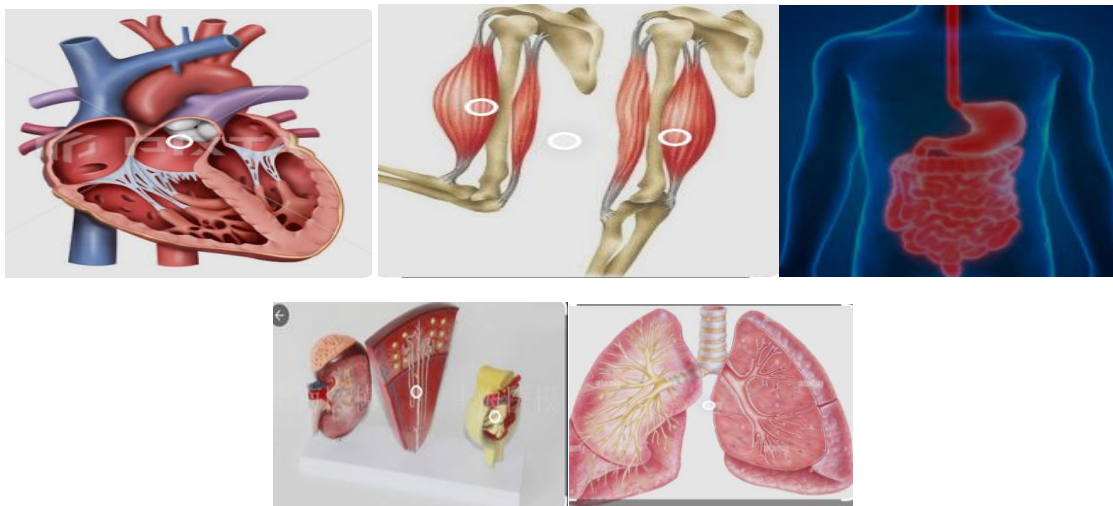


Polycopié

COURS DE PHYSIOLOGIE DES STRUCTURES CONTRACTILES

Dr. Zouaouia CHAMA



*Polycopié destiné aux étudiants inscrits en Licence et Master Sciences Biologiques et
Sciences Alimentaires : Spécialités. Biologie Moléculaire et Alimentation Nutrition et
Pathologie et en Médecine et Pharmacie*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

يَرْفَعُ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ
[المجادلة:11]

عن أبي هريرة - رضي الله عنه - أن النبي - صلى الله عليه وسلم - قال: «مَنْ تَعَلَّمَ عِلْمًا مِمَّا
يُنْفَعُ بِهِ وَجَهَ اللَّهُ - عز وجل - لا يَتَعَلَّمُهُ إِلَّا لِيُصِيبَ بِهِ عَرَفًا مِنَ الدُّنْيَا، لَمْ يَجِدْ عَرَفَ الْجَنَّةِ
«يَوْمَ الْقِيَامَةِ».

يعني رحمتها" رواه أبو داود بإسناد صحيح

Liste des tableaux

Table 1 : Sous-unités auxiliaires des canaux calciques voltage-dépendants et implications de ces sous-unités dans le fonctionnement des canaux Cav	25
Table 2 : Répartition des différentes sous-unités β et de leurs isoformes d'épissage dans l'organisme.....	26
Tableau 3 : Caractéristiques des 3 principaux types de fibres.....	37
Tableau 4 : Différences structurelles et fonctionnelles suivant les types de vaisseaux.....	94
Tableau 5 : Les différentes fonctions du rein et les conséquences de l'IRC sur ces dernières.....	123
Tableau 6 : Produits et rôle des différents types de cellules de l'estomac.....	123

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique des principales voies de signalisation régulant l'hypertrophie et l'atrophie du muscle squelettique.....	03
Figure 2 : Dégradation des protéines par la voie du protéasome.....	05
Figure 3 : Représentation schématique des principales voies de signalisation activées dans le muscle en réponse à l'exercice.....	07
Figure 4 : Compartimentation du calcium et acteurs de la signalisation calcique dans la cellule.....	09
Figure 5 : Régulation de la transcription par le calcium.....	20
Figure 6 : Localisation et fonction des canaux Cav1 dans l'organisme (hors système immunitaire).....	22
Figure 7 : Structure et organisation des canaux calciques voltage-dépendants.....	24
Figure 8 : Modèle proposé par M.F. Navedo et L.F. Santana pour expliquer l'association des canaux Cav1.2 en amas.....	30
Figure 9 : Régulation des canaux calciques voltage-dépendants.....	32
Figure 10 : Anatomie du muscle squelettique et structure de la fibre musculaire.....	35
Figure 11 : Position d'une cellule satellite (S) dans le muscle strié squelettique par rapport à un myonuclei (M).....	35
Figure 12 : Représentation d'un sarcomère et de la myosine (thick filament=épais).....	37
Figure 13 : Représentation schématique de la plaque motrice.....	38
Figure 14 : La contraction musculaire.....	40
Figure 15 : Le mécanisme moléculaire de contraction musculaire.....	40
Figure 16 : La sommation des secousses aboutit au téтанos.....	42
Figure 17 : UM : 1 motoneurone contrôle plusieurs f. MS.....	44
Figure 18 : Eléments élastique en série dans le muscle.....	46
Figure 19 : Durée de la contraction musculaire dans les 3 types de muscle.....	47
Figure 20 : Anatomie du muscle lisse.....	49
Figure 21 : Type de muscles lisses.....	50
Figure 22 : Système créatine phosphate (stock intracellulaire) et Système glycolytique (anaérobie).....	55
Figure 23 : Schéma globale de l'énergétique musculaire.....	56
Figure 24 : Structure chimique de l'ATP.....	57
Figure 25 : Hydrolyse de l'ATP.....	58
Figure 26 : Schéma de la glycogénolyse.....	60

Figure 27 : Schéma de la glycolyse.....	62
Figure 28 : Schéma du cycle de Krebs.....	63
Figure 29 : Cytochromes dans la chaîne respiratoire mitochondriale.....	64
Figure 30 : Schéma de la β -oxydation.....	67
Figure 31 : Les trois sources de production d'ATP pendant la contraction musculaire.....	68
Figure 32 : Le système cardiovasculaire.....	70
Figure 33 : Interaction du système cardiovasculaire avec les différents systèmes de l'organisme.....	71
Figure 34 : Anatomie du cœur.....	72
Figure 35 : Boucle pression-volume du ventricule gauche.....	73
Figure 36 : Extrait d'un électrocardiogramme correspondant à un cycle cardiaque.....	74
Figure 37 : Positionnement des électrodes permettant d'obtenir un ECG à 12 dérivations.....	75
Figure 38 : Dépolarisation et repolarisation du cœur.....	77
Figure 39 : Structure de la paroi vasculaire des artères de la macrocirculation Ayant des constitutions pariétales différentes les artères élastiques et musculaires assurent des fonctions distinctes.....	78
Figure 40 : Amortissement de la pression pulsée, également appelé effet Windkessel, en fonction du site artériel étudié.....	79
Figure 41 : Représentation de la distensibilité des artères de la macrocirculation lors d'un cycle cardiaque.....	81
Figure 42 : Propagation de l'onde de pouls le long de la paroi d'une artère élastique.....	82
Figure 43 : Superposition de l'onde incidente et de l'onde réfléchie.....	83
Figure 44 : Amplification de la pression chez le sujet jeune et le sujet âgé.....	84
Figure 45 : Courbes de la vitesse dans différentes artères de la macrocirculation.....	85
Figure 46 : Courbes de pression dans différentes artères de la macrocirculation.....	86
Figure 47 : Structure d'une artériole.....	87
Figure 48 : Schéma de la microcirculation où sont représentés, entre autres, des artérioles, des sphincters pré-capillaires, qui contrôlent l'accès du sang au réseau de capillaires, et une anastomose.....	89
Figure 49 : Structure de deux parois de capillaires : continu et fenêtré.....	91
Figure 50 : Ultrafiltration et réabsorption à travers la paroi d'un capillaire.....	93

Figure 51 : Les voies respiratoires.....	97
Figure 52 : Organe de la phonation (Larynx).....	99
Figure 53 : La Trachée.....	99
Figure 54 : Les Poumons.....	100
Figure 55 : La cage thoracique.....	101
Figure 56 : Les feuillets des deux plèvres.....	102
Figure 57 : Les centres neurologiques.....	103
Figure 58 : Les réflexes de sécurité (La déglutition)	104
Figure 59 : L'inspiration.....	106
Figure 60 : L'expiration.....	107
Figure 61 : Les échanges alvéolo-capillaires.....	108
Figure 62 : La capacité vitale.....	110
Figure 63 : Schéma général du système urinaire.....	111
Figure 64 : Vue antérieure des reins.....	112
Figure 65 : Coupe sagittale d'un rein.....	113
Figure 66 : Structure microscopique du rein.....	114
Figure 67 : Apports sanguins aux néphrons.....	115
Figure 68 : Étapes de la formation de l'urine au niveau des reins.....	116
Figure 69 : Principales substances réabsorbées et sécrétées le long du tubule rénal.....	117
Figure 70 : Absorption et sécrétion tubulaire.....	120
Figure 71 : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone.....	122
Figure 72 : Sécrétion de l'érythropoïétine.....	122
Figure 73 : Vue en coupe de la paroi de la vessie.....	124
Figure 74 : Détails d'organisation du système nerveux.....	125
Figure 75 : L'innervation de la vessie chez l'homme.....	126
Figure 76 : Principales boucles réflexes contrôlant la vessie.....	127
Figure 77 : Appareil digestif.....	129
Figure 78 : Glandes salivaires.....	129
Figure 79 : Déglutition.....	131
Figure 80 : Anatomie de l'estomac.....	132
Figure 81 : L'épithélium intestinal.....	135
Figure 82 : Passage des glucides.....	136
Figure 83 : Vidange de la phase liquide.....	138

Liste des abréviations

ABD : AKAP15 binding domain,
ACh : acétylcholine
AKAP : A kinase anchoring protein
ATP : adénosine triphosphate
ANT : Adenine nucleotide translocase
AVA : anastomoses artério-veineuses
BG : bras gauche
BTB : Bric-a-brac, Tramtrack, et Broad
C : compliance
CADPS: Ca²⁺-dependent activator protein for secretion
CaM : calmoduline
CaMK : Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase.
Cav : Canaux calciques voltage-dépendants
CK : Créatine kinase
Cl⁻ : Ions chlorure
CO₂ : dioxyde de carbone
CREB : cyclic AMP response element-binding
CS : citrate synthase
CV : Capacité vitale
CVI : Volume de réserve inspiratoire
DAG : Diacylglycerol
DCRD : distal carboxy-terminal regulatory domain,
DHP : Dihydropyridines
dP : variations de pression
DS: distensibilité
dV : variations de volume
EPO : érythropoïétine
FAD : Flavine Adénine Dinucléotide
GK : Guanylate kinase
GSK3 : Glycogen Synthase Kinase 3 β
H⁺ : Ions hydrogène
HCl : acide chlorhydrique,

IgA :immunoglobulines
IGF-1 : l'Insulin-like Growth Factor 1
IL1 : InterLeukine 1
JG :jambe gauche .
K⁺ :Ions potassiques
LDH :lactate déshydrogénase
MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase
MCU: Mitochondrial calcium uniporter
MHC : myosin heavy chain
ML : muscles lisses
MLCK : Myosin light chain kinase
mM : millimole
mmHg : millimètre de mercure
mV : millivolte
μM : Micromole
Na⁺ : Ions Sodium
NAD : nicotinamide-adénine dinucléotide
NADH :Nicotinamide Adénine Dinucléotide
nCaS : calcium sensing protein
NFκB : Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
nM : nanomole
NO :monoxyde d'azote
NT : neurotransmetteur
P : sites de phosphorylation
PA :pression artérielle
PAD : pression diastolique
PC :créatine phosphate
PCRD : proximal carboxy-terminal regulatory domain
PFK :phosphofructokinase
PGC-1 : Peroxisome-proliférateur- activated receptor Γamma Coactivator
PI3K : Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase
Pi : phosphate inorganique
PKB : Protéine Kinase B
PKC : Protéine Kinase C

PLC : phospholipase C
PMCA : Plasma membrane Ca²⁺-ATPase
PTH : parathormone
PTP : Permeability transition pore
PYK2 : Proline-rich tyrosine kinase 2
 π_{pl} : pression oncotique colloïde osmotique
RE : réticulum endoplasmique
ROC : Receptor-operated channels
SCF : Skp1, Cullin, F-box
SCV : système cardiovasculaire
SERCA : Sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase
SH3 : *Src homology 3*
S.N.C : système nerveux central
SNV : Système nerveux végétatif
SOI : Sphincter oesophagien inférieur
SOICR : Store overload-induced calcium release
SOS : Sphincter œsophagien supérieur
SPCA : Secretory pathway Ca²⁺ ATPase
TNF: Tumor Necrosis Factor alpha
TRP : Transient receptor potential
VC : Volume courant
VES : volume d'éjection systolique
VDAC : voltage dependent anion channel
VGCC : *voltage-gated calcium channels*
VR : Volume résiduel
VRE : Volume de réserve expiratoire
IM : IQ-like motif,
IP3 : Inositol trisphosphate

Table de matière

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Avant-propos

Chapitre 1 : Aspect moléculaire de la contraction musculaire

1.1 Introduction.....	1
1.2. Les voies de signalisation impliquées dans le remodelage.....	1
1.3. Les voies de signalisation contrôlant la masse musculaire.....	2
1.4. Les voies stimulées par l'exercice.....	6

Chapitre 2 : Signalisation calcique

2.1. Introduction.....	8
2.2. Compartimentation du calcium dans la cellule et sa régulation.....	8
2.2.1. Stocks de calcium intracellulaires.....	9
2.3. Calcium et son rôle dans les fonctions cellulaires.....	13
2.3.1. Canaux calciques.....	14
2.3.1.1. Canaux calciques des organelles	14
2.3.1.2. Canaux calciques de la membrane plasmique	16
2.4. Protéines de liaison au calcium et leurs fonctions effectrices	17
2.5. Les canaux calciques voltage-dépendants	21
2.5.1. Diversité et structure des canaux Cav dans les cellules excitables.....	21
a. La sous-unité principale $\alpha 1$	21
b. La sous-unité β	27
2.6. Fonction et régulation des Cav dans les cellules excitables.....	27
2.6.1. Mécanismes d'activation des canaux Cav.....	27
2.6.2. Régulation des canaux Cav.....	28

Chapitre 3 : Muscles squelettiques et la locomotion

3.1. Structure.....	34
3.2. Différents types de fibres musculaires	36
3.3. Le muscle squelettique est abondamment irrigué et innervé.....	38
3.4. La contraction musculaire.....	39
3.5. La régulation de la contraction	43
3.6. L'acétylcholine (ACh) est un neurotransmetteur (NT).....	43
3.7. La contraction.....	45

3.8. La mécanique des mouvements corporels.....	45
3.9. Les maladies musculaires.....	47
3.10. Le muscle lisse.....	47
3.10.1. Les filaments d'actine et de myosine.....	50
3.10.2. Disposition des filaments contractiles.....	51
3.10.3. La phosphorylation des protéines.....	52
3.10.4. Relaxation du ML	52
3.10.5. L'entrée du Ca⁺⁺ dans la cellule	52
3.10.6. L'étirement du ML	52
3.10.7. Potentiel de membrane des ML	52
3.10.8. Régulation de l'activité du ML par des signaux chimiques.....	52
3.11. Les réflexes du muscle squelettique.....	53
3.12. Réaction du muscle au repos et au cours de l'exercice.....	54
3.13. Potentiel énergétique musculaire (Explication détaillée).....	57
.a. L'adénosine triphosphate (ATP)	57
a.1.Les phosphagènes.....	58
b-Métabolisme des hydrates de carbone.....	59
b.1.Glycogénolyse.....	59

Chapitre 4 : Physiologie cardiovasculaire spécialisé

4.1. Anatomie et fonctionnement du muscle cardiaque.....	72
a-Structure du cœur.....	72
b-Fonctionnement du cœur.....	72
c-Activité électrique du cœur.....	74
c.1.Macrocirculation sanguine.....	77
d-Structure des artères élastiques et musculaires.....	77
e-Caractéristiques des artères élastiques et musculaires.....	78
f-Onde de pouls et phénomène de réflexion.....	82
g-Courbes de vitesse et pression.....	84
h-Microcirculation sanguine.....	87
i-Structure et fonction des artérioles et capillaires.....	87
j-Échanges avec les tissus.....	91

Chapitre 5 : Motilité et grandes fonctions physiologiques

5.1.1. Appareil respiratoire.....	95
5.1.1.1.Voies respiratoires.....	95
a-Fosses nasales.....	95

a.1.Rôles des Fosses nasales.....	95
b-Pharynx.....	95
b . 1. Rôles du Pharynx.....	96
c-Larynx.....	96
c.1. Rôle du Larynx.....	96
d-Trachée.....	96
d.1. Rôles de la trachée.....	97
5.1.2. Bronches et bronchioles.....	97
5.1.3. La zone d'échange.....	98
a. Poumons.....	98
b.Alvéole pulmonaire.....	99
5.1.4. La cage thoracique.....	100
a.Grill costal.....	100
b.Diaphragme.....	100
5.1.5. Plèvre.....	101
5.1.6. Les centres neurologiques.....	101
5.1.7. Voies nerveuses.....	101
5.1.8. Les réflexes de sécurité	102
5.1.9. La physiologie du système respiratoire.....	104
a. La ventilation pulmonaire (respiration).....	105
b. La respiration externe.....	105
c. Le transport des gaz respiratoires.....	105
d. La respiration interne.....	105
d.1. La mécanique de la ventilation.....	105
5.1.10. Les échanges alvéolo-capillaires.....	106
5.1.11. La régulation respiratoire.....	108
5.1.12. Facteurs influençant la performance respiratoire.....	109
5.2. Physiologie rénale.....	111
5.2.1. Système urinaire.....	111
a.1. Anatomie du rein.....	112
a.1. 1. Anatomie Macroscopique.....	112
a.1.2. Anatomie Microscopique.....	114
a.2. Fonctions endocrines et métaboliques.....	115
5.2.2. Les fonctions de la vessie.....	123
5.2.2.1. Anatomie de la vessie	124

5.2.2. L'innervation.....	125
5.2.3. Les réseaux neuronaux.....	126
5.3. Physiologie digestive.....	128
5.3.1. Anatomie de l'appareil digestif	128
5.3.2. Digestion	128
a. Phase buccale et œsophagienne.....	128
a.1. Sécrétions salivaires	128
5.3.3. Mastication.....	130
5.3.4. Déglutition	130
5.3.5. Motricité de l'estomac.....	137

Avant-propos

La physiologie humaine s'intéresse au fonctionnement du corps en bonne santé. Elle est souvent présentée comme la partie de la médecine qui exclut la pathologie. C'est une branche de la biologie qui puise dans les données apportées par l'histologie et l'anatomie, sciences uniquement descriptives pour comprendre les relations entre une structure et une fonction. La description des mécanismes physiologiques nécessite de s'adresser aux échelons moléculaire et cellulaire, mais également à l'échelon macroscopique (organes et systèmes), afin d'en comprendre les régulations. La physiologie s'appuie donc fortement sur d'autres disciplines telles que la biochimie et la biologie cellulaire et moléculaire, la génétique et l'épi génétique. En outre, à tous les niveaux d'étude, la cellule, l'organe ou le système ne peuvent pas être considérés indépendamment des autres cellules, des autres organes, ou même des autres individus et de leur environnement.

Le présent polycopié est le support des cours détaillés de la matière la physiologie des structures contractiles selon le programme du ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique et enrichi avec une collection choisie des travaux et études de nombreux chercheurs, destiné aux étudiants de Licence en Biologie moléculaire et de Master en Sciences Biologiques et sciences alimentaires, ainsi Il pourra être une base pour les étudiants en Médecine et en Pharmacie.

Le polycopié se compose de cinq chapitres, Le premier chapitre aborde l'aspect moléculaire de la contraction cellulaire, Le deuxième chapitre s'intéresse à la signalisation calcique, le troisième chapitre décrit les propriétés, les caractéristiques, les différents types de muscle squelettiques, les réactions associées à la production d'ATP par les myocytes et la distinction entre la respiration cellulaire anaérobie et la respiration cellulaire aérobie et les mécanismes de la contraction, le quatrième chapitre s'intéresse à la physiologie cardiovasculaire spécialisée et le dernier chapitre présente la motilité et grandes fonctions physiologiques qui concerne la physiologie respiratoire, la physiologie rénale et la physiologie digestive.

L'objectif de ce travail est de donner aux étudiants une présentation concise et bien illustrée de l'étude le fonctionnement des principales structures contractiles de l'organisme humain.

Chapitre 1 : Aspect moléculaire de la contraction musculaire

1.1 Introduction

Le muscle squelettique est un tissu dynamique qui possède deux propriétés essentielles permettant le maintien de son intégrité et son adaptation à une grande variété de contraintes et de demandes physiologiques. En effet, il est pourvu d'une forte capacité régénérative particulièrement utile lors de la croissance musculaire et de la réparation des fibres en cas de lésion. D'autre part, il est capable de réguler positivement et négativement sa masse et il est également le siège de modifications qualitatives, phénomènes attestant de sa plasticité.

Ainsi, la structure et les caractéristiques métaboliques et/ou fonctionnelles du muscle squelettique peuvent être modifiées sous l'influence de stimuli affectant l'activité contractile (entraînement en endurance, stimulation électrique, dénervation), de la charge imposée au muscle (entraînement en résistance, microgravité), de l'approvisionnement en substrats (nutrition) ou encore de facteurs environnementaux (tels que l'hypoxie ou le stress thermique). Le muscle squelettique subit également des modifications structurales avec l'âge.

Tous ces événements nécessitent une réponse intégrée, non-seulement de la cytoarchitecture et de la composition de la fibre elle-même, mais aussi des structures qui lui sont associées (notamment le réseau capillaire et les fibres nerveuses). L'ensemble de ces phénomènes est appelé remodelage. Ce remaniement nécessite la mise en place précoce d'un processus majeur au sein des noyaux de la fibre musculaire : la reprogrammation transcriptionnelle. La transduction des signaux extracellulaires perçus par la fibre est assurée par un grand nombre de protéines engagées dans différentes voies de signalisation cellulaire qui aboutissent généralement au recrutement ou à l'inactivation de facteurs de transcription (**Bodine et al., 2001b**).

1.2. Les voies de signalisation impliquées dans le remodelage

Un grand nombre de protéines et de complexes protéiques interviennent dans la perception et la transmission des signaux induisant le remodelage à l'intérieur de la fibre. L'ensemble des senseurs, messagers et effecteurs impliqués constitue un important réseau d'acteurs de la plasticité dans le muscle squelettique.

Comme la plupart de nos cellules, les cellules musculaires possèdent, sur leurs membranes, des récepteurs pour différentes substances solubles, telles que les hormones et les facteurs de croissance. Après liaison avec leurs ligands, les récepteurs activent des cascades cellulaires permettant de transmettre l'information à l'intérieur de la cellule, notamment au niveau du noyau où la réponse va être initiée par l'intermédiaire d'une reprogrammation transcriptionnelle. D'autre part, la fibre musculaire adapte aussi son état physiologique aux signaux mécaniques qu'elle est capable de percevoir.

Les multiples acteurs de la plasticité participent à des voies de signalisation cellulaire relativement bien décryptées. La réponse finale de la fibre dépend du stimulus de départ et est le plus souvent le résultat de l'activation simultanée de plusieurs voies et de l'inhibition d'autres voies. Il existe notamment un équilibre entre les voies de synthèse des protéines et les voies impliquées dans leur dégradation. Les voies impliquées étant nombreuses,

1.3. Les voies de signalisation contrôlant la masse musculaire

De nombreux progrès ont été faits récemment dans l'identification des voies de signalisation régulant la masse musculaire. En présence d'un signal hypertrophique comme celui initié par l'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF-1), la Protéine Kinase B (PKB, aussi connue sous le nom d'Akt) est recrutée à la membrane par association avec les phosphoinositides synthétisés par la Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase (PI3K). Akt est alors activé par phosphorylation par la Phospholipid Dependent Protein Kinase 1 (PDK1) et phosphoryle à son tour une variété des substrats impliqués dans la transcription génique, la synthèse protéique et la prolifération cellulaire (**Bodine et al., 2001b**). On peut distinguer, en aval d'Akt, au moins deux voies impliquées dans la stimulation de l'hypertrophie. (i) Akt active mTOR par phosphorylation, entraînant une stimulation de la kinase p70S6, un régulateur positif de la traduction (**von Manteuffel et al., 1996**) et une inhibition de l'activité de PHAS-1 (appelé aussi 4E-BP1), un régulateur négatif du facteur d'initiation eIF-4^E (**Hara et al., 1997**). (ii) Akt peut également phosphoryler la Glycogen Synthase Kinase 3 beta (GSK3 β) qui est alors inactivée, levant l'inhibition du facteur d'initiation eIF-2B (**Hardt et Sadoshima, 2002**) (figure 1).

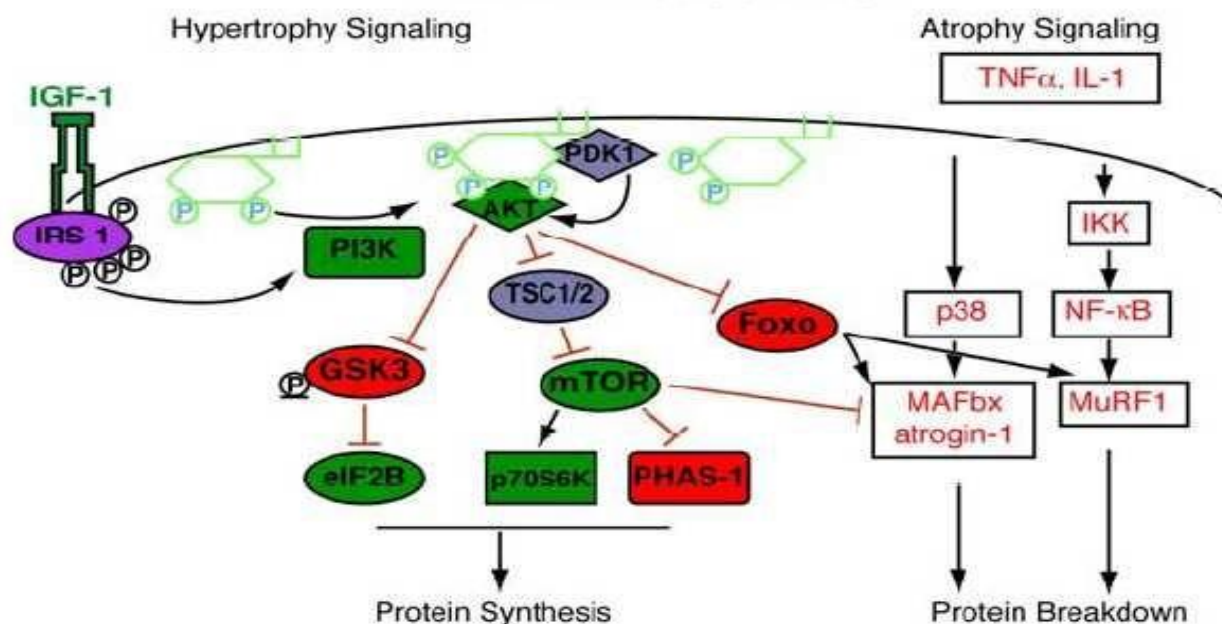


Figure 1 : Représentation schématique des principales voies de signalisation régulant l'hypertrophie et l'atrophie du muscle squelettique. D'après Glass *et al.* (Glass, 2005)

Plusieurs cytokines sont décrites pour engendrer les processus atrophiques.

- Tumor Necrosis Factor α (TNF), en particulier, est une cytokine pro-inflammatoire dont le taux sanguin est très élevé chez les patients atteints de cancer.
- Sa liaison avec son récepteur induit l'activation des facteurs de transcription de la famille Rel/NF-B (von Haehling *et al.*, 2002). Cette activation est le résultat de l'ubiquitination et de la dégradation de son répresseur I κ B après phosphorylation - par IKK (Yaron *et al.*, 1998).
- La voie NF-B est également activée lors des processus atrophiques déclenchés par l'inactivité musculaire (Hunter *et al.*, 2002) ou la septicémie (Penner *et al.*, 2001).
- D'autre part, la phosphorylation de la Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) p38 participe également au processus atrophique après stimulation par le TNF ou l'InterLeukine 1 (IL1) (Puigserver *et al.*, 2001).

-L'atrophie musculaire est essentiellement due à une stimulation de la dégradation protéique reconnue pour être due, au moins en partie, à l'activité (dépendante de l'ATP) du système ubiquitine-protéasome 26S (Jagoe et Goldberg, 2001).

L'addition d'ubiquitine aux protéines est un processus qui permet de cibler les substrats destinés à être dégradés par le protéasome (**Wing, 2005**). Ce processus fait intervenir trois complexes enzymatiques distincts :

- Les « ubiquitin-activating » enzymes E1,
- Les « ubiquitin-conjugating » enzymes E2
- Les « ubiquitin-ligating » enzymes E3 (**Figure 2A**) :

Les ubiquitine-ligases E3 sont responsables de la spécificité de substrat. Elles sont habituellement classées en deux catégories en fonction du domaine impliqué dans le transfert de l'ubiquitine sur leur substrat : elles comportent soit un domaine HECT, soit un domaine RING. Toutefois, en ce qui concerne le domaine RING, il peut être porté par une protéine assurant sa fonction d'E3 comme un monomère ou par une des sous-unités d'un complexe multi-protéique où chaque composant est nécessaire pour l'activité ubiquitine-ligase (**figure 2B**) (**Lecker, 2003**). Les protéines de la famille culline sont à l'origine de la structure de base pour l'assemblage de ce type d'E3 (**Petroski et Deshaies, 2005**).

Dans les complexes faisant intervenir Cul3- appelés complexes BCR3 (BTB-domain/Cul3/RING)-, la spécificité de substrat est assurée par une protéine comportant un domaine BTB (Bric-a-brac, Tramtrack, et Broad) qui permet le rapprochement de la culline et du substrat (**Pintard et al., 2004**).

- Deux ubiquitine-ligases E3, MuRF-1 (ou TRIM63) et MAFbx (appelée aussi Atrogin-1), sont abondamment décrites pour intervenir dans l'atrophie musculaire (**Bodine et al., 2001a**). Leur expression est fortement stimulée dans les conditions de dénervation et d'immobilisation, ainsi que dans les muscles de multiples modèles d'atrophie musculaire (**Clavel et al., 2006; Dehoux et al., 2004; Dehoux et al., 2003; Di Giovanni et al., 2004; Gomes et al., 2001; Jones et al., 2004; Krawiec et al., 2005; Latres et al., 2005; Lecker et al., 2004; Leger et al., 2006; Li et al., 2003; Scheck et al., 2007; Wray et al., 2003**) (pour revue **Glass, 2005**). MuRF-1, qui contient un domaine RING-finger nécessaire à son activité ubiquitine-ligase, est responsable notamment de l'ubiquitination de la troponine I (**Kedar et al., 2004**) et semble participer à la régulation du turnover de la titine (**McElhinny et al., 2002**).
- MAFbx comprend un domaine F-box caractéristique des membres de la famille de E3 connue sous le terme de SCF (pour Skp1, Cullin, F-box). Elle intervient dans la dégradation de la calcineurine (**Li et al., 2004**) et de MyoD (**Tintignac et al., 2005**).

On pense classiquement que la voie NF- κ B entraîne exclusivement la stimulation de MuRF-1 (**Cai et al., 2004**), bien qu'il ait été récemment suggéré qu'elle pourrait aussi avoir une

action sur MAFbx (**Judge et al., 2007**). Quant à la stimulation de MAFbx, elle résulte surtout de la voie p38 (**Li et al., 2005**).

A ce jour, aucun élément ne permet de savoir si cette voie n'agirait pas aussi sur MuRF-1. Par ailleurs, la stimulation d'un troisième type d'ubiquitine-ligase E3 -E3- a été rapportée dans de nombreuses conditions atrophiques liées à la septicémie (**Fischer et al., 2000**), au diabète (**Lecker et al., 1999**) ou à la diète (**Kwon et al., 2001**) (**figure 6B**).

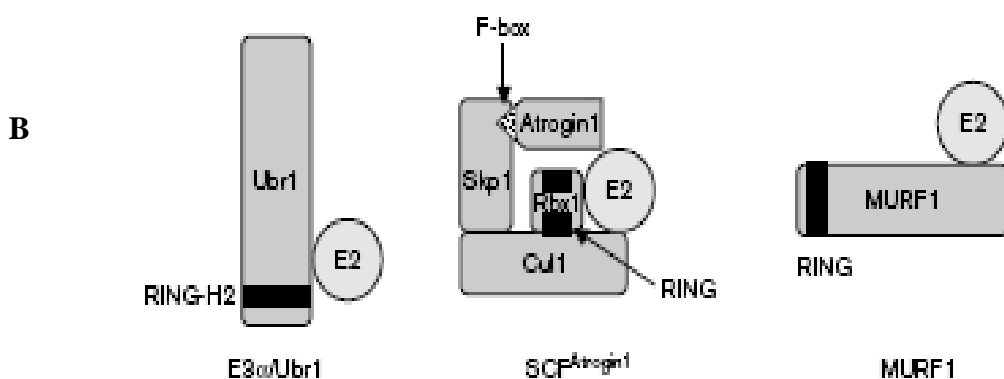
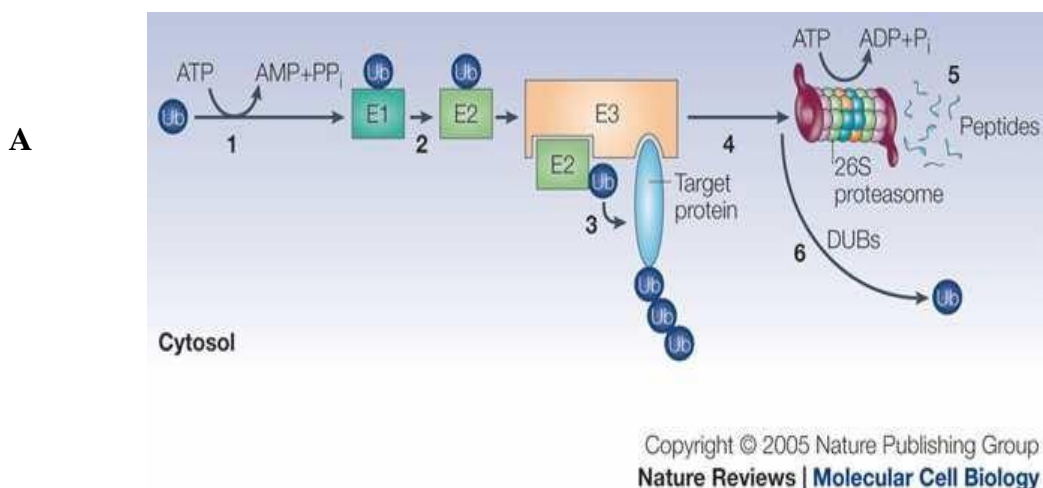


Figure 2 : Dégradation des protéines par la voie du protéasome (**Lecker, 2003**)

A/ représentation schématique de la voie du protéasome. E1: Ubiquitin-activating enzyme E2: Ubiquitin-conjugating enzyme E3: Ubiquitin-protein ligase DUB: Deubiquitinating enzyme **B/** Les différentes ubiquitine-ligases E3 comprenant un domaine « RING » et impliquées dans l'atrophie. D'après Lecker *et al.* (**Lecker, 2003**)

Bien que l'hypertrophie soit principalement due à une augmentation de la synthèse protéique, elle est aussi associée à une inhibition des voies atrophiques. Il a d'ailleurs été démontré récemment qu'Akt peut inhiber l'expression des protéines MuRF-1 et MAFbx, en

inhibant par phosphorylation la translocation nucléaire des facteurs de transcription de la famille Forkhead box-containing protein O (FoxO) (Lee *et al.*, 2004; Sandri *et al.*, 2004). Les voies de synthèse et de dégradation des protéines semblent donc étroitement liées.

1.4. Les voies stimulées par l'exercice

Lorsque le muscle est soumis à un exercice, la concentration intracellulaire en calcium s'élève.

Ce flux calcique devient alors un signal précoce qui active des messagers secondaires à l'origine de différentes voies. Le calcium permet notamment la régulation de plusieurs kinases et phosphatases, induisant de cette manière des modifications post-traductionnelles de divers facteurs de transcription et/ou leur translocation, permettant la liaison de certains de ces facteurs avec leurs éléments régulateurs. Cela aboutit généralement à une activation de gènes cibles.

Les principales voies stimulées par le calcium sont :

- Celles de la calcineurine-NFAT,
- Des kinases dépendantes en calcium/calmoduline (CaMK) (Rose *et al.*, 2006)
- De la Protéine Kinase C (PKC) (Rose *et al.*, 2004).

Ces voies activent des facteurs de transcription qui régulent des activités physiologiques essentielles, telles que :

- ✓ L'expression de gènes nucléaires et mitochondriaux impliqués dans la biogénèse mitochondriale (Wu *et al.*, 2002),
- ✓ L'expression de gènes impliqués dans le transport du glucose (Holmes et Dohm, 2004; Richter *et al.*, 2001),
- ✓ La régulation de l'expression et de l'activité d'enzymes oxydatives (Ojuka, 2004),
- ✓ L'expression de protéines spécifiques d'un type de fibres.
- ✓ La voie calcineurine est notamment responsable de l'expression des gènes des fibres lentes (Chin *et al.*, 1998; Naya *et al.*, 2000; Wu *et al.*, 2000) et est impliquée également dans l'hypertrophie des fibres (Dunn *et al.*, 1999) (figure 3).

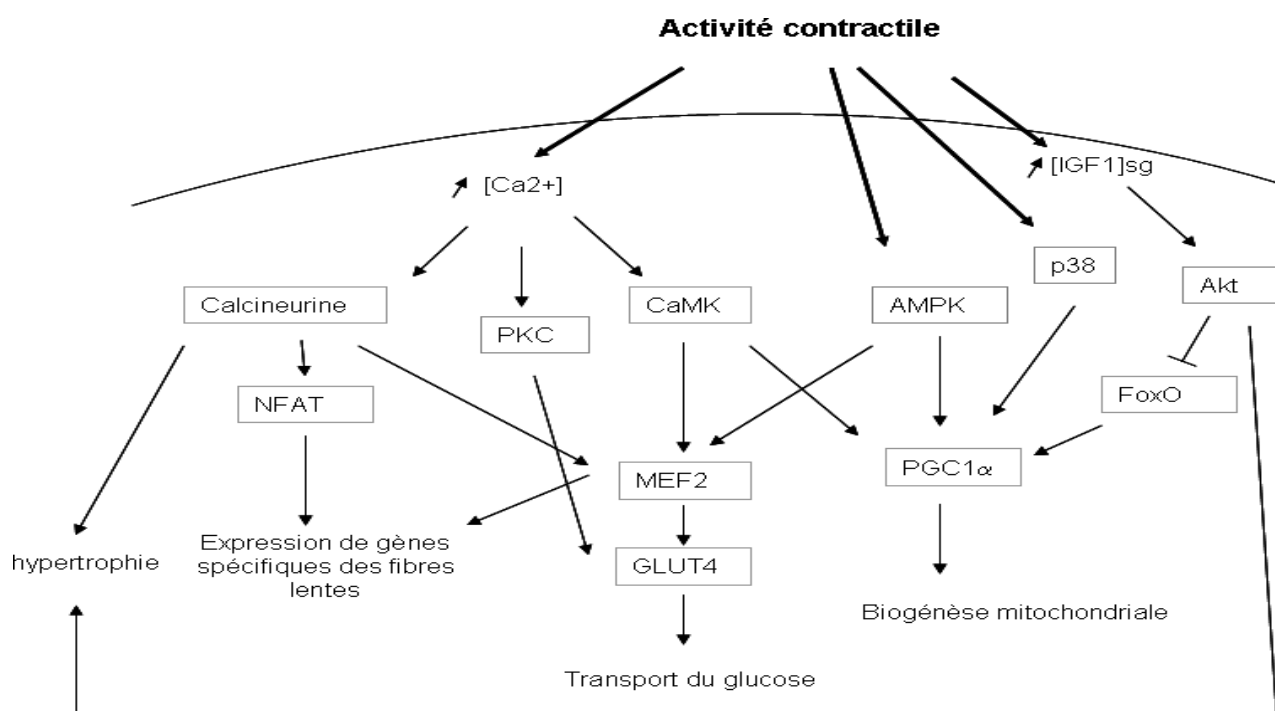


Figure 3 : Représentation schématique des principales voies de signalisation activées dans le muscle en réponse à l'exercice (Wright *et al.*, 2007 ; Akimoto *et al.*, 2005)

Lors de l'activité contractile, d'autres kinases indépendantes du calcium sont impliquées dans la phosphorylation de facteurs de transcription.

Les kinases principales sont :

- l'AMPK, Akt/PKB,
- les Mitogen- Activate Protein Kinases (MAPK) ERK1/2 et p38 (figure 3).

La protéine PGC-1 (Peroxisome-proliferator- activated receptor Gamma Coactivator 1), connue pour stimuler la biogénèse mitochondriale, est une cible commune à ces 3 voies.

D'une part, l'activation de p38 participe à l'activité contractile grâce à la stimulation de PGC-1 par des phénomènes qui allieraient une action directe sur son activité (Wright *et al.*, 2007) et une augmentation plus tardive de son expression (Akimoto *et al.*, 2005).

-L'AMPK active également PGC-1 et cette activation aboutit en outre à une augmentation de son expression (Jager *et al.*, 2007).

-La phosphorylation Akt-dépendante du facteur de transcription FoxO entrainerait son exclusion du noyau et la réduction de l'expression de PGC-1 (Daitoku *et al.*, 2003).

Chapitre 2 : Signalisation calcique

2.1. Introduction

Le calcium est un second messager universel impliqué dans presque tous les aspects de la vie d'une cellule.

Si l'on considère tous les types cellulaires confondus, la concentration de calcium libre (ionisé) intracellulaire moyenne est de l'ordre de 100 nM pour une concentration extracellulaire libre de 1 mM (2 mM total) (Oreskes et al., 1968) (Forsén and Kördel, 1994), soit un rapport de 10 000 entre les deux milieux.

D'un point de vue évolutif, on considère aujourd'hui que le calcium est exclu du cytosol afin d'éviter la précipitation du phosphate en milieu aqueux (Clapham, 2007).

Les échanges de phosphates sont considérés avec le calcium comme les deux principaux mécanismes d'altération de charges et de modification de conformation des biomolécules (Westheimer, 1987) (Clapham, 2007).

La différence de concentration de calcium entre milieux intracellulaire et extracellulaire est, avec celle du zinc, le rapport le plus disproportionné parmi tous les ions de la biologie cellulaire (Lodish et al., 2000) (Sekler et al., 2007), ce qui fait du calcium l'ion le plus contrôlé et probablement le plus important pour les fonctions cellulaires (Clapham, 2007).

A partir d'une concentration cytosolique basale de 100 nM, le niveau de calcium peut être multiplié par 10, soit 1 μ M, en réponse à divers stimuli associés à des fonctions cellulaires précises (Berridge et al., 2000). Dès lors, une régulation du calcium est essentielle pour « protéger » la cellule : compartimenter le calcium, l'exclure de la cellule ou encore le tamponner. Un échec de cette régulation entrainera indubitablement la mort cellulaire (Haiech et al., 2011).

2.2. Compartimentation du calcium dans la cellule et sa régulation

La compartimentation du calcium dans la cellule est orientée dans deux directions :

- Le stockage de calcium dans des organelles
- L'extrusion de l'excès de calcium vers le milieu extracellulaire.

Plusieurs protéines sont impliquées dans ce mécanisme, notamment les transporteurs ioniques (pompes, échangeurs) qui assurent les échanges entre les compartiments et les protéines tampons qui stockent le calcium dans ces compartiments (figure. 4).

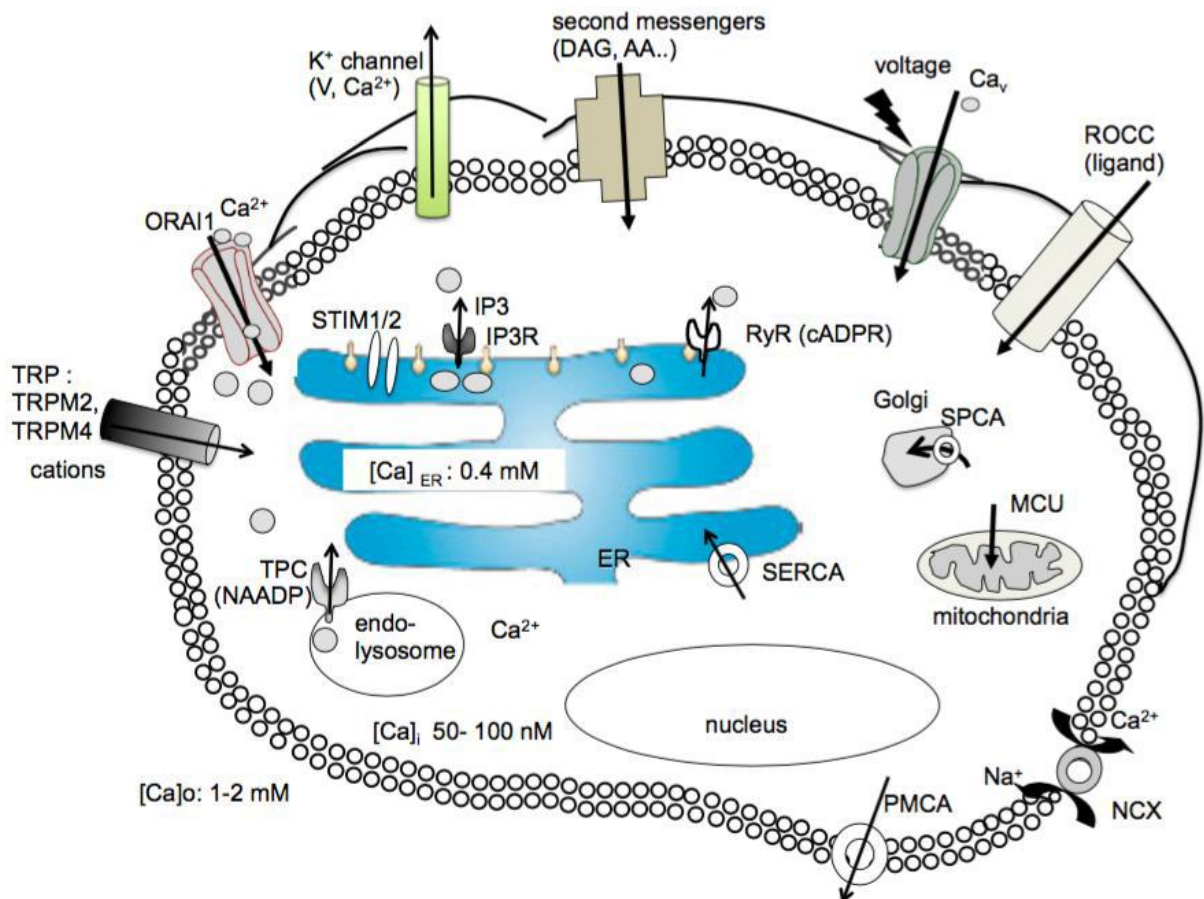


Figure 4 : Compartimentation du calcium et acteurs de la signalisation calcique dans la cellule. Le calcium intracellulaire est contenu dans le cytoplasme et dans les organelles, surtout le réticulum endoplasmique (ER). Les canaux calciques, pompes et transports exprimés au niveau de ces organites incluent la *sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase* (SERCA), les récepteurs à l'IP₃ (IP₃R) et à la ryanodine (RYR), le *mitochondrial calcium uniporter* (MCU) et le *secretory pathway Ca²⁺ ATPase* (SPCA). Les *receptor operated channels* (ROCC), les canaux calciques voltage-dépendants (Cav), les canaux sensibles aux seconds messagers, les canaux potassique, les canaux ORAI1, les canaux *transient receptor potential* (TRP), la *plasma membrane Ca²⁺-ATPase* (PMCA) et l'échangeur sodium/calcium (NCX) sont exprimés au niveau de la membrane plasmique. Les éléments entre parenthèses sont des voies d'activation et de régulation de ces derniers. cADPR : ADP-ribose cyclique, NAADP : nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate, DAG : diacylglycerol, AA : acides aminés, IP₃ : Inositol trisphosphate (Pelletier, L. et al., 2015).

2.2.1. Stocks de calcium intracellulaires

Les deux organelles qui stockent le plus de calcium dans la cellule sont la mitochondrie (en moyenne 100 μ M de calcium libre) (Rizzuto et al., 2012), et surtout le réticulum

endoplasmique (RE). La détermination de la concentration de calcium libre dans le RE a donné lieu à de nombreuses études et à des mesures des plus variées allant de 1 μM à 5 mM (**Meldolesi and Pozzan, 1998**).

Cette très grande variabilité peut s'expliquer par des différences tissulaires, le stockage du calcium dans le RE en deux états (libre et complexé) ou encore par l'évolution des techniques de mesure. On estime généralement la concentration de calcium libre entre 300 et 800 μM pour une concentration totale de 5 à 50 mM (**Gilabert, 2012**). Mais de nombreux autres compartiments sont impliqués dans ce stockage : appareil de Golgi, endosomes, lysosomes (**Rizzuto et al., 2012**).

-Le transporter le calcium dans ces organelles est contraire à la direction du gradient électrochimique.

Les pompes calciques sont :

- Des ATPases exprimées sur les membranes des organelles qui utilisent l'énergie libérée par la dégradation d'ATP pour transporter le calcium contre ce gradient.
- La pompe SERCA (*sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase*) permet de maintenir les stocks calciques du RE de cette façon.

Toutes les pompes calciques possèdent une structure assez similaire basée sur un domaine transmembranaire formant le pore calcique et de trois domaines cytosoliques :

- Le domaine de liaison à l'ATP,
- Le domaine ATPase,
- Le domaine phosphorylable à l'origine d'un changement de conformation de la protéine et de l'ouverture du pore (**MacLennan et al., 2002**).

Il existe plusieurs pompes SERCA codées par trois gènes différents avec plusieurs épissages alternatifs.

- ✓ SERCA1a et 1b sont exprimées dans le muscle squelettique,
- ✓ SERCA2a dans le coeur, SERCA2b est ubiquitaire,
- ✓ SERCA3 sont retrouvées dans certains tissus non musculaires.

Chacune de ces pompes possède des spécificités de fonctionnement propre à chaque tissu. La pompe SPCA exprimée à la membrane de l'appareil de Golgi est un autre exemple de pompe calcique (**Brini and Carafoli, 2009**).

-Les échangeurs sont une autre façon de contrer ce gradient. Egalement exprimés au niveau membranaire, ils permettent le passage d'un ion contre son gradient grâce au passage d'un autre ion, en sens inverse, qui lui se déplace dans le sens de son propre gradient.

Le nombre d'ions échangés est inégal entre les deux directions. Par exemple, l'échangeur NCX (*Na⁺/Ca²⁺ exchanger*) permet l'entrée de trois ions sodium (trois charges positives) dans le cytoplasme chargé assez négativement pour la sortie d'un ion calcium (deux charges positives) (MacLennan et al., 2002).

On trouve plusieurs types d'échangeurs sur la membrane mitochondriale dont l'échangeur NCX (Szabadkai and Duchen, 2008).

-Le NCX est formé de neuf segments transmembranaires formant le port ionique et d'une longue boucle cytosolique possédant des domaines de régulations sensibles à ces deux ions (MacLennan et al., 2002).

La membrane mitochondriale possède également un transporteur uniport, le MCU (*mitochondrial calcium uniporter*), qui transporte du calcium dans la mitochondrie grâce à un gradient de protons entre mitochondrie et cytoplasme (Szabadkai and Duchen, 2008).

-Remarque : Il faut garder à l'esprit que l'ATP libéré par la mitochondrie permet le fonctionnement de la pompe SERCA du RE situé à proximité, ce qui régule localement le calcium. Or les gradients de cations et de protons au voisinage de la membrane mitochondriale modulent l'activité de la mitochondrie (les enzymes du cycle de Krebs sont activées par des niveaux sous-micromolaires de calcium) (Szabadkai and Duchen, 2008).

-De plus, en cas de concentration de calcium trop élevée dans la mitochondrie, le NCX peut inverser son activité et libérer du calcium de la mitochondrie vers le RE (Berridge et al., 2000). Ainsi, le RE et la mitochondrie ne sont donc pas deux compartiments indépendants mais sont particulièrement interconnectés.

Transporter le calcium du cytosol vers le milieu extracellulaire s'oppose également au gradient électrochimique.

La PMCA (*plasma membrane Ca²⁺-ATPase*) est une pompe calcique de la membrane plasmique très similaire à la SERCA.

Comme la SERCA, la pompe PMCA est un groupe de protéines codées par quatre gènes à plusieurs épissages alternatifs avec des spécificités fonctionnelles et tissulaires :

- PMCA1 et 4 sont ubiquitaires,
- PMCA2 est exprimée dans le système nerveux et dans la glande mammaire,
- PMCA3 est retrouvée uniquement dans le système nerveux (Brini and Carafoli, 2009).

Des échangeurs NCX sont également exprimés à la membrane plasmique. Les échangeurs Na⁺/Ca²⁺ de la membrane plasmique des cellules musculaires sont les échangeurs qui ont le plus été étudiés. En plus du calcium, l'activité des échangeurs NCX de la membrane

plasmique est particulièrement sensible aux équilibres ioniques du sodium mais aussi du potassium.

Il a en effet été montré que les NCX sont fonctionnellement couplés aux pompes Na⁺/K⁺ ATPases (**Moore et al., 1993**). PMCA et NCX travaillent conjointement à l'exclusion du calcium vers le milieu extracellulaire. On considère que les échangeurs ont de plus grandes capacités de transport que les pompes mais que celles-ci compensent par leur plus forte affinité pour le calcium. Cette plus grande affinité permet aux pompes d'être activées pour de plus faibles augmentations de concentration de calcium intracellulaire et donc plus précocement que les échangeurs (**MacLennan et al., 2002**).

2.2.2. Les protéines tampons

On distingue généralement deux types de protéines liant le calcium (*calcium binding proteins*) :

- ✓ Les protéines senseurs, dont le rôle est de transduire un signal,
- ✓ Les protéines tampons, dont la fonction essentielle est de stocker le calcium à l'intérieur de compartiments et donc tamponner le calcium dans un milieu donné (**Gilbert, 2012**).

Cependant, cette distinction ancienne et quelque peu manichéenne se révèle en fait assez inadaptée au vu des fonctions extrêmement diverses des protéines tampons.

-Les protéines tampons se définissent par une très haute capacité de liaison pour le calcium mais de faible affinité afin qu'il soit facilement relargable (**Krause, 1991**).

On les retrouve dans la plupart des organelles stockant le calcium, notamment le réticulum endoplasmique, à l'exception du cas très particulier de la mitochondrie où le calcium est précipité sous forme de phosphate de calcium (**Prins and Michalak, 2011**).

Ces tampons ont deux fonctions essentielles :

- Limiter la quantité de calcium libre dans les organelles afin de diminuer le gradient chimique défavorable à l'entrée de calcium.
- Éviter la précipitation du calcium lorsqu'il est trop concentré en présence de phosphate (**Krause, 1991**).

Néanmoins, on sait aujourd'hui que beaucoup de protéines décrites à l'origine comme des tampons possèdent en fait bien d'autres fonctions. C'est par exemple le cas de deux protéines tampons du RE très documentées : la calsequestrine et la calreticuline.

- La première est capable d'interagir avec les canaux à la ryanodine et ainsi réguler la vidange des stocks du RE.

- La seconde est la principale protéine tampon du RE (elle complexe plus de 50% du calcium du RE) mais c'est également une protéine chaperonne (**Prins and Michalak, 2011**).

Certaines protéines, destinées par exemple à être exprimées à la membrane plasmique, du RE, du Golgi ou des vésicules (le système endomembranaire), sont traduites par des ribosomes liés à la membrane du RE vers l'intérieur de cette organelle. Là elles vont être repliées et subir des modifications post-traductionnelles (**Cooper and Sunderland, 2000**).

Les protéines chaperonnes sont de larges molécules qui sont essentielles au repliement correct des protéines. On retrouve de telles protéines dans le cytosol mais également dans le RE. Dans le RE, ces protéines peuvent être exprimées dans la lumière ou au niveau de la membrane. Les chaperonnes du RE (calnexine, calreticuline...) ont la capacité, en présence de calcium, de lier les protéines mal conformées et de recruter les enzymes nécessaires à leur repliement correct (**Michalak et al., 2002**).

Un autre groupe de protéines est celui des protéines tampons cytoplasmiques : parvalbumine, calbindine, calretinine... (**Gilabert, 2012**).

Comme dans le RE, ces protéines tampons possèdent des fonctions beaucoup plus complexes que le simple tamponnage du calcium. Par exemple, dans le muscle squelettique, la parvalbumine régule la contraction musculaire en contrôlant le calcium libéré par le RE de façon dépendante du pH ainsi que l'activité des ATPases (**Pechere et al., 1977**).

Lors d'une entrée de calcium dans le cytoplasme (par un canal calcique voltage-dépendant par exemple), ces protéines vont tamponner ce calcium pour l'empêcher de diffuser au-delà de 10 à 50 nm du point d'entrée (**Gilabert, 2012**).

La combinaison de ces deux phénomènes entraîne une répartition hétérogène du calcium dans le cytoplasme et la formation de microdomaines, c'est à dire des zones très localisées dans lesquelles la concentration calcique est particulièrement élevée. Le concept de calcisome a été introduit pour désigner des ensembles de protéines sensibles au calcium et de protéines effectrices localisées dans une très grande proximité au voisinage de canaux calciques et donc au coeur de microdomaines (**Haiech, 1980 ; Haiech et al., 2011**). On sait aujourd'hui que la répartition du calcium en microdomaines est préférable à une diffusion dans tout le cytoplasme afin que les protéines dépendantes du calcium puissent assurer convenablement leurs fonctions (**Rizzuto and Pozzan, 2006**).

2.3. Calcium et son rôle dans les fonctions cellulaires

La mise en place de fonctions précises dépendantes du calcium dans les cellules nécessite plusieurs types de protéines : des canaux calciques qui permettent une libération de calcium

dans le cytoplasme et des molécules adaptatrices capables de détecter ce calcium et activer différents processus biologiques.

2.3.1. Canaux calciques

Les canaux calciques sont des protéines transmembranaires exprimées à la membrane plasmique et au niveau des membranes des organelles.

2.3.1.1. Canaux calciques des organelles

Deux types de canaux calciques permettent de libérer les stocks de calcium du RE dans le cytoplasme :

- ✓ Les récepteurs à l'IP3 (IP3R),
- ✓ Les récepteurs à la ryanodine (RyR).

-Les récepteurs à l'IP3 sont des canaux calciques activés par l'inositol trisphosphate. La voie de l'IP3 a été découverte par M. Berridge dans les années 1980 et est aujourd'hui considérée comme une des principales voies de la signalisation calcique, tous types de cellules confondus.

-L'IP3 est le résultat, avec le diacylglycerol (DAG), de l'hydrolyse du phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) par la phospholipase C (PLC). Le DAG est essentiel pour l'activation des protéines kinases C (PKC) classiques et nouvelles (**Berridge, 2005**).

- L'activation de la voie de l'IP3 par l'entrée en action des PLC est dépendante de très nombreux ligands via différents types de récepteurs (récepteurs tyrosine kinase, récepteurs couplés à des protéines G) propres à chaque type cellulaire (**Berridge et al., 2000**).

- Il existe en fait trois récepteurs à l'IP3 (IP3R1, IP3R2, IP3R3), codés par trois gènes différents. Le canal est formé d'un tétramère dont chacune des protéines est composé de six domaines transmembranaires contenant le pore calcique et d'une longue queue N-terminale cytosolique contenant le domaine de liaison à l'IP3 (**Patterson et al., 2004**).

-Les IP3R peuvent être activés par le calcium cytosolique pour des concentrations de 100 à 300 nM (au de là le calcium inhibe le canal). La libération de calcium des stocks intracellulaires en réponse au calcium est un phénomène connu sous le nom de *calcium-induced calcium release* (CICR) (**Berridge et al., 2000**).

Les IP3R sont aussi régulés par de nombreuses molécules, dont les acides nucléiques, ou encore par des phosphorylations. Ces mécanismes de régulation donnent à la réponse calcique des IP3R un profil oscillatoire (**Patterson et al., 2004**).

Les récepteurs à la ryanodine sont des canaux calciques décrits à l'origine pour être activés par un alcaloïde végétal, la ryanodine (**Van Petegem, 2012**). Il existe trois récepteurs à la ryanodine (RyR1, RyR2, RyR3). Ils sont structurellement très proches des récepteurs à l'IP3,

un tétramère dont chacune des protéines est composé de six domaines transmembranaires contenant le port calcique et d'une longue queue N-terminale cytosolique (**Seidel et al., 2015**).

-Le principal signal d'activation des récepteurs à la ryanodine est le calcium cytosolique. Ils sont activés par de plus fortes concentrations de calcium que les récepteurs à l'IP₃ (de l'ordre du μM) et possèdent une plus large conductance, ce qui en fait les principaux canaux impliqués dans le CICR (**MacLennan et al., 2002**).

-Les RyR peuvent aussi être activés par un excès de calcium dans le RE, le *store overload-induced calcium release* (SOICR).

-Les RyR sont également régulés par de très nombreuses molécules, dont les acides nucléiques, ou par des phosphorylations. Les récepteurs à la ryanodine ont été particulièrement étudiés dans les muscles striés dans lesquels l'ouverture de canaux calciques voltages dépendants (Cav) entraîne l'activation des RyR et la déplétion des stocks du RE. C'est ce calcium libéré par le RE qui permet la contraction musculaire.

-On retrouve ce phénomène dans le muscle cardiaque et squelettique bien que le cas du muscle squelettique soit assez particulier. Alors que l'ouverture des récepteurs à la ryanodine dépend d'un mécanisme de CICR dans le muscle cardiaque, les RyR sont directement couplés aux canaux Cav dans le muscle squelettique et c'est leur ouverture et non pas l'influx de calcium extracellulaire qui permet d'activer les RyR (**Van Petegem, 2012**).

Le PTP (*permeability transition pore*) n'est pas un canal calcique à proprement parler mais un pore non sélectif exprimé sur la membrane interne mitochondriale (**Berridge et al., 2000**).

- Si les propriétés et les modes de régulation du PTP sont bien connus, la nature moléculaire exacte de ce pore demeure inconnue. Il a cependant été clairement établi que les principaux canaux mitochondriaux, les VDAC (*voltage dependent anion channel*) et les ANT (*adenine nucleotide translocase*) ne rentrent pas dans la composition du PTP (**Izzo et al., 2016**). Les derniers travaux tendent à montrer que la F₀/F₁ ATP synthase formerait le PTP (**Giorgio et al., 2013**).

Dans des conditions physiologiques, l'ouverture de ce port est très contrôlée, notamment de façon dépendante du voltage, et libère du calcium de façon régulée (**Ichas et al., 1997**). Dans des conditions pathologiques, une surcharge de calcium dans la mitochondrie associée à un stress oxydatif ou une déplétion en ATP entraîne une ouverture massive du PTP (**Szabadkai and Duchen, 2008**). Dès lors, le port devient perméable à la libération de protéines mitochondriales dans le cytoplasme, notamment du cytochrome C qui va déclencher l'apoptose (**Berridge et al., 2000**).

2.3.1.2. Canaux calciques de la membrane plasmique

Il existe de nombreux types de canaux calciques exprimés au niveau de la membrane plasmique. On les classe couramment selon leur structure ou leur mode d'activation. On peut citer les canaux activés par :

- ✓ Le voltage (VOC, pour *voltage-operated channels*), par des ligands (ROC, pour *receptor-operated channels*) ou,
- ✓ Des seconds messagers (SMOC, pour *second messenger-operated channels*), par la déplétion des stocks de calcium intracellulaires (SOC, pour *store-operated channels*) ou,
- ✓ Par les forces et tensions membranaires (SAC, pour *stretch-activated channels*).

-Les ligand-gated ion channels, aussi connus sous le nom de receptor-operated channels, sont des canaux cationiques activés en réponse à la fixation d'un ligand sur un domaine extracellulaire. Ces canaux ont la particularité d'avoir une sélectivité pour le calcium plus faible que celle de véritables canaux calciques (PCa/PNa : 3 à 10, contre PCa/PNa supérieure à 1000 pour les canaux calciques voltages dépendants) et d'être très dépendants des gradients de cations, notamment de celui du magnésium (**Tsien and Tsien, 1990**).

- Ils sont généralement organisés en tétramères ou pentamères de deux à quatre domaines transmembranaires. Ces canaux ont beaucoup été étudiés pour leur rôle dans la transmission synaptique. Des exemples importants sont les récepteurs au glutamate et à l'aspartate (NMDAR), les récepteurs purinergiques à l'ATP (P2X), les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine et les récepteurs à la sérotonine 5-HT₃ (**Galligan, 2002**).

-Les canaux TRP (*transient receptor potential*) appartiennent à une très large famille de canaux cationiques structurellement assez proches.

-Ils sont composés de six domaines transmembranaires avec des extrémités N- et C-terminale cytoplasmiques. Ces canaux se distinguent par leur très grande variabilité et l'originalité de leurs mécanismes d'activation, allant de ligands et seconds messagers classiques à des facteurs environnementaux. Cela en fait des canaux très impliqués dans la physiologie sensorielle (**Venkatachalam and Montell, 2007**).

- Les TRP regroupent nombre de canaux appartenant à la famille des *stretch activated channels* et sont parfois incorrectement considérés comme étant tous mécanosensibles (**Sachs, 2009**).

- Les canaux TRP sont classés en sept groupes, nommés le plus souvent selon le mode d'activation du premier canal découvert dans chaque groupe (table 1). Les TRPC (canonical) sont activés par le diacylglycerol ou la déplétion des stocks du RE. Les TRPV (*vanilloid*)

sont essentiellement activés par les signaux de l'environnement comme la chaleur, le pH ou l'osmolarité. Les TRPM (*melastatin*) sont activés par des acides nucléiques, des cations ou des dérivés lipidiques. D'autres TRP moins étudiés sont les TRPN (*no mechanoreceptor potential C*), les TRPA (*ankyrin*), les TRPP (*polycystic*) et les TRPML (*mucoipin*). Parmi tous ces groupes, les TRPV sont les plus sélectifs pour le calcium mais plusieurs TRPC et quelques TRPM le sont également (**Venkatachalam and Montell, 2007**).

-Les canaux dépendants de la déplétion des stocks sont activés lors de la vidange du calcium du RE dans le cytoplasme. Cette déplétion est détectée au niveau du RE par les protéines sensibles au calcium STIM1 qui activent des canaux calciques membranaires. Certains canaux TRPC ont été décrits dans ce phénomène, mais ce sont les canaux ORAI1 qui sont aujourd'hui considérés comme prépondérants dans la mise en place d'un courant dépendants de la déplétion des stocks. La caractérisation des souris déficientes pour STIM1 et ORAI1 a mis en évidence des défaillances fonctionnelles dans de nombreux types cellulaires, et notamment un syndrome d'immunodéficience combinée (**Hogan et al., 2010**).

-C'est ainsi l'immunologie, et plus particulièrement l'étude des lymphocytes T, qui concentre la majorité des travaux concernant la voie STIM/ORAI. La déplétion des stocks du RE est la principale voie d'entrée de calcium extracellulaire dans les cellules du système immunitaire et on associe plus généralement ce phénomène aux cellules non excitables (par opposition aux canaux calciques voltage-dépendants dans les cellules excitables). Nous reviendrons plus en détail sur la voie STIM/ORAI dans le chapitre suivant consacré aux lymphocytes T.

2.4. Protéines de liaison au calcium et leurs fonctions effectrices

Pour assurer la régulation du calcium et assurer ses fonctions cellulaires des centaines de protéines sont capables d'interagir avec le calcium, et ce avec des rapports d'affinité disparates allant du nM au mM (**Clapham, 2007**).

Il existe différents types de domaines protéiques de liaison au calcium. La plupart sont basés autour de résidus d'acides aminés particuliers, essentiellement l'acide aspartique et l'acide glutamique qui sont chargés négativement. Ces équilibres ioniques sont modifiés lorsque le calcium lie ces domaines de liaison, ce qui entraîne une modification de la structure tridimensionnelle au niveau de ces régions et un changement de conformation global des protéines (**Bindreither and Lackner, 2009**).

-Le domaine *EF-hand* (pour *(E)helix-loop-(F)helix*) est probablement le domaine de liaison au calcium le plus représenté. Ce motif a été décrit par Kretsinger et Nockolds en 1973 à

partir de l'étude cristallographique de la parvalbumine. Il est composé de deux hélices alpha reliées par une boucle contenant les résidus de liaison au calcium (**Kretsinger and Nockolds, 1973**).

-Chez l'homme, on retrouve ce domaine *EF-hand* dans environ 300 protéines, le EF-Handome, qui possèdent généralement deux à six domaines *EF-hand* fonctionnant de manière synergique, par exemple la parvalbumine et la calbindine citées précédemment mais aussi la calmoduline et la troponine C qui seront décrites plus bas (**Haiech et al., 2011**).

-La calmoduline (CaM) est sans conteste la protéine de liaison au calcium qui a été la plus étudiée :

- ✓ Il s'agit d'une protéine adaptatrice composée de quatre domaines *EF-hand* de liaison au calcium et joue le rôle d'interrupteur moléculaire pour des centaines de protéines (**Clapham, 2007**).
- ✓ La calmoduline a la capacité de réguler de nombreux canaux ioniques : les récepteurs à l'IP₃, les récepteurs à la ryanodine, des canaux TRP, les récepteurs NMDA, des canaux calciques et potassiques voltage-dépendants (**Saimi and Kung, 2002**).
- ✓ La calmoduline a un rôle fondamental dans l'induction de l'expression génique (figure5).
- ✓ Elle active la phosphatase calcineurine en présence de calcium. La calcineurine permet notamment de déphosphoryler les facteurs de transcription de la famille NFAT (*nuclear factor of activated T-cells*), ce qui permet leur translocation dans le noyau où ils exercent leur activité.
- ✓ La calmoduline est aussi capable d'activer les protéines kinases de la famille CaMK (*Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase*). La CaMK a la capacité de phosphoryler et d'activer le facteur de transcription CREB (*cyclic AMP response element-binding*) et la kinase IκK2 (*IκB kinase*) qui permet l'activation du facteur de transcription NFκB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) (**Alonso and Garcia-Sancho, 2011**).

-On désigne généralement l'ensemble des gènes exprimés en réponse au calcium comme le signalosome calcique (**Haiech et al., 2011**). Les CaMK appartiennent à une très large famille contenant une centaine de kinases caractérisées par la présence d'un domaine autorégulateur inactivé par la liaison au complexe calcium/calmoduline. Outre les CaMK, cette famille inclut les MLCK (*myosin light chain kinase*). Les différentes kinases MLCK possèdent une expression et une activité tissu-spécifique. Par exemple, la MLCK1 entraîne la phosphorylation de la myosine et la contraction du muscle lisse (**Temmerman et al., 2013**).

-La troponine C est une autre protéine adaptatrice sensible au calcium, possédant une grande similarité avec la calmoduline (**Haiech et al., 2011**). Elle possède deux domaines *EF-hand* pouvant lier le calcium. Elle assure le couplage excitation/contraction dans les muscles striés cardiaques et squelettiques. Dans ces muscles, les filaments d'actine sont recouverts par un filament de tropomyosine. En présence de calcium, la troponine C déplace la tropomyosine et permet à l'actine d'interagir avec la myosine, et donc la contraction (**MacLennan et al., 2002**).

-Ces protéines à domaines *EF-hand* se distinguent par leurs différentes affinités pour le calcium. Celles de forte affinité pour le calcium (de l'ordre du nM) fixent aussi le magnésium et entraînent généralement la désactivation du signal calcique (comme la parvalbumine) alors que les protéines de faible affinité (de l'ordre du μM) sont le plus souvent impliquées dans la traduction du signal (comme la troponine C) (**Kilhoffer et al., 1983**).

Un autre exemple important de domaine de liaison au calcium est le domaine C2. Il est composé de feuilletts β antiparallèles organisés en sandwich β . On le retrouve par exemple sur des protéines kinases (certaines protéines kinases C sensibles au calcium, la phosphoinositide 3-kinase) ou encore sur la synaptotagmine, le senseur calcique qui régule l'exocytose (**Clapham, 2007**).

Dans les cellules sécrétrices, plusieurs PKC calcium-dépendantes (*PRKCA*, *PRKCB*, *PRKCG*) ainsi que deux protéines sensibles au calcium spécifiques au phénomène d'exocytose ont été mises en évidence. La PKC agit dans les phases précoces de l'exocytose en permettant le déplacement des vésicules au contact de la membrane plasmique. La synaptotagmine (*SYT1*) et la *Ca²⁺-dependent activator protein for secretion* (*CADPS*) sont actives dans les dernières étapes et modifient la conformation du complexe SNARE jusqu'à la libération des vésicules (**Kits and Mansvelder, 2000**).

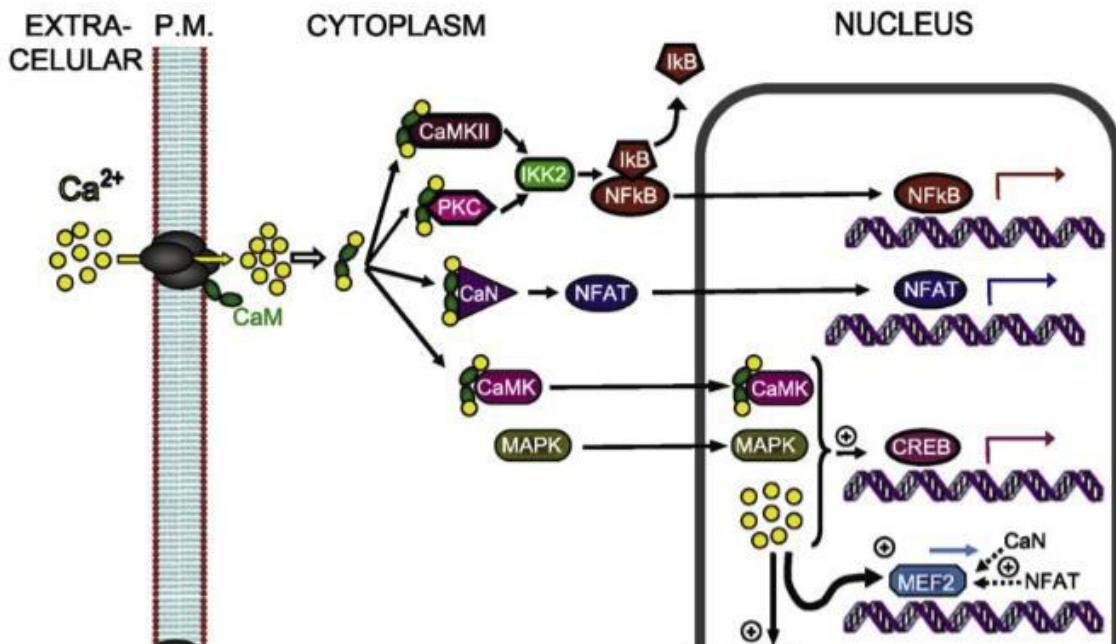


Figure 5 : Régulation de la transcription par le calcium (Alonso, M.T. and J. Garcia-Sancho, 2011).

La liaison du calcium à la calmoduline permet l'activation des Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases (CaMK), des protéines kinases C (PKC) et de la calcineurine (CaN), entraînant la translocation des facteurs de transcription NFκB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), NFAT (nuclear factor of activated T-cells) et l'activation de CREB (cyclic AMP response element-binding). Le facteur de transcription MEF2 est directement activable par le calcium nucléaire mais aussi par NFAT ou la calcineurine. MAPK : mitogen-activated protein kinase, IKK2 : IκB kinase, IκB (nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor), MEF2 : myocyte enhancer factor-2. (Alonso, M.T. and J. Garcia-Sancho, 2011).

Enfin, nombre de fonctions cellulaires dépendantes du calcium impliquent des protéines capables de se lier directement au calcium afin de s'activer et exercer diverses fonctions. On peut citer par exemple la phosphoinositide 3-kinase qui est impliquée dans de nombreuses voies de signalisation, notamment par l'activation de la protéine kinase ubiquitaire Akt. Un autre exemple est la protéine kinase PYK2 (*proline-rich tyrosine kinase 2*) qui active l'indispensable voie des MAP (*mitogen-activated protein*) kinases après liaison au calcium (Berridge et al., 2000).

Tous ces éléments participent à faire du calcium un second messager indispensable dans tous les domaines de la biologie cellulaire.

2.5. Les canaux calciques voltage-dépendants

-Les canaux calciques voltage-dépendants (Cav ou VGCC, pour *voltage-gated calcium channels*) appartiennent au groupe des canaux ioniques voltage-dépendants. Il s'agit de canaux très sélectifs pour le calcium, exprimés à la membrane plasmique d'un grand nombre de types cellulaires. Ils ont particulièrement bien été décrits dans les cellules excitables chez lesquelles ils induisent un influx calcique après activation par dépolarisation de la membrane plasmique. Les canaux calciques voltage-dépendants représentent un groupe complexe de protéines qui présentent une très grande diversité d'assemblage, de fonctionnement et de mode de régulation. Cette diversité place les canaux Cav au centre de très nombreux processus cellulaires (contraction musculaire, neurotransmission, sécrétion...) et en fait des acteurs incontournables de la signalisation calcique.

2.5.1. Diversité et structure des canaux Cav dans les cellules excitables

Les canaux calciques voltage-dépendants sont composés de quatre sous-unités codées par différents gènes : la sous-unité principale $\alpha 1$ et les sous-unités auxiliaires β , $\alpha 2\delta$ et dans une moindre mesure γ .

a. La sous-unité principale $\alpha 1$

-Il existe dix sous-unités $\alpha 1$ des canaux calciques voltage-dépendants différentes ; elles sont codées par dix gènes différents. On sait aujourd'hui que c'est la sous-unité $\alpha 1$ qui définit les propriétés biophysiques et pharmacologiques qui ont permis de classer les canaux Cav en trois groupes : Cav1, Cav2 et Cav3 (fig. 3). Chaque groupe possède plusieurs membres caractérisés par une certaine spécificité tissulaire (**Bidaud and Lory, 2011**).

Les canaux Cav1 sont plus connus sous le nom de canaux de type L (pour long-lasting) en raison de leur longue durée d'action après activation. Ils ont été décrits à l'origine pour leur sensibilité aux dihydropyridines (DHP) mais ils sont également sensibles aux phenylalkylamines et aux benzothiazepines, des inhibiteurs pharmacologiques utilisés dans le traitement de l'hypertension (**Zamponi et al., 2015**).

Les canaux Cav1 comptent quatre membres : Cav1.1, Cav1.2, Cav1.3 et Cav1.4. Ces sous-unités $\alpha 1$ étaient anciennement connues sous le nom de $\alpha 1S$, $\alpha 1C$, $\alpha 1D$ et $\alpha 1F$; et sont codées par les gènes *CACNA1S*, *CACNA1C*, *CACNA1D* et *CACNA1F* (**Hofmann et al., 2014**).

Cav1.1 est exprimé exclusivement dans le muscle squelettique où il permet le couplage excitation-contraction. Cav1.2 est retrouvé dans les muscles cardiaque et lisse où il permet également le couplage membres : Cav1.1, Cav1.2, Cav1.3 et Cav1.4. Ces sous-unités excitation-contraction ; ainsi que dans les neurones où il est important pour la transmission du signal nerveux. Cav1.3 est exprimé des cellules endocrines et sa principale fonction est

d'assurer la fonction sécrétoire de ces cellules. Néanmoins, il est aussi co-exprimé dans le muscle cardiaque et dans le cerveau avec Cav1.2. Enfin, Cav1.4 est spécifique de la rétine et permet la transduction du signal visuel (figure 6) (Catterall, 2011).

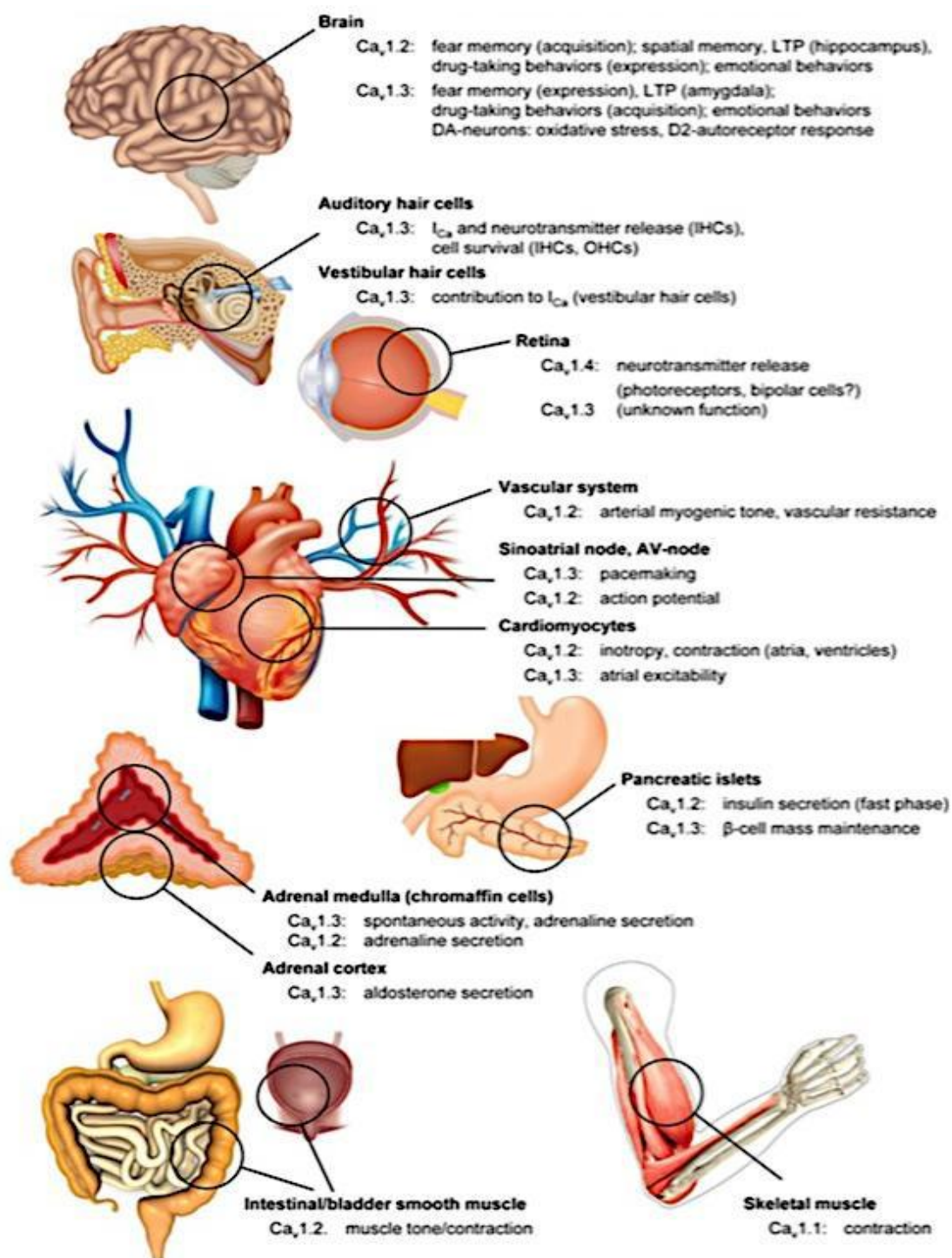


Figure 6 : Localisation et fonction des canaux Cav1 dans l'organisme (hors système immunitaire) (Zamponi, G.W. et al., 2015).

-Structurellement, la sous-unité $\alpha 1$ est formée de 4 domaines répétés (I à IV), chacun composé de six segments transmembranaires (S1 à S6) reliés entre eux par des boucles et avec des extrémités N- et C-terminales intracellulaires. Le segment transmembranaire S4 possède des acides aminés chargés positivement qui constituent le senseur au voltage (figure 7 : en jaune). Les segments S5 et S6 forment le pore du canal (figure 6 : en vert). Ces deux segments possèdent des résidus glutamates et aspartates à l'origine de la sensibilité au calcium (**Catterall, 2011**). Avec une sélectivité pour le calcium plus de 1000 fois supérieure à celle pour le sodium ou le potassium, les Cav sont les canaux les plus sélectifs pour le calcium parmi tous les types de canaux calciques et les plus sélectifs pour leur ion parmi tous les types de canaux voltage-dépendants (**Tsien and Tsien, 1990**).

Une différence structurale notable entre les canaux Cav3 par rapport aux Cav1 et Cav2 réside dans les acides aminés chargés du pore calcique au niveau des segments S5 et S6. Les Cav3 possèdent davantage de résidus aspartates, ce qui se traduit par un pore plus étroit (5,1 Å contre 6,2 Å) et une sélectivité plus faible pour le calcium (**Shuba, 2014**) ; mais aussi une conductance plus faible (11-25 pS pour les canaux Cav1, 10-20 pS pour les Cav2 et 5-11 pS pour les canaux Cav3) (**Berridge, 2014**). Les segments S5 et S6 (figure 7 : en vert) possèdent aussi des sites de fixation pour des molécules pharmacologiques comme les DHP pour les canaux Cav1 (**Zamponi et al., 2015**).

Bien que toutes les sous-unités $\alpha 1$ possèdent ces domaines fonctionnels qui restent très conservés parmi les trois groupes, le reste de la structure possède une certaine variabilité. Les sous-unités $\alpha 1$ des Cav1 et Cav2 possèdent entre elles environ 40% d'homologie de structure. Les sous-unités $\alpha 1$ des Cav3, plus divergentes, ne possèdent que 25% d'homologie avec ces dernières. A l'intérieur de chacun des trois groupes, les sous-unités $\alpha 1$ possèdent plus de 70% d'homologie de séquence (**Catterall, 2011**). Cette variabilité apporte une certaine spécificité fonctionnelle à chacune des dix sous-unités $\alpha 1$ et des mécanismes de régulation qui leur sont propres.

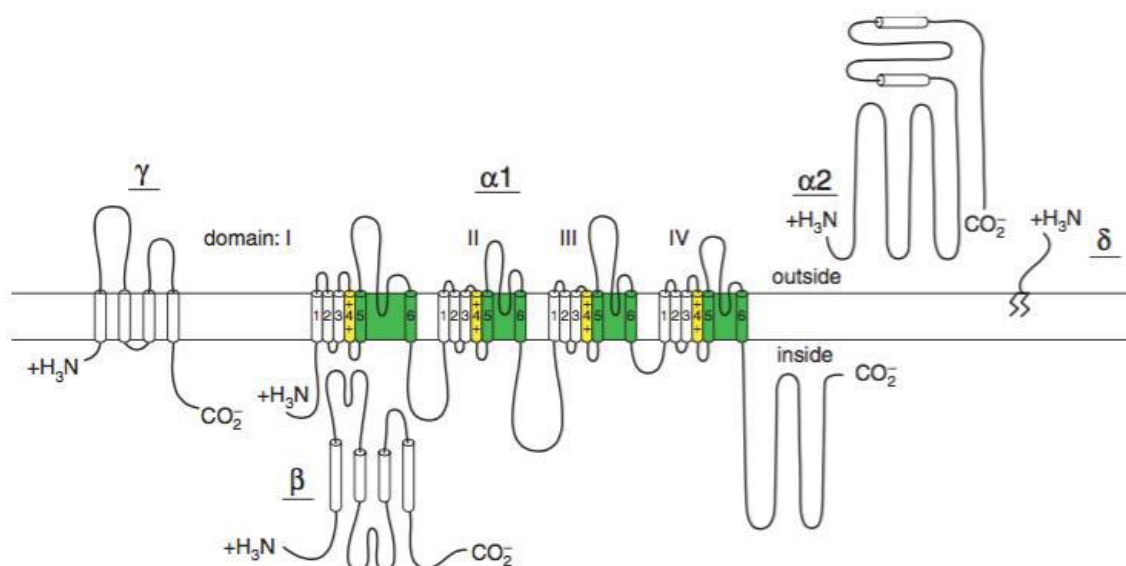


Figure 7 : Structure et organisation des canaux calciques voltage-dépendants.

Les cylindres représentent des hélices α . Les jaunes correspondent au senseur au voltage et les verts forment le port du canal. (Catterall, W.A, 2011).

-Tous les canaux calciques voltage-dépendants sont composés d'une sous-unité $\alpha 1$. Les canaux Cav1 et Cav2 comportent en plus des sous-unités auxiliaires communes : β et $\alpha 2\delta$ (table 2). La sous-unité γ est un cas plus singulier. Les canaux Cav3 au contraire ne possèdent pas de sous-unités auxiliaires et sont formés uniquement de la sous-unité $\alpha 1$. Comme les sous-unités $\alpha 1$, les sous-unités auxiliaires regroupent des groupes de protéines codées par des gènes différents et possédant de multiples épissages alternatifs (Campiglio and Flucher, 2015).

Table 1 : Sous-unités auxiliaires des canaux calciques voltage-dépendants et implications de ces sous-unités dans le fonctionnement des canaux Cav (**Campiglio and Flucher, 2015**).

Sous-unités auxiliaires		Nom des gènes	Fonction des sous-unités auxiliaires	Sous-unités $\alpha 1$ associées
β	$\beta 1$	<i>CACNB1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution des seuils d'activation et d'inactivation • Adressage du canal • Stabilité du canal • Internalisation du canal 	Cav1 et Cav2
	$\beta 2$	<i>CACNB2</i>		
	$\beta 3$	<i>CACNB3</i>		
	$\beta 4$	<i>CACNB4</i>		
$\alpha 2\delta$	$\alpha 2\delta 1$	<i>CACNA2D1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Adressage du canal • Recyclage du canal 	Cav1 et Cav2
	$\alpha 2\delta 2$	<i>CACNA2D2</i>		
	$\alpha 2\delta 3$	<i>CACNA2D3</i>		
	$\alpha 2\delta 4$	<i>CACNA2D4</i>		
γ	$\gamma 1$	<i>CACNG1</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Inactivation du canal 	Cav1.1
	$\gamma 2$ à 8	<i>CACNG2</i> à 8	<ul style="list-style-type: none"> • Indépendants des canaux Cav 	aucunes

b. La sous-unité β

- Les sous-unités β sont des protéines cytosoliques structurellement très proches des protéines MAGUK (*membrane-associated guanylate kinases*) caractérisés par la présence de domaines SH3 (*Src homology 3*) et GK (*guanylate kinase*) reliés par un domaine HOOK (figure 7).
- Le domaine guanylate kinase est inactif dans les sous-unités β . Ce domaine GK possède un motif hydrophobe dont le rôle est de permettre l'interaction des protéines β avec la sous-unité $\alpha 1$ (**Van Petegem et al., 2004**).
- β est associée au niveau du motif AID (*α -interacting domain*) de $\alpha 1$, situé sur la boucle I-II (la boucle entre les domaines I et II) (Pragnell et al., 1994).
- Les sous-unités β comprennent quatre protéines différentes, de $\beta 1$ à $\beta 4$, codées par quatre gènes, de *CACNB1* à *CACNB4* (**Hofmann et al., 2014**).
- Elles possèdent de nombreuses isoformes d'épissage qui sont différentiellement exprimées selon les tissus et les stades de développement (table 3) (**Buraei and Yang, 2010**).
- -Les quatre sous-unités Cav1 $\alpha 1$ et les trois Cav2 $\alpha 1$ peuvent toutes s'associer aux quatre sous-unités β . Si dans un tissu donné $\alpha 1$ peut être co-précipité avec plusieurs sous-unités β lorsqu'elles sont co-exprimés, il existe des associations préférentielles,

liées à la structure des protéines β et des constantes de dissociation différentes avec $\alpha 1$ (Cens et al., 2005).

- Dans le cerveau, Cav2.1 $\alpha 1$ s'associe aux quatre sous-unités β selon une affinité $\beta 4 > \beta 2 > \beta 1 > \beta 3$ (De Waard et al., 1995) et Cav2.2 $\alpha 1$ selon une affinité $\beta 3 > \beta 4 > \beta 1$ (Scott et al., 1996). De plus, ces affinités peuvent varier selon les étapes du développement (Vance et al., 1998) et les isoformes d'épissage. En effet, la forme cardiaque de Cav1.2 $\alpha 1$ (Cav1.2b) s'associe préférentiellement à $\beta 2$ par rapport à $\beta 3$, ce qui n'est pas le cas des formes musculaires et neuronales de Cav1.2 (Murakami et al., 2006). Cela pourrait s'expliquer par l'épissage différent au niveau du site de liaison de $\alpha 1$ à β . Enfin, la seule association exclusive connue concerne Cav1.1 et $\beta 1a$ qui sont les seules sous-unités $\alpha 1$ et β exprimées dans le muscle squelettique (Buraei and Yang, 2010).

Table 2 : Répartition des différentes sous-unités β et de leurs isoformes d'épissage dans l'organisme

(Buraei, Z. and J. Yang, 2010).

Ca _v β	Tissue Distribution
β_1	Expressed in brain (cerebral cortex, habenula, hippocampus, and olfactory bulb), heart, skeletal muscle, spleen, and T cells, but not in kidney, liver, or stomach.
β_{1a}	Expressed only in skeletal muscle (but see Ref. 89). Exclusive partner of Ca _v 1.1 and irreplaceable for excitation-contraction coupling.
β_{1b}	Expressed in brain (cerebellum and cerebral cortex), nerve endings at the NMJ, and pancreas. Expression is detected at P0 in rat brains and increases from P7 to adulthood by ~3-fold.
β_{1c}	Expressed in brain and spleen, but not in kidney, liver, muscle, or stomach.
β_{1d}	Expressed in heart.
β_2	Expressed in brain (hippocampus—becoming the most abundant isoform there, cerebellum, pontine nucleus, substantia nigra, central grey, habenula, pineal gland, thalamic nuclei, cerebrum), heart, lung, nerve endings at the NMJ, T cells, and osteoblasts, but not in kidney, liver, pancreas, or spleen. Brain expression is constant during development, but see hippocampus data (391).
β_{2a}	Expressed in brain, heart, and aorta; its heart and brain levels seem lower than other β subunits and isoforms.
β_{2b}	Expressed in brain, heart, and aorta. It is the most abundant Ca _v β in human heart.
β_{2c}	Expressed in brain and heart, where it is the second most abundant Ca _v β . Its expression declines in adults.
$\beta_{2d/e}$	Expressed in heart. β_{2e} expression is robust only in young animals.
β_3	Expressed mostly in brain (cerebellum, cerebral cortex, habenula, hippocampus, olfactory bulb, and striatum), but also in heart, aorta, kidney, lung, skeletal muscle, smooth muscle, spleen, thalamus, T cells, and trachea, but not in liver, pancreas, or testis. Expression remains constant in the brain and heart during development. It is the most predominant partner of Ca _v 2.2 (N-type) channels in the brain, and it pairs with ~40% of brain L-type channels.
β_{3trunc}	Expressed in brain, heart, and aorta.
β_4	Expressed in brain (cerebellum—the most abundant Cav β there, brain stem, cerebral cortex, dentate gyrus, habenula, hippocampus, olfactory bulb, striatum, thalamus, and hypothalamus), kidney, nerve endings at the NMJ, ovary, skeletal muscle, spinal cord, T cells, and testis, but not detected in heart (except in young animals, Ref. 89), liver, lung, spleen, or thymus. The expression increases in rat brain by 10-fold from P0 to adult. It is the most prevalent partner of Ca _v 2.1 (P/Q-type) channels in brain, and, like β_3 , it pairs with ~40% of brain L-type channels.
β_{4a}	Expressed in spinal cord and cerebellum.
β_{4b}	Expressed in spinal cord and forebrain.

NMJ, neuromuscular junction.

2.6. Fonction et régulation des Cav dans les cellules excitables

2.6.1. Mécanismes d'activation des canaux Cav

-La membrane plasmique possède une charge électrique négative mesurable par des techniques d'électrophysiologie, comme le patch-clamp, d'environ -70 à -60 mV selon le type cellulaire.

-La membrane des cellules excitables est sensible à des potentiels d'action induits par des canaux ioniques. -Ils se déroulent en plusieurs étapes :

- Dans un premier temps, l'ouverture de canaux cationiques (calciques ou sodiques, de nature différente selon le type cellulaire) entraîne un influx de cations qui provoquent une dépolarisation de la membrane jusqu'à un pic de voltage supérieur à 0 mV.
- Cette dépolarisation est dans un second temps détectée par des canaux potassiques voltage-dépendants qui s'activent et provoquent un efflux de potassium.
- Cet efflux déclenche une repolarisation de la membrane pendant laquelle les canaux cationiques s'inactivent.
- Pour finir, l'efflux de potassium entraîne une hyperpolarisation de la membrane jusqu'à la fermeture des canaux potassiques et retour au repos (**Barnett and Larkman, 2007**).

-La nature de ces potentiels d'action peut être très différente selon le type cellulaire et à l'intérieur d'un même organe en raison des différences de type et de cinétique des canaux impliqués dans ce mécanisme (**Schram et al., 2002**).

-Dans le cerveau par exemple, la phase de dépolarisation est entièrement dépendante de canaux sodiques et atteint un pic de +40 mV (**Barnett and Larkman, 2007**). Les canaux calciques voltage-dépendants des neurones sont essentiellement exprimés au niveau présynaptique et associés à la libération de neuromédiateurs (**Dolphin, 2012**).

-Dans le cœur, le potentiel d'action est très dépendant de sa localisation.

-Dans le noeud sinusal par exemple, la phase de dépolarisation repose exclusivement sur des canaux Cav (des Cav3 à l'origine du courant pacemaker puis des Cav1) Cette dépolarisation est assez brève car les canaux Cav1 sont inactivés et les canaux potassiques activés lorsque le pic à 0 mV est atteint. Dans les ventricules, la dépolarisation est composée d'un influx sodique rapide suivi d'un plateau à +30 mV correspondant à une entrée de calcium par des canaux Cav1 qui compense l'activation des canaux potassiques (**Schram et al., 2002**).

-Les canaux Cav1 et Cav2 appartiennent au groupe des canaux HVA (high-voltage activated) et sont donc activés par de hauts voltages. Plus précisément, cela signifie qu'ils

sont activés par des dépolarisations membranaires supérieures à -30 mV environ (**Berridge, 2014**).

Les canaux Cav3 sont aussi connus comme les canaux LVA (low-voltage activated). Ils sont de leur côté activés par de très faibles dépolarisations voire même au potentiel de repos, -70 à -60 mV (**Berridge, 2014**). Dans des conditions expérimentales, le pic d'intensité maximale de courant des canaux HVA est atteint pour une dépolarisation d'environ 0 à 20 mV et celui des LVA pour -20 à -30 mV (**Nilius et al., 2006**). Cependant, chacun des dix canaux Cav possède des propriétés qui lui sont propres et il n'est pas rare que la distinction entre HVA et LVA soit parfois plus complexe. Les canaux Cav1.3 (**Koschak et al., 2001**) et Cav1.4 (**McRory et al., 2004**) ont été décrits pour être activables pour de faibles dépolarisations. Les canaux Cav2.3 sont également particuliers car ils possèdent des caractéristiques propres aux HVA et aux LVA : une activation pour de hauts voltages et une inactivation rapide (**Budde et al., 2002**).

Le modèle de fonctionnement classique des canaux Cav, et des canaux ioniques en général, se divise en trois états : fermé, ouvert et inactivé (**Perez-Reyes, 2003**).

Les canaux calciques HVA sont activés pendant la dépolarisation, s'inactivent pendant la repolarisation et repassent en état fermé pendant l'hyperpolarisation. Les canaux LVA sont plus particuliers. Leur potentiel de membrane au repos et leur potentiel d'ouverture sont très proches, de même que leur potentiel d'activation et d'inactivation. Ils ont ainsi la capacité d'être activés lors de la phase d'hyperpolarisation du potentiel d'action. Cette caractéristique donne aux canaux Cav3 la possibilité d'induire une dépolarisation suite à une hyperpolarisation, et donc de provoquer une répétition des potentiels d'action. Cela explique leur rôle dans la mise en place de courants rythmiques, comme le courant pacemaker cardiaque (**Perez-Reyes, 2003**).

2.6.2. Régulation des canaux Cav

L'activation des canaux calciques voltage-dépendants entraîne la libération de calcium dans la cellule qui est à l'origine de nombreuses réponses fonctionnelles. Dès lors, une régulation de l'activité de ces canaux est nécessaire.

-La protéine kinase C

-La protéine kinase C est également impliquée dans la régulation de certains canaux calciques voltage-dépendants. C'est le cas de la forme cardiaque de Cav1.2 (CaV1.2a) qui est inhibée par une phosphorylation de deux résidus au niveau de l'extrémité N-terminale (**McHugh et al., 2000**). Au contraire, la forme neuronale de Cav1.2 (CaV1.2b) échappe à cette modification du fait d'un épissage alternatif différent. CaV1.2a, CaV1.2b, et CaV1.2c

désignent les trois variants de canaux CaV1.2 initialement décrits dans la littérature et se distinguent par un épissage alternatif différent du premier exon (**Hofmann et al., 2014**).

-On sait à présent que plusieurs autres exons de ce gène sont soumis à épissage et les trois dénominations citées précédemment regroupent désormais plus d'une dizaine de protéines différentes (**Hofmann et al., 2014**).

-La PKC phosphoryle aussi la boucle I-II des canaux Cav2 et prévient l'inhibition des canaux par les protéines G $\beta\gamma$ (figure 8) (**Catterall, 2000**). De façon générale, on peut donc considérer que la PKC favorise les courants calciques dans le cerveau. La sous-unité β quant à elle possède également des sites de phosphorylation pour la PKC mais leur rôle demeure encore inconnu (**Buraei and Yang, 2010**).

La protéine kinase C a fait l'objet de travaux de la part de l'équipe de Santana. Celle-ci cherchait à expliquer l'activation indépendante du voltage des canaux Cav1.2 dans le muscle lisse des vaisseaux sanguins. Ces auteurs ont montré que la PKC α est impliquée dans l'association de canaux Cav en amas associés entre eux par la liaison de leur extrémité C-terminale à un complexe de protéines échafaudages AKAP (*A kinase anchoring protein*), AKAP150 (figure 8). Ce regroupement des canaux en amas permettrait d'augmenter singulièrement leur probabilité d'ouverture à des voltages proches du potentiel de repos. Le rôle de la PKC α dans ce phénomène n'est pas bien compris mais il a été montré que les protéines AKAP79/150 permettent de localiser la PKC α près du canal. L'activité de la PKC α favorise le couplage des canaux mais on ignore si la PKC α phosphoryle directement le canal. Ce couplage entraîne aussi un repositionnement de la calmoduline, également liée à l'extrémité C-terminale du canal (**Navedo et al., 2010**).

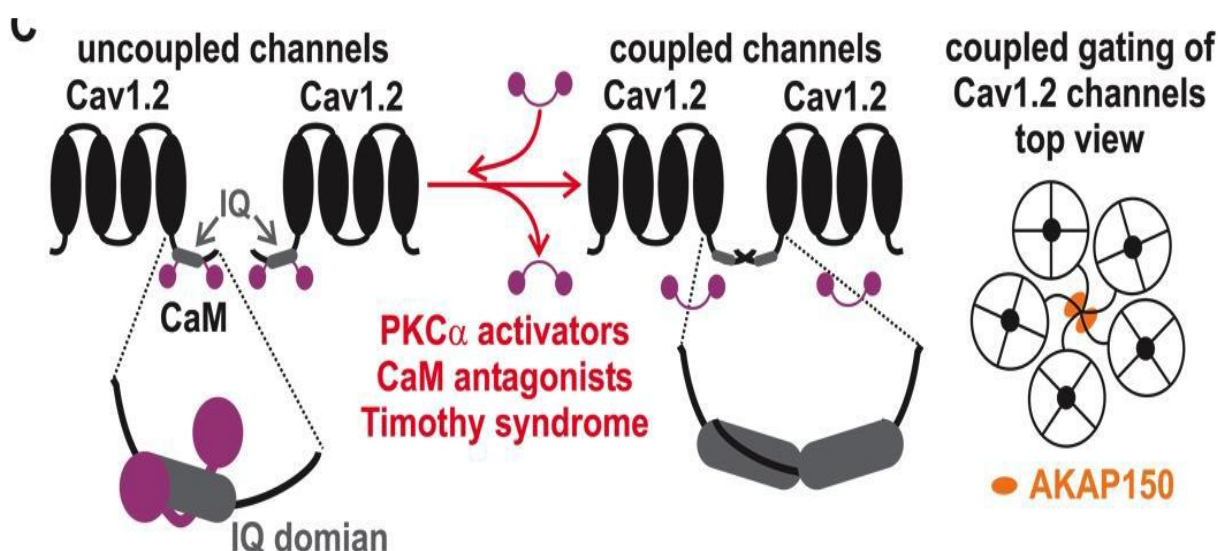


Figure 8 : Modèle proposé par M.F. Navedo et L.F. Santana pour expliquer l'association des canaux Cav1.2 en amas. En absence de calmoduline ou lors de l'activation de la PKC α , plusieurs canaux peuvent s'associer au niveau de l'extrémité C-terminale de la sous-unité $\alpha 1$ via des protéines AKAP150. CaM : camoduline, PKC α : protéine kinase C α , AKAP150 : A kinase anchoring protein 150.

Navedo, M.F. et *al.*, (2010). Increased coupled gating of L-type Ca $^{2+}$ channels during hypertension and Timothy syndrome. *Circ Res.*

Par ailleurs, il a été montré plus récemment que les canaux Cav1.2 (Dixon et *al.*, 2015) et Cav1.3 (Moreno et *al.*, 2016) peuvent aussi s'associer dans les cellules excitables. Le mécanisme est différent dans ces cellules et ne semble pas impliquer la PKC. Les extrémités C-terminale des canaux se lient entre elles au niveau d'un complexe Ca $^{2+}$ /calmoduline formé après un influx calcique. Ces travaux tendent à généraliser le phénomène d'association des canaux, aussi bien dans des types cellulaires dont la membrane plasmique ne se dépolarise pas ou peu après activation que dans des cellules facilement excitables.

➤ La protéine kinase A

-Les canaux Cav1 sont particulièrement sensibles à la régulation par la protéine kinase A (PKA). Ce mécanisme a surtout été mis en évidence dans les muscles striés cardiaques (Cav1.2) et squelettiques (Cav1.1). Dans ces tissus, les canaux Cav1 subissent naturellement un clivage protéolytique au niveau de l'extrémité C-terminale de la sous-unité $\alpha 1$ (figure 9). Ce fragment C-terminal reste le plus souvent lié de façon non covalente à la nouvelle extrémité C-terminale (Hulme et *al.*, 2005) et place le canal dans un état d'auto-inhibition (Hulme et *al.*, 2006).

La stimulation de récepteurs β -adrénergiques induit la synthèse d'AMP cyclique et l'activation de la PKA. La PKA agit par l'intermédiaire des protéines échafaudages AKAP15 et AKAP18, qui se fixent à cette queue C-terminale à proximité du site de liaison du canal et du fragment C-terminal clivé. Le complexe AKAP permet de localiser la protéine kinase A afin qu'elle phosphoryle un résidu au voisinage du site de liaison du fragment C-terminal (**Hulme et al., 2003**). Cette PKA lève l'état d'inhibition des canaux Cav1, ce qui se traduit par une augmentation du rythme cardiaque et de la force de contraction du muscle squelettique (**Catterall, 2011**). Bien que décrites à l'origine pour leur implication dans l'action de la PKA, on sait aujourd'hui que les protéines AKAP interagissent avec de très nombreux partenaires et possèdent de nombreuses fonctions complètement indépendantes de la PKA. AKAP79/150 par exemple permet par une interaction avec la boucle cytosolique II-III l'assemblage correct du canal à la membrane plasmique (**Altier et al., 2002**).

➤ Les protéines G

Les canaux Cav2 constituent la principale source de calcium à l'origine de la libération de neuromédiateurs dans les neurones. Dès lors, plusieurs éléments impliqués dans la communication neurale régulent les canaux Cav2.

Les récepteurs couplés à des protéines G sont activés par différents ligands, dont de nombreux neuromédiateurs, et activent une protéine G hétérotrimérique intracellulaire. Celle-ci se divise en deux sous-unités : $G\alpha$ et $G\beta\gamma$. Les protéines $G\alpha$ activent des voies de signalisation très spécifiques aux ligands des récepteurs alors que les protéines $G\beta\gamma$ ont des fonctions régulatrices plus globales (**Catterall, 2011**). L'inhibition des canaux Cav par les protéines G a été mise en évidence dans les années 1980 (**Holz et al., 1986**).

Cette inhibition se caractérise par une diminution de l'amplitude du courant, un déplacement du seuil d'activation pour de plus hauts voltages et un ralentissement des cinétiques d'activation et d'inactivations. On ignore la manière exacte dont les protéines $G\beta\gamma$ régulent les canaux calciques. Il a cependant été très clairement montré que l'effet inhibiteur de ces protéines est perdu lors d'une dépolarisation membranaire (**Proft et al., 2015**). De plus, cet effet est favorisé par l'absence de sous-unité β des canaux Cav (**Campbell et al., 1995 ; Bourinet et al., 1996**), ce qui suggère une compétition entre Cav β et $G\beta\gamma$, d'autant plus que les protéines G se lient directement aux canaux au niveau de la boucle I-II (**De Waard et al., 1997**).

-Des expériences de mutagenèses dirigées ont montré également une certaine interaction avec les extrémités N- et C-terminale (**Proft et al., 2015**). Au vu des derniers travaux publiés, les modèles récents suggèrent que, au repos, la liaison de la sous-unité β au canal positionne

la boucle I-II et le segment transmembranaire S6 dans une conformation favorisant la liaison de la protéine $G\beta\gamma$. La dépolarisation membranaire modifierait la configuration du segment S6 et de la boucle I-II, détachant ainsi la protéine G (Buraei and Yang, 2010). Enfin, la régulation des canaux Cav3 par des protéines $G\beta\gamma$ a plus récemment été mise en évidence. Dans ce cas, la protéine $G\beta\gamma$ se lie à la sous-unité $\alpha 1$ au niveau de la boucle II-III (DePuy et al., 2006). Il n'est pas surprenant que le phénomène de régulation des Cav3 soit différent de celui des canaux Cav2 puisque les Cav3 ne possèdent pas de sous-unité β .

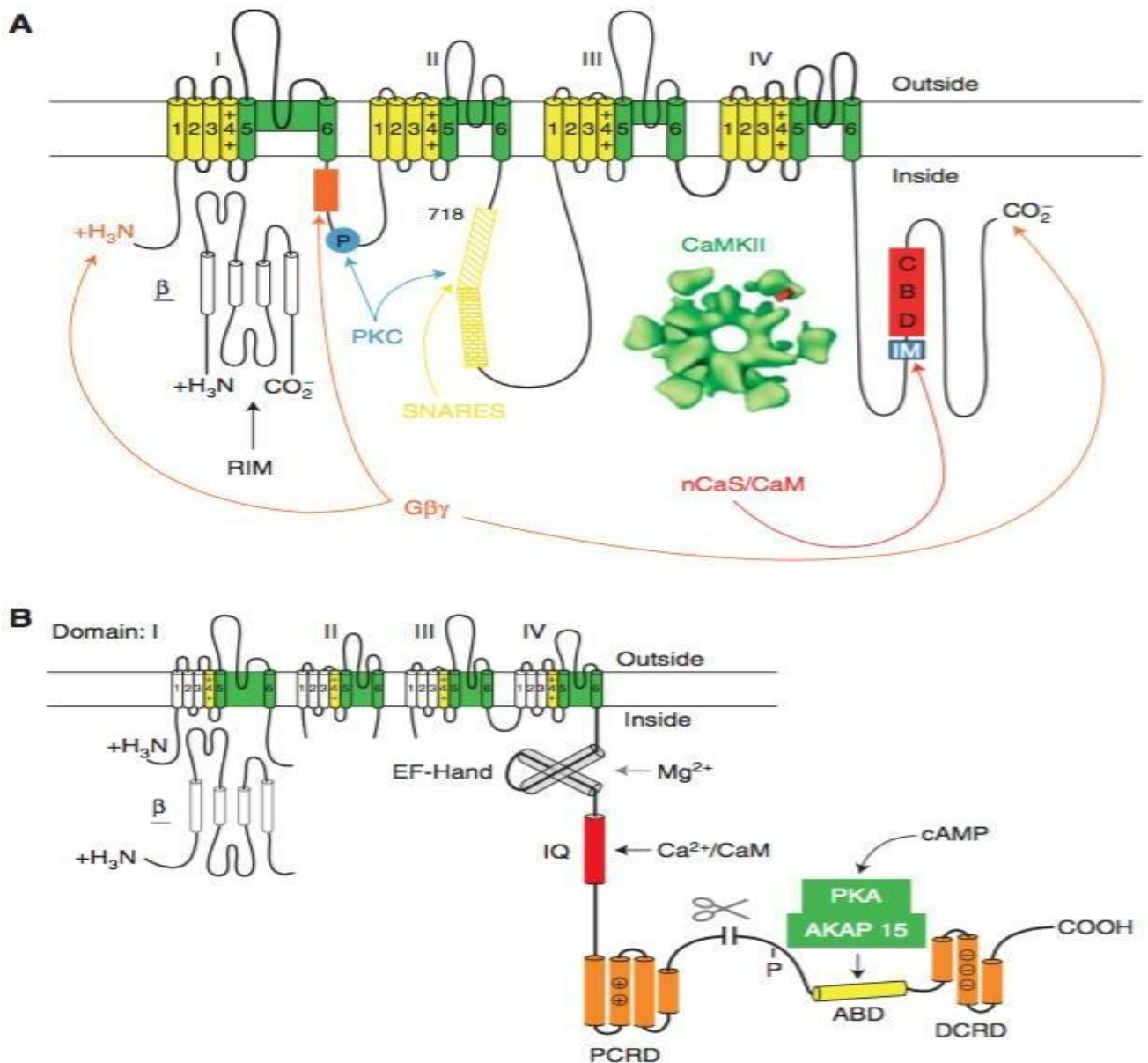


Figure 9 : Régulation des canaux calciques voltage-dépendants. La figure A présente les principales protéines de régulation des canaux Ca_v et leur site d'interaction. La figure B représente la régulation des canaux Ca_v1 par le clivage du canal et la PKA. Le site de clivage est représenté par les ciseaux. Le fragment C-terminal reste lié au canal par une interaction de type *leucine zipper* entre les domaines

DCRD et PCRD. PKC : protéine kinase C, CamKII : *Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase*, P : sites de phosphorylation, nCaS : *calcium sensing protein*, CaM : calmoduline, CBD/IQ : domaines de liaison à la calmoduline, IM : *IQ-like motif*, AKAP : *A-kinase anchor protein*, ABD : *AKAP15 binding domain*, DCRD : *distal carboxy-terminal regulatory domain*, PCRD : *proximal carboxy-terminal regulatory domain* (Catterall, W.A, 2011).

Chapitre 3 : Muscles squelettiques et la locomotion

Le muscle strié squelettique

3.1. Structure

-Chaque fibre musculaire se trouve à l'intérieur d'une fine gaine de tissu conjonctif appelée endomysium. Plusieurs fibres et leur endomysium sont placées cotes à côtes et forment un ensemble nommé faisceau. Chaque faisceau est à son tour délimité par une gaine plus épaisse de tissu conjonctif : le périmysium. Les faisceaux sont regroupés dans un revêtement plus grossier composé de tissu conjonctif plus dense qui enveloppe l'ensemble du muscle c'est l'épimysium (**Jones, 2005**).

-Ces myocytes sont classifiés selon leurs différentes propriétés histochimiques. De ce fait, il existe des différences considérables en fonction des propriétés contractiles. Ainsi, on peut distinguer des spécificités essentielles selon le contenu protéique, enzymatique, le nombre de mitochondries, l'organisation de la vascularisation, de l'innervation... (**Jones, 2005**).

-Le muscle strié squelettique est un tissu unique, composé de fibres qui sont des cellules multinucléées. En effet, on estime à environ 200 à 300 le nombre de noyaux par millimètre de longueur de fibre musculaire (**Jones, 2005**).

-Ces myonuclei sont retrouvés à la périphérie de la fibre, sous la membrane plasmique. D'autres noyaux se situant à l'extérieur de la membrane plasmique mais sous la lame basale de la fibre musculaire correspondent aux noyaux des cellules satellites. Les cellules satellites, ainsi situées sont mononucléées (**Mauro, 1961**).

-Ces cellules contribuent à la croissance musculaire et la réparation des fibres endommagées (**Jones, 2005**).

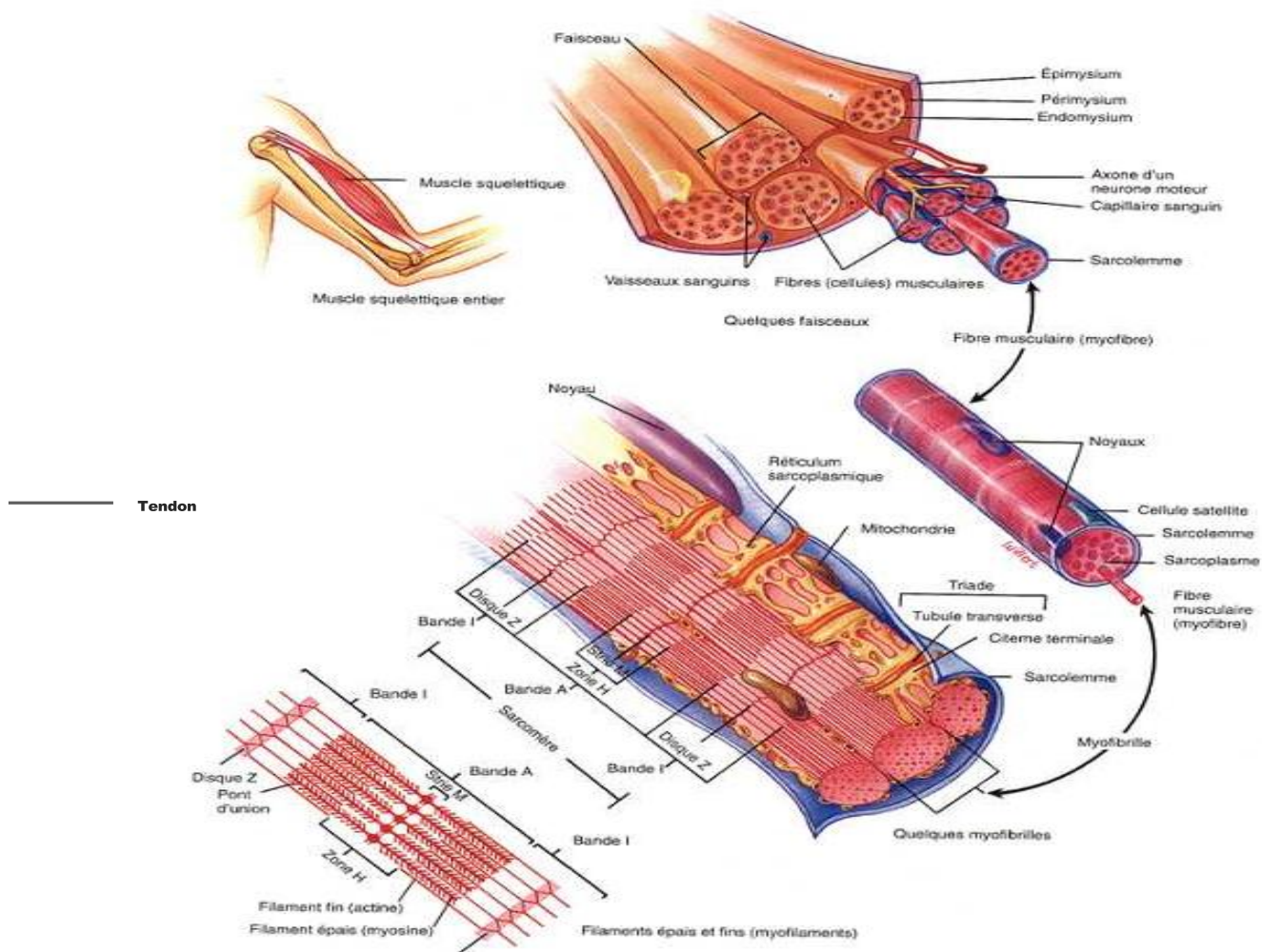


Figure 10 : Anatomie du muscle squelettique et structure de la fibre musculaire

D'après (Tortora *et al*, 1994)

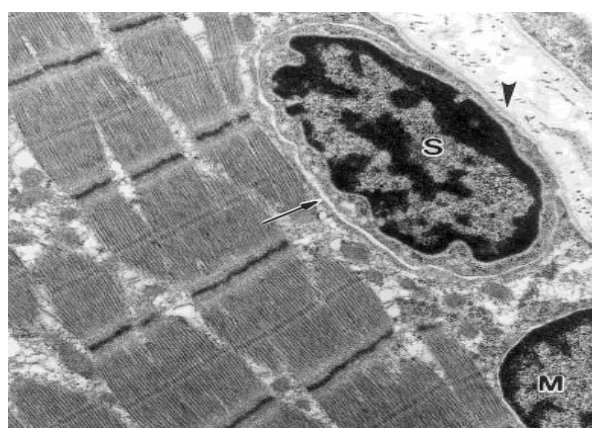


Figure 11 : Position d'une cellule satellite (S) dans le muscle strié squelettique par rapport

à un myonuclei (M). D'après (Roth *et al.*, 2000)

3.2. Différents types de fibres musculaires

Le muscle est un appareil contractile, qui dispose de systèmes de fourniture d'énergie variés et d'une importante vascularisation avec notamment un réseau capillaire très développé. Suivant la typologie de l'unité motrice (lente, intermédiaire ou rapide), ce ne sont pas les mêmes chaînes lourdes de myosine (MHC pour myosin heavy chain) qui sont exprimées dans les myocytes.

Chez l'homme, le profil contractile peut-être caractérisé par 3 types de MHC. Trois gènes codent pour ces trois isoformes différentes :

- MHC I qui est trouvée dans les fibres lentes,
- MHC IIa caractéristique des fibres intermédiaires,
- MHC IIx des fibres rapides.

-Lors du métabolisme énergétique, de nombreuses enzymes interviennent pour produire des molécules d'ATP (Adénosine TriPhosphate). La prépondérance des différentes voies métaboliques et les isoformes enzymatiques qui les composent varient également selon la fonction du muscle, s'il est oxydatif, glycolytique ou mixte (ex : H-LDH et M-LDH respectivement oxydative et glycolytique).

Ainsi, les fibres musculaires sont hautement hétérogènes, en fonction des protéines et des organites (Tableau 3) qu'elles contiennent et de leur environnement cellulaire immédiat.

Par exemple, les fibres lentes de type I contiennent beaucoup de myoglobine, d'enzymes oxydatives et de mitochondries et sont richement vascularisées, ce qui leur permet d'assurer une contraction lente et prolongée mais développent peu de force. Ces fibres ont de ce fait une résistance à la fatigue élevée. En revanche, les fibres rapides de type IIx sont pauvres en myoglobine, en enzymes oxydatives et en mitochondries. Elles ont un métabolisme glycolytique prépondérant ce qui permet d'assurer une contraction rapide et puissante. Cependant ces fibres sont rapidement fatigables (**Anderson, 2005**)

.

Tableau 3 : Caractéristiques des 3 principaux types de fibres (Anderson, 2005).

	Type I	Type IIa	Type IIx
Couleur (myoglobine)	Rouge (élevée)	Rose (intermédiaire)	Blanche (faible)
Vascularisation	Importante	Intermédiaire	Faible
Source ATP	Oxydation	Mixte	Glycolyse
Enzymes anaérobies	+	++	+++
Enzymes aérobies	+++	++	+
Activité mitochondriale	+++	++	+
Calibre des myocytes	+	++	+++
Nombre de myocytes par unité motrice	+	++	+++
Propriétés contractiles	Faible et longue	Intermédiaire	Forte et brève
Résistance à la fatigue	+++	++	+

Z line

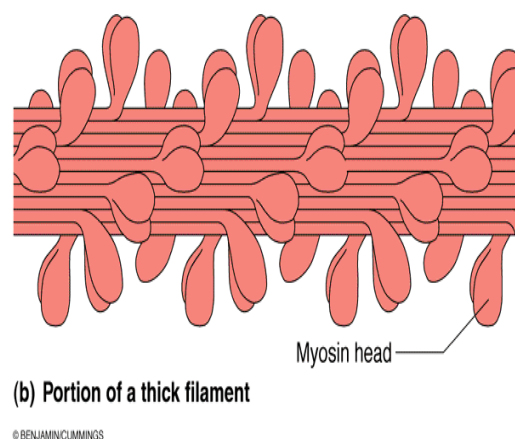
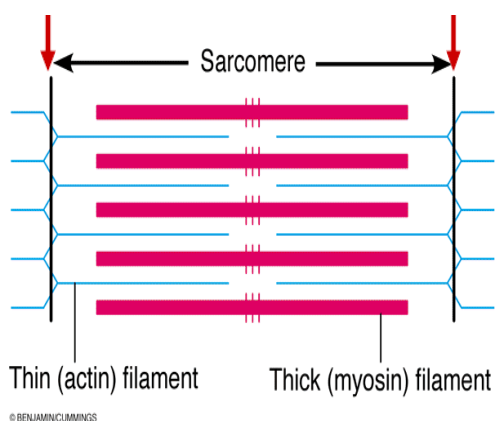


Figure 12 : Représentation d'un sarcomère et de la myosine (thick filament=épais) (Anderson, 2005)

3.3. Le muscle squelettique est abondamment irrigué et innervé

Afin d'assurer ses fonctions physiologiques, le muscle strié squelettique contient un réseau complexe de nerfs permettant l'innervation sensitive et motrice et de vaisseaux sanguins assurant l'irrigation (figure 10) (Sandow, 1970). Celle-ci permet d'apporter au muscle l'oxygène nécessaire à la génération d'énergie et d'évacuer les résidus issus du travail musculaire.

L'innervation sensitive est assurée par les fuseaux neuromusculaires, petites fibres spécialisées réparties dans la masse du muscle. Ces cellules captent les informations relatives aux variations de longueur et de tension musculaire au niveau de leurs récepteurs sensoriels et transmettent cette information au système nerveux par l'intermédiaire des terminaisons nerveuses afférentes. Dans la moelle épinière, les messages afférents donnent naissance à des messages efférents qui coordonnent l'activité des effecteurs musculaires. Ces systèmes de contrôle de l'activité musculaire sont utilisés pour le maintien de la posture.

L'innervation motrice des fibres musculaires est assurée par des motoneurones. Ce système est sollicité lors du contrôle de la posture, mais également dans les mouvements volontaires. Le motoneurone possède un axone qui se divise en plusieurs branches au voisinage des fibres musculaires et entre en contact avec la membrane cellulaire au niveau d'une synapse appelée **plaque motrice** terminale ou jonction neuromusculaire (figure 13). Bien que chaque fibre ne soit innervée que par une seule terminaison nerveuse, le nombre de fibres musculaires branchées sur un motoneurone varie en fonction du type musculaire. Une unité motrice est constituée par l'ensemble fonctionnel comprenant un motoneurone et les fibres qu'il innerve. D'une façon générale, toutes les fibres d'une unité motrice sont du même type métabolique et fonctionnent simultanément (Burke *et al.*, 1971; Wakeling *et al.*, 2002).

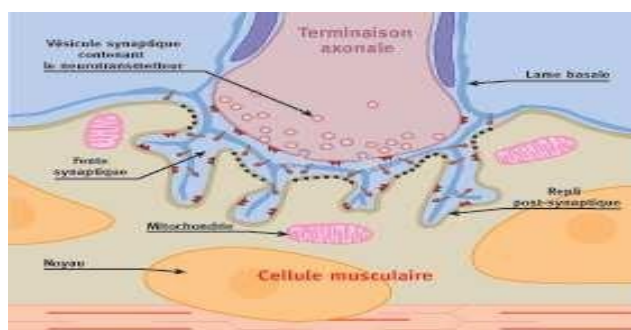


Figure 13 : Représentation schématique de la plaque motrice

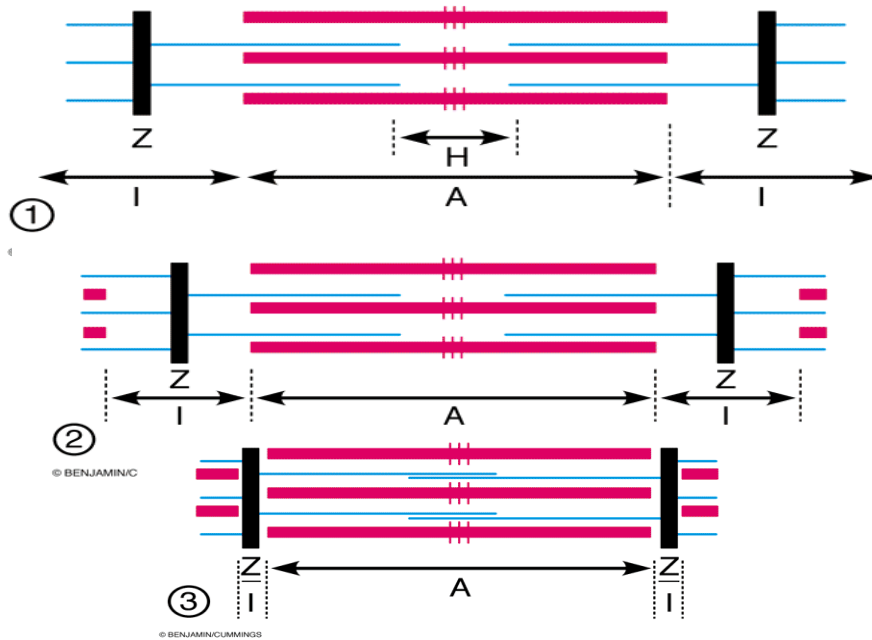
3.4. La contraction musculaire

La contraction musculaire génère la force. La contraction des fibres musculaires (f.m) est un processus qui permet de créer la force pour bouger ou résister à la charge. La force créée par un muscle en contraction s'appelle la tension musculaire. La charge est le poids ou la force qui s'oppose à la contraction musculaire. La contraction c'est-à-dire la création d'une tension dans un muscle est un processus actif qui nécessite de l'énergie sous forme d'ATP. La relaxation est la libération de la tension créée par la contraction.

Les principales étapes conduisant à la contraction musculaire sont les suivantes :

La jonction neuromusculaire convertit le signal chimique provenant d'un neurone somatomoteur en un signal électrique dans la fibre musculaire.

- Le couplage excitation-contraction est un processus dans lequel les potentiels d'action musculaires déclenchent les signaux calciques qui en retour activent le cycle contraction-relaxation.
- Au niveau moléculaire, un cycle de contraction-relaxation peut être expliqué par la théorie des filaments glissants. Dans le muscle intact, un cycle contraction-relaxation s'appelle secousse musculaire.
- En 1954, deux scientifiques Andrew Huxley et Rolf Niedergerke, ont constaté que la longueur de la bande A de myofibrille restait constante lors de la contraction. Comme la bande A représente le filament de myosine, Huxley et Niedergerke ont réalisé que la contraction ne pouvait pas être due à un raccourcissement de la molécule de myosine. Ils ont proposé un modèle qui est la théorie des filaments glissants. Dans ce modèle les filaments



d'actine et de myosine glissent l'un sur l'autre par un processus nécessitant de l'énergie : la contraction musculaire.

Figure 14 : La contraction musculaire (Anderson, 2005)

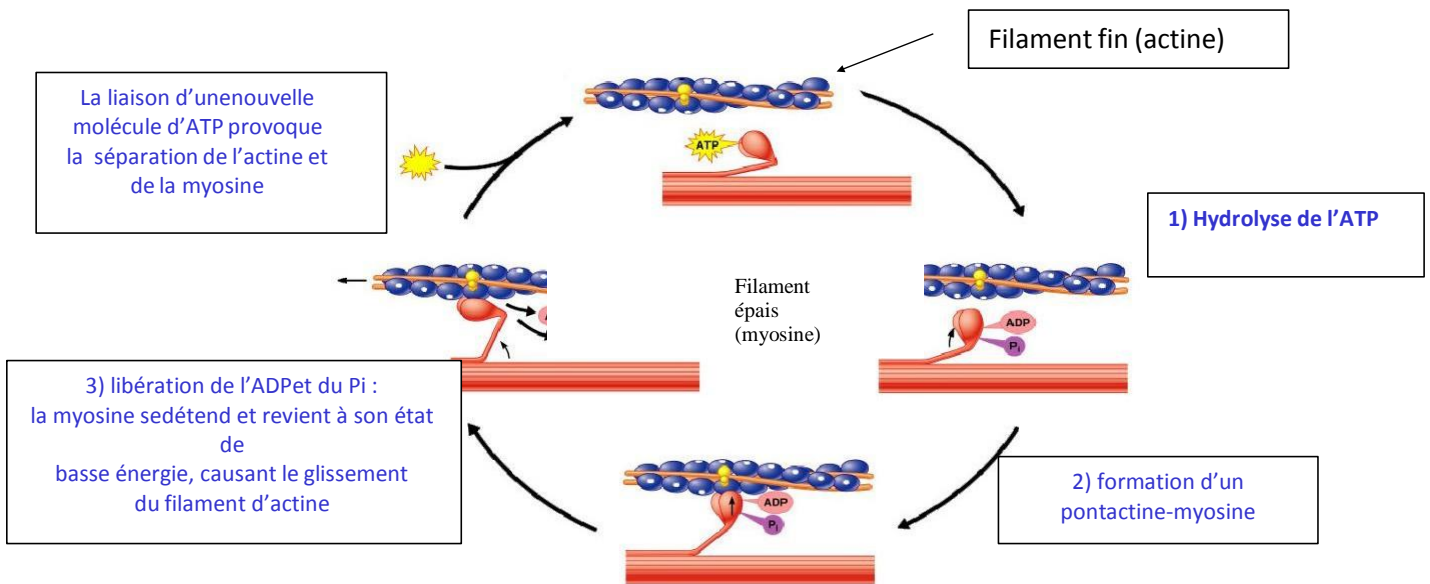


Figure 15 : Le mécanisme moléculaire de contraction musculaire (Cummings, 2001)

Le sarcomère se raccourcit mais la longueur de la bande A reste constante.

Ces modifications sont en accord avec le glissement des filaments fins d'actine le long des filaments épais de myosine. Les filaments d'actine se déplacent vers la ligne M au centre du sarcomère.

La force qui pousse le filament d'actine est le mouvement des ponts flexibles de myosine. Chaque tête de myosine a 2 sites de liaison un pour la molécule d'ATP et un pour l'actine. Les molécules d'actine servent de cordages pour attacher les molécules de myosine. Pendant le coup de rame (power stroke) : qui est à la base de la contraction musculaire, le mouvement des ponts flexibles de myosine poussent les filaments d'actine vers le centre du sarcomère. A la fin du coup de rame, chaque tête de myosine se dissocie de l'actine, puis pivote et se lie à une nouvelle molécule d'actine et un autre cycle commence. Les étapes du couplage excitation-contraction ont lieu comme suit :

- (1) : Les potentiels d'action de la membrane de la cellule musculaire déclenchent la dépolarisation des tubules T
- (2) : La dépolarisation des tubules T ouvre des canaux Ca^{++} dans le RS proche provoquant la libération de Ca^{++} par le RS dans le liquide intracellulaire
- (3) : La concentration en Ca^{++} intracellulaire augmente
- (4) : Le Ca^{++} se lie à la troponine C sur les filaments minces provoquant une modification conformationnelle de la troponine

- La tropomyosine se déplace latéralement pour que le cycle du pont transversal puisse commencer
- L'actine et la myosine se lient les têtes, du pont transversale basculent, les filaments minces et épais glissent l'un sur l'autre et l'ATP est hydrolysée
- Les ponts transversaux se rompent et une nouvelle molécule d'ATP se lie à la tête de la myosine et un nouveau cycle peut commencer

- Les cycles de formation des ponts se succèdent tant que le Ca reste lié à la troponine C

(5) : La relaxation se produit quand la captation de Ca^{++} dans le RS abaisse $[Ca^{++}]$ intracellulaire. Le processus de captation du Ca^{++} consomme de l'ATP (comme pendant le cycle de formation du pont) (6) : Mécanisme du téтанos. Un potentiel d'action unique provoque la libération par le RS d'une quantité standard de Ca^{++} et une simple secousse. Si le muscle est stimulé de façon répétitive, une quantité plus grande de Ca^{++} est libérée par le RS. Il se produit une augmentation plus importante de $[Ca^{++}]$ intracellulaire et il y a formation plus importante de ponts transversaux. La tension engendrée par le muscle est donc plus grande (téтанos). NB : la myosine est une protéine motrice, elle crée le mouvement. Il existe d'autres protéines motrices, les kinésines et les dynéines qui sont associées aux mouvements le long des microtubules ; les dynéines liées aux faisceaux de microtubules des cils et des flagelles participent à leur mouvement de fouet (**Cummings, 2001**).

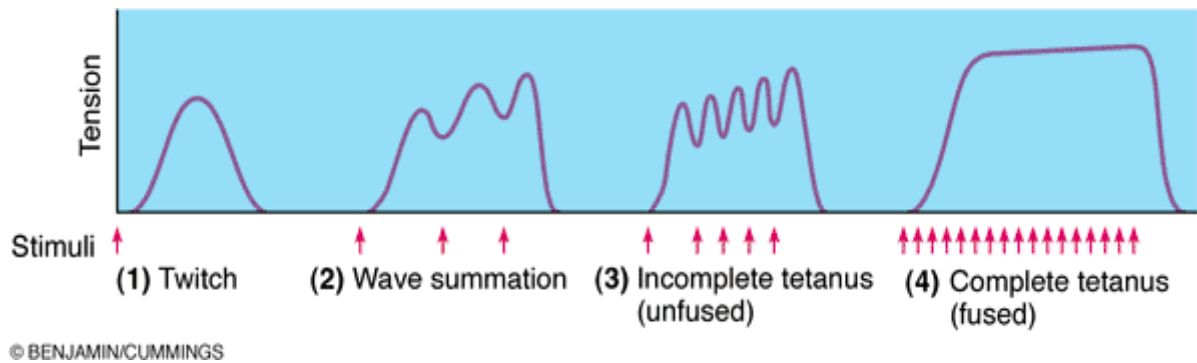


Figure 16 : La sommation des secousses aboutit au tétanos (Cumming, 2001)

Les mouvements moléculaires au cours d'un cycle contractile ont lieu comme suit :

(1) : L'état de rigidité : Les têtes de la myosine créent des ponts en se liant étroitement aux molécules d'actine G. dans cet état il n'y a pas d'ATP ou d'ADP sur le second site de liaison de la tête de myosine. Dans le muscle vivant, la rigidité ne dure pas longtemps.

(2) : L'ATPase se fixe et la myosine se détache. Une molécule d'ATP se lie à la tête de la myosine. Cela modifie l'affinité de la myosine pour la liaison avec l'actine et la tête se libère de la molécule d'actine G.

(3) : L'hydrolyse de l'ATP. Le site de liaison de l'ATP sur la tête de la myosine se referme autour de l'ATP et l'hydrolyse en ADP et P_i . Les 2 produits restent attachés à la tête.

(4) : La myosine se rattache : liaison faible. L'énergie libérée par l'ATP fait que la tête de myosine se balance et se lie faiblement à une nouvelle molécule d'actine G, une ou 2 positions plus loin que l'actine G sur laquelle elle était précédemment attachée. A ce moment-là, la myosine possède de l'énergie potentielle, comme un ressort étiré : elle est prête à libérer de l'énergie qui va faire bouger le filament d'actine. L'ADP et le P_i sont toujours liés à la myosine.

(5) : Libération du P_i et coup de rame. Il commence quand le P_i est libéré de son site de liaison à la myosine. Quand la tête de la myosine avance vers la ligne M, elle pousse le filament d'actine attaché dans la même direction. Le coup de rame est aussi appelé « inclinaison du pont ».

(6) : Libération de l'ADP. Dans la dernière étape, la myosine libère l'ADP. La tête de la myosine est à nouveau liée à l'actine dans l'état de rigidité (de courte durée). Le cycle est prêt à repartir dès qu'un nouvel ATP se lie à la myosine. La rigidité cadavérique : Après la mort quand le métabolisme s'arrête et que les réserves d'ATP sont épuisées les muscles sont

incapables de lier les ATP, ils restent à l'étape 1. Dans cet état appelé « rigidité cadavérique » ou « rigor mortis », les muscles se figent (Cummings, 2001).

3.5. La régulation de la contraction

La contraction est régulée par la troponine et la tropomyosine.

- La tropomyosine s'enroule autour de filament d'actine et bloque partiellement les sites de liaison entre l'actine et la myosine.
- La troponine est une protéine liant le Ca^{++} qui contrôle la position de la tropomyosine.

-La tropomyosine en position « off » seuls les liens faibles entre l'actine et la myosine peuvent se faire car la myosine ne peut compléter le cycle coup de rame. La position « on » et « off » de la tropomyosine est régulée par la troponine, un complexe de 3 protéines associées à la tropomyosine.

(1) Quand la contraction commence en réponse à un signal calcique

(2) L'une des protéines du complexe, la troponine C se lie de façon réversible au Ca^{++}

(3) La liaison du Ca^{++} tire la tropomyosine vers la cannelure du filament d'actine et débloquent les sites de liaison de la myosine

(4) La position « on » permet aux têtes de myosine de finir leur coup de rame et de déplacer le filament d'actine. Pour que la relaxation puisse se faire les concentrations de Ca^{++} dans le cytosol doivent diminuer de façon à ce que le Ca^{++} se détache de la troponine. Sans Ca^{++} le complexe troponine- tropomyosine retourne à la position « off » recouvrant la plus grande partie du site de liaison de la myosine.

3.6. L'acétylcholine (ACh) est un neurotransmetteur (NT)

Elle déclenche le couplage excitation-contraction.

(1) – l'ACh est libérée par le neurone somatomoteur

(2) – l'ACh déclenche le PA dans la f.m

(3) – le PA musculaire déclenche la libération du Ca^{++} depuis le RS

(4) – le Ca^{++} se combine avec la troponine et déclenche la contraction

➤ La fatigue musculaire

Elle a de multiples causes. Le muscle n'est plus capable de générer la puissance attendue.

La fatigue est influencée par :

- L'activité contractile
- La source du métabolisme
- Composition du muscle
- Condition physique

Les fatigues musculaires sont classées en 2 groupes.

- Fatigue centrale
- Fatigue périphériques

➤ **La force de contraction**

Elle augmente avec la sommation des secousses musculaires. Quand l'intervalle de temps entre les PA est court la f.m n'a pas le temps de se relâcher entre 2 stimuli il en résulte une contraction plus puissante : c'est la sommation. Les PA sont déclenchés par le neurone somatomoteur qui contrôle la f.m.

➤ **L'unité motrice (UM)**

L'UM est un neurone somatomoteur plus les fibres qu'il innerve : c'est l'unité de base ou unité fonctionnelle d'un muscle squelettique intact. Les muscles qui contrôlent les mouvements "fins" (yeux, doigts) possèdent de petites unités motrices. Un (01) neurone innerve des f.m multiples mais chaque f.m n'est innervée que par un seul neurone.

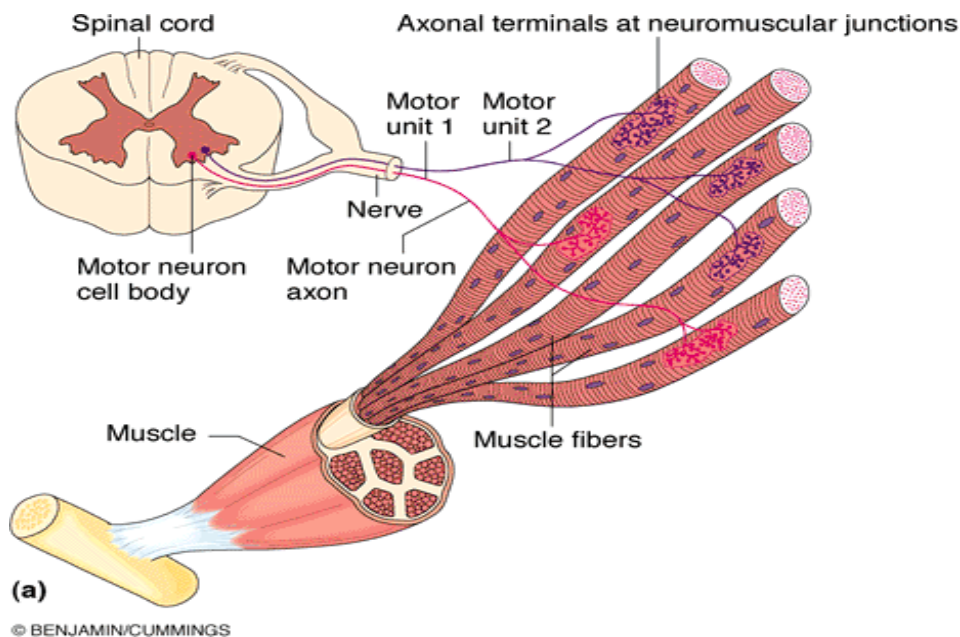


Figure 17 : UM : 1 motoneurone contrôle plusieurs f. MS (Cumming, 2001)

Le ratio motoneurone sur f.MS est différent selon les muscles :

- Back Muscles 1:100
- Muscle de la main: 1:10
- Muscles oculaires : 1:1

3.7. La contraction

La contraction dans un muscle intact dépend du type et du nombre d'UM. Dans un muscle chaque UM se contracte selon la loi du tout ou rien. La force de contraction dans un muscle peut augmenter par le recrutement d'UM supplémentaires. Le recrutement est contrôlé par le SN. Un faible stimulus envoyé par un groupe de neurones somatomoteurs dans le SNC n'active que les neurones qui ont les seuils les plus faibles (fibres à secousse lente). Si le stimulus se renforce, des neurones additionnels dont les seuils de décharges sont plus élevés commencent à décharger et stimulent des UM (fibres à secousse rapide). Le recrutement asynchrone : le SN module les fréquences de décharge des neurones moteurs pour prévenir la fatigue.

3.8. La mécanique des mouvements corporels

Le rôle principal d'un muscle squelettique est de mouvoir le corps. Le terme de mécanique c'est la façon dont les muscles déplacent les charges. On distingue les contractions isotoniques et les contractions isométriques.

- Contraction isotonique : le muscle est capable de générer la force pour générer le mouvement.
- Contraction isométrique : le muscle est capable de générer la force sans générer le mouvement

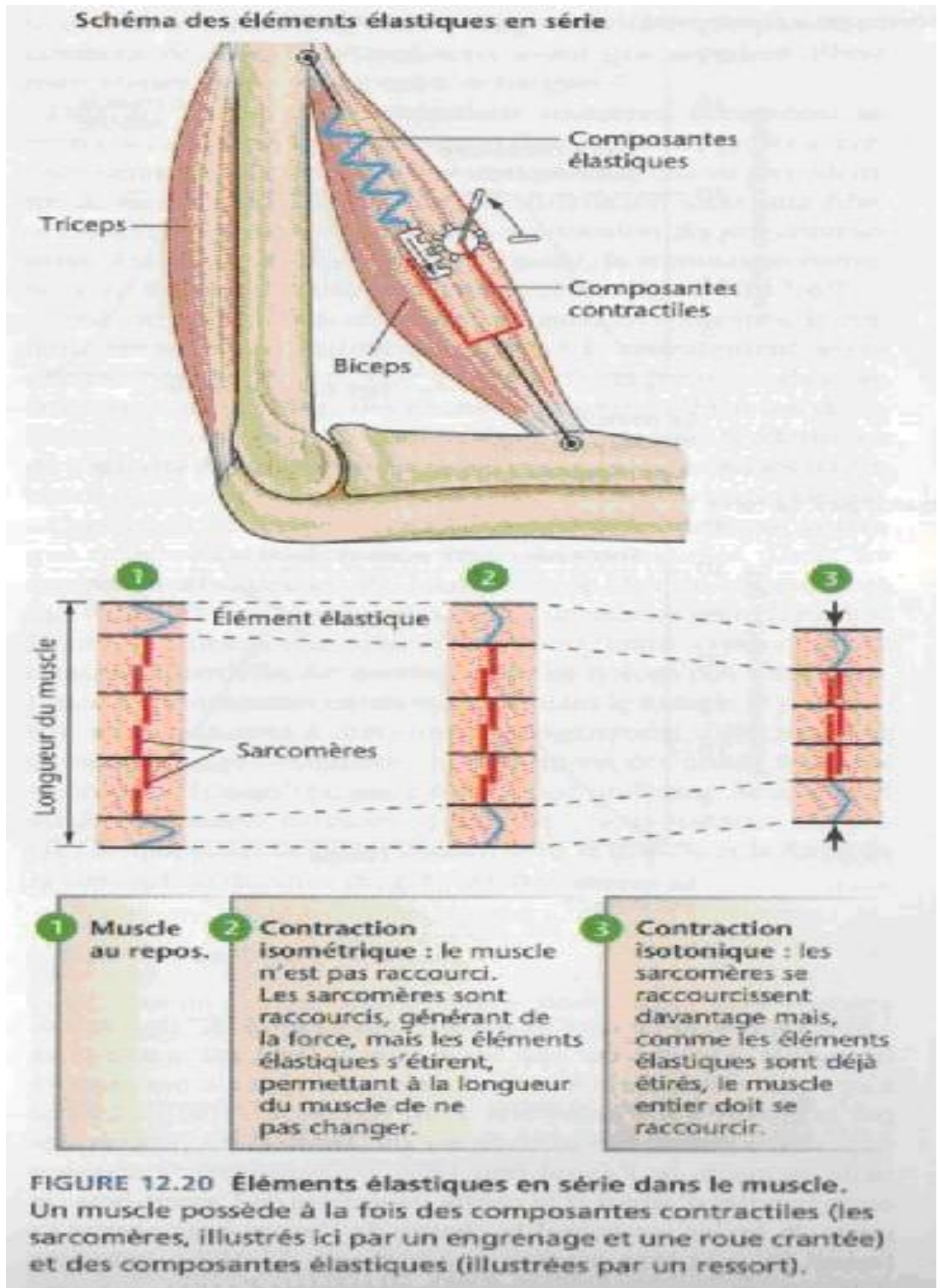


Figure 18 : Éléments élastique en série dans le muscle (Silverthorn, 2007)

3.9. Les maladies musculaires : un dysfonctionnement musculaire peut être due à :

- Un problème de signal en provenance du SNC
- Une mauvaise communication à la jonction neuromusculaire
- Une anomalie du muscle Exemple : la crampe musculaire est une contraction soutenue et douloureuse du muscle squelettique (hyperexcitabilité des neurones somatomoteurs). Les maladies acquises qui affectent le système musculaire squelettique (grippe et empoisonnement par des toxines [botulisme et tétanos])

3.10. Le muscle lisse

Le muscle squelettique représente la plus grande partie de la masse musculaire de l'organisme, le muscle cardiaque et le muscle lisse sont quant à eux plus importants pour l'homéostasie. Le muscle lisse se trouve surtout dans les parois des organes creux et tubulaires. Le muscle lisse génère des vagues successives de contractions (tractus intestinal). Le muscle lisse est différent du muscle strié dans la façon dont il développe une tension. Lors de la contraction d'un muscle lisse, la contraction et la relaxation sont beaucoup plus lentes que le muscle squelettique et cardiaque (figure ci-dessous).

Temps en seconde

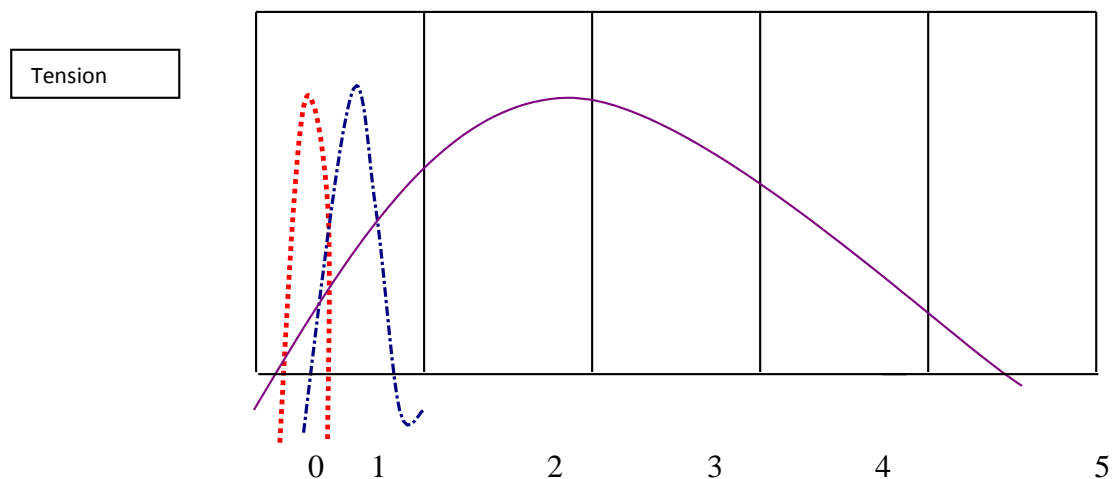


Figure 19 : Durée de la contraction musculaire dans les 3 types de muscle (**Silverthorn, 2007**)

Muscle squelettique : Muscle cardiaque : Muscle lisse :

(1)- Les variétés de muscles lisses (ML) Il existe plusieurs variétés de muscles lisses : - vasculaire, -gastro-intestinal, -urinaire, -respiratoire, -reproducteur et oculaire.

(2)- L'anatomie : L'anatomie du ML rend son étude fonctionnelle difficile.

(3)- La contraction : La contraction du ML est commandée par des hormones et des substances endocrines, en plus des NT. A la différence du MS qui n'est commandé que par l'ACh venant des neurones somatomoteurs, l'activité du ML peut être commandée par l'ACh, les hormones, les substances endocrines et les NT.

(4)- Les propriétés électriques : Le ML a des propriétés électriques variables. Les MS répondent par un PA par une secousse. Le ML a différents comportements électriques. Il peut s'hyperpolariser ou se dépolariser. Les ML peuvent se dépolariser sans PA, la contraction peut avoir lieu après un PA.

(5)- Facteurs influençant la contraction et la relaxation du muscle lisse : Les MS se contractent en réponse à l'ACh libérée par le motoneurone somatomoteur et se relâchent quand le stimulus de la contraction cesse. De multiples NT, hormones et substances endocrines agissent sur la f.ML et peuvent inhiber la contraction ou la stimuler. Les différents signaux peuvent atteindre la f.ML au même moment les f.ML doivent se comporter comme un centre d'intégration (vaisseaux sanguins). La complexité des voies régulatrices superposées influence le tonus des ML et rend leur étude difficile au laboratoire (**Silverthorn, 2007**).

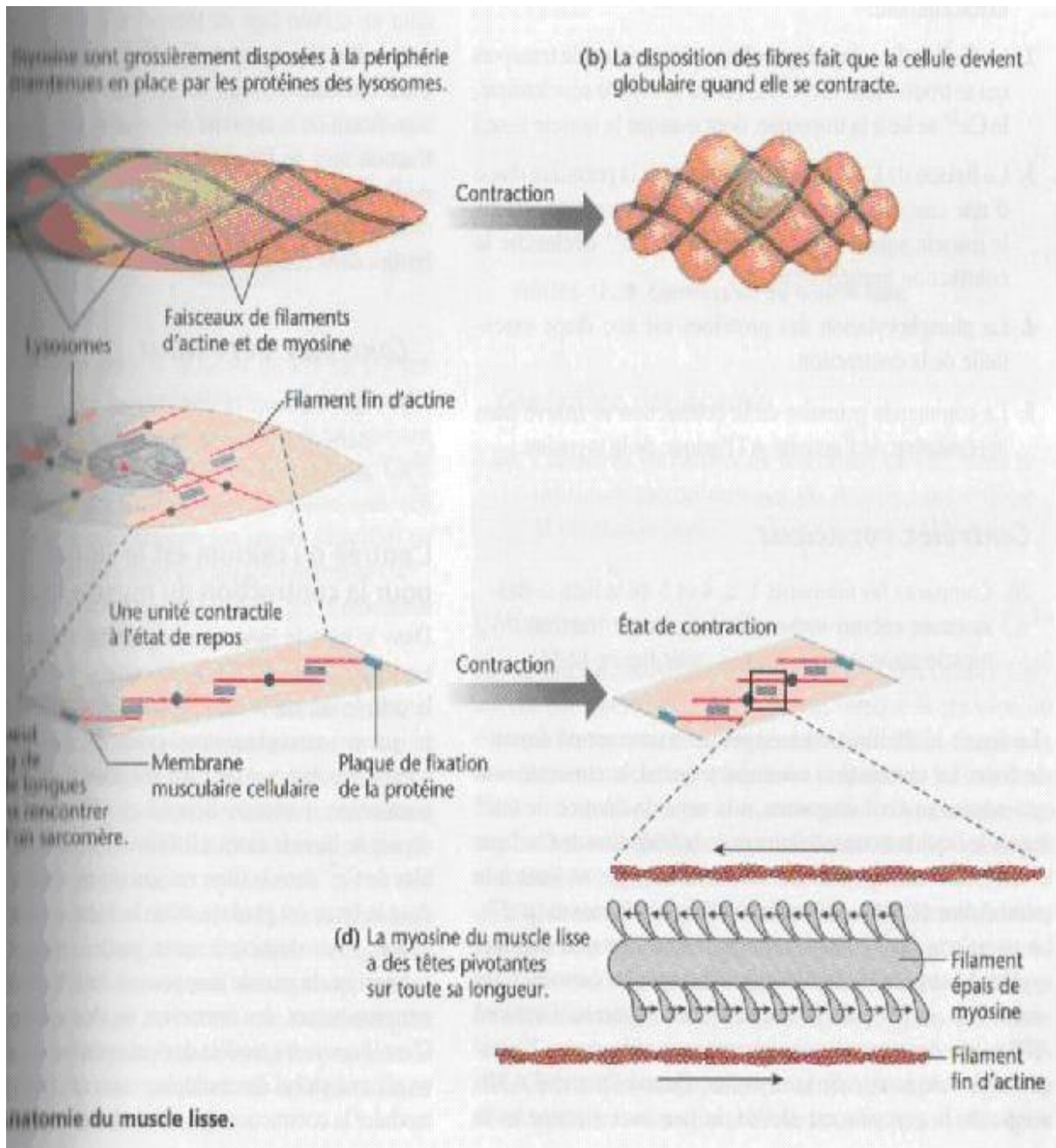


Figure 20 : Anatomie du muscle lisse (Silverthorn, 2007)

1. La fibre musculaire lisse (f.ML) Les ML sont de petites cellules et ont des cellules en forme de fuseaux à noyau unique. Dans un ML à commande nerveuse, le NT est libéré par la varicosité des neurones végétatifs près de la surface des f.ML. la structure de la synapse végétative est différente. Les axones post ganglionnaires se terminent par une série de zones gonflées à leur extrémité terminale comme des perles espacées le long d'une corde. Chacun de ces renflements est appelé « varicosité » contient des vésicules pleines de NT (voir figure ci-dessous).

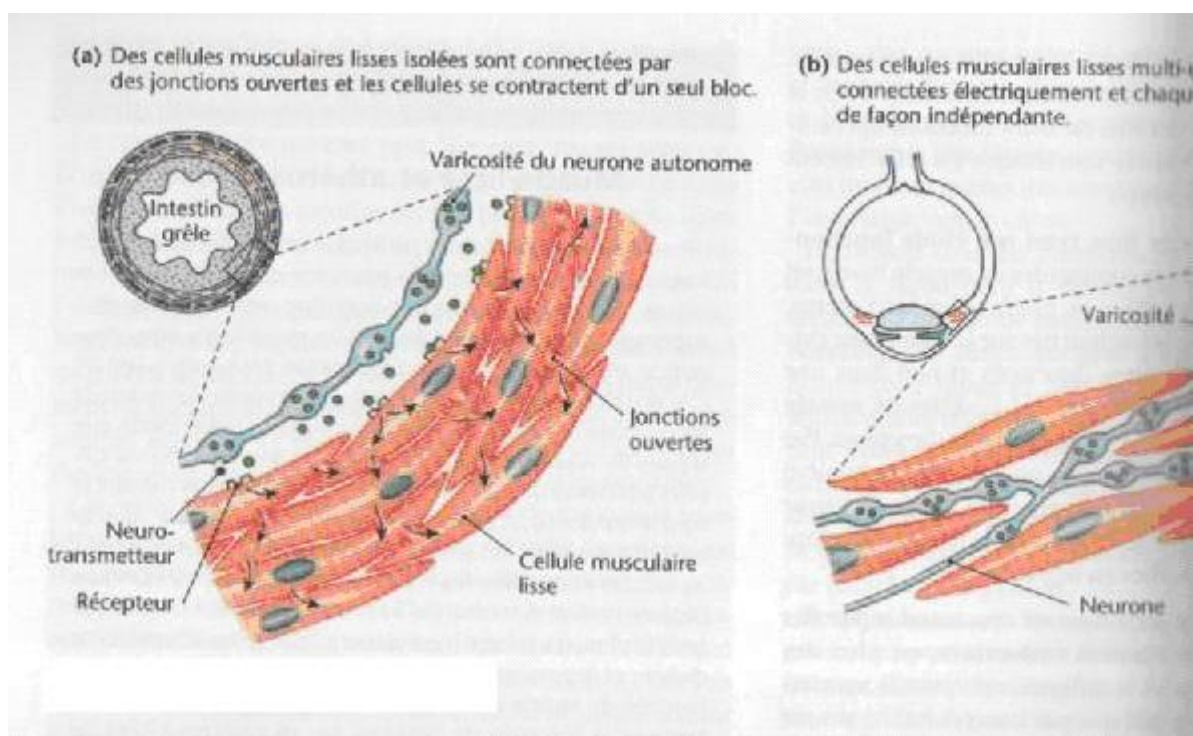


Figure 21 : Type de muscles lisses (Silverthorn, 2007)

Le ML n'a pas de régions réceptrices spécialisées comme la plaque motrice de la synapse MS. Le NT dans le diffuse simplement sur la surface de la cellule jusqu'à ce qu'il trouve un récepteur.

- ML unitaire ou ML à une seule unité : il se contracte comme une cellule isolée. Toutes les f.ML à une seule unité sont connectées électriquement les unes aux autres. Le PA dans une cellule va diffuser rapidement au travers des jonctions communicantes pour faire se contracter la couche tissulaire entière. Il n'y a pas d'unité de réserve. C'est la quantité de Ca^{++} entrant dans la cellule qui détermine la force de contraction.

- ML multiunitaires : elle est composée de cellules qui ne sont pas connectées électriquement. Chaque cellule doit être liée à un axone terminal ou à une varicosité et sera stimulée de façon indépendante. L'augmentation de la force se fait par le recrutement de fibres supplémentaires comme dans le MS (exemple l'iris et les corps ciliaires de l'œil, le tractus reproducteur mâle et le tractus génital femelle avant le travail) (Silverthorn, 2007).

3.10.1. Les filaments d'actine et de myosine

Le ML a de nombreux éléments contractiles semblables à ceux des MS :

- o Pont d'actine-myosine
- o RS avec des canaux de libération du Ca^{++}
- o Le signal Ca^{++} qui déclenche le processus

Les muscles lisses (ML) comparativement aux MS ont :

- Les filaments d'actine et de myosine sont plus longs
- L'isoforme de la myosine est différente
- L'activité ATPasique de la myosine est plus lente
- L'une des petites chaînes protéiques dans la tête de la myosine joue un rôle régulateur en commandant la contraction et la relaxation : chaîne légère de la myosine
- L'actine est plus abondante
- Le ML n'a pas de troponine mais l'actine est associée à la tropomyosine comme dans le MS
- Le ML a moins de RS
- Le canal primaire de libération du Ca^{++} dans le RS est un canal récepteur à l'IP₃ (inositol triphosphate) qui est le second messager créé par la voie de la phospholipase.

3.10.2. Disposition des filaments contractiles

Les filaments contractiles du ML ne sont pas disposés en sarcomères. Le ML tire son nom de l'apparence homogène de son cytoplasme au microscope. L'actine et la myosine sont disposées en longs fuseaux qui s'étendent en diagonale à la périphérie de la cellule formant un treillis autour d'un noyau central.

Les filaments de myosine moins nombreux sont en fuseau entre les longs filaments d'actine qui sont disposés de façon à ce que toute leur surface soit couverte de tête de myosine. La ligne continue des têtes de myosine permet à l'actine de glisser sur la myosine sur des distances plus longues. Cette disposition permet au ML de s'étirer davantage tout en maintenant une superposition suffisante pour créer une tension optimale. C'est une propriété importante pour les organes interne comme la vessie par exemple.

3.10.3. La phosphorylation des protéines

Elle joue un rôle clé dans la contraction du ML. Les événements moléculaires de la contraction du ML sont identiques en de nombreux points à ceux de la contraction du MS mais il existe des différences.

- (1)- Une augmentation du Ca^{++} cytosolique déclenche la contraction (Ca^{++} du RS et du LEC)
- (2)- Le Ca^{++} se lie à la calmoduline alors que dans le MS le Ca^{++} se lie à la troponine
- (3)- La liaison du Ca^{++} à la calmoduline est la 1ère étape d'une cascade qui se termine par la contraction.
- (4)- La phosphorylation des protéines est une étape essentielle de la contraction (**Silverthorn, 2007**).

(5)- La commande primaire de la contraction se trouve dans la régulation de l'activité ATPasique de la myosine

3.10.4. Relaxation du ML

La relaxation dans le ML est un processus à plusieurs étapes comme dans le MS, le Ca^{++} est retiré du cytosol quand la Ca^{++} ATPase le repompe dans le RS. Une partie du Ca^{++} est pompée à l'extérieur dans le LEC.

3.10.5. L'entrée du Ca^{++} dans la cellule

L'entrée du Ca^{++} dans la cellule constitue le signal pour la contraction. L'entrée de quantités variables de Ca^{++} dans la f.ML va créer des contractions dont la force est graduée selon la force du signal Ca^{++} . Une famille de canaux a été récemment identifiée : les canaux Ca^{++} capacitifs ou store operated Ca^{++} channels. Ces canaux s'ouvrent en réponse à une diminution de Ca^{++} intracellulaire.

3.10.6. L'étirement du ML

L'étirement du ML ouvre les canaux Ca^{++} . L'étirement peut être provoqué par une pression ou d'autres forces qui déforment la membrane : contraction myogène.

3.10.7. Potentiel de membrane des ML

- Certains ML ont des potentiels de membrane instable qui peuvent varier entre -40 et -80 mV. On dit que les cellules qui ont de tels cycles de dépolarisation et de repolarisation de leur potentiel de membrane ont des potentiels à onde lente.
- D'autres cellules avec des potentiels de membrane instables ont des dépolarisations régulières qui atteignent toujours le seuil et déclenchent un PA. Ces dépolarisations sont appelées des potentiels de pacemaker parce qu'ils créent des contractions à un rythme régulier (muscle cardiaque et ML). Dans le ML la phase de dépolarisation est due à une entrée de Ca^{++} et non à une entrée de Na^{+} comme dans le MS et dans le neurone.

3.10.8. Régulation de l'activité du ML par des signaux chimiques

Les signaux chimiques peuvent être excitateurs ou inhibiteurs

- Les NT du SNV : de nombreux ML ont une double innervation sympathique et parasympathique. D'autres ML comme ceux des vaisseaux sanguins ne sont commandés que par l'une des branches végétatives. Les récepteurs adrénergique et cholinergique muscarinique agissent par l'intermédiaire de l' IP_3 et de l'AMPc (second messenger).
- Les hormones et les facteurs circulants : ils commandent la contraction du ML contrairement au MS dont la contraction n'est commandée que par le SN. Les ML répondent à des produits chimiques qui viennent du sang ou sont libérés localement.

Exemple 1: l'asthme et une maladie dans laquelle le muscle des voies aériennes se contractent en réponse à l'histamine. Cette constriction peut être levée par l'administration d'adrénaline, une neurohormone qui relâche le ML et dilate les voies respiratoires. Exemple 2 : le monoxyde d'azote (NO), affecte la contraction du ML. Ce gaz est synthétisé par le film d'endothélium des vaisseaux sanguins et dans le voisinage, il relâche le ML qui régule le diamètre des vaisseaux.

Le facteur relaxant dérivé de l'endothélium (endothelium-derived relaxing factor ou EDRF) a échappé aux scientifiques même si sa présence a été démontré expérimentalement. Nous savons aujourd'hui que l'EDRF est le NO (Jones, 2005).

3.11. Les réflexes du muscle squelettique

Les neurones somatomoteurs provoquent toujours la contraction du MS. Il n'existe pas de neurone inhibiteur qui forme une synapse dans les MS pour induire le relâchement. La relaxation provient d'une absence de stimulation excitatrice par le neurone somatomoteur. L'inhibition et l'excitation des neurones somatomoteurs et de leurs muscles squelettiques associés doivent s'effectuer dans les synapses du SNC.

Les récepteurs sensoriels appelés propriocepteurs sont localisés dans les MS, les capsules des articulations et les ligaments.

L'unité fondamentale de l'activité nerveuse intégrée est l'arc réflexe. L'arc réflexe est composé :

- D'un organe sensoriel
- D'un neurone afférent
- D'une ou de plusieurs synapses situées dans une station intégratrice centrale ou dans un ganglion sympathique
- D'un neurone efférent
- D'un effecteur.

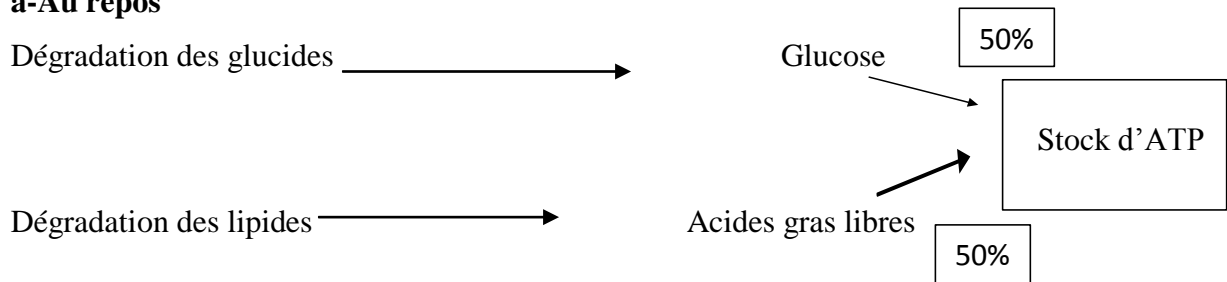
Chez les Mammifères, la connexion entre les neurones somatiques afférents et efférents est généralement située dans le cerveau ou dans la moelle épinière

Les neurones afférents entrent dans le SNC par les racines postérieures des nerfs rachidiens ou par les nerfs crâniens et leur corps cellulaire est situé dans les ganglions de la racine postérieure ou dans les ganglions homologues des nerfs crâniens. Les fibres efférentes sortent par les racines antérieures des nerfs rachidiens ou par les nerfs crâniens moteurs correspondants. Le principe selon lequel les racines postérieures des nerfs rachidiens sont sensibles et les racines antérieures sont motrices porte le nom de loi de BELL-MAGENDIE.

Les réflexes monosynaptiques : le réflexe d'étirement : quand un muscle dont l'innervation est intacte est étiré, il répond par une contraction. Le réflexe rotulien, le réflexe achilléen Le réflexe myotatique, élément principal de ce maintien, se définit comme la contraction réflexe d'un muscle en réponse à son propre étirement

3. 12. Réaction du muscle au repos et au cours de l'exercice

a-Au repos



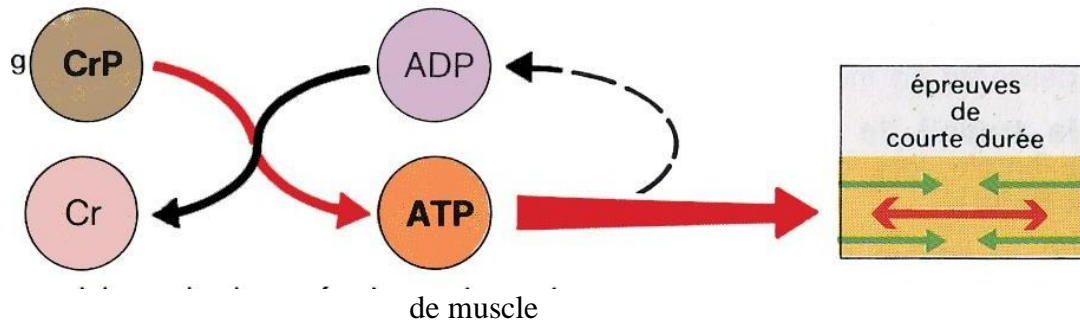
b- Au cours de l'exercice

Au cours de l'exercice la production d'ATP : 3 systèmes de production utilisés en fonction de la durée de l'exercice

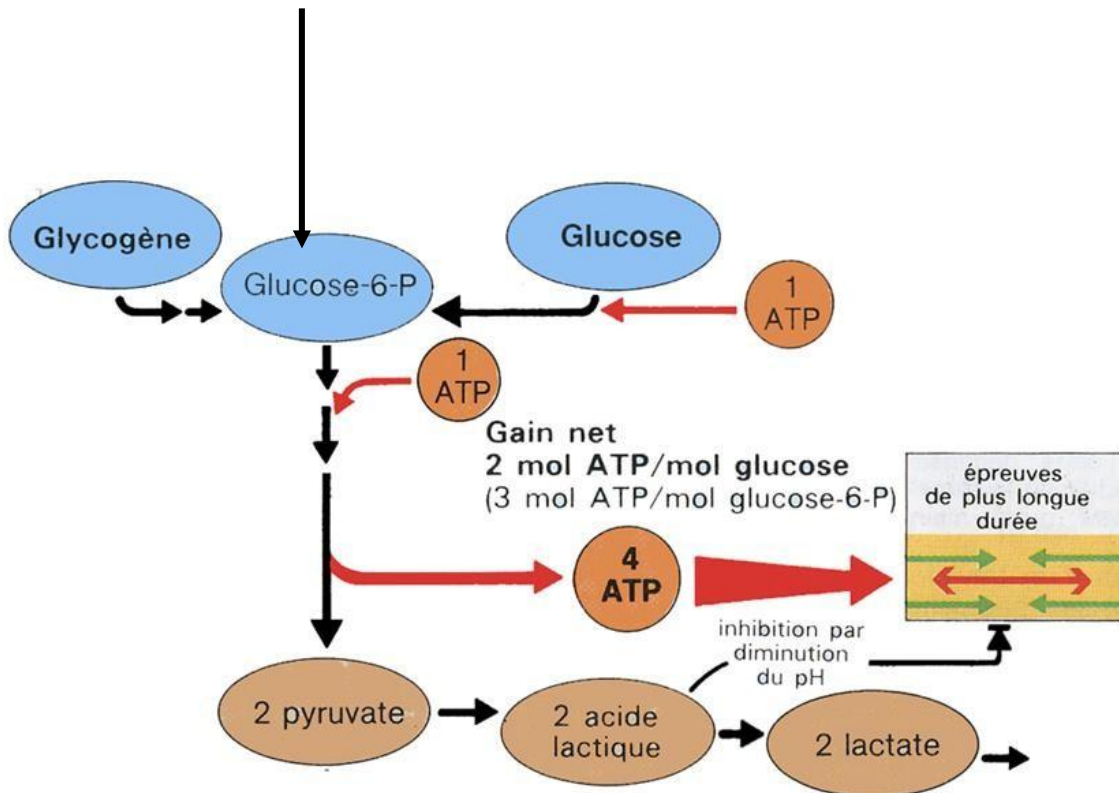
- ✓ Système créatine phosphate
(stock intracellulaire)
- ✓ Système glycolytique
(anaérobie)
- ✓ Système oxydatif (aérobie)
- Lors d'un effort prolongé (exemple du coureur de fond départ arrêté), le muscle squelettique fait tout d'abord appel à l'ATP présent dans le sarcoplasme, qu'il hydrolyse très vite (quelques secondes).
- Cet ATP est aussitôt régénérée par la CPK qui utilise les réserves de créatine-phosphate en quelques minutes.
- Pendant ce temps le muscle produit de l'AMPc (grâce au signal neuro-endocrinien) qui déclenche la glycogénolyse. Le glucose 6-phosphate formé est immédiatement oxydé en lactate par la glycolyse anaérobie.
- L'accélération du cœur (effet inotrope de l'adrénaline) permet rapidement un apport régulier et suffisant d'Oxygène pour que la glycolyse se déroule en aérobose, ce qui augmente le rendement d'utilisation du glucose 6-phosphate et du glucose plasmatique provenant de la glycogénolyse du foie.

Enfin, l'Oxygène étant apporté en quantité suffisante, l'adrénaline active la lipolyse du tissu adipeux et fournit des acides gras aux muscles qui atteignent le meilleur rendement possible grâce à la lipolyse (**Jones, 2005**).

1- Système créatine phosphate (stock intracellulaire) Réserve 25 μ moles/g



2-Système glycolytique (anaérobie)
Réserve 100 μ moles/g de muscle



Acidification au cours d'exercice de longue durée

Figure 22 : Système créatine phosphate (stock intracellulaire) et Système glycolytique (anaérobie) (Jones, 2005)

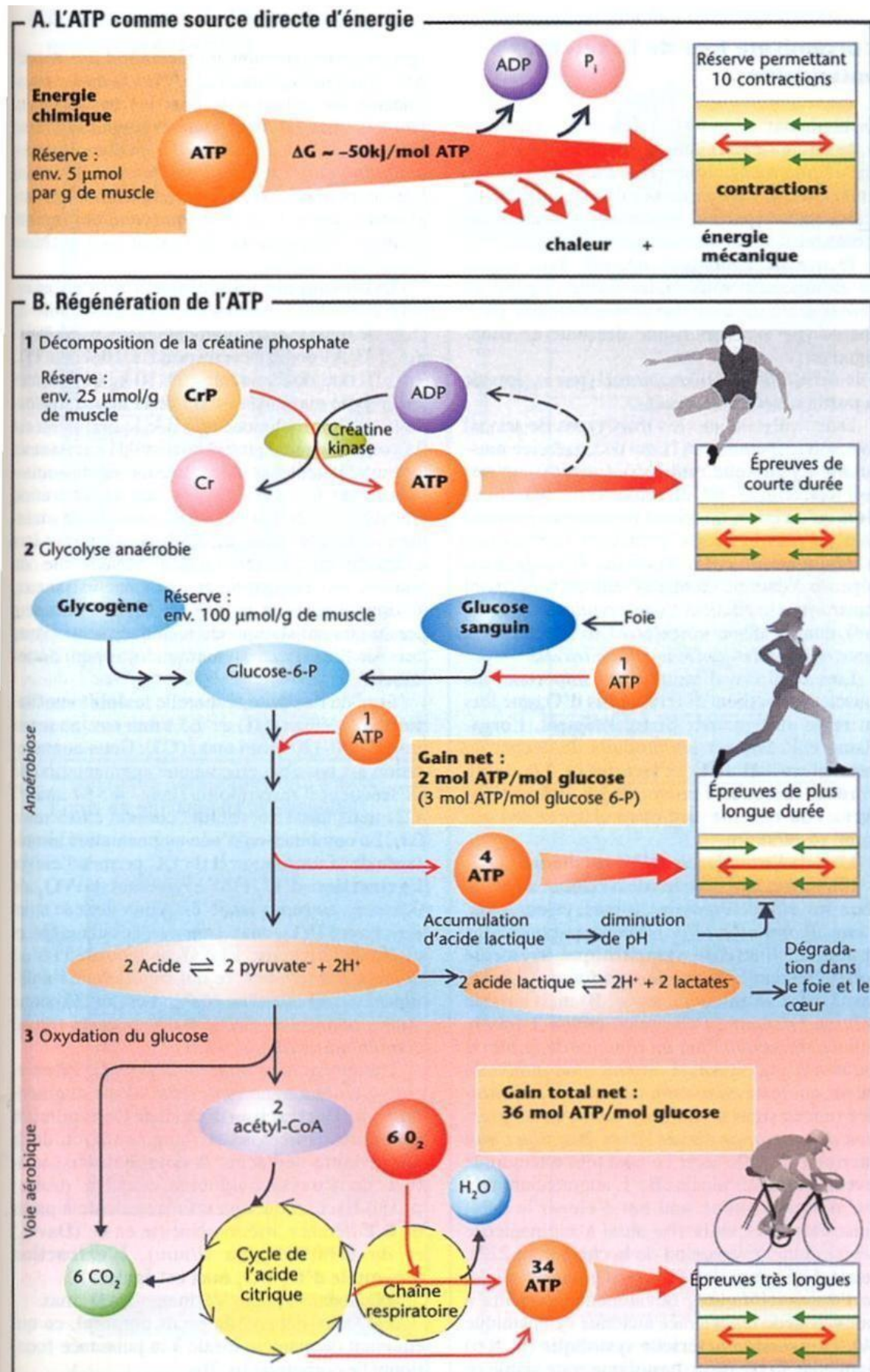


Figure 23 : Schéma globale de l'énergétique musculaire (Jones, 2005)

3.13. Potentiel énergétique musculaire (Explication détaillée)

a. L'adénosine triphosphate (ATP)

Le corps humain doit tirer de son environnement d'importantes quantités d'énergie et de matière, nécessaires dans le but d'entretenir ses tissus et ses organes, indispensables également dans ses activités fonctionnelles. Le muscle squelettique est un organe majeur produisant et consommant de l'énergie, permettant la contraction musculaire grâce à l'adénosine triphosphate (ATP). En effet, l'énergie mécanique nécessaire à la contraction musculaire provient directement de l'ATP (énergie chimique).

(L'ATP est composée d'une molécule organique, l'adénosine, elle-même constituée d'un sucre ribose et d'une base azotée adénine, et est attachée à trois groupes phosphate (Figure 24) dénommés alpha (α), béta (β) et gamma (γ) phosphates (Campbell et Reece, 200).

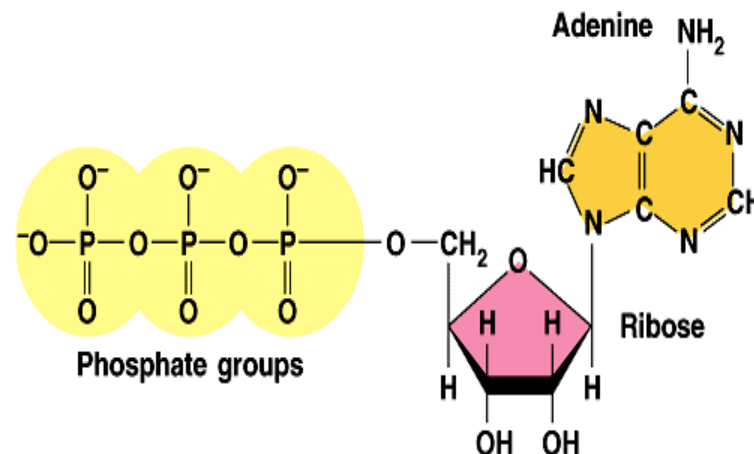
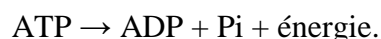


Figure 24 : Structure chimique de l'ATP D'après (Campbell et Reece, 2005).

Les liaisons entre les groupes phosphates sont très énergétiques. Quand trois phosphates sont présents en série, comme c'est le cas dans l'ATP, une liaison phosphate peut se rompre par hydrolyse, libérant ainsi un ion phosphate inorganique (Pi) et une grande quantité d'énergie ($30,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$) (Campbell et Reece, 2005). La réaction associée est la suivante :



L'ATP devient alors adénosine diphosphate (ADP) (Figure 25).

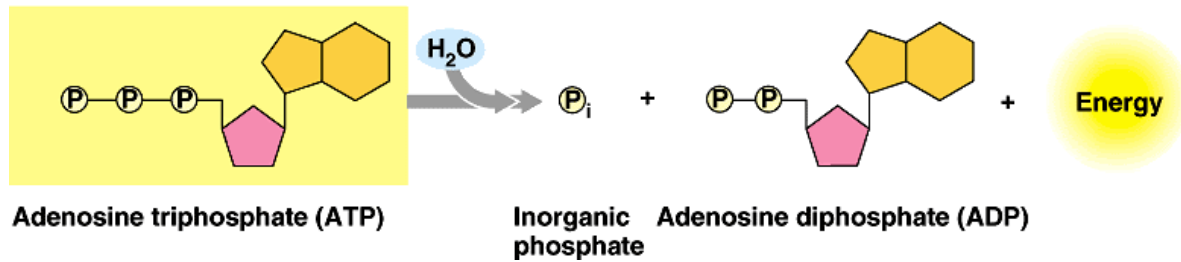


Figure 25 : Hydrolyse de l'ATP. D'après (Campbell et Reece, 2005).

Cette réaction est exergonique et produit en condition standard 7,3 kcal d'énergie par mole d'ATP hydrolysée.

Les muscles squelettiques utilisent et produisent continuellement de l'ATP, et les réserves cellulaires sont très réduites (5 mmol.kg^{-1} de muscle frais) (Hirvonen *et al.*, 1987).

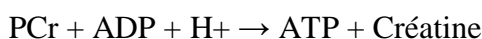
L'ATP est une ressource renouvelable qui peut être constamment régénérée dans la cellule par l'addition d'un phosphate à l'ADP. Il existe plusieurs voies métaboliques pour resynthétiser l'ATP, et l'intervention préférentielle de l'une par rapport à une autre dépend de l'intensité, de la rapidité et de la durée de l'exercice. Le taux de renouvellement de l'ATP varie selon les voies et est inversement proportionnel à la quantité totale d'énergie disponible.

- Lors d'un exercice physique, principalement trois voies énergétiques interviennent en fonction de la durée et de l'intensité de l'exercice : anaérobie alactique, anaérobie lactique et aérobie. Les deux premières se font sans utilisation d'oxygène, alors que la filière aérobie repose sur l'oxydation des substrats.

a.1. Les phosphagènes

Les phosphagènes, présents dans le muscle plus que dans n'importe quel autre tissu, sont des composés phosphorés qui libèrent une molécule d'acide phosphorique lors de son hydrolyse. Ils constituent l'ensemble des réserves de l'organisme qui sont sous forme de composés phosphorés, tels que l'ATP, l'ADP et la phosphocréatine (PCr).

On les retrouve dans la voie anaérobie alactique. Cette voie utilise l'hydrolyse de l'ATP mais aussi celle de la PCr en réserve dans le tissu musculaire. Les énergies libres de l'hydrolyse de la PCr et de l'ATP étant similaires, le sens de la réaction est donc très sensible aux changements de concentration des réactifs :

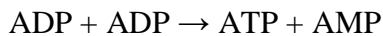


Cette réaction est catalysée par la créatine kinase (CK), enzyme qui synthétise un ATP en transférant directement l'énergie libérée et le phosphate inorganique (P_i) sur l'ADP pour les

convertir en ATP.

La phosphocréatine joue donc un rôle de réservoir d'énergie supplémentaire. Cependant, avec seulement 5 mmol.kg⁻¹ de muscle frais, cette réserve est très limitée. Cette réaction est réversible, de sorte que quand le muscle est riche en ATP, l'énergie est récupérée pour synthétiser de la PCr. Lorsque l'ATP redevient nécessaire, l'énergie mise en réserve est restituée.

Une autre voie permet de former rapidement de petites quantités d'ATP, il s'agit de la réaction catalysée par l'adénylate kinase :



Ce procédé survient surtout quand les réserves de PCr sont très restreintes ou épuisées, et la reconstitution en ATP est très coûteuse.

Avec la CK et l'adénylate kinase, le muscle possède donc des voies métaboliques fournissant rapidement une grande quantité d'énergie. Malheureusement, avec des réserves musculaires en ATP et PCr très faibles, ces voies métaboliques ne sont que de très court terme. C'est pourquoi ces voies métaboliques sont privilégiées lors d'exercices très courts et intenses, tel qu'un départ de sprint par exemple. Ces voies métaboliques ne demandent pas d'oxygène et ne produisent pas de lactate : elles constituent la filière anaérobie alactique, (Hirvonen *et al.*, 1987

b-Métabolisme des hydrates de carbone

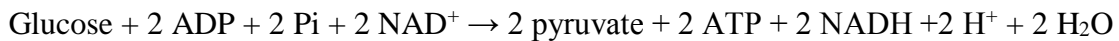
b.1.Glycogénolyse

La glycogénolyse (Figure 26) intervient dans le cytosol de la cellule musculaire. Bien que moins immédiate que la voie des phosphagènes, la mise en route de cette voie demeure extrêmement rapide, s'affranchissant de l'oxygène pour fonctionner.

La glycogénolyse est un procédé permettant la production de glucose-1-phosphate à partir de la phosphorylation du glycogène par l'enzyme phosphorylase kinase, elle-même régulée par une autre kinase dont l'activité est régulée par l'AMP cyclique. La phosphorylase kinase peut également être activée par le calcium intracellulaire (dans le muscle actif), signal de la contraction musculaire. De ce fait, la fragmentation du glycogène et la concentration musculaire sont coordonnées.

Glycolyse

-La glycolyse (Figure 27) catabolise les hydrates de carbone, et essentiellement le glucose et le glucose 1-phosphate provenant du glycogène. Le procédé est complexe et comporte dix étapes, convertissant une molécule de glucose à 6 atomes de carbone en deux molécules de pyruvate (3 atomes de carbone). Ces réactions produisent un gain net de 2 molécules d'ATP et 4 atomes d'hydrogène dont 2 sont transférés au NAD^+ et 2 relargués dans le cytoplasme en ions H^+ :



Certaines réactions de la glycolyse sont allostériques, comme la catalyse du fructose 6-phosphate en fructose 1-6 disphosphate par l'enzyme phosphofructokinase (PFK).

-Cette étape demande beaucoup d'énergie et constitue une étape régulatrice importante de la glycolyse. Étant donné que la PFK est inactive en présence de marqueurs de charges énergétiques tels que l'ATP, le NADH (Nicotinamide Adénine Dinucléotide), le FAD (Flavine Adénine Dinucléotide) et l'acide citrique, cette réaction est inhibée en cas d'excès d'énergie.

-La partie finale de l'apport d'énergie par la glycolyse dépend beaucoup de la réaction de déshydrogénation, où les électrons sont retirés du glyceraldéhyde 3-phosphate et acceptés par le coenzyme nicotinamide-adénine dinucléotide (NAD) pour former ensuite le NADH.

-La quantité de NAD étant limitée, ce dernier peut être régénéré par oxydation du NADH dans la chaîne respiratoire mitochondriale, nécessitant de l'oxygène pour fonctionner, l'oxygène étant l'accepteur final des atomes d'hydrogène (*vide infra*).

-Cependant, si les oxydations mitochondriales sont insuffisantes, l'acide pyruvique s'accumule. La cellule musculaire dispose alors d'une autre voie pour régénérer le NAD, en réduisant l'acide pyruvique en acide lactique, réaction catalysée par l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH). Au cours de cette réaction, l'acide pyruvique accepte 2 atomes d'hydrogène du $\text{NADH} + \text{H}^+$, devenant ainsi de l'acide lactique et régénérant le NAD nécessaire à la poursuite de la glycolyse. Cette seconde voie ne nécessite pas la présence d'oxygène mais aboutit à la production d'acide lactique, elle constitue la filière anaérobie lactique.

Vu que sa constante d'acidité ($\text{pK}_a = 3,9$) est très éloignée des valeurs physiologiques de pH, l'acide lactique produit se présente sous forme d'ions lactate et H^+ (**Mainwood et Renaud, 1985**), donnant naissance au concept d'acidose lactique.

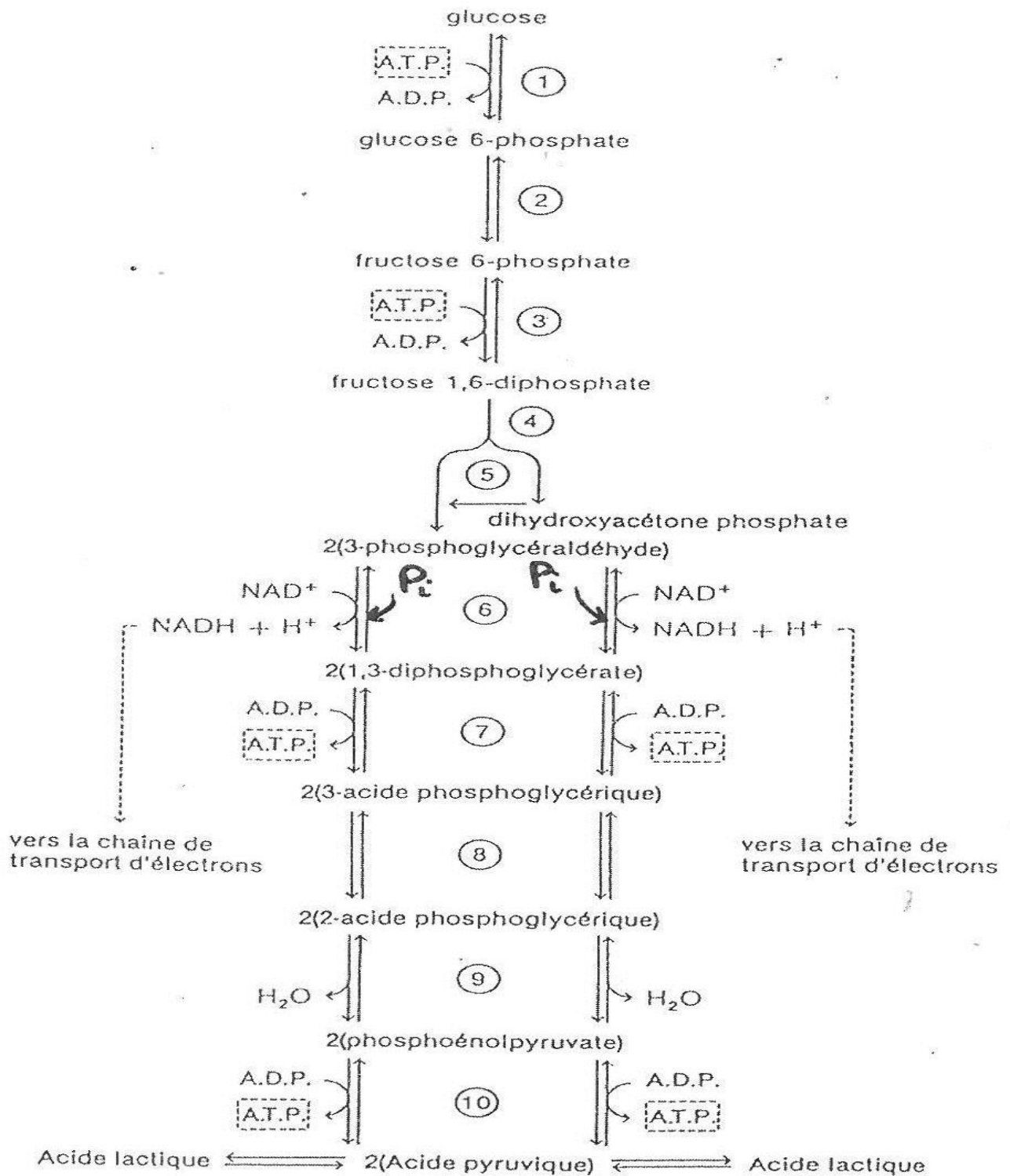


Figure 27 : Schéma de la glycolyse. D'après (Lehninger, 1979).

Cycle de Krebs

La glycolyse génère une quantité non négligeable d'énergie mais aussi deux molécules d'acide pyruvique. Alors que la glycolyse se déroule dans le cytoplasme de la cellule, la suite du métabolisme du pyruvate a lieu à l'intérieur de la mitochondrie en présence d'oxygène. Le pyruvate est tout d'abord décarboxylé et lié au coenzyme A (CoA) pour former l'acétyl-CoA, avant d'entrer dans le cycle de Krebs (Figure 28).

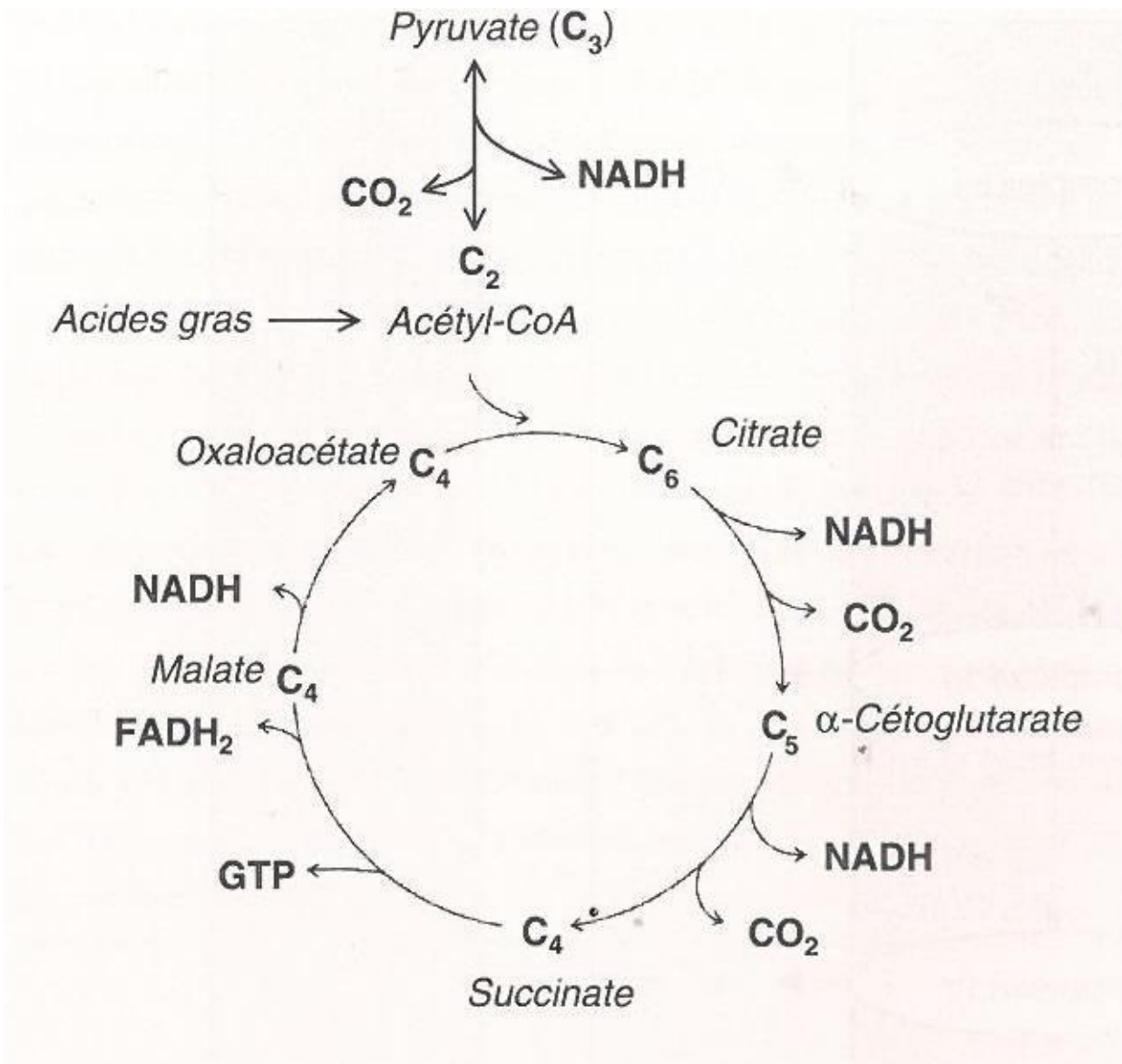


Figure 28 : Schéma du cycle de Krebs. D'après (Jones, 2005)

La première étape de ce cycle est la formation de l'acide citrique (ou citrate) grâce à la citrate synthase (CS), permettant la condensation de l'acétyl-CoA avec l'acide oxaloacétique. Le reste du cycle consiste en une série de réactions de déshydratation et de décarboxylation pour finalement revenir à son point de départ, l'oxaloacétate, qui pourra réagir à nouveau avec l'acétyl-CoA et ainsi recommencer le cycle. Les hydrogènes pris en charge par les coenzymes NAD et FAD au cours des différentes réactions sont ensuite traités par oxydation dans la chaîne respiratoire mitochondriale.

Phosphorylation oxydative

La chaîne de transport des électrons correspond à une association de complexes enzymatiques et de cytochromes présents au sein de la membrane interne de la mitochondrie. Elle est responsable de la phosphorylation oxydative par la contribution de l'ATP synthétase (ATPase) (Figure 29).

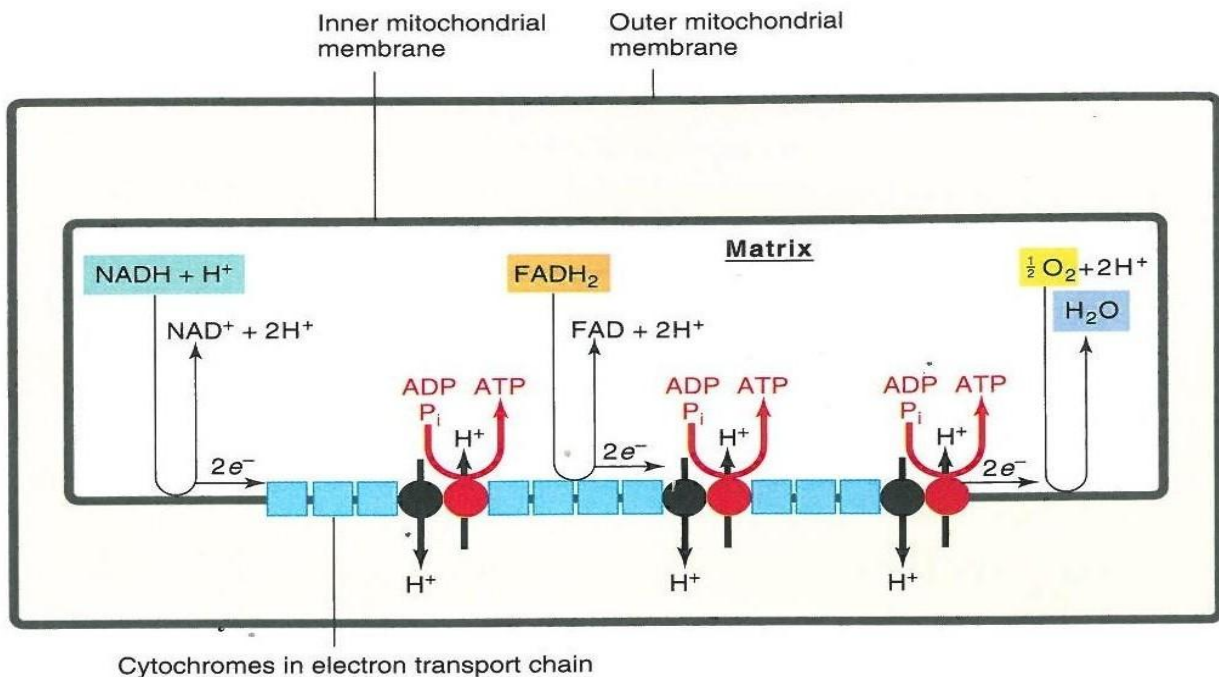


Figure 29 : Cytochromes dans la chaîne respiratoire mitochondriale. D'après (Widmaier *et al.*, 2008).

L'énergie transférée à l'ATP provient de l'énergie libérée quand les ions H^+ s'associent avec l'oxygène pour former de l'eau. L'hydrogène provient de l'oxydation du $NADH + H^+$ et du $FADH_2$, coenzymes réduits principalement lors du cycle de Krebs, de la glycolyse (*vide supra*) et de la B-oxydation (*vide infra*). Les électrons qui proviennent du $NADH + H^+$ et du $FADH_2$ vont perdre de l'énergie qui sera par la suite utilisée pour former le gradient électrochimique de protons entre l'espace inter-membranaire et la matricemitochondriale. Un gradient de protons est ainsi créé et les électrons riches en énergie sont récupérés et transportés depuis l'intérieur de la mitochondrie en trois endroits via les différents complexes, les cytochromes, dont le complexe IV, cytochrome *c* oxydase (COx). Ces complexes protéiques permettent aux ions hydrogènes de retourner à la matrice mitochondriale favorisant ainsi le transfert d'énergie aboutissant à la formation d'ATP à partir de l'ADP et du P_i . La présence d'oxygène est essentielle car le flux d'électrons au travers de la chaîne respiratoire ne peut se poursuivre que si l'oxygène est l'accepteur final d'électron. L'oxygène participe ainsi à la formation d'eau. (Widmaier et al., 2008).

Le métabolisme oxydatif est un processus complexe et la production d'ATP qu'il engendre est relativement lente. Cependant, il s'agit d'une utilisation efficace des réserves d'énergie puisque la dégradation complète d'une molécule de glucose produit 38 molécules d'ATP. Le rendement énergétique de cette voie aérobie est donc très élevé.

La formation d'ATP par phosphorylation oxydative implique le transfert d'électrons et d'hydrogènes vers des molécules d'oxygène. Bien que les électrons transférés le long de la chaîne respiratoire mitochondriale servent à la formation d'eau, une partie d'entre eux s'échappe de la chaîne respiratoire et réagissent avec l'oxygène pour former des dérivés d'oxygènes transitoires tels que le peroxyde d'hydrogène et des radicaux libres, tels que l'anion superoxyde (H_2O_2) et des radicaux hydroxyles (OH^+). Ces dernières molécules sont très réactives. Elles s'associent à différents types de molécules pour former des espèces réactives de l'oxygène (ROS pour Reactive Oxygen Species). Les ROS peuvent réagir avec et détériorer les protéines, la membrane des phospholipides et les acides nucléiques. Ces dégâts peuvent être impliqués dans des réactions inflammatoires lors de lésions tissulaires conduisant à un endommagement des structures cellulaires. Cela donne lieu à un stress oxydant, défini comme une perturbation de la balance pro/anti-oxydant en faveur du premier (Sies et Cadenas 1985, ; Powers et Jackson, 2008).

Métabolisme des lipides

Les lipides sont essentiellement sous forme de triglycérides dans les cellules adipeuses mais aussi mis en réserve sous forme de gouttelettes lipidiques dans les cellules musculaires. Lors de la contraction musculaire, les triglycérides musculaires mais aussi ceux du tissu adipeux, sont mobilisés pour fournir de l'énergie. Les molécules de triglycérides sont d'abord dégradés en glycérol et 3 acides gras par une lipase hormono-sensible (HSL).

Le glycérol pourra soit rejoindre la glycolyse au niveau du 3 phosphoglycéraldéhyde, soit être réutilisé par le foie pour former du glucose (néoglucogenèse hépatique), soit être ré-estérifié (formation de novo d'une molécule de triglycéride).

Les acides gras libres (AGL) circulants ou issus de la dégradation des triglycérides (TG) permettent également d'obtenir de l'énergie (ATP) dans la mitochondrie. La dégradation des acides gras est initiée par la liaison avec une molécule de coenzyme A au dernier groupe carboxyle qui va ensuite suivre une série de réactions connues sous le terme de β -oxydation (Figure 24). La β -oxydation aboutit à la production d'équivalents réducteurs pouvant alimenter la chaîne respiratoire ($\text{FADH} + \text{H}^+$ et $\text{NADH} + \text{H}^+$) et à la production d'acétyl-CoA qui pourra rentrer dans le cycle de Krebs permettant de fournir de l'énergie. En effet, chaque cycle de β -oxydation libère une molécule d'acétyl-CoA à partir de la dégradation des acides gras et comporte les 4 mêmes étapes successives dont la déshydrogénation de la β -hydroxyacyl-CoA, troisième étape de la β -oxydation. Cette réaction qui conduit au β -cétoacyl-CoA est catalysée par la β -hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (β -HAD), une oxydoréductase ($\text{NAD}^+ \rightarrow \text{NADH} + \text{H}^+$) (Vincent, 2010).

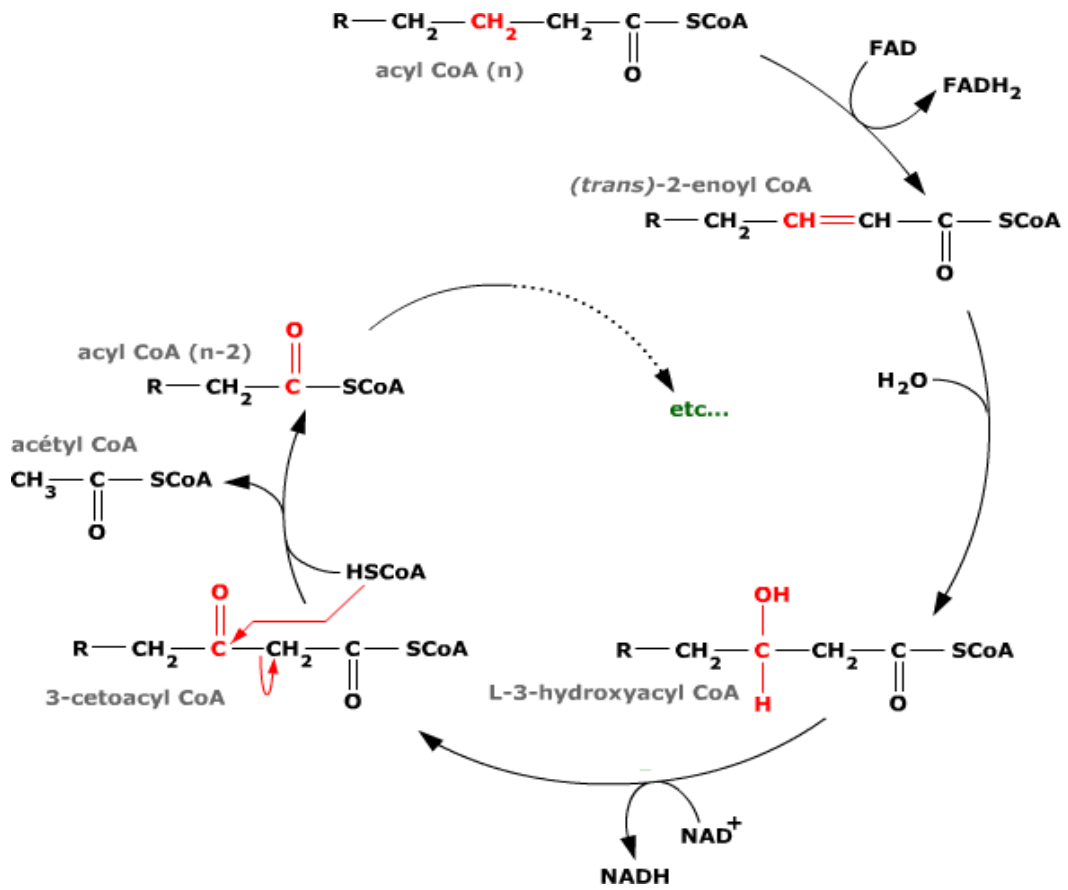


Figure 30 : Schéma de la β-oxydation. D’après (Vincent, 2010).

La vitesse de formation d'énergie à partir de l'oxydation des acides gras est très lente. Bien que cette réserve d'énergie soit très importante, son intervention nécessite un certain délai et pour une intensité d'exercice nettement sous-maximale.

-Conclusion sur le métabolisme énergétique musculaire et interconnexion entre métabolismes glucidique et lipidique

-Une fibre musculaire dispose donc de trois façons différentes pour former de l'ATP (Figure 31) :

1. La phosphorylation de l'ADP par la créatine phosphate (PCr)
2. La phosphorylation de l'ADP par la voie glycolytique, dans le cytosol
3. La phosphorylation oxydative (cycle de Krebs et β -oxydation) de l'ADP dans la mitochondrie

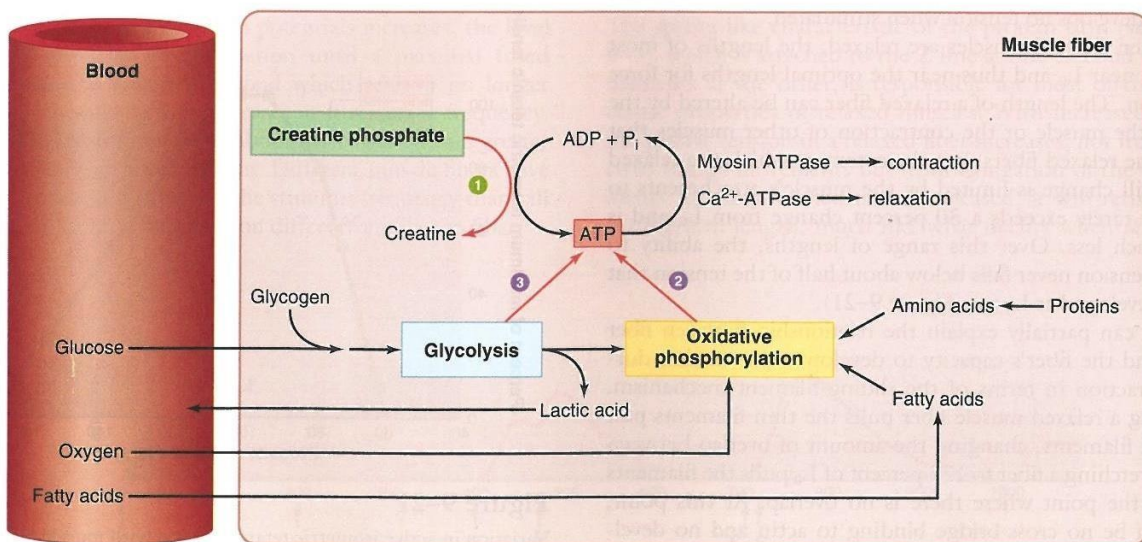


Figure 31 : Les trois sources de production d'ATP pendant la contraction musculaire. D'après (Widmaier *et al.*, 2008).

Chapitre 4 : Physiologie cardiovasculaire spécialisée

-Le système cardiovasculaire (SCV) est composé d'une double pompe (le cœur), d'un liquide circulant (le sang) et de deux circuits de transport : la circulation systémique qui permet la distribution des nutriments et de l'oxygène (O₂) vers les différents organes, excepté les poumons, et la circulation pulmonaire qui permet au sang d'être réoxygéné au contact des alvéoles pulmonaires et débarrassé du dioxyde de carbone (CO₂) (Figure 32) (**Dauzat M, 2002**). Ces circulations sont composées de deux réseaux : le réseau artériel qui transporte le sang du cœur vers les tissus et le réseau veineux qui transporte le sang des tissus vers le cœur.

Si la fonction principale du SCV est d'assurer l'approvisionnement des cellules en oxygène et nutriments, il a aussi pour rôle (**Dauzat M, 2002**) :

- L'évacuation du CO₂ et autres déchets métaboliques ;
- La transmission d'information en véhiculant les hormones ;
- La régulation de la température corporelle ;
- la défense de l'organisme en assurant le transport des anticorps et des cellules immunitaires comme les lymphocytes. Pour pouvoir assurer ces fonctions et maintenir l'homéostasie (i.e. maintenir certaines variables physiologiques, comme la pression artérielle moyenne, entre des valeurs limites permettant le bon fonctionnement de l'organisme), le SCV interagit avec les autres systèmes de l'organisme (Figure 33) (**Nguyen S and Bourouina R, 2008 : Corps-Cité, 2013**) :

– Le système digestif. Il permet de charger le sang en nutriments (glucose, acides gras et acides aminés). Ces nutriments sont issus de la digestion et de la transformation des hydrates de carbone (i.e. le sucre), graisses et protéines qui composent les aliments. Une fois dans le sang, ils sont transportés par le SCV jusqu'aux cellules où ils réagissent avec l'oxygène par un proces-sus chimique

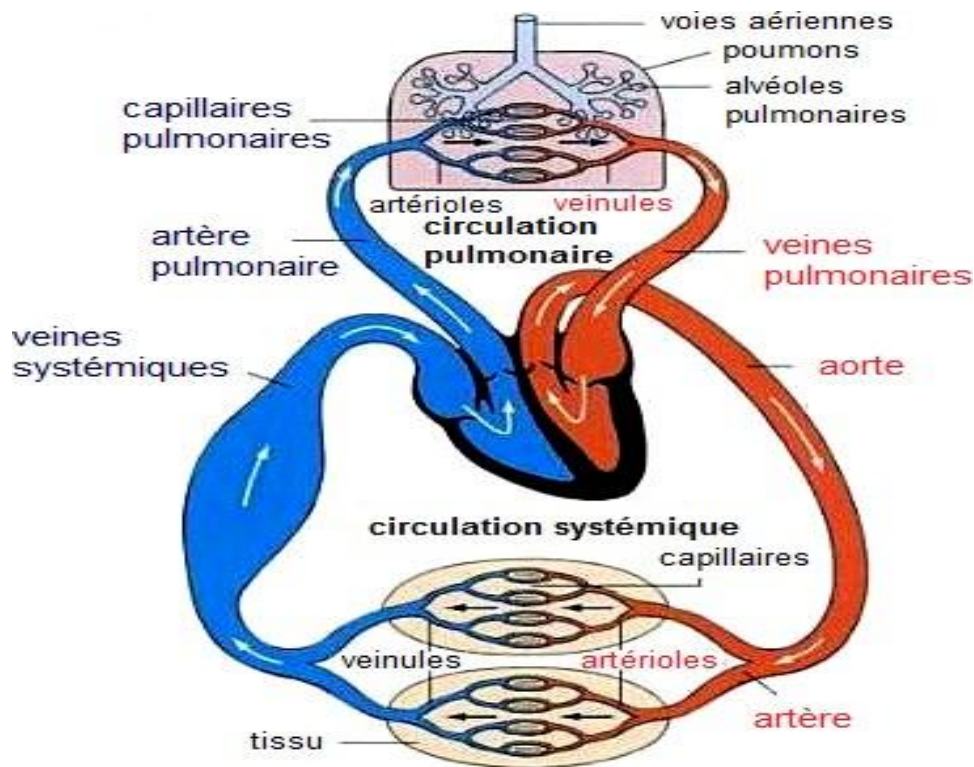


Figure 32 : Le système cardiovasculaire. Modifié à partir de (Sherwood, 2006)

La réaction des nutriments avec l'oxygène libère de l'énergie qui permet la synthèse d'un composé hautement énergétique, l'adénosine triphosphate (ATP). Ce composé, appelé molécule de la vie, fournit l'énergie nécessaire à de nombreuses fonctions cellulaires telles que la contraction des muscles ou le transport de substances à travers la membrane cellulaire. Le système digestif permet également l'absorption du fer nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine (protéine qui se trouve à l'intérieur des globules rouges et qui permet le transport de l'oxygène) ;

- Le système respiratoire. Il fournit l'oxygène nécessaire aux tissus de l'organisme. Il débarrasse également le sang de ses déchets comme le dioxyde de carbone ;
- Le système urinaire. Il filtre et nettoie le sang de ses déchets tels que l'eau et les sels ;
- Le système nerveux. Il régule la force et la fréquence des contractions du cœur, ainsi que la vasomotion des vaisseaux sanguins (augmentation ou réduction de leur diamètre) en fonction des besoins des tissus ;
- Le système endocrinien. Il participe à la régulation du SCV en sécrétant des hormones. Ces hormones peuvent influencer sur les contractions du cœur et le diamètre des vaisseaux sanguins ;
- Le système osseux. Il protège le SCV (la cage thoracique protège, par exemple, le cœur) et permet le stockage de minéraux, comme le calcium, que le sang doit transporter.

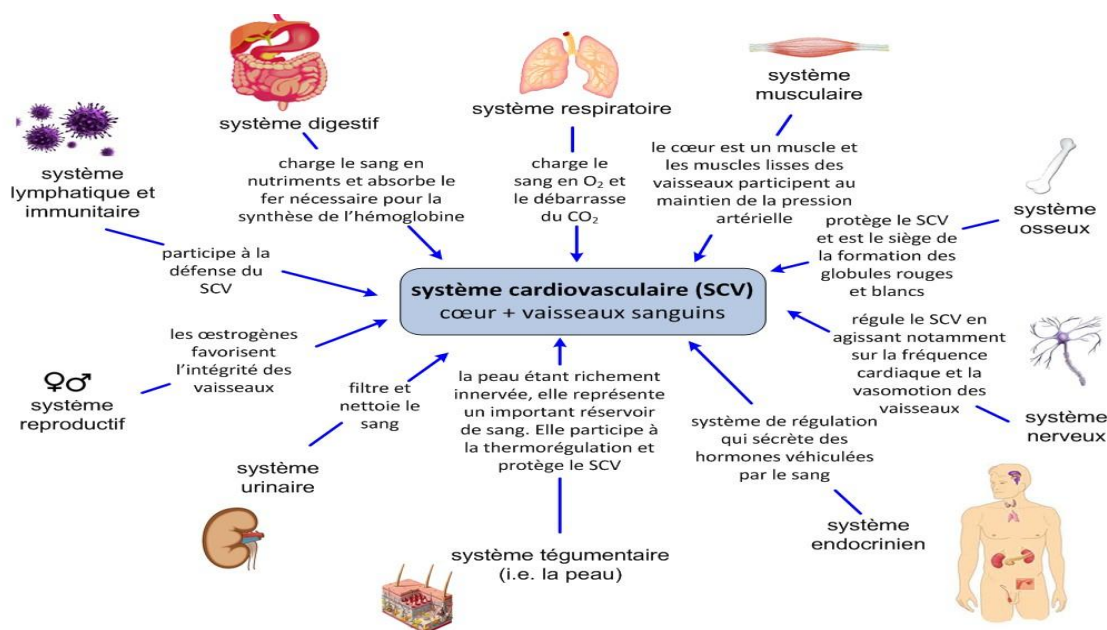
La moelle osseuse, située à l'intérieur des os, est, en outre, le siège de la formation des globules rouges, des plaquettes et d'une grande partie des globules blancs ;

-Le système musculaire. Il permet aux vaisseaux sanguins munis de fibres musculaires lisses de modifier leur diamètre afin d'ajuster le débit sanguin en fonction des besoins des tissus et de maintenir la pression artérielle. Le cœur est, par ailleurs, lui-même constitué de fibres musculaires ;

-les systèmes lymphatiques et immunitaires. Ils participent à la défense de l'organisme contre les virus, les bactéries et les infections. Le système lymphatique a également pour rôle de récupérer le plasma (partie liquide du sang) et les protéines en excès dans les tissus ;

-Le système tégumentaire (la peau). Il protège le SCV et participe à la thermorégulation. La peau, étant innervée par de nombreux vaisseaux sanguins, constitue également un réservoir de sang ;

-Le système reproductif. Il permet, chez la femme, la conservation de l'intégrité des vaisseaux (leur maintien) par la sécrétion des hormones féminines (les œstrogènes). L'activité du SCV est par ailleurs augmentée lors d'une grossesse avec notamment un travail de nutrition dirigé vers le fœtus.



Le SCV transporte, quant à lui, l'O₂ et le CO₂ vers les différents systèmes de l'organisme et débarrasse ces derniers de leurs déchets. Le sang permet également de véhiculer les hormones, les minéraux et la chaleur (calories).

Figure 33 : Interaction du système cardiovasculaire avec les différents systèmes de l'organisme. Schéma établi à partir de (Nguyen S and Bourouina R, 2008 ; Anonyme, 2013)

4.1. Anatomie et fonctionnement du muscle cardiaque

a-Structure du cœur

Le cœur est un organe musculaire creux constitué de deux pompes, une pompe droite alimentant la circulation pulmonaire et une pompe gauche alimentant la circulation systémique. Chaque pompe possède deux cavités : une oreillette (cavité supérieure) et un ventricule (cavité inférieure) (Figure 34).

-Le sang oxygéné pénètre dans l'oreillette gauche par l'intermédiaire des veines pulmonaires puis s'écoule à travers la valve mitrale dans le ventricule gauche avant d'être propulsé dans l'aorte.

Le sang circule ensuite dans les ramifications de l'aorte jusqu'aux tissus et revient désoxygéné et chargé de déchets dans l'oreillette droite par l'intermédiaire des veines caves.

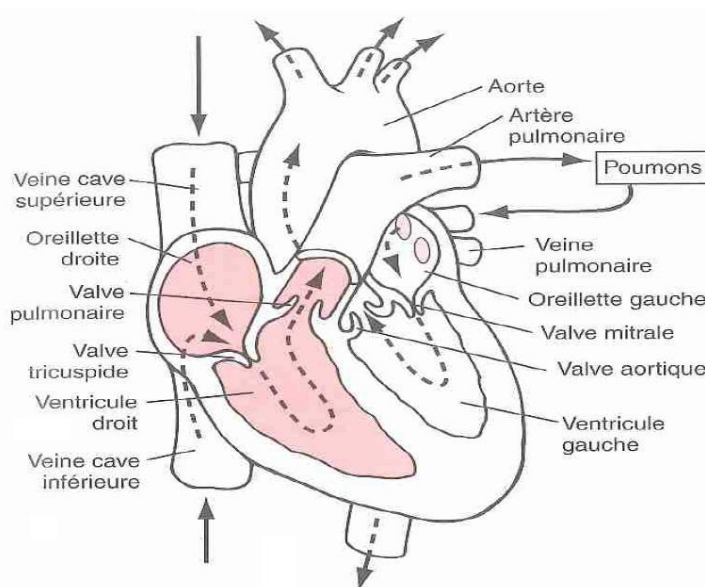


Figure 34 : Anatomie du cœur (Guyton AC and Hall JE, 2003)

De par ses battements (entre 60 à 100 par minute en position assise ou couchée pour un adulte sain au repos (Anonyme, 2013), le cœur a un fonctionnement pulsatile. Chaque battement correspond à un cycle cardiaque.

b-Fonctionnement du cœur

Un cycle cardiaque comporte 4 étapes successives (Figure 35) (Alché EP, 2003) :

- ✓ **Le remplissage ventriculaire** : le remplissage s'effectue en deux phases. Un remplissage

pas-sif, où le sang présent dans l'oreillette s'écoule, du fait du gradient de pression, dans le ventricule, à travers la valve mitrale. Puis un remplissage actif, où l'oreillette se contracte et chasse le sang qu'elle contient dans le ventricule. La pression dans le ventricule (pression intraventriculaire) devient alors supérieure à la pression dans l'oreillette et la valve mitrale se ferme ;

- ✓ **La contraction isovolumique** : la valve mitrale est close. Le ventricule se contracte ce qui augmente la pression intraventriculaire. Lorsque la pression dans le ventricule devient supérieure à la pression aortique, la valve aortique s'ouvre ;
- ✓ **L'éjection systolique** : le sang est propulsé dans l'aorte. La pression intraventriculaire devient progressivement inférieure à la pression aortique ce qui entraîne la fermeture de la valve aortique ;
- ✓ **Le relâchement isovolumique** : le ventricule, qui est alors une chambre close, se relâche. La pression diminue jusqu'à ce que la valve mitrale s'ouvre et le cycle recommence.

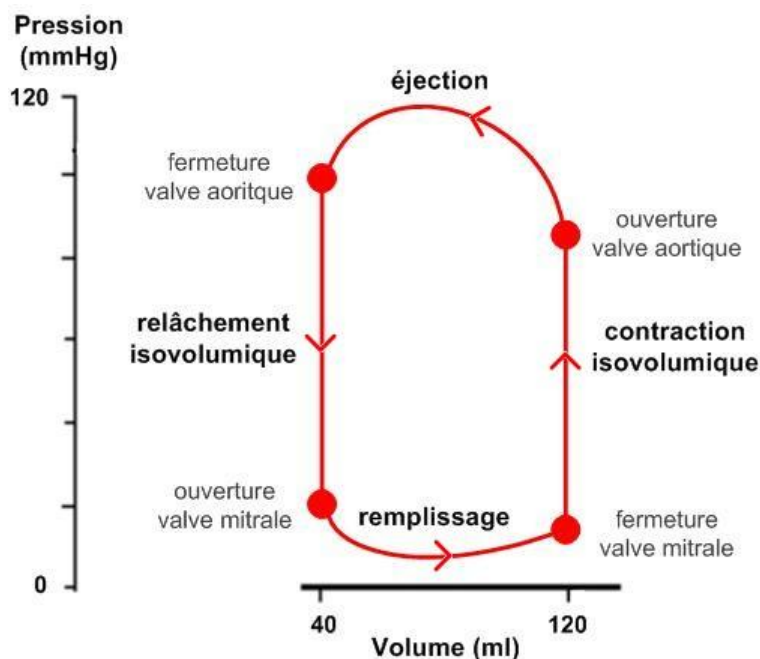


Figure 35 : Boucle pression-volume du ventricule gauche
(Safar ME and Lacolley P, 2007)

-La première et la quatrième phase constituent la *diastole* qui occupe à peu près les deux tiers du cycle au repos, contre un tiers du cycle occupé par la *systole* qui correspond à la deuxième et la troisième phase du cycle cardiaque. Chez un sujet adulte sain au repos, un

cycle cardiaque dure en moyenne entre 0,8 s et 1 s.

-Les contractions des oreillettes et ventricules, qui permettent l'éjection du sang dans l'aorte à chaque battement cardiaque, sont coordonnés par l'activité électrique du cœur.

c-Activité électrique du cœur

Le cœur est doté d'un tissu, le tissu nodal, capable de produire de manière automatique (de lui-même) des impulsions électriques responsables des contractions rythmiques du muscle cardiaque. L'influx électrique généré par ce tissu se propage à travers le cœur puis s'étend de proche en proche générant un faible courant sur la surface de la peau (**Guyton AC and Hall JE, 2003**).

En plaçant des électrodes sur la peau, de part et d'autre du cœur et sur les extrémités des bras et des jambes, il devient alors possible d'enregistrer les différences de potentiel électrique généré par ces courants. Un électrocardiogramme (ECG) correspond à l'enregistrement de ces différences de potentiel au cours du temps (Figure 36).

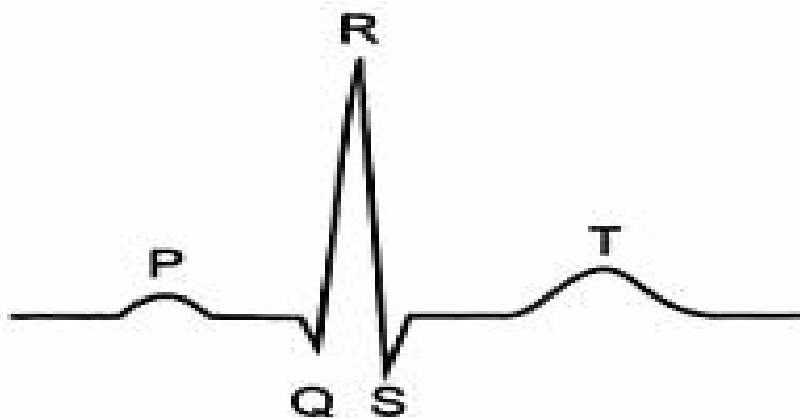


Figure 36 : Extrait d'un électrocardiogramme correspondant à un cycle cardiaque

(**Safar ME and Lacolley P, 2007**)

L'emplacement des électrodes sur les membres (bras, jambes) et la poitrine est standardisé et permet d'enregistrer douze tracés (ou dérivations). Les six dérivations des membres, dites *périphériques* (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF), permettent d'observer l'activité électrique du cœur sur le plan frontal et les six dérivations de la poitrine, dites *thoraciques ou précordiales* (V1, V2, V3, V4, V5, V6), permettent d'observer l'activité électrique du cœur sur le plan horizontal (Figure 37).

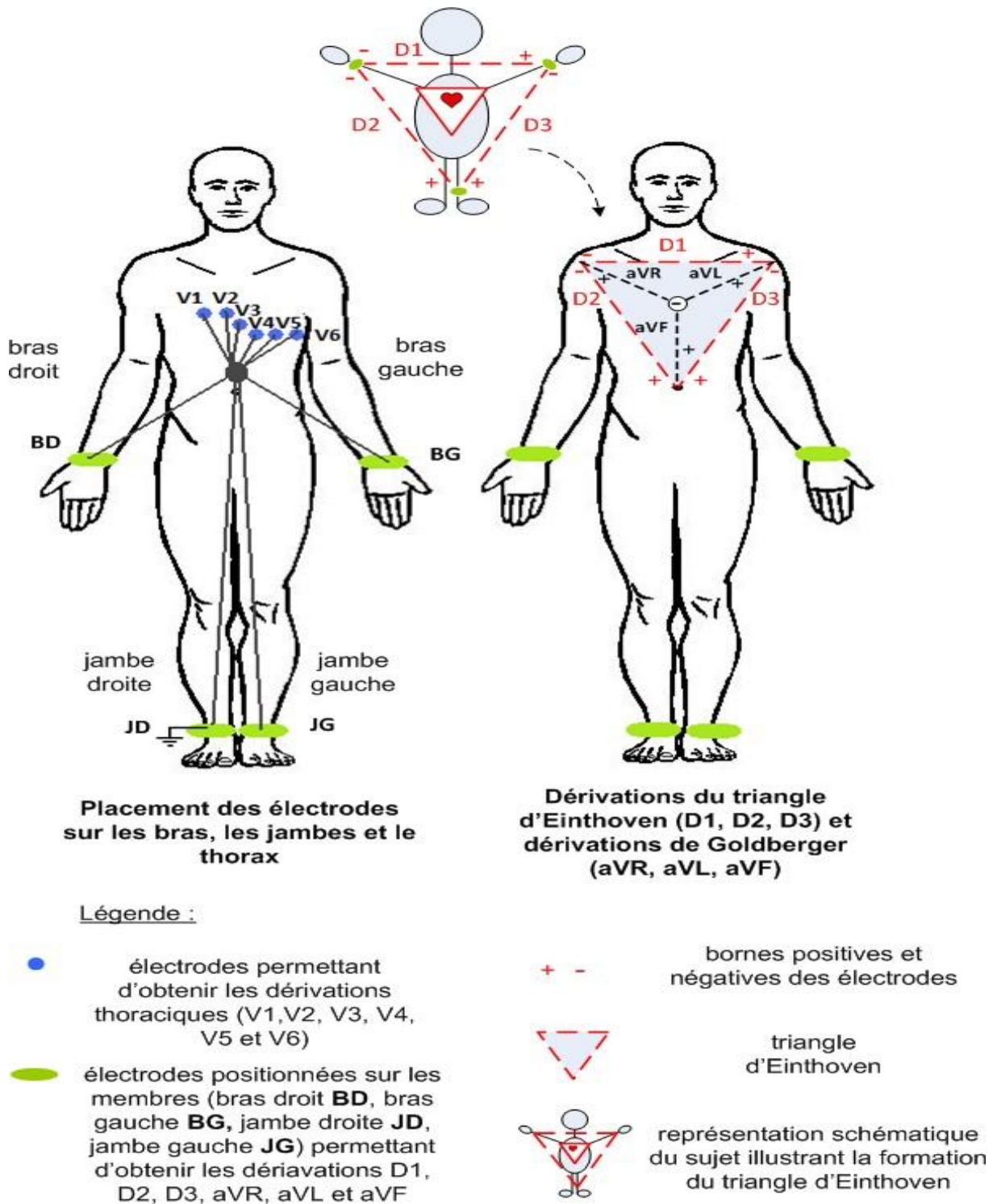


Figure 37 : Positionnement des électrodes permettant d'obtenir un ECG à 12 dérivations -Les dérivations D1, D2 et D3, qui forment le triangle d'Einthoven au centre duquel se trouve le cœur, correspondent aux trois dérivations bipolaires des membres (i.e. bras et jambes).

Comme présenté sur la Figure 37 :

-D1 mesure la différence de potentiel entre le bras gauche (borne positive de l'électrode BG)

et le bras droit (borne négative de l'électrode BD) ;

D2 mesure la différence de potentiel entre le bras droit (borne négative de l'électrode BD)

et la jambe gauche (borne positive de l'électrode JG) ;

-D3 mesure la différence de potentiel entre la jambe gauche (borne positive de l'électrode JG) et le bras gauche (borne négative de l'électrode BG).

-L'électrode positionnée sur la jambe droite (JD) n'enregistre pas de signal, elle sert de référence . (Safar ME and Lacolley P, 2007)

-Les dérivations unipolaires aVR, aVL et aVF, dites dérivations de Goldberger, se servent des mêmes électrodes que D1, D2, D3 (électrodes BG, BD et JG) à la différence que chacune de ces électrodes est prise comme borne positive avec pour électrode négative la combinaison des deux autres électrodes dont la somme algébrique vaut 0 (borne positive combinée à une borne négative). Ainsi, pour la dérivation aVR, l'électrode positive, dite exploratrice, est fixée sur le bras droit (BD) et l'électrode négative est formée par la combinaison des électrodes fixées sur le bras gauche (BG) et la jambe gauche (JG).

-D1 et aVL permettent de mesurer l'activité électrique de la paroi latérale du ventricule gauche ;

-D2, D3 et aVF permettent de mesurer l'activité électrique de la paroi inférieure du cœur ;

-aVR permet de mesurer l'activité électrique à l'intérieur des cavités (i.e. oreillette et ventricule).

Les dérivations unipolaires V1 à V6, dites dérivations de Wilson, sont, quant à elles, positionnées sur le thorax (Figure 38).

-V1 et V2 permettent de mesurer l'activité électrique du septum (cloison qui sépare les cavités droite et gauche du cœur) ;

-V3 et V4 permettent de mesurer l'activité électrique de la pointe du cœur (l'apex) ;

-V5, V6 permettent de mesurer l'activité électrique de la paroi latérale du ventricule gauche.

Ces douze dérivations donnent naissance à douze tracés d'allures différentes. Ils se composent cependant des mêmes ondes (onde P, complexe QRS et onde T) qui représentent les séquences de dépolarisation des cellules cardiaques, responsables de la contraction mécanique des oreillettes et ventricules, et de repolarisation de ces cellules.

Ainsi, comme présenté sur la Figure 38 :

- L'onde P représente la dépolarisation des oreillettes ;
- Le complexe QRS, la dépolarisation des ventricules ;

- L'onde T, la repolarisation des ventricules.

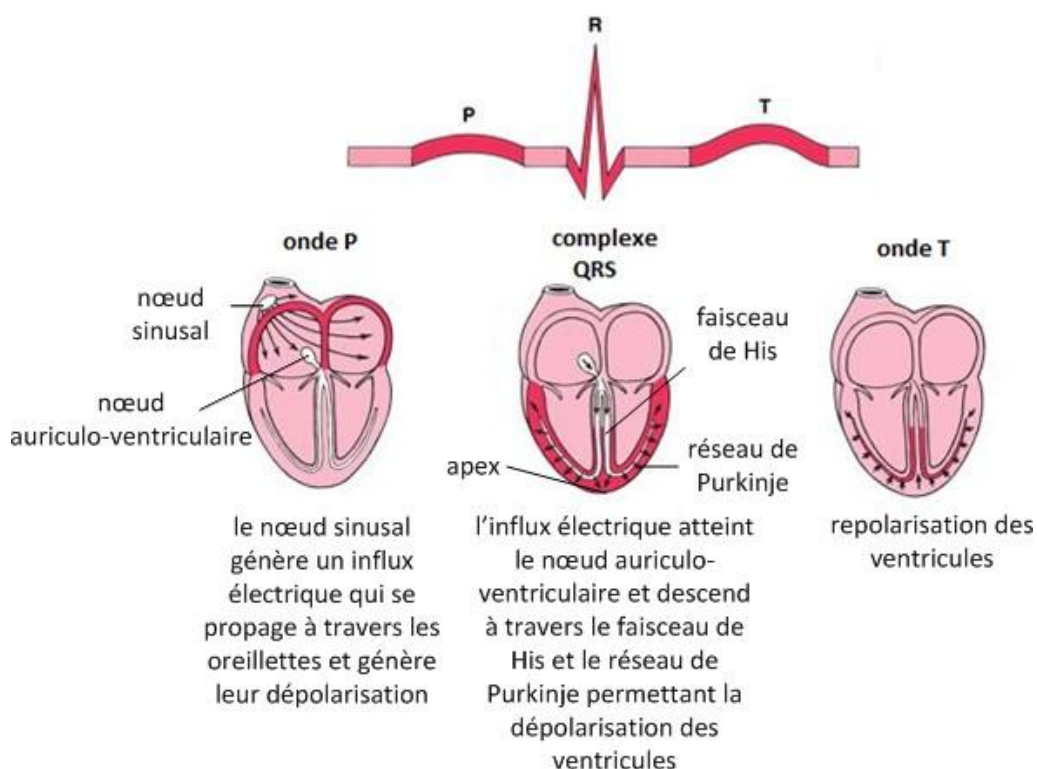


Figure 38 : Dépolarisation et repolarisation du cœur (Safar ME and Lacolley P, 2007)

Par comparaison des 12 tracés, entre eux et/ou avec des tracés normaux, il est possible de détecter des anomalies cardiaques.

c.1. Macrocirculation sanguine

-La macrocirculation sanguine est composée de larges artères *élastiques* de 2 mm à 2,5 cm de diamètre, comme l'aorte et la carotide, proches du cœur (proximales), et d'artères plus *musculaires* de 1 à 4 mm de diamètre, comme l'artère fémorale et l'artère radiale, localisées en périphérie (loin du cœur).

d-Structure des artères élastiques et musculaires

-Les artères de la macrocirculation sont toutes constituées de 3 tuniques concentriques. Les artères musculaires se différencient cependant des artères élastiques au niveau de la tunique intermédiaire (Figure 39) :

-**L'intima** (la plus interne) est composée d'une couche de cellules endothéliales qui sont directement en contact avec le sang et donc les métabolites et les hormones, ainsi que d'un tissu conjonctif qui permet de maintenir les cellules endothéliales en place ;

-La **media** est la tunique la plus épaisse et diffère selon le type d'artères :

-pour les artères élastiques : elle est riche en fibres élastiques et contient quelques fibres musculaires. Ce sont les fibres élastiques qui permettent de transformer le débit pulsatile en un débit continu et d'amortir la pression artérielle dont les oscillations sont importantes à la sortie du cœur

-pour les artères musculaires : elle est essentiellement composée de fibres musculaires lisses. Ces fibres permettent le contrôle du débit sanguin en se contractant (diminution du diamètre de l'artère) ou se relâchant (augmentation du diamètre de l'artère) en réponse à un stimulus, par exemple neuronal ou hormonal

La media est également limitée de part et d'autre par une couche de fibres élastiques : la limitante élastique *interne* entre media et intima, et la limitante élastique *externe* entre media et adventice (tunique la plus externe) ;

-L'**adventice** (rôle protecteur) est composée de fibres de collagène (peu élastiques) qui résistent à l'étirement et de quelques fibres élastiques. Elle contient également des petits vaisseaux sanguins qui irriguent la paroi.

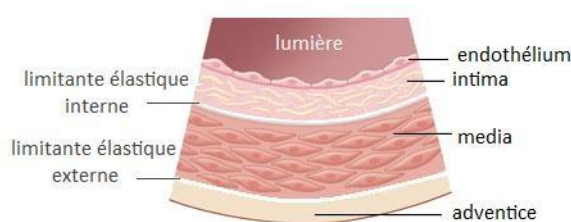


Figure 39 : Structure de la paroi vasculaire des artères de la macrocirculation

Ayant des constitutions pariétales différentes les artères élastiques et musculaires assurent des fonctions distinctes

(Safar ME and Lacolley P, 2007)

e-Caractéristiques des artères élastiques et musculaires

Grâce à leurs abondantes fibres élastiques, les larges artères sont capables de se distendre (i.e. de se dilater sous l'effet de la pression). Cette distensibilité leur permet d'amortir les grandes oscillations de la pression à la sortie du cœur (Figure 40) et de transformer le débit pulsatile en un débit continu.

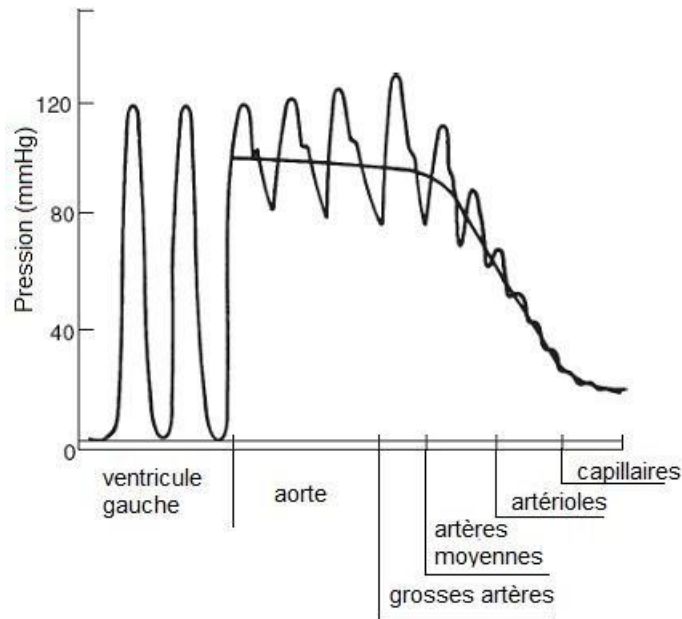


Figure 40 : Amortissement de la pression pulsée, également appelé effet Windkessel, en fonction du site artériel étudié.

Repris de (Safar ME and Lacolley P, 2007)

Lors de la systole, le ventricule gauche se contracte et un certain volume de sang est éjecté dans l'aorte (volume d'éjection systolique (VES)). Sous l'effet de la pression, la paroi élastique de l'aorte se distend et emmagasine ainsi une part du volume sanguin éjecté et une part de la pression (Figure 41).

Cette distensibilité (DS) peut être définie à partir de la relation suivante :

$$ds = \frac{dV}{dP \times \text{Volume initial}}$$

où dV correspond aux variations de volume de l'artère sous l'effet des variations de pression dP et Volume initial correspond au volume sanguin contenu dans l'artère en diastole. Elle s'exprime en mmHg^{-1} .

Une variable voisine de la distensibilité est la compliance (C) des artères. Elle correspond à la quantité totale de sang que peut emmagasiner une artère sous l'effet de la variation de pression. Elle s'obtient en multipliant la distensibilité par le volume sanguin et s'exprime en $\text{ml} \cdot \text{mmHg}^{-1}$.

où dV correspond aux variations de volume de l'artère sous l'effet des variations de pression dP et Volume initial correspond au volume sanguin contenu dans l'artère en diastole. Elle

s'exprime en mmHg^{-1} .

Une variable voisine de la distensibilité est la compliance (C) des artères. Elle correspond à la quantité totale de sang que peut emmagasiner une artère sous l'effet de la variation de pression. Elle s'obtient en multipliant la distensibilité par le volume sanguin et s'exprime en $\text{ml} \cdot \text{mmHg}^{-1}$.

$$C = DS \times \text{Volume initial} = \frac{dV}{dP}$$

A la fin de la systole, la valve aortique se ferme, le cœur n'éjecte plus de sang et la pression diminue dans l'aorte. Cette dernière retrouve alors sa position de repos restituant le volume sanguin et la pression emmagasinés. Le débit pulsatile devient ainsi continu et les oscillations de pression sont amorties. Cette transformation du débit pulsé en débit continu porte le nom d'effet Windkessel qui vient d'une analogie, proposée par Hales en 1733, entre le fonctionnement du SCV et les pompes à incendies de l'époque. Ces pompes étaient actionnées manuellement par plusieurs pompiers et avaient donc un fonctionnement intermittent. Pour avoir un jet d'eau continu elles ont été équipées d'un réservoir d'air (Windkessel en allemand) qui permettait d'emmagasiner une partie de l'énergie (sous forme d'air sous pression) et de la restituer pendant les intervalles du pompage. Ces pompes comportaient, par ailleurs, une lance dont l'extrémité était réglable afin d'ajuster le débit d'eau en sortie. Hales proposa ainsi d'assimiler le pompage au cœur, le réservoir d'air à la compliance des artères élastiques et le réglage du débit aux résistances à l'écoulement du sang qui sont importantes au niveau de la microcirculation.

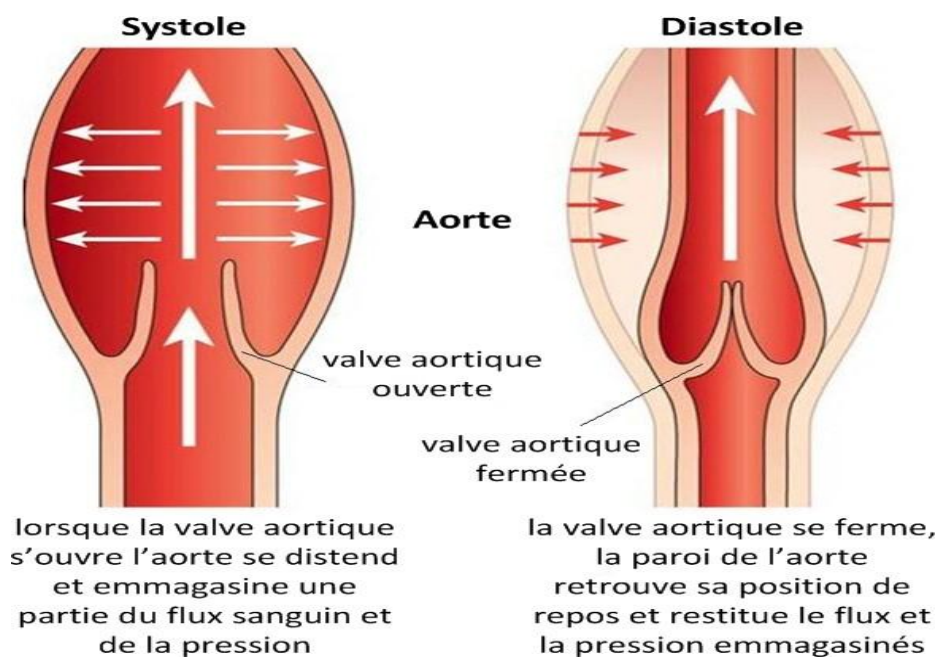


Figure 41 : Représentation de la distensibilité des artères de la macrocirculation lors d'un cycle cardiaque (Sherwood, 2006).

Une fois que le sang a traversé les larges artères élastiques, il s'écoule dans les artères musculaires qui répartissent le débit cardiaque entre les différents organes. Grâce aux nombreuses fibres musculaires lisses qui composent leur paroi, ces artères sont capables, en réponse à un stimulus, de faire varier leur diamètre (vasodilatation ou vasoconstriction) et d'adapter, ainsi, le débit sanguin en fonction des besoins des tissus. Au repos, les besoins en oxygène et nutriments des reins sont par exemple plus importants que ceux de la peau. Les artères musculaires attribuent ainsi 20% du débit cardiaque aux reins contre 9% pour la peau (Sherwood, 2006).

-A l'inverse, durant un effort physique, la répartition du débit cardiaque entre les organes est modifiée ; les artères musculaires attribuent 4,4% du débit cardiaque aux reins contre 13,6% à la peau.

Les vasodilatations et vasoconstrictions des vaisseaux munis de fibres musculaires lisses peuvent être endothélium-indépendante (les fibres musculaires lisses se relâchent ou se contractent sans l'intervention de l'endothélium) ou endothélium-dépendante.

En effet, des stimuli tels :

- ✓ Une stimulation du système nerveux ;
- ✓ L'étirement du vaisseau sanguin lors d'un changement de pression (réponse myogène)
- ✓ L'application de chaud ou de froid ;

- ✓ L'action de certaines substances pharmacologiques agit directement sur les fibres musculaires lisses de la paroi des vaisseaux.

Alors que des stimuli comme :

- ✓ La présence d'hormones dans le sang (par exemple l'insuline) ;
- ✓ Les forces de cisaillement (action du flux sanguin sur la paroi des vaisseaux) ;
- ✓ L'action de substances pharmacologiques telles que l'acétylcholine (ACh) activent la sécrétion, par les cellules endothéliales, d'agents vasodilatateurs, comme le monoxyde d'azote (NO), ou vasoconstricteurs. Ce sont ces agents vasoactifs qui induisent le relâchement ou la contraction des fibres musculaires lisses.

f-Onde de pouls et phénomène de réflexion

Le phénomène de déformation de la paroi sous l'effet de la pression (distensibilité) se reproduit de proche en proche le long de l'arbre artériel (Figure 43). Une onde qui se propage le long de la paroi des vaisseaux est ainsi créée. Elle peut être perçue par palpation du pouls au niveau des artères périphériques, d'où son nom "onde de pouls". La vitesse de cette onde de pouls est différente de la vitesse du sang.

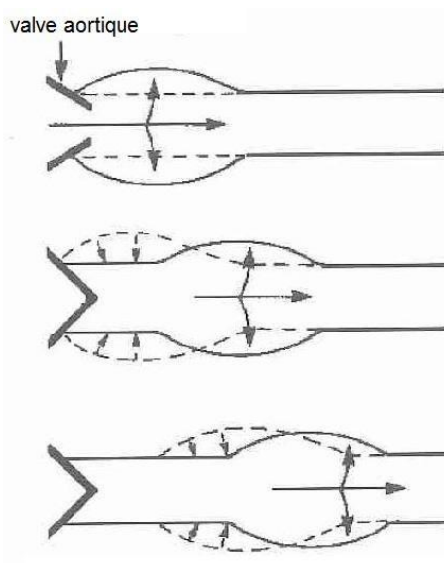


Figure 42 : Propagation de l'onde de pouls le long de la paroi d'une artère élastique. Tiré de (Alché EP, 2003)

D'après la relation établie par Moens et Korteweg en 1878, la vitesse de propagation de cette onde de pouls (VOP) dépend de la rigidité des artères (module de Young E) et de leurs paramètres géométriques :

$$VOP = \frac{Eh}{2\rho R}$$

où h correspond à l'épaisseur de la paroi, R au rayon et ρ à la densité volumique.

Ainsi plus l'artère est rigide (E élevé), plus l'onde de pouls se propage rapidement. Les artères distales étant plus rigides que les artères proximales, la VOP est plus élevée en

périphérie qu'au niveau de l'aorte (VOP aorte = 2-4 m.s⁻¹ ; VOP artère fémorale = 7-8 m.s⁻¹).

Lorsque l'onde de pouls arrive au niveau des embranchements et des résistances de la microcirculation (opposition à l'écoulement du sang), il y a un phénomène de réflexion. Une partie de l'onde de pouls est réfléchie et se propage alors de la périphérie vers le cœur. L'onde réfléchie vient se superposer avec l'onde incidente ce qui a pour effet d'augmenter "artificiellement" l'amplitude du pic systolique de la pression (Figure 44).

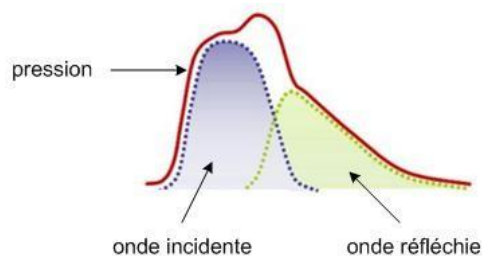


Figure 43 : Superposition de l'onde incidente et de l'onde réfléchie. Modifiée à partir de (Complior, 2013)

Cette superposition des ondes est plus précoce pour les artères distales que pour les artères proches du cœur. Au niveau des artères distales, l'onde réfléchie s'additionne à l'onde incidente au niveau du pic systolique (là où l'amplitude de l'onde incidente est maximale) alors que pour les artères proximales (proches du cœur), la superposition est plus tardive : l'onde réfléchie s'additionne avec l'onde incidente au niveau d'une amplitude inférieure à celle du pic systolique.

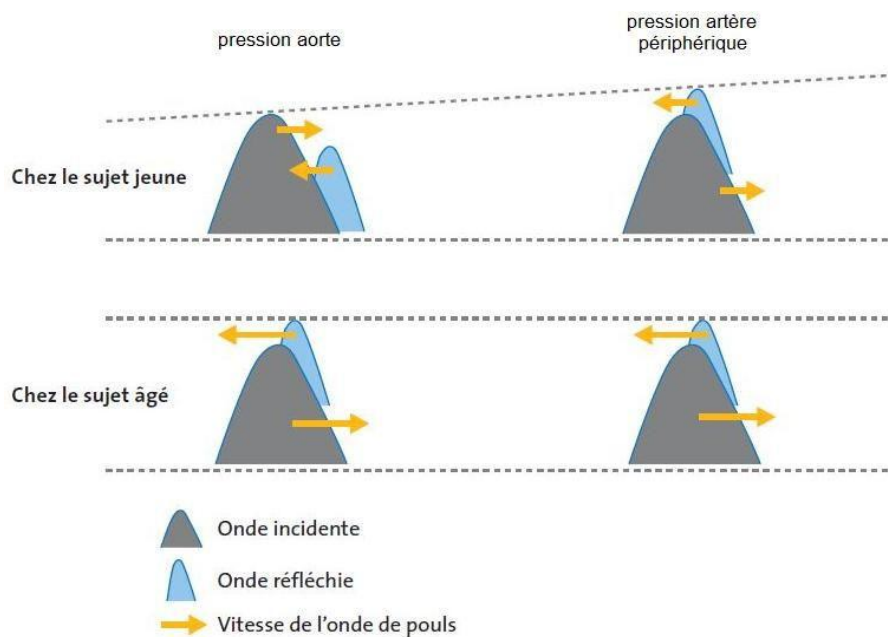


Figure 44 : Amplification de la pression chez le sujet jeune et le sujet âgé. Tiré de (Courand PY and Lantelme P, 2012).

Cette amplification de la pression est moins marquée chez les personnes âgées. Le vieillissement rendant les artères plus rigides, l'onde de pouls se propage plus vite le long de la paroi des artères. La superposition de l'onde réfléchie avec l'onde incidente devient alors plus précoce au niveau des artères proximales (Figure 45) et l'augmentation de la pression au niveau de ces artères devient ainsi pratiquement équivalente à celle des artères distales.

g-Courbes de vitesse et pression

Plus nous nous éloignons du cœur, plus le diamètre des vaisseaux diminue ce qui crée des résistances à l'écoulement du sang et le ralentit. Cette diminution de la vitesse du sang dans les artères distales (loin du cœur) est représentée sur la Figure 45.

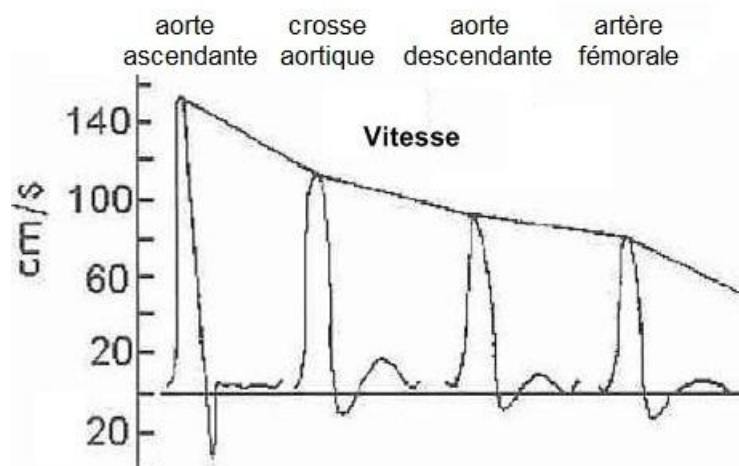


Figure 45 : Courbes de la vitesse dans différentes artères de la macrocirculation. Tiré de (Alché EP, 2003)

Le passage de l'onde de pouls influe sur la forme du tracé de la vitesse de l'écoulement sanguin dans une artère. Son arrivée dans l'artère en début de systole crée une accélération transitoire de l'écoulement du sang. Suit une décélération qui reflète l'éloignement de l'onde de pouls, cette dernière poursuivant sa propagation en aval. Lors de la diastole, pour les artères donnant accès à un réseau de fortes résistances comme l'artère fémorale, l'écoulement sanguin devient nul, et parfois s'inverse en début de diastole avant de s'annuler en fin de diastole. Pour les artères donnant accès à un réseau de faibles résistances, comme les carotides internes, l'écoulement sanguin se ralentit progressivement mais reste présent en fin de diastole (écoulement positif) (Dauzat M, 2002 ; Anonyme, 2013).

Si nous observons les courbes de pression dans les mêmes artères que celles de la Figure 47, nous constatons que la pression augmente rapidement en début de systole jusqu'à atteindre sa valeur maximale, appelée pression systolique (PAS), qui est égale à 120 mmHg environ pour un sujet sain au repos, puis diminue. En fin de systole, la fermeture de la valve aortique crée une incisure (ou onde dicrote). La pression diminue ensuite jusqu'à atteindre la pression diastolique (PAD) qui est égale à 80 mm Hg environ pour un sujet sain au repos.

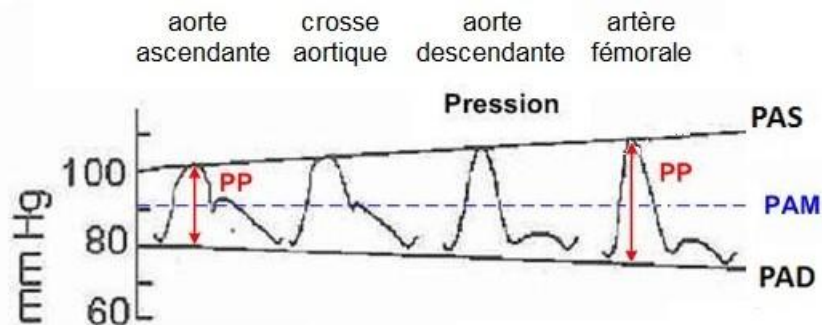


Figure 46 : Courbes de pression dans différentes artères de la macrocirculation. Tiré de (Alché EP, 2003)

En outre, bien que difficilement visible sur la Figure 46, nous pouvons également mentionner que le pied de l'onde de pression devient de plus en plus tardif lorsque nous nous éloignons du cœur. Ce décalage temporel correspond au temps mis par l'onde de pouls pour se propager du cœur jusqu'au site de mesure.

La différence de pression entre PAS et PAD représente la composante pulsatile de la pression artérielle, nommée pression pulsée (PP) (Figure 46).

$$PP = PAS - PAD.$$

Cette pression PP est de l'ordre de 40 mmHg pour un sujet sain au repos. Elle reflète l'état des grosses artères et dépend entre autres (Boutouyrie P and Laurent S, 2004) :

- de la rigidité des grandes artères ;
- du volume d'éjection systolique (VES) ;
- et des ondes de réflexion.

La composante continue de la pression est la pression artérielle moyenne (PAM) (Figure 46). Elle représente la pression qui régnerait dans un système artériel non pulsatile et peut être calculée à partir de la PAD et la PAS :

$$PAM = \frac{1}{3} PAS + \frac{2}{3} PAD$$

Si nous observons la PAD au niveau des artères distales nous notons qu'elle tend à diminuer. La PAM, elle, reste quasiment inchangée. À l'inverse, la PAS et la PP tendent à augmenter. Il y a ainsi une amplification de la pression lorsque nous nous éloignons du cœur. Cette amplification serait due au phénomène d'onde de réflexion (Segers P et al., 2012).

h-Microcirculation sanguine

Le rôle de la microcirculation est d'ajuster localement le débit sanguin et permettre les échanges avec les tissus. Elle comprend les artérioles et les capillaires.

i-Structure et fonction des artérioles et capillaires

Les artérioles ont un diamètre de 5 à 120 μm et possèdent une structure similaire aux artères de la macrocirculation avec 3 tuniques : intima, media et adventice. Leur paroi est très riche en fibres musculaires ce qui leur permet de faire varier leur diamètre (Figure 48).

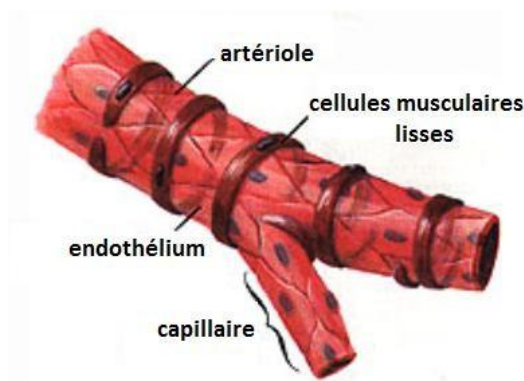


Figure 47 : Structure d'une artériole (Alché EP, 2003)

En outre, du fait de leur faible rayon, les artérioles opposent une forte résistance à l'écoulement du sang. Les résistances périphériques (RP) sont, en effet, inversement proportionnelles à la puissance quatrième du rayon R :

$$RP = \frac{8\mu L}{\pi R^4}$$

où μ correspond à la viscosité dynamique du sang et L à la longueur du vaisseau.

Ces résistances périphériques et le gradient de pression ΔP (i.e. la différence de pression entre les extrémités d'un vaisseau) sont deux facteurs déterminants du débit Q .

$$Q = \frac{\Delta P}{RP}$$

-D'après cette relation connue sous le nom de loi de Poiseuille, un doublement de leur rayon, à pression constante, permet de diviser la valeur des résistances par 16 et d'avoir ainsi un débit 16 fois plus grand. Chaque tissu peut donc contrôler son propre débit en fonction de

ses besoins.

-Il y a ainsi non pas une unique microcirculation mais plusieurs microcirculations propres à chaque organe avec des spécificités différentes. La microcirculation du cœur est par exemple différente de celle de la peau. Les artérioles donnent le plus souvent naissance à des métartérioles sur lesquelles se branchent des capillaires qui forment un réseau (Figure 48).

-Le débit est néanmoins ajusté en fonction des besoins locaux des tissus, par la présence de sphincters pré-capillaires qui contrôlent l'accès du sang aux capillaires en s'ouvrant ou se fermant (Figure 48). Lors d'une activité physique, les besoins de l'organisme augmentent. Des sphincters s'ouvrent alors afin d'augmenter la densité de capillaires irriguant les tissus. Par ailleurs, les reins, le cerveau et le cœur ayant des besoins plus importants que les autres organes, leur densité de capillaires est plus élevée.

-Des anastomoses artério-veineuses (AVA), qui sont abondantes dans la microcirculation de la paume des mains, des doigts, des pieds, du nez et des oreilles, peuvent également participer à l'ajustement du débit sanguin en court-circuitant le réseau de capillaires. Ces AVAs relient directement les artérioles aux veinules et participent à la thermorégulation.

De même que leur densité, la structure des capillaires varie suivant les tissus. Trois catégories de capillaires peuvent être distinguées :

-les capillaires continus : ce sont les plus nombreux. Nous les trouvons surtout au niveau des muscles, du tube digestif et des poumons. Ils permettent le passage des molécules liposolubles (O_2 et CO_2) par diffusion passive à travers leur paroi (Figure 49). Les petites molécules non liposolubles, mais hydrosolubles, comme l'eau, les ions sodium et le glucose, diffusent, quant à elles, au niveau des jonctions (ou fentes) remplies d'eau présente entre les cellules endothéliales. Pour les grosses molécules non liposolubles comme les protéines, des vésicules permettent leur transport par endocytose (i.e. absorption) au niveau de l'une des faces de la membrane puis exocytose (i.e. déversement) sur la face opposée : ce processus s'appelle la pinocytose ;

-les capillaires fenêtrés (ou fenestrés) : ils présentent les mêmes modes d'échanges que les capillaires continus même si les vésicules y sont plus rares. Ils offrent, d'autre part, une voie supplémentaire via leurs pores présents dans les cellules endothéliales qui permettent le passage des macromolécules (Figure 50). Ces capillaires sont surtout présents dans les tissus où les échanges moléculaires sont importants comme les intestins, les reins et les glandes endocrines ;

-les capillaires discontinus (ou sinusoides) : nous les trouvons au niveau du foie, de la moelle

osseuse et de la rate. Leurs cellules endothéliales sont disjointes, ils présentent ainsi de larges orifices qui permettent le passage de cellules sanguines. Les vésicules y sont absentes et la lame basale qui entoure les cellules endothéliales est discontinue.

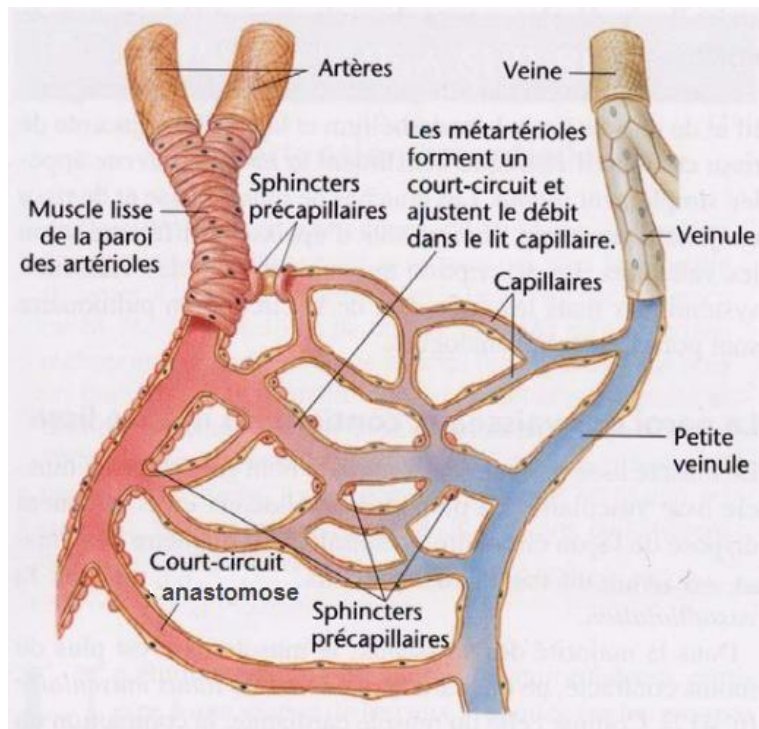


Figure 48 : Schéma de la microcirculation où sont représentés, entre autres, des artéριοles, des sphincters pré-capillaires, qui contrôlent l'accès du sang au réseau de capillaires, et une anastomose (Alché EP, 2003).

-Les capillaires ont, quant à eux, un diamètre de 2 à 7 μm , ce qui est voisin voire inférieur au diamètre d'un globule rouge. Bien qu'ils aient un petit rayon, ils opposent, en moyenne, une faible résistance à l'écoulement comparée à celle des artéριοles.

Les capillaires sont, en effet, très nombreux dans l'organisme (10 à 40 milliards) et représentent ainsi une surface de section bien plus élevée que celle des artéριοles (4500 à 7000 cm^2 au repos). De plus, la paroi des capillaires est constituée d'une fine couche endothéliale entourée d'une mince membrane basale sur le versant externe. Ils sont donc dépourvus de fibres musculaires et ne peuvent ainsi pas modifier leur résistance par des mécanismes d'ajustement.

Le débit est néanmoins ajusté en fonction des besoins locaux des tissus, par la présence de sphincters pré-capillaires qui contrôlent l'accès du sang aux capillaires en s'ouvrant ou se fermant (Figure 48). Lors d'une activité physique, les besoins de l'organisme augmentent. Des

sphincters s'ouvrent alors afin d'augmenter la densité de capillaires irriguant les tissus. Par ailleurs, les reins, le cerveau et le cœur ayant des besoins plus importants que les autres organes, leur densité de capillaires est plus élevée.

-Des anastomoses artério-veineuses (AVA), qui sont abondantes dans la microcirculation de la paume des mains, des doigts, des pieds, du nez et des oreilles, peuvent également participer à l'ajustement du débit sanguin en court-circuitant le réseau de capillaires. Ces AVAs relient directement les artérioles aux veinules et participent à la thermorégulation.

De même que leur densité, la structure des capillaires varie suivant les tissus. Trois catégories de capillaires peuvent être distinguées :

-les capillaires continus : ce sont les plus nombreux. Nous les trouvons surtout au niveau des muscles, du tube digestif et des poumons. Ils permettent le passage des molécules liposolubles (O_2 et CO_2) par diffusion passive à travers leur paroi (Figure 49). Les petites molécules non liposolubles, mais hydrosolubles, comme l'eau, les ions sodium et le glucose, diffusent, quant à elles, au niveau des jonctions (ou fentes) remplies d'eau présente entre les cellules endothéliales. Pour les grosses molécules non liposolubles comme les protéines, des vésicules permettent leur transport par endocytose (i.e. absorption) au niveau de l'une des faces de la membrane puis exocytose (i.e. déversement) sur la face opposée : ce processus s'appelle la pinocytose ;

-les capillaires fenêtrés (ou fenestrés) : ils présentent les mêmes modes d'échanges que les capillaires continus même si les vésicules y sont plus rares. Ils offrent, d'autre part, une voie supplémentaire via leurs pores présents dans les cellules endothéliales qui permettent le passage des macromolécules (Figure 49). Ces capillaires sont surtout présents dans les tissus où les échanges moléculaires sont importants comme les intestins, les reins et les glandes endocrines ;

-les capillaires discontinus (ou sinusoides) : nous les trouvons au niveau du foie, de la moelle osseuse et de la rate. Leurs cellules endothéliales sont disjointes, ils présentent ainsi de larges orifices qui permettent le passage de cellules sanguines. Les vésicules y sont absentes et la lame basale qui entoure les cellules endothéliales est discontinue.

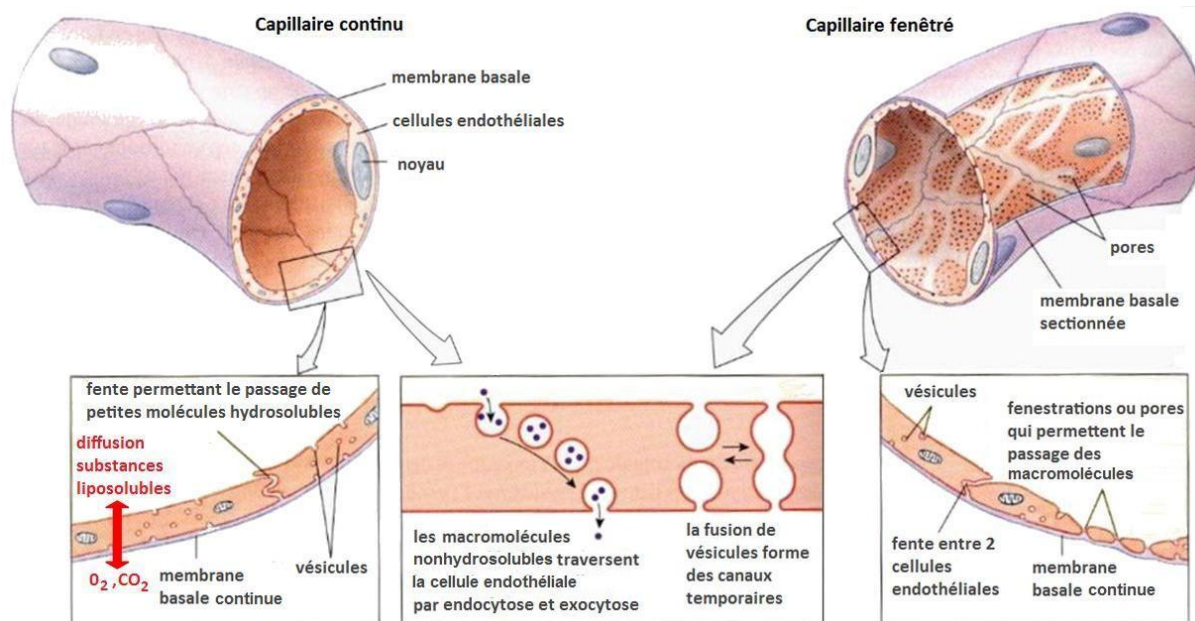


Figure 49 : Structure de deux parois de capillaires : continu et fenêtré.

Adapté de (Guyton AC and Hall JE, 2003)

j-Échanges avec les tissus

-Le principal moyen de transport des substances à travers la paroi des capillaires, quel que soit leur type (continu, fenêtré ou discontinu), est la diffusion. Elle dépend de la différence de concentration du soluté à diffuser entre les faces de la membrane. Plus cette différence est grande, plus le déplacement de soluté à travers la membrane sera important.

La diffusion dépend également du coefficient de perméabilité, qui varie suivant la nature de la membrane (capillaire continu ou fenêtré) et du soluté.

Les capillaires sont très proches des tissus (distance moyenne de 1 à 50 μm) mais les échanges ne se font pas directement de capillaires à cellules. Un liquide, appelé liquide interstitiel, dont la composition est proche de celle du sang, sert d'intermédiaire passif entre les capillaires et les cellules. Lorsque la pression dans un capillaire est supérieure à celle du liquide interstitiel, des constituants du sang, à l'exception des protéines plasmatiques (protéines de grosse taille), sont entraînés hors du capillaire, c'est le processus d'ultrafiltration.

A l'inverse, quand la pression extérieure est supérieure à celle dans le capillaire, les molécules d'eau et les solutés du compartiment interstitiel se déplacent vers l'intérieur du capillaire, c'est la réabsorption. Le passage des molécules d'eau et des solutés à travers la membrane des capillaires est régi par quatre forces (Sherwood, 2006) :

-la pression oncotique (ou colloïde osmotique) (π_{pl}) du plasma (i.e. la partie liquide du sang) qui est due aux protéines plasmatiques restées dans le capillaire. La concentration d'eau est, en effet, plus faible dans le capillaire que dans le compartiment interstitiel du fait de la forte concentration de ces protéines. Cette différence de concentration exerce une pression qui tend à favoriser le passage des molécules d'eau du liquide interstitiel vers le plasma. Cette pression est de l'ordre de 25 mmHg ;

-la pression hydrostatique exercée par le liquide interstitiel Ph_{li} sur la paroi du capillaire. Cette pression est faible et favorise le passage des molécules d'eau et des solutés du liquide interstitiel vers le sang du capillaire ;

-la pression oncotique du liquide interstitiel (π_{li}) qui est très basse, proche de 0, du fait de la faible concentration de protéines dans le liquide interstitiel. En cas de fuite des protéines plasmatiques vers le liquide interstitiel, cette pression favorise le passage des molécules d'eau du capillaire vers le liquide interstitiel.

-La pression hydrostatique P_c dans le capillaire est plus élevée au niveau de l'extrémité artérielle qu'au niveau de l'extrémité veineuse (de l'ordre de 37 mmHg vs 17 mmHg). Les pressions hydrostatique Ph_{li} et oncotique π_{li} du liquide interstitiel sont faibles (autour de 1 mmHg et 0 mmHg respectivement) et participent donc peu aux échanges de liquide. Quant à la

pression π_{pl} , elle reste constante entre les deux extrémités du capillaire (25 mmHg environ) (Sherwood, 2006).

A partir de ces quatre forces, la différence de pression ΔP , appelée force nette, responsable de l'échange de liquide, peut être calculée :

$$\Delta P = (P_c + \pi_{li}) - (\pi_{pl} + Ph_{li})$$

Lorsque la force nette ΔP est positive, l'échange de liquide se fait du capillaire vers le liquide interstitiel par ultrafiltration, comme c'est le cas au niveau de l'extrémité artérielle du capillaire. A l'inverse, lorsque la force nette ΔP est négative, l'échange de liquide se fait du compartiment interstitiel vers le capillaire par réabsorption, comme c'est le cas au niveau de l'extrémité veineuse.

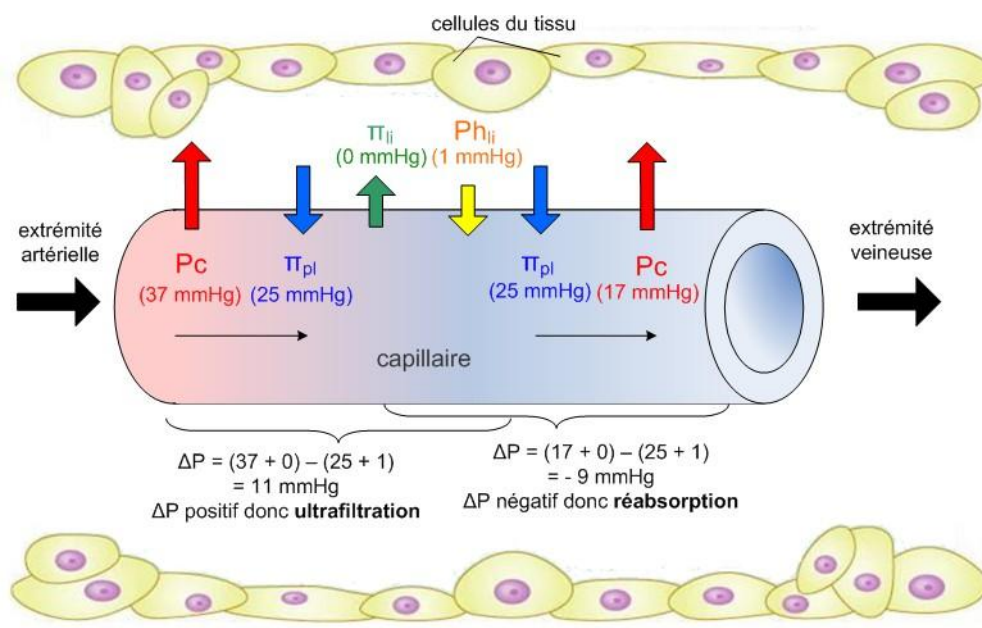


Figure 50 : Ultrafiltration et réabsorption à travers la paroi d'un capillaire

(Guyton AC and Hall JE, 2003)

En 1896, Starling remarqua que, dans des conditions normales, les échanges (ultrafiltration et ré-absorption) sont dans un état de quasi-équilibre au niveau de la membrane du capillaire. Cela signifie que la quantité de liquide qui sort du capillaire par ultrafiltration est quasi égale à celle qui retourne dans le capillaire par réabsorption. Le liquide en excès dans le compartiment interstitiel, responsable du léger déséquilibre, est, quant à lui, récupéré par le système lymphatique avant de réintégrer la circulation systémique.

Pour clore les sections portant sur la macrocirculation et la microcirculation, le tableau 4 résume les différences structurelles et fonctionnelles des vaisseaux sanguins de ces deux systèmes.

Tableau 4 : Différences structurelles et fonctionnelles suivant les types de vaisseaux.

Établi à partir de (Gregg D, 1966 ; Li JJ, 1987)

	Aorte	Artères	Artérioles	Capillaires	Veinules	Veines	Veines caves
Diamètre (cm)	2,5	0,4	0,003	0,0008	0,002	0,5	3
Épaisseur (mm)	2	1	0,02	0,001	0,002	0,5	1,5
Section (cm ²)	4,5	20	400	4500	4000	40	18
Pourcentage volume sanguin (%)	2	8	1	5	54		
Vitesse (cm/s)	40	10-40	0,1-10	<0,1	<0,3	0,3-5	5-20
Endothélium	□	□	□	□	□	□	□
Elastine	▨	▨	▨			▨	▨
Muscle lisse	▧	▧	▧			▧	▧
Collagène	▩	▩	▩		▩	▩	▩
Rôle	conduction distensibilité: amortissement pression, débit continu	distribution contrôle du débit	résistances contrôle du débit	échanges avec les tissus	retour du sang vers le cœur réservoir		
Pression	forte pression		faible pression		faible pression		

Chapitre 5 : Motilité et grandes fonctions physiologiques**5.1. Physiologie respiratoire****5.1.1. Appareil respiratoire**

L'appareil respiratoire est l'appareil (ensemble d'organes), qui permet la respiration, c'est-à-dire les échanges gazeux entre l'organisme et l'environnement.

Chez les animaux, la respiration désigne à la fois les mécanismes qui permettent les transferts de gaz entre l'organisme et l'environnement (absorption de dioxygène O₂ et rejet de dioxyde de carbone CO₂) (**Elaine M, 1999**).

5.1.1.1. Voies respiratoires**a-Fosses nasales**

Les cavités nasales ou fosses nasales sont deux espaces séparés par une cloison : le septum nasal. Cavités irrégulières, tapissées par une muqueuse très richement vascularisée. Surface de contact air / muqueuse multipliée (cornets).

Elles sont situées :

- ✓ Au-dessus de la cavité buccale.
- ✓ Au-dessous de la cavité crânienne.
- ✓ En dedans des cavités orbitaires et des sinus maxillaires.
- ✓ En avant du rhinopharynx.

Les fosses nasales constituent la partie supérieure de l'appareil respiratoire. De plus, elles contiennent les organes impliqués dans l'olfaction (**Elaine M, 1999**).

a.1. Rôles des Fosses nasales

- ✓ Réchauffement.
- ✓ Humidification.
- ✓ Et filtration de l'air inspiré.

b-Pharynx

Il se situe entre le nez et la trachée. C'est un carrefour aéro-digestif entre les voies aériennes (de la cavité nasale au larynx) et les voies digestives (de la cavité buccale ou bouche à l'œsophage). Il travaille étroitement avec le larynx pour contrôler l'ouverture et la fermeture du tube respiratoire (trachée) et du tube digestif (œsophage). Zone commune aux voies aériennes et aux voies digestives. Implantation des amygdales et végétations et implantation

d'un repli muqueux venant obturer l'orifice de la trachée lors de la déglutition : l'épiglotte (Elaine M, 1999)

(figure 51).

b . 1. Rôles du Pharynx

- ✓ Déglutition : séparation air / solides et liquides (épiglotte), carrefour aéro-digestif.
- ✓ Défense contre l'infection (amygdales et végétations).
- ✓ La respiration.
- ✓ L'audition (Elaine M, 1999).

c-Larynx

Le larynx est un organe cartilagineux de l'appareil respiratoire situé au niveau de la gorge. Il est situé antérieurement au carrefour aéro-digestif que constitue le pharynx. Il est ainsi l'intermédiaire entre le pharynx et la trachée et abrite les cordes vocales. Il fait partie des voies aériennes. Il ferme l'accès aux voies respiratoires pendant que la nourriture est envoyée dans le tube digestif. Correspond à la « pomme d'Adam », forme l'orifice supérieur de la trachée : la glotte (figure 52).

c.1. Rôle du Larynx

Le larynx assume trois fonctions :

- ✓ Organe de la phonation, organe de la production de sons : son rôle phonatoire est très important, bien que non vital.
- ✓ Une fonction respiratoire, faisant partie intégrante des voies respiratoires.
- ✓ Un rôle dans la déglutition : sa fermeture protège les voies aériennes inférieures.

d-Trachée

La trachée est un conduit constitué de tissu fibreux et cartilagineux reliant le larynx en haut aux bronches principales gauche et droite en bas. Appartenant à l'appareil respiratoire, elle permet de conduire l'air entre ces structures. La trachée est le conduit élastique fibro-cartilagineux reliant le larynx aux bronches. Elle permet, lors de la respiration, de conduire l'air depuis le larynx vers les bronches pendant l'inspiration, et inversement pendant l'expiration (Elaine M, 1999).

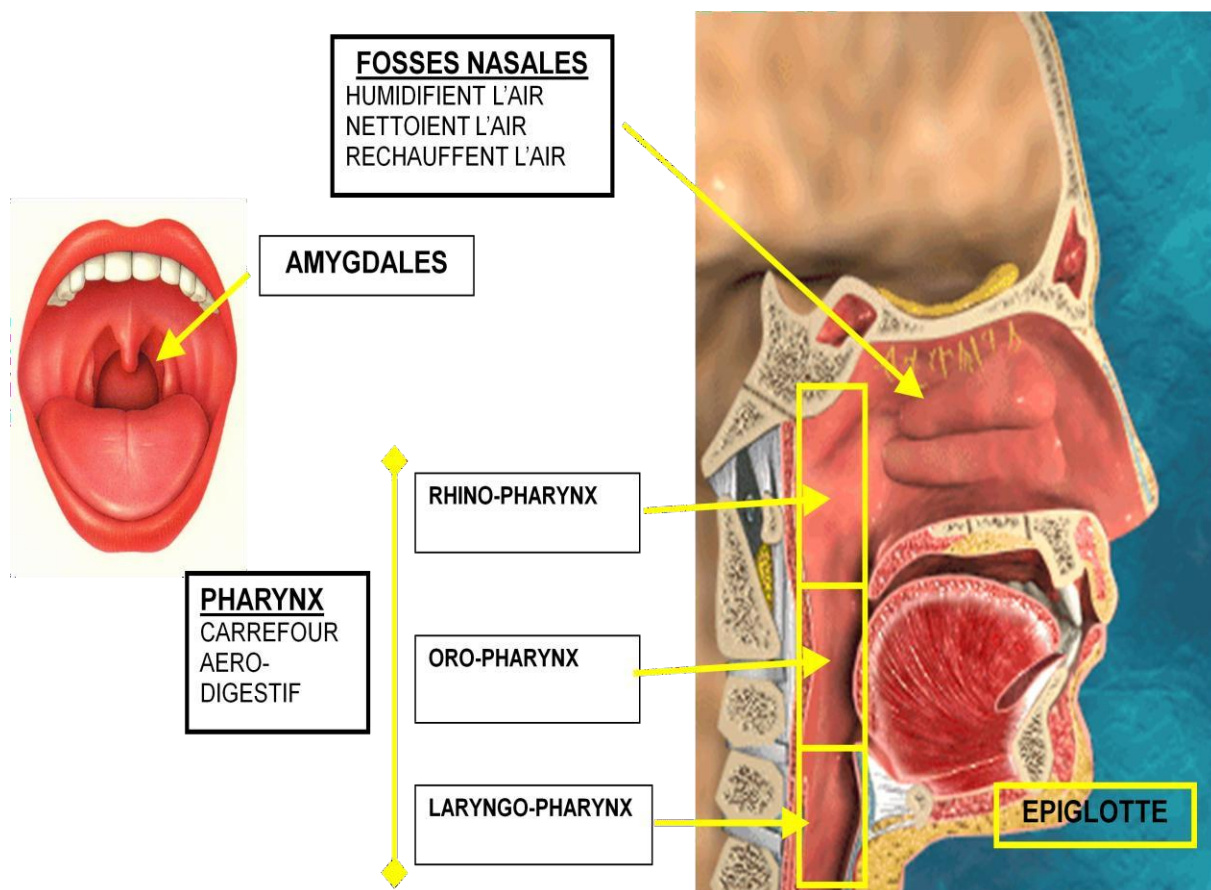


Figure 51 : Les voies respiratoires (Elaine M, 1999)

La trachée naît dans le cou au niveau de la sixième vertèbre cervicale et fait suite au larynx. Elle plonge ensuite dans le thorax où elle chemine dans le médiastin (à l'arrière du sternum et entre les poumons) avant de se diviser en bronches souches droite et gauche. La bifurcation trachéale est appelée « carène trachéale ». Elle chemine à l'avant de l'œsophage, avec qui elle partage sa microvascularisation.

La trachée mesure entre 120 et 150 mm de long pour 14 à 15 mm de diamètre. Elle comporte de 16 à 20 éléments cartilages en forme de fer à cheval, placés horizontalement et dont la partie ouverte regarde en arrière. Ces éléments sont superposés, et séparés par du tissu fibreux. Ils forment les parois antérieures et latérales de la trachée. La paroi postérieure est une fine membrane musculaire lisse (Elaine M, 1999) (figure 53).

d.1. Rôles de la trachée

- ✓ Conduction de l'air.
- ✓ Humidification et épuration de l'air inspiré.

5.1.2. Bronches et bronchioles

Les Bronches sont deux tubes d'environ 12 mm de diamètre qui se dirigent vers la gauche et vers la droite et qui conduisent l'air aux bronchioles dans chaque poumon.

Chaque bronche souche (droite et gauche) se divise en ramifications de plus en plus fines. Tout le circuit aérien est tapissé d'une muqueuse riche en cellules à cils vibratiles et productrices de mucus. Les bronchioles terminales terminent les voies aériennes en doigts de gant au niveau des lobules pulmonaires (Elaine M, 1999).

5.1.3. La zone d'échange

a. Poumons

Le poumon est un organe invaginé permettant d'échanger des gaz vitaux, notamment l'oxygène et le dioxyde de carbone. L'oxygène est nécessaire au métabolisme de l'organisme, et le dioxyde de carbone doit être évacué.

L'homme possède deux poumons, gauche et droit, deux organes thoraciques, séparés l'un de l'autre, au centre, par le médiastin. Ils sont posés sur le diaphragme et protégés par la cage thoracique en avant, en dehors et en arrière, sauf au niveau de leur sommet, car ils dépassent ventralement le bord supérieur de la première côte, et montent même jusqu'au-dessus de la clavicule, à la base du cou, dans le creux supraclaviculaire.

Le poumon droit est divisé en trois lobes (supérieur, moyen et inférieur), le gauche divisé en deux (supérieur et inférieur). À gauche, la partie linguale du lobe supérieur correspond au lobe moyen droit, tandis que la partie culminale (*culmen*) correspond au lobe supérieur droit. Les lobes sont séparés par des scissures, deux à droite (la grande ou « oblique », et la petite ou « horizontale ») et une à gauche (l'oblique), (Elaine M, 1999) (figure 54).

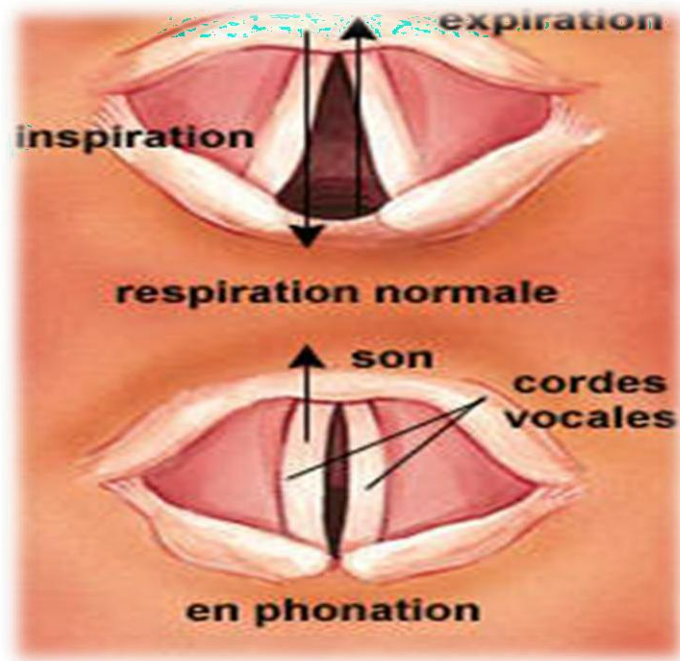


Figure 52 : Organe de la phonation (Larynx) (Elaine M, 1999)



Figure 53 : La Trachée (Elaine M, 1999)

b. Alvéole pulmonaire

Minuscules poches d'air d'environ 0,2 mm de diamètre. Les poumons d'un être humain comportent environ 300 millions d'alvéoles.

L'alvéole est l'unité fonctionnelle de l'appareil respiratoire. Sac microscopique et le siège des échanges gazeux. Plusieurs centaines de millions par poumon, 200 m² de surface totale, 70 m² de contact air/sang

Tapissée d'un liquide tensioactif permettant de garder l'alvéole ouverte : le surfactant. Unité

alvéolo-capillaire

- ✓ Contact intime entre une alvéole pulmonaire et un capillaire pulmonaire.
- ✓ Formation d'une seule entité entre les deux parois : la membrane alvéolo-capillaire.
- ✓ Permettant les échanges gazeux air / sang.

5.1.4. La cage thoracique

a. Grill costal

Douze paires de côtes (droites et gauches), articulées avec le sternum en avant et articulées avec les vertèbres dorsales en arrière (Elaine M, 1999) (figure 56).

b. Diaphragme

Le diaphragme est un organe formé de tissus musculaires. Lorsqu'il se contracte, il provoque l'inspiration de l'air dans le système respiratoire. Lorsqu'il se relâche, l'air est expiré.

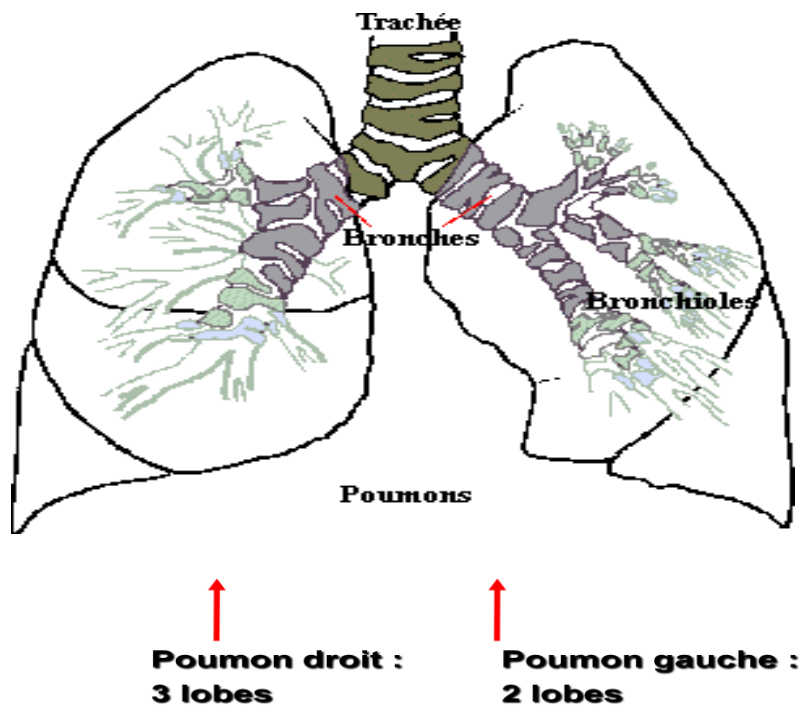


Figure 54 : Les Poumons (Elaine M, 1999)

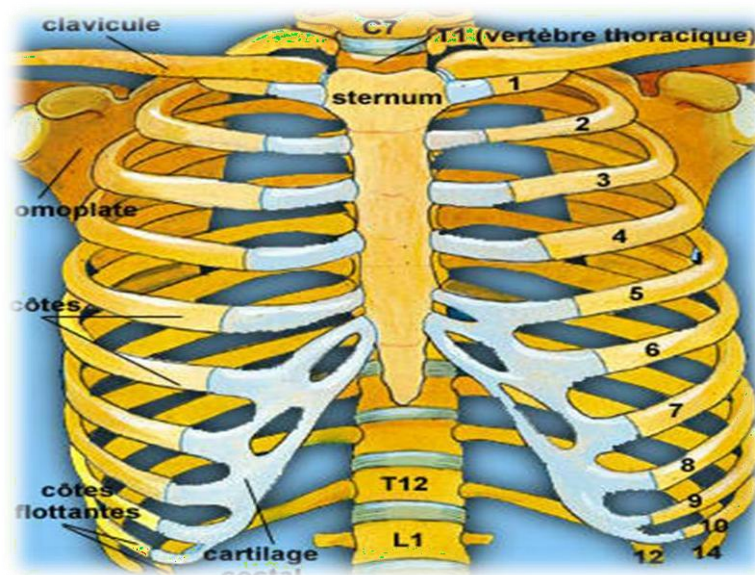


Figure 55 : La cage thoracique (Elaine M, 1999)

5.1.5. Plèvre

La plèvre pariétale, située contre la paroi thoracique, de la plèvre viscérale, accolée aux poumons (figure 56). Les deux cavités pleurales (droite et gauche) ne sont pas reliées entre elles. Les feuillets des deux plèvres se rejoignent par différents sinus pleuraux. Comme toutes séreuses, elles ont un rôle pour diminuer les frottements occasionnés par les mouvements (respiratoire en l'occurrence). Elles sont tapissées par un épithélium sécrétant en petite quantité un liquide lubrifiant (Elaine M, 1999).

5.1.6. Les centres neurologiques

a. Bulbe rachidien

Se trouve au niveau des premières vertèbres cervicales, il est l'emplacement des centres de contrôles automatiques respiratoires (figure 56). Il permet une analyse permanente du taux de gaz carbonique sanguin (capteurs).

5.1.7. Voies nerveuses

Permettant les échanges d'information entre le cerveau et les centres respiratoires et entre les centres respiratoires et le système pulmonaire (Elaine M, 1999).

5.1.8. Les réflexes de sécurité

a- La déglutition

La déglutition est l'action d'avaler. Le terme concerne aussi bien l'action d'avaler sa salive après la mise en occlusion des arcades dentaires que le déplacement de la nourriture mâchée jusqu'à l'estomac. Elle fait partie de la mastication, c'est-à-dire de l'ensemble des opérations syllabiques et techniques (préhension, mastication, insalivation, déglutition) antérieures à la digestion dans le tube digestif. La déglutition est première protection de l'arbre trachéo-bronchique. Fermeture de la glotte (larynx) par l'épiglotte, élévation et poussée en arrière de la base de langue, élévation du voile du palais (figure 59).

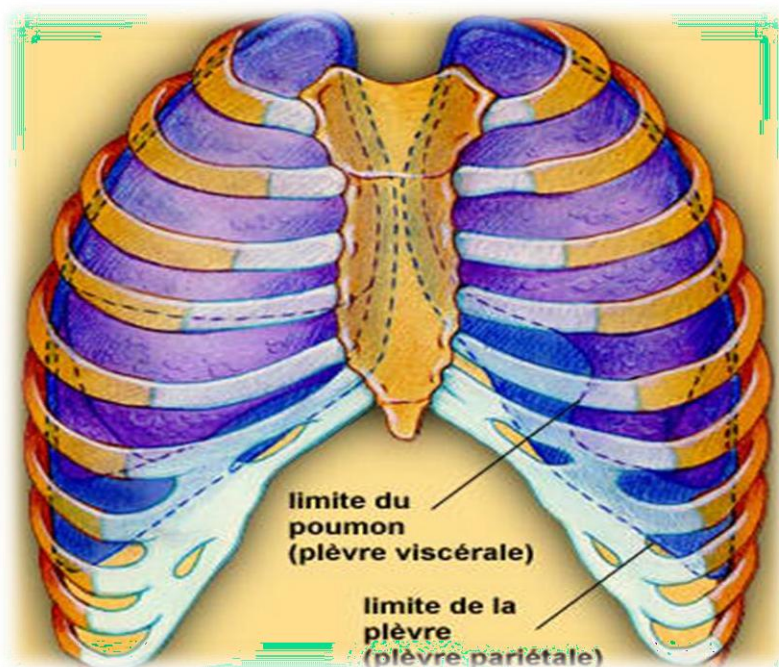
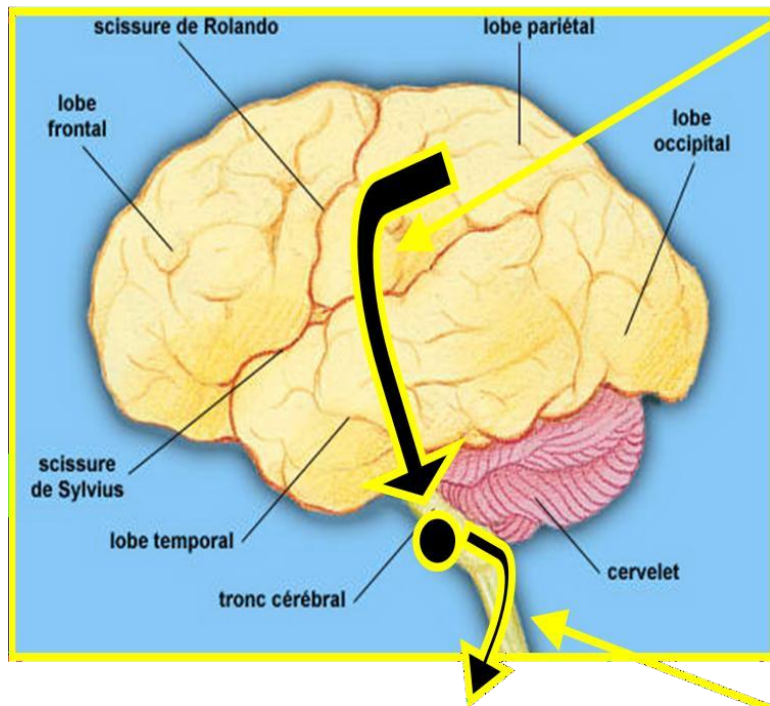


Figure 56 : Les feuillettes des deux plèvres (Elaine M, 1999)

**VOIES NERVEUSES :**

Permettent les échanges d'informations entre le cerveau et le centre de contrôle automatique respiratoire du bulbe rachidien

CENTRES DE CONTROLE RESPIRATOIRE :

Ils se situent au niveau du bulbe rachidien jonction entre le cerveau et la moelle épinière. Analyse permanente du taux de CO₂ dans le sang et adaptation de la ventilation en fonction de ce taux.

VOIES NERVEUSES :

Envoient les informations des centres respiratoires bulbaires vers les muscles respiratoires. En cas de lésion de la moelle au dessus de la 4^{ème} vertèbre cervicale, risque d'atteinte de la fonction respiratoire.

Figure 57 : Les centres neurologiques (Elaine M, 1999)

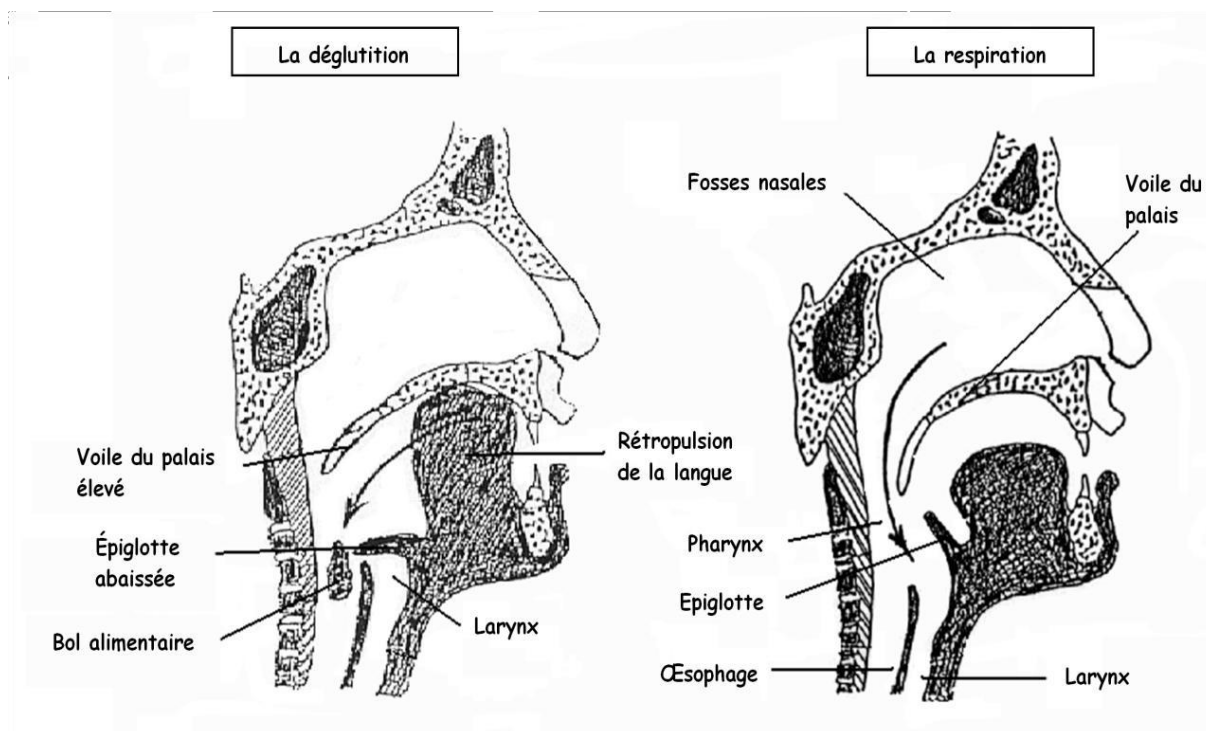


Figure 58 : Les réflexes de sécurité (La déglutition) (Elaine M, 1999)

b- La toux

Deuxième protection de l'arbre trachéo-bronchique. Chasse des voies aériennes les gaz irritants ou les particules de toute nature qui pourraient s'y trouver. Expulsion rapide du gaz alvéolaire à très haute vitesse et avec de fortes turbulences.

Action conjuguée de la contraction diaphragmatique à glotte fermée, suivie de l'ouverture brutale des voies aériennes supérieures.

5.1.9. La physiologie du système respiratoire

Les principales fonctions du système respiratoire sont :

- ✓ Fournir de l'oxygène à l'organisme.
- ✓ Débarrasser le gaz carbonique.

Ceci est possible grâce à la respiration, qui nécessite quatre phénomènes essentiels :

- ✓ La ventilation pulmonaire.
- ✓ La respiration externe.
- ✓ Le transport des gaz respiratoires.
- ✓ La respiration interne (Elaine M, 1999).

a- La ventilation pulmonaire (respiration)

La ventilation pulmonaire ou respiration est le renouvellement de l'air contenu dans les poumons par l'action des muscles respiratoires dont le principal est le diaphragme. En médecine et en biologie, le terme « respiration » désignant la production d'énergie par les cellules, la dénomination de ventilation pulmonaire est préférée pour éviter toute confusion. Elle comprend deux temps : l'entrée d'air dans les poumons lors de l'inspiration et la sortie d'air lors de l'expiration (**Elaine M, 1999**).

b- La respiration externe

Désigne l'échange gazeux qui se produit entre les capillaires des poumons et les alvéoles pulmonaires.

c- Le transport des gaz respiratoires

C'est ce qui désigne l'entrée de l'oxygène et du gaz carbonique dans les poumons et les tissus, et leur sortie par la circulation sanguine.

d. La respiration interne (respiration cellulaire) : c'est l'échange entre les cellules et le sang.

d. 1. La mécanique de la ventilation**d.1.1. Inspiration**

L'inspiration est l'une des phases de la respiration consistant à absorber l'air, à l'opposé de l'expiration.

Phénomène actif, entrée de l'air. Action du diaphragme, qui se contracte entre deux points fixes. Augmentation de volume de la cage thoracique avec diminution de la pression intra thoracique. Pénétration de l'air dans les voies aériennes, les poumons se dilatent et l'air y pénètre (figure 59) (**Elaine M, 1999**).

a. 1.2. Expiration

Une phase de la respiration consistant à expulser de l'air, à l'opposé de l'inspiration.

Phénomène passif, sortie de l'air. Élasticité de la cage thoracique avec retour à la normale du volume de la cage thoracique. Sortie de l'air expiré et relâchement des muscles. La cage thoracique s'abaisse et le diaphragme se relâche et se soulève et les poumons se contractent et l'air en sort (figure 60) (**Elaine M, 1999**).

5.1.10. Les échanges alvéolo-capillaires

a- Oxygène

Arrive avec l'air ambiant dans l'alvéole pulmonaire, lors de l'inspiration. Passe la membrane alvéolo-capillaire, par diffusion et pénètre dans le sang et se fixe à l'hémoglobine du globule rouge (figure 61).

b- Gaz carbonique

Transporté par le plasma et les globules rouges et passe la membrane alvéolo-capillaire, par diffusion. Expulsé hors des voies aériennes, lors de l'expiration (**Elaine M, 1999**).

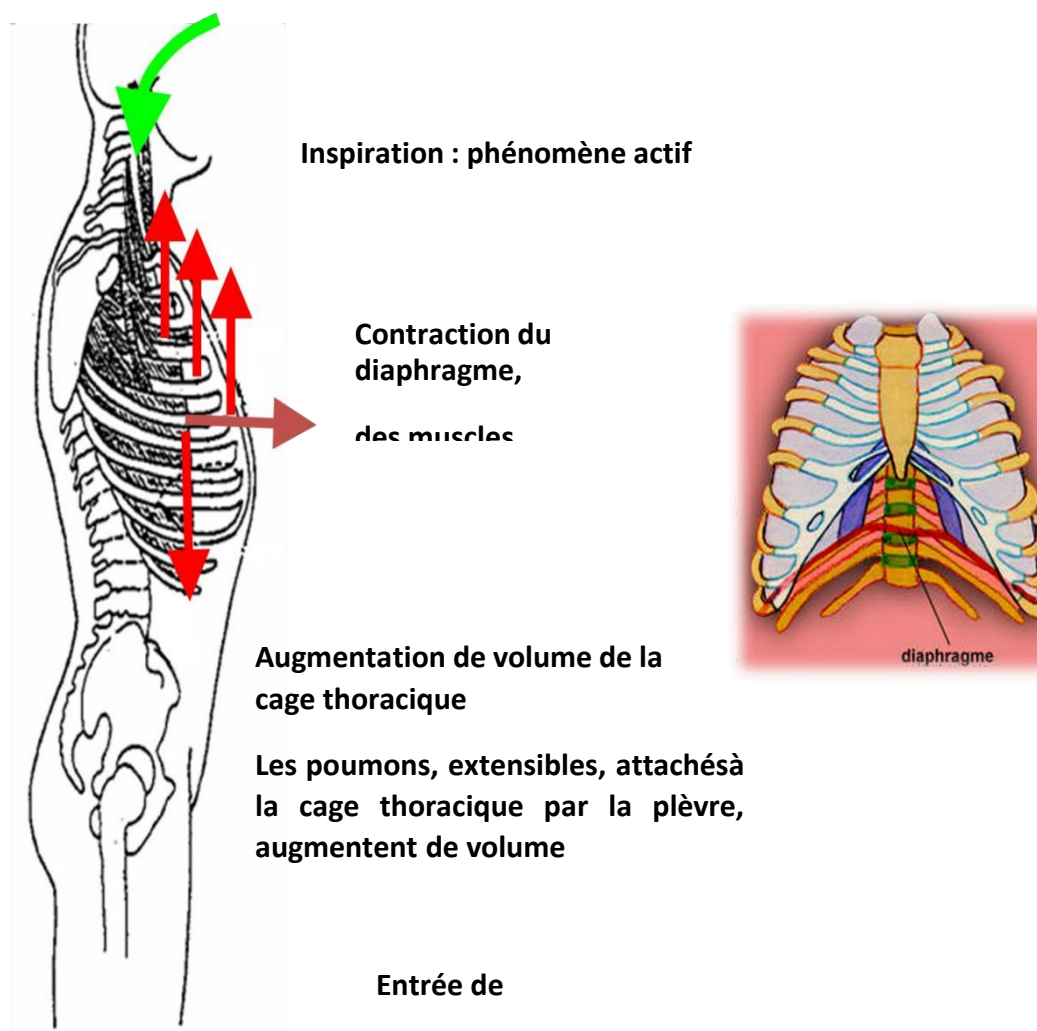
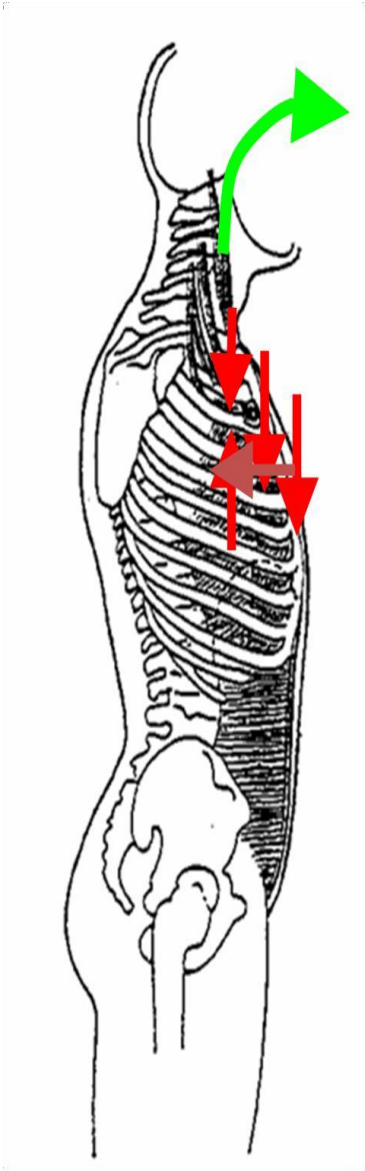


Figure 59 : L'inspiration (**Elaine M, 1999**)

Expiration : phénomène passif



Relâchement du diaphragme,

- Des muscles éleveurs des côtes et des intercostaux ; le diaphragme remonte
- Les poumons, élastiques, reprennent leur volume initial en tirant sur la cage thoracique
- Diminution de volume de la cage thoracique

-Expulsion de l'air

Figure 60 : L'expiration (Elaine M, 1999)

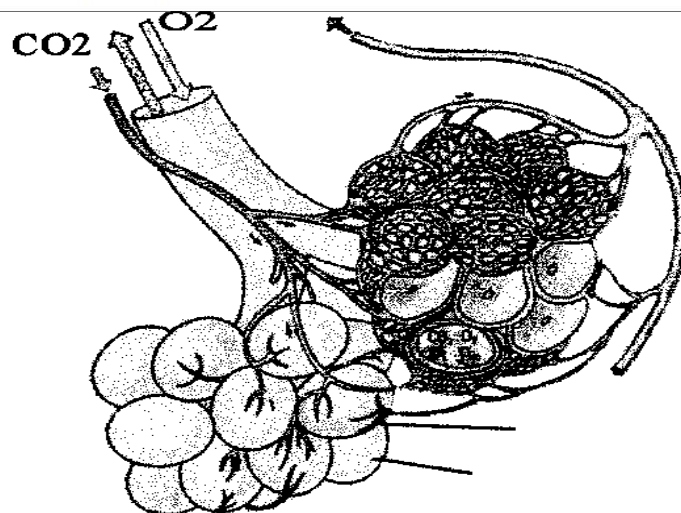
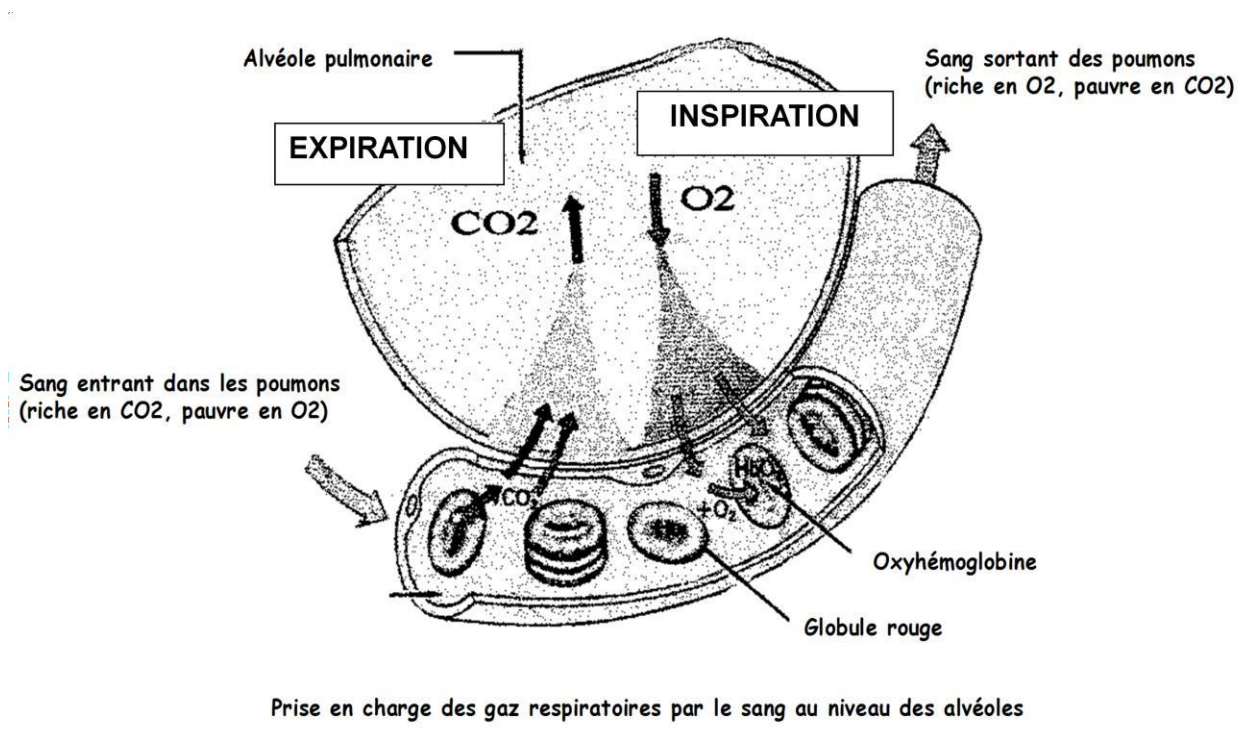


Figure 61 : Les échanges alvéolo-capillaires (Elaine M, 1999)

La fréquence respiratoire chez l'adulte est 15 à 20 cycles / min

5.1.11. La régulation respiratoire

a- Gaz carbonique

Principal stimulus de la respiration. C'est l'excès de gaz carbonique qui tue le malade en premier. Augmentation du CO₂ provoque une augmentation de la fréquence cardiaque.

b- Oxygène

Deuxième stimulus de la respiration. Diminution de l'O₂ provoque une

augmentation de la fréquence cardiaque.

-Autres stimulations

Douleur, stress, fièvre, effort, émotion, volonté augmentent la fréquence cardiaque.

Troubles de conscience, certains médicaments ou toxiques, volonté diminuent la fréquence cardiaque.

5.1.12. Facteurs influençant la performance respiratoire :

- ✓ Capacité pulmonaire
- ✓ Force des muscles
- ✓ L'énergie disponible
- ✓ Les médicaments
- ✓ État nutritionnel
- ✓ Situation métabolique

a- Capacité pulmonaire

La capacité pulmonaire est le volume d'air pouvant être inspiré. Elle se mesure avec un spiromètre. En général, on mesure trois types de respiration :

- La respiration « normale », calme, qui donne le volume utilisé au repos d'environ 0,5 litre.
- La respiration forcée, qui donne la capacité maximale (capacité vitale) d'environ 5 litres (**Elaine M, 1999**).
- Une expiration brutale, qui donne des renseignements sur les bronchioles, notamment dans le cadre d'une recherche d'asthme.

-La capacité de nos poumons augmente jusqu'à la vie adulte et diminue à la vieillesse. Les hommes ont une plus grande capacité pulmonaire que les femmes (environ le double). La raison est simple : ils ont une plus grande taille.

- **Volume courant (VC)** : le volume d'air inspiré et expiré lors d'une respiration normale.
- **Volume de réserve inspiratoire (CVI)** : le volume d'air qui peut être inspiré en plus du volume courant.
- **Volume de réserve expiratoire (VRE)** : le volume d'air qui peut être expiré en plus du volume courant.

- **Capacité vitale (CV)** : le volume total de gaz échangeable (figure 62).
- **Volume résiduel (VR)** : la quantité de gaz qui demeure dans les poumons et les voies respiratoires après une expiration complète (**Elaine M, 1999**).

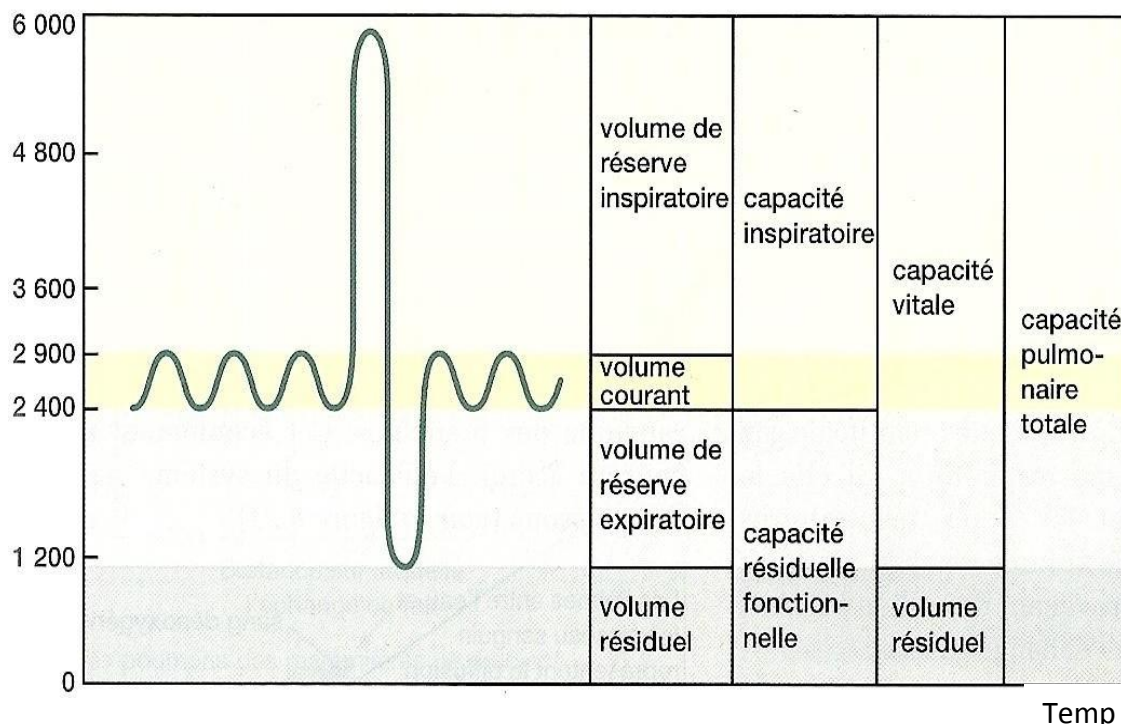


Figure 62 : La capacité vitale (Elaine M, 1999)

Ce diagramme, appelé « Spirogramme », représente la quantité maximale d’air échangeable pendant une respiration, c’est-à-dire la capacité vitale.

5.2. Physiologie rénale

5.2.1. Système urinaire

Le système urinaire regroupe les fonctions de production, stockage et évacuation de l'urine. Il est constitué par les reins, les uretères, la vessie, l'urètre et le méat urinaire (figure 63) (Jeremy L, 2009).

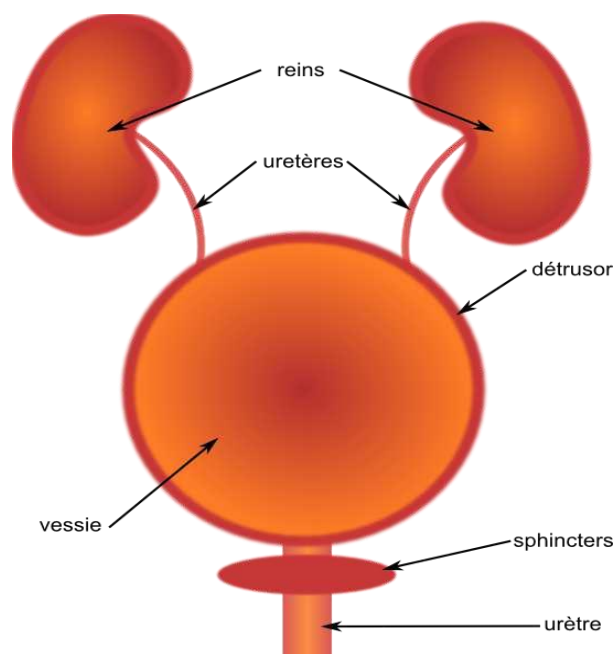


Figure 63 : Schéma général du système urinaire (Jeremy L, 2009).

- a- **Les reins :** ils assurent la filtration du sang et le maintien de l'homéostasie ; l'équilibre acido-basique et l'équilibre des concentrations des différents électrolytes. Les reins sont deux organes en forme de haricots d'une dizaine de centimètres. Ils sont situés à l'arrière de l'abdomen, près de la colonne vertébrale. Les résidus de filtration et l'excès d'eau forment l'urine.

- b- **Les uretères :** ils sont deux canaux collectant l'urine au niveau des reins pour l'acheminer jusqu'à la vessie. Ils mesurent un peu moins de trente centimètres de long chez l'adulte. Leurs parois contiennent des fibres musculaires lisses qui se contractent pour éviter les reflux vers les reins.

- c- **L'urètre :** il relie la vessie au méat urinaire. Sa forme varie selon le sexe du fait des liens avec l'appareil reproducteur. Un ensemble de muscles situé au niveau de la liaison avec la vessie permet de fermer l'urètre : *les sphincters* (Jeremy L, 2009).

a.1. Anatomie du rein

a.1. 1. Anatomie Macroscopique

- Le rein a la forme d'un haricot de couleur rouge-brun, ferme à la palpation.
- Le rein présente deux faces convexes : une face ventro-latérale et une face dorsomédiale.
- Le bord latéral est convexe. Le bord médial est creusé d'une échancrure : le hile ou sinus rénal. Il présente un pôle crânial et un pôle caudal. Il mesure 12 centimètres de long, 6 centimètres de large, pour une épaisseur de 3 centimètres et un poids de 150 grammes. Il est orienté dans le grand axe en caudal et latéral, dans le sens transversal en ventral et médial.
- Le rein droit est plus bas que le gauche : le rein droit va du bord inférieur de la 11ème cote au bord inférieur du processus transverse de L3,
- Le rein gauche va du bord supérieur de la 11ème cote au bord supérieur de L3(
<https://imedecin.com/Organes-genito-urinaires/anatomie-du-rein.html>)

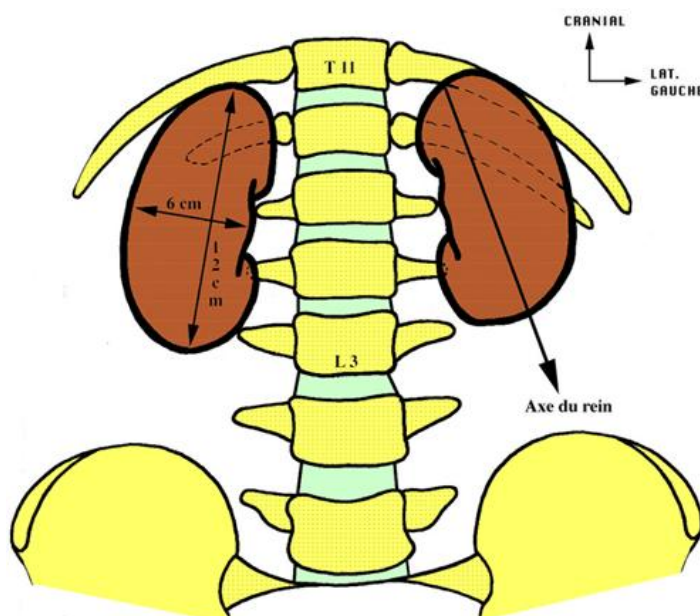


Figure 64 : Vue antérieure des reins (Chenafa, 2012)

- L'examen à la loupe d'une coupe sagittale médiane d'un rein permet de reconnaître trois parties principales : la capsule rénale, la médullaire et la corticale.
- La capsule conjonctive périphérique se continue au niveau du hile avec le tissu conjonctif entourant les calices et le bassinnet.
- La définition de cortex et de médullaire n'est pas uniforme pour tous les auteurs. Certains utilisent une définition purement anatomique dans laquelle le cortex représente la région

périphérique du rein et la médullaire la région centrale, et ceci quelle que soit leur structure histologique.

-D'autres auteurs restreignent la région corticale au parenchyme rénal qui contient les corpuscules de Malpighi. La région médullaire est alors représentée par les pyramides de Malpighi et les pyramides de Ferrein.

-La médullaire, située profondément, est constituée par les pyramides de Malpighi. Le nombre de pyramides de Malpighi est variable et est compris entre 8 et 18 selon **Bloom et Fawcett (1975)**. Ainsi, plus qu'un nombre exact, il est important de connaître un ordre de grandeur. Chacune d'elles présente un sommet criblé par les orifices des canaux papillaires faisant saillie dans la cavité du calice correspondant et une base, hérissée de nombreuses petites pyramides effilées pointant vers la convexité du rein nommées pyramides de Ferrein. La corticale, correspondant au reste du parenchyme rénal, est située en périphérie et entre les pyramides de Malpighi (colonnes de Bertin)

(<http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/urin.html>)

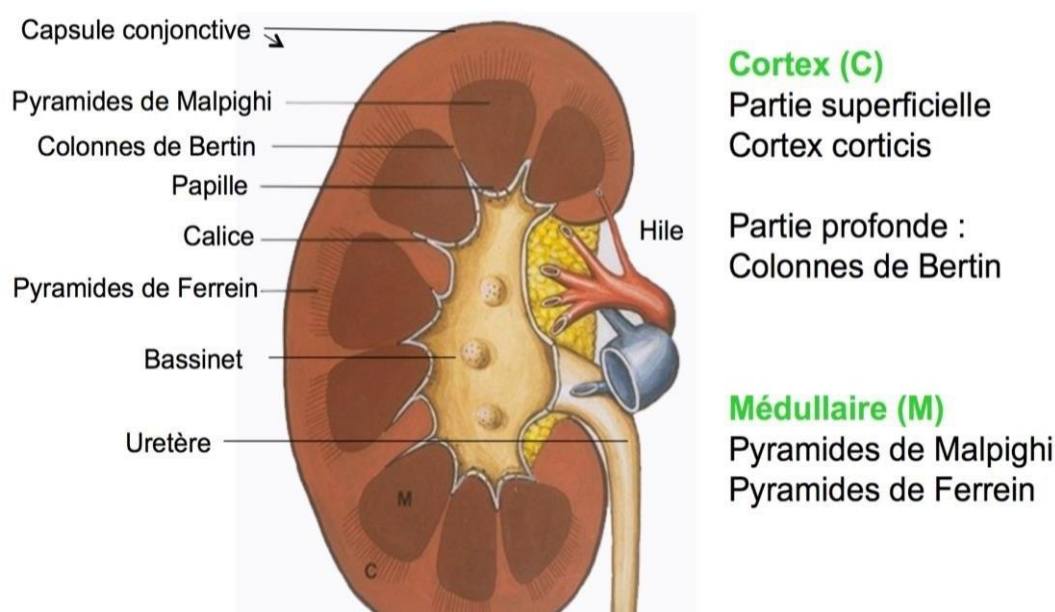


Figure 65 : Coupe sagittale d'un rein (https://www.cdbn.fr/wp-content/uploads/frontend/2017/09/D1-UE4-Pelluard-Embryologie_-et_histologie_du_rein)

a.1.2. Anatomie Microscopique

-Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Chaque rein en contient environ 400 à 800 000. Il s'étend du cortex rénal à la médullaire.

-Chaque néphron comporte un corpuscule rénal ou malpighien (glomérule et capsule de Bowman), auquel fait suite un tube urinaire constitué de plusieurs segments qui se distinguent par les caractéristiques histologiques de l'épithélium tubulaire, et leur position dans le rein.

-Ainsi on distingue le tube proximal et le tubedistal, qui sont connectés par l'anse de Henlé. Les tubules, selon les segments, ont un diamètreet une longueur variable.

-Les différents segments spécialisés, qui permettent la modification de composition de l'ultrafiltrat glomérulaire (par phénomène de sécrétion et de réabsorption entre le fluide tubulaire et les capillaires), aboutissent à l'urine définitive.

- Le contrôle de ces échanges est assuré par des hormones et des médiateurs, d'origine systémique ou locale. Par ses fonctionsexocrines et endocrines, le rein joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du milieu intérieur.

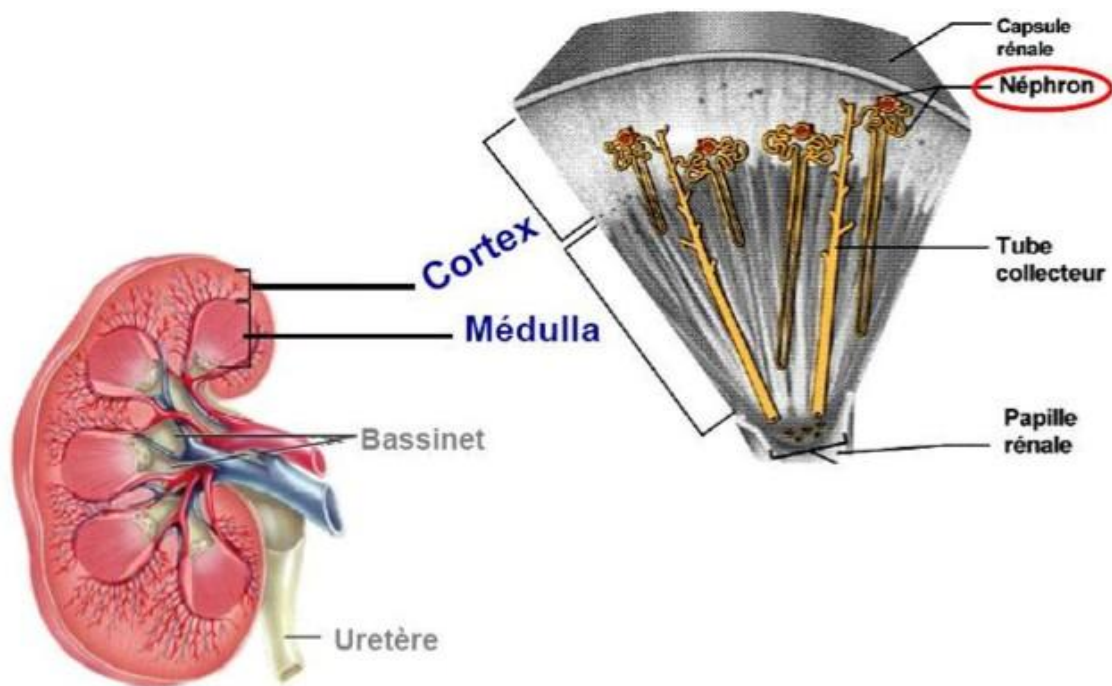


Figure 66 : Structure microscopique du rein (Chenafa, 2012)

-Chaque rein est alimenté en sang par une artère rénale qui se ramifie pour donner l'artériole afférente. Cette dernière se divise en nombreux capillaires très fins qui forment un peloton ; le glomérule, qui occupe l'intérieur de la capsule et où a lieu la filtration. Ces capillaires fusionnent pour former une artériole efférente par laquelle le sang quitte le glomérule.

- L'artériole efférente se divise ensuite en capillaires péri-tubulaires nourriciers pour le tissu rénal et est le siège d'échanges entre le sang et l'urine tubulaire. Ils se réunissent ensuite pour

former des veinules et des veines qui ramènent le sang à la circulation générale par la veine rénale qui se jette dans la veine cave inférieure (Tonkin B, 2019)

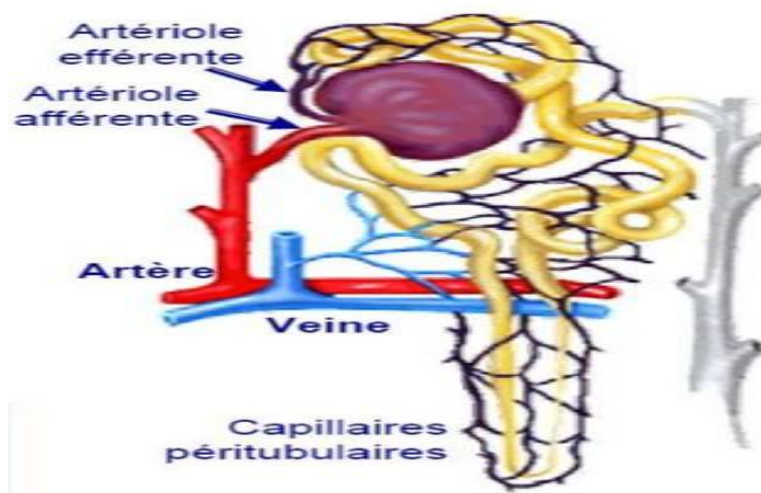


Figure 67 : Apports sanguins aux néphrons (Chenafa, 2012)

a.2. Fonctions endocrines et métaboliques

Les reins exercent trois fonctions essentielles à l'organisme de l'Homme :

- Exocrine : (production d'urine, élimination des déchets)
- Régulation : (équilibre hydro-électrolytique, acido-basique)
- Endocrine : (rénine, érythropoïétine, activation de la vitamine D) (<http://recap-ide.blogspot.com/2013/12/physiologie-renale.html>)

a.2.1. La fonction exocrine

-La plus importante est la régulation de l'eau et des électrolytes en maintenant constants le volume, l'osmolarité et la composition des liquides corporels.

-En fonction des apports et des besoins de l'organisme, les reins vont ajuster l'élimination d'eau et la concentration de ses différents minéraux (Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++}) indépendamment les uns des autres.

- Un déséquilibre de la fonction rénale peut entraîner une rétention d'eau et/ou une hyperkaliémie.

-Le principe de cette fonction est de filtrer le plasma, de le modifier de façon sélective afin de récupérer les substances nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme et d'éliminer les substances indésirables ou en excès. Ceci formant alors l'urine qui est un liquide jaune, en général acide avec pH entre 4.6 et 8, et une diurèse de 1,5L/j. (André G, 2009), Sa production se fait en 3 étapes :

- La filtration glomérulaire

- La réabsorption tubulaire
- La sécrétion tubulaire

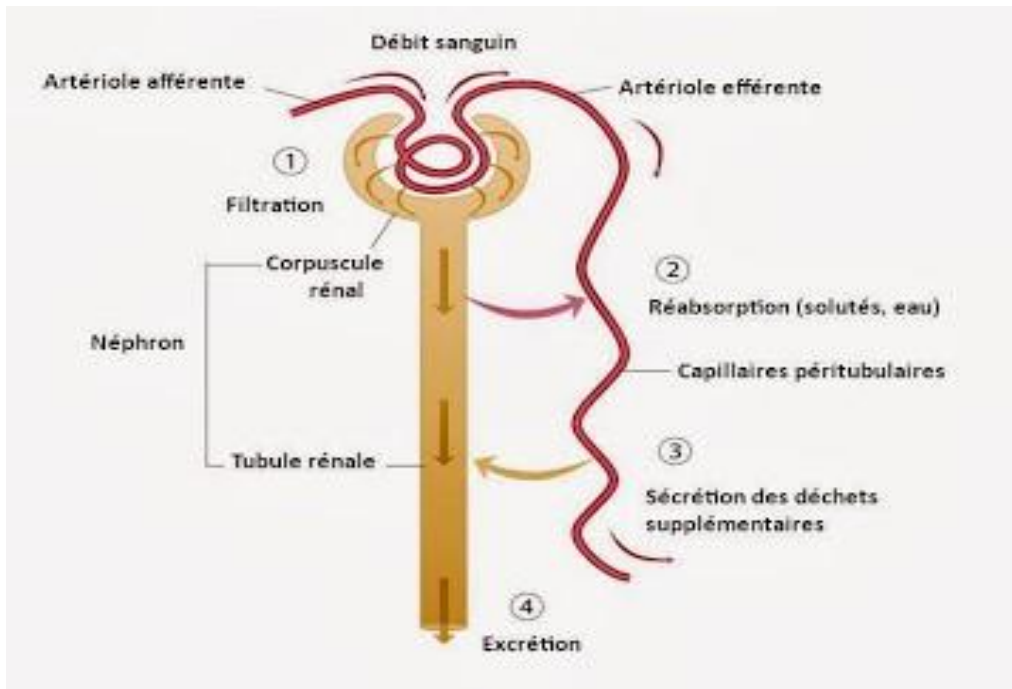


Figure 68 : Étapes de la formation de l'urine au niveau des reins (<http://recap-ide.blogspot.com/2013/12/physiologie-renale.html>)

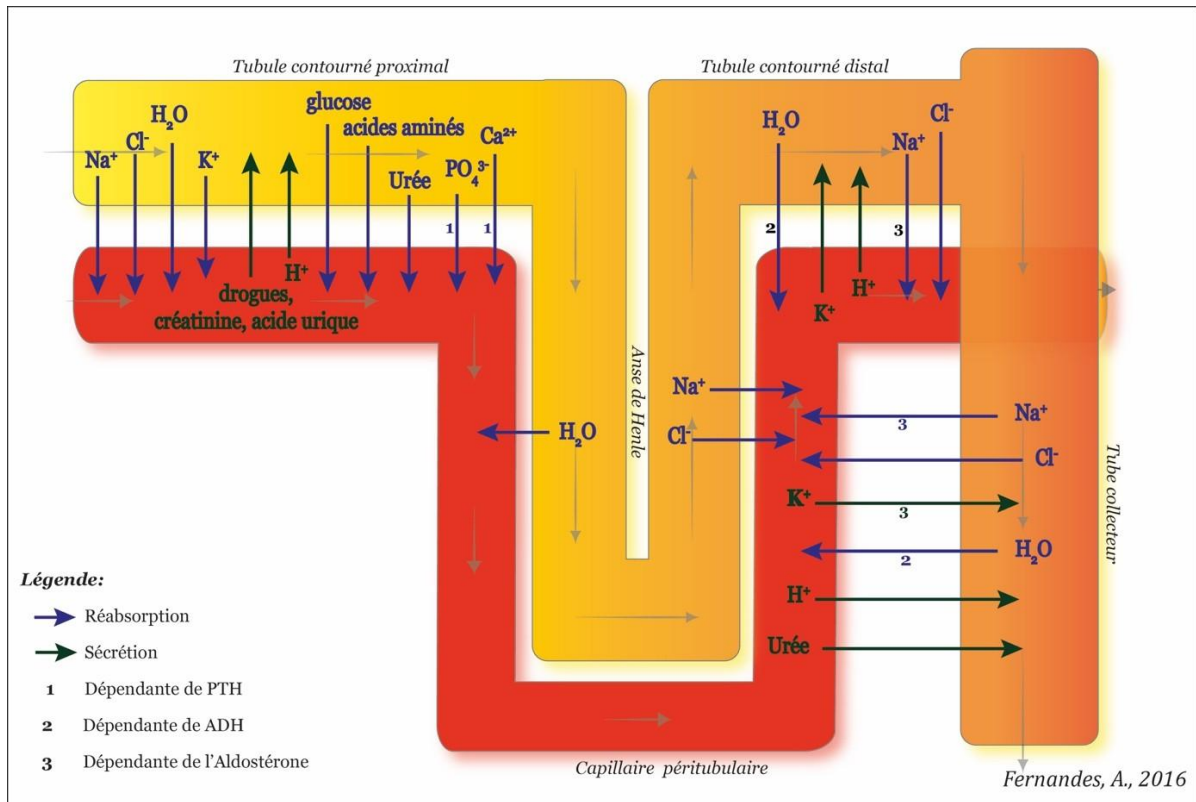


Figure 69 : Principales substances réabsorbées et sécrétées le long du tubule rénal (Eric T, 2017)

-La filtration glomérulaire

-C'est un mécanisme passif. Le sang artériel qui pénètre les reins par l'artère rénale passe par l'artériole afférente pour finir par rejoindre l'unité élémentaire de la machinerie rénale : le glomérule.

-Le sang est filtré par un phénomène osmotique à travers la paroi vasculaire et la capsule de Bowman.

-C'est une filtration peu sélective. Tous les éléments plasmatiques, eau, substances dissoutes (sauf les éléments figurés du sang et les grosses molécules) diffusent pour former l'urine primitive (filtrat glomérulaire).

-Cette filtration est sous la dépendance de la tension artérielle car la pression de filtration est fonction de la pression exercée sur les parois de la capsule par la pression artérielle. Lorsque la pression artérielle est élevée, le débit de filtration augmente (la diurèse est plus importante) et inversement lorsque la pression artérielle diminue, le débit de filtration diminue (la diurèse diminue (oligurie ou anurie)).

-Le débit urinaire du glomérule est de 180 litres par jour.

-La réabsorption tubulaire

-Ce processus est un mécanisme passif et actif. Il y a réabsorption de la quasi-totalité de l'urine primitive à différents niveaux du néphron.

-Ions Sodium (Na^+) : Des transporteurs spécifiques comme les pompes Na^+-K^+ (Na^+ / K^+ ATPase), favorisent sa réabsorption. La réabsorption du Na^+ est essentielle dans le mécanisme de la réabsorption d'autres substances comme l'eau, le Cl^- , le glucose, ou les acides aminés.

Environ 25% du Na^+ est réabsorbé dans l'anse de Henlé, principalement dans la portion ascendante puisque la portion descendante est imperméable au chlorure de sodium. Dans le tubule contourné distal et dans le tube collecteur, la réabsorption de Na^+ est dépendante d'une hormone produite par les glandes surrénales, l'aldostérone. Cette réabsorption contrôlée dépendant des réserves en Na^+ de l'organisme. En cas de manque en Na^+ la réabsorption dans la portion distale du tube rénal, est stimulée de manière à conserver le Na^+ dans l'organisme.

-Eau (H_2O) : 80% de l'eau est réabsorbée par osmose dans le tubule contourné proximal (65%) et dans la branche descendante de l'anse de Henle (15%). Cette quantité réabsorbée est fixe et indépendante de la quantité d'eau présente dans l'organisme. La branche ascendante de l'anse de Henle est imperméable à l'eau qui sera donc conservée dans cette partie. Enfin, une quantité variable est réabsorbée dans le tubule contourné distal et le tube collecteur sous contrôle de l'hormone antidiurétique (ADH), selon les besoins de l'organisme.

-Ions chlorure (Cl^-) : La réabsorption de Cl^- se produit passivement en raison du gradient électrochimique créé par la réabsorption de Na^+ . La quantité de Cl^- réabsorbée est donc dépendante de la quantité de Na^+ réabsorbée.

-Glucose, acides aminés, vitamines : 100% du glucose, des acides aminés et des vitamines sont réabsorbés dans le tubule contourné proximal par transport actif : co-transport avec du Na^+ .

-Ions calcium (Ca^{2+}), phosphate (PO_4^{3-}) : La réabsorption de nombreux électrolytes se passe sous le contrôle de l'hormone produite par les glandes parathyroïdes, la parathormone (PTH), en les adaptant aux besoins de l'organisme.

-Ions potassiques (K^+) : la réabsorption du K^+ se déroule au niveau du tube contourné proximal via un cotransport K^+/Cl^-

-Urée : L'urée est un résidu azoté qui est partiellement réabsorbé. La réabsorption de l'eau par osmose fait que des substances comme l'urée sont de plus en plus concentrées tout au long du tubule. Cette différence de concentration entre l'intérieur et l'extérieur du tubule provoque la réabsorption passive de l'urée. Toutefois, la membrane du tubule est perméable à ce résidu, et de ce fait, au moins 50% retourne vers la circulation sanguine

(Eric T, 2017).

-La sécrétion tubulaire

Le processus de sécrétion tubulaire est un mécanisme de transport actif, qui utilise des transporteurs spécifiques, des capillaires péri-tubulaires vers la lumière du tubule rénal (Eric T, 2017)

-Ions hydrogène (H^+) : La sécrétion de H^+ , dans les tubules contournés proximal et distal et dans le tube collecteur, est essentiel dans la régulation du pH de l'organisme (homéostasie acide-base). En cas d'acidité excessive, la sécrétion de H^+ augmente et diminue dans le cas contraire.

-Ions potassium (K^+) : La sécrétion de K^+ est dépendante de la réabsorption de Na^+ , par le biais du fonctionnement des pompes Na^+-K^+ ATPase. Dans le tubule contourné distal et le tube collecteur, elle est variable et dépend de l'aldostérone. L'augmentation de la concentration de K^+ dans le plasma stimule la production d'aldostérone par les glandes surrénales qui va stimuler la sécrétion de K^+ et la réabsorption de Na^+ .

-Urée, créatinine, acide urique, médicaments : Les résidus du métabolisme et xénobiotiques non filtrés ou réabsorbés passivement sont également sécrétés et excrétés dans l'urine.

Au niveau du tube contourné distal, le volume d'urine définitive produite est de 1,5L/j (Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie, 2018).

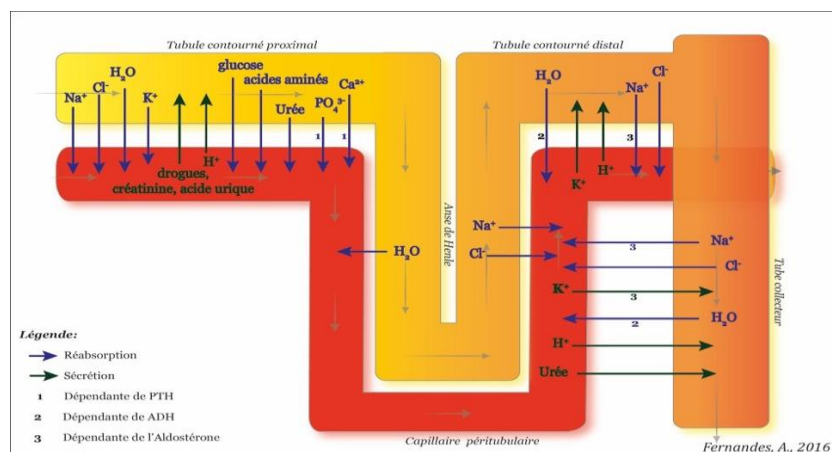


Figure 70 : Absorption et sécrétion tubulaire (Eric T, 2017)

-Composition de l'urine

L'urine est composée de différents éléments :

- ✓ Eau = 95%
- ✓ Urée (catabolisme des protéines)
- ✓ Acide urique (catabolisme des acides nucléiques)
- ✓ Créatinine (catabolisme de la créatine musculaire)
- ✓ Pigment = urobiline (catabolisme de l'hémoglobine)
- ✓ Ions et minéraux = K, Na, Cl, Ca, ions ammonium...
- ✓ Éventuellement : des toxiques à élimination rénale (médicaments), produits dopants, drogues.

-Fonction régulatrice

Elle correspond à la régulation hydrique, hydro électrolytique et acido-basique.

➤ Régulation hydrique

Le rein maintient le capital hydrique de l'organisme. L'élimination de l'eau est sous le contrôle de l'hormone anti-diurétique (ADH). Lors d'une restriction hydrique, il y a sécrétion d'ADH par l'hypothalamus, ce qui entraîne une réabsorption tubulaire accrue de l'eau et donc une diminution de la diurèse.

➤ Régulation de l'équilibre hydro-électrolytique

-Le rein maintient constante la composition ionique du plasma.

L'aldostérone (hormone sécrétée par la corticosurrénale) augmente la réabsorption du sodium en augmentant en même temps l'élimination du potassium ou de l'hydrogène (échange d'un ion K^+ ou d'un ion H^+).

Une augmentation de la concentration en potassium dans le liquide extra-cellulaire, stimule la libération d'aldostérone qui stimule la réabsorption du sodium et donc l'élimination du potassium. Une hypocalcémie provoque la stimulation des glandes parathyroïdes qui libèrent de la parathormone (PTH) dans le sang. Cette PTH agit sur les os, ce qui augmente l'activité des ostéoclastes et en libérant du calcium, sur les intestins en réabsorbant le calcium alimentaire et sur les reins en activant la synthèse de vitamine D et en augmentant la réabsorption du calcium. Dès lors que la concentration sanguine en calcium augmente, la libération de PTH est inhibée. A l'inverse, la calcitonine est produite par la thyroïde lorsque le taux de calcium sanguin est élevé. Ceci inhibe la libération de calcium par les os et la réabsorption du calcium par l'intestin et les reins. L'augmentation de la concentration d'aldostérone dans le sang favorise l'excrétion du magnésium par le rein.

-Régulation de l'équilibre acido-basique :Le rein maintient un pH normal avec :

- ✓ La sécrétion des ions H^+ (formés continuellement par le métabolisme cellulaire) échangés contre des ions sodium (alcalins) ;
- ✓ La réabsorption des bicarbonates alcalins ;
- ✓ La sécrétion d'ammoniac permet l'élimination des acides forts en fixant les H^+ par du chlorure d'ammonium).

-Fonction endocrinienne

-Sécrétion de rénine

Cette enzyme a un rôle majeur dans la régulation de la pression artérielle (PA). Elle permet la transformation de l'angiotensinogène en angiotensine I, puis en angiotensine II par l'enzyme de conversion. C'est le système rénine-angiotensine.

Ceci a pour conséquences :

- Vasoconstriction artérielle et augmentation la PA ;
- Augmentation de la sécrétion d'aldostérone et baisse de l'élimination urinaire du sodium.
- Toute augmentation de la pression artérielle provoque une ischémie rénale puis une sécrétion de rénine afin de rétablir une PA normale (**André, J.M, 2019**).

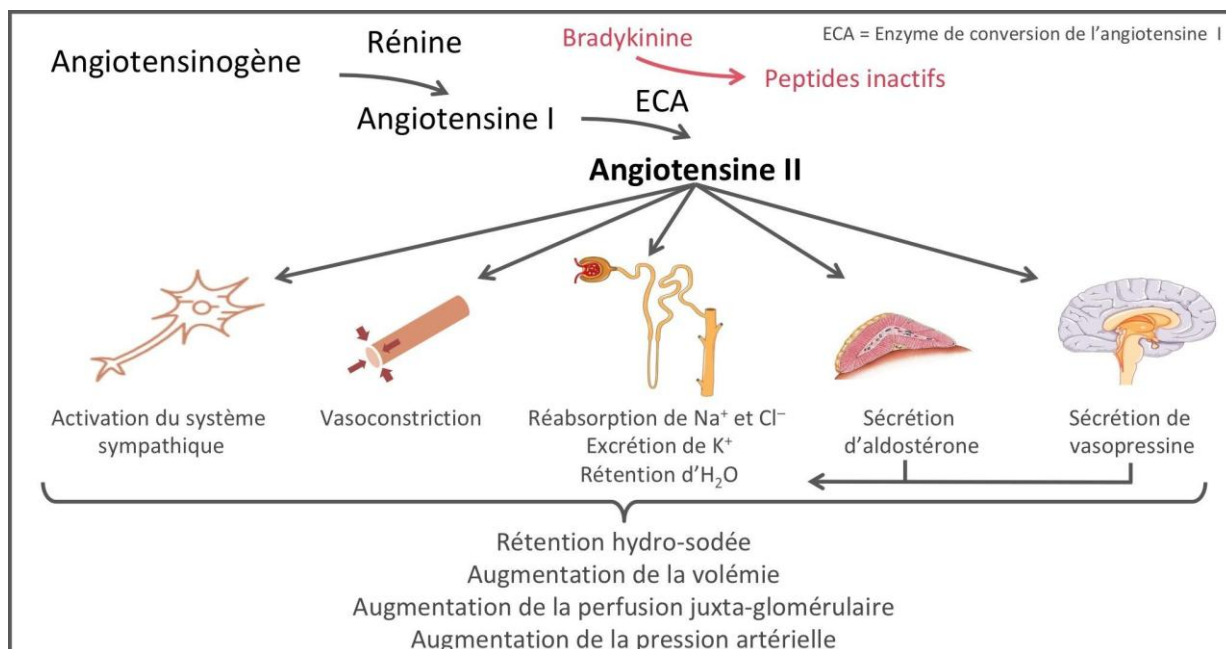


Figure 71 : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone (André J.M, 2019)

ECA : Enzyme de Conversion

-Sécrétion d'érythropoïétine (EPO)

Il s'agit d'une glycoprotéine (facteur de croissance) qui stimule l'érythropoïèse (fabrication des érythroblastes à partir des cellules souches de moelle osseuse). Cette sécrétion est déclenchée par l'hypoxie.

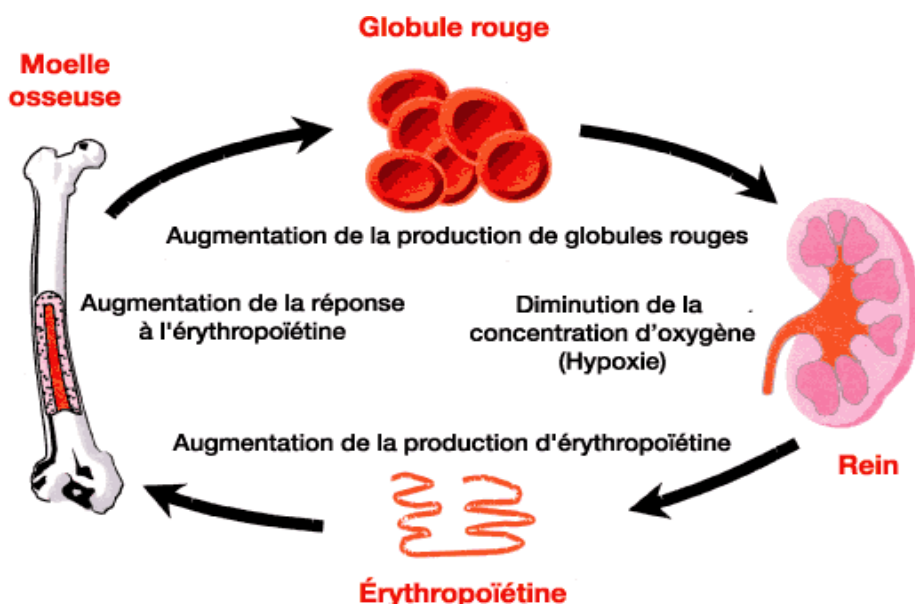


Figure 72 : Sécrétion de l'érythropoïétine (<http://recapide.blogspot.com/2013/12/physiologie-renale.html>)

Le rein permet également l'activation de la vitamine D et la sécrétion de prostaglandines et d'autres agents vaso-actifs.

Tableau 5 : Les différentes fonctions du rein et les conséquences de l'IRC sur ces dernières (André, J.M, 2019).

Fonctions du rein	Conséquences d'une IRC
Régulation de l'eau et des électrolytes	Rétention d'eau et Hyperkaliémie
Régulation de l'équilibre acido-basique	Acidose
Élimination des déchets	Accumulation et toxicité
Régulation de la Pression artérielle	Hypertension artérielle
Synthèse de l'érythropoïétine	Anémie
Synthèse de la vitamine D	Ostéoporose

5.2.2. Les fonctions de la vessie

La vessie réalise deux fonctions distinctes, le stockage et l'évacuation de l'urine. Ce sont ces deux fonctions qui vont dicter les principales caractéristiques de l'organe.

Le stockage l'urine explique la forme de réservoir de la vessie, les propriétés élastiques de sa paroi, ainsi que l'existence des sphincters fermant l'urètre pour empêcher qu'elle ne se vide. Elle peut se dilater pour accueillir 400ml à 700ml de liquide – chez l'adulte – à une pression basse. Ceci évite les risques de retours vers les reins ou de fuites au travers des sphincters.

La paroi de la vessie comporte des mécano-récepteurs qui informent le système nerveux central (S.N.C.) sur l'état du remplissage, déclenchant l'envie d'uriner le cas échéant. L'évacuation de l'urine impose quant à elle les propriétés contractiles de la vessie, ainsi qu'une action synergique avec les sphincters.

En effet, c'est la contraction de la paroi de la vessie qui entraîne l'augmentation de la pression permettant la miction – l'action d'uriner. Pour que celle-ci ait lieu, il faut en plus que les sphincters se relaxent pour permettre le passage de l'urine.

Ces deux fonctions sont principalement gérées par des boucles réflexes. Les seules actions volontaires possibles sont de retarder la miction – se retenir – en maintenant clos un des deux

sphincters, ou au contraire d'aider celle-ci en contractant les muscles abdominaux ce qui a pour conséquence d'augmenter la pression intra-vésicale (Jeremy L, 2009).

5.2.2.1. Anatomie de la vessie

a- On peut distinguer trois muscles composant le système vessie plus sphincters en fonction de leur type et de leur rôle : Le détrusor forme la paroi de la vessie. C'est un muscle lisse ; c'est-à-dire que l'on n'y observe pas les stries caractéristiques des muscles squelettiques. La structure et la chimie particulière des muscles lisses donnent au détrusor ses spécificités, notamment son insensibilité à la fatigue et sa dynamique beaucoup plus lente qu'un muscle strié [AA04]. Il est composé de cellules fusiformes de quelques dizaines de micromètres de long, disposées en trois couches superposées. Dans chacune des couches l'orientation des cellules est orthogonale à celle de la couche précédente (figure 73) [JGD89].

- La fonction du détrusor est de contracter la vessie pour la miction. Seules ses caractéristiques passives interviennent dans le stockage. Il contient des mécano-récepteurs informant le S.N.C. sur l'état de la vessie. Le sphincter lisse est, comme son nom l'indique, lui aussi un muscle lisse. Les sphincters sont des muscles en anneau entourant un conduit. Le sphincter lisse est situé au niveau du col de la vessie, à l'ouverture de l'urètre. Son rôle est de garantir la continence en maintenant clos l'urètre, afin d'éviter les fuites d'urine. Il se relâche lors de la contraction du détrusor pour permettre la miction (Jeremy L, 2009)

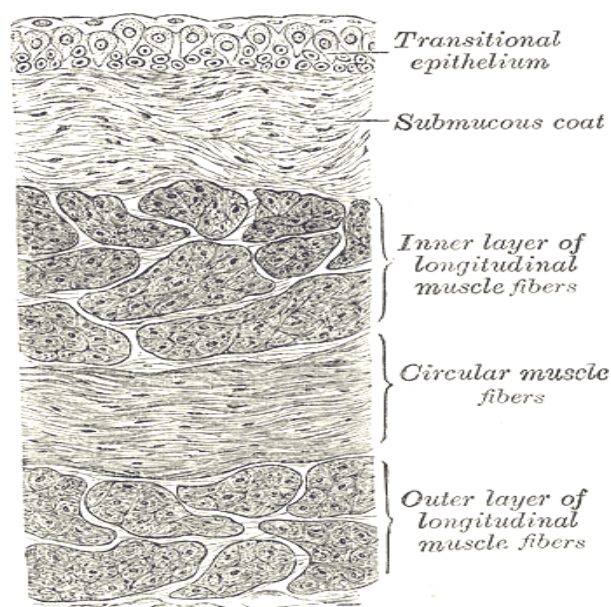


Figure 73 : Vue en coupe de la paroi de la vessie (Jeremy L, 2009)

-Le sphincter strié est le seul muscle strié du système urinaire et un des rares en dehors des muscles squelettiques. Sa fonction est aussi de maintenir l'urètre clos mais uniquement pour retarder volontairement la miction. Il est situé plus loin sur l'urètre que son homologue lisse.

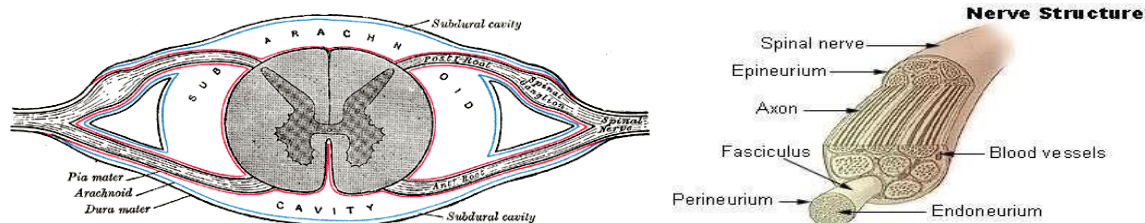
Cependant, étant un muscle strié il est sensible à la fatigue.

De plus, il semble difficile d'identifier une séparation anatomique nette entre les deux sphincters (Jeremy L, 2009).

5.2.2. L'innervation

Le S.N.C. regroupe l'encéphale (le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet) et la moelle épinière. La moelle est le siège de la modulation des réflexes et de leur déclenchement. La plupart des autres fonctions du S.N.C. sont prises en charge par les niveaux supra-spinaux. Le système nerveux périphérique est le réseau de communication du corps, il fait transiter tous les messages en provenance ou à destination du S.N.C. Ces messages sont transmis sous forme d'impulsion électrique, on parle de Potentiels d'Action (PA).

En dehors des nerfs crâniens directement reliés au cerveau, tous les nerfs partent de la moelle épinière. Ils se divisent en une partie sensitive, les voies afférentes, et une partie motrice, les voies efférentes. À leur sortie de la colonne vertébrale, les deux parties sont séparées : les fibres efférentes quittent la colonne côté ventral et les fibres afférentes côté dorsal. Elles se rejoignent ensuite, formant les nerfs périphériques (figure 74a).



(a) Racines nerveuses sortant de la colonne vertébrale (Vue en coupe).
 (b) Décomposition d'un nerf en Fascicules puis axones.

Figure 74 : Détails d'organisation du système nerveux (Jeremy L, 2009).

La partie efférente regroupe le système nerveux somatique et le système nerveux autonome. Le premier sert à commander les muscles striés, les seuls commandables consciemment. Il est constitué de fibres nerveuses de gros diamètre, myélinisées, et donc pour lesquelles la vitesse de transmission est la plus importante. Le système nerveux

autonome contrôle les muscles lisses. Il est constitué de fibres de plus petit diamètre, myélinisées ou non.

L'innervation de la vessie se fait au travers des nerfs hypogastrique, pelvien et pudendal (ou honteux) et fait intervenir les systèmes nerveux autonome et somatique (figure 75).

-Le nerf hypogastrique contient les fibres efférentes sympathiques originaires des dernières vertèbres thoraciques et des premières lombaires (T10 à L2). Elles passent par le plexus hypogastrique supérieur et innervent la paroi de la vessie ainsi que le sphincter lisse [Rob08].

-Le nerf pelvien part des vertèbres sacrées (S2 à S4), passe par le plexus pelvien et innerve la paroi de la vessie. Il contient les fibres efférentes parasympathiques innervant la vessie et le sphincter lisse.

-Le nerf pudendal contient les fibres somatiques provenant – elles aussi – des vertèbres sacrées (S2 à S4). La partie efférente innerve le sphincter strié et la partie afférente ramène les différentes sensations – toucher, température, douleur (Jeremy L, 2009).

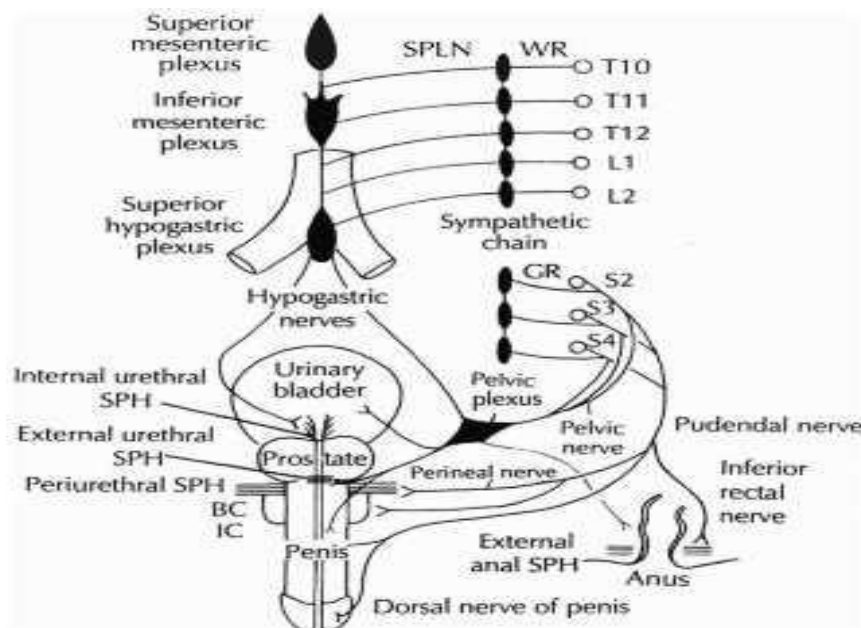


Figure 75 : L'innervation de la vessie chez l'homme [Rob08] (Jeremy L, 2009).

5.2.3. Les réseaux neuronaux

Concernant la commande de la vessie, on peut considérer deux cas distincts : la continence et la miction [dG06] (figure 76).

- a- **La continence** : Pour assurer la continence, les voies sympathiques inhibent la contraction du détrusor et maintiennent contracté le sphincter lisse. Il est aussi possible d'utiliser les voies somatiques pour contracter le sphincter strié. Les voies parasympathiques sont inhibées. Sur les voies afférentes, il y a une faible activité sur le nerf pelvien venant du remplissage de la vessie. Les fibres afférentes menant au sphincter strié peuvent être actives aussi en cas de contraction volontaire.
- b- **La miction** : Lors de la miction, il y a activation des voies parasympathiques qui commandent le détrusor et inhibent le sphincter lisse et les voies sympathiques. L'activité afférente se trouve principalement sur le nerf pelvien. Elle est due à la stimulation des récepteurs de l'urètre par le flux de l'urine.

Un autre circuit réflexe à prendre en compte est celui lié à l'activité sexuelle. En effet, la stimulation des voies efférentes liées aux organes génitaux (principalement contenues dans le nerf pudendal) inhibe la contraction du détrusor, dans le but d'empêcher la miction (Jeremy L, 2009)

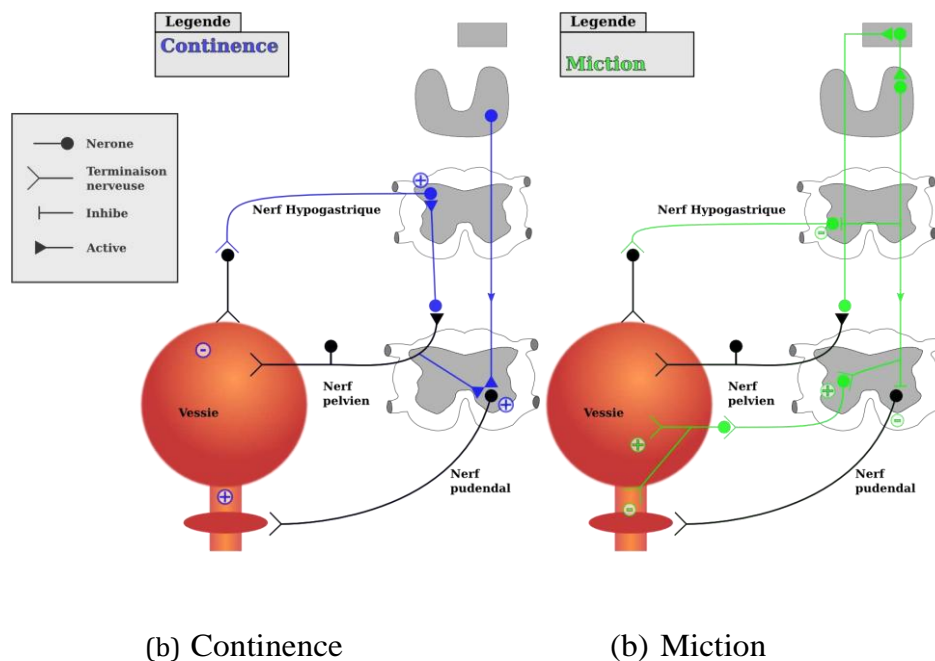


Figure 76 : Principales boucles réflexes contrôlant la vessie (Jeremy L, 2009).

5.3. Physiologie digestive

5.3.1. Anatomie de l'appareil digestif

Le tube digestif est constitué des organes creux dans lesquels transitent les aliments au cours de la digestion. Il est constitué successivement par : la cavité buccale, le pharynx, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle, le côlon, le rectum et l'anus. Associé à ce tractus, il y a des organes pleins glandulaires possédant une fonction de sécrétion de diverses substances nécessaires à l'assimilation des nutriments : les glandes salivaires, le foie et la vésicule biliaire et le pancréas. Les grandes fonctions du tube digestif sont la digestion, la sécrétion, l'absorption, la motricité **(Bruno B, 2012)**.

5.3.2. Digestion

De la bouche à l'anus, la nourriture subit de multiples transformations chimiques et mécaniques. Ces modifications peuvent être divisées en 3 phases selon le lieu (l'organe) où les aliments sont transformés en nutriments :

- ✓ La phase buccale et œsophagienne
- ✓ La phase gastrique
- ✓ La phase intestinale

Ces organes jouent des rôles particuliers dans de la digestion des aliments grâce à leurs mouvements et sécrétions respectifs.

a. Phase buccale et œsophagienne

a.1. Sécrétions salivaires

La salive est produite par 3 paires de glandes.

Le volume salivaire quotidien ainsi produit peut atteindre 1500 ml de sécrétions alcalines (pH entre 7 et 8).

La sécrétion salivaire est essentiellement réflexe nerveuse, déclenchée par la présence d'aliments dans la bouche.

Avant même l'ingestion d'aliments, le système digestif se prépare à leur arrivée. La vue, l'odorat, l'ouïe (bruit de la viande qui grille) ou tout simplement le conditionnement suffisent à initier l'activité digestive **(Bruno B, 2012)**.

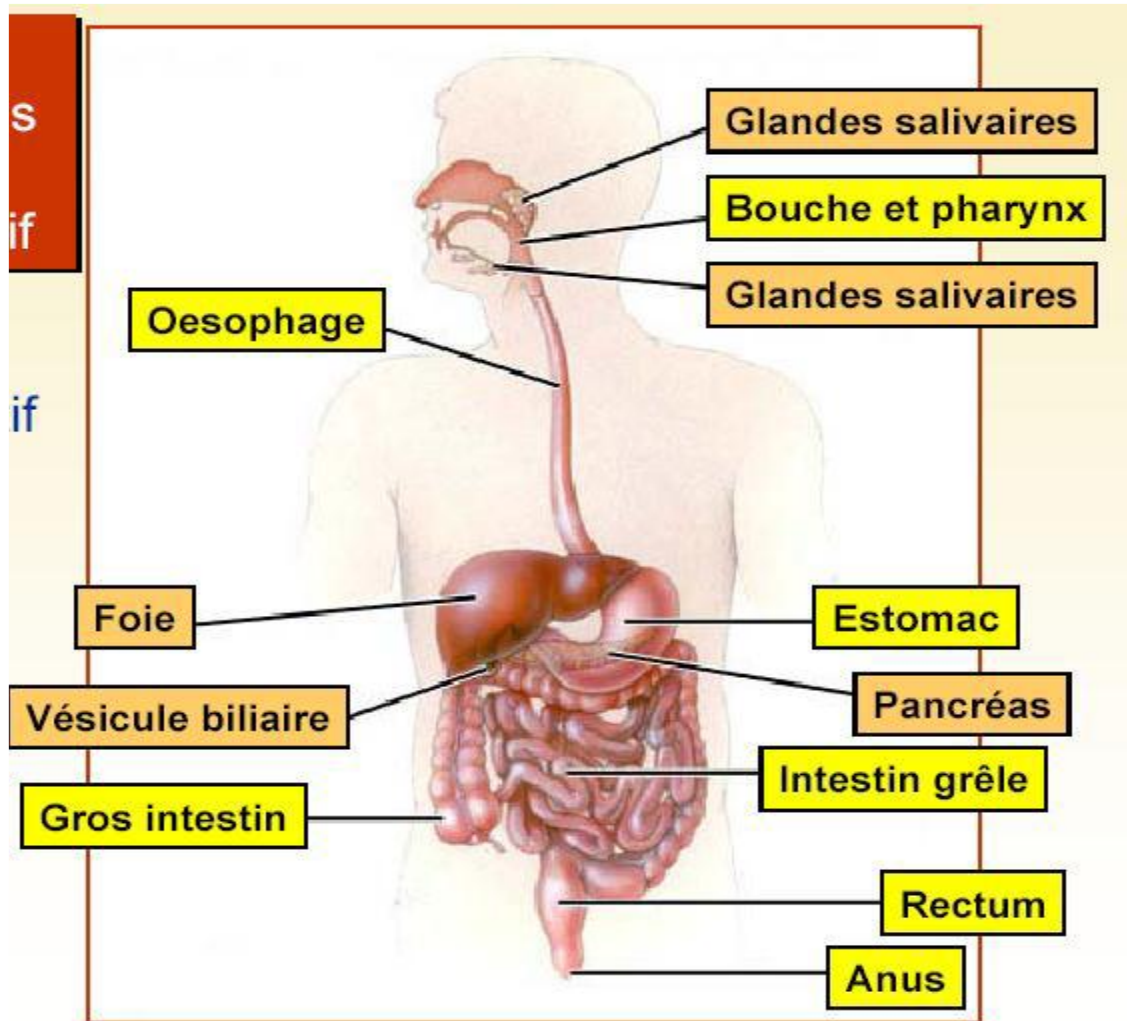


Figure 77 : Appareil digestif (Bruno B, 2012).

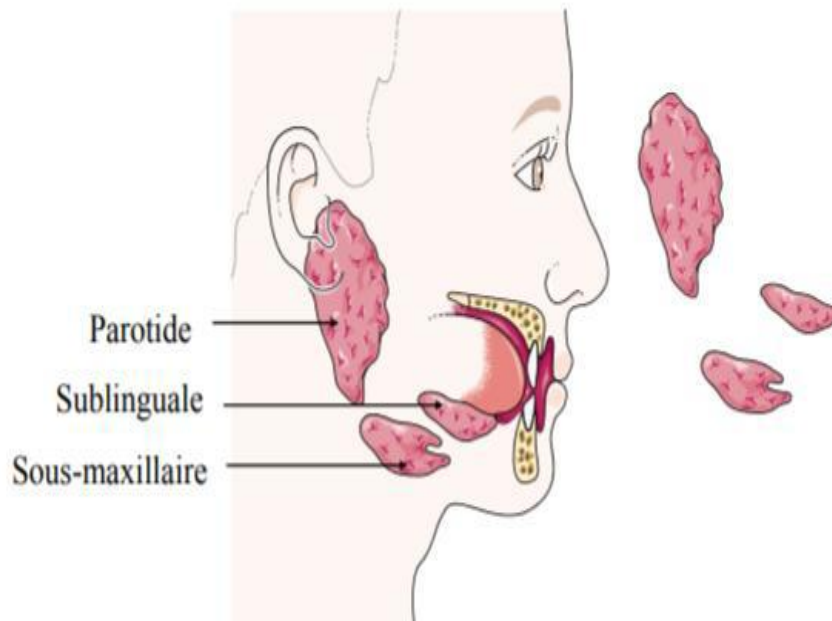


Figure 78 : Glandes salivaires (Bruno B, 2012).

a.1.1. Composition et rôle de la salive

Composée à 99% d'eau (+ électrolytes Na/K et bicarbonates). Elle exerce plusieurs fonctions : un effet hydratants et lubrifiant sur le bol alimentaire, la digestion de l'amidon (amylase salivaire), solubilisation des substances qui vont donner le goût à l'alimentation, rinçage de la bouche et effets antiseptiques.

La salive contient des enzymes salivaires :

-L'amylase salivaire : agit à un pH optimum de 6,9 proche du pH salivaire et conserve une certaine activité (courte durée) dans l'estomac. Elle coupe les liaisons glucidiques de l'amidon et du glycogène.

-La Lipase linguale : agit à pH 2,2 à 5, conditions qui sont celles de l'estomac. Substrat préférentiel : triglycérides à chaîne moyenne (le lait). Digère 10-30% des lipides de la ration.

-Les lysozymes : petite protéine glycolytique qui a un rôle antiseptique.

-Les mucines salivaires : Grosses molécules qui donnent à la salive sa viscosité.

-Les immunoglobulines (IgA) : qui détruisent les bactéries à l'origine des caries et de la mauvaise haleine (**Bruno B, 2012**).

5.3.3. Mastication

La mastication est essentielle à la digestion adéquate des aliments. Elle sert à broyer et à séparer les aliments en petites particules. De plus, la mastication favorise le mélange de la salive aux aliments. La salive et la mastication remplissent donc plusieurs fonctions :

- ✓ La mastication réduit les aliments en petites particules.
- ✓ Elle aide à la formation d'un bol alimentaire pour la déglutition.
- ✓ La salive débute la digestion des lipides et de l'amidon.
- ✓ Elle facilite la gustation par la solubilisation des particules.
- ✓ Elle nettoie la bouche et assure une action antibactérienne.
- ✓ Elle neutralise le reflux gastrique acide dans l'œsophage par son pH alcalin.

5.3.4. Déglutition

C'est l'ensemble des phénomènes mécaniques qui conduit les aliments de la bouche à l'estomac. Elle comprend :

- Temps buccal : phase volontaire, bouche fermée, pointe de la langue en contact avec la partie antérieure du palais. En un mouvement avant vers arrière la base de la langue s'élève et fait basculer le bol dans le pharynx.

- **Temps pharyngien** : très court, arrêt de la ventilation (apnée), fermeture de l'orifice postérieur des fosses nasales par élévation du voile du palais. Le larynx bascule en haut et en avant. L'épiglotte se rabat en avant et les cordes vocales se ferment.
- **Temps œsophagien** : le bol alimentaire déclenche un mouvement péristaltique (contraction simultanée de la couche musculaire circulaire et longitudinale). L'œsophage est fermé par un sphincter, le cardia, qui s'oppose au reflux de liquide acide gastrique dans l'œsophage (reflux gastro- œsophagien) (Bruno B, 2012).

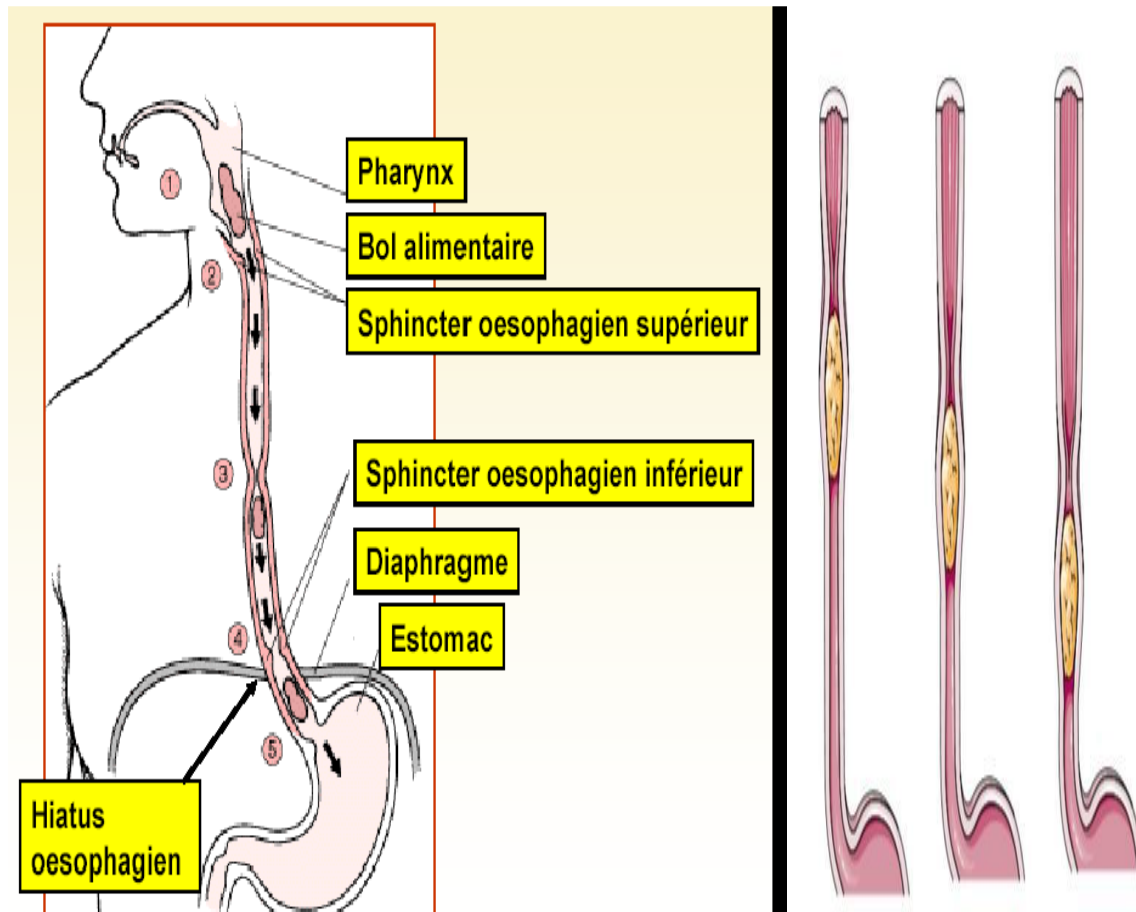


Figure 79 : Déglutition (Bruno B, 2012).

-Rôles de l'œsophage

En plus de leur fonction de propulsion des aliments vers l'estomac, les différentes parties de l'œsophage remplissent des rôles de protection :

- Sphincter œsophagien supérieur (SOS) : Il protège les voies respiratoires supérieures en empêchant les aliments de s'y introduire.

b. La phase gastrique de la digestion

b.1. Rôles de l'estomac

L'estomac reçoit le bol alimentaire qu'il mélange à ses sécrétions et qu'il transforme en chyme. L'estomac peut être divisé en 3 parties fonctionnelles :

- **Région du cardia** (à l'entrée de l'estomac). Cette portion sécrète du mucus ce qui favorise le glissement et l'entrée des aliments dans l'estomac. Le cardia prévient le reflux gastro-oesophagien par son anatomie et ses sécrétions alcalines qui abaissent le pH du reflux gastrique.
- **Le corps et le fundus** : Sous l'influence du nerf vague, ils se laissent distendre par l'ingestion des aliments. Puisque la majeure partie du contenu gastrique se trouve au niveau de ces 2 régions, il est logique que ce soit à ce niveau que l'on retrouve le plus de cellules sécrétant le pepsinogène, la lipase gastrique, le facteur intrinsèque ainsi que le HCL.
- **L'antré et le pylore** : Ces 2 régions servent de malaxeur en triturant la nourriture. Les contractions au niveau de ces régions mélangent et broient les aliments avant de les laisser sortir en petite quantité par le pylore. Le pylore (orifice de sortie de l'estomac) étant riche en cellules de surface, cela lui permet de diminuer l'acidité du chyme qu'il laisse sortir dans le duodénum (protégeant ainsi la muqueuse intestinale de l'acidité) (Bruno B, 2012).

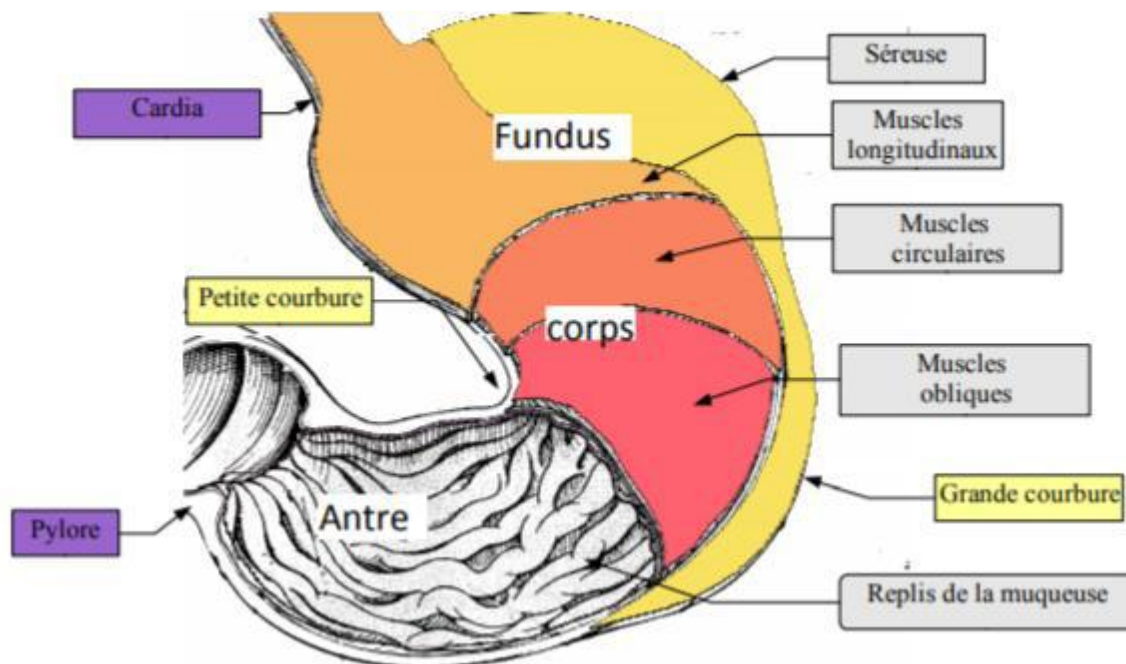


Figure 80 : Anatomie de l'estomac (Bruno B, 2012).

L'estomac est un réservoir à la fois extensible et contractile, possédant deux fonctions **la malaxation du bol alimentaire et le début de la digestion grâce à ses sécrétions** :

- ✓ une sécrétion acide, composée d'acide chlorhydrique HCl, qui abaisse le pH gastrique à 2 lors de la digestion, et qui permet l'activation des enzymes gastriques et pancréatiques ;
- ✓ une sécrétion enzymatique, composée de deux enzymes : la pepsine, qui digère les grosses protéines ; la lipase gastrique, qui commence la digestion des graisses.

Les cellules de la paroi gastrique sont protégées par un mucus alcalin (à pH élevé). L'ensemble des sécrétions augmente au moment du début de la digestion et diminue lorsque l'estomac se vide. Les aliments vont donc être mélangés aux deux enzymes dans un milieu très acide, ce qui permet le début de la dégradation des nutriments complexes en éléments plus petits et plus facilement assimilables. Ce passage se fait d'autant plus facilement que les aliments sont à une température proche de celle de l'organisme (37°C). Les aliments sont ainsi expulsés dans la portion initiale de l'intestin grêle, le duodénum (**Bruno B, 2012**).

Tableau 6 : Produits et rôle des différents types de cellules de l'estomac (**Bruno B, 2012**).

Types de cellules	Produits principaux	Rôles
Cellules de surface	✓ Mucus ✓ HCO ₃ ⁻	✓ Lubrification ✓ Protection
Cellules pariétales	✓ H ⁺ ✓ Facteur intrinsèque	✓ Digestion des protéines ✓ Lier la vitamine B ₁₂
Cellules principales	✓ Pepsinogène ✓ Lipase gastrique	✓ Digestion des protéines ✓ Digestion des lipides
Cellules endocrines	✓ Gastrine ✓ Histamine ✓ Somatostatine	✓ Régulation de la sécrétion d'acide

c. La phase intestinale

c.1. Anatomie

L'intestin grêle comprend :

- **Le duodénum** : mesurant environ 30 cm, c'est lieu du mélange du bol alimentaire avec les enzymes pancréatiques et les sels biliaires ;

- **Le jéjunum** : 3 à 4 m de long, absorption des glucides, des lipides et des protéines par les cellules intestinales, les entérocytes ;

- **L'iléon** : 1 m de long, où se poursuit l'absorption des nutriments, absorption spécifique de la vitamine B12 et des sels biliaires à la fin de l'intestin grêle (iléon terminal).

Ces deux dernières portions sont très vascularisées, grâce à l'artère mésentérique supérieure, car les besoins sanguins sont très importants lors de l'absorption des nutriments, afin de les transporter au reste de l'organisme. C'est ce qui rend difficile la coexistence d'un effort physique intense, c'est à dire des besoins sanguins musculaires, avec la digestion, donc des besoins sanguins intestinaux ; le « sacrifice » se fera aux dépens de l'intestin, et il en résultera une contraction importante de certaines zones, comme le pylore, empêchant la progression du bol alimentaire et favorisant des régurgitations voire des vomissements en amont (**Bruno B, 2012**).

L'épithélium intestinal :

L'épithélium retrouvé le long de l'intestin grêle et du côlon est un épithélium prismatique simple constitué de plusieurs types cellulaires (**Muniz et al. 2012**). La structure particulière, sous forme d'invaginations et de cryptes, ainsi que la présence de microvillosités permet à ce tissu d'avoir une surface d'absorption très importante.

c.2. Mécanisme

Plusieurs sécrétions arrivent au niveau duodénal, en provenance du pancréas et du foie.

Les sécrétions pancréatiques sont :

- des enzymes protéolytiques, capables de digérer les protéines en acides aminés ;
- une amylase qui transforme l'amidon et le glycogène en maltose ;
- des enzymes capables de digérer les graisses, notamment la lipase pancréatique.

Les sécrétions hépatiques

Venant de la vésicule biliaire, sont composées des sels biliaires, indispensables à la digestion des graisses car ils permettent la dilution des acides gras hydrophobes.

c.3. Absorption

Elle est différente selon la nature du nutriment :

- Les glucides sont absorbés par des transporteurs présents sur les membranes des entérocytes, sous forme de glucose ou de disaccharides : maltose, lactose ou saccharose, dont la digestion se poursuit à l'intérieur des entérocytes pour donner du glucose, du fructose et du galactose grâce aux enzymes (Sucrase, glucoamylase et lactase). Les sucres « lents » doivent donc subir toutes les étapes de digestion avant d'être absorbés, alors que les sucres « rapides » sont absorbés très rapidement, provoquant un pic de glycémie.

- Les protéines sont absorbées sous forme d'acides aminés dont 20 sont utilisés par l'organisme pour qu'il synthétise ensuite ses propres protéines.
- Les lipides sont absorbés sous forme d'acides gras et de cholestérol, puis ils sont regroupés dans les entérocytes avant d'être secrétés dans la circulation lymphatique sous forme de chylomicrons, à destination du foie.
- Les vitamines sont également absorbées au niveau intestinal, soit par diffusion si elles sont hydrophobes soit par transport membranaire. Certaines sont nécessaires à l'assimilation d'autres nutriments ou la facilite, comme par exemple la vitamine B1 qui facilite l'absorption du glucose (Bruno B, 2012).

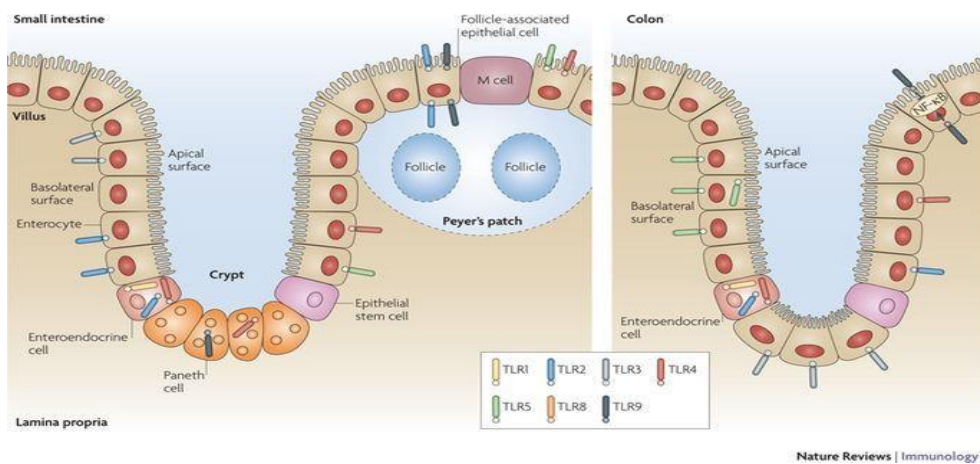


Figure 81 : L'épithélium intestinal (Abreu 2010)

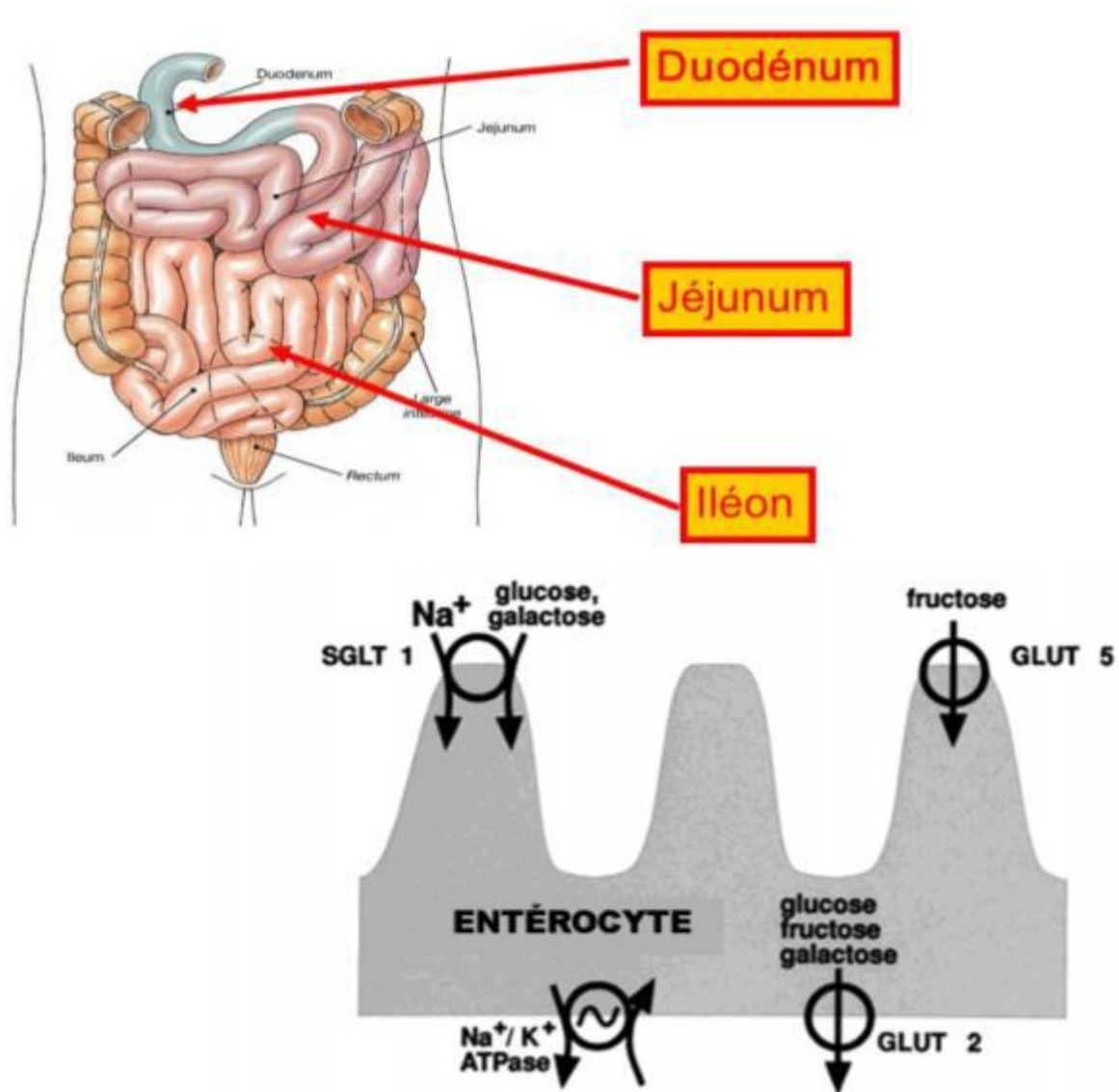


Figure 82 : Passage des glucides (Bruno B, 2012).

- Le passage de tous les glucides de l'entérocyte à la circulation du sang se fait grâce aux transporteurs GLUT 2.
- Les électrolytes (sodium, chlorure, potassium, calcium, magnésium et bicarbonates) sont aussi absorbés au niveau intestinal par des canaux protéiques présents dans la membrane des entérocytes.
- L'eau : en plus de l'apport oral, l'intestin reçoit l'eau contenue dans les différentes sécrétions digestives. Environ 98% des 9 litres d'eau présents dans le tube digestif sont réabsorbés par l'intestin grêle et le côlon, ne laissant ainsi que 200 ml d'eau dans les selles (Bruno B, 2012).

- Le côlon

-Puisque la digestion est généralement complétée plus haut dans l'intestin, le côlon ne joue qu'un rôle secondaire dans ce processus. Les bactéries présentes dans le côlon peuvent cependant digérer, par putréfaction les protéines qui se présentent à ce niveau. Bien qu'il soit peu actif dans la digestion des nutriments, le côlon remplit tout de même plusieurs fonctions :

- Absorption de l'eau et des ions.
- Fermentation bactérienne des nutriments non absorbés.
- Entreposage des déchets et des matériaux non digestibles.
- Élimination des déchets et des matériaux non digestibles (**Bruno B, 2012**).

5.3.5. Motricité de l'estomac

Motricité du fundus (partie proximale)

- ◆ Musculeuse peu épaisse
- ◆ Très peu d'activité motrice = Pas de péristaltisme
- Quelques contractions d'incidence aléatoire
- Motricité du corps au pylore de type péristaltique

Contractions péristaltiques

◆ Les contractions ont un rôle de mélange ou de vidange selon la fermeture ou l'ouverture du pylore

◆ Régulation de la fréquence et de l'intensité hormonale et nerveuse en fonction du contenu stomacal et intestinal (**Ferran A, 2019**).

-Influence du repas

◆ A jeun

- Peu de contractions :

Quelques contractions pendant la phase III des Complexes Moteurs Migrants

-Les contractions ont toujours une intensité forte

◆ En post-prandial

- Fréquence de contractions maximale

- Les contractions ont une intensité variable (**Ferran A, 2019**).

-Vidange gastrique

Influence du repas sur la vidange gastrique par le pylore

◆ Après un repas,

-Le pylore est peu ouvert = le contenu digestif bute sur le pylore Rétropulsion du contenu solide

- ◆ Les solides (> 2mm chez le chien) sont reflusés vers le corps
- ◆ La petite ouverture du pylore permet le passage des liquides dans l'intestin
- ◆ La rétropropulsion permet le mélange du contenu et la réduction de taille des particules

Remarque : si le grain est trop fin, passage rapide des aliments à l'intestin

- ◆ A jeun, le pylore est largement ouvert, Sorti de grosses particules

Vitesse de vidange adaptée au contenu de l'intestin (site majoritaire de digestion) (Ferran A, 2019).

Causes de vidange ralentie si contenu intestinal

- Trop volumineux
- Trop acide
- Trop lipidique
- Hyper- ou hypotonique Exemple de vidange ralentie :
 - Surcharge alimentaire,
 - Enzymes insuffisantes
- ◆ Par mauvaise transition alimentaire
- ◆ Par destruction de cellules lors d'infections virales ou bactériennes (Ferran A, 2019).

Vidange de la phase liquide

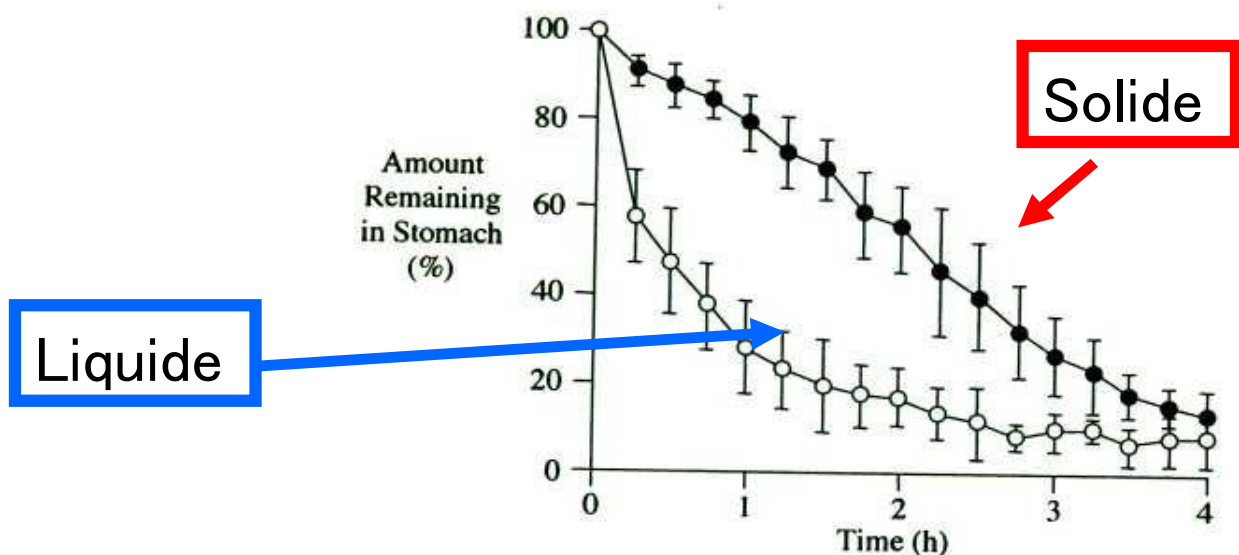


Figure 83 : Vidange de la phase liquide (Ferran A, 2019).

REFERENCES

A

- # Abreu, MT, 2010. « Toll-like Receptor Signalling in the Intestinal Epithelium: How Bacterial Recognition Shapes Intestinal Function ». *Nature Reviews Immunology* 10 (2): 131- 44.
- # Akimoto, T, Pohnert, SC, Li, P, Zhang, M, Gumbs, C, Rosenberg, PB, Williams, R.S, and Yan, Z, 2005. Exercise stimulates Pgc-1alpha transcription in skeletal muscle through activation of the p38 MAPK pathway. *J Biol Chem.* 280:19587-93.
- # Alché, EP, 2003. Comprendre la physiologie cardiovasculaire. Medecines-Science, Flammarion, Paris, 2ième édition.
- # Alonso, MT, and J. Garcia-Sancho. 2011. Nuclear Ca(2+) signalling. *Cell Calcium.*
- # Altier, C, Dubel, SJ, Barrère, C, Jarvis, SE, Stotz, S.C, Spaetgens, RL, Scott, JD, Cornet, V, De Waard, M, Zamponi, GW, Nargeot, J, and Bourinet, E, 2002. Trafficking of L-type calcium channels mediated by the postsynaptic scaffolding protein AKAP79. *J Biol Chem.* 277:33598– 33603.
- # American heart society, 2013.
- # http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/More/MyHeartandStrokeNews/All-About-Heart-Rate-Pulse_UCM_438850_Article.jsp.
- # Anatomie du rein, 2019. <https://imedecin.com/Organes-genito-urinaires/anatomie-du-rein.html>
- # Anatomie et rôle des reins, 2019. <https://www.nephrologie-lyon.com/anatomie-et-role-des-reins.html>.
- # André, G, 2009. Physiologie des reins et des liquides corporels : 2ème édition. Editions Multi Mondes.
- # Anderson K, Behm, DG, 2005. " Trunk muscle activity increases with unstable squat movements". *Can J Appl Physiol.* Feb;30 (1):33-45.
- # André, JM, Catala, M, Katsanis, G, et Poirier, J, 2019. *Medecine Sorbonne Université* [Internet]. Sorbonne Université - Faculté de Médecine. Disponible sur: <https://medecine.sorbonne-universite.fr/>

B

- ✚ Barnett, MW, and Larkman, PM, 2007. The action potential. *Pract Neurol.* 7:192-197.
- ✚ Bernard, J, Duprez, J, Huile, Nougier, P, Pattier, J, et Poulizac, J, 2006. Manuel de biologie physiologie. Ed. Ellipses, Paris. 708-731.
- ✚ Berridge, MJ, 2005. Unlocking the secrets of cell signaling. *Annu Rev Physiol.* 67:1-21.
- ✚ Berridge, MJ, Lipp, P, and Bootman. MD, 2000. The versatility and universality of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 1:11-21.
- ✚ Bidaud, I, and Lory, P, 2011. Hallmarks of the channelopathies associated with L-type calcium channels: a focus on the Timothy mutations in Ca(v)1.2 channels. *Biochimie.* 93:2080-2086.
- ✚ Bindreither, D, and Lackner, P, 2009. Structural diversity of calcium binding sites. *Gen Physiol Biophys.* 28 Spec No Focus:F82-88.
- ✚ Bodine, SC, Latres, E, Baumhueter, S, Lai, VK, Nunez, L, Clarke, BA, Poueymirou, WT, Panaro, FJ, Na, E, Dharmarajan, K, Pan, ZQ, Valenzuela, DM, DeChiara, TM, Stitt, TN, Yancopoulos, GD, and Glass, DJ, 2001a. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science.* 294:1704-8.
- ✚ Bodine, SC, Stitt, TN, Gonzalez, M, Kline, WO, Stover, GL, Bauerlein, R, Zlotchenko, E, Scrimgeour, A, Lawrence, JC, Glass, DJ, and Yancopoulos, GD, 2001b. Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. *Nat Cell Biol.* 3:1014-9.
- ✚ Bourinet, E, Soong, TW, Stea, A, and Snutch, TP, 1996. Determinants of the G protein-dependent opioid modulation of neuronal calcium channels. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93:1486-1491.
- ✚ Boutouyrie, P, and Laurent, S, 2004. Remodelage des grosses et petites artères dans l'hypertension artérielle. *Sang Thrombose Vaisseaux,* 16: 81-89.
- ✚ Brini, M, and Carafoli, E, 2009. Calcium pumps in health and disease. *Physiol Rev.* 89:1341-1378
- ✚ Bruno, B, 2012. *Physiologie digestive,* Université Joseph Fourier de Grenoble.
- ✚ Budde, T, Meuth, S, and Pape, HC, 2002. Calcium-dependent inactivation of neuronal calcium channels. *Nat Rev Neurosci.* 3:873-883.
- ✚ Buraei, Z, and Yang, J, 2010. The beta subunit of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Physiological reviews.* 90:1461-1506.

C

- ✚ Cai, D, Frantz, JD, Tawa, Jr, NE, Melendez, PA, Oh, BC, Lidov, HG, Hasselgren, PO, Frontera, WR, Lee, J, Glass, DJ, and Shoelson, SE, 2004. IKKbeta/NF-kappaB activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell*. 119:285-98.
- ✚ Campbell, N A, and Reece, J B, 2005. Biology Seventh Edition. San Francisco, CA, USA, Pearson Education, Inc., Benjamin Cummings.
- ✚ Campiglio, M, and Flucher, BE, 2015. The role of auxiliary subunits for the functional diversity of voltage-gated calcium channels. *J Cell Physiol*. 230:2019-2031.
- ✚ Catterall, WA, 2011. Voltage-gated calcium channels. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 3:a003947.
- ✚ Catterall, WA, 2000. Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Annual review of cell and developmental biology*. 16:521-555.
- ✚ Cens, T, Restituito, S, Rousset, M, and Charney, P, 2005. Role of β Subunits in Voltage-Gated Calcium Channel Functions. In *Voltage-Gated Calcium Channels*. Kluwer Academic/Plenum Publishers. 95-112.
- ✚ Chenafa, 2012. La fonction rénale, Service d'anatomie CHU Oran. <http://www.chuoran.fr>
- ✚ Chin, ER, Olson, EN, Richardson, JA, Yang, Q, Humphries, C, Shelton, JM, Wu, H, Zhu, W, Bassel-Duby, R, and Williams, RS, 1998. A calcineurin-dependent transcriptional pathway controls skeletal muscle fiber type. *Genes Dev*. 12:2499-509.
- ✚ Clapham, DE, 2007. Calcium signaling. *Cell*. 131:1047-1058.
- ✚ Clavel, S, Coldefy, AS, Kurkdjian, E J, Salles, Margaritis, I, and Derijard. B, 2006. Atrophy-related ubiquitin ligases, atrogin-1 and MuRF1 are up-regulated in aged rat Tibialis Anterior muscle. *Mech Ageing Dev*. 127:794-801.
- ✚ Collège Universitaire des Enseignants de Néphrologie, 2018. Néphrologie- 8ème édition. **ELLIPSES MARKETING.**
- ✚ Complior, 2013. Notions sur la pression centrale, <http://www.complior.fr/info-center>.
- ✚ Corps-Cité, 2013. <http://www.corpscite.be/xml/sites-SITE-2064-IDC-2066-.html>.
- ✚ Cooper, GM, and Sunderland, MA, 2000. The Endoplasmic Reticulum. In *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sinauer Associates, Inc., Publishers.
- ✚ Courand, PY, and Lantelme, P, 2012. Mesure de la pression centrale : y a-t-il un intérêt en pratique ? *Réalités Cardiologiques*.
- ✚ Cumming, 2001, *Physiologie du muscle*.

D

- ✚ Daitoku, H, Yamagata,K, Matsuzaki,H, Hatta,M, and Fukamizu, A, 2003. Regulation of PGC-1 promoter activity by protein kinase B and the forkhead transcription factor FKHR. *Diabetes*. 52:642-9
- ✚ Dautat, M. Manuel de physiologie cardiovasculaire intégrée. Suramps Medical, 2002. France.
- ✚ Dehoux, MJ, van Beneden, RP, Fernandez-Celemin, L, Lause, PL, and Thissen, JP, 2003. Induction of MafBx and Murf ubiquitin ligase mRNAs in rat skeletal muscle after LPS injection. *FEBS Lett*. 544:214-7.
- ✚ Dehoux, M, Van Beneden, R, Pasko, N, Lause, P, Verniers, J, Underwood, L, Ketelslegers, JM, and Thissen. 2004. Role of the insulin-like growth factor I decline in the induction of atrogin-1/MAFbx during fasting and diabetes. *Endocrinology*. 145:4806-12.
- ✚ DePuy, SD, Yao,J, Hu,C, McIntire,W, Bidaud, I, Lory, P, Rastinejad,F, Gonzalez,C, Garrison, JC, and Barrett, PQ, 2006. The molecular basis for T-type Ca²⁺ channel inhibition by G protein beta2gamma2 subunits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 103:14590–14595.
- ✚ De Waard, M, Witcher,DR, Pragnell,M, Liu,H, and Campbell, KP, 1995. Properties of the alpha 1- beta anchoring site in voltage-dependent Ca²⁺ channels. *J Biol Chem*. 270:12056-12064.
- ✚ Di Giovanni, S, Molon, A, Broccolini, A, Melcon, G, Mirabella, M, Hoffman, EP, and Servidei, S, 2004. Constitutive activation of MAPK cascade in acute quadriplegic myopathy. *Ann Neurol*. 55:195-206.
- ✚ Dixon, RE, Moreno,CM, Yuan, C, Opitz-Araya,X, Binder,MD, Navedo, MF,and Santana, LF, 2015. Graded Ca(2)(+)/calmodulin-dependent coupling of voltage-gated CaV1.2 channels. *Elife*. 4.
- ✚ Dolphin, AC, 2012. Calcium channel auxiliary $\alpha 2\delta$ and β subunits: trafficking and one step beyond. *Nat Rev NeuroScience*. 13:542-555.
- ✚ Dunn, SE, Burns, J.L, and Michel, R.N, 1999. Calcineurin is required for skeletal muscle hypertrophy. *J Biol Chem*. 274:21908- 12.

E

- ✚ Elaine, N, Marieb Katja H, 2012. Anatomie et Physiologie Humaine. 1264p
- ✚ Elaine, Ma, traduit par Jean-Pierre, A, France, B, Annie, Marie-Claude, D, 1999. Anatomie et physiologie humaines, chapitre 23 « Le système respiratoire », pages 802-851.
- ✚ Eric, T, 2017. Traité de néphrologie.. (Médecine Sciences Publications).

F

- ✚ Ferran A, 2019. Physiologie digestive, Ecole nationale vétérinaire Toulouse, CEAV
- ✚ Ferreira, A, Petretti, C, et Vasina, 2015. Biologie de l'alimentation humaine. Ed. ednh, Paris. 100-112.
- ✚ Fischer, D, Sun, X, Gang, G, Pritts, T, and Hasselgren, PO, 2000. The gene expression of ubiquitin ligase E3alpha is upregulated in skeletal muscle during sepsis in rats-potential role of glucocorticoids. *Biochem Biophys Res Commun.* 267:504-8.
- ✚ FMPMC-PS, 2019. Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/urin.html>.
- ✚ Forsén, S, and Kördel, J, 1994. Calcium in Biological Systems. In Bioinorganic chemistry. University Science Books, Mill Valley, CA. 107-135.

G

- ✚ Galligan, JJ, 2002. Ligand-gated ion channels in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil.* 14:611-623.
- ✚ Gilabert, JA, 2012. Cytoplasmic calcium buffering. *Adv Exp Med Biol.* 740:483-498.
- ✚ Glass, DJ, 2005. Skeletal muscle hypertrophy and atrophy signaling pathways. *Int J Biochem Cell Biol.* 37:1974-84.
- ✚ Gomes, MD, Lecker, SH, Jagoe, RT, Navon, A, and Goldberg, AL, 2001. Atrogin-1, a muscle-specific F-box protein highly expressed during muscle atrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 98:14440-5.
- ✚ Gregg, D, 1966. The physiological basis of medical practice. Williams and Wilkins, chapter Dynamics of blood and lymph flow.
- ✚ Guyton, AC, and Hall, JE, 2003. Précis de physiologie médicale. Piccin,. Italie, 2ième édition.

H

- ✚ Haiech, J, Audran, E, Feve, M, Ranjeva, R, and Kilhoffer, MC, 2011. Revisiting intracellular calcium signaling semantics. *Biochimie.* 93:2029-2037.
- ✚ Hara, K, Yonezawa, K, Kozlowski, MT, Sugimoto, T, Andrabi, K, Weng, QP, Kasuga, M, Nishimoto, I, and Avruch, J, 1997. Regulation of eIF-4E BP1 phosphorylation by mTOR. *J Biol Chem.* 272:26457-63.
- ✚ Hardt, SE, and Sadoshima, J, 2002. Glycogen synthase kinase-3beta: a novel regulator of cardiac hypertrophy and development. *Circ Res.* 90:1055-63.

- # Herman, H, Cier, J.F, 1979. Précis de physiologie. Ed Masson, 400p
- # Hirvonen, J, Rehunen, S, Rusko, H, and Harkonen , M, 1987. "Breakdown of high-energy phosphate compounds and lactate accumulation during short supramaximal exercise." *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 56(3) : 253-259.
- # Hofmann, F, Flockerzi,V, Kahl,S, and Wegener, JW, 2014. L-Type Cav1.2 calcium channels: from in vitro findings to in vivo function. *Physiol Rev* 94:303-326.
- # Hogan, PG, Lewis, RS, and Rao, A, 2010. Molecular basis of calcium signaling in lymphocytes : STIM and ORAI. *Annu Rev Immunol.* 28:491-533.
- # Holmes, B, and Dohm, GL, 2004. Regulation of GLUT4 gene expression during exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 36:1202-6.
- # Holz, GG, Rane SG, and Dunlap, K, 1986. GTP-binding proteins mediate transmitter inhibition of voltage-dependent calcium channels. *Nature.* 319:670–672.
- # Hulme, JT, Yarov-Yarovoy,V, Lin, TW, Scheuer, T, and, Catterall, WA ,2006. Autoinhibitory control of the CaV1.2 channel by its proteolytically processed distal C-terminal domain. *J Physiol.* 576:87-102.
- # Hulme, JT, Konoki,K, Lin, TW, Gritsenko, MA, Camp, DG, 2nd, Bigelow, DJ, and Catterall, WA, 2005. Sites of proteolytic processing and noncovalent association of the distal C-terminal domain of CaV1.1 channels in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102:5274-5279.
- # Hunter, RB, Stevenson, E, Koncarevic, A, Mitchell-Felton, H, Essig, DA, and. Kandarian. SC, 2002. Activation of an alternative NF-kappaB pathway in skeletal muscle during disuse atrophy. *Faseb J.* 16:529-38.

J

- # Jager, S, Handschin,C, St-Pierre,J, and Spiegelman, BM, 2007. AMP-activated protein kinase (AMPK) action in skeletal muscle via direct phosphorylation of PGC-1alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104:12017-22.
- # Jagoe, RT, and Goldberg, AL, 2001. What do we really know about the ubiquitin-proteasome pathway in muscle atrophy? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 4:183-90.
- # Jeremy, L, 2009. Le système urinaire inférieur : modélisation et validation expérimentale. Étude de son activation sélective.. Automatique / Robotique. Université Montpellier II - Sciences et Techniques du Languedoc. Français. tel-00454696
- # Jones, D, Round, J, de Haan, A, 2005. Physiologie du muscle squelettique, Elsevier.
- # Judge, AR, Koncarevic, A, Hunter, RB, Liou, HC, Jackman, RW, and. Kandarian , S.C 2007. Role for IkappaBalpha, but not c-Rel, in skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol.* 292:C372-82.

\mathcal{K}

- ✚ Kornmann, B, Currie, E, Collins, SR, Schuldiner, M, Nunnari, J, Weissman, JS, and Walter, P, 2009. An ER-mitochondria tethering complex revealed by a synthetic biology screen. *Science*. 325:477-481.
- ✚ Kwon, YT, Xia, Z, Davydov, IV, Lecker, SH, and Varshavsky, A, 2001. Construction and analysis of mouse strains lacking the ubiquitin ligase UBR1 (E3 α) of the N-end rule pathway. *Mol Cell Biol*. 21:8007-21.

\mathcal{L}

- ✚ Lacor, B, et Belon, J, 2016. *Physiologie humaine*. Ed. Elsevier Masson, Camille Desmoulins. 27-34.
- ✚ Lecker, SH, 2003. Ubiquitin-protein ligases in muscle wasting: multiple parallel pathways? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 6:271-5.
- ✚ Latres, E, Amini, AR, Amini, AA, Griffiths, J, Martin, FJ, Wei, Y, Lin, HC, Yancopoulos, GD, and Glass, DJ, 2005. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) inversely regulates atrophy-induced genes via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR) pathway. *J Biol Chem*. 280:2737-44.
- ✚ Leger, B, Vergani, L, Soraru, G, Hespel, P, Derave, W, Gobelet, C, D'Ascenzio, C, Angelini, C, and Russell, AP, 2006. Human skeletal muscle atrophy in amyotrophic lateral sclerosis reveals a reduction in Akt and an increase in atrogin-1. *Faseb J*. 20:583-5.
- ✚ Lehninger, A. (1979). *Biochimie*.
- ✚ Lee, SW, Dai, G, Hu, Z, Wang, X, Du, J, and Mitch, WE, 2004. Regulation of muscle protein degradation: coordinated control of apoptotic and ubiquitin-proteasome systems by phosphatidylinositol 3 kinase. *J Am Soc Nephrol*. 15:1537-45.
- ✚ Li JJ, 1987. *Arterial system dynamics*. New York University Press, Biomedical Engineering Series.
- ✚ Li, YP, Chen, Y, John, J, Moylan, J, Jin, B, Mann, DL, and Reid, MB, 2005. TNF- α acts via p38 MAPK to stimulate expression of the ubiquitin ligase atrogin1/MAFbx in skeletal muscle. *Faseb J*. 19:362-70.
- ✚ Lodish, H, Berk, A, Zipursky, L, Matsudaira, P, Baltimore, D, and Darnell, J, 2000. Intracellular Ion Environment and Membrane Electric Potential. In *Molecular Cell Biology*, 4th edition. W.H. Freeman, New York.

M

- ✚ MacLennan, DH, Abu-Abed, M, and Kang, C, 2002. Structure-function relationships in Ca (2+) cycling proteins. *J Mol Cell Cardiol.* 34:897-918.
- ✚ Marieb, E, 1999. Anatomie et physiologie humaines. Ed. de boeck, Paris.251-291.
- ✚ Marieb, E, et Hoehn, K, 2010. Anatomie et physiologie humaines. Ed. Pearson, Paris. 315- 357.
- ✚ Mauro, A, 1961. "Satellite cell of skeletal muscle fibers." *J Biophys Biochem Cytol* 9: 493-495.
- ✚ McElhinny, AS, Kakinuma, K, Sorimachi, H, Labeit, S, and Gregorio, CC, 2002. Muscle-specific RING finger-1 interacts with titin to regulate sarcomeric M-line and thick filament structure and may have nuclear functions via its interaction with glucocorticoid modulatory element binding protein-1. *J Cell Biol.* 157:125-36.
- ✚ Meldolesi, J, and Pozzan, T, 1998. The endoplasmic reticulum Ca²⁺ store : a view from the lumen. *Trends Biochem Sci.* 23:10-14.
- ✚ Mesure de la vitesse circulatoire sanguine, 2013. <http://pathologie-cardiovasculaire.etud.univ-montpl.fr/travaux-pratiques-de-dfgsm2/tp-exploration-fonctionnelle-vasculaire/mesure-de-la-vitesse-circulatoire-sanguine/>
- ✚ Michalak, M, Robert Parker, JM, and Opas, JM, 2002. Ca²⁺ signaling and calcium binding chaperones of the endoplasmic reticulum. *Cell Calcium.* 32:269-278.
- ✚ Moore, ED, Etter EF, Philipson KD, Carrington W.A, Fogarty KE, Lifshitz LM, and Fay FS, 1993. Coupling of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger, Na⁺/K⁺ pump and sarcoplasmic reticulum in smooth muscle. *Nature.* 365:657-660.
- ✚ Moreno, CM, Dixon,RE, Tajada,S, Yuan,C, Opitz-Araya,X, Binder,MD, and Santana, LF, 2016. Ca (2+) entry into neurons is facilitated by cooperative gating of clustered CaV1.3 channels. *Elife.* 5
- ✚ Muniz, Luciana, R, Camille K, et Garabet Y, 2012. « Intestinal Antimicrobial Peptides during Homeostasis, Infection, and Disease ». *Frontiers in Immunology* 3 : 310.
- ✚ Murakami, M, Ohba,T, Takahashi,Y, Watanabe,H, Miyoshi,I, Nakayama,S, Ono,K, Ito,H, and T. Iijima. 2006. Identification of a cardiac isoform of the murine calcium channel alpha1C (Cav1.2-a) subunit and its preferential binding with the beta2 subunit. *J Mol Cell Cardiol.* 41:115-125.

N

- ✚ Navedo, MF, Cheng, EP, Yuan, C, Votaw, S, Molkentin, JD, Scott, JD, and Santana, LF, 2010. Increased coupled gating of L-type Ca²⁺ channels during hypertension and Timothy syndrome. *Circ Res.* 106:748-756.
- ✚ Naya, FJ, Mercer, B, Shelton, J, Richardson, JA, Williams, R.S, and Olson, EN, 2000. Stimulation of slow skeletal muscle fiber gene expression by calcineurin in vivo. *J Biol Chem.* 275:4545-8.
- ✚ Nguyen S, and Bourouina, R, 2008, Manuel d'anatomie et de physiologie. Lamarre, 2ième édition, France.
- ✚ Nilius, B, Talavera, K, and Verkhratsky, A, 2006. T-type calcium channels: the never ending story. *Cell Calcium.* 40:81-88.

O

- ✚ Ojuka, EO, 2004. Role of calcium and AMP kinase in the regulation of mitochondrial biogenesis and GLUT4 levels in muscle. *Proc Nutr Soc.* 63:275-8.
- ✚ Oreskes, I, Hirsch, C, Douglas, KS, and Kupfer, S, 1968. Measurement of ionized calcium in human plasma with a calcium selective electrode. *Clin Chim Acta.* 21:303-313.

P

- ✚ Patterson, RL, Boehning, D, and Snyder, SH, 2004. Inositol 1, 4,5-trisphosphate receptors as signal integrators. *Annu Rev Biochem.* 73:437-465.
- ✚ Pechere, JF, Derancourt, J, and Haiech, J, 1977. The participation of parvalbumins in the activation-relaxation cycle of vertebrate fast skeletal-muscle. *FEBS Lett.* 75:111-114.
- ✚ Pelletier, L, and Savignac, M, 2013. Ca (2+) signaling in T-cell subsets with a focus on the role of cav1 channels: possible implications in therapeutics. *Front Immunol.* 4:150.
- ✚ Pelletier, L, et al., 2015. Voltage Activated Cav1 Calcium Channels in T Cells. *Messenger.*
- ✚ Pelluard, 2019. Embryologie et histologie du rein-130917. https://www.cdbn.fr/wp-content/uploads/frontend/2017/09/D1-UE4-Pelluard-Embryologie_et_histologie_du_rein-130917.pdf.
- ✚ Penner, CG, Gang, G, Wray, C, Fischer, JE, and Hasselgren, PO, 2001. The transcription factors NF-kappaB and AP-1 are differentially regulated in skeletal muscle during sepsis. *Biochem Biophys Res Commun.* 281:1331-6.

- # Perez-Reyes, E, 2003. Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels. *Physiol Rev.* 83:117-161.
- # Petroski, MD, and Deshaies, RJ, 2005. Function and regulation of cullin RING ubiquitin ligases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 6:9-20
- # Physiologie rénale, 2019. <http://recap-ide.blogspot.com/2013/12/physiologie-renale.html>
- # Pintard, L, Willems, A, and Peter, M, 2004. Cullin-based ubiquitin ligases : Cul3-BTB complexes join the family. *Embo J.* 23 :1681-7.
- # Powers, SK, and Jackson, MJ, 2008. "Exercise-induced oxidative stress : cellular mechanisms and impact on muscle force production." *Physiol Rev* 88(4): 1243-1276.
- # Préfaut, C, et Ninot, G, 2009. La réhabilitation du malade respiratoire chronique. Ed. Masson, Paris. 17-25.
- # Prins, D, and Michalak, M, 2011. Organellar calcium buffers. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 3
- # Proft, J, and Weiss, N, 2015. G protein regulation of neuronal calcium channels: Back to the future. *Molecular pharmacology.* 87:890–906.
- # Puigserver, P, Rhee, J, Lin, J, Wu, Z, Yoon, JC, Zhang, CY, Krauss, S, Mootha, VK, Lowell, BB, and Spiegelman, BM, 2001. Cytokine stimulation of energy expenditure through p38 MAP kinase activation of PPARgamma coactivator-1. *Mol Cell.* 8:971-82.

K

- # Kedar, V, McDonough, H, Arya, R, Li, HH, Rockman, HA, and Patterson, C. 2004. Muscle-specific RING finger 1 is a bona fide ubiquitin ligase that degrades cardiac troponin I. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101:18135-40.
- # Kilhoffer, MC, Haiech, J, and Demaille, GD, 1983. Ion binding to calmodulin. A comparison with other intracellular calcium-binding proteins. *Mol Cell Biochem.* 51:33-54.
- # Kits, KS, and Mansvelder, HD, 2000. Regulation of exocytosis in neuroendocrine cells: spatial organization of channels and vesicles, stimulus-secretion coupling, calcium buffers and modulation. *Brain Res Brain Res Rev.* 33:78-94.
- # Kornmann, B, Currie, E, Collins, S.R, Schuldiner, M, Nunnari, J, Weissman, JS, and Walter, P, 2009. An ER-mitochondria tethering complex revealed by a synthetic biology screen. *Science.* 325:477-481.
- # Krause, KH, 1991. Ca (2+)-storage organelles. *FEBS Lett.* 285:225-229.

- # Krawiec, BJ, Frost, RA, Vary, TC, Jefferson, LS, and Lang, CH, 2005. Hindlimb casting decreases muscle mass in part by proteasome-dependent proteolysis but independent of protein synthesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 289:E969- 80.
- # Kretsinger, RH, and Nockolds, CE, 1973. Carp muscle calcium-binding protein. II. Structure determination and general description. *J Biol Chem.* 248:3313-3326.

R

- # Richter, EA, Derave, W, and Wojtaszewski, JF, 2001. Glucose, exercise and insulin: emerging concepts. *J Physiol.* 535:313- 22.
- # Rieutort, M, 1998. Physiologie animale, les cellules dans l'organisme. Ed. Masson, Paris. 157-186.
- # Rizzuto, R, De Stefani D, Raffaello, A, and Mammucari, C, 2012. Mitochondria as sensors and regulators of calcium signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 13:566-578
- # Rose, AJ, Kiens, B, and Richter, EA, 2006. Ca²⁺-calmodulin-dependent protein kinase expression and signalling in skeletal muscle during exercise. *J Physiol.* 574:889-903.
- # Rose, AJ, Michell, BJ, Kemp, BE, and Hargreaves, M, 2004. Effect of exercise on protein kinase C activity and localization in human skeletal muscle. *J Physiol.* 561:861-70.
- # Roth, S M, Martel, GF, Ivey, F M, Lemmer, JT, Metter, EJ, Hurley, BF, and Rogers, M A ,2000. "Skeletal muscle satellite cell populations in healthy young and older men and women." *Anat Rec* 260(4): 351-358

S

- # Sacheck, JM, Hyatt, JP, Raffaello, A, Jagoe, RT, Roy, RR, Edgerton, VR, Lecker, SH, and Goldberg, AL, 2007. Rapid disuse and denervation atrophy involve transcriptional changes similar to those of muscle wasting during systemic diseases. *Faseb J.* 21:140-55.
- # Safar, ME, and Lacolley, P, 2007. Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 293: H1-7.
- # Saimi, Y, and Kung, C, 2002. Calmodulin as an ion channel subunit. *Annu Rev Physiol.* 64:289-311.
- # Sandri, M, Sandri, C, Gilbert, A, Skurk, C, Calabria, E, Picard, A, Walsh, K, Schiaffino, S, Lecker, SH, and Goldberg, AL, 2004. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell.* 117:399-412.

- # Schram, G, Pourrier, M, Melnyk, P, and Nattel, S, 2002. Differential distribution of cardiac ion channel expression as a basis for regional specialization in electrical function. *Circ Res.* 90:939-950.
- # Segers, P, Mynard, J, Taelman, L, Vermeersch, S, and Swillens, A. Wave reflection: myth or reality. *Artery Research*, 6(1) : 7–11, 2012.
- # Seidel, M, Lai, FA, and Zissimopoulos, S, 2015. Structural and functional interactions within ryanodine receptor. *Biochem Soc Trans.* 43:377-383.
- # Sekler, I, Sensi, SL, Hershfinkel, M, and Silverman, WF, 2007. Mechanism and regulation of cellular zinc transport. *Mol Med.* 13:337-343.
- # Sherwood, L, 2006. *Physiologie humaine 2 e édition.* Ed. de boeck, Paris. 203-235.
- # Schmidt, R, 1999. *En bref... Physiologie.* Ed. de boeck, Paris. 375-412.
- # Shuba, YM, 2014. Models of calcium permeation through T-type channels. *Pflugers Arch.* 466:635- 644.
- # Sies, H, and Cadenas, E, 1985. "Oxidative stress: damage to intact cells and organs." *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 311(1152) : 617-631.
- # Silverthorn, DU, 2007. *Human Physiology: An Integrated Approach.* 4th Edition, Benjamin Cummings, San Francisco.
- # Silverthorn, D, Ober, W, Garrison, C, Silverthorn, A et Johnson, B, 2007. *Physiologie humaine, une approche intégrée 4 e édition.* Ed. Pearson, Paris. 374-407.
- # Szabadkai, G, and Duchon, MR, 2008. Mitochondria: the hub of cellular Ca²⁺ signaling. *Physiology (Bethesda).* 23:84-94.

T

- # Temmerman, K, Simon, B, and Wilmanns, M, 2013. Structural and functional diversity in the activity and regulation of DAPK-related protein kinases. *FEBS J.* 280:5533-5550.
- # Tintignac, LA, Lagirand, J, Batonnet, V, Sirri, MP, Leibovitch, and Leibovitch, SA, 2005. Degradation of MyoD mediated by the SCF (MAFbx) ubiquitin ligase. *J Biol Chem.* 280:2847-56.
- # Tortora, G, et Derrickson, B, 2007. *Principes d'anatomie et de physiologie 4 e édition.* Ed. de boeck, Paris. 310-343.
- # Tsien, RW, and Tsien, RY, 1990. Calcium channels, stores, and oscillations. *Annu Rev Cell Biol.* 6:715-760.

V

- ✚ Vance, CL, Begg, CM, Lee, WL, Haase, H, Copeland, TD, and McEnery, MW, 1998. Differential expression and association of calcium channel alpha1B and beta subunits during rat brain ontogeny. *J Biol Chem.* 273:14495-14502.
- ✚ Van Petegem, F, 2012. Ryanodine receptors: structure and function. *J Biol Chem.* 287:31624-31632.
- ✚ Venkatachalam, K, and Montell, C, 2007. TRP channels. *Annu Rev Biochem.* 76:387-417
- ✚ Vincent, L, 2010. Caractéristiques structurales & fonctionnelles du muscle strié squelettique: Effets de l'Hémoglobine S et/ou de l'alpha-thalassémie. Thèse de Doctorat, Université Jean Monnet, Saint Etienne.
- ✚ von Manteuffel, SR, Gingras, AC, Ming, XF, Sonenberg, N, and Thomas, G, 1996. 4E-BP1 phosphorylation is mediated by the FRAP-p70s6k pathway and is independent of mitogen-activated protein kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93:4076-80.
- ✚ von Haehling, S, Genth-Zotz, S, Anker, SD, and Volk, HD, 2002. Cachexia: a therapeutic approach beyond cytokine antagonism. *Int J Cardiol.* 85:173-83.

W

- ✚ Widmaier, E, Raff, H, et Strang, KT, 2009. Physiologie humaine 5 e édition. Ed. Maloine, Paris. 250-279.
- ✚ Widmaier, EP, Raff, H, and Strang, KT, 2008. Human Physiology - The mechanisms of body function. New York, McGraw-Hill Science. Eleventh edition.
- ✚ Wing, SS, 2005. Control of ubiquitination in skeletal muscle wasting. *Int J Biochem Cell Biol.* 37:2075-87.
- ✚ Wray, CJ, Mammen, JM, Hershko, DD, and Hasselgren, PO, 2003. Sepsis upregulates the gene expression of multiple ubiquitin ligases in skeletal muscle. *Int J Biochem Cell Biol.* 35:698-705
- ✚ Wright, DC, Han, DH, Garcia-Roves, P.M, Geiger, P.C, Jones, T.E, and Holloszy, JO, 2007. Exercise-induced mitochondrial biogenesis begins before the increase in muscle PGC-1alpha expression. *J Biol Chem.* 282:194-9.
- ✚ Wu, H, Naya, FJ, McKinsey, TA, Mercer, B, Shelton, JM, Chin, ER, Simard, AR, Michel, RN, Bassel-Duby, R, Olson, EN, and Williams, R.S, 2000. MEF2 responds to multiple calcium-regulated signals in the control of skeletal muscle fiber type. *Embo J.* 19:1963-73.

Y

- ✚ Yaron, A, Hatzubai, A, Davis, M, Lavon, I, Amit, S, Manning, AM, Andersen, JS, Mann, M, Mercurio, F, and Ben-Neriah, Y. 1998. Identification of the receptor component of the IkappaBalpha-ubiquitin ligase. *Nature*. 396:590-4.

Z

- ✚ Zamponi, GW, Striessnig, J, Koschak, A, and Dolphin, AC, 2015. The Physiology, Pathology, and Pharmacology of Voltage-Gated Calcium Channels and Their Future Therapeutic Potential. *Pharmacological reviews*. 67:821-870.