ils favorisent la survenue d'une cataracte par liaison des corticoïdes aux protéines du cristallin.

QCM 7

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les minéralocorticoïdes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A La réponse des cellules fasciculées du cortex surrénalien à l'angiotensine II dépend du statut sodé des individus.
B L'ACTH à des concentrations supraphysiologiques est capable de stimuler la sécrétion d'aldostérone.
C L'aldostérone stimule la réabsorption du sodium dans tout le tubule contourné distal et surtout le tube collecteur du rein.
D L'aldostérone induit une vasoconstriction propre au niveau des artères.
E L'aldostérone se fixe sur le même récepteur intracellulaire que le cortisol.

QCM 8

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les androgènes surrénaliens, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Les androgènes surrénaliens ont une activité androgénique faible.
B Leur sécrétion est stimulée par l'ACTH.
C Ils circulent dans le sang, liés à la *Sex Binding Globulin*.
D Ils jouent un rôle important dans la poussée de croissance qui précède la puberté.
E La fonction androgénique surrénalienne est surtout appréciée par le dosage du DHEA.

QCM 9

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les pathologies corticosurrénaliennes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Un syndrome de Cushing ACTH-dépendant correspond à la définition de la maladie de Cushing.
B L'hirsutisme est fréquent chez une femme atteinte de maladie de Cushing.
C Dans la maladie de Conn, il existe une rétention de Na^+ et d'eau et des œdèmes.
D L'hyperplasie congénitale de la surrénale peut être due à un déficit enzymatique en 21-hydroxylase ou en 11-hydroxylase.
E Une hypersécrétion d'androgènes *in utero* peut conduire à une ambiguïté sexuelle.

This page intentionally left blank

Chapitre 15

Testicules, ovaires

PLAN DU CHAPITRE

Testicules 407

Anatomie 407

Organisation interne du testicule 407

Vascularisation du testicule 409

Innervation 409

Fonction exocrine : la spermatogenèse 409

Évolution des cellules de la lignée germinale 409

Les spermatogonies 409
Les spermatocytes I et II 409
Les spermatides et la spermiogenèse 409

Production de la spermatogenèse 411

Les cellules de soutien des gamètes, ou cellules de Sertoli 411

Régulation hormonale de la spermatogenèse 411

Fonction endocrine 411

Nature des androgènes 411

Biosynthèse des androgènes 411

Sécrétion et concentration plasmatique 413

Métabolisme 413

Mécanisme d'action cellulaire 413

Action des androgènes 413

Actions spécifiques sur la reproduction et la différenciation sexuelle 413
Actions sur la croissance et actions métaboliques 414
Autres actions 414

Régulation de la synthèse de testostérone 414

Le contrôle hypothalamo-hypophysaire 415
Le rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire 415

Exploration fonctionnelle 416

Dosage de la testostérone plasmatique 416
Test dynamique 416

Pathologie 416

Ovaires 417

Organisation générale des ovaires 417

Anatomie 417

Les régions de l'ovaire 417

La région corticale 417
La région médullaire 418

Fonction exocrine : l'ovogenèse 418

L'ensemble de l'ovogenèse 418

Maturation des follicules gamétogènes 418

La période pré-ovulatoire et l'ovulation 419

Le corps jaune 419
Dynamique de la croissance folliculaire 419
Fonction endocrine 420
Nature des hormones synthétisées par l'ovaire 420
Les œstrogènes 420
La progestérone 420
Les androgènes 420
Voies de synthèse des stéroïdes ovariens 420
Biosynthèse de la progestérone 420
Biosynthèse des œstrogènes 420
Transport plasmatique et métabolisme des stéroïdes ovariens 420
Transport plasmatique 420
Métabolisme 421
Évolution des concentrations plasmatiques au cours du cycle 422
Actions physiologiques des stéroïdes ovariens 422
Action des œstrogènes 422
Action de la progestérone 423
Mécanisme d'action des hormones ovariennes 423
Régulation de la synthèse des hormones ovariennes 423
Influence de l'axe hypothalamo-hypophysaire 424
Rétrorégulation des hormones sur l'axe 424
Autres facteurs de modulation 424
Synthèse des événements d'un cycle 425
Pathologie 426

Objectifs

- L'objectif de la première section de ce chapitre est dans un premier temps de préciser l'anatomie et l'organisation interne des testicules, puis sont étudiées la fonction exocrine avec la spermatogenèse, la fonction endocrine avec la synthèse, la sécrétion et l'action des androgènes et, enfin, les principales pathologies du testicule.

- L'objectif de la seconde section de ce chapitre est dans un premier temps de préciser l'anatomie et l'organisation des ovaires, puis sont étudiées la fonction exocrine avec l'ovogenèse, la fonction endocrine avec la synthèse, la sécrétion, l'évolution des concentrations pendant le cycle et les actions des œstrogènes et de la progestérone ; enfin est abordée l'étude des principales pathologies ovariennes.

Testicules

Les testicules sont les gonades mâles. Ils ont une double fonction :

- *exocrine*, avec la production et la formation des spermatozoïdes assurées par les tubes séminifères ;
- et *endocrine*, avec la synthèse des androgènes, les hormones mâles, assurée par les cellules interstitielles ou cellules de Leydig.

Anatomie

Les deux testicules sont des masses ovoïdes situés dans le scrotum pesant environ 20 g et mesurant 5 cm sur 3 cm sur 2,5 cm. Chaque testicule est coiffé par l'épididyme, qui mesure 5 cm de long et se poursuit par le canal déférent (figure 15.1).

À l'intérieur du scrotum, chaque testicule est entouré par plusieurs enveloppes (figure 15.2). De l'extérieur vers l'intérieur, on distingue :

- la peau du scrotum, de coloration plus ou moins foncée, sillonnée de plis transversaux ;
- le dartos, une tunique musculo-fibreuse faite de fibres musculaires lisses, qui s'accole à la partie interne avec la tunique homologue du côté opposé pour former le raphé médian, qui sépare les deux loges testiculaires ;
- une tunique musculaire, qui correspond à l'épanouissement du muscle crémaster ;
- une membrane séreuse, la vaginale, dans laquelle s'invaginent le testicule et l'épididyme et qui présente deux feuillets et une cavité virtuelle, permettant au testicule de bouger sans friction.

Organisation interne du testicule

Le testicule est enveloppé d'une albuginée conjonctive, constituée essentiellement de fibres de collagène, d'où

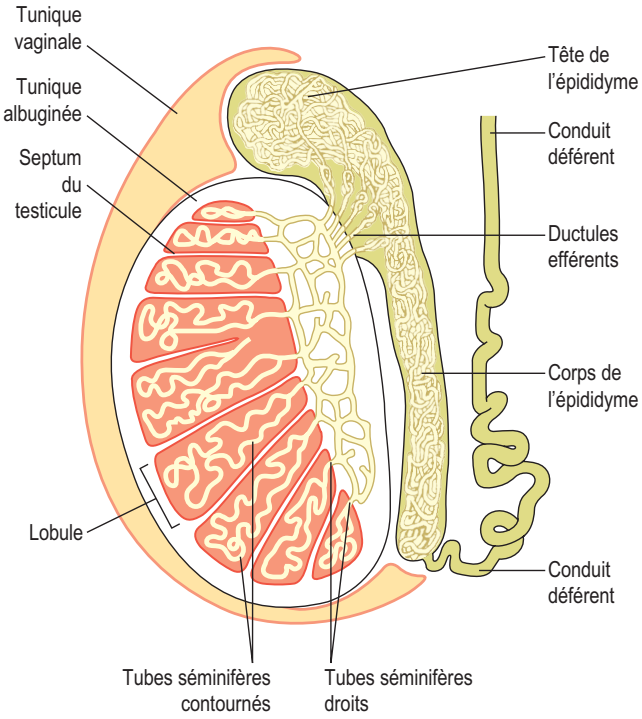


Figure 15.1

Coupe longitudinale d'un testicule et du conduit déférent.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

partent des cloisons radiaires, les septa testis, qui délimitent 200 à 300 *lobules testiculaires* par testicule.

Chaque lobule contient deux à trois *tubes séminifères* pelotonnés, mesurant de 30 cm à 1,5 m de long et de 150 à 300 µm de diamètre, dans lesquels sont élaborés les spermatozoïdes.

Ces tubes séminifères sont entourés par une couche de cellules myoïdes péritubulaires reposant sur une lame basale (figure 15.3). La paroi des tubes séminifères contient deux types de cellules :

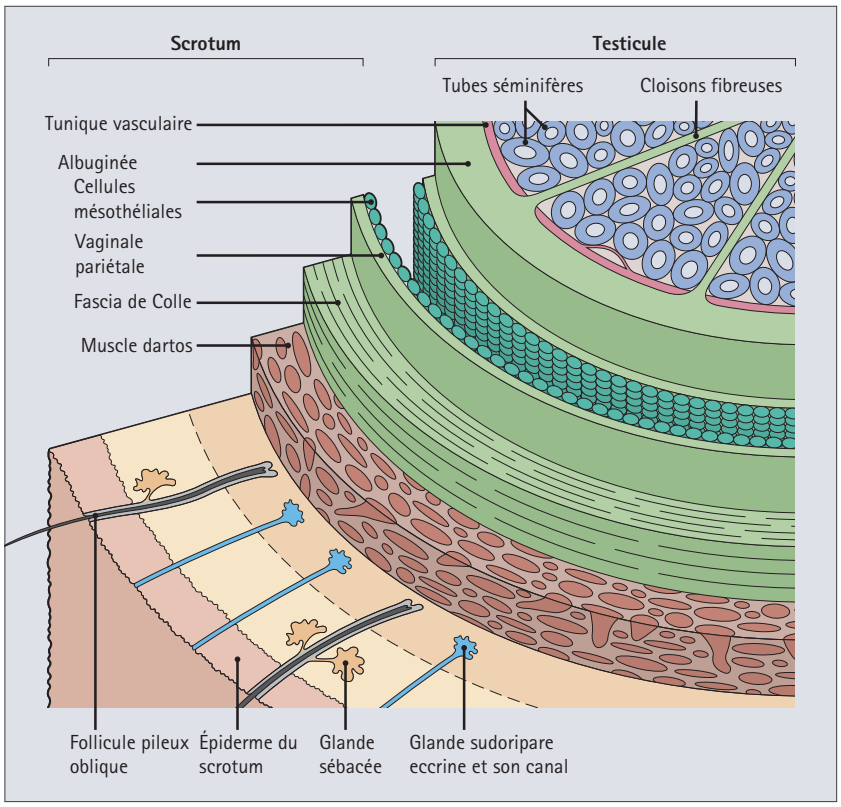


Figure 15.2

Les enveloppes du testicule à l'intérieur du scrotum.

(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

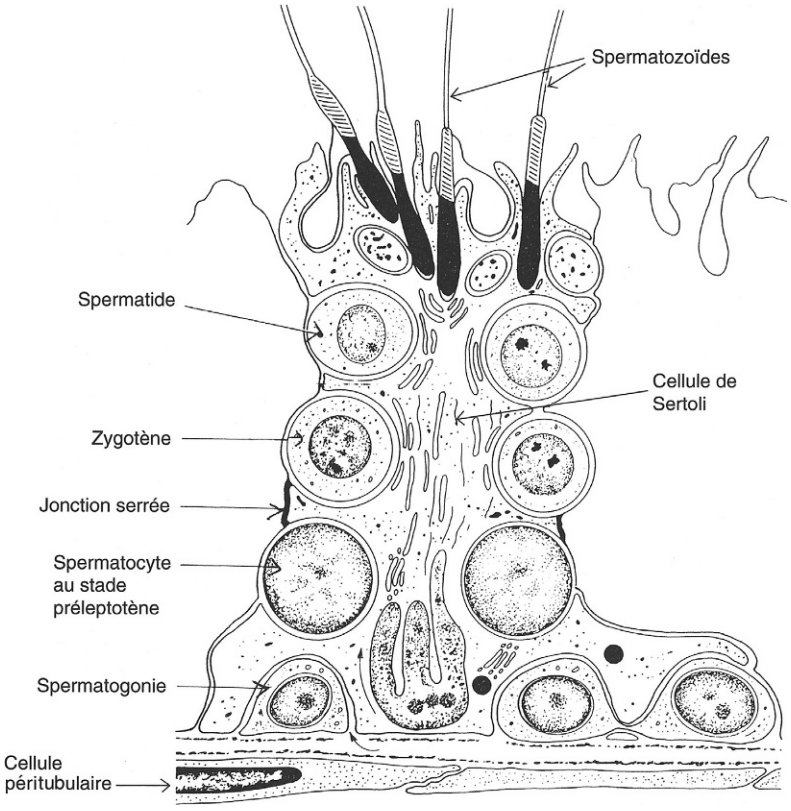


Figure 15.3

Aspect en microscopie électronique d'une portion de tube séminifère.

(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

- les cellules de soutien des gamètes, ou *cellules de Sertoli*, grandes cellules qui s'étendent de la lame basale jusqu'à la lumière du tube ;
- les *cellules de la lignée germinale*, disposées sur quatre à huit couches entre les cellules de soutien des gamètes. Ces cellules de la lignée germinale sont à différents stades de maturation, les plus immatures (les spermatogonies) étant situées contre la lame basale, les cellules matures (les spermatozoïdes) étant à l'autre extrémité, donc près de la lumière du tube séminifère.

Entre les tubes séminifères, on trouve du tissu conjonctif lâche, vascularisé par de nombreux capillaires, qui contient les cellules interstitielles, ou *cellules de Leydig*, cellules endocrines qui élaborent les androgènes. Il renferme aussi des vaisseaux lymphatiques et des fibres nerveuses.

Les tubes séminifères se réunissent et débouchent par de courts *tubes droits* dans le réseau labyrinthique du *rete testis*, creusé dans le tissu fibreux du corps de Highmore. Les tubes droits et le rete testis constituent les voies spermatiques intratesticulaires.

Vascularisation du testicule

La vascularisation du testicule et de l'épididyme est assurée par l'artère spermatique, longue et spiralée, qui se distribue en deux artères épididymaires et testiculaires. Ces dernières forment un réseau dans l'albuginée à l'origine de branches septales qui vont donner les capillaires du tissu interstitiel.

Les veines épididymaires et testiculaires aboutissent aux plexus veineux pampiniforme et crémastérien.

Les vaisseaux lymphatiques suivent le trajet des vaisseaux sanguins.

Innervation

L'innervation du testicule et de l'épididyme provient du plexus spermatique, parasympathique, et du plexus déférentiel sympathique. Ce sont des fibres vasomotrices et des fibres « effectrices » qui se terminent au contact de la membrane des tubes séminifères.

Fonction exocrine : la spermatogenèse

La spermatogenèse est l'ensemble des phénomènes qui aboutissent à partir des cellules souches, les spermatogonies, à la formation des spermatozoïdes (figure 15.4). Elle dure 74 jours et se déroule dans la paroi des tubes séminifères. Elle débute à la puberté et dure jusqu'à un âge très avancé. Les spermatozoïdes libérés dans la lumière des tubes séminifères sont immobiles, sans aucun pouvoir fécondant. Leur maturation nécessite de transiter dans l'épididyme.

Évolution des cellules de la lignée germinale

Les spermatogonies

Ce sont des cellules souches diploïdes, disposées au contact de la lame basale (figure 15.4). On en distingue trois types en fonction des caractéristiques de la chromatine : Ad à chromatine sombre (*dark*), Ap à chromatine pâle et B à chromatine en gros grains irréguliers et au nucléole bien visible. Elles se multiplient par des mitoses normales. Une spermatogonie Ad se divise en deux cellules filles, une cellule Ad qui assure le renouvellement des cellules souches et une cellule Ap. Cette dernière est la cellule initiale de la spermatogenèse, qui va se diviser pour donner deux spermatogonies B.

Les spermatocytes I et II

La division somatique des spermatogonies B donne des spermatocytes I, qui ne sont plus au contact de la lame basale. Ils augmentent de volume, leur noyau est le siège d'une synthèse d'ADN, puis la première division de la méiose commence. Elle se caractérise par une prophase longue, de 22 à 23 jours, et aboutit à deux cellules filles ayant subi la réduction chromosomique : les spermatocytes II. Ceux-ci enclenchent très rapidement la seconde division de la méiose, sans phase S préalable. La durée est courte, moins de 24 heures. L'ensemble des deux divisions a permis de réaliser la réduction chromatique, aboutissant à partir d'un spermatocyte I à la formation de quatre spermatides haploïdes.

Les spermatides et la spermiogenèse

Les spermatides sont de petites cellules rondes qui vont se transformer au cours de la spermiogenèse en spermatozoïdes. Cette étape dure environ 23 jours. Les transformations correspondent à la formation de l'acrosome à partir de l'appareil de Golgi, la formation de l'axonème du flagelle à partir des éléments des centrioles, la condensation de la chromatine en raison du remplacement des histones par

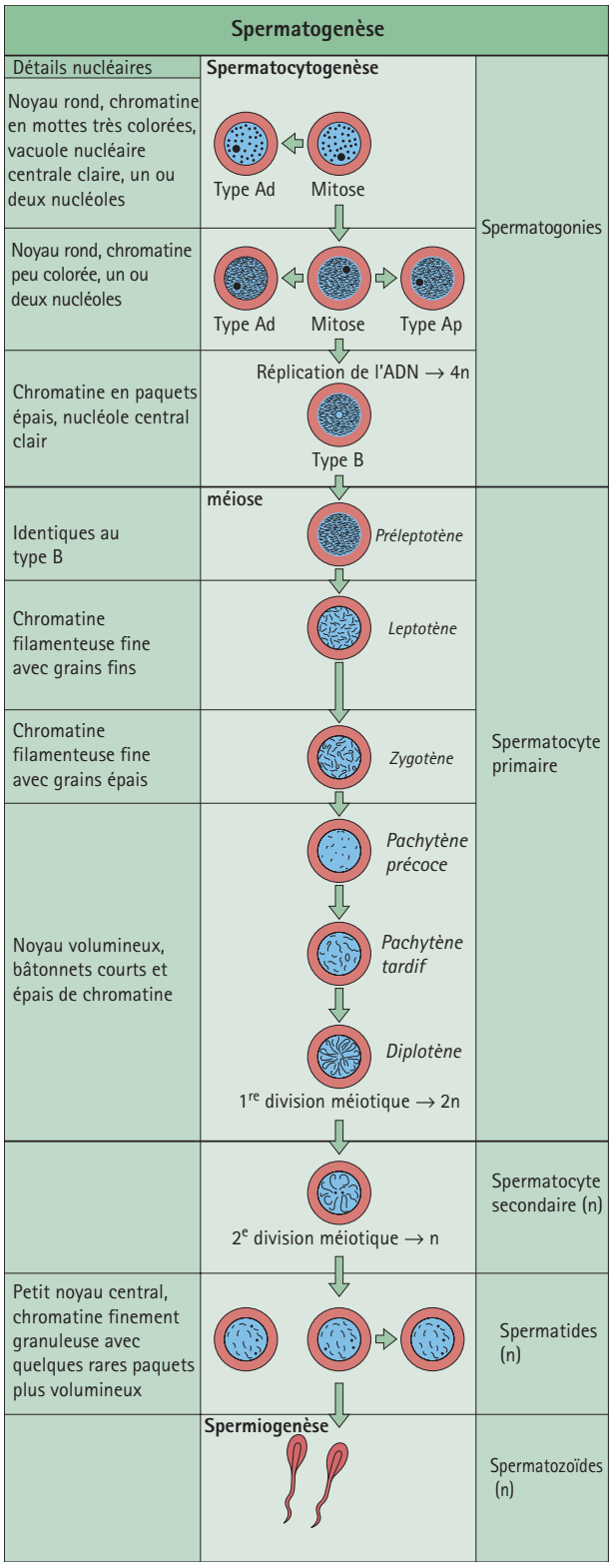


Figure 15.4

Spermatogenèse et méiose.
La spermatogenèse commence avec le développement des spermatogonies, dont on connaît trois types : le type A sombre (Ad), le type A pâle (Ap) et le type B. On pense que les spermatogonies Ad sont les précurseurs qui se divisent pour produire de nouvelles spermatogonies Ad et quelques spermatogonies Ap, ces dernières donnant naissance aux spermatogonies B qui formeront les spermatocytes débutant la méiose. Après leur différenciation à partir des spermatogonies B, les spermatocytes de premier ordre (spermatocytes I) passent par divers stades avant la première division méiotique. Au stade préleptotène, le spermatocyte a la même morphologie que la spermatogonie B mais la cellule n'est plus en contact avec la membrane basale du tube séminifère. La première division méiotique donne naissance à des spermatocytes de deuxième ordre (spermatocytes II), plus petits que les spermatocytes I parentaux, avec une chromatine fine, granuleuse. Les spermatocytes II subissent très rapidement la seconde division méiotique pour produire les spermatides haploïdes à partir desquels se développent les spermatozoïdes. Les noyaux arrondis centraux des spermatides situés vers la lumière des tubes séminifères possèdent une chromatine finement granuleuse, parfois condensée en plus grosses masses. Leur diamètre est à peu près de moitié inférieur à celui des noyaux des spermatocytes I dont ils dérivent.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

des protamines, et l'élimination de la plus grande partie du cytoplasme figure e15.1.

Production de la spermatogenèse

La production est permanente à partir de la puberté. Elle est maximale à l'âge de 20 à 30 ans et correspond à 200 à 300 millions de spermatozoïdes par jour. Ensuite la production diminue d'environ 50 % au-delà de 50 ans.

Les cellules de soutien des gamètes, ou cellules de Sertoli

Ce sont de grandes cellules pyramidales de soutien, dont la hauteur occupe la totalité de l'épithélium séminifère et dont les contours irréguliers forment des encoches dans lesquelles se logent les cellules germinales. Elles sont connectées entre elles par des jonctions serrées à la base permettant de définir deux compartiments, un compartiment basal, comprenant les cellules souches et formant une barrière hématotesticulaire qui constitue une protection immunitaire pour les cellules germinales et un compartiment central ou adluminal, comprenant les cellules en cours de méiose et les spermatides, qui est lui aussi isolé par rapport à la circulation sanguine et lymphatique.

Ces cellules ont différentes fonctions. Elles contrôlent le métabolisme, la maturation et la migration des cellules germinales. Elles phagocytent les restes cytoplasmiques pendant la maturation des spermatozoïdes et les cellules germinales en dégénérescence, les ratés de la spermatogenèse, ce qui correspond au quart chez les sujets jeunes et va en augmentant avec l'âge. Elles aromatisent les androgènes pour les transformer en œstrogènes. Elles synthétisent de très nombreuses protéines qui peuvent être excrétées au pôle apical pour constituer le fluide testiculaire, dans lequel baignent les spermatozoïdes, et au pôle basal pour passer dans le sang capillaire.

Parmi les protéines spécifiques, on trouve l'inhibine, une glycoprotéine de 32 kDa qui est un hétérodimère αA ou αB, par opposition aux activines qui sont des homodimères AA, BB ou AB. Elle a pour rôle d'inhiber la synthèse et la libération de FSH, d'inhiber la synthèse de testostérone dans les cellules interstitielles et de freiner les mitoses des spermatogonies B. On trouve aussi l'ABP (*Androgen Binding Protein*), dont le rôle est de lier et de concentrer la testostérone et la dihydrotestostérone au contact des cellules germinatives et au niveau de l'épididyme. On trouve encore l'AMH, ou hormone antimüllérienne, qui permet la régression des canaux de Müller pendant la période de différenciation sexuelle fœtale.

Parmi les protéines non spécifiques, on trouve la transferrine, l'activateur du plasminogène, l'IGF-1 et le SGF, ou facteur de croissance séminifère, ainsi que de nombreux autres facteurs de croissance.

Régulation hormonale de la spermatogenèse

La spermatogenèse est soumise à deux systèmes de régulation, d'une part l'axe hypothalamo-hypophysaire avec la GnRH, la LH/FSH et la testostérone et d'autre part des facteurs locaux paracrines complexes.

Avant la puberté, les cellules interstitielles ne sont pas différenciées. À la puberté, la sécrétion de FSH stimule les cellules de soutien des gamètes et la sécrétion de LH les cellules interstitielles qui élaborent la testostérone. Cette testostérone se concentre environ 100 fois dans les cellules de soutien des gamètes et stimule la spermatogenèse. Après la puberté, la spermatogenèse peut se poursuivre avec la testostérone seule, toutefois le niveau est faible. La FSH reste essentielle pour le développement des cellules germinales, notamment pour les premières étapes de la spermatogenèse et pour stimuler les cellules de soutien des gamètes afin d'augmenter la synthèse d'ABP, d'inhibine et d'activine.

Fonction endocrine

La fonction endocrine est assurée par les cellules interstitielles qui élaborent les androgènes, dont une petite partie est synthétisée par les glandes surrénales.

Nature des androgènes

La principale hormone androgénique est la *testostérone*. C'est un stéroïde en C19 qui a une fonction cétone en 3, une fonction alcool en 17 et une double liaison en 4–5.

Biosynthèse des androgènes

La cellule interstitielle, ou cellule de Leydig, possède tous les systèmes enzymatiques nécessaires à la synthèse des androgènes. La biosynthèse s'effectue selon le schéma général à partir du cholestérol apporté aux cellules par les LDL (figure 15.5).

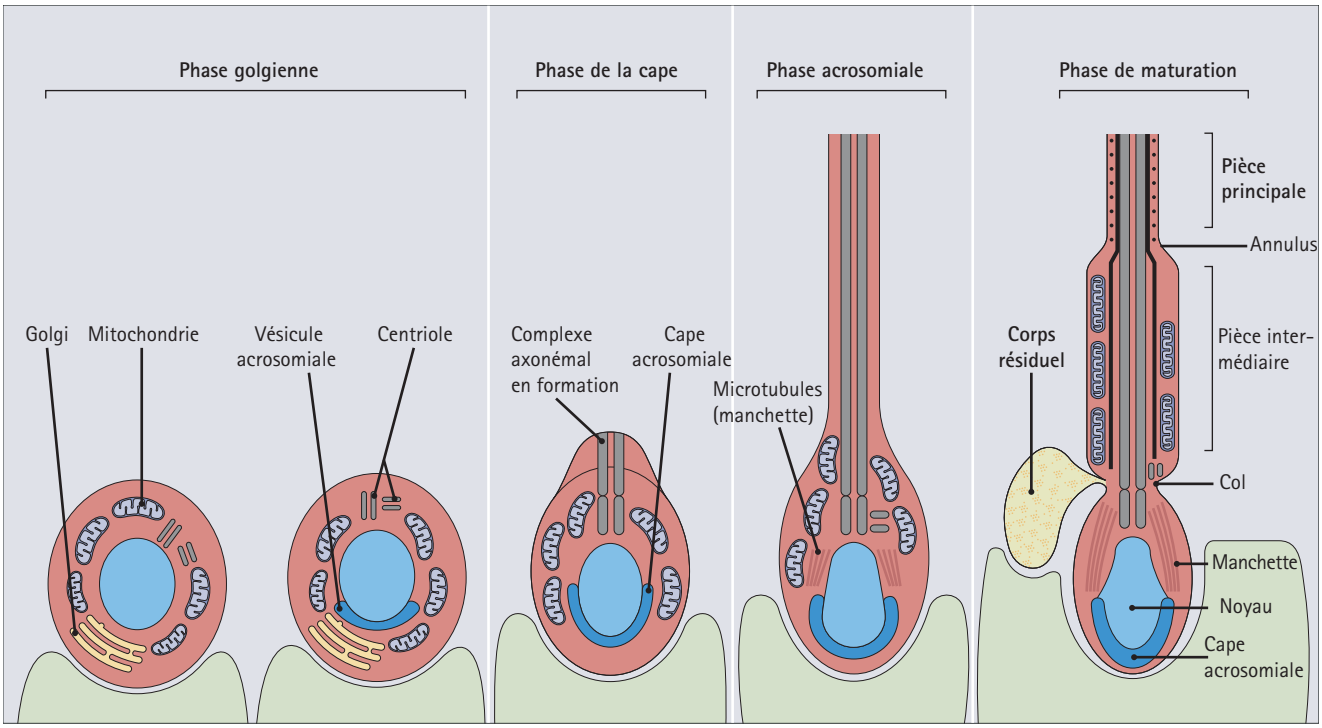


Figure e15.1

Spermiogenèse.
Dans la phase golgienne, des granules positifs au PAS (acide periodique-réactif de Schiff), dénommés granules préacrosomiaux, apparaissent dans l'appareil de Golgi et fusionnent pour constituer une vésicule acrosomiale proche de l'enveloppe nucléaire. Cette vésicule qui s'élargit marque ce qui reviendra le pôle antérieur du futur spermatozoïde.
Les deux centrioles migrent au pôle opposé (postérieur) de la spermatide, le centriole distal s'alignant à angle droit sur la membrane plasmique. Il sera à l'origine de la formation du complexe axonémal de la queue du spermatozoïde.
Pendant la phase de formation de la cape, la vésicule acrosomiale change de forme pour donner la cape acrosomiale qui entoure la moitié antérieure du noyau. L'enveloppe nucléaire sous-jacente à la cape acrosomiale perd ses pores et la chromatine se condense. Durant la phase acrosomiale, le noyau, de plus en plus dense, s'aplatit et s'allonge, et on peut distinguer un pôle antérieur, recouvert par la cape acrosomiale, et un pôle postérieur, intimement lié au complexe axonémal en développement. Les modifications de la morphologie nucléaire font migrer le cytoplasme situé entre la cape acrosomiale et la membrane plasmique dans la partie postérieure de la cellule. L'orientation cellulaire prise par le spermatide est telle que son pôle antérieur, dirigé vers la base du tube séminifère, est inclus dans la partie apicale des cellules de Sertoli et que son pôle postérieur, riche en cytoplasme, fait saillie dans la lumière du tube. En même temps, une enveloppe microtubulaire, appelée manchette, s'étend de la partie postérieure de la cape acrosomiale vers la queue en développement.
Les centrioles, qui ont migré en position postérieure, forment le col du spermatozoïde en développement, qui est la pièce de connexion entre la tête (contenant le noyau et la cape acrosomiale) et la queue.
L'un des centrioles est à l'origine du complexe axonémal de la queue du spermatozoïde qui s'allonge régulièrement, avec deux microtubules centraux entourés d'un anneau de neuf doublets périphériques. La région du col produit neuf fines fibres segmentées qui se prolongent par des fibres denses dans la queue, autour des microtubules du complexe axonémal.
De grosses mitochondries s'agrègent à partir du col pour entourer les neuf fibres denses et former la pièce intermédiaire. La gaine mitochondriale s'arrête brutalement au niveau d'un anneau (annulus) démarquant les parties essentielles de la queue (pièce principale et terminale). La phase de maturation se caractérise par l'élimination du cytoplasme excédentaire, en particulier celui des régions du col et de la pièce intermédiaire, et sa phagocytose par les cellules de Sertoli. Les cellules de Sertoli libèrent, à partir de leur surface, les spermatozoïdes immatures dans la lumière des tubes séminifères, marquant la fin de la spermiogenèse. Les spermatozoïdes immatures subissent ensuite des modifications dans les canaux les conduisant au pénis.
La durée de la spermatogenèse, à partir du stade de spermatogonies de type Ad jusqu'aux spermatozoïdes immatures libérés, est d'environ 70 jours.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

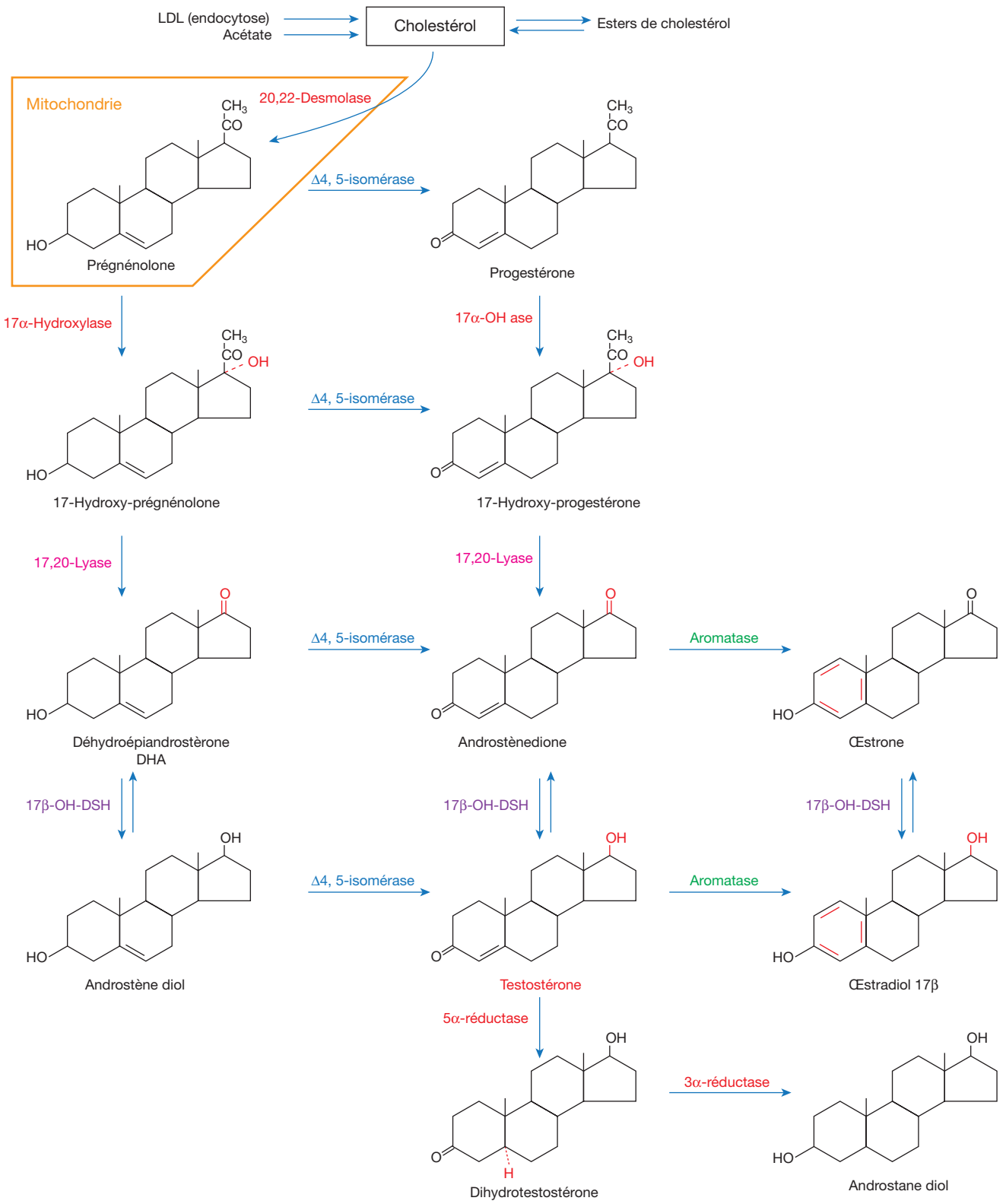


Figure 15.5

Biosynthèse des androgènes.
17β-OH-DSH, 17β-hydroxy-stéroïde déshydrogénase ; 17α-OHase, 17α-hydroxylase.

La première étape est l'étape limitante. Elle correspond à la coupure de la chaîne latérale sous l'action d'une 20,22-desmolase mitochondriale, qui fonctionne avec un cytochrome P450. Ensuite, il y a successivement fixation d'un OH en 17, coupure de la chaîne dicarbonée en C17 sous l'action d'une 17,20-desmolase, intervention d'une 17β-OH déshydrogénase et enfin d'une Δ4,5-isomérase. Cette voie de la Δ5 est la voie principale de la biosynthèse de la testostérone. En parallèle, existe la voie de la Δ4 qui conduit aussi à la testostérone.

Les androgènes sont les précurseurs obligatoires des œstrogènes, œstradiol et œstrone. Cette transformation, qui se déroule dans les cellules de soutien des gamètes, nécessite l'intervention d'une aromatase, stimulée par la LH.

Sécrétion et concentration plasmatique

La testostérone est sécrétée toute la journée, mais il existe un rythme circadien avec un pic à 8 h du matin (25 % au-dessus de la valeur moyenne). Chez l'homme, 95 % de la testostérone circulante est produite par le testicule. La sécrétion d'androstènedione est elle aussi importante, mais son activité androgénique est faible.

Chez l'homme, les productions moyennes sont de 7 000 µg par jour pour la testostérone, de 300 µg par jour pour la dihydrotestostérone et de 2 400 µg par jour pour l'androstènedione. Les concentrations plasmatiques moyennes sont respectivement de 6,5 µg/l pour la testostérone, de 0,45 µg/l pour la dihydrotestostérone et de 1,2 µg/l pour l'androstènedione.

Dans le plasma, la testostérone est liée en majeure partie à la TBG (*Testosterone Binding Globulin*), une protéine d'origine hépatique à haute affinité et faible capacité, et pour une faible part à l'albumine, une protéine à faible affinité et très grande capacité. Ces deux formes constituent un réservoir d'hormone, car seule la forme libre, qui représente 2 à 3 %, est active.

L'activité des cellules interstitielles varie au cours de la vie. Pendant la période fœtale, la sécrétion de testostérone augmente beaucoup entre le troisième et le cinquième mois, au moment de la différenciation sexuelle masculine, puis elle diminue. Peu après la naissance, on observe un nouveau pic de signification encore inconnue. Vers 11 ans, la sécrétion de testostérone augmente beaucoup, déclenchant la puberté. Après 70 ans, on observe une décroissance de la sécrétion de testostérone, qui toutefois n'entraîne pas de grandes perturbations de la fonction spermatogénique.

Métabolisme

La testostérone est réduite en dihydrotestostérone, beaucoup plus active, sous l'action d'une 5α-réductase, en périphérie, dans la plupart des cellules. De même, l'androstènedione est transformé en 5α-androstanediol.

Les androgènes sont éliminés dans les urines sous forme de 17-cétostéroïdes, comme les androgènes surrénaliens, après conjugaison avec l'acide glucuronique.

Mécanisme d'action cellulaire

Il faut rappeler que les androgènes sont concentrés dans les tubes séminifères par l'ABP pour obtenir une action locale. C'est l'effet paracrine de la testostérone.

La testostérone et la dihydrotestostérone se fixent à un récepteur cytosolique de 919 acides aminés, liant l'ADN et appartenant au groupe des récepteurs longs à glycine et sérine. C'est le même mécanisme d'action qui a déjà été décrit avec les glucocorticoïdes. La fixation de l'hormone sur le récepteur libère la protéine HSP90, ce qui conduit à une stimulation de la transcription des gènes cibles.

L'affinité du récepteur est beaucoup plus forte pour la dihydrotestostérone que pour la testostérone.

Action des androgènes

Les androgènes ont des actions spécifiques sur la reproduction et la différenciation sexuelle et d'autres sur la croissance et les métabolismes.

Actions spécifiques sur la reproduction et la différenciation sexuelle

Actions de la testostérone sur les tissus dépourvus de 5α-réductase

Pendant la vie fœtale, la formation des organes génitaux mâles internes puis externes dépend de la présence de l'AMH (hormone antimüllerienne) et de la testostérone. La testostérone est responsable de la différenciation masculine des canaux de Wolff, qui vont donner l'épididyme, le canal déférent et la vésicule séminale. En l'absence de testostérone, le phénotype évolue sur le mode féminin (figure 15.6).

Au moment de la puberté, on observe une augmentation des vésicules séminales, une augmentation de la taille du pénis et une augmentation du larynx, plus spécifiquement de la pomme d'Adam. La testostérone est responsable de la spermatogenèse et elle joue un rôle important dans la maturation des spermatozoïdes dans l'épididyme.

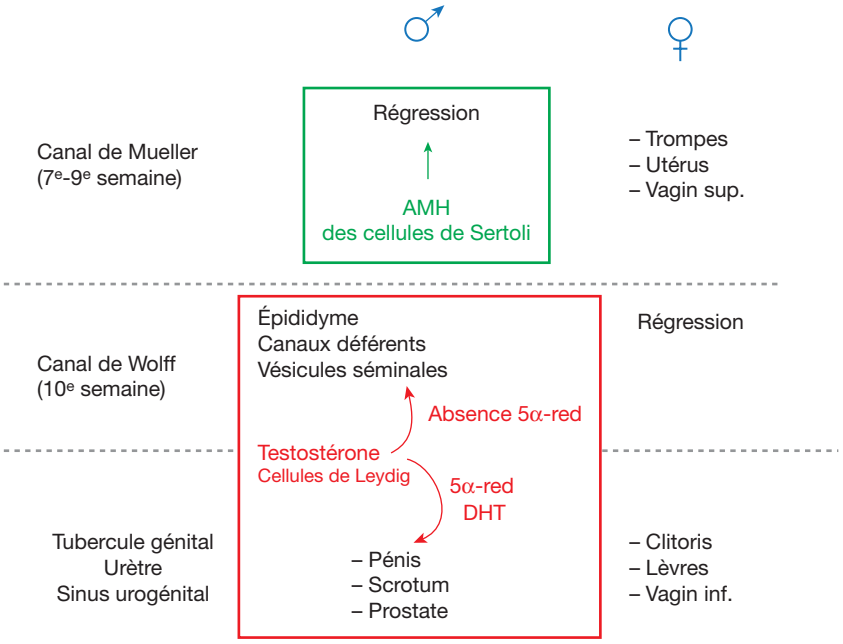


Figure 15.6
Différence sexuelle.

La dihydrotestostérone est nécessaire pour la différenciation des organes génitaux externes

Chez le fœtus, elle est responsable du développement du pénis et du scrotum. À la puberté, elle est responsable de la croissance du scrotum et de la prostate. Chez l'adulte, elle est responsable de la croissance des cheveux et des poils (barbe, aisselles, pubis, poitrine) (figure 15.6).

Actions sur la croissance et actions métaboliques

Au moment de la puberté, la testostérone est responsable du pic de croissance. Elle assure l'ossification des cartilages de conjugaison à la fin de la puberté, ce qui correspond à l'arrêt de la croissance.

La testostérone augmente la masse musculaire, en stimulant l'anabolisme protéique. Cette action nécessite de fortes doses de testostérone pour être très manifeste. Dans le muscle squelettique, c'est la testostérone qui est l'hormone active, car la dihydrotestostérone y est catabolisée très rapidement. Dans le cadre du dopage, d'autres composés dépourvus d'effets androgènes sont utilisés comme anabolisants.

En ce qui concerne le métabolisme lipidique, la testostérone augmente les LDL et diminue les HDL. Elle est donc un facteur défavorable en termes de risque cardiovasculaire.

Enfin, la testostérone est responsable de la tendance à l'obésité tronculaire.

Autres actions

La testostérone stimule l'érythropoïèse en augmentant l'érythropoïétine. Elle peut être, de ce fait, utilisée dans le traitement de certaines anémies réfractaires.

Elle stimule la libido et l'érection.

Elle est responsable d'un comportement agressif.

Elle augmente la sécrétion des glandes sébacées, ce qui conduit en cas d'infection à l'acné.

Elle est responsable de l'arrêt de la croissance mammaire.

Enfin, dès la puberté, elle est responsable de la gravité de la voix, par action sur le larynx et le pharynx.

Régulation de la synthèse de testostérone

La synthèse de la testostérone est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire et de la testostérone elle-même (figure 15.7).

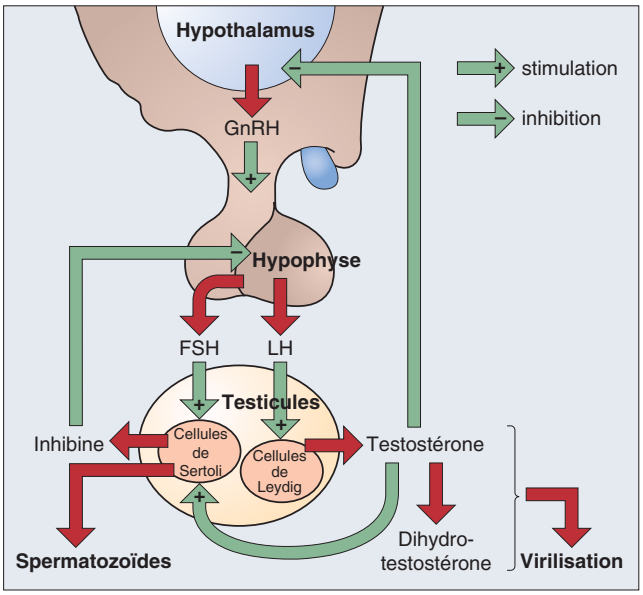


Figure 15.7

Contrôle de la fonction testiculaire par les gonadotrophines hypophysaires.
(In : Marshall W.J., Bangert S.K. Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2005.)

Le contrôle hypothalamo-hypophysaire

Les *cellules gonadotropes*, qui représentent 10 à 15 % des cellules de l'*adénohypophyse*, synthétisent et sécrètent deux gonadostimulines :

- la LH, ou *hormone lutéinisante*, de 28 kDa ;
- la FSH, ou *hormone folliculostimulante*, de 33 kDa.

Ce sont deux hormones glycoprotéiques composées de deux sous-unités, une α commune et une β spécifique, qui sont synthétisées par des gènes distincts. La biosynthèse est classique avec stockage final des hormones dans des granules sécrétoires. La glycosylation est variable et donne différentes isoformes aux activités biologiques différentes.

La fonction gonadotrope hypophysaire est sous le contrôle de la *gonadolibérine GnRH hypothalamique*. La GnRH est un décapeptide synthétisé sous forme d'un précurseur de 92 acides aminés, contenant la GnRH et un inhibiteur très puissant de la prolactine, le GAP (*GnRH-associated peptide*), inhibiteur plus puissant que la dopamine. Les neurones hypothalamiques à GnRH ont des axones qui se projettent dans la partie latérale de l'éminence médiane, où ils sont en contact avec les capillaires du système porte hypophysaire. Ces neurones ont une activité rythmique qui est la résultante d'interactions anatomiques et fonctionnelles complexes entre différents neurones. Ainsi, la sécrétion de GnRH est pulsatile. La fréquence des potentiels d'action augmente spontanément avant chaque pulse qui dure quelques minutes et se reproduit à intervalles réguliers toutes les 30 à 90 minutes. Certains neuropeptides sont capables de moduler cette pulsatilité : stimulation par la noradrénaline par action sur des α_1-récepteurs, le neuropeptide Y et inhibition par le CRF, la β-endorphine, la dopamine et la sérotonine. Le GnRH agit directement sur des récepteurs membranaires exprimés sur les cellules gonadotropes hypophysaires. La fixation de GnRH sur le récepteur entraîne une augmentation de la synthèse des différentes sous-unités α, βLH et βFSH. Toutefois, la synthèse et la sécrétion de la LH sont favorisées par une pulsatilité à fréquence élevée, alors que celles de la FSH sont favorisées par une pulsatilité à basse fréquence. On remarque donc qu'*un même neuropeptide, le GnRH, selon sa fréquence de libération, va moduler sélectivement la synthèse et la sécrétion de la LH ou de la FSH*. La demi-vie du GnRH est courte, comprise entre 5 et 7 minutes.

La sécrétion antéhypophysaire de LH est elle aussi pulsatile. La LH stimule la sécrétion de la testostérone par les cellules interstitielles. Son action est rapide, sa demi-vie biologique est d'environ 60 minutes. Elle se fixe sur des récepteurs spécifiques transmembranaires couplés à l'adénylcyclase et augmente donc la concentration cytosolique d'AMPc. Il s'ensuit une stimulation de la stéroïdogenèse par activation de la cholestérol hydrolase, du cytochrome P450 mitochondrial et de la 17α-hydroxylase.

La FSH, sécrétée par l'adénohypophyse, agit sur les cellules de soutien des gamètes au niveau des tubes séminifères en favorisant la spermatogenèse. La demi-vie biologique de la FSH est de 180 minutes.

Le rétrocontrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire

Rôle inhibiteur de la testostérone

L'action inhibitrice de la testostérone s'exerce à court terme sur l'hypothalamus, beaucoup plus que sur l'adénohypophyse. À long terme, la testostérone diminue les sécrétions de LH et de FSH en diminuant l'expression des récepteurs hypophysaires à la GnRH. Elle diminue donc la réponse de l'adénohypophyse à la GnRH, en diminuant surtout la sécrétion de LH.

On pense que la testostérone exerce son effet inhibiteur *via* l'œstradiol généré *in situ* après aromatisation de la dihydrotestostérone.

Rôle inhibiteur de l'inhibine

Élaborée par les cellules de soutien des gamètes, l'*inhibine* agit sur les cellules antéhypophysaires pour diminuer la synthèse et la libération de FSH.

Autres facteurs

La libération pulsatile de la GnRH est modulée par des facteurs psychiques ou éventuellement physiques.

En conclusion, on peut retenir que la synthèse de la testostérone est essentiellement sous le contrôle de la GnRH et de la LH et, qu'à côté, les cellules de soutien des gamètes exercent un contrôle par l'intermédiaire de l'inhibine (et activine) sur la sensibilité des cellules interstitielles à la LH et aussi de facteurs locaux comme l'IGF-1 et le TGFβ qui augmentent et diminuent respectivement le nombre des récepteurs à la LH.

Exploration fonctionnelle

Dosage de la testostérone plasmatique

Ce dosage doit être effectué de préférence le matin. Il existe une possibilité de réaliser le dosage dans la salive.

Test dynamique

Une épreuve de stimulation de la sécrétion de testostérone peut être réalisée par administration intraveineuse de GnRH. Cette exploration est réalisée chez l'enfant, en cas de puberté précoce ou retardée, chez l'homme, en cas d'hypogonadisme avec impuissance et infertilité et chez la femme en cas d'infertilité et d'hirsutisme.

Pathologie

Pathologie testiculaire

Castration

La castration doit être bilatérale pour être efficace.

Pratiquée chez le sujet jeune, elle donne des eunuques. Elle empêche le développement du pénis, des vésicules séminales, de la prostate et le scrotum reste infantile, non pigmenté. Les eunuques ont une taille normale, mais leur squelette se caractérise par un tronc court avec des membres grêles et longs, en raison du retard de soudure des épiphyses des os longs. Il existe des troubles de l'adiposité, avec une répartition des graisses aux hanches, au pubis et à la poitrine. La musculature est réduite. Les poils sont rares aux aisselles, sur la face et sur la poitrine. La voix ne mue pas (chanteurs d'opéra) et enfin la libido est inexistante. Pratiquée après la puberté, les effets sont peu marqués. Il existe une atrophie de la prostate et des vésicules séminales et une infécondité.

Les hypogonadismes

La pathologie testiculaire est largement dominée par les hypogonadismes, dont le tableau clinique est différent selon l'âge de survenue. L'origine peut être hypothalamique, hypophysaire ou testiculaire.

Insuffisance de sécrétion testiculaire pendant la vie fœtale

Elle conduit à des anomalies de la différenciation du tractus génito-urinaire avec un problème d'ambiguïté sexuelle à la naissance (pseudohermaphrodisme masculin).

Absence congénitale de 5α-réductase

On retrouve un problème de pseudohermaphrodisme masculin. Les organes génitaux externes sont féminins, faute de différenciation masculine du sinus urogénital qui est sensible à la dihydrotestostérone, alors que les organes génitaux internes (testicules, épididyme, vésicules séminales) sont bien différenciés et normaux.

À la puberté, sous l'action de la testostérone, le clitoris grossit, l'aspect corporel est masculin et la libido apparaît.

Absence de récepteurs aux androgènes ou anomalies post-récepteurs

Les individus ont un caryotype XY. Ils possèdent des testicules, mais n'ont pas de masculinisation du tractus génital, ni des organes génitaux externes. Ils ont donc un phénotype féminin. C'est le syndrome de féminisation testiculaire.

Insuffisance leydigienne prépubertaire

Elle réalise un tableau d'impubérisme, c'est-à-dire l'absence de développement normal des organes génitaux pour les caractères sexuels primaires, la non-apparition des caractères sexuels secondaires (pilosité, morphologie, libido) et la poursuite de la croissance staturale. On a souvent une gynécomastie et un aspect eunuchoïde.

Insuffisance leydigienne chez l'adulte

On aboutit à un tableau de dévirilisation, portant d'abord sur la pilosité sexuelle, l'impuissance et plus tardivement sur l'aspect gynoïde avec la peau qui devient fine.

Ensuite, on peut arriver à une diminution du volume testiculaire et même une atrophie des organes génitaux.

Les pubertés précoces ou retardées

La puberté se déroule normalement entre 9 et 14 ans. Si elle est précoce, c'est souvent lié à une anomalie hypothalamique. Si elle est retardée, c'est souvent dans le cadre d'un hypopituitarisme ou d'une hypothyroïdie. Il faut noter qu'une hypothyroïdie sévère entraîne toujours un défaut de développement des testicules.

À retenir

- Les testicules sont les gonades mâles. Ils ont une fonction exocrine, avec la production et la formation des spermatozoïdes, et endocrine avec la synthèse des androgènes.
- Les spermatozoïdes sont élaborés dans les tubes séminifères entre les cellules de soutien des gamètes encore appelées cellules de Sertoli.
- La spermatogenèse dure 74 jours depuis la spermatogonie jusqu'au spermatozoïde, la transformation des spermatides en spermatozoïdes ou spermiogenèse durant 23 jours.
- Les cellules de soutien des gamètes, ou cellules de Sertoli, synthétisent de nombreuses protéines nécessaires à la spermatogenèse, dont l'inhibine, l'ABP et l'AMH.
- Les cellules interstitielles ou cellules de Leydig élaborent la testostérone, qui circule en majeure partie liée à la TBG dans le plasma et est transformée dans la plupart des cellules en dihydrotestostérone plus active. Ces deux androgènes agissent en se fixant à un récepteur cytosolique liant l'ADN après libération de la protéine HSP90.
- Pendant la vie fœtale, la testostérone contribue avec l'AMH à la formation des organes génitaux mâles internes, puis externes.
- La testostérone joue un rôle important dans la maturation des spermatozoïdes dans l'épididyme.
- La dihydrotestostérone est nécessaire pour la différenciation des organes génitaux externes.
- La testostérone assure à la fin de la puberté l'ossification des cartilages de conjugaison, stimule l'anabolisme protéique, augmente les concentrations de LDL circulantes, stimule l'érythropoïèse, stimule la libido et est responsable d'un comportement agressif.
- La synthèse de la testostérone est stimulée par la LH hypophysaire alors que la LH stimule la spermatogenèse par action sur les cellules de soutien des gamètes. La libération des deux hormones hypophysaires est contrôlée par la GnRH hypothalamique en fonction de la fréquence des pulses de sécrétion de cette dernière. La libération de GnRH est inhibée par la testostérone et celle de la FSH par l'inhibine.
- La castration bilatérale chez le sujet jeune donne des eunuques.
- Un hypogonadisme pendant la vie fœtale donne des problèmes d'ambiguïté sexuelle à la naissance, de même en cas d'absence congénitale de 5α-réductase.
- L'absence de récepteurs aux androgènes ou les anomalies post-récepteurs conduisent au syndrome de féminisation testiculaire.
- Une insuffisance leydigienne avant la puberté réalise un tableau d'impubérisme et chez l'adulte un tableau de dévirilisation.

Ovaires

Les ovaires sont les gonades femelles. Ils ont une fonction double :

- *exocrine*, avec la production des gamètes, les ovocytes ;
- *endocrine*, avec la production des hormones sexuelles.

Organisation générale des ovaires

Anatomie

Chaque ovaire a une forme ovale, une taille de 3 cm sur 1,8 cm et pèse entre 10 et 20 g. Les ovaires sont situés dans le cavum rétro-utérin où ils sont maintenus en place par plusieurs ligaments. Ils sont coiffés par le pavillon de la trompe utérine.

L'activité des ovaires est cyclique, entre la puberté et la ménopause, et correspond à l'évolution d'un follicule ovarien.

Les régions de l'ovaire

On peut distinguer deux régions différentes.

La région corticale

C'est la région superficielle de 2 à 10 mm d'épaisseur, contenant les organites ovariens (follicules et dérivés) à différents stades de leur développement (figure 15.8). Elle est tapissée par un épithélium simple cubique qui est un prolongement du mésovarium, sous lequel se trouve l'albuginée, une capsule de tissu conjonctif dense. Le stroma cortical contient de nombreux fibroblastes et myofibroblastes.

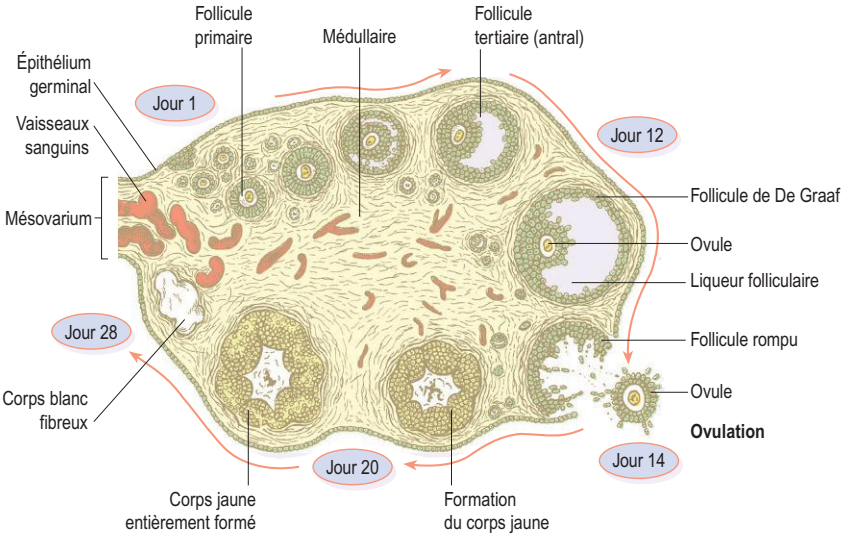


Figure 15.8

Coupe d'ovaire et stades du développement des follicules.
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

La région médullaire

Elle comprend la zone hilaire, d'aspect fibreux, qui contient les artères et veines ovariennes, les vaisseaux lymphatiques et des rameaux nerveux, et une zone parenchymateuse constituée de tissu conjonctif.

Fonction exocrine : l'ovogenèse

L'ensemble de l'ovogenèse

L'ovogenèse correspond au processus de production des ovocytes, puis des ovules.

Les ovogonies à 2*n* chromosomes prolifèrent dès le troisième mois de la vie embryonnaire et donnent les ovocytes I qui débutent la prophase de la méiose I et s'arrêtent à ce stade. Le stock est définitivement formé au septième mois. Chaque ovocyte I est entouré d'une couche de cellules épithéliales aplaties, c'est le follicule primordial, qui ne pourra se développer qu'après la puberté, sous l'effet de la FSH.

Au moment de l'ovulation, la division méiotique reprend pour former l'ovocyte II. Et la seconde division ne se poursuit que si l'ovocyte est fécondé, sinon il dégénère en 24 heures.

Maturation des follicules gamétogènes

La maturation des follicules gamétogènes correspond aux différents stades d'évolution des follicules primordiaux jusqu'à l'ovulation (figure 15.9) ; chaque follicule contient un ovocyte et est le siège de la production d'hormones stéroïdes :

- le *follicule primordial* est constitué d'un ovocyte I, bloqué en prophase I. Il a un diamètre de 30 à 40 µm et est entouré d'une couche de cellules folliculaires aplaties, recouvertes par une lame basale, la membrane de Slavjanski ;
- le *follicule primaire* est un follicule primordial dans lequel les cellules folliculaires sont cubiques, mais restent en monocouche ;
- le *follicule secondaire* est caractérisé par plusieurs couches de cellules folliculaires (environ 5 000 cellules) qui constituent la granulosa. Au terme de son développement, il est irrégulièrement entouré de petits îlots de cellules épithélioïdes qui vont former la thèque interne et sont en rapport avec des capillaires. Il ne contient pas de cavité. Le follicule atteint 180 µm et l'ovocyte a un diamètre de 60 µm ;
- le *follicule tertiaire*, ou follicule cavitaire (antral), est caractérisé par la présence d'une cavité emplie de liquide folliculaire, l'antrum, au sein de la granulosa, dont le nombre des cellules s'est fortement multiplié (environ 50 millions). Autour de l'ovocyte, on observe une zone pellucide et le cumulus oophorus ou cumulus proliger. Au-delà de la granulosa et de la membrane de Slavjanski, on trouve les cellules de la thèque interne, cellules riches en réticulum endoplasmique et mitochondries comme toutes les cellules à forte activité stéroïdogène. Au-delà encore, la thèque externe apparaît constituée d'une couche épaisse de fibres de collagène, traversée par de nombreux capillaires et contenant des myofibroblastes ;
- arrivé à maturité, il porte le nom de *follicule de De Graaf*. Il mesure alors 2 cm de diamètre et l'ovocyte a un diamètre de 120 µm. Il fait saillie au niveau de l'apex, à la surface de l'ovaire.

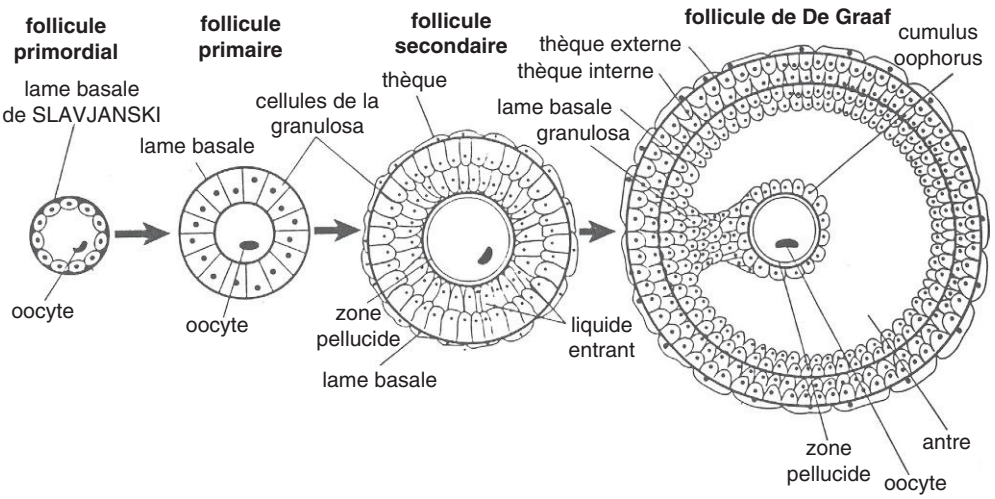


Figure 15.9

Évolution et structure des follicules ovariens.

La période pré-ovulatoire et l'ovulation

Le follicule de De Graaf mûr répond à une *décharge d'hormones gonadotropes antéhypophysaires* par des transformations qui vont aboutir à la rupture du follicule, c'est l'ovulation.

Les cellules du cumulus sécrètent de grandes quantités d'acide hyaluronique, ce qui provoque la rupture du pied du cumulus et donc la libération de l'ovocyte, entouré de quelques cellules folliculaires dans le liquide folliculaire.

Les vaisseaux de l'apex se contractent sous l'effet des prostaglandines, dont la synthèse a été augmentée par la FSH et de nombreuses enzymes lysosomiales sont libérées, ce qui entraîne la nécrose du stroma et de la paroi du follicule. Il s'ensuit un écoulement du liquide folliculaire avec diminution de la pression du liquide et, en conséquence, contraction des myofibroblastes de la thèque externe.

L'ovocyte II est expulsé avec le cumulus. Il achève sa maturation avec une reprise de la méiose jusqu'à la métaphase II.

Le corps jaune

Le corps jaune correspond à la transformation du follicule de De Graaf après l'ovulation. La membrane de Slavjanski disparaît et la granulosa est envahie par les capillaires sanguins des thèques, qui s'ouvrent dans la cavité folliculaire, pour donner un coagulum central. Les cellules de la granulosa se transforment en grandes cellules lutéales, d'environ 40 µm, et les cellules de la thèque interne forment des cordons qui pénètrent plus ou moins profondément dans la couche des grandes cellules lutéales, constituant les petites cellules lutéales. Ces cellules comblent progressivement la cavité antrale.

En l'absence de fécondation de l'ovocyte, le corps jaune subit une dégénérescence fibro-hyaline en fin de phase lutéale, avec lyse cellulaire et très intense synthèse de fibres de collagène, l'ensemble aboutissant à la formation du corpus albicans ou corps fibreux. Ce processus prend plusieurs semaines.

Sinon, le corps jaune évolue différemment en cas de grossesse, au cours de laquelle il joue un rôle important pendant les trois premiers mois, et en cas de lactation où le premier corps jaune formé après l'accouchement dure plus ou moins longtemps.

Dynamique de la croissance folliculaire

Il faut un délai de 85 jours, soit trois cycles, entre le follicule pré-ovulatoire d'un diamètre de 20 µm et le follicule secondaire au stade pré-antral, c'est-à-dire au moment de la différenciation de la thèque interne. Or l'entrée au stade pré-antral est aléatoire et tous les follicules qui différencient leur thèque en dehors de la période péri-ovulatoire, au cours de laquelle existent de fortes concentrations en FSH et LH, évoluent vers l'atrésie. En effet, la concentration de la FSH au moment de la différenciation de la thèque conditionne sa qualité et donc la qualité du follicule.

La croissance du follicule est indépendante de la FSH jusqu'à un diamètre de 2 à 4 mm (dit stade 5). En revanche, la poursuite de la croissance au-delà de ce stade 5 nécessite une stimulation par la FSH. On distingue alors une première étape de recrutement qui correspond à l'entrée en croissance terminale d'un petit groupe de follicules (au maximum cinq par ovaire). C'est ce qui se passe dans les premiers jours de chaque cycle avec l'élévation de la FSH

plasmatique. Puis le follicule qui a le plus fort index mitotique et le plus grand diamètre est sélectionné pour aller jusqu'à l'ovulation. La dominance exercée par ce follicule sélectionné dès le septième jour va faire évoluer les autres follicules vers l'atrésie. Le follicule « dominant » continue son développement, alors que la concentration de FSH diminue en raison du rétrocontrôle négatif exercé par l'augmentation de l'œstradiol sur l'hypophyse.

Le follicule dominant est le plus sensible à la FSH, car c'est lui qui exprime le plus grand nombre de récepteurs pour la FSH et il est responsable de la sécrétion d'œstradiol pendant la deuxième partie de la phase folliculaire. En effet, dans ce follicule, la FSH induit la synthèse d'IGF-1 qui stimule très fortement l'activité aromatase indispensable pour la synthèse des œstrogènes. Ce follicule secréterait aussi une protéine qui inhiberait par un mécanisme paracrine, l'aromatase des autres follicules.

L'administration de FSH exogène au septième jour, donc au moment de la sélection du follicule dominant, permet de récupérer des follicules qui auraient évolué vers l'atrésie. C'est le principe des *traitements stimulateurs* qui induisent des ovulations multiples.

L'*atrésie folliculaire* concerne différents follicules : d'abord ceux qui n'atteignent pas le stade pré-antral au moment où la FSH est élevée et forment des follicules dégénératifs qui ne laissent pas de traces ; ensuite les follicules cavitaires d'un diamètre inférieur à 1 mm, qui dégénèrent en ne laissant qu'une lame fibreuse ; enfin les follicules d'un diamètre supérieur à 1 mm qui évoluent en follicules kystiques.

Fonction endocrine

L'ovaire assure la synthèse et la sécrétion de trois types de stéroïdes : les *œstrogènes*, les *androgènes* et la *progestérone*.

Nature des hormones synthétisées par l'ovaire

Les œstrogènes

Ce sont des stéroïdes en C18, à cycle A aromatique, et donc dépourvus de méthyle en 10. Le chef de file est l'*œstradiol*, dérivé dihyroxylé, qui est beaucoup plus puissant que l'œstrone ou l'œstriol.

La progestérone

C'est un stéroïde en C21, intermédiaire dans la synthèse de tous les stéroïdes. Il est élaboré à partir du cholestérol sous l'action de la 20,22-desmolase puis de la Δ4,5-isomérase.

Les androgènes

Ils sont synthétisés par l'ovaire, mais ne passent dans la circulation sanguine qu'à des concentrations très faibles. Chez la femme, ils proviennent pour moitié des surrénales et pour moitié des ovaires. Ils sont des intermédiaires obligatoires pour la synthèse des œstrogènes.

Les deux principaux sont la testostérone et l'androstènedione.

Voies de synthèse des stéroïdes ovariens

À partir du cholestérol se forme d'abord la Δ5-prégnénolone sous l'action d'une 20,22-desmolase mitochondriale, comme dans la glande surrénale.

Biosynthèse de la progestérone

Elle est formée directement à partir de la Δ5-prégnénolone sous l'action de la Δ4,5-isomérase.

Les cellules de la granulosa et celles de la thèque interne sont capables de synthétiser la progestérone.

Biosynthèse des œstrogènes

La voie de synthèse des œstrogènes fait suite à la synthèse des androgènes et nécessite l'intervention d'une *aromatase*. L'œstradiol est produit et sécrété à partir de la testostérone par les cellules folliculaires de la granulosa qui, seules, possèdent l'aromatase nécessaire pour transformer les androgènes. Mais ces cellules sont incapables de synthétiser elles-mêmes les androgènes, faute d'être équipées d'une 17-hydroxylase. Les androgènes sont donc élaborés par les cellules de la thèque interne, qui sont capables de métaboliser la progestérone en androgènes sous l'action d'une 17α-hydroxylase. Ensuite, les androgènes passent à travers la lame basale pour aller dans les cellules de la granulosa et y être transformés en œstradiol.

Il faut donc bien retenir que la synthèse des œstrogènes nécessite une coopération étroite entre les cellules de la thèque interne et les cellules de la granulosa (figure 15.10).

Transport plasmatique et métabolisme des stéroïdes ovariens

Transport plasmatique

L'œstradiol et l'œstrone sont fortement liés aux protéines plasmatiques, essentiellement la SSBG (*Sex Steroid Binding*

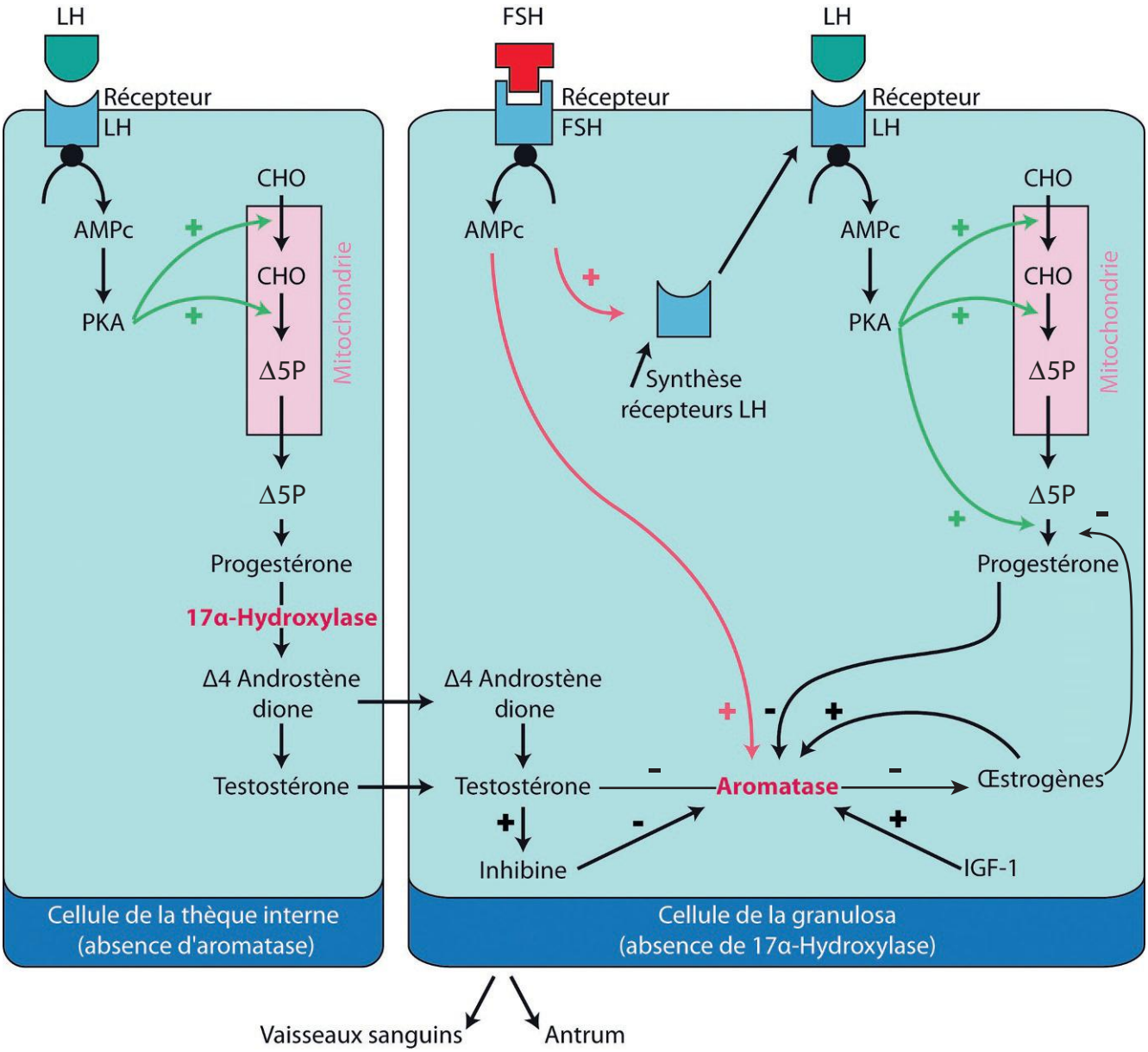


Figure 15.10

Stéroïdogenèse ovarienne.

Globulin) qui a toutefois une affinité moindre pour l'œstradiol que pour la testostérone, et, dans une moindre part à l'albumine, qui a une affinité faible pour les œstrogènes. La forme libre représente environ 3 %.

Après la ménopause, l'œstrone devient majoritaire. Elle a alors pour origine les adipocytes et la glande surrénale.

La progestérone est surtout liée, avec une faible affinité, à l'albumine, et très peu à la transcortine ou CBG, qui lie préférentiellement le cortisol.

Métabolisme

Le métabolisme des œstrogènes et de la progestérone se déroule essentiellement dans le foie. L'œstradiol est transformé en œstriol, puis glucuroconjugué voire sulfoconjugué, ce qui augmente sa solubilité et permet une élimination urinaire.

La progestérone est transformée en prégnandiol, qui est lui aussi glucuroconjugué et éliminé dans les urines.

Évolution des concentrations plasmatiques au cours du cycle

Au cours du cycle (figure 15.11), on observe une augmentation de la synthèse d'œstradiol pendant la phase folliculaire, d'abord lente et progressive jusqu'au septième jour (sécrétion des follicules recrutés en début de cycle par la FSH), puis plus importante par la suite pour aboutir au pic pré-ovulatoire en fin de phase folliculaire (sécrétion du follicule dominant).

Ensuite, on a une diminution au moment de l'ovulation et une reprise de la sécrétion liée à l'activité des cellules lutéales du corps jaune pendant la phase lutéale, avec un maximum au vingt et unième jour et une diminution très nette en fin de cycle.

La progestérone ne commence à être sécrétée que par le follicule mûr pré-ovulatoire, à partir du treizième jour, mais à une concentration faible. Elle est présente en concentration importante dans le sang pendant la phase lutéale, lorsqu'elle est sécrétée par le corps jaune, le maximum étant atteint au vingt et unième jour.

En début de phase folliculaire du cycle, la sécrétion de progestérone est identique à celle qu'elle est chez l'homme.

Actions physiologiques des stéroïdes ovariens

Action des œstrogènes

Les œstrogènes ont une action spécifique sur le tractus génital, mais aussi une action extragénitale.

Action sur la sphère génitale et mammaire

Chez le fœtus, les œstrogènes n'agissent pas.

À la puberté, les œstrogènes augmentent brutalement en réponse à une augmentation importante de la FSH. Ils sont alors responsables du développement de la musculature lisse des trompes et de l'utérus, ainsi que des glandes endométriales qui ne sont pas alors sécrétantes ; du développement des petites et des grandes lèvres ; du développement des seins en favorisant surtout le développement des canaux galactophores ; du développement de la croissance générale de l'organisme et de la distribution des graisses à la poitrine, à l'abdomen, aux hanches et au mont de Vénus, ce qui définit la silhouette féminine.

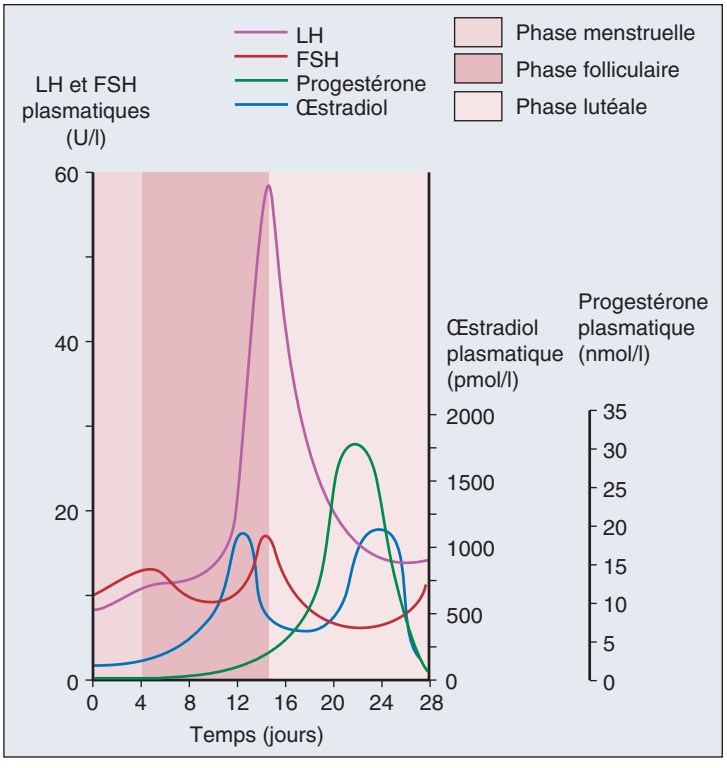


Figure 15.11

Variations des concentrations plasmatiques des gonadotrophines hypophysaires, de l'œstradiol et de la progestérone au cours du cycle menstruel.

(In : Marshall W.J., Bangert S.K. Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2005.)

Après la puberté, chez la femme, ils assurent la prolifération cellulaire de la muqueuse endométriale utérine. Ainsi, pendant la phase folliculaire, l'endomètre s'épaissit de 1 à 10 mm, les glandes muqueuses se développent et les artérioles s'allongent en commençant à s'enrouler. Au niveau du col utérin, les œstrogènes font sécréter un mucus plus fluide et plus alcalin, qui permet une meilleure survie et un déplacement plus facile des spermatozoïdes. Ce mucus cristallise alors en « feuille de fougère » caractéristique. Ils augmentent les contractions des trompes et l'excitabilité intrinsèque du muscle utérin, ce qui facilite la récupération de l'ovule au moment de l'ovulation. Au niveau du vagin, les œstrogènes entraînent un épaississement de l'épithélium tout au long de la phase folliculaire. Les cellules se chargent en glycogène, se kératinisent et ont un noyau pycnotique.

Après la puberté, chez l'homme, les œstrogènes provoquent le développement des seins ou gynécomastie.

Actions extragénitales

Les œstrogènes provoquent une rétention d'eau et de sel dans l'organisme.

Ils agissent sur l'os, d'une part en stimulant l'activité des ostéoblastes et d'autre part en diminuant la sensibilité des ostéoclastes à l'hormone parathyroïdienne. Ainsi, s'expliquent doublement l'*ostéoporose* de la ménopause et son traitement de choix par les œstrogènes.

Ils agissent sur le métabolisme lipidique en augmentant les concentrations plasmatiques du HDL-cholestérol et diminuant celles du LDL-cholestérol, ce qui représente un effet bénéfique en termes de risque cardiovasculaire.

Ils fluidifient les sécrétions des glandes sébacées.

Ils entraînent une hypercoagulabilité du sang et donc des risques de thrombose veineuse.

Action de la progestérone

Ici aussi, il est possible de distinguer une action sur la sphère génitale et mammaire et une action extragénitale.

Action sur la sphère génitale et mammaire

La progestérone seule ne déclenche pratiquement aucune action sur la sphère génitale. Pour obtenir des réactions, il faut une sensibilisation préalable par les œstrogènes et une action de la progestérone en collaboration avec l'œstradiol.

Au niveau de l'utérus, l'œstradiol stimule la synthèse des récepteurs pour les œstrogènes et pour la progestérone. Ainsi, après l'ovulation, la progestérone entraîne la formation de la dentelle utérine, l'accumulation de glycogène et une croissance importante des glandes endométriales, d'apparence alors contournées. En fait, la progestérone prépare l'endomètre à la nidation de l'ovule fécondé. Toutes ces transformations sont maximales une semaine après l'ovulation. De plus, la progestérone diminue l'excitabilité des cellules du myomètre.

En l'absence de grossesse, la diminution des concentrations de l'œstradiol et de la progestérone en fin de phase lutéale entraîne une contraction du myomètre et une constriction des artérioles spiralées, ce qui conduit à une ischémie, une nécrose et une hémorragie. L'endomètre redevient très mince, constitué par une seule couche basale.

La progestérone diminue l'index de noyaux pycnotiques des cellules de la muqueuse vaginale.

Enfin, la progestérone provoque la prolifération des lobules et des alvéoles dans la glande mammaire, préparant le sein à la lactation.

Action extragénitale

La progestérone augmente la température du corps de 0,1 à 0,3 °C, 24 à 48 heures après la ponte ovulaire, indiquant la période de fécondité maximum de la femme.

Mécanisme d'action des hormones ovariennes

Les œstrogènes et la progestérone agissent sur les cellules cibles en se fixant à un récepteur cytosolique qui se lie à l'ADN. Pour l'œstradiol, le récepteur possède 595 acides aminés. Il est dit court, à glutamine-glycine, alors qu'il possède 934 acides aminés pour la progestérone et est dit récepteur long à glycine-sérine.

Comme pour les glucocorticoïdes, la fixation de l'hormone sur le récepteur entraîne l'élimination de la protéine HSP90, la dimérisation, puis la fixation sur les HRE des gènes cibles, ce qui modifie l'activité transcriptionnelle de ces gènes cibles.

Il faut se souvenir que l'œstradiol augmente la synthèse des récepteurs à l'œstradiol et des récepteurs à la progestérone, alors que la progestérone diminue la synthèse des récepteurs de l'œstradiol.

Régulation de la synthèse des hormones ovariennes

L'ovaire est avant tout sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire grâce aux deux *hormones gonadotropes antéhypophysaires, la FSH et la LH*, qui sont elles-mêmes libérées sous l'action de la *gonadolibérine hypothalamique, la GnRH*.

Influence de l'axe hypothalamo-hypophysaire

La sécrétion de GnRH est pulsatile, avec un pulse pendant quelques minutes (2 à 5 minutes), toutes les 90 minutes pendant la phase folliculaire et toutes les 120 minutes pendant la phase lutéale. La demi-vie de la GnRH est courte.

La GnRH, formée de 10 acides aminés, agit sur les cellules gonadotropes hypophysaires qui expriment des récepteurs spécifiques pour ce peptide. Elle entraîne la sécrétion de FSH et de LH en fonction de la fréquence des décharges. Ce sont deux hormones glycoprotéiques de 33 kDa pour la FSH et de 28 kDa pour la LH, qui ont une structure analogue à celle de la TSH, avec une sous-unité α commune et une sous-unité β spécifique. Elles sont toutes les deux stockées dans des granules sécrétoires, avec une capacité de stockage correspondant à une autonomie de trois jours. La sécrétion de LH est elle aussi pulsatile.

La FSH et la LH agissent en se fixant sur des récepteurs spécifiques couplés à l'adénylcyclase, ce qui augmente l'AMPc cytosolique et aboutit à une stimulation des PKA cellulaires.

La FSH n'agit que sur les cellules de la granulosa, qui seules expriment des récepteurs pour la FSH à leur surface. La fixation de la FSH entraîne une stimulation du développement initial des follicules. C'est l'action trophique, qui augmente le nombre des cellules de la granulosa en début des cycles. Elle entraîne aussi une stimulation de l'activité aromatase et donc une stimulation de la sécrétion des œstrogènes par ces cellules. La stimulation de l'aromatase résulte d'une action directe de la FSH et de la stimulation de la production locale d'IGF-1 induite par la FSH. Et, finalement, les œstrogènes agissent eux aussi en synergie avec la FSH pour augmenter la production d'œstrogènes. La fixation de la FSH induit progressivement l'expression des récepteurs pour la LH sur les cellules de la granulosa, ce qui amplifie la stéroïdogenèse dans la deuxième partie de la phase folliculaire. Enfin, la FSH induit une synthèse accrue de prostaglandines, en particulier PgE2, qui sera maximum en fin de phase folliculaire et aidera à rompre le follicule au moment de l'ovulation.

La LH agit, quant à elle, à la fois sur les cellules de la thèque interne qui expriment, dès leur formation, des récepteurs pour la LH, et sur les cellules de la granulosa quand elles expriment des récepteurs pour la LH, c'est-à-dire après la deuxième moitié de la phase folliculaire jusqu'à la fin du cycle. La fixation de la LH entraîne une stimulation du développement des cellules de la thèque interne et de la granulosa, c'est une action trophique qui va permettre au follicule dominant sélectionné d'atteindre le stade pré-ovulatoire. La LH entraîne une augmentation de la production des androgènes par les cellules de la thèque interne, à la suite de la stimulation de la captation mitochondriale du cholestérol et de l'activation de la 20,22-desmolase. Elle entraîne une augmentation de la production des œstrogènes par les cellules de la granulosa, la LH renforçant l'action de la FSH. Enfin, elle stimule la sécrétion de progestérone et d'œstradiol, pendant toute la phase lutéale.

Rétrorégulation des hormones sur l'axe

Il existe deux rétrorégulations, l'une négative et l'autre positive (figure 15.12).

Rétrorégulation négative

Une augmentation modérée de la concentration d'œstradiol circulant inhibe la sécrétion de GnRH et par voie de conséquence la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires FSH et LH. C'est exactement ce qui se passe au début du cycle, dans la première moitié de la phase folliculaire. L'action de l'œstradiol pourrait passer par les neurones à opioïdes, qui inhibent la libération de la GnRH.

Une concentration élevée de progestérone inhibe aussi la libération de GnRH. C'est ce principe qui est utilisé dans la contraception orale lors de l'administration continue de progestérone. Il semble que pendant la phase lutéale, la progestérone diminue la fréquence des décharges de la GnRH et de la LH.

Rétrorégulation positive

Elle est le fait d'une augmentation brutale de la concentration d'œstradiol au-delà de 150 à 200 pg/ml. Une concentration élevée d'œstradiol, en présence d'une faible concentration de progestérone, amplifie considérablement la réponse des cellules gonadotropes à la GnRH par une décharge massive de LH et de FSH, stockées préalablement dans les cellules, les cellules gonadotropes exprimant alors un nombre considérable de récepteurs pour la GnRH.

Autres facteurs de modulation

Le stress, tant physique (exercice très intensif), que psychique, peut perturber complètement le cycle. L'action passe par la libération de peptides opioïdes qui inhibent l'axe hypothalamo-hypophysaire.

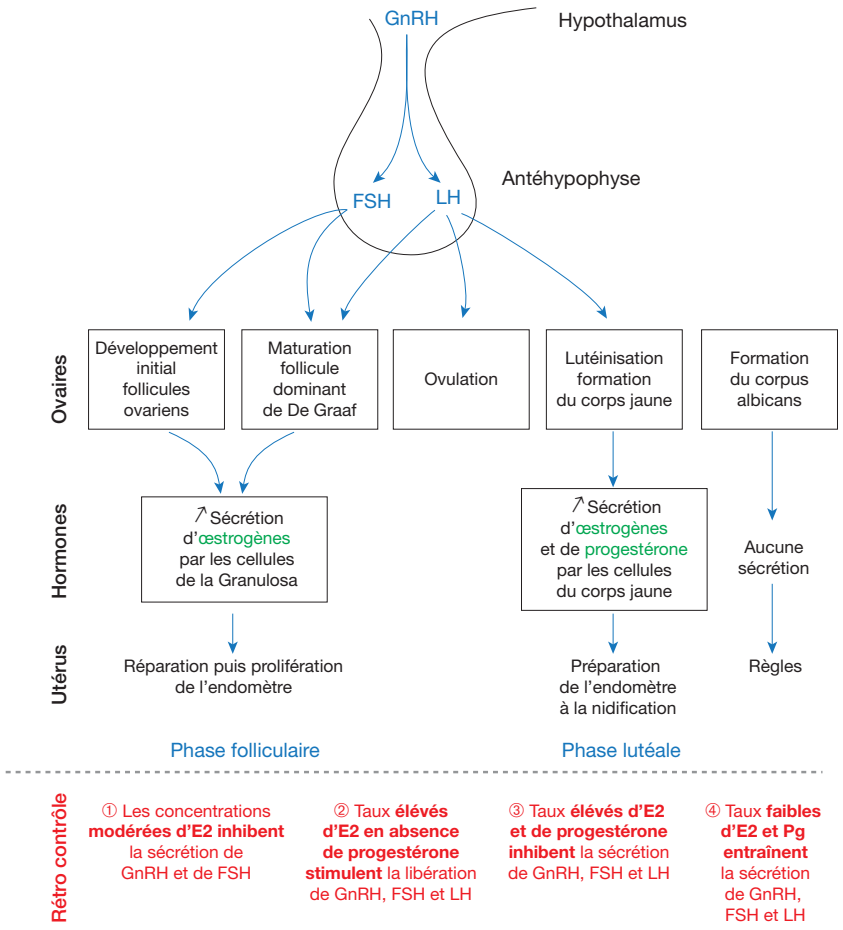


Figure 15.12

Action de la FSH et de la LH sur les ovaires, conséquences hormonales, actions utérines, rétrorégulation.

Synthèse des événements d'un cycle

Soit un cycle type de 28 jours (figures 15.12 et 15.13), le premier jour étant le premier jour des règles.

Au début de la *phase folliculaire*, l'augmentation de FSH stimule le développement de quatre à cinq follicules par ovaire. Ceux-ci secrètent alors de l'œstradiol, dont la concentration augmente progressivement, ce qui entraîne en retour une inhibition de la sécrétion de GnRH et donc de FSH et de LH. Cette diminution de FSH bloque la croissance de tous les follicules sauf un, le follicule dominant qui est plus sensible à la FSH et exprime de nombreux récepteurs à la FSH. Pendant la deuxième partie de la phase folliculaire, la FSH permet l'expression des récepteurs pour la LH sur les cellules de la granulosa de ce follicule. Il y a synergie d'action entre FSH et LH, ce qui entraîne une augmentation brusque de la sécrétion d'œstradiol qui forme le pic pré-ovulatoire. Et à ce moment précis, commence la sécrétion de progestérone.

Lorsque la concentration d'œstradiol est suffisamment élevée, on a une brutale augmentation de la sensibilité des cellules gonadotropes à la GnRH, ce qui libère FSH et LH. C'est cette augmentation brutale de LH qui déclenche l'*ovulation*, notamment en raison de la libération massive des prostaglandines qu'elle induit.

Après l'ovulation, pendant la *phase lutéale*, le corps jaune se développe et secrète des quantités croissantes d'œstrogènes et surtout de progestérone. Son activité est maximale sept à huit jours après l'ovulation. Alors les concentrations élevées de progestérone et d'œstradiol inhibent la sécrétion de GnRH, de FSH et de LH. Au fur et à mesure que la concentration de LH diminue, le corps jaune régresse et dégénère.

Ainsi, la sécrétion de progestérone et d'œstradiol diminue, ce qui va alors entraîner la reprise de la sécrétion des hormones antéhypophysaires, en premier lieu la FSH.

Enfin, la diminution des hormones sexuelles entraîne la constriction des artérioles spiralées et l'expression d'une collagénase qui déclenche les règles.

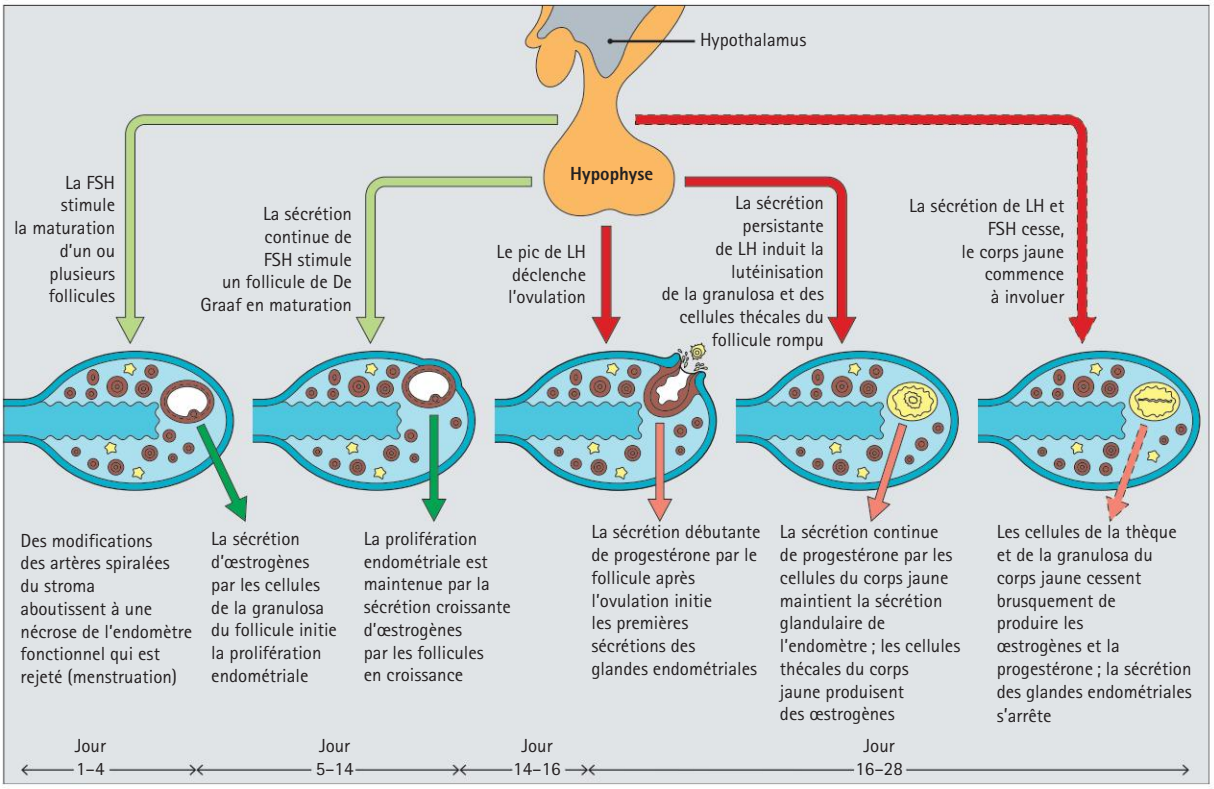


Figure 15.13

Relations entre hormones antéhypophysaires, ovaire, hormones ovariennes et endomètre au cours du cycle menstruel.
(In : Stevens A., Lowe J. Histologie humaine. 3e édition. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2006.)

Pathologie

Pathologies ovariennes

Castration

Comme pour le testicule, la castration n'est efficace que si elle est bilatérale.

Avant la puberté

Les caractères sexuels ne se développent pas et l'utérus reste infantile. Les seins ne se développent pas et il n'y a pas de cycle menstruel.

Après la puberté

Quelques jours après l'ovariectomie, il y a une hémorragie utérine qui ne se reproduit pas. Il y a ensuite une atrophie progressive de l'utérus, de l'épithélium vaginal, de la vulve et des glandes mammaires. On note une tendance à l'obésité.

Pathologies ovariennes avant la puberté

Insuffisance de la glande fœtale

Cela n'empêche que la différenciation totale et parfaite du tractus génital.

Les hypersécrétions

Elles conduisent à une puberté précoce. Il s'agit soit d'une sécrétion tumorale de gonadotrophines, soit d'une tumeur qui stimule l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'hypersécrétion ovarienne peut porter sur les œstrogènes ou sur les androgènes.

Pathologies de l'ovaire endocrinien à la puberté

On observe un tableau d'aménorrhée primaire, c'est-à-dire la non-apparition des règles et l'absence de développement des caractères sexuels secondaires.

Les causes peuvent être génétiques, d'origine hypothalamo-hypophysaire, souvent associées à d'autres anomalies (par exemple, la GH).
Les retards pubertaires sont dus à des atteintes de l'hypophyse et quelquefois des troubles de la thyroïde.

Pathologies de l'ovaire endocrinien après la puberté

Les hyperfonctionnements

Ils sont d'origine tumorale ou dystrophique.
Ils conduisent à une sécrétion excessive d'œstrogènes et entraînent des troubles hémorragiques.
Quelquefois, ils conduisent à une sécrétion excessive d'androgènes et entraînent alors un virilisme acquis avec hirsutisme, hypertrophie du clitoris, modification de la voix… et dans tous les cas des troubles des règles et une aménorrhée secondaire.

Les insuffisances ovariennes

Elles conduisent à une stérilité par anovulation et à une aménorrhée. Il existe des insuffisances partielles et des insuffisances globales, d'origine ovarienne ou de l'axe hypothalamo-hypophysaire.
Le dysfonctionnement du corps jaune est fréquent. Il est responsable de stérilité ou d'avortement en cours de gestation. Parfois, le corps jaune ne se forme pas. C'est souvent le cas avec les kystes ovariens, qui secrètent trop d'œstradiol en permanence, ce qui bloque l'hypophyse et donc la formation du corps jaune. À l'inverse, le corps jaune peut persister au-delà du temps normal, en entraînant un état pseudogestatif, dont l'origine est quelquefois nerveuse.
Enfin, le corps jaune peut secréter insuffisamment de progestérone, d'où une stérilité par défaut de nidation ou de fixation placentaire.

Ménopause

Elle correspond à un arrêt des menstruations depuis au moins un an. Elle survient entre 45 et 55 ans, en moyenne à 51 ans.
Les cycles disparaissent après des irrégularités avec des cycles anovulatoires. Mais une ovulation spontanée, suivie de grossesse peut survenir après une longue période d'aménorrhée.
La ménopause survient lorsque le capital ovarien passe sous le seuil de 1 000 follicules. Une échographie ovarienne prescrite en début de cycle permet de l'objectiver.
Elle est caractérisée par une insuffisance œstrogénique dont l'intensité s'aggrave avec le temps. Cependant, l'ovaire continue à sécréter des androgènes qui peuvent se convertir dans le tissu adipeux en œstrogènes par l'effet de l'aromatase. Les signes cliniques sont liés à la diminution de la concentration des œstrogènes circulants.

Périménopause

La périménopause survient habituellement entre 45 et 50 ans, avec une grande variabilité dans sa durée et dans l'expression de ses symptômes. On observe des modifications de longueur des cycles menstruels :

- une ovulation précoce, secondaire à l'élévation de la FSH provoque un raccourcissement des cycles ;
- les cycles peuvent être longs en cas de dysovulation ou en cas d'anovulation avec insuffisance lutéale.

D'autres symptômes peuvent survenir : bouffées vasomotrices, crises d'hypersudation en alternance avec des mastodynies, la sensation de ballonnement, une irritabilité, une prise de poids. Ils peuvent traduire les alternances entre hypo-œstrogénie et insuffisance lutéale. Les ménométrorragies fonctionnelles sont fréquentes.

Ménopause

Le *syndrome climatérique* est très évocateur et très caractéristique de la maladie. Il comporte quatre sortes de signes :

- les bouffées vasomotrices (appelées bouffées de chaleur) pouvant survenir au cours de la journée ou de la nuit. On peut décrire trois phases : une première inconstante d'aura ou un prodrome (frissons, tremblements, malaise, vertiges) ; une deuxième, avec une sensation de chaleur débutant au niveau du thorax et des épaules qui s'étend au cou et à la face avec apparition de rougeurs et de sueurs ; une phase de résolution avec hypersudation, palpitations et retour à l'état normal ;
- les sueurs nocturnes peuvent survenir isolément, sans bouffées de chaleur ;
- une sécheresse vulvo-vaginale accompagnée de troubles génito-urinaires s'aggrave avec la durée de la ménopause, provoquant parfois une dyspareunie, avec une modification de la libido et des troubles urinaires (infections, dysurie, incontinence…) ;
- d'autres signes cliniques généraux sont moins spécifiques : douleurs articulaires, troubles du sommeil, asthénie, prise de poids avec redistribution de la masse adipeuse, troubles de l'attention et de la mémoire.

L'interrogatoire permet d'évaluer les facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension artérielle, diabète, dyslipidémies, coronaropathie), les antécédents personnels et familiaux (hypertension artérielle, phlébites, fractures, cancers…) ainsi que les facteurs de risque d'ostéoporose. Les examens complémentaires (test à la progestérone, mammographie, densité minérale osseuse…) complètent l'examen clinique.

À retenir

- Les ovaires sont les gonades femelles. Ils ont une fonction exocrine, avec la production des ovocytes, et endocrine avec la synthèse des hormones sexuelles.
- L'activité des ovaires est cyclique entre la puberté et la ménopause.
- L'ovogenèse correspond à la production des ovocytes, puis des ovules. Les ovogonies donnent en proliférant les ovocytes I, ou follicules primordiaux, dont le stock définitif est établi au septième mois de la vie embryonnaire. L'évolution du follicule primordial aboutit au follicule de De Graaf mûr, qui va libérer l'ovocyte II qu'il contient, au moment de l'ovulation. Celui-ci va ensuite achever sa maturation. Le reste du follicule de De Graaf se transforme en corps jaune après l'ovulation. En l'absence de fécondation de l'ovocyte, il dégénère pendant la phase lutéale du cycle et forme un corps fibreux.
- La fonction endocrine correspond à la synthèse d'œstrogènes, élaborés par les cellules de la granulosa et de la thèque interne, de progestérone, élaborée par les cellules folliculaires de la granulosa à partir des androgènes, élaborés par les cellules de la thèque interne. Les androgènes ne passent pratiquement pas dans la circulation sanguine.
- Les œstrogènes circulent dans le sang, liés à 97 % aux protéines plasmatiques, en particulier à la SSBG, alors que la progestérone est liée avec une faible affinité à l'albumine.
- La concentration plasmatique d'œstradiol varie au cours du cycle. Elle augmente pendant la phase folliculaire jusqu'au pic pré-ovulatoire, puis elle diminue pendant la phase lutéale avec un maximum au vingt et unième jour. La progestérone n'est à une concentration importante dans le sang que pendant la phase lutéale, avec un maximum au vingt et unième jour.
- Les œstrogènes sont responsables à la puberté de la maturation de l'appareil génital avec apparition des caractères sexuels secondaires et mise en activité des gonades. Après la puberté, ils assurent la prolifération cellulaire de la muqueuse endométriale utérine et facilitent la récupération de l'ovule au moment de l'ovulation.
- Les œstrogènes provoquent aussi une rétention d'eau et de sel dans l'organisme, stimulent l'activité des ostéoblastes, augmentent les concentrations plasmatiques du HDL-cholestérol, entraînent une hypercoagulabilité du sang et donc des risques de thrombose veineuse.
- La progestérone agit sur la sphère génitale après sensibilisation préalable par les œstrogènes. Après l'ovulation, elle entraîne la formation de la dentelle utérine et prépare l'endomètre à la nidation de l'ovule fécondé et le sein à la lactation. Elle augmente la température du corps 24 à 48 heures après la ponte ovulaire.
- Les œstrogènes et la progestérone agissent sur les cellules cibles en se fixant à un récepteur cytosolique qui se lie à l'ADN, après élimination de la protéine HSP90 et dimérisation.
- Le fonctionnement de l'ovaire est contrôlé par l'axe hypothalamo-hypophysaire grâce à la FSH et la LH antéhypophysaires, qui sont elles-mêmes libérées sous l'action de la GnRH hypothalamique, en fonction de la fréquence des pulses (un pulse toutes les 90 minutes pendant la phase folliculaire et toutes les 120 minutes pendant la phase lutéale).
- La FSH n'agit que sur les cellules de la granulosa pour stimuler le développement initial des follicules et entraîner l'expression des récepteurs pour la LH. La LH agit sur les cellules de la thèque interne et sur les cellules de la granulosa exprimant des récepteurs pour la LH, pour permettre au follicule dominant sélectionné d'atteindre le stade pré-ovulatoire et pour augmenter la production des œstrogènes.
- Il existe une rétrorégulation négative de la sécrétion de la GnRH par l'œstradiol dans la première moitié de la phase folliculaire et par une concentration élevée de progestérone, et une rétrorégulation positive par une forte augmentation d'œstradiol en présence d'une faible concentration de progestérone.
- La castration avant la puberté empêche l'apparition des caractères sexuels et le développement des seins.
- L'insuffisance ovarienne fœtale empêche la différenciation totale et parfaite du tractus génital, alors que les hypersécrétions conduisent aux pubertés précoces.
- Les hyperfonctionnements de l'ovaire après la puberté entraînent des troubles hémorragiques, alors que les insuffisances ovariennes conduisent à une stérilité par anovulation et à une aménorrhée.

ENTRAÎNEMENT 15 **QCM**

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les testicules, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A La vaginale présente une cavité virtuelle, qui permet au testicule de bouger sans friction.

B Les spermatogonies Ap sont les cellules initiales de la spermatogenèse.

C Les spermatozoïdes issus de la spermiogenèse ont acquis un pouvoir fécondant.

D L'ABP est synthétisée par les cellules de Leydig pour permettre de concentrer la testostérone au contact des cellules germinatives.

E L'ABP est synthétisée par les cellules de Leydig pour permettre de concentrer la testostérone dans l'épididyme.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les testicules, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A La testostérone est sécrétée toute la journée, avec un pic à 8 h du matin.

B Dans le plasma, la testostérone est liée en majeure partie à la TBG.

C La sécrétion de testostérone commence à la naissance et va en augmentant jusqu'au moment de la puberté pour diminuer ensuite.

D La testostérone est réduite en dihydrotestostérone moins active dans les cellules cibles.

E La testostérone agit en se fixant sur un récepteur membranaire pour pouvoir se concentrer dans la cellule.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes concernant l'action des androgènes, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Pendant la vie fœtale, la testostérone est indispensable pour la formation des organes génitaux mâles.

B C'est la dihydrotestostérone qui est responsable du développement de la prostate et de la croissance des poils et des cheveux.

C C'est la testostérone qui arrête la croissance à la fin de la puberté.

D C'est la dihydrotestostérone qui est responsable de l'anabolisme protéique dans les muscles striés squelettiques.

E La testostérone arrête la croissance mammaire.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes concernant la sécrétion des androgènes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A La LH et la FSH sont synthétisées dans deux types différents de cellules gonadotropes de l'adénohypophyse.

B La synthèse de la GnRH hypothalamique s'accompagne de la libération d'un peptide capable d'inhiber très fortement la libération de prolactine.

C Les pulses de sécrétion de GnRH sont stimulés par la noradrénaline et la β-endorphine.

D Les concentrations élevées de testostérone inhibent à la fois la sécrétion de GnRH et de LH.

E L'inhibine agit sur les cellules antéhypophysaires pour diminuer la synthèse et la libération de FSH et de LH.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les pathologies testiculaires, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Les eunuques ont une taille et une musculature réduites.

B Les hypogonadismes pendant la vie fœtale conduisent à des pseudohermaphrodismes masculins.

C Un pseudohermaphrodisme peut être dû à un déficit congénital en 5α-réductase.

D Le syndrome de féminisation testiculaire est dû à une absence de récepteurs aux androgènes ou à une anomalie post-récepteurs.

E Une insuffisance leydigienne est responsable de la chute des cheveux.

QCM 6

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les ovaires, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A La région corticale de l'ovaire contient les follicules ovariens à tous les stades de leur développement.

B Les follicules primordiaux ne peuvent se développer qu'après la puberté.

C Le follicule primordial contient un ovocyte I qui est bloqué au stade de prophase I.

D Le follicule secondaire contient un ovocyte II qui est bloqué au stade de prophase II.

E Après l'ovulation, l'ovocyte II libéré continue sa maturation jusqu'au stade métaphase II.

QCM 7

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les ovaires, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Les prostaglandines participent à l'ovulation.

B Il faut un délai de 85 jours entre le stade du follicule primordial et le stade du follicule de De Graaf.

C Dès le début, la croissance des follicules dépend de la FSH.

D La sécrétion d'œstradiol pendant la deuxième partie de la phase folliculaire est due au follicule dominant.

E L'administration de FSH exogène au septième jour est susceptible de faire évoluer plusieurs follicules simultanément, conduisant à des ovulations multiples.

QCM 8

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les ovaires, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

(*Suite*)

ENTRAÎNEMENT 15 **Suite**

A Les androgènes sont indispensables pour que la synthèse d'œstrogènes puisse avoir lieu.
B La progestérone est élaborée par les cellules de la granulosa.
C Les cellules de la thèque interne sont capables d'élaborer la progestérone.
D Les œstrogènes sont synthétisés par les cellules de la thèque interne.
E La sécrétion d'œstradiol n'a lieu que pendant la phase folliculaire et celle de progestérone n'a lieu que pendant la phase lutéale du cycle.

QCM 9

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les ovaires, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Chez le fœtus, les œstrogènes sont responsables de la différenciation des organes sexuels primaires femelles.
B Au niveau du col utérin, les œstrogènes font sécréter un mucus plus fluide et plus alcalin.
C Les œstrogènes diminuent l'index de noyaux pycnotiques des cellules de la muqueuse vaginale.
D Les œstrogènes agissent sur l'os en diminuant la sensibilité des ostéoclastes à l'action de l'hormone parathyroïdienne.
E La progestérone seule n'a pratiquement pas d'action sur la sphère génitale.

QCM 10

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les ovaires, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A L'œstradiol augmente la synthèse des récepteurs à la progestérone, alors que la progestérone diminue la synthèse des récepteurs de l'œstradiol.
B La GnRH est capable, en fonction de la fréquence de ses pulses de sécrétion, de stimuler soit les cellules gonadotropes hypophysaires à FSH, soit celles à LH.
C La FSH et la LH sont des hormones glycoprotéiques qui ont une sous-unité commune.
D La FSH augmente le nombre des cellules de la granulosa, en début des cycles.
E La FSH induit l'expression des récepteurs pour la LH sur les cellules de la granulosa.

QCM 11

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les ovaires, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A La LH a une action trophique qui permet au follicule dominant sélectionné d'atteindre le stade pré-ovulatoire.
B L'augmentation modérée d'œstradiol plasmatique dans la première partie de la phase folliculaire inhibe la sécrétion de la GnRH.
C Les stress sont quasiment sans effet sur le cycle ovulatoire.
D À chaque cycle, un follicule se développe dans chaque ovaire.
E L'ovulation est déclenchée par une augmentation brutale de la LH.

QCM 12

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les ovaires, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A Une castration bilatérale après la puberté entraîne une atrophie de l'utérus.
B Un hyperfonctionnement endocrinien de l'ovaire après la puberté peut entraîner une hypersécrétion d'androgènes qui sont à l'origine de troubles hémorragiques.
C Le dysfonctionnement du corps jaune est souvent responsable de stérilité.
D Une grossesse peut survenir au cours de l'installation de la ménopause.
E Les bouffées de chaleur caractéristiques de la ménopause sont dues à l'absence de sécrétion de progestérone.

Chapitre 16

Pancréas endocrine

PLAN DU CHAPITRE

Anatomie et histologie 432

Physiologie 432

L'insuline 432

Structure 432

Biosynthèse et sécrétion 432

Circulation et métabolisme 433

Actions physiologiques 433

Mécanisme d'action cellulaire 435

Régulation de la sécrétion d'insuline 435

Le glucagon 437

Structure 437

Biosynthèse et sécrétion 437

Circulation et métabolisme 437

Actions physiologiques 437

Mécanisme d'action cellulaire 437

Régulation de la sécrétion 438

Les autres hormones 438

La somatostatine 438

Le polypeptide pancréatique 438

Explorations fonctionnelles 438

Pathologie 438

Pathologie 440

Objectifs

L'objectif de ce chapitre est dans un premier temps de préciser l'histologie du pancréas endocrine. La seconde section est consacrée à la physiologie de l'insuline (structure, biosynthèse, sécrétion et régulation de la sécrétion, circulation et métabolisme, mécanisme d'action cellulaire et actions physiologiques), du glucagon (mêmes items), puis d'autres hormones élaborées par le pancréas. Enfin, la fin du chapitre est consacrée à l'étude des principales pathologies du pancréas endocrine (diabètes et tumeurs).

Le pancréas est un organe double, d'une part exocrine avec la partie acineuse et la sécrétion du suc pancréatique (cf. chapitre 8), et d'autre part endocrine avec les îlots de Langerhans et la sécrétion dans la veine porte des deux hormones majeures pour le métabolisme intermédiaire que sont l'insuline et le glucagon.

Le pancréas endocrine a une origine embryologique commune avec le pancréas exocrine et le foie à partir du tractus gastro-intestinal. Il existe de plus une colonisation supplémentaire par les cellules neuroectodermiques du groupe des cellules APUD.

Le pancréas endocrine est totalement indépendant du pancréas exocrine du point de vue fonctionnel.

Anatomie et histologie

L'anatomie de la glande est décrite dans le chapitre sur l'étude du tube digestif (cf. chapitre 8).

Les *Îlots de Langerhans* représentent seulement 1 % du poids de la glande, soit 1 à 2 millions d'îlots, dispersés sous forme de taches claires au milieu des acinus, chez l'adulte. Ils se présentent sous forme de petits amas cellulaires ovoïdes de 150 à 300 µm de longueur, entourés d'artérioles et pénétrés par de très nombreux capillaires qui drainent les sécrétions hormonales. Les îlots reçoivent 10 % de la vascularisation du pancréas. Ils reçoivent aussi une innervation du système nerveux autonome sympathique et parasympathique.

Chaque îlot comprend 2 500 à 3 000 cellules de quatre types différents, distribuées de façon hétérogène dans les îlots en fonction de la localisation de l'îlot dans le pancréas :

- les *cellules B, ou* β, qui sont les plus nombreuses et représentent 60 à 70 % du total, sont situées au centre des îlots et secrètent l'*insuline* ; elles contiennent dans le cytoplasme des petits grains de sécrétion contenant au cœur un ou des cristaux parallélépipédiques et un réseau très important de microtubules et de microfilaments ;
- les *cellules A, ou* α, représentent 20 à 25 % des cellules et secrètent le *glucagon* ;
- les *cellules D, ou* δ, représentent 10 % des cellules et secrètent la *somatostatine* ;
- les *cellules PP* représentent 10 % des cellules et secrètent le *polypeptide pancréatique*.

Les cellules A et D sont situées dans la couche extérieure des îlots situés dans la région centrale et dans la queue du pancréas. Les cellules D et PP sont situées dans la couche extérieure des îlots de la tête du pancréas.

Enfin, au sein des îlots, les différentes cellules sont proches les unes des autres et ont des influences paracrines réciproques.

Physiologie

L'insuline

Structure

L'insuline est un polypeptide de 6 kDa composé de deux chaînes, une chaîne A de 21 acides aminés et une chaîne B de 30 acides aminés, toutes deux réunies par deux ponts disulfures (figure 16.1). La chaîne A comporte en outre un pont disulfure interne. Les insulines des différentes espèces ne diffèrent entre elles que par quelques acides aminés et sont actives chez l'homme.

L'insuline forme très facilement des dimères, qui s'associent alors entre eux, en présence de deux atomes de zinc pour donner un cristal hexamérique.

Biosynthèse et sécrétion

Le gène est situé sur le bras court du chromosome 11. Il comporte trois exons et deux introns.

L'insuline est synthétisée dans les cellules B du pancréas sous forme d'un précurseur, la pré-pro-insuline de 11,5 kDa, qui contient une séquence signal de 25 acides aminés permettant d'orienter le peptide dans la lumière du réticulum endoplasmique rugueux. Là, la partie N-terminale est clivée par des peptidases spécifiques pour donner la pro-insuline de 9 kDa, qui quitte le réticulum endoplasmique rugueux dans des microvésicules entourées d'un manteau de clathrine pour aller dans l'appareil de Golgi. Au cours de la maturation de ces vésicules, les ponts

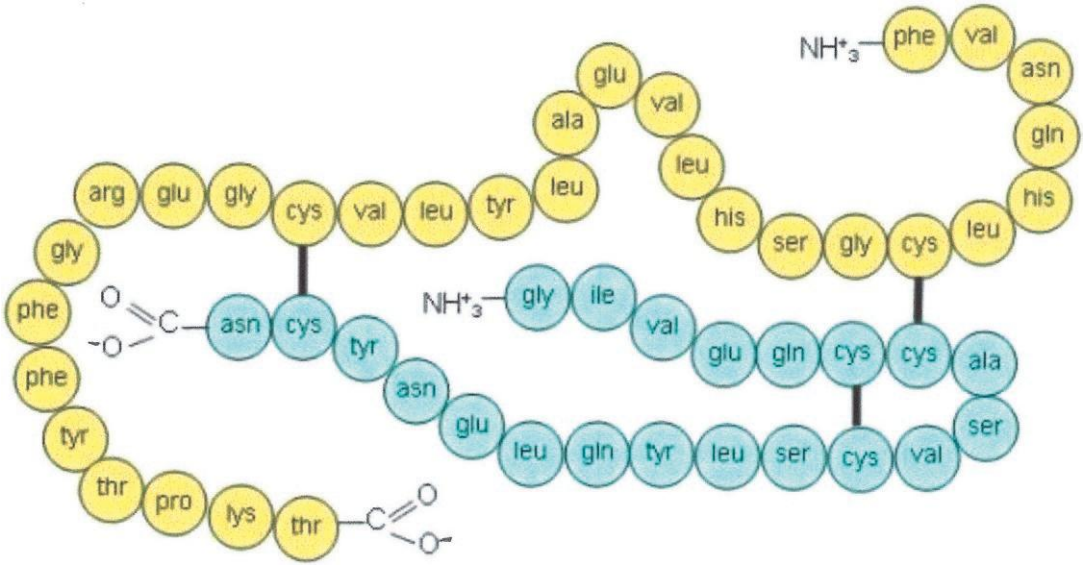


Figure 16.1

Structure de l'insuline.
La chaîne A (21 acides aminés) est représentée en bleu et la chaîne B (30 acides aminés) en jaune. Les trois ponts disulfure sont représentés par un trait fort.

disulfures sont formés entre les deux chaînes A et B qui, de plus, sont reliées par un peptide de connexion, ou peptide C. Après acidification du contenu de la vésicule, le peptide C est clivé par des enzymes à activité trypsique et carboxypeptidasique. Les vésicules matures lisses contiennent au centre l'insuline cristallisée sous forme d'hexamères avec des atomes de zinc, en périphérie une quantité équimolaire de peptide C soluble et un peu de pro-insuline résiduelle.

La vésicule mature peut être stockée, son contenu sécrété par exocytose ou dégradé par fusion lysosomiale. Lors de l'exocytose, l'insuline et le peptide C sont libérés dans le sang en quantité équimolaire.

L'insuline est sécrétée dans le sang de la veine porte, ce qui lui permet d'atteindre le foie, son organe cible par excellence, dans un délai très bref et à une concentration très élevée. Après stimulation de la sécrétion, les concentrations d'insuline dans le sang porte sont dix fois plus élevées que dans le sang périphérique.

Circulation et métabolisme

L'insuline circule dans le sang sous forme de monomère. Elle n'est pas liée à une protéine et sa demi-vie plasmatique est courte, environ 5 minutes.

La concentration plasmatique à jeun est de 10 mU/l par dosage radio-immunologique, ce qui est très différent de l'activité biologique, qui est dix à vingt fois supérieure en raison des IGF-1 et IGF-2.

L'insuline est très rapidement dégradée par le foie et accessoirement par les reins et les tissus cibles, après internalisation du complexe insuline-récepteur.

Actions physiologiques

L'insuline est une hormone clé du métabolisme, car elle contrôle l'utilisation de tous les substrats énergétiques de l'alimentation (glucides, lipides et protides). Son action principale est d'augmenter l'anabolisme et le stockage sous forme de glycogène et de graisses (figure 16.2).

Métabolisme glucidique

L'insuline favorise la captation cellulaire du glucose, en particulier dans le muscle squelettique et le tissu adipeux, où elle agit sur le transport transmembranaire du glucose. Elle augmente le Vmax du transport du glucose en augmentant de dix à vingt fois le nombre des transporteurs exprimés dans la membrane plasmique de ces cellules. Normalement, le transporteur GLUT 4 qui a un K_m de 1,8 nM circule continuellement entre les microsomes et la membrane plasmique. L'insuline induit le recrutement de GLUT 4 du pool intracellulaire dans la membrane plasmique. Ensuite, le glucose qui a pénétré dans la cellule, est stocké sous forme de glycogène dans le muscle et sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux.

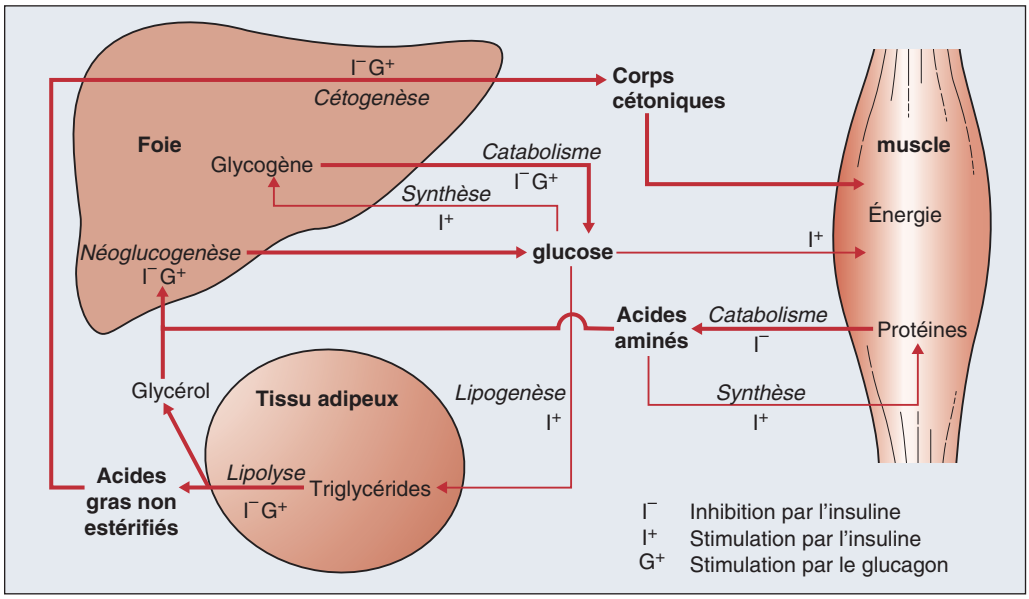


Figure 16.2

Effets de l'insuline et du glucagon sur les flux de substrats entre le foie, le tissu adipeux et le muscle.
Quand le rapport insuline/glucagon diminue (par exemple, en période de jeûne), il y a une augmentation de la production hépatique de glucose et de corps cétoniques et une diminution de l'utilisation tissulaire du glucose. Quand le rapport est élevé (par exemple, après un repas), le glucose est stocké sous forme de glycogène et incorporé aux lipides.

L'insuline est inactive sur les membranes des hépatocytes — le glucose diffuse librement dans les membranes des hépatocytes et ne requiert pas de transporteur —, des cellules nerveuses (sauf au niveau de l'aire de satiété de l'hypothalamus), des globules rouges, des globules blancs et des cellules médullaires du rein.

L'insuline diminue la libération du glucose par le foie : *elle inhibe la glycogénolyse et la néoglucogenèse*. En revanche, elle favorise le stockage du glucose dans le foie sous forme de *glycogène* en stimulant la glycogène synthétase et en activant la glucokinase qui assure la transformation du glucose en glucose-6-phosphate.

Elle favorise également l'utilisation du glucose dans la glycolyse, en stimulant la phosphofructokinase et la pyruvate kinase, ainsi que la voie des pentoses-phosphates.

Ainsi, l'insuline, en stimulant la consommation du glucose et/ou sa mise en réserve, induit une *hypoglycémie*. L'augmentation du débit de sécrétion de l'insuline représente le seul moyen dont dispose l'organisme pour lutter contre l'hyperglycémie, alors qu'il existe plusieurs facteurs nerveux ou hormonaux hyperglycémiants.

Métabolisme lipidique

Dans la cellule adipeuse, l'insuline inhibe directement la *lipase hormonosensible*, qui libère les acides gras à partir des triglycérides. Cet effet est opposé à celui de la GH, des corticoïdes, de la T4 et des catécholamines. Elle diminue donc la production des acides gras libres.

Dans le foie, elle diminue la production des corps cétoniques. L'insuline est la seule *hormone anticétogène* de l'organisme.

L'insuline stimule la lipogenèse. Dans le foie, elle augmente la synthèse des acides gras à partir du glucose et ainsi augmente la synthèse des triglycérides et la production des VLDL. Dans le tissu adipeux et le muscle squelettique, elle stimule l'action de la lipoprotéine lipase qui libère les acides gras à partir des triglycérides contenus dans les VLDL circulantes. Ces acides gras sont immédiatement captés dans les cellules, où ils sont stockés sous forme de triglycérides.

Métabolisme des protéines

L'insuline est anabolisante. Elle stimule le transport transmembranaire des acides aminés et donc diminue la concentration des acides aminés dans le sang. Au niveau cellulaire, on observe une stimulation de la synthèse protéique et une inhibition de la protéolyse.

Action sur la kaliémie

L'insuline diminue la concentration plasmatique des ions K^+, qui pénètrent en même temps que le glucose dans les cellules, notamment dans l'hépatocyte. Cette notion est surtout intéressante dans le cadre du traitement de l'hyperglycémie majeure du diabétique par l'insuline, qui nécessite impérativement de surveiller la kaliémie.

Action mitogène

L'insuline stimule très fortement la croissance et le développement des tissus. Elle est donc un facteur de croissance très important. Elle agit notamment en favorisant la sécrétion d'IGF-1.

Mécanisme d'action cellulaire

Pour agir, l'insuline doit se lier à un récepteur membranaire, qui est exprimé pratiquement dans toutes les cellules. Toutefois la densité des récepteurs est beaucoup plus élevée dans le foie, le tissu adipeux et le muscle squelettique, ce qui explique l'importance de l'effet de l'insuline sur ces tissus.

Le gène du récepteur est situé sur le bras court du chromosome 19. Le récepteur est une glycoprotéine membranaire tétramérique, composée de deux sous-unités α de 130 kDa, fortement glycosylées, comprenant 735 acides aminés et situées en position extracellulaire et de deux sous-unités β de 95 kDa, également glycosylées, comprenant 620 acides aminés. Les deux sous-unités β ont une partie extracellulaire reliée par des ponts disulfures aux sous-unités α, une partie transmembranaire et une partie intracytoplasmique qui porte une activité tyrosine kinase intrinsèque.

La liaison d'une molécule d'insuline à chaque sous-unité α du récepteur stimule l'activité tyrosine kinase de la sous-unité β, ce qui conduit à une autophosphorylation du récepteur, comme dans le cas de l'IGF-1. Ensuite le complexe insuline-récepteur est internalisé. Et, après fusion des vésicules d'internalisation avec des lysosomes, l'insuline est dégradée et le récepteur est recyclé vers la membrane. L'internalisation n'est responsable d'aucun des effets intracellulaires de l'insuline.

En revanche, l'autophosphorylation du récepteur est à l'origine de nombreuses interactions qui font intervenir les domaines phosphorylables SH2 et/ou SH3 de différents substrats :

- l'IRS1 (*Insulin Receptor Substrate*) et l'IRS2 qui, en se phosphorylant, sont capables d'activer la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K). Cette enzyme explique les effets de l'insuline sur le métabolisme glucidique (stimulation de la synthèse du glycogène, inhibition de la glycogénolyse, translocation de GLUT 4) ;
- la protéine Shc, qui après phosphorylation, active la cascade des MAP kinases, ce qui active des facteurs transcriptionnels et permet l'expression de nombreux gènes impliqués dans la croissance cellulaire. Cette voie explique les effets mitogènes de l'insuline ; on peut observer que les deux voies des MAPK et de la PI3K convergent pour activer la S6 kinase et ainsi stimuler la synthèse protéique ;
- la protéine $pp60^{IRS}$ qui expliquerait les effets de l'insuline dans le tissu adipeux ;
- la protéine Gab1 dont le rôle reste à préciser.

L'activité du récepteur de l'insuline est régulée par plusieurs processus :

- l'internalisation du complexe insuline-récepteur avec dégradation de l'hormone. C'est une régulation négative qui permet de limiter les effets de l'insuline en excès ;
- la déphosphorylation sous l'action de différentes phosphatases, ce qui inactive le récepteur ;
- une phosphorylation sur des thréonines et des sérines sous l'action de PKA et PKC, ce qui antagonise la phosphorylation des tyrosines.

Régulation de la sécrétion d'insuline

De très nombreux facteurs sont capables de moduler la sécrétion d'insuline par la cellule β, qui fonctionne comme un détecteur métabolique capable d'adapter la sécrétion d'insuline aux variations des substrats impliqués.

La glycémie

Le principal déterminant de la sécrétion d'insuline est la concentration de glucose, ou plutôt, la *vitesse de variation de la concentration du glucose dans les capillaires pancréatiques*.

Ainsi, après un repas, la concentration d'insuline dans la veine porte est multipliée par un facteur 2 à 10, dans les secondes qui suivent la stimulation par le glucose, le glucose étant le seul métabolite capable, à l'état physiologique, de stimuler la sécrétion d'insuline. La réponse, en fonction de la concentration en glucose, peut être décrite sous forme sigmoïdale entre 3 mmol/l (minimum au-dessous duquel la sécrétion d'insuline est totalement inexistante) et 18 mmol/l (réponse maximale).

La réponse insulinique dure tout le temps que la glycémie est élevée. Elle est *biphasique*, avec un premier pic de sécrétion, en moins d'une minute qui correspond à la libération de l'insuline préformée, stockée dans les granules situés à proximité de la membrane et retenus par des microfilaments, et une deuxième phase, qui correspond à la libération de l'insuline stockée dans des granules localisés à distance et donc à de l'insuline néoformée ou même en cours de formation (figure 16.3).

Le glucose du capillaire pénètre dans les cellules B pancréatiques grâce à un transporteur spécifique GLUT 2 qui a un K_m élevé (42,3 nM) et dont l'activité est directement proportionnelle à la concentration de glucose dans le sang. Ensuite le glucose est phosphorylé par une kinase, puis métabolisé, ce qui aboutit à une augmentation de la concentration cytosolique en ATP et, par voie

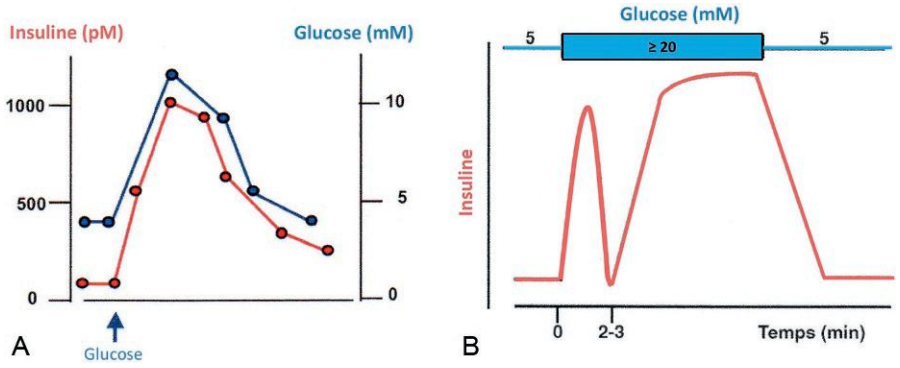


Figure 16.3

Caractéristiques de la sécrétion d'insuline.
A. Sécrétion d'insuline en réponse à une élévation aiguë et transitoire de glucose (administration intraveineuse). **B.** Sécrétion d'insuline en réponse à un stimulus constant de glucose : la première phase de sécrétion, rapide et transitoire, est suivie d'une seconde phase qui dure tant que le stimulus reste appliqué.

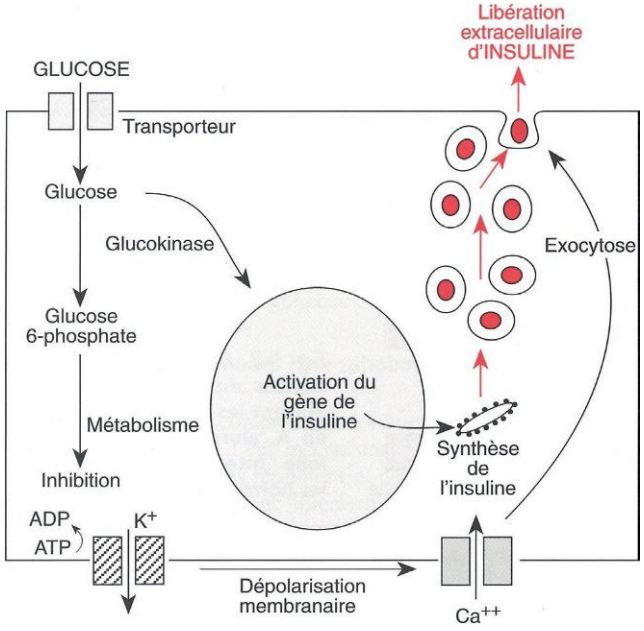


Figure 16.4

Mécanismes de sécrétion de l'insuline.

de conséquence, à la fermeture des canaux K^+ sensibles au rapport ATP/ADP. Il y a donc dépolarisation de la membrane et ouverture des canaux Ca^{2+} potentiel-dépendants, ce qui augmente la concentration de Ca^{2+} cytosolique, d'autant que certains produits du métabolisme glucidique augmentent la sortie du Ca^{2+} de la mitochondrie et du réticulum sarcoplasmique. Et c'est cette augmentation du Ca^{2+} cytosolique qui entraîne la libération d'insuline hors des granules, quelle que soit la position de ces granules dans la cellule (figure 16.4).

En réalité, le glucose induit des oscillations de la concentration cytosolique de Ca^{2+} dans les cellules B, qui correspondent à des bouffées de potentiels d'action en rapport avec une ouverture périodique des canaux calciques. La réponse de toutes les cellules B du pancréas est synchronisée en raison de la transmission par les jonctions communicantes (*gap-junctions*) au sein d'un îlot. Et ces oscillations expliquent le caractère pulsatile de la sécrétion d'insuline. C'est un caractère qui disparaît tôt dans le développement du diabète.

L'augmentation du Ca^{2+} entraîne *via* la PKC la phosphorylation de nombreuses protéines. Entre autres, cela aboutit à une stimulation de la polymérisation de la tubuline et donc à la formation de microtubules qui guident les granules vers la membrane. De plus, il y polymérisation de l'actine avec formation de microfilaments, ce qui augmente la vitesse de progression des granules et stimulation des mouvements des microfilaments provoquant l'exocytose des granules.

Les acides aminés

La sécrétion d'insuline est également augmentée par certains des acides aminés libérés lors de l'alimentation protéique, en particulier par l'arginine, la lysine et la leucine.

Les corps cétoniques et les acides gras libres

Cet effet nécessite de fortes concentrations de ces deux métabolites, qui sont surtout obtenues par perfusion intraveineuse.

Les entéro-hormones

Lorsque le glucose ou les acides aminés sont administrés par voie orale, leur pouvoir déclenchant la sécrétion d'insuline est plus important que par voie intraveineuse, car ils

entraînent la sécrétion d'hormones gastro-intestinales qui renforcent leur action, comme le GLP1 (*Glucagon-Like Peptide 1*) et le GIP (*Gastric Inhibitory Peptide*), la cholécystokinine et l'entéroglucagon étant beaucoup moins actifs.

Régulation paracrine

Le glucagon augmente la sécrétion d'insuline, alors que la somatostatine diminue cette sécrétion. Il s'agit d'effets strictement locaux, au sein d'un même îlot.

Influence nerveuse

Le système nerveux parasympathique stimule la sécrétion d'insuline, *via* le nerf vague. Une telle stimulation est mise en jeu directement au moment de l'ingestion des repas contenant des glucides. Ce phénomène correspond à la *phase céphalique d'insulinosécrétion*, qui paraît liée à la perception d'une saveur sucrée au niveau buccal. Il permet une sécrétion anticipée d'insuline en relation avec l'élévation postprandiale de la glycémie. Le système nerveux sympathique inhibe fortement la sécrétion d'insuline, même en présence de glucose. La noradrénaline agit par les récepteurs α_2, qui diminuent la génération d'AMPc et sont beaucoup plus nombreux que les récepteurs β dans le pancréas.

Concernant le système nerveux central, la stimulation du noyau ventromédian de l'hypothalamus entraîne une inhibition de la libération d'insuline (centre diabétogène central).

Le glucagon

C'est une hormone hyperglycémiante opposée à l'insuline.

Structure

C'est un polypeptide linéaire de 3,5 kDa, composé de 29 acides aminés (figure 16.5). Sa séquence est très constante chez les mammifères. Il fait partie d'une superfamille regroupant le VIP, le GIP, la sécrétine, le PACAP, les GLP1 et 2 ainsi que l'hélodermine.

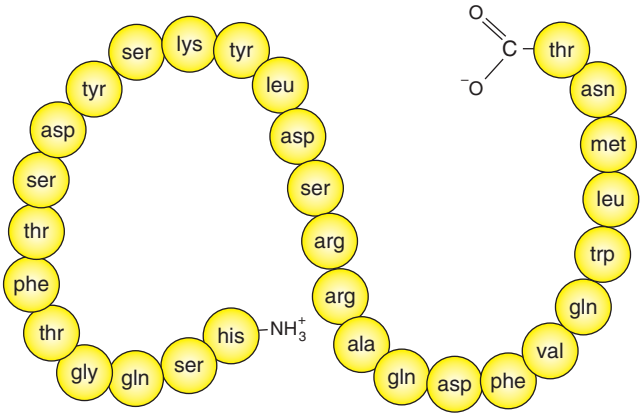


Figure 16.5

Structure du glucagon (29 acides aminés).

Biosynthèse et sécrétion

Il est synthétisé dans les cellules A (ou α) du pancréas, sous forme d'un peptide de 9 kDa, le pré-pro-glucagon. La maturation se fait par protéolyse, aboutissant à la libération du glucagon et d'autres peptides dépourvus d'action biologique. On pense que le glucagon lui-même pourrait par protéolyse libérer d'autres peptides.

Dans l'intestin, au niveau du jéjunum distal et de l'iléon, le pré-pro-glucagon donne trois peptides, les GLP1 et 2 (*Glucagon-Like Peptides*) et la glycentine, un peptide qui inclut le glucagon et le GRPP (*Glycentine-Related Pancreatic Peptide*).

Le glucagon est sécrété, comme l'insuline, dans la veine porte où il peut atteindre très vite et à forte concentration sa cible privilégiée d'action qui est le foie.

Circulation et métabolisme

Le glucagon circule libre dans le sang, non lié à une protéine. Sa demi-vie est courte, de quelques minutes.

Il est très rapidement dégradé dans le foie et le rein.

Actions physiologiques

Le glucagon est avant tout une *hormone hyperglycémiante d'urgence*, qui s'oppose à l'action de l'insuline et dont le tissu cible par excellence est le foie (cf. figure 16.2). Dans le foie, il stimule très rapidement et très fortement la *glycogénolyse* et la *néoglucogenèse* en stimulant la captation hépatique des acides aminés glucoformateurs. En revanche, il inhibe la glycogène synthétase et bloque la synthèse du glycogène. Il a également un effet cétogène.

Dans le tissu adipeux, il stimule la *lipolyse*, ce qui entraîne une augmentation des acides gras libres dans le sang.

Par ailleurs, le glucagon a aussi un effet natriurétique. À forte dose, il stimule les contractions cardiaques. Il est enfin capable de stimuler, de façon paracrine, la sécrétion d'insuline.

Mécanisme d'action cellulaire

Le glucagon se lie à un récepteur à sept passages transmembranaires qui est couplé à une protéine G_s activatrice de l'adénylcyclase. L'augmentation de l'AMPc rend compte de tous les effets métaboliques du glucagon, *via* la phosphorylation des enzymes clés du métabolisme par les PKA.

Régulation de la sécrétion

Le glucagon est sécrété en réponse à une hypoglycémie, surtout lorsque l'insuline est basse. À l'inverse, toute hyperglycémie stoppe la sécrétion de glucagon.

La sécrétion du glucagon est également stimulée par un *repas protéique*, essentiellement en réponse à certains acides aminés comme l'alanine et l'arginine, sauf si les acides aminés sont administrés en même temps que du glucose.

Le GPL1 et la sécrétine inhibent la libération du glucagon.

Ces diverses régulations sont telles que l'ingestion d'un repas normal modifie la sécrétion d'insuline, sans modifier celle du glucagon.

Enfin la glucagonémie augmente au cours du jeûne, de l'exercice physique, de différents stress et sous l'effet d'une stimulation vagale.

Les autres hormones

La somatostatine

Elle est synthétisée par les cellules D du pancréas, sous forme de pro-somatostatine qui libère un peptide de 14 acides aminés, différent donc de la somatostatine intestinale composée de 28 acides aminés.

Elle n'a aucun effet propre sur le métabolisme glucidique. Elle agit surtout en inhibant la sécrétion d'insuline et de glucagon, ce qui se traduit par une discrète hypoglycémie.

Sa sécrétion est stimulée par le glucose, les acides aminés, des peptides intestinaux, le glucagon et des agents β-adrénergiques et inhibée par les agents α-adrénergiques et l'insuline.

Le polypeptide pancréatique

Il est produit par les cellules PP du pancréas. Il comprend 36 acides aminés et appartient à une famille regroupant le neuropeptide Y et le peptide YY intestinal.

Il est sécrété en réponse à la prise alimentaire et son action principale est d'inhiber la sécrétion pancréatique exocrine, en particulier la sécrétion enzymatique.

Explorations fonctionnelles

Dans un premier temps, elles comprennent les dosages de la glycémie, de la glycosurie et de l'insulinémie. Ces explorations peuvent être complétées par l'étude du cycle glycémique, des épreuves d'hyperglycémie provoquée (*per os* ou par voie intraveineuse) ou des épreuves d'hypoglycémie provoquée.

Pathologie

Hypofonctionnements et diabètes

Les critères diagnostiques du diabète

Les critères sont une glycémie à jeun supérieure à 7,0 mmol/L (1,26 g/L), pour une valeur normale qui doit être inférieure à 6,1 mmol/L (1,1 g/L) ou une glycémie supérieure à 11,1 mmol/L (2 g/L), 120 minutes après une épreuve standardisée d'hyperglycémie provoquée par voie orale, c'est-à-dire après ingestion en 5 à 15 minutes, le matin, de 250 mL d'eau contenant 75 g de glucose (ou 1,75 g/kg chez l'enfant avec une charge maximum de 75 g), après trois jours de régime alimentaire normal.

Le diabète de type 1

Il représente à peu près 20 % des diabètes.

Il est défini comme une destruction des cellules B des îlots de Langerhans, conduisant à une insulinopénie totale. C'est une maladie multifactorielle, auto-immune, avec destruction des cellules B par des lymphocytes T CD4 anti-cellules d'îlots ou d'origine inconnue. Ces lymphocytes sont activés par des autoantigènes insulaires. Dans le diabète de type 1, il existe donc de nombreux autoanticorps circulants (anti-îlots de Langerhans, anti-insuline, anti-GAD…).

Au plan épidémiologique, l'incidence du diabète de type 1 est de 8 pour 100 000 habitants par an. Elle est très faible avant l'âge d'un an, maximale entre 4 et 10 ans, puis elle diminue et reste stable ensuite après 20 ans. On note une augmentation de la fréquence au cours de la dernière décennie, soulignant l'existence de facteurs environnementaux.

La symptomatologie clinique du diabète de type 1 est souvent bruyante, avec un début rapide ou explosif (en quelques semaines) : il se caractérise par un syndrome polyuro-polydipsique (la polyurie peut atteindre plusieurs litres par jour), la découverte d'une cétonurie et d'une glycosurie détectées à la bandelette urinaire chez un sujet jeune, mince et présentant une asthénie et un amaigrissement. La polyphagie est inconstante. Un antécédent familial n'est retrouvé que dans un cas sur dix.

La destruction des îlots de Langerhans est beaucoup plus rapide chez l'enfant que chez l'adulte et conduit souvent à des situations d'acidocétose.

Les complications les plus importantes concernent les vaisseaux, la rétine et les reins.

Le diabète de type 2

Il représente à peu près 75 % des diabètes.

Il est défini par une résistance à l'insuline, associée ou non à une insulinopénie relative.

Le diabète de type 2 apparaît surtout vers la cinquantaine, chez des sujets pléthoriques. Cette pathologie est fréquente, elle touche jusqu'à 5 % de la population, alors que 10 % de la population présente une intolérance au glucose par voie orale. La prévalence du diabète de type 2 augmente parallèlement au vieillissement, à l'urbanisation, à la sédentarisation et au développement de l'obésité.

La maladie débute par une résistance à l'insuline (génétique ou acquise), qui entraîne au début une hyperinsulinémie compensatrice. Mais cette situation aboutit à plus ou moins longue échéance, à une diminution de la fonction des cellules B du pancréas.

La symptomatologie clinique du diabète de type 2 est variable, insidieuse et progressive. Le diagnostic est souvent seulement réalisé après plusieurs années d'évolution et de façon fortuite à l'occasion d'examens non spécifiques de la maladie, chez un adulte de plus de 40 ans présentant un surpoids. Des antécédents familiaux de diabète ou un diabète gestationnel sont généralement présents. La clinique peut se manifester seulement au stade des complications par des signes de microangiopathies (rétinopathie, néphropathie), de complications neurologiques (mononeuropathies) ou par des signes de macroangiopathies (athérosclérose associée à une médiacalcose, signes d'insuffisance coronarienne, signes d'insuffisance cardiaque, artériopathie des membres inférieurs, mal perforant plantaire).

Quatre situations d'urgence sont décrites en diabétologie :

- *l'acidocétose* : la phase d'acidose s'installe en quelques heures. Sans cétose, il s'agit du stade de précoma caractérisé par des signes d'insulinopénie et d'hyperglycémie : soif, polyurie, fatigue, amaigrissement… ; les signes de cétose se révèlent avec la présence d'une anorexie, de nausées, de douleurs abdominales, de crampes musculaires et une haleine acétonique (inconstante). La phase d'acidocétose proprement dite se caractérise par l'apparition de troubles respiratoires (polypnée +++), de troubles de la conscience (confusion, état stuporeux, voire coma), de signes de déshydratation extracellulaire (hypotonie des globes oculaires, hypotension artérielle) et de signes de déshydratation intracellulaire (soif intense, vomissements, sécheresse des muqueuses, signes neurologiques) ;
- *le coma hyperosmolaire* : l'osmolarité est > 350 mmol/L avec une hyperglycémie majeure, une hypernatrémie, un pH > 7,2, des bicarbonates > 15 mmol/L. La cétose est absente ou modérée. L'hyperglycémie entraîne une diurèse osmotique avec des pertes importantes de sel et d'eau sans compensation hydrique suffisante, ce qui entraîne une déshydratation intracellulaire. Les complications du coma hyperosmolaire sont importantes à type de collapsus qui conditionne le pronostic, de troubles hydroélectrolytiques, d'infections. Des complications thromboemboliques peuvent également survenir ainsi que des séquelles encéphaliques et psychiques qui peuvent subsister après la récupération d'un état de conscience normal ;
- *l'hypoglycémie* : les principaux signes associés ne sont pas spécifiques (pâleur, tremblements, palpitations, anxiété, sueurs, sensation de faim…) et témoignent d'une hypoglycémie modérée. Ces signes peuvent être plus ou moins masqués dans certaines circonstances comme un traitement par bêtabloquants ou dans le cas de neuropathie végétative. Si l'hypoglycémie se prolonge, un syndrome neuroglycopénique se constitue avec apparition de signes neurologiques (paresthésies, hémiplégie transitoire, crise comitiale…) ;
- *l'acidose lactique* : cette situation clinique est devenue rare, mais peut mettre le pronostic vital en jeu (évolution mortelle dans 50 % des cas). Il s'agit d'un syndrome d'acidose métabolique associant des signes digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées), une asthénie, des signes respiratoires (polypnée, voire dyspnée de Küssmaul) et des signes neurologiques (confusion, coma calme et profond). Le syndrome d'hyperlactatémie se traduit notamment par des douleurs diffuses et des crampes musculaires, mais sans haleine cétonique.

Remarque : De nos jours, le risque d'acidose lactique est essentiellement d'origine iatrogène avec l'administration de biguanides (merformine).

Les syndromes d'insulinorésistance extrême

- Le lépréchaunisme : il se caractérise par des allèles nuls pour le récepteur de l'insuline. Il est le plus souvent létal, sinon il entraîne un retard staturo-pondéral majeur, une lipoatrophie et une hypotrophie musculaire importante, avec de très nombreuses malformations et des troubles majeures de l'homéostasie glucidique.
- Le syndrome d'insulinorésistance de type A.
- Le syndrome d'insulinorésistance de type B.

Les autres causes de diabète

On peut observer un diabète dans un certain nombre de maladies endocriniennes (syndrome de Cushing, acromégalie, phéochromocytome, glucagonome), au cours de différentes pathologies pancréatiques (pancréatite, post-pancréatectomie, après un traumatisme du pancréas, mucoviscidose, hémochromatose) ou dans certains syndromes génétiques (trisomie 21, maladie de Turner, de Klinefelter…).

Il ne faut pas oublier les diabètes iatrogènes (glucocorticoïdes, thiazidiques, pentamidine), ni le diabète gestationnel.

Pathologie

Hyperfonctionnements et tumeurs endocrines du pancréas

L'insulinisme

C'est la plus fréquente des tumeurs endocrines du pancréas avec une fréquence de 0,1 pour 100 000 habitants.
Chez l'adulte, la tumeur est bénigne et solitaire dans 80 % des cas. Elle se caractérise par une sécrétion en grande quantité d'insuline, non freinable par l'hypoglycémie. L'hypoglycémie est importante et permanente.

Le gastrinome

Sa fréquence est faible. Il est localisé le plus souvent dans la tête du pancréas. Il existe un pourcentage non négligeable de formes malignes.
Le tableau typique est réalisé par le syndrome de Zollinger-Ellison, maladie ulcéreuse très sévère par la diffusion des lésions muqueuses et leur évolution sans phase d'accalmie, allant jusqu'aux perforations et aux hémorragies.

Le glucagonome

Il représente moins de 5 % des endocrinomes pancréatiques. On trouve une malignité dans plus de 50 % des cas.

À retenir

- Le pancréas endocrine correspond aux seuls îlots de Langerhans (1 % du poids de la glande). Il secrète les deux principales hormones du métabolisme intermédiaire avec l'insuline et le glucagon dans la veine porte.
- L'insuline est une hormone polypeptidique de 6 kDa composée de deux chaînes reliées entre elles par deux ponts disulfures. Elle est synthétisée dans les cellules B (ou β) des îlots sous forme d'un précurseur linéaire qui relie les deux chaînes par un peptide C. Elle est stockée dans des vésicules sécrétoires sous forme d'hexamères cristallisés.
- L'insuline circule dans le sang sous forme de monomère non lié aux protéines. Elle a une demi-vie très courte.
- L'insuline contrôle l'utilisation de tous les substrats énergétiques de l'alimentation. Son action principale est d'augmenter l'anabolisme et le stockage sous forme de glycogène et de graisses. Elle favorise la captation du glucose dans le muscle squelettique et le tissu adipeux. C'est la seule hormone hypoglycémiante et anticétogène de l'organisme. Elle stimule aussi la synthèse protéique et inhibe la protéolyse. Elle est hypokaliémiante. C'est encore un facteur de croissance cellulaire très important.
- L'insuline agit en se liant à un récepteur membranaire, qui a une activité tyrosine kinase propre responsable de la phosphorylation de nombreux substrats.
- La sécrétion d'insuline est déclenchée par toute hyperglycémie et la réponse insulinique dure tout le temps que la glycémie est élevée. La sécrétion est également stimulée par certains acides aminés et par les stimulations parasympathiques.
- Le glucagon est une hormone hyperglycémiante opposée à l'insuline. C'est un polypeptide linéaire composé de 29 acides aminés synthétisé par les cellules A (ou α) des îlots de Langerhans.
- Le glucagon circule dans le sang, non lié à une protéine. Sa demi-vie est très courte.
- Le glucagon stimule la glycogénolyse et la néoglucogenèse et bloque la glycogénogenèse dans le foie. Il stimule la lipolyse dans le tissu adipeux et possède des effets natriurétiques.
- La sécrétion du glucagon est stimulée par toute hypoglycémie.
- La somatostatine pancréatique est synthétisée par les cellules D du pancréas et le polypeptide pancréatique par les cellules PP du pancréas.
- Il existe deux types de diabète, type 1 (20 %), maladie auto-immune essentiellement diagnostiquée chez l'enfant et l'adulte jeune, et type 2 (75 %), maladie des sujets pléthoriques qui apparaît surtout à la cinquantaine.
- L'insulinisme est la plus fréquente des tumeurs endocrines du pancréas.

ENTRAÎNEMENT 16 QCM

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes concernant le pancréas endocrine, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Les cellules A des îlots de Langerhans secrètent l'insuline.

B Les cellules D des îlots de Langerhans secrètent la somatomédine.

C Dans les îlots de Langerhans, les cellules endocrines ont des influences paracrines réciproques.

D Les hormones pancréatiques sont stockées sous forme cristalline dans les différents types cellulaires.

E Le polypeptide pancréatique est secrété en même temps que l'insuline.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes concernant l'insuline, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A L'insuline circulante est partiellement liée aux protéines plasmatiques.

B L'insuline stimule la captation du glucose dans toutes les cellules de l'organisme.

C Dans le foie, elle stimule la glycolyse.

D L'insuline est hyperkaliémiante.

E Elle constitue un facteur de croissance important.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes concernant l'insuline, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A L'action cellulaire de l'insuline nécessite la liaison de deux molécules d'insuline sur un récepteur glycoprotéique dimérique.

B Les effets de l'insuline sur le métabolisme glucidique mettent en jeu l'activation de la PI3K.

C Le glucose stimule la sécrétion d'insuline par le biais de modifications du Ca^{2+} cytosolique.

D L'arginine est capable de stimuler la sécrétion de l'insuline dans la veine porte.

E Le système nerveux sympathique inhibe la sécrétion d'insuline.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes concernant le glucagon, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A C'est un polypeptide linéaire sans ponts disulfures.

B Il bloque la synthèse hépatique du glycogène.

C Il a des effets natriurétiques.

D L'alanine et l'arginine stimulent la sécrétion du glucagon en toutes circonstances.

E La glucagonémie augmente au cours du jeûne et sous l'effet d'une stimulation vagale.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes concernant le pancréas, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A La somatostatine pancréatique module les sécrétions d'insuline et de glucagon par action endocrine.

B Le rôle du polypeptide pancréatique est d'inhiber la sécrétion exocrine du pancréas.

C Le diabète de type 1 se caractérise par la présence de nombreux autoanticorps circulants.

D Le diabète de type 2 débute par une résistance à l'insuline, qui entraîne au début une hyperinsulinémie compensatrice.

E Le tableau typique du gastrinome est réalisé par le syndrome de Zollinger-Ellison.

This page intentionally left blank

Chapitre 17

Hormones calciotropes et homéostasie phosphocalcique

PLAN DU CHAPITRE

Mouvements du calcium et des phosphates dans l'intestin, le rein et l'os 446

Absorption intestinale du calcium et des phosphates 446

Absorption intestinale du calcium 446

Voies d'absorption intestinale du calcium 446
Facteurs influençant l'absorption intestinale du Ca 447
Apports nutritionnels conseillés et couverture des besoins 448

Absorption intestinale des phosphates 448

Voies d'absorption intestinale des phosphates 448
Facteurs modulant l'absorption intestinale des phosphates 448
Apports et besoins en phosphates 448

Élimination urinaire du calcium et des phosphates 448

Élimination urinaire du calcium 448

Filtration glomérulaire et excrétion urinaire 448
Réabsorption tubulaire 449
Facteurs de variation de la calciurie 449

Élimination urinaire des phosphates 450

Filtration glomérulaire et excrétion urinaire 450
Réabsorption tubulaire 450
Facteurs de variation de la phosphaturie 451

Mouvements du calcium et des phosphates dans l'os 451

Remaniement osseux permanent 451

Fonctionnement des unités de remodelage osseux 451
Localisation des unités de remodelage 452
Évolution de la masse osseuse au cours de la vie 452

Rôle des ostéoblastes et des ostéoclastes dans le remaniement osseux 453

Rôle des ostéoblastes 454
Rôle des ostéoclastes 455

Régulation de l'homéostasie osseuse 457

Pathologie 457
Pathologie 459

Hormone parathyroïdienne 460

Origine : les glandes parathyroïdes 460

Anatomie des glandes parathyroïdes 460

Histologie des glandes parathyroïdes 460

Physiologie 460

Structure de l'hormone et des PTHrp 460
Synthèse et sécrétion de la PTH 461
Régulation de la synthèse et de la sécrétion 461
Régulation aiguë de la sécrétion 461
Régulation chronique de la synthèse 463
Rôle des autres facteurs 463
Actions de la parathormone 463
Action osseuse 463
Actions rénales 463
Pathologie 464
Mécanismes d'action cellulaire 464
Pathologie 465
Pathologie 465
Calcitonine 466
Origine : la glande thyroïde 466
Physiologie 466
Structure de l'hormone 466
Synthèse et sécrétion 466
Régulation de la synthèse et de la sécrétion 467
Rôle du calcium ionisé 467
Rôle des hormones gastro-intestinales 467
Rôle des autres facteurs de régulation 467
Actions de la calcitonine 467
Action osseuse 467
Action rénale 467
Mécanismes d'action cellulaire 467
Pathologie 467
Vitamines D, calcidiol et calcitriol 468
Sources et besoins en dérivés vitaminiques D 468
Sources de vitamine D 468
Sources alimentaires 468
Sources endogènes 468
Absorption digestive 469
Biosynthèse du calcitriol 469
Hydroxylation hépatique 470
Hydroxylation rénale 470
Régulation de la biosynthèse 470
Régulation de l'étape hépatique 470
Régulation de l'étape rénale 470
Transport plasmatique de la vitamine D et de ses dérivés 470
Liaisons à la protéine de transport 470
Concentrations et demi-vies plasmatiques 471
Actions physiologiques du calcitriol 471
Actions dans le domaine phosphocalcique 471
Effets sur l'intestin 471
Effets sur le squelette 471
Effets sur le rein 472
Effets sur les hormones calciotropes 472
Autres actions du calcitriol 472
Effets sur le muscle 472
Effets sur le système immunitaire 472
Effets sur la différenciation et la prolifération cellulaire 472
Contrôle de la sécrétion d'insuline 472
Contrôle du système rénine-angiotensine 472
Mécanismes d'action cellulaire 473
Action génomique 473
Action non génomique 473
Pathologie 473

Objectifs

- L'objectif de ce chapitre est dans un premier temps de rappeler les mouvements du calcium et des phosphates qui se déroulent dans l'intestin grêle, le rein et les os, et la façon dont ils sont régulés.
- Une deuxième section est consacrée à l'étude de l'hormone parathyroïdienne, avec l'anatomie et l'histologie des glandes parathyroïdiennes, la structure, la biosynthèse et la sécrétion ainsi que leurs régulations, les actions physiologiques, le mécanisme d'action de l'hormone et les pathologies.
- La troisième section est consacrée de la même façon à l'étude de la calcitonine.
- La quatrième section est consacrée à l'étude des vitamines D et du calcitriol (ou 1,25-$(OH)_2$-cholécalciférol, dérivé hormonalement actif des vitamines D), avec les sources et les besoins en vitamines D, la biosynthèse du calcitriol et sa régulation, les actions physiologiques et le mécanisme d'action cellulaire ainsi que les pathologies des dérivés vitaminiques D.

L'homéostasie phosphocalcique est absolument fondamentale chez les mammifères, en particulier le maintien de la calcémie à une valeur constante.

Les mouvements du calcium et des phosphates dans l'organisme impliquent trois organes, l'intestin, l'os et le rein, dans lesquels les processus d'échange sont régulés (figure 17.1). Chez un adulte jeune en bonne santé, les mouvements nets de calcium et de phosphates entre l'os et les liquides extracellulaires sont nuls, les apports de calcium et de phosphates dans l'os ou accrétion étant égaux aux pertes ou résorption. Dans l'intestin, l'absorption nette de calcium est de 5 mmol/24 heures et celle des phosphates de 29 mmol/24 heures, si l'on fait le bilan entre ce qui est absorbé et ce qui est éliminé dans les fèces. Ces quantités absorbées de calcium et de phosphates sont éliminées dans les urines par le rein, qui est capable d'ajuster l'élimination urinaire aux quantités absorbées dans l'intestin. L'ensemble du système est donc en équilibre, le bilan net du calcium est nul. En d'autres termes, il entre dans l'organisme autant de calcium et de phosphates qu'il en sort chaque jour. Cet équilibre est maintenu grâce à l'action de trois hormones calciotropes qui agissent sur ces trois organes, principalement l'hormone parathyroïdienne (PTH) et le calcitriol et accessoirement la calcitonine.

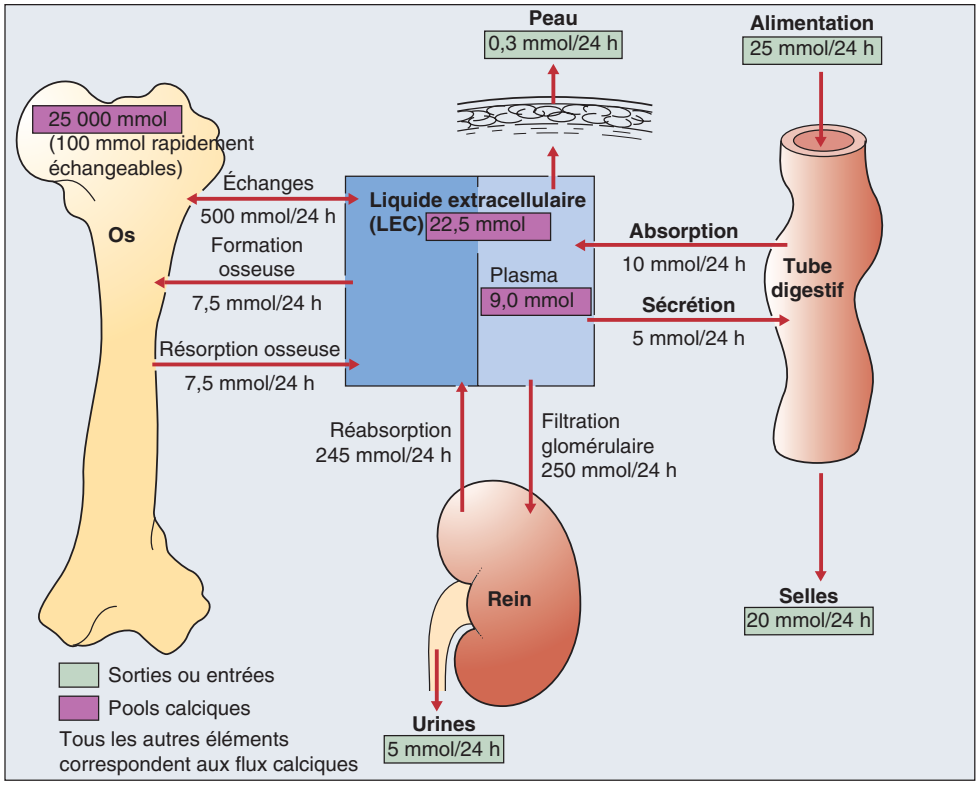


Figure 17.1

Échanges de calcium dans l'organisme.

(In : Marshall W.J., Bangert S.K. Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2005.)

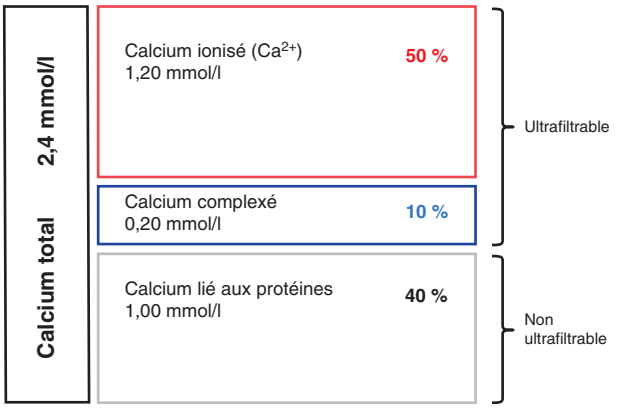


Figure 17.2

Les différentes formes du calcium plasmatique.

Dans le sang, la totalité du calcium est contenue dans le plasma et la calcémie totale est maintenue dans des limites étroites entre 2,20 et 2,60 mmol/l. Le calcium est distribué entre une forme liée aux protéines (en particulier à l'albumine), non ultrafiltrable, qui représente 40 % du calcium, soit 1 mmol/l, et une forme ultrafiltrable, non liée aux protéines, qui représente 60 % du calcium, soit 1,4 mmol/l (figure 17.2). Ce calcium ultrafiltrable se répartit en calcium complexé avec des anions (bicarbonate, citrate, lactate), ce qui correspond à 10 % ou 0,2 mmol/l et en calcium ionisé libre ou Ca^{2+}, ce qui correspond à 50 %, soit 1,2 mmol/l. La grandeur physiologique qui doit être maintenue dans des limites très étroites est le calcium ionisé libre (Ca^{2+}) : c'est elle qui est régulée.

Mais en pratique clinique courante, on ne mesure que rarement le Ca^{2+}. Il est donc important de connaître les facteurs qui sont susceptibles de modifier la calcémie totale indépendamment du Ca^{2+}. La calcémie varie directement avec la concentration plasmatique d'albumine, conduisant à de fausses hypercalcémies ou hypocalcémies, en cas d'hyper- ou d'hypoalbuminémie qui ne se traduisent par aucun signe clinique, car le Ca^{2+} est normal. La valeur du Ca^{2+} plasmatique dépend du degré d'ionisation des protéines et donc du pH plasmatique. Ainsi, pour une même concentration en protéines et pour une calcémie totale donnée, tout état d'acidose augmente le Ca^{2+} et tout état d'alcalose le diminue. Ainsi, l'interprétation de la calcémie doit tenir compte de la concentration des protéines plasmatiques ou mieux de l'albumine et du pH du sang.

Dans le plasma, la phosphatémie physiologique est comprise entre 0,8 et 1,15 mmol/l chez l'adulte, avec des variations après les repas en rapport avec les fluctuations des concentrations d'insuline qui module l'activité du cotransport PO_4/glucose cellulaire. La phosphatémie varie aussi avec l'âge, elle est plus élevée chez l'enfant, allant de 1,6 à 2,4 mmol/l chez le nourrisson et à 1,5 mmol/l chez l'enfant.

Pour pouvoir étudier correctement les effets de chacune des trois hormones calciotropes, il faut rappeler les mouvements du calcium et des phosphates et leurs régulations au niveau de chacun des trois organes évoqués précédemment.

Mouvements du calcium et des phosphates dans l'intestin, le rein et l'os

Absorption intestinale du calcium et des phosphates

Absorption intestinale du calcium

Voies d'absorption intestinale du calcium

Chez un adulte, l'absorption intestinale du calcium est comprise entre 20 et 30 % du calcium ingéré (absorption fractionnelle). Elle peut se faire par voie transcellulaire et par voie paracellulaire (figure 17.3).

L'absorption cellulaire est un transport actif, particulièrement important dans le duodénum, lorsque les concentrations de calcium dans la lumière intestinale sont faibles. Il implique trois étapes : l'entrée du calcium à travers la bordure en brosse, qui s'effectue le long d'un gradient électrochimique par passage à travers des canaux calciques TRPV6 (canaux activés par une déplétion des stocks en calcium et dont l'ouverture est en rapport avec le récepteur du Ca CaR) ; puis le transfert cytoplasmique depuis la membrane apicale jusqu'à la membrane basola-

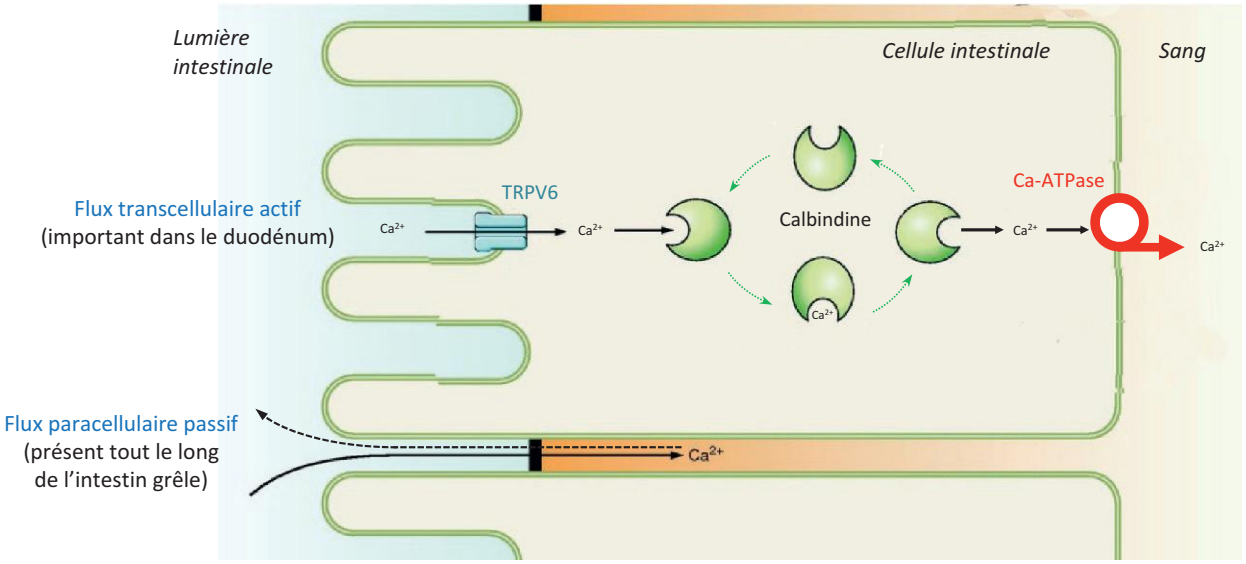


Figure 17.3

Les voies d'absorption et de sécrétion du calcium dans l'intestin.

térale par des protéines calcipexiques, telle la calbindine ou protéine de Wasserman ; et enfin la sortie du calcium de la cellule à travers la membrane basolatérale contre un gradient électrochimique sous l'action d'une Ca-ATPase ou pompe à calcium. On considère aujourd'hui que c'est la première étape qui est limitante dans le transport transcellulaire du calcium.

Le flux paracellulaire existe tout le long de l'intestin grêle. Il correspond à une absorption ou à une sécrétion en fonction des concentrations du calcium contenu dans la lumière intestinale.

Facteurs influençant l'absorption intestinale du Ca

En premier lieu, l'absorption intestinale du calcium dépend de la quantité de calcium ingérée (figure 17.4). Pour des apports très faibles en Ca, il existe une sécrétion passive de Ca. Au-dessus de 200 mg par jour (5 mmol), l'absorption est positive et curvilinéaire. Elle augmente d'abord rapidement et implique le transport actif, puis plus lentement, sans qu'existe de phénomène de saturation, ce qui correspond au transport passif. L'augmentation des apports en calcium est donc efficace dans les cas où les besoins sont augmentés et ceux où le transport actif est voisin de zéro, comme chez le sujet âgé.

Certains facteurs sont susceptibles d'interagir avec le calcium dans la lumière intestinale. Les uns diminuent

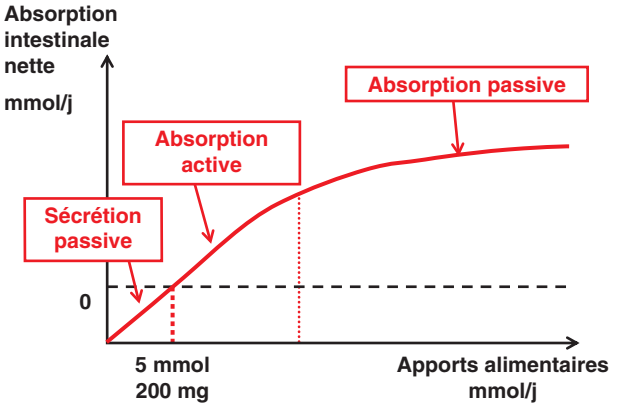


Figure 17.4

Influence des apports alimentaires sur l'absorption intestinale du calcium.

son absorption en le complexant, comme les phytates (contenus dans le son et les céréales) et l'oxalate (contenus dans l'oseille, les épinards, la rhubarbe, les noix), voire les fibres alimentaires. À l'inverse, d'autres stimulent son absorption intestinale, comme certains acides aminés, le contenu lipidique de la ration alimentaire et surtout l'acidité gastrique.

Enfin, certaines hormones influencent l'absorption intestinale du calcium. Le calcitriol et les œstrogènes stimulent de façon physiologique le passage transcellulaire du Ca. D'ailleurs, à la ménopause, la carence en œstrogènes diminue beaucoup l'absorption intestinale du calcium.

En revanche, la prolactine ne stimule l'absorption intestinale du calcium qu'à des concentrations très élevées. De même, les excès de glucocorticoïdes et d'hormones thyroïdiennes diminuent l'absorption intestinale du calcium et les pathologies de ces organes entraînent des troubles importants du métabolisme calcique qui sont susceptibles de conduire à l'ostéoporose.

Apports nutritionnels conseillés et couverture des besoins

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) correspondent aux apports alimentaires qui permettent d'assurer la couverture des besoins physiologiques en fonction de l'âge, du sexe et des circonstances de la vie chez 95 % des individus. Dans les pays occidentaux, ils sont de 900 mg par jour chez l'adulte jeune, de 1 200 mg par jour chez la femme de plus de 55 ans et chez l'homme de plus de 65 ans et de 1 000 mg par jour pendant la grossesse et la lactation.

Dans les pays occidentaux, la principale source de calcium est représentée par les produits laitiers (lait et fromages) qui couvrent 60 à 70 % des apports et fournissent un apport de calcium sous une forme bien assimilable, en raison du rapport optimal Ca/P du lait. La part apportée par les laitages est plus importante chez les jeunes, alors que la part des fromages est plus importante chez les sujets âgés. Les fruits et les légumes n'apportent que peu de calcium. En revanche, les eaux de boisson sont capables d'apporter des quantités appréciables de calcium parfaitement assimilable. Toutefois, les eaux plates riches en calcium sont riches en ions sulfates, qui sont susceptibles d'augmenter l'élimination urinaire du Ca.

Les nombreuses enquêtes alimentaires montrent que les apports moyens sont inférieurs aux recommandations chez l'homme comme chez la femme. Un pourcentage très élevé d'adolescentes, de femmes de plus de 50 ans et d'hommes de plus de 65 ans a des apports inférieurs à deux tiers des apports conseillés. Ils constituent autant de groupes à risque de développer une ostéoporose. Et il a été montré que les personnes à risque sont celles qui ne consomment pas de produits laitiers et de fromages.

Absorption intestinale des phosphates

Voies d'absorption intestinale des phosphates

Comme pour le Ca, on distingue deux voies de passage à travers la barrière intestinale. L'une est active, donc saturable, jouant surtout un rôle lorsque les apports en phosphates sont faibles. Elle est localisée dans le duodénum et le jéjunum et fait intervenir un transporteur spécifique qui nécessite la présence de Na^+ pour fonctionner (NPT2b). L'autre voie est passive, non saturable, expliquant que l'absorption des phosphates est d'autant plus élevée que les concentrations dans la lumière intestinale sont élevées.

L'absorption nette des phosphates est voisine de 60 % des phosphates ingérés.

Facteurs modulant l'absorption intestinale des phosphates

L'absorption intestinale des phosphates est principalement régulée par la disponibilité des phosphates et par la concentration plasmatique en calcitriol. Le calcitriol et les régimes pauvres en phosphates stimulent le transport par augmentation de l'expression des transporteurs NPT2b.

Apports et besoins en phosphates

Les apports sont très variables d'un individu à un autre en fonction du type d'alimentation consommée, les sources de phosphates dans l'alimentation étant variées : le lait, la viande, les œufs et les céréales. Ils sont largement en excès par rapport aux besoins, qui sont chiffrés autour de 250 mg par jour. Comme dans le cas du Ca, les besoins augmentent pendant la grossesse, la lactation et la croissance.

Élimination urinaire du calcium et des phosphates

Les reins jouent un rôle majeur dans la régulation à court terme de la calcémie ionisée et de la phosphatémie pour les maintenir dans leurs plages physiologiques respectives, alors que l'intestin et l'os assurent l'homéostasie à moyen et long terme.

Élimination urinaire du calcium

Filtration glomérulaire et excrétion urinaire

La filtration dans les glomérules ne concerne que le calcium ultrafiltrable, ce qui représente 250 mmol par jour ou 10 g par jour (1,4 mmol/l × 120 ml/min × 60 min × 24 heures). Or l'élimination urinaire du calcium est en moyenne de 5 mmol par jour ou 200 mg par jour. *La réabsorption tubulaire est donc de 98 %*, allant de 96 à 99 %.

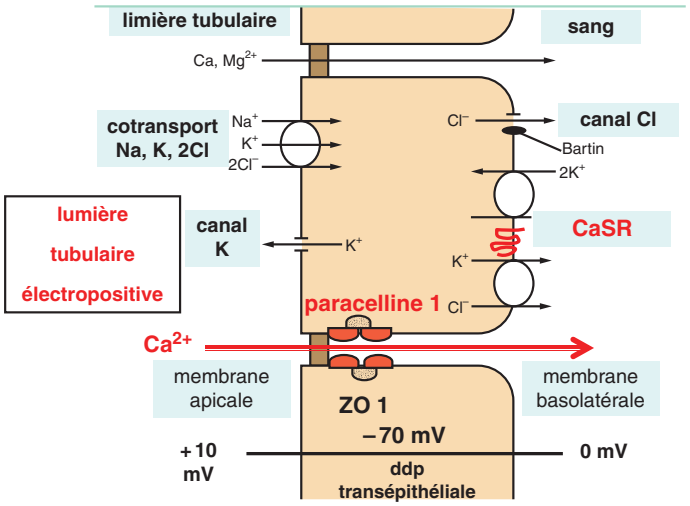


Figure 17.5

Réabsorption du calcium dans la branche large ascendante de l'anse de Henlé.

Réabsorption tubulaire

Elle se déroule dans différentes parties du tubule :

- 65 % dans le tubule contourné proximal, où la réabsorption est liée à la réabsorption de l'eau et du Na. Elle se fait principalement par la voie paracellulaire, qui est très perméable ;
- 20 % dans la branche ascendante large de l'anse de Henlé. La réabsorption se fait également par voie paracellulaire, alors que ce segment est imperméable à l'eau (figure 17.5). Deux conditions sont nécessaires pour assurer la réabsorption du Ca^{2+} :
  - l'existence d'une différence de potentiel transépithéliale telle que la lumière soit électropositive par rapport à l'interstitium, permettant le passage des cations divalents en fonction du gradient électrique. Cette électropositivité est créée par la rétrodiffusion électrogénique du K^+ à travers les canaux K de la membrane apicale ;
  - une perméabilité suffisante de la voie paracellulaire qui repose sur la présence d'une paracelline (en particulier la paracelline-1 colocalisée avec ZO1) dans les jonctions serrées ;
  - l'importance de la réabsorption du Ca^{2+} dans cette partie du tubule est contrôlée par les récepteurs du calcium CaR exprimés dans la membrane basale des cellules. Ces récepteurs sont sensibles aux moindres variations de la concentration du Ca^{2+} extracellulaire. Ainsi, toute augmentation locale du calcium extracellulaire, qui est un reflet de la calcémie ionisée, diminue la réabsorption paracellulaire du Ca^{2+} et du Mg^{2+}. En effet, le CaR est couplé à la phospholipase A2, et son activation entraîne une augmentation de la production d'acide arachidonique, qui est métabolisé en 20-HETE, métabolite qui inhibe le canal K^+ et aussi le cotransporteur Na/K/2Cl. Ainsi, il s'ensuit une diminution du potentiel transépithélial, qui diminue le flux paracellulaire de Ca^{2+} et de Mg^{2+} ;
- 10 à 15 % dans le tubule contourné distal. Ce transport s'effectue par voie transcellulaire et est essentiellement contrôlé par la PTH (figure 17.6). Le calcium pénètre dans la cellule selon son gradient de concentration grâce à un canal calcique spécifique TRPV5 à travers la membrane apicale, puis il se lie, comme dans l'intestin, à une protéine de transport cytosolique, la *calbindine vitamine D-dépendante* de 28 kDa, et il ressort au pôle basolatéral contre un gradient électrochimique grâce à une Ca-ATPase PMCA-1b et/ou un échangeur Na/Ca NCX-1.

Au total, lorsque la calcémie totale est inférieure à 2,2 mmol/l, la calciurie est nulle, ce qui définit le seuil de réabsorption du calcium. Au-delà, la calciurie augmente d'autant plus que la calcémie augmente, mais elle augmente de façon exponentielle, ce qui indique qu'il n'y a pas de Tm global. En effet, l'augmentation de la calcémie entraîne une diminution de la sécrétion de la PTH, ce qui diminue la réabsorption tubulaire distale du calcium, et fait donc que la calciurie est plus importante alors que ce qu'elle devrait être.

Facteurs de variation de la calciurie

On observe une diminution de la calciurie lorsque la charge filtrée diminue, c'est-à-dire lorsque la calcémie diminue et/ou lorsque la réabsorption augmente, ce qui se voit sous l'effet de la PTH en l'absence d'hypercalcémie, sous l'effet du calcitriol, dans les états d'alcalose métabolique et d'hypovolémie (stimulation de la réabsorption tubulaire proximale) et sous l'effet des diurétiques thiazidiques.

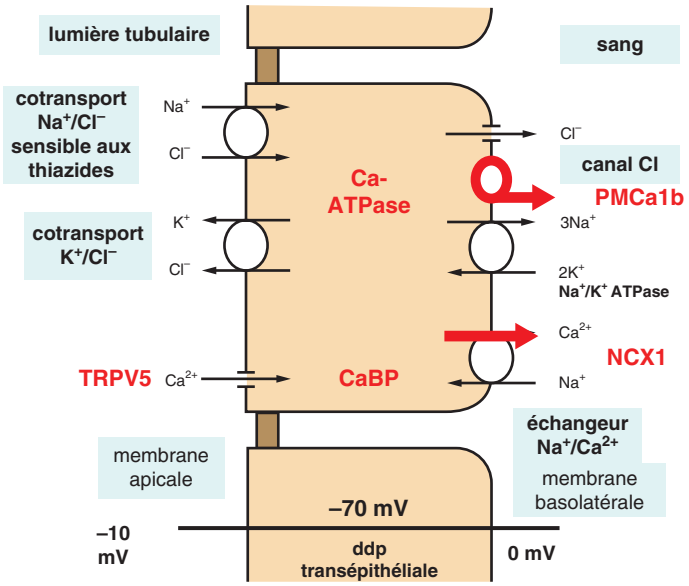


Figure 17.6

Réabsorption du calcium dans le tubule distal.

On observe une augmentation de la calciurie lorsque la charge filtrée augmente, donc lorsque la calcémie augmente et/ou lorsque la réabsorption diminue, ce qui se voit dans les cas d'hypervolémie, dans les états d'acidose (métabolique et respiratoire), sous l'effet de la calcitonine, dans les restrictions phosphatées, dans le diabète sucré et en cas d'excès de GH et de T4.

Élimination urinaire des phosphates

Filtration glomérulaire et excrétion urinaire

Le rein joue un rôle majeur dans le contrôle de la phosphatémie, car c'est lui qui adapte les sorties urinaires de phosphates aux entrées digestives.

Si l'on considère que la totalité des phosphates présents dans le plasma est filtrée, la quantité filtrée est de 173 mmol par jour (1 mmol/l × 120 ml/min × 60 min × 24 heures).

La quantité excrétée dans les urines est en moyenne de 20 mmol par jour. Donc, le taux de réabsorption des phosphates (TRP) est physiologiquement compris entre 80 et 95 %.

Réabsorption tubulaire

La réabsorption des phosphates se fait presque exclusivement dans le tubule proximal. C'est donc le niveau de réabsorption des phosphates dans le tubule proximal qui détermine la valeur de la phosphatémie. Il existe un Tm et un seuil pour les phosphates qui se situe à 0,7 mmol/l ou 22 mg/l de phosphatémie, en dessous duquel la phosphaturie est nulle.

La réabsorption des phosphates est un phénomène actif qui nécessite de l'énergie et fait intervenir des transporteurs couplés au Na de différents types, en particulier NPT2a et NPT2c. Le cotransporteur NPT2a est électrogénique et permet la réabsorption de trois ions Na^+ pour un ion HPO_4^{2-}. Il joue un rôle majeur dans le maintien de la phosphatémie chez l'adulte, comme le démontre l'hypophosphatémie observée dans les anomalies génétiques de ce transporteur. Le cotransporteur NPT2c est électroneutre et transporte deux ions Na^+ pour un ion HPO_4^{2-}. Son niveau d'expression est plus élevé pendant la croissance qu'à l'âge adulte, expliquant l'hyperphosphatémie de l'enfant.

L'expression correcte de NPT2a dans la membrane apicale nécessite la présence de la protéine adaptatrice NHERF1 (*Na^+/H^+ Exchanger Regulatory Factor 1*). En son absence, le transporteur n'est pas exprimé dans la membrane, la réabsorption des phosphates est très diminuée et il existe une importante phosphaturie.

Les deux régulateurs physiologiques de la phosphatémie sont la PTH et le FGF23. Tous les deux agissent de la même façon, en diminuant l'expression du cotransporteur NPT2a à la surface apicale des cellules tubulaires proximales.

Les effets de la *PTH* sont connus depuis longtemps. Cette hormone a un rôle phosphaturique ; elle augmente l'excrétion fractionnelle des phosphates en diminuant la capacité de réabsorption des phosphates par les reins. La fixation de la PTH sur son récepteur PTHR1 exprimé dans la membrane basale entraîne l'activation des protéines G_s et G_q qui stimulent respectivement l'activité de l'adénylcyclase et de la phospholipase C. Il en résulte une stimula-

tion de l'activité PKC qui entraîne la phosphorylation de la sérine 77 du domaine PDZ de NHERF1. Et cette phosphorylation a comme conséquence de dissocier la liaison de NHERF1 à NPT2a, ce qui entraîne alors l'internalisation du transporteur des phosphates et donc une diminution de la réabsorption des phosphates.

Les effets de la *phosphatonine*, ou FGF23, sont connus depuis peu de temps. C'est une hormone protéique de 251 acides aminés, indépendante de la PTH, qui est produite par l'os et est présente dans le plasma de tous les individus. Elle agit en se fixant sur FGFR1C associé à la protéine Klotho (qui fonctionne comme un corécepteur) pour augmenter l'excrétion urinaire des phosphates en inhibant l'expression des deux transporteurs rénaux NPT2a et NPT2c. Sa concentration plasmatique est augmentée par les apports digestifs en phosphate, par l'élévation de la phosphatémie ou du calcitriol. Ainsi, au cours d'un régime pauvre en phosphates, la diminution du FGF23 va permettre une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale des phosphates pour combler l'hypophosphatémie.

Facteurs de variation de la phosphaturie

On observe une augmentation de la phosphaturie sous l'effet de la PTH à tel point que le taux de réabsorption des phosphates est un bon reflet de la sécrétion des glandes parathyroïdes, par de fortes concentrations en calcitonine et en glucocorticoïdes et dans les états d'acidose métabolique ou respiratoire.

On observe une diminution de la phosphaturie sous l'effet de la vitamine D (effet indirect), dans les régimes très pauvres en phosphates, dans les états d'alcalose et en pathologie sous l'effet de la GH, de la T4, de l'insuline et de l'IGF-1.

Mouvements du calcium et des phosphates dans l'os

Remaniement osseux permanent

À l'état physiologique et à l'échelle de l'os entier, les mouvements nets de calcium et de phosphates sont nuls chez l'adulte jeune. Pourtant l'os est un tissu vivant qui est soumis à un remaniement permanent, mais le flux d'accrétion est strictement égal au flux de résorption, environ 7,5 mmol ou 300 mg par jour. Cet équilibre n'existe ni pendant la croissance au cours de laquelle le bilan est positif, l'accrétion de calcium étant très supérieure à la résorption, ni chez le sujet âgé, où le bilan est négatif, la résorption étant très supérieure à l'accrétion.

L'os est donc un tissu vivant, en remodelage permanent au niveau de très nombreuses petites unités de remodelage d'environ 1 mm^3.

Fonctionnement des unités de remodelage osseux

Le remodelage s'opère sous l'action de deux types de cellules, les *ostéoblastes* et les *ostéoclastes*, qui travaillent en concert, de façon très harmonieuse.

Le renouvellement commence au niveau d'une partie quiescente par la création d'un *foyer de résorption qui précède toujours l'accrétion* (figure 17.7). La cavité est creusée dans l'os par des ostéoclastes recrutés à partir des précurseurs locaux. Puis le processus de résorption s'arrête, et alors les ostéoblastes remplacent les ostéoclastes. Ainsi, la cavité creusée se comble parfaitement et on observe

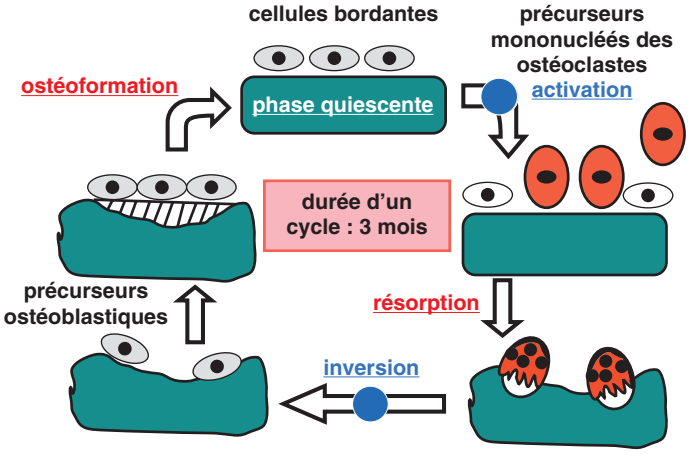


Figure 17.7

Fonctionnement des unités de remodelage osseux.

un retour à la quiescence. Il existe donc deux moments clés dans ce cycle de remodelage, la phase d'activation ou démarrage qui nécessite une interaction entre ostéoblaste et ostéoclaste, et la phase de couplage ou d'inversion entre activité ostéoblastique et ostéoclastique qui nécessite que la résorption s'arrête. La durée d'un tel cycle est d'environ trois mois. Le fonctionnement de toutes ces petites unités de remodelage est décalé dans le temps et contrôlé tout au long de la vie.

Localisation des unités de remodelage

Il existe deux types osseux différents :

- l'*os cortical*, ou *os compact*, qui est formé par des structures cylindriques plus ou moins creuses, les canaux de Havers, contient 80 % du calcium et remplit surtout un rôle mécanique (figure 17.8) ;
- l'*os spongieux*, ou *os trabéculaire* (majoritaire dans les vertèbres), qui possède ces mêmes structures cylindriques, mais ouvertes sur la moelle hématopoïétique, assure la fonction de remodelage à travers de nombreuses unités de remodelage trabéculaire (figure 17.9).

Le renouvellement osseux est cinq à huit fois plus rapide dans l'os spongieux que dans l'os cortical. On observe un taux de renouvellement osseux moyen de 18 % par an chez l'adulte, qui est en réalité de 3 à 4 % par an dans l'os cortical et de 25 % par an dans l'os trabéculaire. Chez l'enfant, le taux de renouvellement osseux est voisin de 100 % par an, ce qui signifie que tout l'os est renouvelé en une année et que tout déséquilibre entre apports de calcium et résorption aura des conséquences tragiques très rapidement.

Évolution de la masse osseuse au cours de la vie

La masse osseuse évolue au cours de la vie (figure 17.10). On peut assimiler le tissu osseux à un capital précieux qui se constitue pendant l'enfance et l'adolescence jusqu'aux alentours de 25 ans, lorsque la phase d'accrétion l'emporte sur la résorption. C'est alors qu'est atteint le *pic de masse*

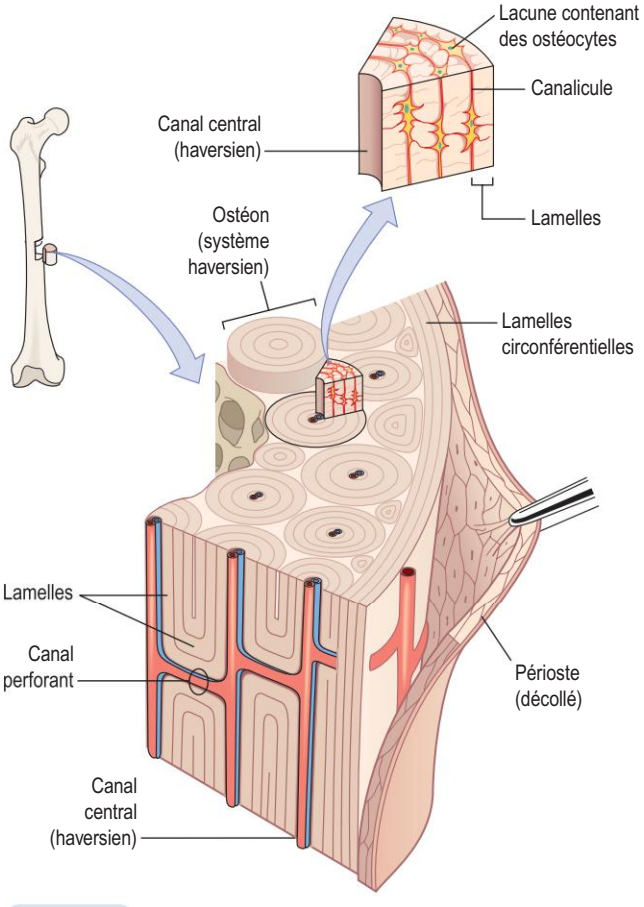


Figure 17.8

Structure microscopique de l'os compact.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

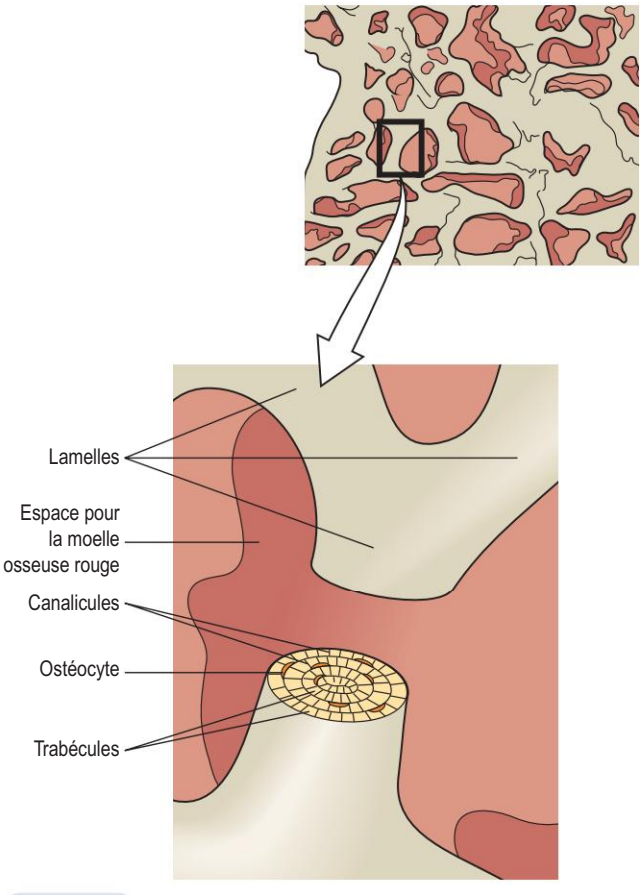


Figure 17.9

Structure microscopique de l'os spongieux.

(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

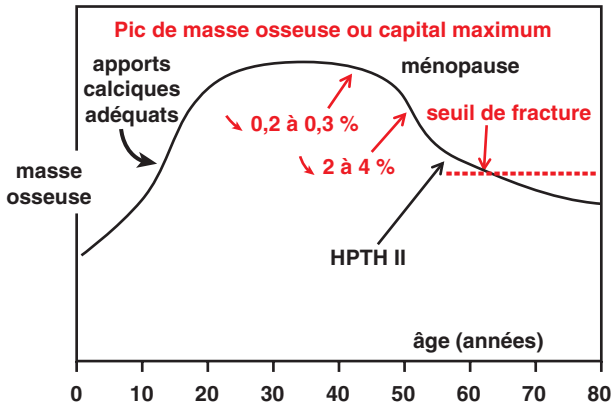


Figure 17.10

Évolution de la masse osseuse au cours de la vie.

osseuse, c'est-à-dire le capital maximum. Ensuite, on trouve une période d'équilibre qui dure peu de temps, avant de basculer dans une troisième période au cours de laquelle la résorption l'emporte sur l'accrétion. À partir de 30–35 ans, cette perte osseuse est faible, de l'ordre de 0,2 à 0,3 % du capital par an. Chez la femme, cette perte s'accélère très brutalement *au moment de la ménopause, en raison de l'absence des œstrogènes*. Elle atteint alors 2 à 4 % par an pendant cinq ans. Après 60 ans, la perte osseuse est augmentée dans les deux sexes, en raison d'une hyperparathyroïdie secondaire (carence en vitamine D, résistance à son action et aussi faibles apports en Ca). C'est bien évidemment cette perte du capital osseux qui constitue le terrain de l'*ostéoporose*, caractérisée par une diminution de la masse osseuse avec raréfaction de la micro-architecture du tissu osseux (l'os est poreux), fragilisant l'os et conduisant très souvent à des fractures. On évalue le nombre de fractures entre 140 000 et 150 000 par an. Et cette pathologie représente un coût direct considérable évalué autour de 1 milliard d'euros, auquel il faut ajouter le coût indirect. Ces quelques notions de santé publique permettent de très bien comprendre l'importance de constituer le pic de masse osseuse le plus élevé possible (c'est la prévention primaire qui permet d'avoir le plus grand capital possible) et de diminuer la perte osseuse ou du moins de ralentir voire de retarder l'échéance de fracture (c'est la prévention secondaire). C'est dans ce cadre que se pose le problème des traitements par les dérivés calciques avec ou sans supplémentation en vitamine D. On peut retenir qu'une supplémentation calcique raisonnable chez les enfants et les adolescents permet d'augmenter le pic de masse osseuse, de façon d'autant plus marquée que l'apport basal est plus faible. La supplémentation calcique dans les cinq ans qui suivent la ménopause est inefficace, alors qu'en période post-ménopausique tardive, elle permet de diminuer la perte osseuse.

Rôle des ostéoblastes et des ostéoclastes dans le remaniement osseux

Les deux principaux types de cellules osseuses sont les ostéoblastes et les ostéoclastes (figure 17.11).

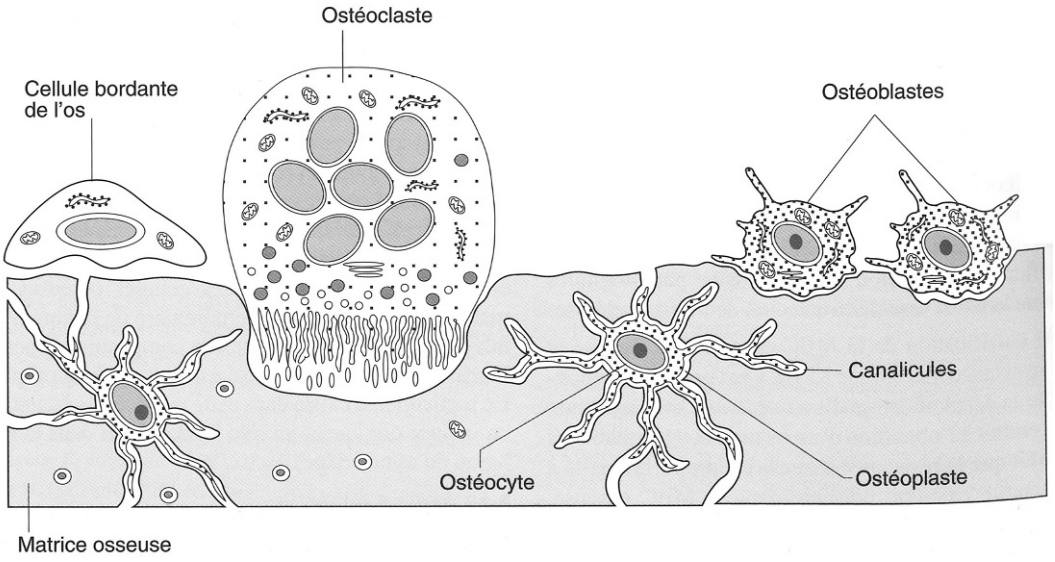


Figure 17.11

Schéma du tissu osseux en microscopie électronique.
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

Rôle des ostéoblastes

Les ostéoblastes sont de grandes cellules mononucléées, de 20 à 30 µm. Elles sont issues de précurseurs indifférenciés mésenchymateux présents dans le stroma médullaire, ou cellules stromales, sous l'action d'un facteur de différenciation ostéoblastique Cbfa1, qui se lie à des séquences dans le promoteur du gène de l'ostéocalcine et d'autres protéines élaborées par les ostéoblastes. C'est aussi ce facteur qui assure le maintien de la fonction ostéoblastique.

Ces cellules secrètent localement de très nombreux facteurs de croissance et cytokines, qui jouent un rôle capital dans la régulation locale du remodelage osseux figure e17.1.

Ces cellules expriment de nombreux récepteurs hormonaux, pour la PTH, le calcitriol, les glucocorticoïdes, l'œstradiol, l'insuline…

Enfin, elles sont très riches en *phosphatases alcalines*, enzyme localisée dans la membrane, qui va jouer un rôle extrêmement important dans les processus de minéralisation de la trame protéique de l'os.

Rôle des ostéoblastes dans la synthèse de la trame protéique

Ce sont les ostéoblastes qui assurent la synthèse de la *trame protéique*, qui représente 30 % du poids sec de l'os, et qui est composée pour 90 % de *collagène de type I*, une protéine fibreuse responsable de la résistance à l'étirement et à la traction. À côté du collagène, les ostéoblastes synthétisent aussi les protéines non collagéniques de l'os, environ 10 %, qui s'accumulent elles aussi dans la matrice extracellulaire :

- l'ostéocalcine, de masse moléculaire 6 kDa, qui est très riche en acide γ-carboxyglutamique permettant de lier le calcium et qui est un excellent marqueur de l'ostéoformation, donc utilisé dans les explorations du turn-over osseux ;
- l'ostéonectine, composée de 287 acides aminés ;
- l'ostéopontine, composée de 295 acides aminés.

La synthèse de la trame protéique commence par l'élaboration du *tropocollagène*, qui est formé dans l'ostéoblaste par l'assemblage de trois chaînes polypeptidiques de même dimension, chacune ayant une masse moléculaire de 95 kDa, deux chaînes α1 et une chaîne α2. C'est une molécule très riche en proline et en lysine, deux acides aminés qui vont subir au sein de la molécule de collagène, une hydroxylation par la prolyl-hydroxylase et former de l'hydroxy-proline et de l'hydroxy-lysine, qui sont tous deux caractéristiques du tissu conjonctif. La molécule de tropocollagène présente une partie centrale en triple hélice et des parties N-terminales et C-terminales globulaires.

Elle est sécrétée dans l'espace extracellulaire, où les chaînes peptidiques sont clivées par une procollagène peptidase qui élimine les parties globulaires terminales. Les parties hélicoïdales peuvent alors s'assembler pour former des *fibrilles* liées fortement par la formation de ponts de pyridinium, ponts pyridinoline et déoxypyridinoline. Ces ponts n'existent que dans les collagènes matures, à la différence de l'hydroxyproline qui elle est présente dans le collagène mature et aussi dans le procollagène néosynthétisé. Donc, pendant la résorption osseuse, on retrouve la pyridinoline et la déoxypyridinoline dans les urines avec une très bonne corrélation avec l'intensité de la résorption osseuse, alors que l'hydroxyproline peut aussi bien être le reflet d'une ostéoformation inefficace qui n'aboutit pas à de l'os bien formé et qui, de ce fait, a moins d'intérêt comme marqueur de la résorption osseuse.

Rôle des ostéoblastes dans la minéralisation osseuse

Les ostéoblastes forment une couche monocellulaire qui élabore, dans l'espace extracellulaire, une *bordure ostéoïde* constituée par le collagène et les autres composants de la matrice protéique. Dans un second temps, ils minéralisent ce tissu ostéoïde qu'ils viennent de former, en définissant le *front de minéralisation*. En effet, les ostéoblastes activés libèrent de grandes quantités de phosphatases alcalines qui hydrolysent les esters phosphoriques d'une part, ce qui libère du phosphate et favorise la précipitation du phosphate de calcium, et les pyrophosphates d'autre part, ce qui élimine le pouvoir inhibiteur de la cristallisation phosphocalcique qui était exercé par ces molécules de pyrophosphates.

Dès que le produit de solubilité phosphocalcique est dépassé, donc en fonction des concentrations ioniques locales, le calcium et les phosphates précipitent sous forme de *cristaux d'hydroxyapatite*, minces plaques hexagonales. Ces cristaux s'accolent aux fibres de collagène parallèlement à l'axe des fibres. Ils vont ensuite plus ou moins se carbonater, constituant alors la *carbapatite*.

Finalement, la progression régulière de la calcification va englober les ostéoblastes au sein du tissu osseux. Ils vont se transformer en *ostéocytes*, qui vont être capables de résorption locale.

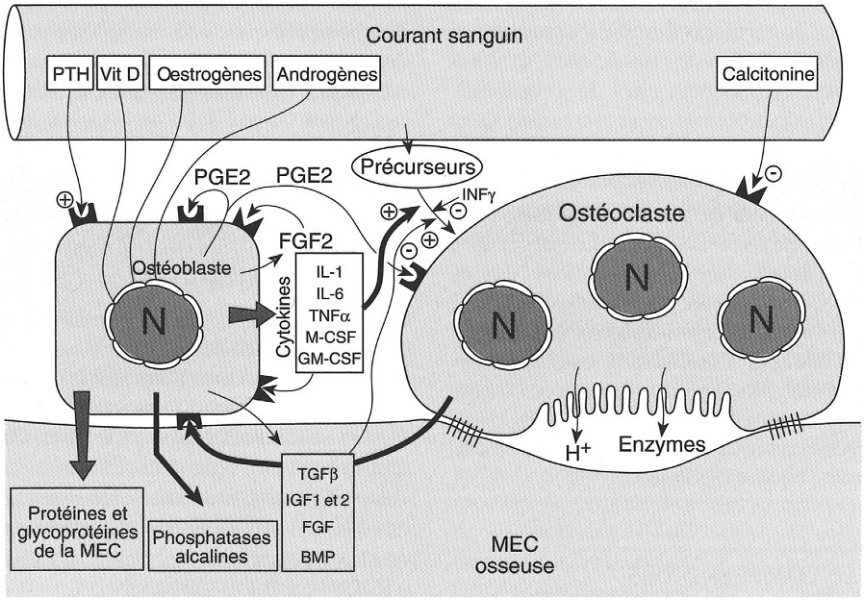


Figure e17.1

Régulations et interrelations entre ostéoblastes et ostéoclastes.
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

Rôle des ostéoblastes dans le contrôle du remodelage osseux

L'activation du cycle de remodelage est contrôlée par les *cellules bordantes*, ostéoblastes qui bordent la surface osseuse. Ces cellules quiescentes vont initier la résorption osseuse sous l'influence de différents stimulus (par exemple, la PTH).

Sous l'effet des stimulus, d'une part les cellules bordantes se rétractent, car elles élaborent une procollagénase et un activateur du plasminogène, ce qui va conduire à la dégradation de la couche de matrice collagénique non minéralisée qui recouvre la surface osseuse et permettre de ce fait aux ostéoclastes d'avoir accès à l'os ; d'autre part, *les cellules bordantes secrètent des facteurs qui induisent la formation d'ostéoclastes à partir des précurseurs hématopoïétiques* et stimulent ensuite leur activité. En effet, elles élaborent et sécrètent :

- le M-CSF (facteur de croissance des monocytes), indispensable mais insuffisant à lui seul pour différencier les précurseurs indifférenciés en ostéoclastes ;
- le RANK-Ligand (une cytokine type TNF de 317 acides aminés) qui induit fortement la différenciation des précurseurs en ostéoclastes ;
- l'ostéoprotégérine OPG (ou *Osteoclaste Inhibiting Factor*, OCIF), qui est en fait le récepteur soluble de RANK-L et inhibe la liaison de RANK-L sur son récepteur membranaire.

Les *monocytes-macrophages*, qui sont les cellules précurseurs des ostéoclastes, expriment à leur surface des récepteurs pour fixer M-CSF et des récepteurs pour fixer RANK-L. Et il faut absolument que ces deux types de récepteurs soient occupés pour que la différenciation en ostéoclastes ait lieu (figure 17.12). Si l'OPG est produit en excès, la molécule d'OPG empêche alors RANK-L de se fixer sur les récepteurs exprimés sur les précurseurs des ostéoclastes et la différenciation cellulaire n'a pas lieu. Il est donc clair que la différenciation en ostéoclastes et l'activité de résorption qui en découle dépend du rapport RANK-L/OPG :

- toute augmentation de ce rapport stimule la résorption osseuse, que ce soit à la suite d'une augmentation de la production de RANK-L (*effet de la PTH*) ou que ce soit à la suite d'une diminution de l'OPG (*effet des glucocorticoïdes*) ;
- à l'opposé, toute diminution de ce rapport va diminuer la résorption osseuse, par exemple en augmentant l'OPG (*cas de l'œstradiol*) : ce concept est très important pour comprendre les mécanismes de l'ostéoporose, en particulier post-ménopausique, et les bases de son traitement par l'OPG.

On peut donc retenir que les ostéoblastes jouent un rôle essentiel dans le contrôle du remodelage osseux, tant dans l'initiation du processus de résorption, que dans la production de facteurs qui le contrôlent.

Rôle des ostéoclastes

Les ostéoclastes sont de très grandes cellules mobiles et plurinucléées, de 20 à 100 µm, provenant de cellules souches monocytes-macrophages. Elles ont une bordure en brosse qui s'applique contre l'os calcifié pendant la phase de résorption pour former les *lacunes de Howship*. Les ostéoclastes ne sont actifs que sur l'os âgé, jamais sur l'os en formation. Ils possèdent une anhydrase carbonique et

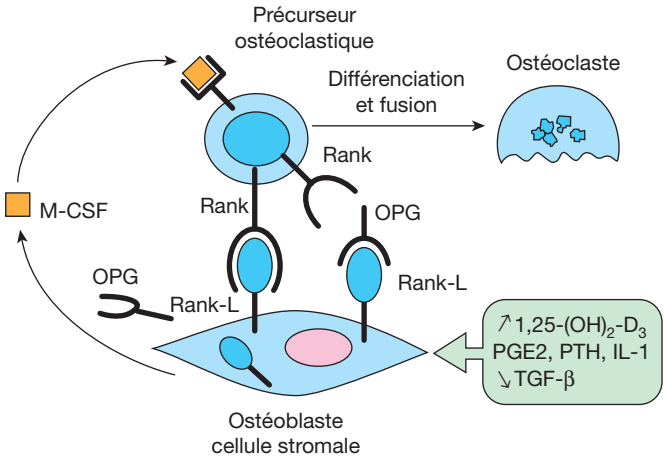


Figure 17.12

Mécanismes de différenciation ostéoclastique.
M-CSF, *Macrophage Colony-Stimulating Factor* ; OPG, ostéoprotégérine ; RANK-L, RANK *Ligand*.

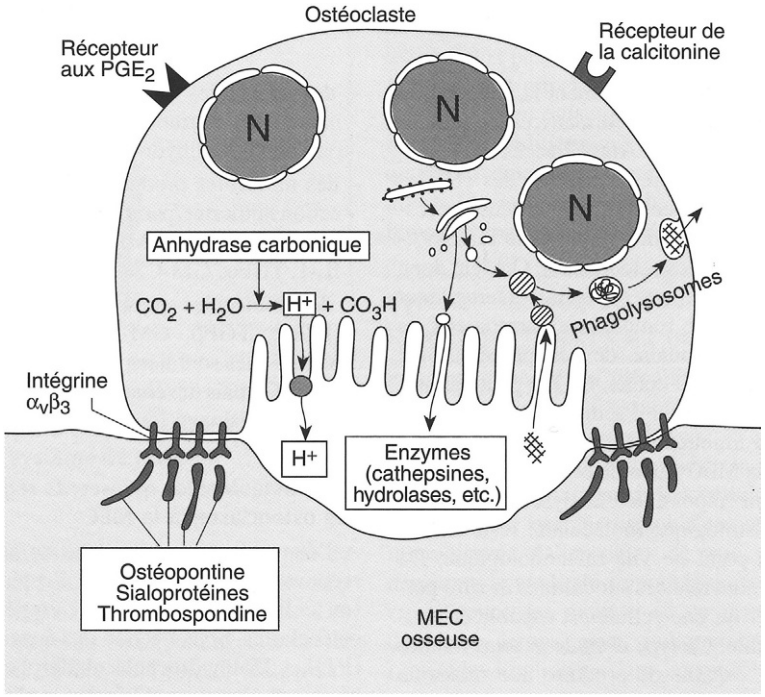


Figure 17.13

La machinerie cellulaire de l'ostéoclaste.
(In : Poirier J. et al. Histologie moléculaire. Texte et atlas. Paris : Masson ; 1999.)

une pompe à protons et sont très riches en phosphatases acides et en enzymes lysosomiales. Ils expriment des récepteurs pour la calcitonine et pour de nombreuses cytokines (figure 17.13).

Mécanismes de la résorption ostéoclastique

Après leur recrutement et leur activation, la résorption nécessite d'abord l'attachement de l'ostéoclaste par des intégrines ($\alpha_V\beta_3$) sur la matrice osseuse au niveau de protéines ayant une séquence RGD (thrombospondine, ostéopontine, sialopontine). Il se crée, *de facto*, un microcompartiment dans les replis de la bordure plissée qui va creuser l'os pour constituer une lacune de Howship, sous l'effet de l'acidification et de l'excrétion d'enzymes lysosomiales.

L'*acidification* est liée à l'activité d'une pompe à protons de type vacuolaire, localisée exclusivement sur la bordure plissée, qui expulse dans le microcompartiment les ions H^+ générés par une anhydrase carbonique de type II que contient la cellule. Cette activité entraîne la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite et la libération de calcium et de phosphates à partir de la trame minérale de l'os.

L'*excrétion d'enzymes lysosomiales* de type cathépsine (collagénases, gélatinase et phosphatase acide) permet de dégrader la trame protéique, en particulier le collagène, ce qui se traduit par la libération d'hydroxyproline, de pyridinoline et déoxypyridinoline, qui vont passer dans le sang, puis dans les urines.

Régulation de l'activité de résorption

Cette régulation repose avant tout sur la concentration du calcium extracellulaire. En effet, le calcium extracellulaire inhibe la résorption en agissant sur des récepteurs du calcium situés dans la membrane des ostéoclastes. Donc l'augmentation importante du calcium extracellulaire dans la lacune de Howship stimule les récepteurs du calcium couplés à des protéines G, ce qui entraîne une augmentation du calcium intracellulaire qui désorganise les podosomes grâce auxquels les ostéoclastes adhèrent à l'os. Il s'ensuit un détachement de l'ostéoclaste et un arrêt de la résorption. Ce récepteur du calcium n'est sensible qu'à des concentrations très élevées en Ca. Il s'agit bien d'une *autolimitation de la résorption osseuse*.

Parmi les autres facteurs, c'est surtout la *calcitonine* qui joue un rôle physiologique important en diminuant l'activité des ostéoclastes (comme la prostaglandine E2, alors que l'acide rétinoïque augmente leur activité). Il existe de très nombreux récepteurs à la calcitonine sur l'ostéoclaste. Cette dernière agit *via* une augmentation de l'AMPc et surtout *via* une mobilisation du calcium intracellulaire, donc par des modifications de la PLC et de l'IP_3.

Régulation de l'homéostasie osseuse

La régulation physiologique de l'homéostasie osseuse repose sur l'action concertée de la PTH, du calcitriol et de la calcitonine et, chez la femme, des œstrogènes :

- la *PTH* stimule l'ostéolyse tant ostéocytaire qu'ostéoclastique avec une ostéoformation secondaire. En fait la cellule cible de la PTH est l'ostéoblaste, qui seul possède des récepteurs pour l'hormone. L'ostéoblaste activé libère alors de nombreux facteurs, en particulier GM-CSF et surtout RANK-L qui permettent de recruter des ostéoclastes à partir des cellules souches, donc d'en augmenter le nombre et de les activer. L'action de la PTH aboutit donc à une dégradation de l'os avec libération de calcium et de phosphates ainsi que d'hydroxyproline, de pyridinoline et de déoxypyridinoline ;
- le *calcitriol* agit sur les ostéoblastes qui ont des récepteurs pour l'hormone exprimés à leur surface. Il stimule la formation de l'ostéoïde, ainsi que la minéralisation *via* une stimulation de l'activité phosphatase alcaline. *Son rôle est indispensable pour que la PTH puisse exercer son effet ostéolytique. En cas de déficit en calcitriol, on observe toujours une résistance à l'action de la PTH* ;
- la *calcitonine* agit sur les ostéoclastes qui expriment de très nombreux récepteurs pour l'hormone. Son action se traduit par une diminution de la mobilité des ostéoclastes, une diminution de leur surface de bordure en brosse, une diminution de l'excrétion des enzymes lysosomiales. L'effet osseux de l'hormone est rapide et concourt à son action hypocalcémiante et hypophosphatémiante. L'effet est toutefois transitoire avec un phénomène d'échappement ;
- l'effet des *œstrogènes* est connu à travers la ménopause. En absence d'œstrogènes, on observe une ostéoporose dans la mesure où la résorption devient supérieure à la formation. Les œstrogènes se fixent sur les ostéoblastes et induisent la synthèse de nombreuses cytokines, en particulier celle d'IGF-1, qui stimule toutes les étapes de l'ostéoformation, et celle d'OPG qui diminue la résorption osseuse ; de plus, ils diminuent la sensibilité à la PTH ; donc, *en absence d'œstrogènes, la résorption est augmentée et la formation osseuse au contraire est diminuée*.

Les autres hormones n'ont d'effet osseux que dans des conditions pathologiques. Un excès de T3 et T4 entraîne un important remaniement osseux par transformation des cellules souches en ostéoclastes. La résorption est donc stimulée, ce qui conduit à des états d'hypercalcémie avec hypercalciurie, et au plan osseux à des états d'ostéoporose.

À forte dose, les glucocorticoïdes bloquent l'ostéoformation en diminuant la synthèse du collagène. Ils augmentent la résorption osseuse en diminuant la synthèse d'OPG. Il s'ensuit une très grande fragilisation de l'os, allant jusqu'à l'ostéonécrose des têtes fémorales dans les traitements au long cours et à très forte dose.

Enfin, la GH à forte concentration stimule la formation osseuse et le remaniement osseux avec formation accrue de périoste, ce qui aboutit à une augmentation du diamètre des os longs.

La plupart des pathologies correspondent à une diminution de la masse osseuse, ou ostéopénie, et la pathologie osseuse peut concerner la trame minérale ou la trame protéique.

Pathologie

États de diminution de masse osseuse

Ostéoporose

Définition

C'est une diminution de la masse osseuse avec une détérioration de la micro-architecture osseuse. L'os est poreux en raison de l'amincissement, puis de la disparition des travées osseuses (figure 17.14) L'ostéoporose est définie selon l'OMS par la mesure de la densité minérale osseuse (DMO) : elle est caractérisée par un *T-score* inférieur à 2,5 écarts types, ce qui correspond à la différence en écarts types entre la valeur de la densité minérale osseuse du patient et celle d'un jeune adulte de même sexe. Lorsque la mesure est comparée à la mesure osseuse ajustée pour l'âge, on parle de *Z-score*.

À côté de la densité minérale osseuse, d'autres facteurs de risque indépendants jouent un rôle dans la survenue des fractures : l'âge, les antécédents personnels de fracture, un niveau de remodelage élevé, le risque de chutes et les altérations qualitatives de l'os qui n'ont pas de système de mesures en pratique clinique.

Signes cliniques et causes

Cette détérioration entraîne une fragilité osseuse accrue, pouvant conduire à des fractures. On distingue deux types d'ostéoporose :

- l'ostéoporose de type I, *post-ménopausique*, correspond à la carence en œstrogènes. Elle se manifeste surtout dans les cinq ans (jusqu'à 15 ans) qui suivent la ménopause, par des tassements vertébraux, éventuellement des fractures de vertèbres. Elle correspond à une attaque préférentielle de l'os spongieux ;

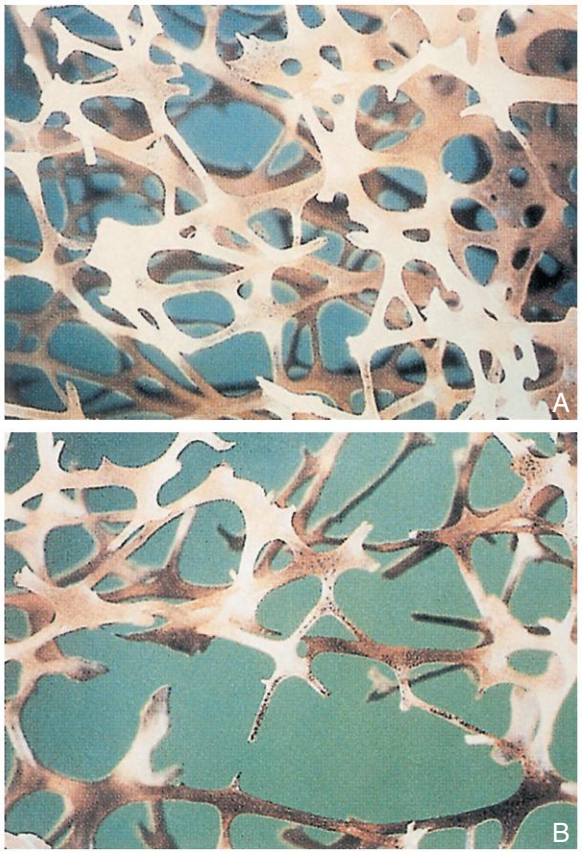


Figure 17.14

Ostéoporose.
A. Os montrant des travées normales. **B.** Perte osseuse par ostéoporose.
(In : Gaw A. et al. Biochimie clinique. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier ; 2004.)

- l'ostéoporose de type II, ou *ostéoporose sénile*, correspond à une perte de l'os trabéculaire et cortical. Elle se manifeste surtout après 70 ans, par des fractures du col du fémur.

Les principales autres causes d'ostéoporose peuvent être :

- une immobilisation prolongée, ce qui entraîne une diminution de la formation osseuse au profit de la résorption ;
- un excès de sécrétion de glucocorticoïdes, comme dans le syndrome de Cushing ;
- une hypersécrétion d'hormones thyroïdiennes.

L'ostéoporose et les fractures afférentes sont aussi des complications des maladies chroniques (diabète, cancers du sein et de la prostate, rhumatismes inflammatoires, VIH, BPCO…) et de leurs thérapeutiques (maladies inflammatoires et corticothérapie, traitements hormonaux de cancers, inhibiteurs de l'aromatase, agonistes de la GnRH, antiépileptiques, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, administration prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons…).

Éléments diagnostiques

Les circonstances du diagnostic peuvent être :

- une fracture, et plus particulièrement un tassement vertébral (même asymptomatique) ;
- une mesure densitométrique (DMO) systématique, pratiquée chez une femme ayant des facteurs de risque d'ostéoporose.

Le tableau biologique classique est inutile pour le diagnostic, il est très peu parlant, la calcémie et la phosphorémie étant normales. Les explorations spécialisées montrent que l'ostéocalcine et les phosphatases alcalines osseuses sont augmentées, en signe de stimulation secondaire de l'ostéoformation et surtout que l'excrétion de pyridinoline et de déoxypyridinoline est augmentée. L'examen de choix est l'ostéodensitométrie biphotonique. On peut maintenant obtenir des images de la micro-architecture osseuse de très grande qualité en utilisant la tomographie périphérique quantitative à haute résolution. Mais ces examens sont réservés à des situations et des études très particulières.

Ostéomalacie et rachitisme

L'ostéomalacie est la maladie de l'adulte et le rachitisme est la même maladie chez l'enfant.

Définition

C'est un os de mauvaise qualité, par diminution de la fixation minérale, donc on a une accumulation d'ostéoïde non calcifié. On peut considérer que le liquide extracellulaire n'est pas assez saturé en calcium et phosphates, ce qui ne permet pas de former des cristaux d'hydroxyapatite pour assurer la calcification normale de l'os. De tels os sont facilement déformables.

Traduction clinique

Chez l'adulte, on peut observer une incurvation des diaphyses.

Chez l'enfant, on observe un écrasement et une déformation évidente des os longs. Le plus souvent, il existe des douleurs diffuses et, dans 50 % des cas, elles sont accompagnées de myopathies. De nos jours, il est extrêmement rare de voir un thorax en cloche, un sternum en carène.

Les formes débutantes d'ostéomalacie sont habituellement asymptomatiques ; les signes osseux sont représentés par des douleurs pelvitrochantériennes de type mécanique, des douleurs thoraciques et rachidiennes ; on observe également des déformations osseuses (cyphoscolioses dorsolombaires) au cours des formes évoluées, des tassements vertébraux et, plus rarement, des fractures des os longs.

Une impotence fonctionnelle est présente avec une démarche pseudomyopathique dandinante. Les signes généraux sont essentiellement une asthénie et un amaigrissement.

Causes

- Les carences en vitamine D, soit en raison d'une insolation trop réduite (c'est fréquemment le cas du sujet âgé qui ne sort plus), soit en raison d'apports en vitamine D insuffisants, soit encore en raison d'une malabsorption digestive de la vitamine D dans les entéropathies au gluten ou dans la maladie cœliaque de l'adulte.
- Les rachitismes vitamine D résistants : ils sont liés à un déficit congénital en 1α-hydroxylase rénale et nécessitent un traitement par le calcitriol qui est alors efficace (déficit de type I), ou à un déficit congénital en récepteurs du calcitriol (type II).
- L'insuffisance rénale, surtout si se surajoute une intoxication aluminique (absence d'activité de la 1α-hydroxylase).
- Des apports très insuffisants en calcium et phosphates, ou lorsque le rapport Ca/P est très inapproprié.
- Les fuites rénales en phosphates définissant le rachitisme vitaminorésistant hypophosphatémique familial et le rachitisme hypophosphatémique héréditaire avec hypercalciurie et syndrome de Fanconi.

Diagnostic radiologique

On observe une diminution de la radio-opacité du squelette, qui n'est toutefois visible qu'après une perte supérieure à 30 % de la densité osseuse. La radiotransparence est toujours floue, d'aspect cotonneux. La lésion typique est représentée par la strie de Looser-Milkman, qui est une fissure perpendiculaire à la corticale de l'os, très souvent localisée au niveau du col du fémur. L'examen radiologique de choix est l'ostéodensitométrie biphotonique qui a une sensibilité et une résolution diagnostique nettement plus élevée que la radiographie conventionnelle.

États d'ostéolyse

Définition

Ce sont tous les états dans lesquels la résorption osseuse est augmentée.

Causes

Elles sont de deux ordres :

- une hyperactivité des glandes parathyroïdiennes, que ce soit une hyperparathyroïdie primaire ou secondaire ;
- les tumeurs malignes, que ce soit des tumeurs solides avec métastases osseuses multiples ou des hémopathies avec envahissement médullaire, ce qui représente 10 % des cas, ou bien des tumeurs sécrétant des peptides ressemblant à la PTH ou PTHrp, ce qui représente 90 % des cas.

Pathologie

États d'augmentation de masse osseuse

Hyperostose et maladie de Paget

Dans ce cas, le tissu osseux se forme à partir du périoste et on parle d'ostéite déformante. Le cas typique est la maladie de Paget, où l'on a une hyperrésorption osseuse et une hyperformation de travées osseuses irrégulières avec un épaississement des os atteints. Au plan biologique, on note une très forte augmentation des phosphatases alcalines et une augmentation des paramètres d'ostéolyse, c'est-à-dire l'excrétion de pyridinoline et de déoxypyridinoline.

La maladie de Paget est responsable d'une hypertrophie, de déformations et d'une hypervascularisation osseuse. Cette maladie est le plus souvent asymptomatique et sa découverte est réalisée à l'occasion d'examens d'imagerie effectués pour d'autre(s) raison(s). Lorsque la maladie s'exprime, les douleurs apparaissent puis les déformations osseuses (hypertrophie crânienne, cyphose dorsale, déformations au niveau des jambes…). Les complications sont d'ordre ostéoarticulaire, neurologique ou cardiaque. Ces complications en font les éléments de la sévérité et du pronostic de la maladie.

Ostéosclérose

Elle s'accompagne d'une diminution de la cavité médullaire et des espaces des os spongieux.

Cals

C'est un excès de minéralisation à la suite de fractures.

Hormone parathyroïdienne

Origine : les glandes parathyroïdes

Anatomie des glandes parathyroïdes

Les glandes parathyroïdiennes sont généralement au nombre de quatre, les deux glandes supérieures sont accolées à la thyroïde et les deux glandes inférieures sont incluses dans les lobes thyroïdiens en position latérodorsale (figure 17.15). Ces dernières, qui migrent avec le thymus, peuvent parfois être situées en un point quelconque du trajet du thymus, y compris dans le médiastin antérieur et donc la chirurgie des parathyroïdes doit être pratiquée par un spécialiste.

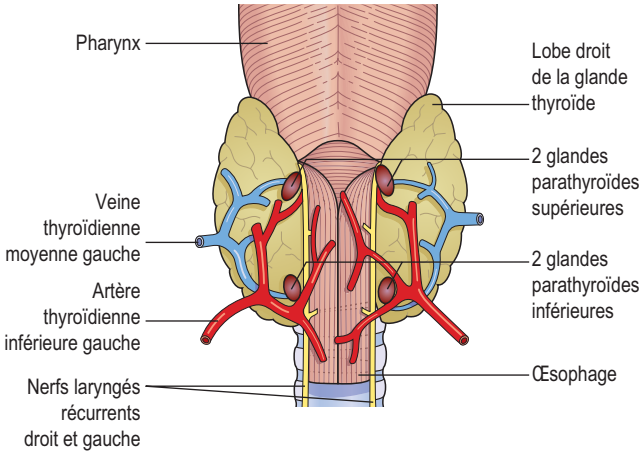


Figure 17.15

Position des glandes parathyroïdes (vue postérieure).
(In : Waugh A., Grant A. Ross et Wilson Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris : Elsevier-Masson ; 2011.)

Les dimensions de chaque glande sont de 6 × 4 × 2 mm. Le poids est de 20 à 50 mg pour chaque glande, soit 150 mg au total, face à 25 g pour la thyroïde.

La vascularisation est assurée par des ramifications de plusieurs artères thyroïdiennes.

Histologie des glandes parathyroïdes

Le tissu est formé par des cordons cellulaires mêlés à des capillaires sinusoïdes, qui sont en contact direct avec les cellules du parenchyme parathyroïdien. Il contient deux types de cellules :

- les *cellules principales*, qui peuvent être claires ou foncées :
  - claires, ce sont des cellules vacuolisées, qui ont sécrété la PTH qu'elles contenaient ;
  - foncées, ce sont les cellules qui synthétisent et sécrètent beaucoup de PTH ;
- les *cellules oxyphiles*, plus grandes, dépourvues de glycogène, ayant un noyau très petit et dont le rôle est inconnu à l'heure actuelle.

Physiologie

Structure de l'hormone et des PTHrp

L'hormone est un polypeptide linéaire constitué par une seule chaîne de 84 acides aminés, sans pont disulfure, de masse moléculaire de 9 600 Da (figure 17.16). Elle est fragile, sensible à l'oxydation, aux enzymes du tube digestif, donc non utilisable *per os*. Les 34 premiers acides aminés du côté

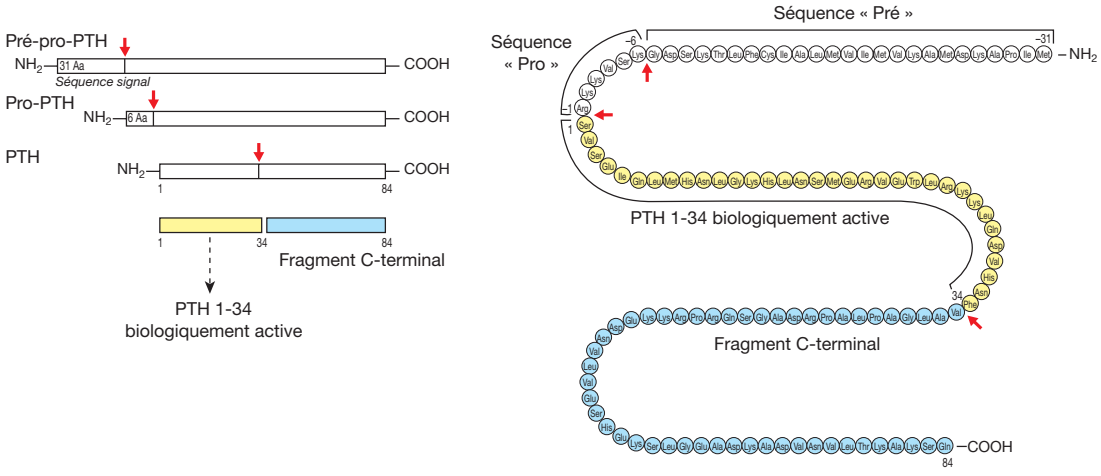


Figure 17.16

Structure de la PTH.

N-terminal ont toutes les propriétés biologiques de l'hormone entière. Les 13 premiers acides aminés sont impliqués dans la fixation sur les récepteurs de l'hormone.

Il existe de *nombreux peptides* proches de la PTH appelés PTHrp. Ils sont environ deux fois plus grands que la PTH et ont une similitude avec la PTH dans les 13 premiers acides aminés, dont 8 sont strictement identiques, ce qui leur permet de se fixer sur les récepteurs de la PTH.

Synthèse et sécrétion de la PTH

Le gène de la PTH est situé sur le bras court du chromosome 11, à côté de celui de la calcitonine. Son promoteur est sous l'influence du calcitriol qui, après fixation sur son récepteur, le VDR, exerce un effet de répression de la transcription en interagissant avec un VDRE (*Vitamine D-Response Element*).

La synthèse de la PTH n'a lieu que dans les glandes parathyroïdes (figure 17.17). En revanche, les PTHrp sont synthétisés dans de très nombreux tissus (kératinocytes, cerveau, surrénales, foie, rein, glande mammaire, utérus et placenta) et sont présents en quantité très importante dans de nombreuses tumeurs.

La synthèse commence par l'élaboration d'une pré-pro-hormone de 115 acides aminés qui contient une séquence signal de 25 acides aminés, qui joue un rôle d'ancrage dans le réticulum endoplasmique. Après clivage de ce peptide signal, la pro-hormone est alors rapidement transférée du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi, où elle est transformée en hormone constituée de 84 acides aminés par perte des six acides aminés N-terminaux sous l'action d'une convertase à activité trypsine-*like*. L'hormone élaborée est stockée dans des granules sécrétoires. L'ensemble du processus de synthèse est rapide, ne prenant que 15 à 20 minutes à l'état basal.

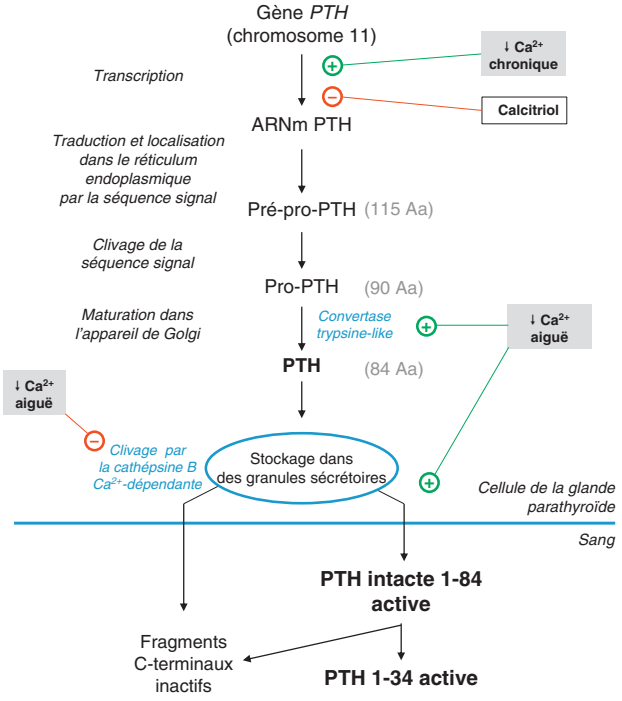


Figure 17.17

Synthèse de la PTH et sa régulation.

La sécrétion se fait sous l'action de stimulus à partir des granules. On trouve donc dans l'effluent veineux des glandes parathyroïdes, l'hormone intacte et de nombreux fragments C-terminaux qui résultent du catabolisme de la PTH à l'intérieur des cellules parathyroïdiennes. Cette dégradation cytoplasmique est liée à l'action de la cathépsine B, dont l'activité est contrôlée par la concentration cytoplasmique en Ca^{2+}.

Les formes circulantes dans le sang sont pour 10 % la PTH intacte et pour 90 % les fragments C-terminaux de la PTH. Après sa sécrétion, la PTH 1–84 est en effet rapidement clivée en différents fragments dans le foie, notamment dans les cellules de Küpffer, et dans les reins. Seul le fragment 1–34 possède toute l'activité biologique de l'hormone. Les fragments C-terminaux sont plus ou moins longs et sont dépourvus de toute activité biologique.

La demi-vie plasmatique de la PTH est très courte, inférieure à 5 minutes, alors que celle des fragments C-terminaux est longue, voisine de 30 minutes. Leur élimination se faisant par le rein, ils s'accumulent donc dans l'insuffisance rénale. Il sera très important d'utiliser des anticorps qui ne reconnaissent que la forme active pour évaluer l'activité des glandes parathyroïdes, en particulier dans l'insuffisance rénale.

Régulation de la synthèse et de la sécrétion

On peut schématiquement distinguer (figure 17.17) :

- une régulation aiguë de la sécrétion exercée par la concentration du calcium ionisé plasmatique ;
- une régulation chronique de la synthèse (et donc de la sécrétion) qui fait intervenir la concentration du calcitriol et du calcium ionisé.

Régulation aiguë de la sécrétion

Elle repose très essentiellement sur la *concentration plasmatique du* Ca^{2+} qui est le stimulus majeur qui contrôle la sécrétion de la PTH. Ce contrôle de la sécrétion s'exerce

entre 0,85 et 1,25 mmol/l de calcium ionisé plasmatique. Il existe une relation sigmoïde inverse entre les concentrations de Ca^{2+} et la sécrétion de PTH, qui peut être décrite par quatre paramètres (figure 17.18) :

- le taux de sécrétion maximale, qui correspond à la réserve de sécrétion des glandes parathyroïdiennes lorsqu'elles sont soumises à une hypocalcémie aiguë intense et brutale ;
- le taux de sécrétion minimale, qui correspond à la sécrétion minimum des glandes parathyroïdiennes lorsqu'elles sont soumises à une hypercalcémie aiguë intense et brutale ;
- la concentration de Ca^{2+} pour laquelle la sécrétion de PTH est égale à la moitié de la sécrétion maximale observée ; c'est le *set-point* : il se situe entre 1,10 et 1,15 mmol/l, donc il est très proche de la concentration extracellulaire en Ca^{2+} à jeun. Toutefois, à jeun, *in vivo*, la valeur du Ca^{2+} extracellulaire est un peu plus élevée que le *set-point* et la sécrétion basale de PTH est égale au quart de la sécrétion maximale ;
- la pente maximale de la relation qui est située autour du *set-point*. Dans cette zone, de faibles variations de la calcémie vont entraîner de grandes variations de la sécrétion de PTH. Et on a toute possibilité de contrer très rapidement une hypocalcémie en augmentant la sécrétion de PTH. En effet, la réponse des cellules parathyroïdiennes à toute modification de la calcémie est très rapide, ne nécessitant que quelques secondes. L'intensité de la réponse tient autant à l'amplitude de la variation de la calcémie qu'à la rapidité avec laquelle la calcémie varie.

La réponse se fait grâce à des récepteurs du calcium, qui sont des protéines de 1078 acides aminés sensibles à la concentration extracellulaire de Ca^{2+} présentes à la surface des cellules parathyroïdiennes. Ces récepteurs du calcium ont un domaine extracellulaire N-terminal de 612 acides aminés, qui possède une région très riche en acides aminés chargés négativement qui correspond au site capteur ou sensor du Ca^{2+} extracellulaire. Le domaine extracellulaire est rattaché à un domaine à sept hélices transmembranaires par une séquence particulière, très riche en cystéines. Enfin, il existe un domaine intracellulaire C-terminal de 216 acides aminés, qui possède cinq sites de phosphorylation par des PKC et deux sites de phosphorylation par des PKA. Ces récepteurs du calcium fonctionnent sous forme d'homodimères pour pouvoir lier le Ca^{2+}, ce qui entraîne alors des modifications conformationnelles de la partie membranaire, qui stimulent l'activité de la PLA2 et de la voie des MAP kinases et celle de la PLC alors que l'activité de l'adénylcyclase est diminuée. Finalement, la réponse de la cellule parathyroïdienne se fait surtout à travers des modifications de la concentration intracellulaire en calcium cytosolique (modifications qui sont parallèles aux modifications des concentrations extracellulaires du Ca^{2+}).

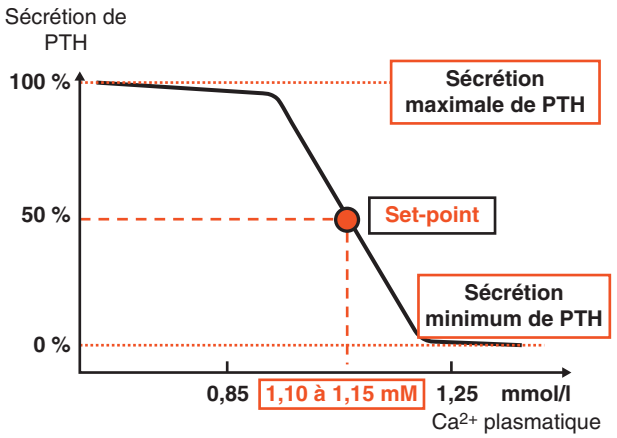


Figure 17.18

Relation entre la sécrétion de PTH et la calcémie ionisée plasmatique.

Lorsqu'il y a une hypocalcémie aiguë et transitoire, le récepteur est désactivé et on constate donc une diminution du Ca^{2+} cytosolique et une augmentation de l'AMPc. Il s'ensuit une libération de la PTH contenue dans les granules sécrétoires des cellules parathyroïdiennes et aussi une inhibition de la dégradation intracellulaire de la PTH à la suite d'une diminution de l'activité de la cathépsine B, dont l'activité est calcium-dépendante. On peut donc dire qu'il y a recrutement immédiat de toutes les réserves contenues dans les glandes pour faire face à l'hypocalcémie. Ce processus permet d'assurer une sécrétion maximale de PTH pendant 60 à 90 minutes.

Lorsque la calcémie ionisée plasmatique augmente, l'activation du récepteur conduit à une augmentation du Ca^{2+} cytosolique, ce qui inhibe la sécrétion de PTH à partir des granules.

Le récepteur du calcium a la particularité de ne pas se désensibiliser, à la différence des autres récepteurs couplés à des protéines G. Il est donc actif en permanence. Par ailleurs, il faut se rappeler que c'est un récepteur multiligands, qui peut fixer d'autres éléments que le Ca^{2+}, ce qui est à l'origine de la découverte des substances calcimimétiques, qui vont toutes être capables d'inhiber la sécrétion de la PTH en activant le récepteur. On distingue :

- les calcimimétiques de type 1, comme le Mg, le Ba, le Sr (le ranélate de strontium peut être utilisé dans le traitement de l'ostéoporose pour diminuer la résorption osseuse à la suite de la diminution de la sécrétion de la

PTH) et un certain nombre de cations organiques (polyamines et néomycine), qui stimulent directement le récepteur et n'ont pas besoin du Ca^{2+} extracellulaire pour agir : ce sont de véritables agonistes ;

- les calcimimétiques de type 2, qui n'ont pas d'activité intrinsèque et sont des régulateurs allostériques qui augmentent la sensibilité du récepteur du Ca. C'est le cas du cinacalcet, qui est un médicament utilisé pour traiter l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients en insuffisance rénale chronique.

Régulation chronique de la synthèse

Cette régulation de la synthèse fait intervenir le calcium, le calcitriol et FGF23.

L'*hypocalcémie* doit être persistante pour entraîner une stimulation de la synthèse de la PTH par action sur le gène. En effet, il existe un élément de réponse au calcium sur le gène de la pré-pro-PTH, qui régule négativement l'expression du gène. Dans toutes les hypocalcémies chroniques, on observe dans un premier temps une hypertrophie des cellules parathyroïdiennes, puis après plusieurs jours, une hyperplasie diffuse, c'est-à-dire une augmentation du nombre des cellules.

Le *calcitriol* au contraire freine la synthèse de la PTH. Il agit en se fixant sur des récepteurs pour la vitamine D (VDR) qui sont exprimés dans les cellules parathyroïdiennes. Après fixation du calcitriol sur ce récepteur cytosolique, le complexe migre jusque dans le noyau et se fixe sur un élément promoteur spécifique situé sur le gène de la PTH. Cette fixation contrôle négativement la transcription du gène. Donc le calcitriol diminue le taux de transcription d'ARNm codant la pré-pro-PTH, ce qui entraîne une diminution de la synthèse de la PTH. Dans l'insuffisance rénale chronique, l'activité diminuée de la 1α-hydroxylase conduit à une diminution de la production du calcitriol, qui explique le développement d'une hyperparathyroïdie.

Le *FGF23* se fixe sur les récepteurs FGFR1, en association avec la protéine Klotho, ce qui a pour effet de diminuer l'expression des ARNm de la PTH et la sécrétion de la protéine.

Rôle des autres facteurs

Le magnésium joue un rôle secondaire par rapport au calcium. Il est environ trois fois moins efficace. Une hypermagnésémie freine la sécrétion de PTH et une hypomagnésémie stimule la sécrétion de PTH. Le magnésium n'agit pas sur la synthèse de la PTH.

Le rôle des phosphates a été démontré *in vitro*. On sait que la concentration extracellulaire en phosphates a une action directe *in vitro* sur la synthèse de la PTH dans les cellules parathyroïdiennes. La teneur des cellules en ARNm de la PTH est très diminuée lorsque les concentrations de phosphates sont basses et, au contraire, elle est nettement stimulée lorsque les concentrations en phosphates sont élevées.

Les catécholamines et tous les agonistes β comme l'isoprotérénol se fixent sur des récepteurs β-adrénergiques, qui sont couplés à la production d'AMPc, et augmentent alors le taux de sécrétion de PTH.

Actions de la parathormone

Le rôle de la PTH est avant tout de *maintenir la calcémie constante* en luttant contre toute hypocalcémie. Pour atteindre son but, normaliser la calcémie, elle agit directement sur deux cibles : l'os et le rein.

Action osseuse

C'est une action ostéolytique qui a besoin du calcitriol pour s'exprimer pleinement. Elle se traduit par une transformation des cellules souches monocyto-macrophagiques en ostéoclastes, donc par une augmentation du nombre des ostéoclastes, et aussi par une stimulation de l'activité des ostéoclastes et des ostéocytes. L'augmentation de l'activité ostéoclastique entraîne une déminéralisation et une protéolyse de l'os bien calcifié. Il n'y a jamais d'action sur l'os en cours de formation.

La cellule cible de la PTH est l'ostéoblaste qui a certaines de ses fonctions de synthèse stimulées pour interagir avec l'ostéoclaste.

Cette action de la PTH sur l'os entraîne une libération du calcium et des phosphates, ce qui tend donc à augmenter la calcémie et la phosphatémie et à libérer l'hydroxyproline, la pyridinoline et la déoxypyridinoline que l'on retrouve dans les urines.

Actions rénales

Elles correspondent à une diminution de la réabsorption des phosphates, une augmentation de la réabsorption du calcium, une stimulation de l'activité de la 1α-hydroxylase et une augmentation de l'excrétion des protons :

- *la diminution de l'activité du transporteur des phosphates*, situé dans le tubule contourné proximal, entraîne une augmentation de la phosphaturie très précoce et constante.

Cette action aboutit à la diminution de la phosphatémie, car l'action rénale l'emporte largement sur l'effet osseux ;

- *l'augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium* a lieu dans l'anse de Henlé et le tube contourné distal. Cet effet est bloqué en présence de furosémide, par action essentiellement dans l'anse de Henlé ; dans les cellules du tube contourné distal, la PTH augmente l'activité du canal calcique TRPV5 et celle de la Ca^{2+}-ATPase ;
- *la stimulation directe de l'activité de la 1α-hydroxylase* augmente la production de calcitriol à partir du 25-(OH)-D ;
- *l'augmentation de l'excrétion nette de protons* entraîne l'apparition d'une alcalose métabolique modérée.

Pathologie

Calciurie dans les hyperparathyroïdies

Dans les hyperparathyroïdies, la valeur de la calciurie dépend du degré d'hypercalcémie. Lorsqu'il y a une hypercalcémie très importante (par exemple, 4 mmol/l), la charge filtrée glomérulaire est très augmentée et on observe une hypercalciurie, même si la réabsorption tubulaire est stimulée, par débordement des capacités de réabsorption du calcium. En revanche, lorsqu'il n'existe pas d'hypercalcémie ou qu'il existe seulement une discrète augmentation de la calcémie, alors on observe une hypocalciurie par stimulation de la réabsorption tubulaire du calcium.

Mécanismes d'action cellulaire

L'action cellulaire de la PTH est identique dans l'os et dans le rein. Elle agit sur ces tissus cibles en se fixant sur un récepteur membranaire, qui est une glycoprotéine de 585 acides aminés à sept domaines transmembranaires, couplé à des protéines G, en particulier les protéines G_s et G_q (figure 17.19). Ce récepteur présente la même affinité pour la PTH et le PTHrp.

La fixation de la PTH sur son récepteur entraîne une stimulation de l'activité de l'adénylcyclase qui se traduit par une augmentation d'AMPc intracellulaire et de la phospholipase C qui se traduit par une augmentation de la production de DAG et d'IP_3. La détermination de l'AMPc néphrogénique a longtemps permis de connaître de façon précise l'état de fonctionnement des glandes parathyroïdiennes, à une époque où le dosage de la PTH était pratiquement hors des possibilités d'exploration biologique courante. L'augmentation des concentrations cytosoliques du Ca^{2+} et de l'AMPc permet d'expliquer la plupart des effets cellulaires de la PTH.

Le récepteur de la PTH subit une désensibilisation à la suite de la fixation de la PTH. En effet, il est sujet lui-même à une phosphorylation qui entraîne son internalisation. La protéine NHERF1, en se liant au récepteur PTHR1, retarde l'internalisation du récepteur et permet donc de maintenir PTHR1 à la membrane.

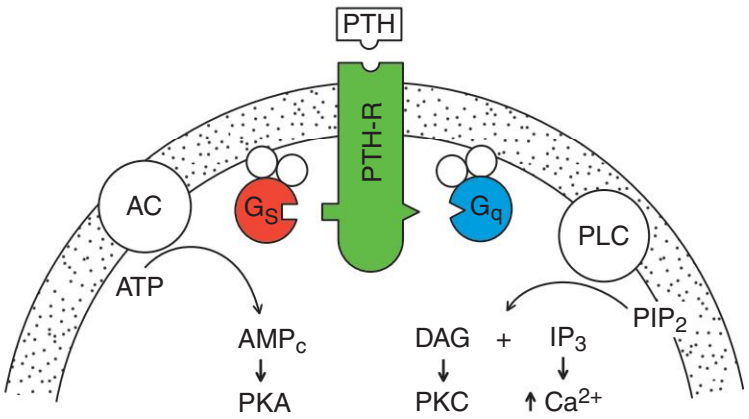


Figure 17.19

Mécanismes d'action cellulaire de la PTH.

Insuffisance parathyroïdienne

L'insuffisance parathyroïdienne entraîne des troubles liés à l'hypocalcémie, en particulier des signes de *tétanie*.

Causes

Le plus souvent, l'hypoparathyroïdie est d'origine iatrogène et fait suite à une intervention chirurgicale (thyroïdienne ou parathyroïdienne) ou à un traitement par l'iode radioactif (iode 131, radiothérapie externe).
Il existe aussi différentes formes d'hypoparathyroïdie vraie et de pseudo-hypoparathyroïdie.

Signes cliniques

Ils correspondent à une hyperexcitabilité neuromusculaire (diminution du seuil d'excitabilité des membranes) liée à l'hypocalcémie.
Les crises aiguës de tétanie débutent par une raideur des doigts, avec une sensation de fourmillements des extrémités et de la région péribuccale, puis s'étendent au reste du corps. Les contractions se produisent par crises durant quelques minutes à quelques heures et s'accompagnent le plus souvent de vomissements.
Les signes de tétanie latente se traduisent par une sensibilité exagérée des nerfs périphériques à des stimulations électriques ou mécaniques. On les recherche en clinique par le signe de Trousseau qui correspond à une striction du bras avec un garrot, ce qui conduit à un spasme de la main avec le poignet et le pouce repliés, tandis que les autres doigts sont en extension, ce qui réalise la « main d'accoucheur » figure e17.2. On recherche aussi le signe de Chvostek, qui correspond à la percussion des fibres du nerf facial à l'angle de la mâchoire, conduisant à la contraction des muscles faciaux qui vont relever le coin de la bouche.

La plupart des crises sont déclenchées par des hyperpnées avec alcalose (influence du pH sur Ca^{2+}).
Parmi les autres manifestations cliniques chroniques d'hypoparathyroïdie, il faut également citer l'apparition d'un syndrome dépressif et d'un retard mental chez l'enfant, la présence d'une hypertension intracrânienne (calcification des noyaux gris centraux), une arythmie cardiaque avec un allongement de QT, une cataracte et des troubles trophiques (ongles striés, cheveux secs…), ainsi qu'un syndrome de malabsorption.

Diagnostic

Dans le sang, on a une hypocalcémie nette, inférieure à 1,75 mmol/l, accompagnée, chez l'adulte, d'une hyperphosphatémie. À l'électromyogramme, on peut observer des éléments caractéristiques, notamment des activités répétitives.

Hyperparathyroïdies

Causes

Les hyperparathyroïdies peuvent être primaires ou secondaires. Les hyperparathyroïdies primaires correspondent à un hyperfonctionnement de base des glandes parathyroïdes. C'est la troisième endocrinopathie en fréquence. Sa prévalence est estimée entre 0,1 et 0,2 % de la population en France. Dans 90 % des cas, c'est un adénome, dans 9 % des cas une hyperplasie diffuse et seulement dans 1 % des cas un cancer vrai. Les hyperparathyroïdies secondaires correspondent à un hyperfonctionnement des glandes parathyroïdes en réponse à une hypocalcémie chronique. C'est par exemple l'ostéite fibreuse de l'insuffisance rénale chronique, liée à l'hypocalcémie chronique aggravée par l'hyperphosphatémie et par le déficit en calcitriol.

Signes cliniques et radiologiques

Dans l'hyperparathyroïdie primaire, l'os n'est que peu ou pas touché. La maladie est le plus souvent de découverte fortuite, car elle reste très longtemps asymptomatique. Le signe d'appel est le plus souvent rénal, avec une lithiase calcique.

Dans l'hyperparathyroïdie secondaire, l'os est touché, pouvant conduire, dans les cas extrêmes, à la maladie ostéokystique de Recklinghausen ou ostéite fibrokystique, qui se caractérise par des douleurs très importantes. Le plus souvent, on cherche à documenter par des examens radiologiques une érosion sous-périostée, plus facile à observer au niveau des phalanges distales des doigts figure e17.3.

Quelquefois cette érosion peut être observée au niveau du crâne. Enfin, dans quelques cas, il existe des lésions ostéolytiques. La résorption osseuse excessive s'accompagne souvent de dépôts de phosphate de calcium dans les tissus mous (artères, articulations…).

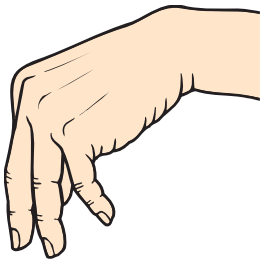


Figure e17.2

Le signe de Trousseau.
Le signe de Trousseau est l'indication la plus fiable d'une tétanie latente. Un manchon de tensiomètre est gonflé au-dessus de la pression systolique pendant au moins deux minutes, tout en observant la main. L'apparition d'un spasme carpien typique, qui cesse cinq secondes environ après avoir dégonflé le manchon, constitue un test positif.
(In : Gaw A. et al. Biochimie clinique. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier ; 2004.)

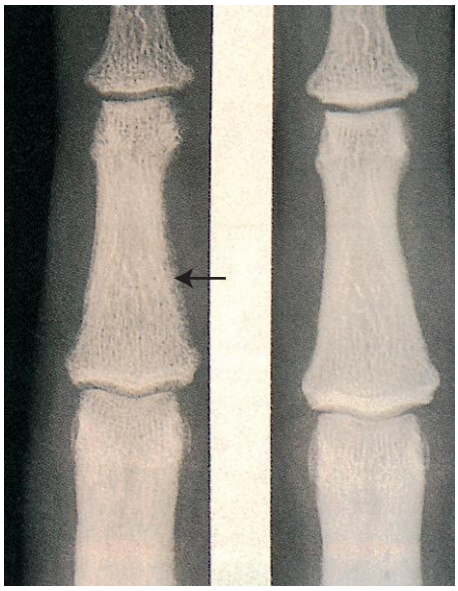


Figure e17.3

Résorption sous-périostale chez un patient atteint d'hyperparathyroïdie.
A. Résorption au niveau des phalanges. **B.** Même doigt cinq mois après l'exérèse d'un adénome parathyroïdien.
(In : Gaw A. et al. Biochimie clinique. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier ; 2004.)

Les formes d'hyperparathyroïdies les plus fréquentes sont asymptomatiques ; c'est à l'occasion d'un bilan que l'hypercalcémie est découverte.
À la phase d'état, les symptômes sont nombreux et variés et touchent plusieurs systèmes et organes :
- système rénal : lithiase, néphrocalcinose, polyurie, polydipsie, insuffisance rénale chronique secondaire ;
- système digestif : anorexie, amaigrissement, nausées, vomissements, douleurs abdominales, constipation ; l'apparition d'ulcères gastroduodénaux peut s'intégrer dans un syndrome de Zollinger-Ellison ; plus rarement, une pancréatite chronique ;
- troubles ostéoarticulaires et musculaires : douleurs, ostéoporose, ostéite fibrolytique, chondrocalcinose ; des fractures spontanées peuvent survenir ainsi qu'un tassement vertébral ;
- troubles neuropsychiques : asthénie, somnolence, troubles de la mémoire, dépression voire psychose ;
- système cardiovasculaire : tachycardie, hypotension artérielle, anomalies de l'ECG (intervalle QT court) ;
- œil : kératite, dépôts conjonctivaux.

Signes biologiques
Dans l'hyperparathyroïdie primaire, on a une hypercalcémie modérée ou très forte, une hypophosphatémie, une augmentation des phosphatases alcalines, une hyperphosphaturie, car le taux de réabsorption des phosphates est diminué, une hypercalciurie liée à l'hypercalcémie et surtout une augmentation de la PTH. L'élément le plus important pour le diagnostic est l'existence d'une PTH inappropriée au niveau de calcémie.
Dans l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale, on a une hypocalcémie ou une hypercalcémie selon le stade de l'insuffisance rénale chronique, une hyperphosphatémie, une augmentation des phosphatases alcalines et une très importante augmentation de la PTH. Dans les urines, il n'y a aucun élément discriminant. De toute façon, la PTH est anormalement élevée au regard de la calcémie.
Le diagnostic différentiel doit être fait avec les hypercalcémies des cancers, au cours desquels l'effet osseux est très important et explique l'importante hypercalcémie et l'hypercalciurie. Dans ces cas, la PTH est effondrée et la concentration de PTHrp est très élevée.
Remarque : Il existe de nombreuses causes d'hypercalcémies nécessitant des explorations complémentaires à la recherche notamment : d'une cause iatrogène (diurétiques thiazidiques, sels de calcium, excès de vitamine D ou A, lithium, anti-œstrogènes…), d'hémopathies (lymphome, leucémie…), de granulomatoses (sarcoïdose, tuberculose…), d'endocrinopathies (hyperthyroïdie, phéochromocytome…).

Calcitonine

Origine : la glande thyroïde

Elle est sécrétée par les *cellules C ou cellules parafolliculaires de la thyroïde*, qui ont une origine nerveuse puisqu'elles sont dérivées de la crête neurale. Elles sont dispersées entre les follicules thyroïdiens (cf. figure 13.3 au chapitre 13).

Physiologie

Structure de l'hormone

C'est un polypeptide de 32 acides aminés, ayant une masse moléculaire d'environ 3 200 Da. Elle est composée d'une seule chaîne avec un pont disulfure intracaténaire 1–7 et un prolinamide C-terminal (figure 17.20).

La calcitonine a une très grande spécificité d'espèces, ce qui explique les différences d'activité importantes entre les espèces. Ainsi, la calcitonine de saumon est 20 fois plus active que la calcitonine humaine (d'où son utilisation en thérapeutique).

Synthèse et sécrétion

Le gène de la calcitonine est localisé sur le bras court du chromosome 11, à côté du gène de la PTH. Il comporte deux sites de polyadénylation, ce qui permet d'engendrer par épissage alternatif au niveau des cellules C de la thyroïde un ARNm codant la calcitonine et, au niveau du tissu nerveux, un ARNm codant le CGRP (*Calcitonin Gene-Related Peptide*), un neuropeptide de 37 acides aminés, possédant un pont disulfure 2–7 et un résidu phénylamide C-terminal, donc ressemblant fortement à la calcitonine.

La synthèse commence par l'élaboration d'un précurseur de 141 acides aminés, la pré-pro-calcitonine qui contient une séquence signal de 25 acides aminés. Après clivage, on obtient la pro-calcitonine qui subit des processus de glycosylation et de protéolyse pour libérer finalement la calcitonine de 32 acides aminés. Comme la PTH, la calcitonine est stockée dans des granules au sein du cytoplasme des cellules C (figure 17.21).

La calcitonine est sécrétée dans la circulation où son taux est très faible, de l'ordre de quelques pmol/l et sa demi-vie

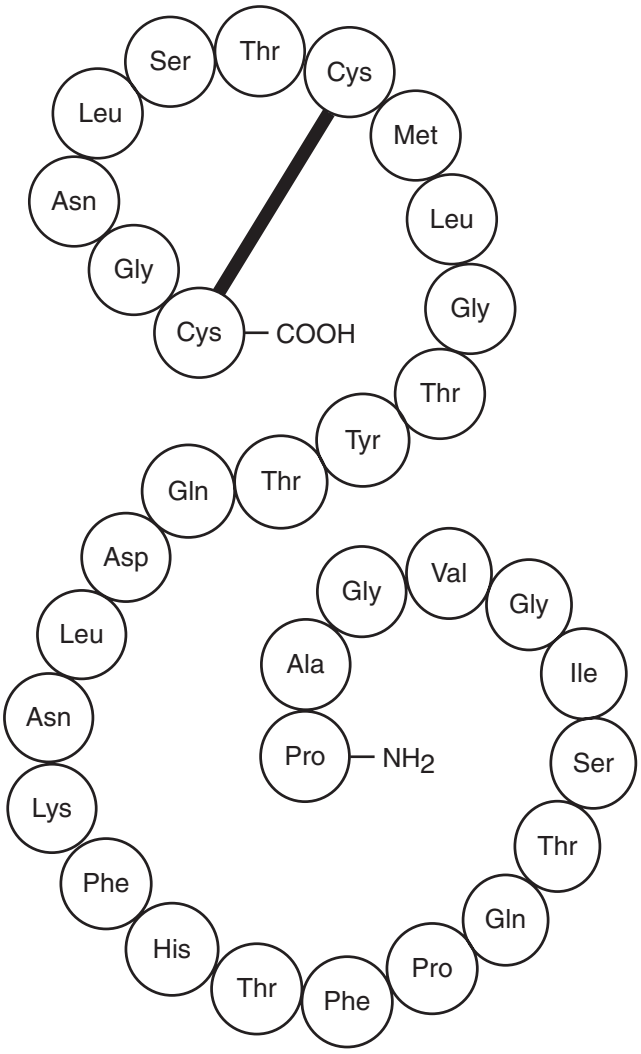


Figure 17.20

Structure de la calcitonine (32 acides aminés).

est très courte, inférieure à 15 minutes, le rein et le foie étant les deux principaux sites de dégradation de l'hormone.

Régulation de la synthèse et de la sécrétion (figure 17.21)

Rôle du calcium ionisé

La sécrétion de calcitonine est directement proportionnelle à la calcémie. Lorsque la calcémie est normale, le taux de calcitonine est très faible. En revanche, toute augmentation du calcium extracellulaire agit sur des récepteurs du calcium exprimés à la surface des cellules C et entraîne immédiatement une augmentation de la sécrétion de la calcitonine à partir des granules de stockage. Dans un second temps, la synthèse est également stimulée.

Rôle des hormones gastro-intestinales

Elles jouent un rôle de protection de l'organisme contre une hypercalcémie en période postprandiale. Ainsi, la pentagastrine, la cholécystokinine et l'entéroglucagon libèrent de la calcitonine afin d'éviter toute augmentation de la calcémie.

Rôle des autres facteurs de régulation

Le calcitriol stimule la synthèse de la calcitonine. À l'opposé, le magnésium à très forte concentration et la somatostatine inhibent la sécrétion de calcitonine.

Actions de la calcitonine

La calcitonine est une hormone *hypocalcémiante*, qui permet de lutter contre toute hypercalcémie. Elle agit sur deux organes cibles : le rein et l'os.

Action osseuse

Elle diminue la résorption osseuse en agissant directement sur les ostéoclastes pour diminuer leur activité, ce qui entraîne donc une diminution de la libération du calcium et des phosphates à partir de l'os.

Par conséquent, elle favorise indirectement l'augmentation de la masse osseuse, c'est ce qui est mis à profit dans l'ostéoporose.

Action rénale

Elle diminue la réabsorption tubulaire du calcium et des phosphates, par action sur de nombreux récepteurs exprimés dans la partie médullaire de la branche large ascendante de l'anse de Henlé et dans le tubule contourné distal.

Sous l'action de la calcitonine, il y a une augmentation de la calciurie et à un moindre degré de l'excrétion des phosphates, du magnésium, du Na, du K et du Cl.

Mécanismes d'action cellulaire

La calcitonine agit en se fixant sur des récepteurs exprimés sur les cellules cibles. Ce sont des protéines de 482 acides aminés à sept domaines transmembranaires, couplées aux protéines G. La fixation de la calcitonine sur le récepteur entraîne une augmentation de l'AMPc et une activation de la PLC, donc une augmentation du Ca^{2+} cytosolique. Les effets osseux et rénaux sont identiques.

Pathologie

Dans les cancers de la thyroïde, on observe une hypersécrétion très importante de calcitonine.

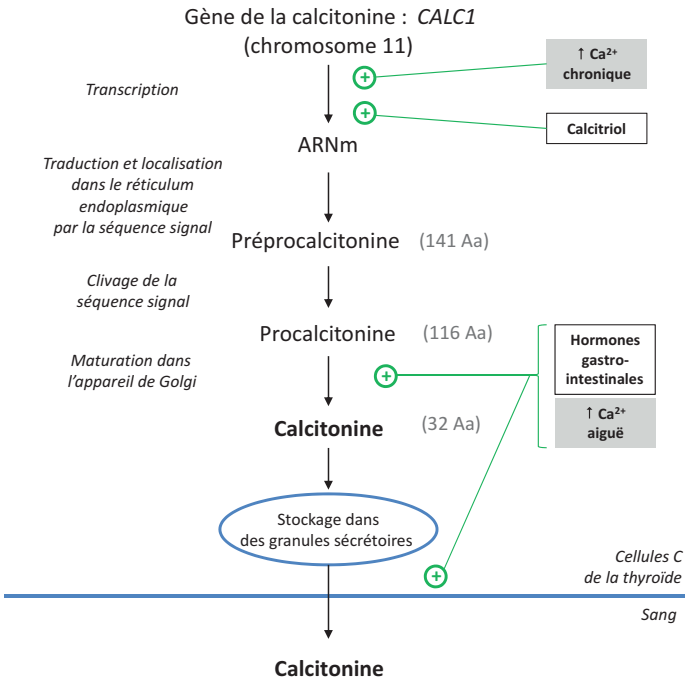


Figure 17.21

Synthèse de la calcitonine et sa régulation.

Vitamines D, calcidiol et calcitriol

Le calcitriol est une véritable hormone, qui dérive de la vitamine D après deux hydroxylations en 1α et en 25. Son activité est 100 fois plus élevée que celle du dérivé monohydroxylé, lui-même 100 fois plus actif que la vitamine D. La vitamine D et son métabolite jouent un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie phosphocalcique et sont essentiels pour assurer une minéralisation osseuse correcte.

Ce sont des substances stéroliques liposolubles.

Sources et besoins en dérivés vitaminiques D

Sources de vitamine D

Les sources de vitamine D sont doubles, d'une part alimentaire et d'autre part endogène (figure 17.22).

Sources alimentaires

La vitamine D existe sous deux formes dans l'alimentation :

- la vitamine D3, ou cholécalciférol d'origine animale ;
- la vitamine D2, ou ergocalciférol qui dérive de l'ergostérol, un stérol d'origine végétale.

La plupart des aliments sont pauvres en vitamine D, sauf les poissons gras de mer (saumons…) et à un moindre degré le foie, certaines viandes et les jaunes d'œufs. Il ne faut pas négliger les apports de vitamine D par le lait et les produits laitiers, puisque l'ajout de vitamine D est autorisé dans les laits et les produits laitiers depuis 2001 en France. Chez l'homme, l'activité des vitamines D2 et D3 est très similaire. Ce sont des vitamines *antirachitiques*.

Les apports alimentaires sont faibles et ne couvrent que 20 % environ des besoins, qui se situent aux alentours de 10 µg par jour (400 UI par jour). La couverture des besoins est donc très largement dépendante de la *synthèse endogène* (80 %).

Sources endogènes

Une partie de la vitamine D, la vitamine D3, est en effet d'origine cutanée, formée à partir du 7-déhydrocholestérol sous l'action des rayons UV dans les kératinocytes. Il y a d'abord formation d'une prévitamine D, qui s'isomérise spontanément en vitamine D3. Mais cette transformation nécessite une intensité suffisante du rayonnement UV, ce qui n'existe qu'entre juin et

octobre en France. Ainsi, on observe des *variations saisonnières* importantes dans la production de vitamine D3.

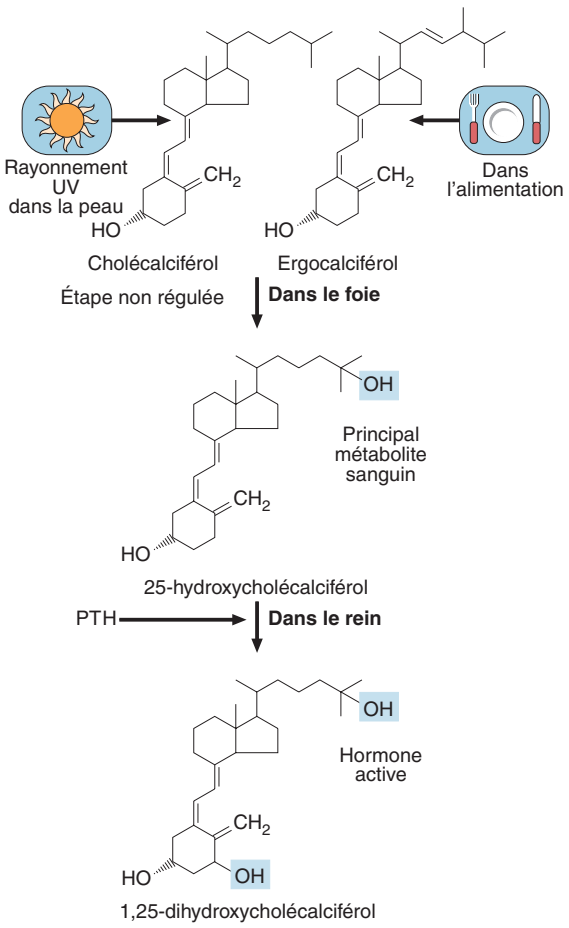


Figure 17.22

Sources et principales étapes du métabolisme de la vitamine D.
(In : Gaw A. et al. Biochimie clinique. Collection Campus illustré. Paris : Elsevier ; 2004.)

Il faut noter que la production de vitamine D diminue lorsque les UV sont arrêtés par les pollutions atmosphériques et/ou le brouillard et par la pigmentation de la peau chez les sujets à peau noire. Enfin, il faut souligner que l'exposition au soleil est à juste titre déconseillée par les dermatologues en raison des risques de cancer de la peau, de sorte que la synthèse endogène est en général faible dans notre population, ce qui explique en grande partie la très grande fréquence des insuffisances en vitamine D observée.

Absorption digestive

L'absorption des vitamines D liposolubles se fait dans l'intestin grêle, après incorporation dans des micelles constituées de sels biliaires, d'acides gras libres et de triglycérides. La capacité d'absorption de la vitamine D par l'intestin est indépendante de la dose ingérée, au moins pour des doses comprises entre 0,1 et 1 mg, ce qui autorise des apports thérapeutiques ponctuels et importants. En effet, la vitamine D est stockée dans le tissu adipeux et le foie, l'organisme possédant donc d'importantes réserves.

La vitamine D absorbée passe dans les voies lymphatiques, alors que le 25-OH est absorbé pour 50 % par voie lymphatique et pour 50 % par le sang porte et le 1,25-$(OH)_2$ est absorbé par le sang porte.

Biosynthèse du calcitriol

Le calcitriol est synthétisé en deux étapes à partir de la vitamine D, l'une hépatique et l'autre rénale, ce qui explique le délai d'environ 20 heures nécessaire pour observer un effet après administration de vitamine D exogène (figure 17.23).

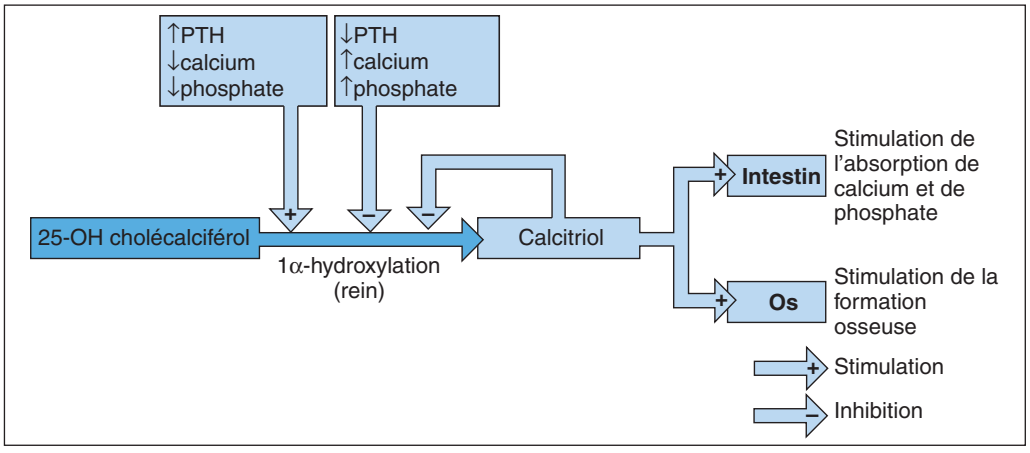


Figure 17.23

Calcitriol : actions et contrôle de la synthèse rénale.
(In : Marshall W.J., Bangert S.K. Biochimie médicale. Physiopathologie et diagnostic. Collection Campus référence. Paris : Elsevier ; 2005.)

Hydroxylation hépatique

Les calciférols subissent une première hydroxylation en position 25 dans le foie sous l'action d'une 25-hydroxylase. Cette hydroxylation fait intervenir le cytochrome P450 CYP2R1 localisé dans les microsomes des hépatocytes. Elle hydroxyle aussi bien le cholécalciférol que l'ergocalciférol en 25-(OH)-D2 et 25-(OH)-D3.

Le 25-hydroxy-dérivé est la forme de réserve de la vitamine D, stocké dans le tissu adipeux, le foie et le muscle.

Hydroxylation rénale

Ensuite, le 25-(OH)-cholécalciférol (calcidiol) subit une deuxième hydroxylation dans les cellules du tubule rénal pour donner soit le 1,25-$(OH)_2$-cholécalciférol (calcitriol), soit le 24,25-$(OH)_2$-cholécalciférol (inactif), en fonction des besoins de l'organisme. Les deux enzymes sont localisées dans la membrane interne des mitochondries des cellules du tubule contourné proximal. Elles font toutes deux intervenir le cytochrome P450 CYP27B1. La production quotidienne de 1,25-$(OH)_2$-cholécalciférol est comprise entre 0,3 et 1 µg par jour, ce qui assure le renouvellement du calcitriol environ deux fois par jour.

Régulation de la biosynthèse

Régulation de l'étape hépatique

En situation de carence en vitamine D, l'affinité de l'enzyme pour son substrat augmente, ce qui permet alors de transformer la vitamine D en 25-(OH)-D de façon plus efficace.

Il n'existe pas de rétrorégulation du calcitriol sur la 25-hydroxylase hépatique.

Il faut savoir que les médicaments anticonvulsivants utilisés pour prévenir ou traiter l'épilepsie comme les phénylhydantoïnes et le phénobarbital diminuent très nettement la concentration plasmatique de 25-(OH)-D et peuvent être à l'origine de problèmes osseux, surtout chez l'enfant. En effet, ces médicaments comme la rifampicine augmentent fortement le catabolisme de la vitamine D par induction hépatique du cytochrome P450.

Régulation de l'étape rénale

La régulation de la 1α-hydroxylase rénale permet de régler avec une grande précision les concentrations circulantes en calcitriol aussi bien à court terme qu'à long terme (la demi-vie du calcitriol étant très courte).

Il existe trois facteurs qui stimulent l'activité de la 1α-hydroxylase rénale (figure 17.23). C'est avant tout la PTH qui a un effet direct. C'est aussi l'hypocalcémie chronique, par exemple dans le cadre des régimes très pauvres en calcium. C'est encore l'hypophosphatémie chronique, là encore avec des régimes très pauvres en phosphates. De son côté, la 24α-hydroxylase rénale est inhibée par ces mêmes facteurs, strictement à l'opposé de la 1α-hydroxylase. On peut donc retenir simplement que le métabolisme du 25(OH)-D est orienté vers le 1,25 ou le 24,25 en fonction des besoins ponctuels de l'organisme.

À l'opposé, la 1α-hydroxylase rénale est freinée par l'hypercalcémie, l'hyperphosphatémie et le calcitriol lui-même, puisque l'enzyme est rétrorégulée par le produit de la réaction, et elle y est très sensible.

De plus, la 1α-hydroxylase est stimulée par l'IGF-1, qui joue un rôle physiologique particulièrement important pendant l'enfance et pendant la grossesse, donc pendant la croissance du squelette et la minéralisation des os.

L'activité de la 1α-hydroxylase est freinée par les phosphatonines, en particulier le FGF23 qui stimule la dégradation du calcitriol.

Enfin l'activité de la 1α-hydroxylase est diminuée lors de la réduction néphronique et de ce fait il y a toujours une diminution des concentrations plasmatiques de calcitriol dans l'insuffisance rénale chronique, ce qui concourt au développement de l'hyperparathyroïdie secondaire et qui conduit aux lésions osseuses observées dans l'urémie.

Transport plasmatique de la vitamine D et de ses dérivés

Dans le plasma, la vitamine D et ses différents dérivés circulent liés plus ou moins fortement à des protéines de transport.

Liaisons à la protéine de transport

Tous les dérivés de la vitamine D circulent liés à une α_2-globuline d'origine hépatique, la DBG (*Vitamin D Binding Globuline*), constituée de 458 acides aminés et ayant une masse molaire de 52 kDa. Cette protéine est présente dans le plasma à une concentration élevée, donc en très large excès par rapport à la vitamine D et à tous ses métabolites.

Mais la DBG ne lie pas tous les dérivés avec la même affinité. Elle lie avec beaucoup plus d'affinité le 25-(OH) puis la vitamine D, puis le 1,25-$(OH)_2$-D. Finalement, on retrouve sous forme libre dans le plasma, seulement 0,04 % de 25-(OH)-D et 0,4 % de 1,25-$(OH)_2$-D.

Concentrations et demi-vies plasmatiques

Les concentrations recommandées de 25-(OH)-D3, ou calcidiol, dans le plasma sont comprises entre 75 et 175 nmol/l, soit 30 à 70 µg/l. La demi-vie du calcidiol est d'environ 14 jours.

Les concentrations plasmatiques de calcidiol représentent le nombre d'heures d'exposition au soleil dans le mois qui précède le dosage. Elles permettent d'évaluer les réserves de l'organisme en vitamine D.

Il existe des variations saisonnières importantes dans les concentrations plasmatiques en calcidiol, entre l'été et l'hiver. En revanche les concentrations plasmatiques varient très peu avec l'âge lui-même. Les concentrations plasmatiques sont pourtant plus basses chez les personnes âgées, en raison de leur faible exposition au soleil.

Les dosages des concentrations de calcidiol permettent de définir les états de carence ou à l'inverse de surcharge en vitamine D. On admet que le seuil de carence est de 10 ng/ml, soit 25 nmol/l, c'est le seuil qui correspond à la nécessité d'entreprendre un traitement, car il existe des signes cliniques de *rachitisme carentiel* en dessous de ces valeurs. Le seuil de statut vitaminique D insuffisant est compris entre 10 et 30 ng/ml, soit 25 à 75 nmol/l. Ce seuil repose sur des études cliniques, qui ont défini une *augmentation des risques de fracture*. À l'heure actuelle, il semble raisonnable de vouloir que la concentration plasmatique de calcidiol soit supérieure à 30 ng/ml d'une part chez les personnes âgées en raison du risque avéré de fractures en dessous de ce seuil, et d'autre part chez les nouveau-nés, en raison du risque possible de développement d'un diabète de type 1. Enfin, on doit envisager une possible intoxication par la vitamine D pour des concentrations en calcidiol supérieures à 150 ng/ml ou 375 nmol/l.

Les concentrations plasmatiques du calcitriol sont environ 1 000 fois plus faibles (50 à 125 pmol/l, soit 30 à 50 ng/l). Sa demi-vie est très courte (seize heures). Les concentrations de 1,25-$(OH)_2$-D3 varient avec la demande phosphocalcique. Elles sont beaucoup plus élevées pendant la grossesse, la croissance et chez les sujets qui ont des apports très faibles en calcium et/ou en phosphates.

Actions physiologiques du calcitriol

Les actions physiologiques de la vitamine D ont pendant longtemps été limitées à son rôle dans le domaine phosphocalcique, qui s'exerce par le biais du calcitriol circulant. Mais depuis quelques années, on s'est rendu compte qu'elle exerce également une action au niveau d'organes capables de synthétiser eux-mêmes la forme active de la vitamine D, destinée à agir localement. Les cellules de ces organes possèdent une 1α-hydroxylase et des VDR (cellules β du pancréas, muscle strié, prostate, côlon, etc.). Ainsi, on considère que le calcitriol produit par les tissus autres que le rein agit de façon autocrine ou paracrine et que la concentration plasmatique de calcitriol ne reflète pas la conversion locale de calcidiol en calcitriol et donc les effets autocrines ou paracrines de ce dernier.

Actions dans le domaine phosphocalcique

Le calcitriol exerce des effets sur l'intestin, le squelette, le rein et sur les deux autres hormones calciotropes (figure 17.23).

Effets sur l'intestin

Le calcitriol stimule très nettement les trois étapes de l'*absorption active transcellulaire du calcium* qui se déroule dans le duodénum. Il augmente l'expression de TRPV6 et donc le passage apical du Ca, la concentration intracellulaire en calbindine et l'activité de la Ca-ATPase basolatérale. Son plein effet nécessite un délai de six à huit heures, qui correspond aux différentes synthèses. Il existe une corrélation positive entre les concentrations plasmatiques de calcitriol et le taux d'absorption intestinale du Ca.

Le calcitriol stimule également le *transport actif des phosphates*, en augmentant l'activité du transporteur des phosphates localisé dans le jéjunum.

De plus, en chronique, le calcitriol favorise au long cours la multiplication et la différenciation crypto-villositaire des entérocytes, entraînant une hypertrophie des villosités intestinales (grossesse).

Effets sur le squelette

Le calcitriol favorise la *minéralisation de l'os et des cartilages de croissance*. Il augmente les concentrations extracellulaires en calcium et phosphates, ce qui favorise la minéralisation des matrices protéiques osseuses et cartilagineuses. Il contrôle la transcription, la différenciation et la minéralisation des ostéoblastes. Enfin le calcitriol contrôle l'expression de nombreuses protéines de la matrice osseuse (collagène de type I, ostéopontine, ostéocalcine).

Il stimule aussi directement la production par les ostéoblastes de facteurs locaux, tels que l'IGF-1 et la PGE2, impliqués dans la régulation du couplage formation-résorption

osseuse en faveur de l'ostéoformation. Il agit également de façon indirecte en diminuant la sécrétion de PTH, ce qui diminue donc la résorption osseuse.

Ainsi, en stimulant l'ostéoformation et en inhibant indirectement l'ostéolyse, le calcitriol favorise très fortement la formation de l'os.

Effets sur le rein

Le calcitriol augmente la réabsorption tubulaire du calcium en agissant sur les cellules du tubule contourné distal (augmentation de la synthèse de TRPV5, de calbindine D28k et de la Ca-ATPase).

Les effets directs du calcitriol sur la réabsorption tubulaire des phosphates sont incertains. En revanche, il est connu que la vitamine D et le calcitriol facilitent l'effet phosphaturique de la PTH.

Effets sur les hormones calciotropes

Le calcitriol inhibe la synthèse et la sécrétion de la PTH et stimule la synthèse et la sécrétion de la calcitonine. Il stimule également la croissance des cellules parathyroïdiennes.

Autres actions du calcitriol

Le calcitriol a de très nombreux effets en dehors du domaine phosphocalcique si l'on se réfère aux travaux expérimentaux. Nous ne rapporterons ici que les données bien établies.

Effets sur le muscle

Le rachitisme et l'ostéomalacie s'accompagnent de douleurs et de faiblesse musculaires. Les sujets âgés carencés en calcidiol présentent une diminution de la fonction musculaire avec des risques élevés de chutes. Un traitement par la vitamine D de tels sujets améliore leurs performances musculaires et diminue le risque de chutes et donc de fractures périphériques d'au moins 20 %. Ces effets peuvent être expliqués par une action directe sur la taille des fibres musculaires de type II et sur leur activité contractile (teneur accrue en ATP et en glycogène). Par ailleurs, le calcitriol stimule la différenciation des myoblastes en myocytes.

Effets sur le système immunitaire

Le calcitriol joue un rôle immunomodulateur complexe associant une activation de l'immunité innée (systèmes non spécifiques de défense immunitaire) et une inhibition de l'immunité acquise (systèmes de défense immunitaire antigènes-spécifiques).

Ces actions expliquent les effets préventifs du calcitriol dans le développement des maladies auto-immunes ou dans le rejet des allogreffes. Ainsi, l'administration de doses pharmacologiques de 1,25 ou des analogues permet de prolonger, chez l'animal, la survie des hétérogreffes de peau, de cœur ou d'îlots de Langerhans. Elle permet aussi de retarder, chez l'animal, le développement des maladies auto-immunes, telles que le diabète de type 1, le lupus, l'encéphalite allergique et la glomérulonéphrite expérimentale. Ce type de résultats ouvre des perspectives thérapeutiques intéressantes chez l'homme.

Effets sur la différenciation et la prolifération cellulaire

In vitro, le calcitriol inhibe la prolifération cellulaire des kératinocytes et de nombreuses cellules cancéreuses en culture (cancer du sein, du côlon, de la prostate…). Il agit notamment en augmentant la production de facteurs suppresseurs de tumeur tel p21.

Cette action a été mise à profit en thérapeutique dans certaines maladies qui se caractérisent par des processus de prolifération cellulaire anormale. Ainsi, on utilise le calcitriol dans le psoriasis caractérisé par une infiltration de l'épiderme par des lymphocytes T et une prolifération des kératinocytes. On l'utilise également dans le traitement de certaines formes de leucémies. Dans ce cadre thérapeutique, la limitation d'utilisation du calcitriol reste son effet hypercalcémiant important et les analogues de la vitamine D ont tout leur intérêt dans la mesure où ils ne sont pas ou peu hypercalcémiants. À l'heure actuelle, seules trois molécules ont obtenu un agrément, le paricalcitol, le 22-oxacalcitriol et le doxercalciférol.

Contrôle de la sécrétion d'insuline

Le calcitriol augmente la sécrétion d'insuline par action dans les cellules β du pancréas et diminue la résistance à l'action de l'insuline. Chez l'homme, la concentration plasmatique de calcidiol est inversement corrélée à la prévalence du diabète de type 2 et à la résistance à l'action de l'insuline. Et on constate même que les patients qui ont un déficit en vitamine D ont des formes plus agressives et plus précoces de diabète.

Contrôle du système rénine-angiotensine

Le calcitriol inhibe la production de rénine et, de ce fait, la vitamine D contribue à diminuer la pression artérielle. On a d'ailleurs trouvé des corrélations entre des concentrations basses de calcitriol et une pression artérielle élevée ou une activité rénine élevée.

Mécanismes d'action cellulaire

Le calcitriol agit classiquement par un mécanisme génomique, mais il possède aussi une action non génomique.

Action génomique

C'est le mode d'action de tous les stéroïdes. Le calcitriol se lie à un récepteur cytosolique, puis le complexe migre jusqu'au noyau, où il se fixe aux éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), situés dans le promoteur des gènes cibles qui régulent positivement ou négativement la transcription de ceux-ci. Les séquences VDRE existent sur de très nombreux gènes, c'est la raison pour laquelle les effets du calcitriol sont multiples et concernent le métabolisme phosphocalcique et de nombreux organes qui possèdent des VDR.

Le récepteur du calcitriol appartient à la famille des régulateurs de la transcription des gènes comme les récepteurs des stéroïdes sexuels, des glucocorticoïdes, de l'aldostérone, de la T3 et des acides rétinoïques. Pour être actif au niveau du gène cible, il faut qu'il soit sous forme dimérisée, soit à l'état d'homodimère, soit surtout d'hétérodimère, en s'associant alors avec un autre récepteur notamment le RXR de la vitamine A ou le récepteur de la T3.

L'ensemble de cette action nécessite un délai d'environ quatre heures.

Action non génomique

Certains effets très rapides du calcitriol n'impliquent pas la synthèse protéique. Dans ces cas, le calcitriol se lie à une protéine membranaire, dont la structure est différente du récepteur intracellulaire. En quelques secondes, cette interaction modifie l'entrée du calcium et le métabolisme des phospho-inositides membranaires, en particulier des acides gras polyinsaturés qu'ils contiennent. Il en résulte une modification de la fluidité membranaire.

En conclusion, on retiendra que la régulation de la calcémie est essentielle et qu'elle est maintenue dans des limites très étroites sous l'action principale de la PTH aidée par le calcitriol. Ils agissent sur les trois organes cibles : le rein, l'os et l'intestin grêle. La régulation de la phosphatémie a fait de grands progrès récemment avec la découverte de la phosphatonine qui complète l'action bien établie de la PTH et semble faire passer le rôle de la PTH au second plan. L'homéostasie phosphocalcique est de très grande importance en termes de santé publique, puisque l'ostéoporose génère des dépenses très élevées et que sa prévention passe avant tout par des apports vitaminiques D et calciques appropriés tout au long de la vie, afin de constituer le capital osseux à son niveau optimal et de le maintenir le plus élevé possible le plus longtemps possible.

Pathologie

Vitaminose, carences

Excès ou intoxications par la vitamine D

Les excès de vitamine D correspondent à des intoxications volontaires ou involontaires (automédication) par la vitamine D. Elles entraînent une augmentation importante de la calcémie et à un moindre degré de la phosphatémie. Si elles durent, on observe alors une précipitation de très nombreux cristaux de phosphate de calcium dans tous les tissus, en particulier le rein réalisant un tableau de néphrocalcinose.

Carences en vitamine D

Ces carences sont surtout liées à une insuffisance d'exposition aux rayons UV du soleil. Elles peuvent être aggravées par des apports alimentaires insuffisants. Cela entraîne de très graves troubles de la croissance des os chez l'enfant, avec déformation des épiphyses et perte de la résistance des os qui deviennent mous et se déforment, s'incurvent sous le poids. Chez l'enfant, c'est le *rachitisme*. Chez l'adulte, c'est l'*ostéomalacie*. Ces carences conduisent à des hypotonies musculaires. Enfin, il faut avoir présent à l'esprit qu'une telle situation va inévitablement stimuler la sécrétion de PTH afin de corriger la calcémie, mais cette correction se fait au prix d'une très large aggravation de l'atteinte osseuse.

La prévalence du déficit en vitamine D (calcidiol <30 ng/ml) est de 78 % en France dans l'étude Suvimax, qui a porté sur 1 579 sujets en bonne santé et âgés de 35 à 60 ans. En dessous de ce seuil de 30 ng/ml, il apparaît une hyperparathyroïdie secondaire et une diminution de l'absorption digestive du calcium. Enfin, la prévalence du déficit en vitamine D atteint 97 % chez les femmes hospitalisées pour fractures ostéoporotiques. Ces données préoccupent très largement les cliniciens et expliquent leurs attitudes actuelles, qui consistent très souvent à réaliser une supplémentation en vitamine D sans procéder à un dosage préalable du calcidiol. En effet, l'ensemble des études cliniques s'accorde pour dire qu'une supplémentation en vitamine D à une dose de 400 UI par jour diminue le risque de fracture d'environ 20 % et qu'il est préférable de privilégier l'administration très régulière de doses faibles à des doses de charge annuelles.

À retenir

- Le maintien de la calcémie à une valeur constante est primordial chez l'homme. La grandeur physiologique contrôlée est la calcémie ionisée Ca^{2+}. L'homéostasie des phosphates est jugée moins cruciale aujourd'hui.
- Les mouvements du calcium et des phosphates dans l'organisme concernent trois organes, l'intestin, l'os et le rein, et impliquent trois hormones, la PTH, la calcitonine et le calcitriol ($1,25\text{-}(OH)_2$-vitamine D3).
- Dans l'intestin, 25 % du calcium ingéré et 60 % des phosphates sont absorbés par voie transcellulaire (active) et paracellulaire (passive et non régulée). L'absorption intestinale du calcium dépend de la quantité de calcium ingérée, est entravée par les phytates et l'oxalate, et est stimulée par le calcitriol et les œstrogènes. L'absorption intestinale des phosphates est régulée par la disponibilité des phosphates et par la concentration plasmatique en calcitriol. Les apports nutritionnels conseillés en calcium sont de 900 mg par jour chez l'adulte. Ils sont couverts essentiellement par les produits laitiers. Les besoins en phosphates sont évalués à 250 mg par jour et sont largement couverts par l'alimentation.
- Dans les reins, le calcium filtré est réabsorbé à 98 % dans le tubule proximal, la branche large de l'anse de Henlé et le tubule distal, la PTH et le calcitriol stimulant la réabsorption du calcium dans le tubule distal alors que la calcitonine la freine. Les phosphates filtrés sont réabsorbés entre 80 et 95 % dans le tubule proximal, la PTH et la phosphatonine FGF23 freinant cette réabsorption.
- Dans les os, il existe un remaniement permanent au sein des unités de remodelage sous l'action coordonnée des ostéoblastes et des ostéoclastes, même si les mouvements nets du calcium et des phosphates sont nuls chez un adulte jeune. Le rôle des ostéoblastes est d'assurer la synthèse de la trame protéique et sa minéralisation et de contrôler le remodelage osseux à travers un recrutement et une activation des ostéoclastes, dont le rôle est d'assurer la résorption osseuse. La PTH stimule l'ostéolyse en se fixant sur les ostéoblastes, alors que le calcitriol stimule l'ostéoformation en se fixant aussi sur les ostéoblastes et que la calcitonine diminue la résorption osseuse en se fixant sur les ostéoclastes. Les œstrogènes, en se fixant sur les ostéoblastes, stimulent toutes les étapes de l'ostéoformation et diminuent la résorption osseuse. Les pathologies osseuses sont principalement représentées par l'ostéoporose (diminution de la masse osseuse avec une détérioration de la micro-architecture osseuse pouvant conduire à des fractures), l'ostéomalacie ou le rachitisme (diminution de la fixation minérale sur l'ostéoïde) et les états d'ostéolyse (hyperparathyroïdie et tumeurs).
- La PTH est synthétisée et stockée dans les cellules principales des glandes parathyroïdiennes. C'est un polypeptide composé de 84 acides aminés sans pont disulfure qui a une demi-vie courte (5 minutes), dont la sécrétion est stimulée par toute diminution de la concentration du Ca^{2+} plasmatique et la synthèse stimulée par les états d'hypocalcémie chronique et freinée par le calcitriol. La PTH est une hormone qui permet de corriger toute diminution du Ca^{2+} plasmatique en agissant sur l'os (stimulation de la résorption) et sur le rein (stimulation de la réabsorption du calcium et stimulation de la 1α-hydroxylase). Elle agit en se fixant sur des récepteurs membranaires couplés à des protéines G. Les pathologies sont représentées par les insuffisances parathyroïdiennes et les hyperparathyroïdies.
- La calcitonine est synthétisée et stockée dans les cellules C de la thyroïde. C'est un polypeptide de 32 acides aminés qui a une demi-vie courte, dont la sécrétion est stimulée par toute augmentation de la concentration du Ca^{2+} plasmatique et la synthèse stimulée par le calcitriol. La calcitonine est une hormone qui permet de corriger toute augmentation du Ca^{2+} plasmatique en agissant sur l'os (diminution de la résorption) et sur le rein (diminution de la réabsorption du Ca). Elle agit en se fixant sur des récepteurs membranaires couplés à des protéines G.
- Le calcitriol est une hormone dérivée de la vitamine D après deux hydroxylations (hépatique en 25, puis rénale en 1α). Ces dérivés vitaminiques D sont essentiels pour assurer une minéralisation osseuse correcte. Les sources de vitamine D sont alimentaires (vitamines D2 et D3) et endogènes (kératinocytes) et couvrent 20 et 80 % des besoins évalués à 10 µg par jour (400 UI par jour). La concentration plasmatique du calcitriol est régulée en fonction des besoins phosphocalciques par l'activité de la 1α-hydroxylase rénale, stimulée par la PTH, toute hypocalcémie chronique

ou toute hypophosphatémie chronique. Dans le sang, les différents dérivés circulent liés plus ou moins fortement à la DBG. La concentration de calcidiol représente les réserves de l'organisme en vitamine D. Le calcitriol a des actions hormonales dans le domaine phosphocalcique (stimulation de l'absorption intestinale active du calcium et des phosphates, stimulation de la minéralisation osseuse et de l'ostéoformation, stimulation de la réabsorption rénale du Ca) et de très nombreuses actions autocrines ou paracrines (muscles, système immunitaire, différenciation et prolifération cellulaire…). Le calcitriol agit en se fixant sur un récepteur cytosolique, qui se dimérise et se lie à l'ADN pour moduler la transcription des gènes qui ont un VDRE. Les pathologies sont représentées par les intoxications à la vitamine D et les carences (rachitismes ou ostéomalacies).

ENTRAÎNEMENT 17 **QCM**

QCM 1

Parmi les cinq propositions suivantes concernant l'homéostasie calcique, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Le calcium non ultrafiltrable plasmatique correspond à la fraction du calcium plasmatique liée aux protéines.

B La fraction du Ca^{2+} plasmatique augmente en cas d'alcalose.

C L'absorption intestinale du calcium est stimulée par les œstrogènes.

D La réabsorption rénale du calcium dans l'anse de Henlé se fait par voie paracellulaire.

E La réabsorption rénale du calcium est stimulée dans les états d'hypovolémie.

QCM 2

Parmi les cinq propositions suivantes concernant l'homéostasie phosphatée, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A La phosphatémie doit être mesurée à jeun pour éviter d'être influencée par les prises alimentaires.

B L'absorption intestinale des phosphates par voie transcellulaire se déroule dans le jéjunum.

C L'absorption intestinale des phosphates est stimulée par le calcitriol.

D Tous les phosphates filtrés sont réabsorbés dans le tubule proximal du rein.

E Le FGF23 diminue la réabsorption rénale des phosphates.

QCM 3

Parmi les cinq propositions suivantes concernant la physiologie osseuse, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Le remodelage osseux est beaucoup plus intense dans l'os spongieux que dans l'os cortical.

B Les protéines non collagéniques de l'os ne jouent pas de rôle dans l'ostéoformation.

C L'ostéoprotégérine correspond au récepteur soluble de RANK-L et, à ce titre, favorise l'activité des ostéoclastes.

D La résorption osseuse dans les unités de remodelage s'arrête d'elle-même.

E Les œstrogènes ont un effet protecteur sur l'os en diminuant sa sensibilité à la PTH.

QCM 4

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les pathologies osseuses, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A L'ostéoporose est définie par une diminution de la densité minérale osseuse appréciée par un *T-score* inférieur à 2,5 écarts types.

B L'ostéoporose post-ménopausique et l'ostéoporose sénile sont de même nature au plan physiopathologique.

C Une ostéomalacie peut se développer dans l'insuffisance rénale chronique.

D Dans les tumeurs, il est extrêmement rare d'observer une stimulation de la résorption osseuse.

E Dans l'hyperparathyroïdie primaire, l'os est beaucoup moins touché que dans l'hyperparathyroïdie secondaire.

QCM 5

Parmi les cinq propositions suivantes concernant la PTH, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?

A Seuls les 13 premiers acides aminés sont impliqués dans la fixation de l'hormone à son récepteur membranaire.

B La PTH est synthétisée dans les cellules principales des glandes parathyroïdiennes et dans de très nombreux tissus.

C La PTH n'est sécrétée à partir des granules que sous forme intacte et elle est dégradée très rapidement après sa sécrétion dans le foie et les reins.

D La réponse des cellules parathyroïdiennes à une hypocalcémie aiguë implique l'activation des récepteurs du calcium qui sont exprimés sur ces cellules.

E L'action osseuse de la PTH ne peut pleinement s'exprimer qu'en présence d'une concentration normale de calcitriol.

QCM 6

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les pathologies parathyroïdiennes, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?

A Dans une hypoparathyroïdie, on observe très souvent des signes de tétanie.

B Les hyperparathyroïdies primaires sont souvent asymptomatiques et de découverte fortuite lors d'un examen de laboratoire au cours duquel on observe une hypercalcémie discrète.

(*Suite*)

ENTRAÎNEMENT 17 **Suite**

C Les hyperparathyroïdies secondaires à une hypocalcémie chronique se caractérisent par une atteinte osseuse sévère accompagnée de douleurs importantes.
D Le diagnostic d'hyperparathyroïdie peut être porté avec une calcémie normale.
E Dans les pathologies osseuses dues à des tumeurs qui secrètent une PTHrp, la concentration plasmatique de PTH n'est pas affectée.

QCM 7

Parmi les cinq propositions suivantes concernant la calcitonine, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A C'est une hormone thyroïdienne élaborée dans les follicules thyroïdiens.
B La sécrétion de calcitonine est liée à l'activation des récepteurs du calcium au niveau des cellules thyroïdiennes.
C Sa synthèse est freinée par le calcitriol.
D Elle diminue la réabsorption du calcium au niveau du tubule contourné proximal.
E Elle stimule la résorption osseuse par action directe sur les ostéoclastes.

QCM 8

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les dérivés vitaminiques D, laquelle (lesquelles) est (sont) exacte(s) ?
A Une grande partie de la vitamine D3 de l'organisme dépend de la synthèse par les kératinocytes sous l'action des UV du soleil.
B L'activité de la 1α-hydroxylase rénale est stimulée pendant la vie fœtale et pendant l'enfance.
C Il existe des variations importantes des concentrations de calcidiol et de calcitriol en fonction des saisons.
D Le calcitriol peut être produit dans de nombreuses cellules où elle exerce des effets autocrines et paracrines.
E Le calcitriol n'exerce que des effets aigus dans l'intestin.

QCM 9

Parmi les cinq propositions suivantes concernant les dérivés vitaminiques D, laquelle (lesquelles) est (sont) inexacte(s) ?
A Le calcitriol stimule l'activité des ostéoblastes et l'ostéoformation.
B Le calcitriol freine la synthèse de la PTH et de la calcitonine.
C Certains dérivés vitaminiques D sont utilisés dans le traitement du psoriasis.
D Le récepteur cellulaire du calcitriol peut se dimériser avec le récepteur de la T3.
E La carence en vitamine D se définit par une concentration plasmatique de calcidiol inférieure à 30 ng/ml ou 75 nmol/l.

Corrigé des entraînements

ENTRAÎNEMENT 1

QCM 1

Exacte : C.

QCM 2

Exacte : D.

QCM 3

Exacte : D.

QCM 4

Exactes : B, D, E.

QCM 5

Exactes : A, B, D, E.

ENTRAÎNEMENT 2

QCM 1

Exactes : A, C.

QCM 2

Inexactes : A, B, C.

QCM 3

Exactes : A, C, D, E.

QCM 4

Exactes : B, E.

QCM 5

Inexactes : A, C, D.

QCM 6

Exactes : A, B.

QCM 7

Inexactes : B, C, D, E.

QCM 8

Exactes : B, C, D, E.

QCM 9

Inexactes : B, C.

QCM 10

Exactes : A, B, E.

QCM 11

Exacte : D.

QCM 12

Inexactes : B, D.

QCM 13

Exactes : A, C, E.

QCM 14

Exactes : A, D.

ENTRAÎNEMENT 3

QCM 1

Exacte : D.

QCM 2

Inexactes : A, B, C, D, E.

QCM 3

Exactes : B, D, E.

QCM 4

Exactes : B, C, D, E.

QCM 5

Exactes : B, C, E.

QCM 6

Exactes : A, C.

QCM 7

Exactes : A, B, D, E.

QCM 8

Exactes : B, C, D, E.

QCM 9

Inexactes : B, C, D.

QCM 10

Exactes : C, E.

QCM 11

Exactes : B, E.

ENTRAÎNEMENT 4

QCM 1

Exacte : B.

QCM 2

Inexacte : C.

QCM 3

Exactes : A, C, D, E.

QCM 4

Exactes : A, B, C, D, E.

QCM 5

Exactes : A, B, C, E.

ENTRAÎNEMENT 5

QCM 1

Exactes : A, B, C.

QCM 2

Inexactes : B, D.

QCM 3

Exactes : A, B, C, D, E.

QCM 4

Inexactes : D, E.

QCM 5

Exactes : B, C, D, E.

ENTRAÎNEMENT 6

QCM 1

Exactes : C, E.

QCM 2

Inexactes : A, C, D.

QCM 3

Exactes : B, C.

QCM 4

Inexacte : C.

QCM 5

Exactes : B, E.

QCM 6

Inexactes : B, E.

ENTRAÎNEMENT 7

QCM 1

Exactes : C, E.

QCM 2

Inexactes : C, E.

QCM 3

Exactes : B, C, D.

QCM 4

Inexactes : A, B, C, E.

QCM 5

Exacte : B.

ENTRAÎNEMENT 8

QCM 1

Exactes : D, E.

QCM 2

Inexactes : A, B, C, E.

QCM 3

Exactes : A, B, C, D, E.

QCM 4

Inexactes : B, D, E.

QCM 5

Exactes : B, E.

ENTRAÎNEMENT 9

QCM 1

Exactes : A, B, C, D.

QCM 2

Inexactes : B, C.

QCM 3

Inexactes : A, D.

QCM 4

Exactes : A, C, D, E.

QCM 5

Inexactes : C, E.

QCM 6

Exactes : A, B, C, E.

QCM 7

Exactes : B, C, D, E.

ENTRAÎNEMENT 10

QCM 1

Exactes : C, D, E.

QCM 2

Inexactes : C, E.

QCM 3

Exactes : B, C, D, E.

QCM 4

Exactes : A, B, C, D.

QCM 5

Inexactes : B, C, D, E.

QCM 6

Exactes : A, B, C, D.

ENTRAÎNEMENT 11

QCM 1

Exactes : B, C.

QCM 2

Inexactes : A, B, D.

QCM 3

Exactes : B, D, E.

QCM 4

Exactes : A, C, D.

QCM 5

Inexactes : C, E.

ENTRAÎNEMENT 12

QCM 1

Exactes : A, B.

QCM 2

Inexactes : A, B, C, D.

QCM 3

Exactes : C, D.

QCM 4

Inexactes : C, E.

QCM 5

Inexactes : B, C, D, E.

QCM 6

Exactes : B, D, E.

QCM 7

Inexactes : A, C, D.

QCM 8

Exacte : E.

QCM 9

Exactes : A, B, D, E.

QCM 10

Inexacte : B.

QCM 11

Exactes : A, D, E.

QCM 12

Inexacte : E.

QCM 13

Exactes : C, D, E.

QCM 14

Exactes : A, B, D, E.

QCM 15

Inexactes : A, B, D.

QCM 16

Exactes : C, D, E.

QCM 17

Inexacte : A.

QCM 18

Exactes : A, C, D.

QCM 19

Inexactes : A, C, D, E.

QCM 20

Exactes : C, D.

ENTRAÎNEMENT 13

QCM 1

Exactes : A, D.

QCM 2

Inexactes : A, B, C.

QCM 3

Inexactes : C, E.

QCM 4

Exactes : A, B, C, D, E.

QCM 5

Inexactes : A, E.

QCM 6

Exactes : A, B, C, E.

QCM 7

Exactes : A, B, C, D, E.

ENTRAÎNEMENT 14

QCM 1

Exactes : A, C, E.

QCM 2

Inexactes : C, D, E.

QCM 3

Exactes : A, B, C, D.

QCM 4

Exactes : A, B, D.

QCM 5

Inexacte : B.

QCM 6

Exactes : A, C, E.

QCM 7

Inexactes : A, C.

QCM 8

Exactes : A, B, D.

QCM 9

Exactes : B, D, E.

ENTRAÎNEMENT 15

QCM 1

Exactes : A, B.

QCM 2

Inexactes : C, D, E.

QCM 3

Exactes : A, B, C, E.

QCM 4

Inexactes : A, C, D, E.

QCM 5

Exactes : B, C, D.

QCM 6

Exactes : A, B, C, E.

QCM 7

Inexactes : B, C.

QCM 8

Exactes : A, B, C.

QCM 9

Exactes : B, D, E.

QCM 10

Inexactes : B.

QCM 11

Exactes : A, B, E.

QCM 12

Inexactes : B, E.

ENTRAÎNEMENT 16

QCM 1

Exacte : C.

QCM 2

Inexactes : A, B, D.

QCM 3

Exactes : B, C, D, E.

QCM 4

Exactes : A, B, C, E.

QCM 5

Exactes : B, C, D, E.

ENTRAÎNEMENT 17

QCM 1

Exactes : A, C, D, E.

QCM 2

Inexacte : D.

QCM 3

Exactes : A, D, E.

QCM 4

Inexactes : B, D.

QCM 5

Exactes : A, E.

QCM 6

Inexacte : E.

QCM 7

Inexactes : A, C, D, E.

QCM 8

Exactes : A, B, D.

QCM 9

Inexacte : B.

Index

A

Absorption
– de l'eau, 253
– des lipides, 253
– des phosphates, 448
– des protides, 251
– des sucres, 250
– du calcium, 446
Accident vasculaire cérébral, 123
Accommodation
– à la distance, 62, 139
– à la lumière, 61, 138
– potentiel d'action, 13
Acétylcholine, 28, 113, 137, 234, 271
ACFA, 274
Acide(s)
– aminés, 252
– chlorhydrique, 231
– gras, 253
– vanylmandélique, 382
Acidocétose
– diabétique, 222
– lactique, 222, 439
Acinus pancréatique, 236
Acouphènes, 80
Acromégalie, 352
ACTH, 339, 344, 388, 400
Actine, 97, 275
Adénohypophyse, 336, 347, 353, 415
Adénome hypophysaire, 342
ADH, 187, 188, 313, 314, 337, 343
Adrénaline, 313, 378, 386
Adventice, 290
Agueusie, 85
Aire de Brodmann
– 4, 122, 124
– 5, 82, 124
– 6, 123
– 7, 124
– 17, 67, 68
– 41, 78
– 42, 79
– 43, 85
Aldostérone, 190, 314, 395
Allaitement, 355
Allodynie, 48
Alvéoles, 200
Amnésie, 156, 157
Ampoule, 75
– hépatopancréatique (de Vater), 236
– rectale, 254
Amylase, 239
Amyotrophies, 106
Androgènes, 411, 420
– surrénaliens, 399
Anévrisme, 299
Angine de poitrine, 262, 302
Angiotensine
– I, 313
– II, 176, 313, 396
Angiotensinogène, 313
Angor, 263
Anosmie, 87
ANP *(Atrial Natriuretic Peptide)*, 283, 315
Anse de Henlé, 170, 184
Antéhypophyse, 336, 419
Antre pylorique, 230
Anus, 254
Apnées du sommeil, 155
Appareil
– juxtaglomérulaire, 171
– vestibulaire, 74, 80
Apports nutritionnels conseillés, 448
Aquaporines, 188, 344
Arc réflexe, 108
Aréflexie, 119
Arginine-vasopressine. *Voir* Vasopressine
Artère(s), 290, 300
– coronaires, 260
Artérioles, 301, 307, 308
Artériopathie oblitérante des membres inférieurs, 303
Artériosclérose, 297
Artérite, 297
Asthme, 209
Astigmatisme, 63
Athérome, 297

Atrésie folliculaire, 420
Atriums, 264
Atrophie villositaire, 248
Audition, 70, 75
Automatisme cardiaque, 269
AVP. *Voir* Vasopressine, 313
Axe
– cardiaque, 278
– hypothalamo-hypophysaire, 335, 414, 424
Axolemme, 5

B

Barorécepteurs, 223, 283, 309
Baroréflexe, 283
– aortique, 309
– cardiopulmonaire, 309
– sinocarotidien, 309
Bassinet, 167
Bâtonnets, 59
Bicarbonates, 219, 232
Bile, 245
Blocs cardiaques, 272
Bloqueurs des canaux calciques, 276
BNP *(Brain Natriuretic Peptide)*, 283, 315
Bol alimentaire, 227
Bordure
– en brosse, 251
– ostéoïde, 454
Bourgeons du goût, 83
BPCO, 210
Bradycardie, 309
Bronches, 196, 197
Bronchioles, 198
Bronchoconstriction, 209
Bronchodilatation, 141, 384
Bronchomotricité, 141
Bruits de Korotkoff, 306

C

Calcémie, 446, 462, 467
Calcidiol, 470
Calcitonine, 456, 466
Calcitriol, 463, 469
Calcium, 446
Calciurie, 449, 464
Canal
– Ca
– – à ryanodine, 95
– – de type L sensibles à la dihydropyridine, 98, 274
– – potentiel-dépendants, 22
– – TRPV6, 446
– cochléaire, 73
– de Wirsung, 236
– I_f, 270
– K
– – mécanosensibles, 76
– – potentiel-dépendants, 15, 275
– Na
– – GMPc-dépendants, 64
– – potentiel-dépendants, 14, 274
– semi-circulaires, 75
– tympanique, 73
– vestibulaire, 73
Canalicules biliaires, 243
Capacité
– inspiratoire, 212
– pulmonaire totale, 212
– résiduelle fonctionnelle, 212
– vitale, 212
Capillaires, 290, 295
– continus, 292
– fenêtrés, 292
– lymphatiques, 297
– sinusoïdes, 292
– vrais, 301
Capsule de Bowman, 169
Carbhémoglobine, 219
Carboxypeptidases, 239, 251
Cardiomyocytes
– indifférenciés, 268
– nodaux, 269
Carence en vitamine D, 473
Carte
– somatotopique, 42
– tonotopique, 77
Castration
– chez l'homme, 416
– chez la femme, 426
Cataracte, 56
Catécholamines, 143, 283, 380
Catéchol-O-méthyl transférase (COMT), 382
Cavité orale, 227
Cavités du cœur, 264
Cécité monoculaire, 67
Cellules
– à mucus de l'estomac, 232
– bordantes de l'estomac, 231
– caliciformes, 248, 255
– chromaffines, 378
– ciliées, 77
– corticotropes, 337
– de Ito, 244
– de Küpffer, 244
– de la granulosa, 420
– de la thèque interne, 420
– de Leydig, 409
– de Paneth, 248

– de Purkinje, 116
– de Sertoli, 409
– endothéliales, 290, 311
– ganglionnaires, 65
– gonadotropes, 337, 415
– intercalaires A et B, 186
– lactotropes, 337, 353
– musculaires lisses, 291, 308
– α pancréatiques, 432
– β pancréatiques, 432
– δ pancréatiques, 432
– parafolliculaires de la thyroïde, 466
– principales P, 186
– somatotropes, 337, 347
– thyréocytes, 360
– thyréotropes, 337
– WDR, 47
– zymogéniques, 231
Centre(s)
– respiratoires bulbaires, 220
– vasomoteur, 309
Cervelet, 116, 121, 125
– cérébral, 125
Chalazion, 57
Champ
– récepteur, 65
– rétinien, 66
– visuel, 66, 69
Chémorécepteurs, 221, 283
Cholécystokinine, 240
Cholestérol, 253, 386
Cholestérol estérase, 253
Cholestérol hydrolase, 240
Chorion, 249
Chylifères lymphatiques, 253
Chylomicrons, 253
Chyme, 236
Chymotrypsine, 239, 251
CICR (*Calcium-Induced Calcium Release*), 275
Circulation
– coronaire, 262
– grande circulation, 300
– pulmonaire, 203, 302
Cirrhose, 246
Clairance rénale
– de l'inuline, 191
– du PAH, 192
Claudication intermittente, 302
Cochlée, 72
Coefficient de Tiffeneau, 212
Cœur, 260
Colipase pancréatique, 253
Collagène, 454
Colliculus, 67, 121
Colloïde, 360
Côlon, 255
Colonne
– dorsale, 40
– latérale, 118
– ventromédiane, 118
Compliance, 208, 293
Conduit
– cholédoque, 243
– pancréatique
– – accessoire, 236
– – principal, 236
Cônes, 59
Contractilité
– des artères, 294
– intrinsèque du cœur, 282
Contraction
– du muscle cardiaque, 274
– – isovolumétrique, 280
– musculaire, 102
– – isométrique, 119
Contrôle. *Voir* Régulation
Cordons de la moelle, 7
Cornes de la moelle, 7
Corps
– cétoniques, 350, 384, 434, 436
– de Nissl, 4
– *géniculés*, 67
– géniculés latéraux, 69
– jaune, 419, 425
– striés, 111, 121, 125
– vitré, 54
Corpus albicans, 419
Corpuscules
– de Malpighi, 166
– de Meissner, 39
– de Pacini, 39
– de Ruffini, 38
Cortex
– auditif, 78
– moteur, 122
– somesthésique, 41
– visuel, 67, 68
– Corticolibérine, 388
Corticostimuline, 388
Corticosurrénale, 386
Cortisol, 381, 388
Cotransmission, 27
Couches selon Rexed, 7
Courant
– d'obscurité, 63
– I_{CaL}, 270
– I_{f}, 271
– I_{K}, 275
– I_{Kto}, 274
– I_{Na}, 274

Courbe, 216, 280
– de Barcroft (dissociation de l'oxyhémoglobine), 216
– pression-volume, 280
CRH, 339, 344, 388
Cristallin, 55
Croissance folliculaire, 419
Crosse de l'aorte, 309
Cryptes de Lieberkühn, 248, 255
Cryptorécepteurs, 67, 147
Cycle
– ovarien, 425
– veille-sommeil, 147
Cyclo-oxygénases, 46
Cylindraxe, 4

D

Daltonisme, 60
Débit
– cardiaque, 281, 307
– de filtration glomérulaire, 174, 191
– expiratoire de pointe (DEP), 212
Décollement de rétine, 58
Déficit
– de sécrétion de l'ADH, 345
– en GH, 352
Dégénérescence maculaire liée à l'âge, 58
Déglutition, 229
Déhydroépiandrostérone, 387
Dépolarisation spontanée, 269
Dermatome, 40
Détrusor, 142, 167
Diabète
– de type 1, 438
– de type 2, 439
– insipide, 188, 345
Diaphragme, 203
Diarrhée, 253
Diastole, 278
Dichromasies, 61
Diffusion, 296
Digitaliques, 276
Dihydrotestostérone, 414
Dilatateur
– irien, 54, 138
Disaccharidases, 251
Discrimination tactile, 40
Disques de Merkel, 38
Distribution du sang aux tissus, 302
DNAses, 240
DOPA, 380
Dopamine, 113, 353
Douleur, 47
Drainage lymphatique, 300
Duodénum, 246
Dysgueusie, 85
Dysosmie, 87
Dystrophie musculaire, 106

E

Échanges de gaz dans les poumons et les tissus, 213
EDHF (facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium), 312
Effet
– bathmotrope, 276
– Bohr, 217
– chronotrope, 270
– dromotrope, 270
– Haldane, 219
– inotrope, 276
– lusinotrope, 276
– Wolff-Chaikoff, 367
Éjection ventriculaire, 280
Élastance, 208, 293
Élastase, 239, 252
Élasticité des artères, 293
Électrocardiogramme, 276
Élimination urinaire
– de l'ammoniac, 183
– des phosphates, 450
– du calcium, 448
Embolie pulmonaire, 299
Empan numérique, 157
Emphysème pulmonaire, 200, 208
Encéphale, 7
Endocarde, 267
Endomysium, 92
Endonèvre, 8
Endoperoxydes, 313
Endothéline I, 313
Engramme, 157
Enképhalines, 48, 114
Entérocytes, 248
Entérokinase, 239
Entéropeptidase, 239
Enzyme de conversion, 314
Épicarde, 268
Épididyme, 409
Épimysium, 92
Épinèvre, 8
Épiphyse, 147
Épithélium olfactif, 85
Équation de Nernst, 11
Équilibre, 70, 80
Escalateur mucociliaire, 206
Espace de Disse, 244
Estomac, 229
Étirement du muscle, 105
Éveil, 148
Excrétion rénale, 179

Expiration, 207
Explorations fonctionnelles
– ADH, 345
– androgènes, 399
– GH, 351
– glucocorticoïdes, 395
– hormones thyroïdiennes, 369
– minéralocorticoïdes, 398
– prolactine, 355
– testostérone, 416
Extrasystoles, 272

F

Facilitation présynaptique, 26
Facteur
– de croissance, 435
– hyperpolarisant dérivé de l'endothélium (EDHF), 312
– intrinsèque, 231
Faisceau
– corticobulbaire, 123
– cortico-ponto-cérébelleux, 125
– cunéiforme de Burdach, 40
– cunéocérébelleux, 52, 126
– de His, 269, 271
– gracile de Goll, 40
– réticulo-spinal
– – latéral, 119
– – médian, 119
– rubro-spinal, 126
– solitaire, 133
– spinocérébelleux rostral, 126
– tecto-spinal, 122
– trigémino-thalamique, 41, 47
FGF23, 463
Fibres
– Aα, 119
– Aß, 38
– Aδ, 44
– C, 44
– cochléaires, 74
– de Purkinje, 271
– Ia, 52, 108, 119
– Ib, 52, 94, 109
– musculaires squelettiques, 94, 100
– vestibulaires, 75
Fibrillation, 273
Fibrose pulmonaire, 208
Filaments
– élastiques, 97
– épais, 96, 275
– fins, 97, 275
Filtration glomérulaire, 174
Filtration-réabsorption, 296
Flutter auriculaire, 272
Foie, 242
Follicules gamétogènes, 418
Fonctions
– cérébrales complexes, 146
– pulmonaires, 211
– vésicales, 142
Forces de cisaillement, 312
Formation réticulée
– activatrice ascendante, 150
– bulbaire, 119
– pontique, 119
Fréquence cardiaque, 283
FSH, 339, 411, 415, 424
Fundus, 230
Fuseaux
– du sommeil, 152
– neuromusculaires, 51, 93

G

GABA, 112, 354
Ganglion, 8, 41, 133, 135, 136
– ciliaire, 136
– de Gasser, 41
– ophtalmique, 136
– otique, 136
– paravertébral, 133, 135
– prévertébral, 135
– ptérygopalatin, 136
– sous-maxillaire, 136
– sphénopalatin, 136
– spinal, 8
Gangrène, 302
Gastrine, 231, 234
Gate control, 48
GH, 339, 347
GHRH, 339, 349
Glande(s), 335
– de Brünner, 248
– de Lieberkühn, 248
– lacrymales, 56, 139
– mammaire, 354, 423
– parathyroïdes, 460
– pituitaire. *Voir* Hypophyse
– salivaires, 227
– surrénales, 377
– thyroïde, 360, 466
Glaucome, 56
Globus pallidus, 111
Glomérule, 169
– olfactif, 86
Glomérulopathies, 178
Glomus carotidiens, 222
Glucagon, 437
Glucides, 250, 437
Glucocorticoïdes, 388
GLUT, 251, 433

Glycémie, 383, 435
Glycolyse anaérobie, 102
Glycosurie, 181
GnRH, 339, 411, 415, 423
Gonadolibérine, 415, 423
Gradient osmolaire corticopapillaire, 184
Grande circulation, 300
Granulosa, 420
Gros intestin, 254
Groupe respiratoire, 220
Gustation, 83

H

Hémianopsie, 67, 69
Hémiballisme, 113
Hémiplégie, 123
Hémodynamique, 303
Hémoglobine, 215
Hépatocytes, 243
Histamine, 233
Histaminocytes, 233
Homéostasie
– hydroélectrolytique, 397
– phosphocalcique, 445
Homonculus de Penfield
– moteur, 123
– sensitif, 42
Horloge biologique, 147
Hormone(s)
– adénohypophysaires, 341
– antéhypophysaires, 419
– antidiurétique (ADH), 187, 188, 313, 314, 337, 343
– antimüllérienne, 411
– calciotropes, 445
– de croissance (GH), 347
– de la corticosurrénale, 386
– de la médullosurrénale, 380
– hypothalamiques, 339
– ovariennes, 423
– parathyroïdienne, 460
– posthypophysaires, 341
– prolactine, 353
– protéiques, 322
– stéroïdes, 322
– thyroïdiennes, 283, 362
Humeur aqueuse, 54
Hyperaldostéronisme, 400
Hypercapnie, 221
Hypercorticismes, 400
Hyperglycémie, 384, 392
Hypermétropie, 63
Hyperostose, 459
Hyperparathyroïdie, 464, 465
Hyperprolactinémie, 355
Hypertension
– artérielle, 283, 306, 384, 397
– portale, 246
Hyperthyroïdie, 370
Hypocalcémie, 463
Hypoglycémie, 439
Hypogonadisme, 416
Hypogueusie, 85
Hypo-osmie, 87
Hypoparathyroïdie, 465
Hypophyse, 335, 347
Hypophysectomie, 338
Hypotension artérielle, 307
Hypothalamus, 335
Hypothyroïdie, 370
Hypoxie, 218

I

IGF-1, 348
Iléon, 246
Îlots de Langerhans, 432
Index de pression systolique (IPS), 303
Infarctus du myocarde, 262, 285, 302
Inhibine, 416
Inhibition présynaptique, 26
Inotropisme cardiaque, 282
Insomnie, 154
Inspiration, 207
Insuffisance
– antéhypophysaire, 342
– cardiaque, 284
– circulatoire, 302
– de croissance, 352
– hépatocellulaire, 246
– parathyroïdienne, 465
– rénale
– – aiguë, 177
– – chronique, 178
– surrénale, 399
– valvulaire, 267
Insuline, 432
Insulinisme, 440
Intestin grêle, 246
Intima, 290
Iode, 360

J

Jéjunum, 246

K

Kaliémie, 191, 396, 434

L

Labyrinthe
– membraneux, 72
– osseux, 72

Lactation, 423
Lactogenèse, 354
Lacune de Howship, 456
Lamina propria, 249
L-dopa, 114
Lemnisque médian, 41
LH, 339, 411, 415, 424
Lipase
– gastrique, 231, 253
– hormonosensible, 350, 384, 392, 434
– pancréatique, 239, 253
Lipogenèse, 434
Lipolyse, 350, 384
Lobe flocculo-nodulaire du cervelet, 80, 116
Lobules
– hépatiques, 243
– pancréatiques, 236
– pulmonaires, 198
– *testiculaires*, 407
– thyroïdiens, 360
Locus cœruleus, 152
Loi de Poiseuille-Hagen, 308
Lymphatiques, 297
Lysozyme, 248

M

Macula densa, 176
Macule, 75
Malabsorption, 248
Maladie(s)
– cœliaque, 248
– coronaire, 263
– d'Addison, 399
– d'Alzheimer, 158
– de Basedow, 370
– de Charcot, 106
– de Conn, 400
– de Crohn, 249
– de Cushing, 400
– de Huntington, 113, 115
– de Paget, 459
– de Parkinson, 114
– démyélinisantes, 19
– neuromusculaires, 106
– rénale chronique, 177
– thromboembolique veineuse, 299
Manœuvre de Valsalva, 273
Mastoïdite, 70
Mécano-nocicepteurs, 45
Mécanorécepteurs
– proprioceptifs, 51
– tactiles, 38
Média, 290, 308
Médullosurrénale, 135, 380
Mélatonine, 147
Mémoire
– à court terme, 156
– à long terme, 157
– déclarative, 156
– immédiate, 156
– procédurale, 156
Ménopause, 427, 457
Mesure
– de la pression artérielle, 306
– du débit cardiaque, 281
Métabolisme aérobie, 102
Microvillosités, 247
Miction, 142, 168
Minéralocorticoïdes, 395
Modalité (du stimulus sensitif), 36
Module cortical, 69
Moelle spinale, 7
– sacrée, 136
Monoamine oxydase, 382
Monochromasies, 60
Monoxyde d'azote, 27, 138, 142, 144, 295, 312, 318
Motoneurones, 93, 108, 119, 123, 126
Motricité, 108
– cinétique, 118
– colique, 255
– de l'intestin grêle, 249
– gastrique, 235
– holocinétique, 118
– idiocinétique, 118
– posturale, 118
– somatique, 117
– volontaire, 122
Mucoviscidose, 206
Mucus, 248, 255
Muqueuse
– fundique, 231
– pylorique, 231
Muscles
– antigravitaires, 118
– intercostaux, 203
– lisses, 308, 311
– – de Reissessen, 141, 199, 222
– striés squelettiques, 92
– ventilatoires, 203
Myasthénie, 106
Mydriase, 62
Myéline, 5, 17
Myocarde, 267
Myodésopsies, 56
Myofibrilles, 95
Myoglobine, 217
Myomètre, 423
Myopathies, 106

Myopie, 63
Myosine, 96, 275
Myosis, 62

N

Narcolepsie, 155
Natrémie, 190
Néphron, 168
Nerf(s)
– auditif, 77
– crâniens, 123
– facial, 133, 136, 465
– glossopharyngien, 133, 136, 141, 309
– hypogastrique, 255
– intercostaux, 220
– intermédiaire de Wrisberg, 136
– laryngés, 360
– oculomoteur, 136, 150
– optique, 57
– pelvien, 255
– phrénique, 203
– pneumogastrique, 136, 141, 264
– pudendal, 168, 255
– récurrents, 360
– sacrés, 136
– sinusal, 309
– spinaux, 133
– splanchniques, 381
– – abdominopelviens, 135
– – cardiopulmonaires, 135
– – pelviens, 142
– vague, 133, 141, 228, 241
– vestibulaire, 80
Neurohypophyse, 336
Neurones, 4, 41
– à GABA-enképhaline, 113
– à GABA-substance P, 112
– à hypocrétines, 152
– convergents (WDR), 47
– postganglionnaires, 132
– – sympathiques, 135
– préganglionnaire
– – parasympathiques, 135
– – sympathiques, 133
– SP-off, 152
– SP-on, 152
Neurotransmetteurs, 27
NMDA (N-méthyl-D-aspartate), 158
Nocicepteurs
– mécano-nocicepteurs, 45
– polymodaux, 45
Nœud
– atrioventriculaire, 269, 271
– de Ranvier, 5
– sinusal, 269, 271
Nœud de Ranvier, 19
Noradrénaline, 276, 308, 378
Noyau(x)
– bulbaire
– – cunéiforme, 40
– – gracile, 40
– caudé, 111
– de Meynert, 151
– dentelé, 116
– emboliforme, 116
– fastigial, 116
– globuleux, 116
– gris centraux, 114
– lacrymo-muco-nasal, 136
– latérodorsal, 151
– moteur dorsal du pneumogastrique, 136
– pédiculo-pontin, 151
– préoptique ventrolatéral de l'hypothalamus antérieur, 152
– salivaires, 136
– striés, 114
– subthalamique, 111
– suprachiasmatique de l'hypothalamus, 67, 147
– tubéro-mamillaire, 152
– vestibulaires, 80, 120
– – latéral, 121
– viscéral du nerf oculomoteur, 61, 136

O

Ocytocine, 343, 345
Œdèmes, 300
Œsophage, 228
Œsophagite, 229
Œstradiol, 420, 425
Œstrogènes, 420, 457
– surrénaliens, 399
Olfaction, 83, 85
Onde(s)
– péristaltique, 235
– ponto-géniculo-occipitales, 150
Oreille
– externe, 70
– interne, 72
– moyenne, 70
Organe(s)
– de l'audition, 73, 76
– otolithiques, 75
– tendineux de Golgi, 51, 94, 109
Orgelet, 57
Os, 451
– cortical, 452
– spongieux, 452
Osmolalité, 344
Osselets de l'audition, 70
Ostéoblastes, 454
Ostéoclastes, 455

Ostéomalacie, 458
Ostéoporose, 457, 467
Otite
– externe, 70
– moyenne aiguë, 71
– séreuse, 71
Ovaires, 417
Ovocyte, 419
Ovogenèse, 418
Ovulation, 419, 425

P

Pacemaker
– artificiel, 272
– du nœud sinusal, 141, 269, 272
– gastrique, 250
– thalamique, 152
Pallidum, 111
Pancréas
– endocrine, 432
– exocrine, 236
Pancréatite
– aiguë, 241
– chronique, 241
Papilles gustatives, 83
Paralysie, 119
Parasomnies, 156
Parathormone. *Voir* PTH
Parésie, 119
Paroi
– des artères, 290
– des capillaires, 292
– des veines, 292
Pars
– compacta, 112
– reticulata, 112
Pelvis rénal, 167
Pepsine, 251
Pepsinogène, 231
Peptide(s), 252
– natriurétiques, 283, 315
– opioïdes endogènes, 48
Péricarde, 267
Péricardite, 268
Périmysium, 92
Périnèvre, 8
Période réfractaire
– absolue, 17, 276
– effective, 276
– relative, 17, 276
Perméabilité intrinsèque des capillaires, 300
Perte d'équilibre, 120
Petite circulation, 302
pH (variations de – dans le sang artériel), 222
Pharynx, 228
Phase
– *folliculaire*, 425
– lutéale, 425
– pré-ovulatoire, 419
Phéochromocytes, 378
Phéochromocytome, 385
Phlébite, 299
Phosphatémie, 450
Phosphates, 448
Phosphaturie, 451
Phospholipase A2, 239, 253
Pic de masse osseuse, 453
Plaque motrice, 94
Plèvre, 196
Plexus
– myentérique (d'Auerbach), 136, 231, 249
– sous-muqueux (de Meissner), 136, 231, 249
Pneumocytes, 200
Pneumothorax, 197
Point aveugle, 57
Polypeptide pancréatique, 438
Polypose naso-sinusienne, 87
Postcharge, 282
Posthypophyse, 336
Posture, 122
Potentialisation à long terme, 158
Potentiel
– cochléaire microphonique, 76
– d'action, 12
– – musculaire, 98
– d'équilibre, 11
– de membrane, 10
– de plaque motrice, 97
– de récepteur, 36
– de repos, 11
– électrotonique, 13
– générateur, 36
– gradué, 12, 36
– postsynaptique
– – excitateur, 12, 24
– – inhibiteur, 12, 25
Pouls artériel, 307
Poumons, 196
Précharge, 281
Préconditionnement, 276
Presbytie, 63
Pression
– artérielle
– – diastolique, 305
– – différentielle, 305
– – moyenne, 305
– – pulsée, 305
– – systolique, 305
– artériolaire locale, 310
– des gaz, 213

– hydrostatique, 296, 300, 304
– intrapleurale, 208
– oncotique, 297, 300
– osmotique, 297
– télésystolique, 280
– veineuse, 307
Principe de Sherrington, 110
Progestérone, 420
Prolactine, 339, 353
Pro-opiomélanocortine, 337
Propriocepteurs, 51, 283
– de la cage thoracique, 222
Prostaglandines, 234, 312, 424
Protéases, 239
Protéines, 251
PTH, 455, 457, 460
PTHrp, 460
Puberté, 411, 416, 426
Putamen, 111
Pyramides de Malpighi, 166

Q

Quadranopsie, 67

R

Raccourcissement du sarcomère, 99
Rachitisme, 458
Rameau communicant
– blanc, 133
– gris, 135
Rampe
– tympanique, 73
– vestibulaire, 73
Raphé dorsal, 152
Réabsorption, 179
– de l'eau, 343
– de l'urée, 344
– des phosphates, 450
– du calcium, 449, 472
– du sodium, 397
Réactivité vasculaire des artérioles, 308
Récepteur(s)
– adrénergiques, 28, 383
– articulaires, 51
– canaux, 28
– de l'acétylcholine, 28
– de la douleur, 45
– de pression, 38
– des follicules pileux, 39
– des glomus carotidiens, 222
– des vibrations de haute fréquence, 39
– des voies respiratoires, 222
– DHP, 98
– du Ca, 446, 462
– du tact, 39
– gustatifs, 83
– hormonaux, 326
– membranaires, 326
– métabotropes, 28
– muscariniques, 137, 138
– nicotiniques, 28, 137
– noradrénergiques, 137
– phasiques, 37
– propriocepteurs, 51
– se liant à l'ADN, 327, 369
– thermiques, 44
– toniques, 37
– vasculaires sympathiques, 308
– visuels, 59
Rectocolite hémorragique, 249
Rectum, 254
Réflexe
– d'étirement, 108
– de flexion-extension, 110
– laryngotrachéal, 222
– myogène artériolaire, 311
– myotatique, 108, 119
– patellaire, 109
– tendineux de Golgi, 109
– vestibulo-oculaire, 81
Reflux gastro-œsophagien, 228
Régulation
– de l'homéostasie osseuse, 457
– de la biosynthèse du calcitriol, 470
– de la fréquence cardiaque, 283
– de la libération de l'ocytocine, 346
– de la pression artérielle, 307, 313
– de la respiration, 220
– de la sécrétion d'IGF-1, 349
– de la sécrétion d'insuline, 435
– de la sécrétion de GH, 349
– de la sécrétion de l'ADH, 344
– de la sécrétion de la calcitonine, 467
– de la sécrétion de prolactine, 353
– de la sécrétion de PTH, 461
– de la sécrétion des androgènes surrénaliens, 399
– de la sécrétion des hormones thyroïdiennes, 366
– de la sécrétion du glucagon, 438
– de la spermatogenèse, 411
– de la ventilation, 221
– du débit cardiaque, 281
Rein, 165
Relaxation isovolumétrique, 278
REM sleep, 150
Remaniement osseux, 451
Remodelage cardiaque, 285
Remplissage ventriculaire, 279
Rénine, 176, 396

Réseau
– artériel, 300
– artériolaire, 301
– capillaire, 301
– exécutif
– – de l'éveil, 151
– – du sommeil paradoxal, 152
– permissif
– – du sommeil paradoxal, 152
– terminal de Purkinje, 269
– veineux, 301
Résistance
– des voies aériennes, 208
– vasculaire, 286
– – glomérulaire, 174
– – *périphérique*, 305, 307
– – pulmonaire, 203
Respiration, 196
– externe, 197, 213
– interne, 214
Rétention sodée, 397
Réticulum sarcoplasmique, 95
Rétine, 54
Retour veineux, 282, 299
Rexed (couches de –), 7
RNAses, 240
Rythme cardiaque
– nodal, 272
– sinusal, 271

S

Saccule, 75
Sarcomère, 95
Sarcoplasme, 94
Sclérose en plaques, 19
Sclérose latérale amyotrophique, 106, 119
Sclérotique, 53
Sécrétine, 240
Sécrétion
– biliaire, 245
– inappropriée d'ADH, 345
– tubulaire, 179
Sensibilité
– mécanique superficielle, 38
– proprioceptive, 51
– sensorielle, 53
– somatique, 38
– tactile, 38
Shunt physiologique, 205
Sinus
– carotidien, 309
– coronaire, 262
Sinusoïdes, 292
Somatostatine, 231, 349, 432, 438
Somesthésie, 38
Sommation
– spatiale, 25
– temporelle, 25
Sommeil, 146
– à ondes lentes, 149
– lent, 148
– paradoxal, 148
– REM sleep, 150
Souffles, 267
Sources de vitamine D, 468
Spermatides, 409
Spermatocytes, 409
Spermatogenèse, 409
Spermatogonies, 409
Spermatozoïdes, 409
Spermiogenèse, 409
Sphincter
– anal, 255
– d'Oddi, 236
– de la vessie, 142, 167
– irien, 54, 61, 138
– œsophagien
– – inférieur, 228
– – supérieur, 228
– précapillaire, 301
– pylorique, 141, 230
Stades du sommeil, 148
Sténose du pylore, 236
Stéroïdes sexuels, 398, 420
Stimulus sensitifs, 36
Stress, 340, 392
Striatum, 114
Substance(s)
– algogènes, 45
– blanche, 7
– grise, 7
– noire, 111
– P, 46, 112
– vasodilatatrices, 311
Suc
– gastrique, 231
– intestinal, 249
– pancréatique, 239
Surdité, 79
Surfactant, 200
Synapse
– chimique, 21
– électrique, 21
Syncope, 272
Syndrome
– d'apnées du sommeil, 155
– d'avance de phase, 155
– de Cushing, 400
– de Gougerot-Sjögren, 57
– de retard de phase, 155

– des mouvements périodiques, 155
– néphrotique, 178
– polyuro-polydipsique, 345
Système
– analgésique endogène, 48
– cardiovasculaire, 260
– digestif, 227
– lacrymal, 139
– nerveux
– – autonome, 132
– – entérique, 136
– – parasympathique, 132
– – sympathique, 132, 308
– – végétatif, 132
– rénine-angiotensine-aldostérone, 313, 396
– thoracolombaire, 133
– ventromédian, 122
Systole, 278, 280

T

T3, T4, 362
Tache jaune, 57
Tachycardie, 272, 278, 309, 384
Tampon, 219
Tegmentum du tronc cérébral, 137
Testicules, 407
Testostérone, 411, 420
Tétanie, 401, 465
Tétanos
– imparfait, 103
– parfait, 103
Thalamus, 41, 67, 151, 152
Thermorécepteurs, 44
Thrombophlébite, 299
Thrombose veineuse profonde, 299
Thyréocytes, 360
Thyrocalcitonine, 360
Thyroglobuline, 363
Thyroxine, 362
Tics, 115
Tissu nodal, 269
Tonus
– musculaire, 118
– myogène artériolaire, 308
– postural, 121
– vagal, 309
Torsades de pointe, 273
Trachée, 197
Tractus
– pyramidal cortico-spinal, 123
– spinocérébelleux, 126
– – de Flechsig, 126
– – de Gowers, 126
– spinocérébelleux de Flechsig, 52
– spinothalamique, 47
– vestibulo-spinal latéral, 81
Transduction
– des ondes sonores, 76
– du stimulus sensitif, 36
Transport
– de l'oxygène, 215
– du gaz carbonique, 218
– maximum (néphron), 181
Transporteurs du glucose, 181, 251, 433
Transthyrétine, 365
Travées hépatocytaires, 243
TRH, 339, 366
Triglycéride lipase, 239
Triglycérides, 253
Trigone, 167
Tronc sympathique, 133
Troponine, 276
Troubles
– de l'audition, 79
– du sommeil, 154
– obsessionnels compulsifs, 113
Trypsine, 239, 251
TSH, 339, 366
Tube collecteur du rein, 172, 187, 344, 397
Tubercules quadrijumeaux, 121
Tubes séminifères, 407
Tubule(s)
– distal, 171, 185
– proximal, 170, 182
– transverses T, 95, 268
Tumeurs endocrines du pancréas, 440
Tyrosine peroxydase, 363

U

Ulcère gastroduodénal, 235
Unités
– de remodelage osseux, 451
– motrices, 93, 101
Uretère, 167
Urètre, 167
Utricule, 75
Uvée, 54
Uvéite, 56

V

Vague alcaline postprandiale, 232
Vaisseaux sanguins, 290
Valve
– aortique, 266
– mitrale, 265
– pulmonaire, 266
– tricuspide, 265

Valvule(s)
– conniventes, 247
– de Bauhin, 254
– iléo-cæcale, 254
– veineuse, 302
Varice, 299
Vasoconstriction, 294, 308, 384
Vasodilatation, 294, 308
Vasomotion, 301
Vasopressine, 187, 188, 313, 314, 337, 343
Veille, 146
Veine(s), 290, 295, 301
– coronaires, 260
Veinoconstriction, 282, 295
Veinomotricité, 292
Veinules, 301
Ventilation, 205
Ventricules, 264
Vermis du cervelet, 116
Vertiges, 82
Vésicule biliaire, 243
Vésicules synaptiques, 5
Vessie, 142, 167
Vidange gastrique, 235
Villosités, 247
Vision, 53
Vitamines D, 468
Vitaminose D, 473
Vitesse
– d'écoulement du sang, 303
– de conduction, 17
VLDL, 253
Voie(s)
– aériennes
– – inférieures, 197
– – supérieures, 197
– biliaires, 243
– coniocellulaire, 69
– cortico-striatale, 112
– des colonnes dorsales, 40
– extrapyramidale, 118
– magnocellulaire, 69
– parvocellulaire, 69
Volémie, 189, 313, 315
Volume
– d'éjection systolique, 280, 281
– de réserve expiratoire, 211
– de réserve inspiratoire, 211
– expiratoire maximum seconde (VEMS), 212
– résiduel, 212
– respiratoire courant, 211
– télédiastolique, 279
– télésystolique, 280

Z

Zymogènes, 239