

# Les référentiels

Collège français des enseignants universitaires  
de physiologie en santé (CFEUPS)

# Physiologie

- ▶ **Cours de référence national** sur la spécialité
- ▶ **Description des grandes fonctions**
- ▶ **Description des régulations et des bases de l'homéostasie**
- ▶ **Exemples de physiopathologie** éclairant les processus pathologiques et les principes thérapeutiques
- ▶ **Schémas et tableaux** facilitant l'assimilation des concepts clés
- ▶ **Iconographie en couleur** favorisant la mémorisation



Collège Français  
des ENSEIGNANTS UNIVERSITAIRES  
de **PHYSIOLOGIE** en **SANTÉ**



## Chapitre I

# Compartiments intérieurs et extérieurs

Les interactions des cellules entre elles et les interactions des cellules de l'organisme avec leur environnement sont rendues possibles par une compartimentation fonctionnelle du corps humain qui ne découle pas seulement de l'organisation anatomique ou histologique. Cette compartimentation est en réalité un postulat, maintes fois confirmé, celui de milieu intérieur. Le milieu intérieur est un milieu liquide environnant toutes les cellules de l'organisme, dont la composition est maintenue constante pour permettre aux cellules d'exercer leurs fonctions en lien les unes avec les autres. Le milieu intérieur n'inclut ni le cytoplasme des cellules, ni les milieux en continuité avec l'extérieur du corps comme le sont les aliments mélangés aux sucs digestifs, les sucs circulants dans les canaux des glandes exocrines, l'air dans les poumons et le plasma ultrafiltré par les reins, circulant dans les tubules rénaux sous forme d'urine primitive pour donner l'urine définitive dans la vessie. En bref, le milieu intérieur c'est le sang et le liquide interstitiel dont le volume et la composition chimique ne varient que dans d'étroites fourchettes malgré les modifications permanentes de l'activité des cellules et des échanges moléculaires avec les milieux extérieurs.

### A. Compartiments du milieu intérieur

Les compartiments du milieu intérieur comportent le sang et le liquide interstitiel. Pour les mesurer, on utilise un traceur spécifique supposé diffuser de façon homogène et seulement dans le compartiment étudié. Ainsi, une certaine quantité  $Q_0$  de traceur (quantifiée par une masse ou une activité d'un isotope radioactif) se dilue dans un volume inconnu  $V$  et s'y retrouve, à l'équilibre, sous une concentration  $C = Q_0/V$ . Une fois le traceur dilué, la mesure de la concentration du traceur dans un échantillon de volume  $V$  connu du compartiment donne la valeur de  $C$ , et permet de calculer le volume du compartiment suivant  $V = Q_0/C$ .

#### 1. Compartiment extracellulaire

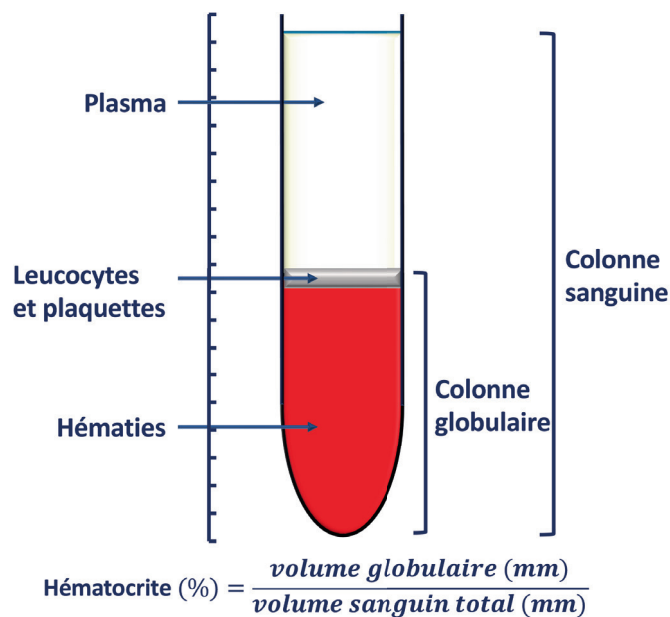
Le compartiment extracellulaire est la somme du liquide interstitiel (liquide entre et dans lequel sont disposées les cellules) et du plasma (liquide constituant le sang). On peut l'estimer par une technique de dilution de l'inuline, du  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA ou du  $^{99}\text{Tc}$ -DTPA. Si l'on utilise un de ces deux traceurs radioactifs, le volume extracellulaire (en L) est obtenu en divisant l'activité radioactive injectée ( $Q_0$  en Bq) par la concentration mesurée à l'équilibre dans le sang ( $C$  en Bq/L).

#### 2. Compartiment plasmatique et sanguin

Le volume plasmatique peut se mesurer seul en utilisant comme traceur de l'albumine humaine marquée à l'iode 125 qui se dilue de façon homogène dans le plasma sans aller dans le liquide interstitiel, et y persiste durant les quelques 30 minutes que durent les mesures. Le rapport entre l'activité injectée et la concentration à l'équilibre fournit le volume plasmatique.

Le volume sanguin se déduit du volume plasmatique. Le sang est fait de plasma et de cellules (hématies, leucocytes, plaquettes). Les hématies sont de loin les cellules les plus abondantes (1 000 fois plus que les autres). On définit l'hématocrite HCT par le pourcentage de volume sanguin occupé par les hématies dans les vaisseaux. Dans un tube de sang prélevé sur anticoagulant, l'hématocrite peut être déterminé par le rapport de la hauteur du culot globulaire sur la hauteur de la colonne de sang total. Le volume sanguin total VS est la somme du volume plasmatique VP et du volume occupé par les hématies qui est, par définition, le produit de HCT et de VS. Le volume sanguin total se calcule donc suivant  $VS = VP/(1-HCT)$ .

Figure I.1. **Hématocrite**



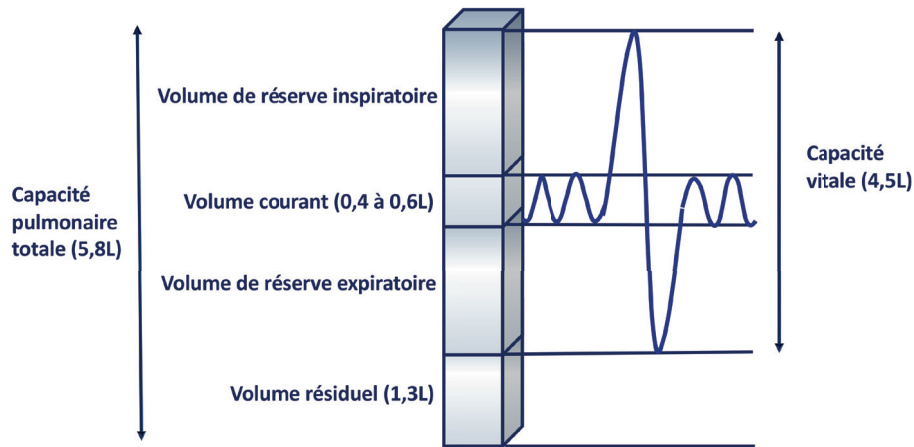
Le sang prélevé avec un anticoagulant sédimente en plusieurs phases : les hématies qui sont plusieurs millions, les leucocytes et les plaquettes, qui sont plusieurs milliers, et le plasma qui est la partie liquide du sang. L'hématocrite est la hauteur de la colonne d'hématies divisée par la hauteur de la colonne de sang, c'est-à-dire le pourcentage de volume sanguin occupé par les hématies.

## B. Compartiments des milieux extérieurs

### 1. Compartiment pulmonaire

Le mélange gazeux pulmonaire est en continuité avec l'air atmosphérique et les volumes d'air mobilisés par la ventilation. Les volumes mesurés au niveau de la bouche à l'aide d'un spiromètre de Tissot permettent de connaître les volumes pulmonaires. On définit ainsi le volume courant inspiré et expiré en ventilation normale, non forcée (de 0,4 à 0,6 L) et les volumes inspiratoires et expiratoires maximums, leur somme étant la capacité vitale (4,5 L). L'utilisation de la méthode de dilution avec un traceur gazeux révèle qu'il existe un volume d'air mobilisable par la ventilation mais ne sortant pas à la bouche : c'est le volume résiduel (1,3 L). La somme de ce dernier avec la capacité vitale définit la capacité pulmonaire totale (voir chapitre XIX).

Figure I.2. Volumes pulmonaires



La ventilation en circuit fermé permet de mesurer le volume d'air entrant dans les poumons par la variation de volume d'air du circuit. Le volume courant est le volume d'air mobilisé par la ventilation de repos. Les volumes de réserves sont les volumes mobilisés par l'inspiration ou l'expiration profonde. La capacité vitale est la somme des précédents, et le volume résiduel est le volume d'air non mobilisable par la ventilation. Il est mesuré par dilution de l'hélium, selon une méthode analogue à celle utilisée pour le plasma.

## 2. Compartiment tubulaire rénal

L'urine primitive s'écoule dans les lumières des tubules rénaux jusqu'à la vessie. L'urine primitive est produite par ultrafiltration (voir paragraphe II.E.4 pour la définition de ce terme) du plasma dans les glomérules, c'est-à-dire par un processus continu s'effectuant à débit constant. La mesure du débit d'urine primitive déversée dans les tubules rénaux suppose de disposer d'un soluté ne sortant du plasma que par ultrafiltration glomérulaire. On peut alors écrire :  $[U] \times \text{débit urinaire} = [P] \times \text{clairance plasmatique}$  où la clairance plasmatique est le débit de plasma épuré à 100 % de ce soluté tandis que  $[U]$  et  $[P]$  désignent les concentrations urinaire et plasmatique du soluté. Si  $Cl$  désigne la clairance plasmatique et  $V$  le débit d'urine, la relation devient :  $[P(t)] \cdot Cl = [U(t)] \cdot V$ .

Il existe plusieurs solutés qui ne sortent du plasma que par ultrafiltration glomérulaire : l'inuline, l'EDTA (acide éthylène diamine tétra-acétique) et le DTPA (acide diéthylène triamine penta-acétique). En couplant l'un d'entre eux à un isotope radioactif pour le rendre mesurable facilement, on fabrique un radiotraceur. L'activité du radiotraceur dans le plasma et l'urine,  $[P(t)]$  et  $[U(t)]$ , s'expriment en Bq/mL, tandis que  $Cl$  et  $V$  s'expriment en mL/min. En intégrant cette relation à partir de l'instant  $t = 0$  d'administration d'une quantité  $Q_0$  de radiotraceur, il vient :  $Cl \cdot \int_0^\infty [P(t)] \cdot dt = \int_0^\infty [U(t)] \cdot V \cdot dt$

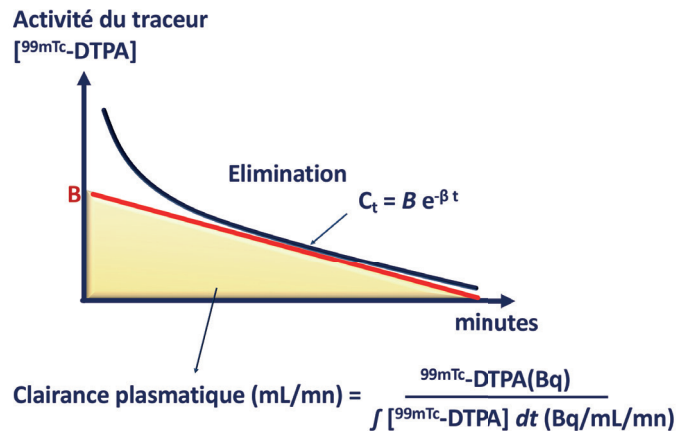
La somme  $\int_0^\infty [U(t)] \cdot V \cdot dt$  est la quantité totale du radiotraceur éliminé dans l'urine et elle correspond, au bout d'un temps prolongé, à la quantité de traceur initialement administrée  $Q_0$  (Bq) et finalement retrouvée dans les urines. On en déduit donc que la clairance peut se déterminer ainsi :

$$Cl = \frac{Q_0}{\int_0^\infty [P(t)] \cdot dt}$$



Après l'administration du radiotraceur, la distribution et l'élimination sont simultanées mais l'élimination domine largement la distribution au bout d'environ 1 h 30. On peut alors montrer que la concentration plasmatique du radiotraceur (corrigée de la décroissance radioactive) suit une loi exponentielle décroissante du type  $[P(t)] = A \cdot e^{-a \cdot t}$ .

Figure I.3. Clairance plasmatique du radiotraceur



La mesure de l'activité du radiotraceur à plusieurs reprises après son injection permet de tracer la ligne rouge dont l'intersection avec l'axe des abscisses indique l'activité de départ dans le sang, qui décroît ensuite de manière exponentielle avec l'élimination du radiotraceur par filtration glomérulaire. Le rapport entre l'activité injectée et l'activité de départ est le volume de plasma épuré du radiotraceur par unité de temps, ou clairance plasmatique d'origine rénale.

L'intégrale présente au dénominateur de l'expression de la clairance se réduit donc à  $a/A$  et la clairance à  $Cl = \frac{Q_0 \cdot a}{A}$ . Quelques comptages d'activité sur des prélèvements plasmatiques réalisés 1 h 30 minutes et au-delà de l'injection du radiotraceur permettent d'évaluer les paramètres  $A$  et  $a$ , et donc la clairance plasmatique du soluté. La valeur normale de cette grandeur est de l'ordre de 120 mL/min pour 1,73 m<sup>2</sup> de surface corporelle, soit environ 180 L de plasma par jour pour un adulte sain (voir paragraphe XVIII.D). Sachant que le volume plasmatique est de l'ordre de 3,5 L pour un adulte, on constate que le plasma est filtré environ 50 fois par jour (180/3,5).

### 3. Compartiments digestifs

Les compartiments digestifs sont composés des cavités anatomiques (bouche, œsophage, intestin) qui possèdent des cellules sécrétoires, et des glandes exocrines qui sont spécialisées dans la sécrétion de sucs digestifs. Le débit liquidien de l'ensemble de ces éléments est de l'ordre de la dizaine de litre par jour, dont la quasi-totalité est réabsorbée par l'intestin puisque les fèces contiennent moins de 100 ml d'eau.

### 4. Standardisation pour les grandeurs chiffrées

Pour les grandeurs chiffrées, on se réfère à un individu standard de 1,75 m, 60 kg, ayant une surface corporelle de 1,73 m<sup>2</sup> et un volume extracellulaire 12,9 litres. Toutes les grandeurs indiquées dans ce livre se rapportent à cet individu standard, avec les précisions nécessaires lorsque ces grandeurs varient en fonction de l'âge ou du sexe.

## Chapitre II

# Principes physiques des échanges

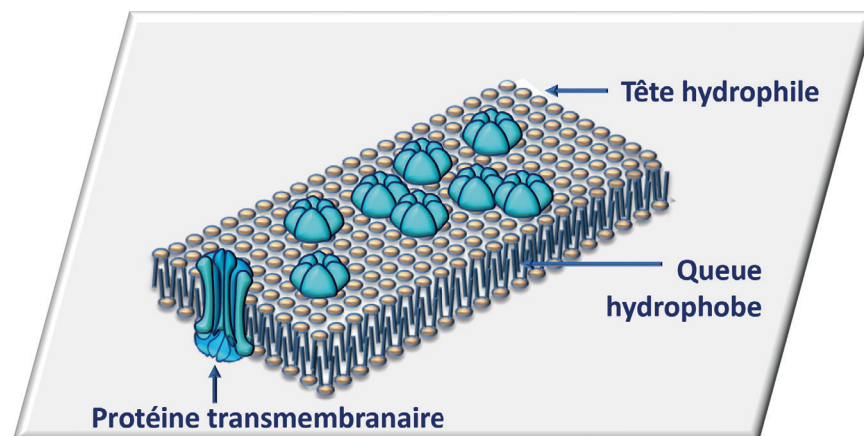
## A. Échanges entre les compartiments

### 1. Séparation des compartiments

Deux compartiments adjacents sont séparés par des parois de nature variée. Les propriétés de ces parois déterminent (qualitativement et quantitativement) les échanges pouvant se produire entre les compartiments.

Les membranes plasmiques séparent le milieu cellulaire du milieu extracellulaire. Elles sont constituées de molécules régulièrement alignées qui possèdent la capacité de s'écouler comme un liquide. Elles ont la cohérence et la souplesse des cristaux liquides.

Figure II.1. Structure schématique de la membrane plasmique



L'ensemble des lipides (phospholipides et cholestérol) forme une bicouche hydrophobe en son cœur et hydrophile en surface des deux côtés. La cohésion des lipides est analogue à celle du cristal, et la fluidité membranaire de la bicouche lipidique est analogue à celle d'un milieu liquide. La fluidité est diminuée par la présence d'acides gras saturés et de cholestérol. Les protéines circulent dans la bicouche lipidique ; elles peuvent être des transporteurs, des canaux, des récepteurs, ou des molécules d'ancrage.

Les parois capillaires séparent le sang et la lymphe du liquide interstitiel. Elles sont formées d'une couche de cellules endothéliales soutenues par du tissu conjonctif.

Les épithéliums séparent le milieu intérieur des milieux extérieurs, variables selon l'appareil considéré (appareils respiratoire, urinaire, tégumentaire et digestif). Les épithéliums possèdent au moins une couche de cellules soutenue par du tissu conjonctif. Ces cellules sont polarisées c'est-à-dire qu'elles ont un domaine apical et un domaine basolatéral séparés par les jonctions serrées et qu'elles sont équipées pour transporter des molécules de solutés et d'eau de manière vectorielle.

Certaines cellules sont aussi qualifiées d'épithéliales bien qu'elles ne soient pas en contact avec l'extérieur de l'organisme. La raison est qu'elles sont fonctionnellement polarisées : ce sont les cellules des plexus choroïdes, qui permettent des échanges entre le liquide céphalo-rachidien et le sang, et les thyrocytes situés au contact de vésicules colloïdes internes à la glande thyroïde et au contact du sang. Il existe également des cellules endothéliales polarisées : ce sont celles de l'unité neuro-glio-vasculaire qui séparent le sang du système nerveux central.

## 2. Principes des mouvements de solutés et d'eau entre compartiments

Les mouvements moléculaires entre compartiments peuvent être passifs : ils dépendent de la différence de potentiel électrochimique (voir II.B.3 pour la définition de ce terme) de la molécule considérée entre les 2 compartiments et de la perméabilité à la molécule considérée de la structure qui sépare les 2 compartiments.

Les mouvements moléculaires entre compartiments peuvent également être actifs : au moins une molécule est transportée dans le sens opposé à la différence de potentiel électrochimique au prix d'une dépense d'énergie.

Les mouvements sont quantifiés en flux de matière, exprimés en mol par unité de temps et corrigés de la surface de la paroi à travers laquelle a lieu le mouvement.

Deux cas particuliers de mouvements doivent être cités :

- la filtration, qui ne se produit qu'à travers la paroi capillaire, en raison de la différence de pression hydrostatique entre le sang et le liquide interstitiel, et de la perméabilité à l'eau et aux solutés de petite taille de la paroi capillaire ;
- la pinocytose, qui est une variété d'endocytose et correspond à l'absorption de liquide extracellulaire par une cellule.

## B. Bases biophysiques de la diffusion

La diffusion est un déplacement irréversible de solvant et de solutés dans un espace dans lequel la distribution du solvant et des solutés est inhomogène ; la diffusion persiste jusqu'à ce que les distributions soient homogènes. Un cas particulier de la diffusion est celle qui se produit à travers les parois séparant des compartiments caractérisés par des concentrations différentes de solvant et/ou de solutés, et tout particulièrement à travers les membranes plasmiques ; ce cas particulier impose de prendre en compte les propriétés de la paroi séparant les compartiments pour décrire les phénomènes observés ; réciproquement, l'observation de la diffusion donne des informations sur les propriétés de la paroi. La diffusion concerne des solutés chargés (par exemple,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ) ou non chargés (glucose, urée) ainsi que les molécules d'eau ( $\text{H}_2\text{O}$ ) ou de gaz ( $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$ ).

### 1. Diffusion de solutés non chargés

Considérons le mouvement de solutés non chargés et présents initialement à des concentrations différentes  $C_1 > C_2$  dans deux compartiments notés 1 et 2 séparés par une membrane perméable à ces solutés. Dans ces deux compartiments, les particules de soluté sont soumises à un mouvement brownien. De part et d'autre de la membrane, chaque particule a la même probabilité de passer du compartiment 1 vers le compartiment 2 ou du compartiment 2 vers le compartiment 1. Comme ces particules de soluté sont initialement plus concentrées dans le compartiment 1, un nombre plus grand de particules de soluté migreront du compartiment 1 vers le compartiment 2, jusqu'à égaliser les concentrations. De manière descriptive, le potentiel chimique des solutés est élevé initialement dans leurs compartiments respectifs et le potentiel

chimique des solutés est nul lorsque la concentration des solutés est la même dans les 2 compartiments. En écrivant qu'en régime stationnaire la force produite par la différence de concentration qui provoque le flux de solutés compense exactement une force de frottement visqueux qui s'y oppose, la première loi de Fick établit que le flux de soluté  $J$  est proportionnel à la différence de concentration  $C_2 - C_1$  :

$$J = -P(C_2 - C_1) = -DS \frac{(C_2 - C_1)}{x_2 - x_1}$$

La perméabilité  $P$  dépend du coefficient de diffusion  $D$ , de la surface d'échange ( $S$ ), de l'épaisseur de la paroi ( $x_2 - x_1$ ) ; le coefficient de diffusion  $D$  dépend de la température, de la viscosité de la solution, et du rayon du soluté selon la loi d'Einstein-Stokes pour les solutés pouvant être assimilés à une sphère,

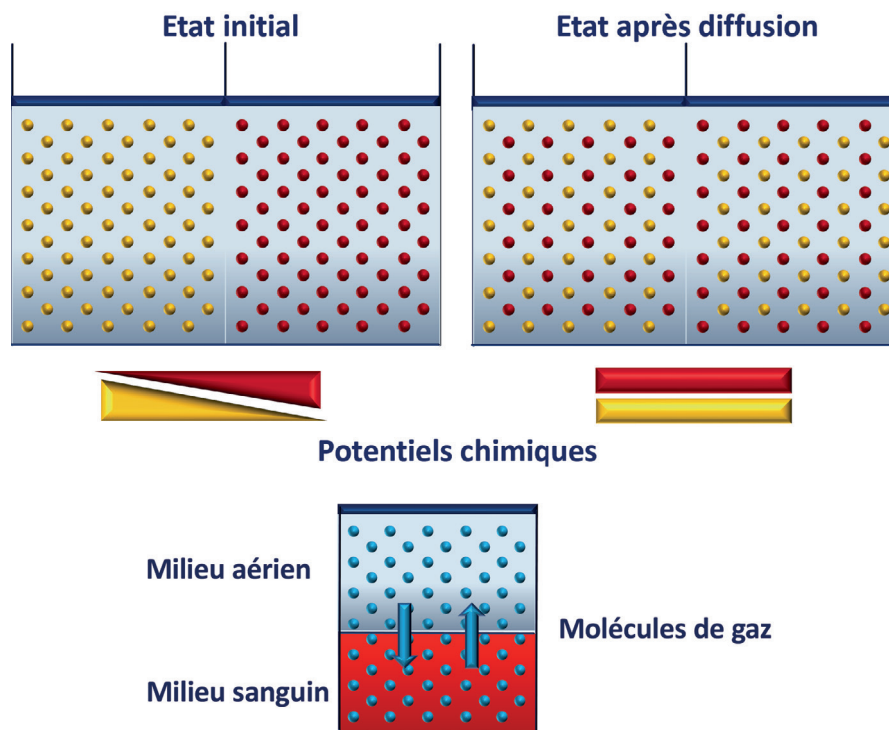
$$D = \frac{k_B T}{6\pi\mu r}$$

$\mu$  étant la viscosité,  $r$  le rayon,  $k_B$  la constante de Boltzmann et  $T$  la température (en °K). Lorsque la diffusion a lieu à travers une membrane, le coefficient de diffusion est aussi dépendant du coefficient de partage (qui dépend de la solubilité de la molécule diffusante dans la membrane).

Ces données permettent de prédire que la diffusion augmente avec la température et diminue avec la viscosité du solvant et la taille du soluté diffusible.

Un flux net persiste tant que les concentrations ne sont pas égalisées.

Figure II.2. Diffusion de solutés non chargés à travers une membrane



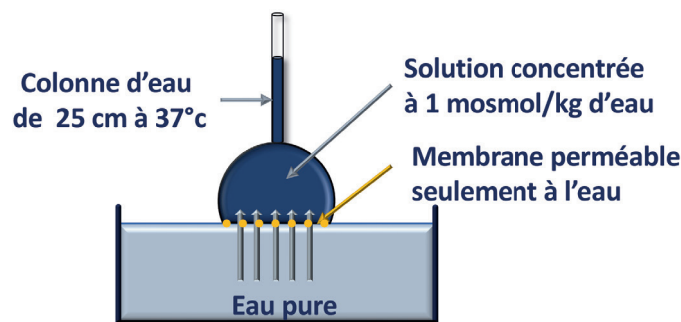
La concentration des molécules dissoutes dans l'eau (en haut) ou dans l'air (en bas) est un déterminant de leurs potentiels chimiques qui peut être considéré comme le « moteur » de la diffusion des solutés non chargés.

## 2. Diffusion des molécules d'eau à travers une membrane semi-perméable

Considérons deux compartiments séparés par une membrane semi-perméable (ne laissant passer que les molécules d'eau). Le premier compartiment contient une solution (eau + solutés), le second de l'eau pure. Les molécules d'eau étant en concentration supérieure dans le second compartiment, leurs mouvements browniens leur confèrent une probabilité supérieure de passer du compartiment 2 vers le compartiment 1 plutôt que l'inverse. Il apparaît donc un flux d'eau vers le compartiment 1 qui génère une pression hydrostatique supplémentaire. Cette différence de pression hydrostatique entre les deux compartiments génère alors un flux de solvant du compartiment 1 vers le compartiment 2 qui croît et s'oppose au flux initial jusqu'à l'égaliser et conduire, à l'équilibre, à un flux net d'eau nul.

En mettant cet équilibre en équations, il est possible de calculer la surpression qui s'établit dans le compartiment le plus concentré en soluté (n° 1). Cette surpression, appelée pression osmotique  $\Pi$  est proportionnelle au nombre  $n$  de molécules de solutés par  $m^3$  dans le compartiment 1 et à la température  $T$  (en kelvins) :  $\Pi = k_B \cdot n \cdot T$ , où  $k_B$  est la constante de Boltzmann. Cette formule est équivalente à  $\Pi = C \times R \times T$  (loi de Van't Hoff, pour les solutions diluées, où  $C$  est la concentration molaire du soluté).

Figure II.3. Mesure de la pression osmotique



L'osmomètre de Dutrochet est représenté ci-dessus. La mise en contact d'eau pure et d'une eau concentrée à 1 mosmol/kg exerce une pression osmotique sur la membrane qui sépare ces deux compartiments. Cette pression est l'équivalent du poids d'une colonne d'eau de 25 cm. La mise en contact d'eau pure avec une solution contenant 10 mosmol/kg exercerait sur cette membrane une pression équivalente au tiers de la pression atmosphérique au niveau de la mer.

## 3. Diffusion de solutés chargés à travers une membrane biologique

Le potentiel électrochimique d'un soluté  $x$ ,  $\mu_x$ , dépend de son activité ( $A_x$ , souvent assimilée à sa concentration  $C$ ) et du potentiel électrostatique  $\Psi$  du milieu selon l'équation suivante :

$\mu_x = \mu_i + RT \ln A_x + zF\Psi$ , où  $R$  est la constante des gaz parfaits,  $T$  la température en °Kelvin,  $z$  la valence et  $F$  la constante de Faraday ; l'unité est la Joule/mol. Si le soluté n'est pas un ion ( $z = 0$ ), la forme se simplifie en  $\mu_x = \mu_i + RT \ln A_x$ .



Considérons deux compartiments séparés par une membrane perméable à un ion de valence  $z$  (par exemple un anion  $\text{Cl}^-$ ), c'est-à-dire porteur d'une charge électrique égale à  $z$  fois la charge élémentaire  $e$  ( $e = 1.6 \cdot 10^{-19} \text{ C}$ ). La valence  $z$  est un nombre entier relatif ( $z = -1$  pour  $\text{Cl}^-$ ,  $z = +1$  pour  $\text{Na}^+$  ou  $\text{K}^+$ ,  $z = +2$  pour  $\text{Ca}^{++}$  par exemple). Supposons qu'il existe une différence de concentration de cet ion diffusible de part et d'autre de la membrane, avec par exemple  $C_{\text{int}} < C_{\text{ext}}$ . Nous venons de voir que cette différence de concentration entraîne un mouvement de l'ion diffusible. Mais la situation se complique du fait que l'ion transporte une charge électrique : la diffusion de molécules ionisées à travers une membrane ou un épithélium crée une différence de potentiel électrique entre les 2 compartiments. Deux différences de potentiel sont alors présentes, influençant chacune la diffusion du soluté ionisé dans une direction opposée : une différence de potentiel chimique due à la différence de concentration (voir II.B.1) d'une part qui tend à faire diffuser les ions dans un sens, et une différence de potentiel électrique qui crée une diffusion dans le sens opposé. Lorsque ces deux flux diffusifs sont égaux en valeur absolue, un état d'équilibre est atteint et le flux diffusif net de l'ion est nul sans avoir équilibré les concentrations, tandis qu'une différence de potentiel a été créée de part et d'autre de la membrane. Formellement, cela signifie que la différence de potentiel électrochimique de l'ion  $X$  entre les 2 compartiments est nulle

$$\Delta\mu_x = RT \ln \frac{[X]_i}{[X]_e} + z_x F E_x = 0, \text{ où } R \text{ est la constante des gaz parfaits, D'où}$$

$$E_x = - \frac{RT}{Fz_x} \ln \frac{[X]_i}{[X]_e} \text{ (équation de Nernst). Pour rendre cette équation plus facilement}$$

$$\text{utilisable, l'utilisation de logarithme décimal est possible : à } 37^\circ \text{C, } E_x = - \frac{61,5}{z_x} \log \frac{[X]_i}{[X]_e}$$

La différence de potentiel  $E_x$  est appelée différence de potentiel d'équilibre de l'ion  $X$ , encore appelé potentiel de Nernst. Cette équation souligne l'équivalence, en termes de diffusion, des différences de concentration et des différences de potentiel électrique. Elle peut être calculée pour tout soluté présent de part et d'autre de la membrane plasmique ou de part et d'autre d'un épithélium. Elle s'applique également aux solutés non ionisés : dans ce cas, l'expression se simplifie, la situation d'équilibre

$$\text{étant définie par l'absence de différence de potentiel électrique, } \Delta\mu_x = RT \ln \frac{[X]_i}{[X]_e} = 0.$$

Ce qui revient à écrire  $[X]_i = [X]_e$ .

Dans le cas général, elle permet de prédire l'existence ou l'absence de diffusion nette d'un ion entre 2 compartiments ; en effet, si le potentiel de la membrane séparant les 2 compartiments  $V_m$  est différent du potentiel d'équilibre de l'ion  $X$ ,  $E_x$ , il existe nécessairement une diffusion passive nette de l'ion  $X$  d'un compartiment vers l'autre. Si les contenus des 2 compartiments restent constants au cours du temps, alors il existe nécessairement un transport actif qui contrebalance l'effet de la diffusion passive.

## C. Compositions ioniques des milieux cellulaire et extracellulaire – Potentiel de repos

Les principales particules diffusibles sont réparties de manière asymétrique entre l'intérieur et l'extérieur des cellules. Pour la plupart des cellules, cette asymétrie est stable au cours du temps et le potentiel de membrane ne varie pas au cours du temps.

**Tableau II.1. Concentration des molécules les plus abondantes dans les milieux cellulaires et extracellulaires**

		Liquide cellulaire	Liquide interstitiel
<b>Principaux cations (mmol/l)</b>	Na <sup>+</sup>	10	144
	K <sup>+</sup>	160	4
<b>Principaux anions (mmol/l)</b>	Cl <sup>-</sup>	6	144
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	8	29
	Phosphates	87,5	1,25
<b>Molécules en suspension</b>	Protéines	245 g/l	17 g/l

Le principal cation intracellulaire est le potassium. Le principal cation extracellulaire est le sodium. Le milieu cellulaire est beaucoup plus riche en protéines que le milieu extracellulaire.

## 1. Potentiel de repos

Le potentiel de repos désigne la différence de potentiel électrique qui existe entre la face externe et la face interne de la membrane plasmique de toutes les cellules. Il est mesurable avec deux électrodes placées de part et d'autre de la membrane plasmique (voir Fig II.13). Le potentiel de membrane dit de repos est de l'ordre de -70 mV. Il est à peu près stable au cours du temps dans les cellules non excitables et, évidemment, varie au cours du temps pour les cellules excitables qui sont capables de dépolarisations et repolarisations rapides et répétées ; les neurones et les cellules musculaires ont la propriété de modifier rapidement leur potentiel de repos par une dépolarisation rapide suivie d'une repolarisation rapide, ce qui constitue le potentiel d'action (voir chapitres IV et XVII). La stabilité du potentiel de membrane signifie qu'il n'existe pas de courant électrique net entre la cellule et le liquide extracellulaire qui l'entoure. En choisissant l'exemple d'une cellule dont la membrane plasmique est perméable aux cations sodium et potassium et à l'anion chlorure, cela revient à écrire  $i_{Na^+} + i_{K^+} + i_{Cl^-} = 0$  ( $i_x$  étant l'intensité du courant dû à l'ion  $x$  ; par convention, une entrée de cation dans la cellule, de même qu'une sortie d'anion, crée un courant négatif). En appliquant la loi d'Ohm,  $i_x$  est le produit de la force électromotrice et de la conductance de la membrane plasmique à l'ion  $x$ . D'où  $i_x = (V_m - E_x) \cdot g_x$ , où  $V_m$  est le potentiel de membrane,  $E_x$  est le potentiel d'équilibre de l'ion  $x$  et  $g_x$  la conductance.

Si  $i_{Na^+} + i_{K^+} + i_{Cl^-} = 0$ , alors  $(V_m - E_{Na^+}) \cdot g_{Na^+} + (V_m - E_{K^+}) \cdot g_{K^+} + (V_m - E_{Cl^-}) \cdot g_{Cl^-} = 0$ .

Le réarrangement de l'égalité définit la valeur de  $V_m$ .

$$V_m = E_{Na^+} \cdot \frac{g_{Na^+}}{\sum g} + E_{K^+} \cdot \frac{g_{K^+}}{\sum g} + E_{Cl^-} \cdot \frac{g_{Cl^-}}{\sum g}, \text{ où } \sum g = g_{Na^+} + g_{K^+} + g_{Cl^-}.$$

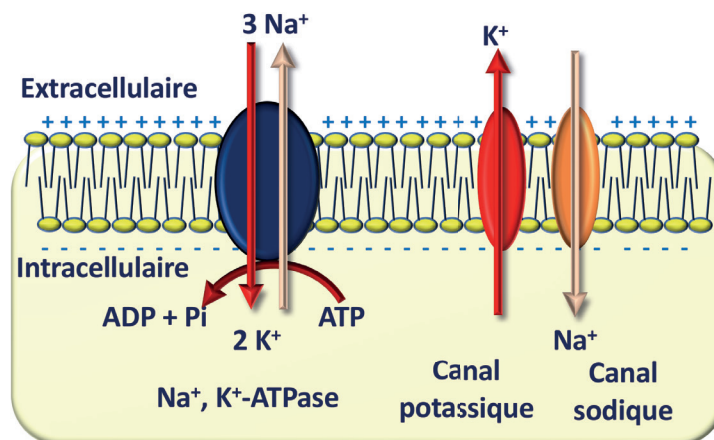
Cette relation indique que le potentiel de membrane est proche du potentiel d'équilibre de l'ion ayant la conductance la plus élevée. Pour la plupart des cellules, au repos, la conductance « potassium » est beaucoup plus élevée que les autres conductances, expliquant que le potentiel de membrane de repos est plus proche du potentiel d'équilibre du potassium que de celui du sodium. Ceci explique aussi pourquoi une variation de la kaliémie, le principal déterminant des variations de  $E_{K^+}$  au repos (voir paragraphe XXV.A), un déterminant majeur du potentiel de membrane.

La différence entre la valeur du potentiel de membrane et la valeur des potentiels d'équilibre du sodium et du potassium indique qu'il existe, en permanence, des flux diffusifs passifs (voir paragraphe II.B.3) de sodium et de potassium à travers

la membrane plasmique. Afin que les quantités de sodium et de potassium à l'intérieur de la cellule restent constantes au cours du temps, ces flux diffusifs passifs doivent être compensés par des flux ioniques de même valeur mais de sens opposé (flux entrant de potassium et sortant de sodium) : étant opposés à la différence de potentiel électrochimique de chacun des ions, ces flux ne peuvent qu'être actifs et nécessitent une consommation d'énergie. Dans la grande majorité des cellules, ces flux sont assurés par la  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase.

La  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase, ou pompe à sodium, échange 3 ions sodium du cytoplasme contre 2 ions potassium du milieu extracellulaire en consommant 1 molécule d'ATP à chacun de ses cycles. Bien qu'ayant une stœchiométrie de 3 sodium/2 potassium, son électrogénicité contribue peu par elle-même au potentiel de membrane : le potentiel de membrane obtenu par une pompe électroneutre serait très peu différent de celui obtenu par une pompe électrogénique. Le potentiel de membrane dépend essentiellement des conductances relatives des différents ions pouvant diffuser passivement. Le potentiel de repos provient essentiellement de la plus grande conductance des membranes plasmiques pour le potassium que pour le sodium (voir paragraphe II.C.1). Il est alors facile de comprendre qu'une augmentation rapide de la conductance « sodium » entraîne une dépolarisation de la membrane plasmique tout aussi rapide appelée potentiel d'action (voir paragraphe IV.B.3 et XVII.D.2.d).

Figure II.4. Illustration simplifiée du potentiel de repos



Sur ce fragment de membrane plasmique, la pompe à sodium maintient le sodium du côté extracellulaire et le potassium du côté intracellulaire par un flux actif, consommateur d'ATP. L'asymétrie de concentration du potassium et du sodium explique qu'ils ont tendance à diffuser selon leur potentiel chimique vers le secteur où ils sont le moins concentrés selon un flux passif. La différence de conductance entre le canal sodique (faible) et le canal potassique (élevée) est responsable d'une asymétrie de charges au contact des feuillettes internes et externes de la membrane plasmique, c'est-à-dire du potentiel de repos. L'électroneutralité du liquide cellulaire et du liquide extracellulaire n'est pas compromise par le potentiel de repos (ni par le potentiel d'action) car la concentration du sodium se chiffre en dizaine de mmol/L (intracellulaire) ou centaine de mmol/L (extracellulaire) tandis qu'un ion sodium sur  $10^5$  (soit 1  $\mu\text{mol/L}$ ) de plus du côté extracellulaire suffit à produire un potentiel de repos de 100 mV au contact de la membrane plasmique.

## 2. Transports passifs

Les mouvements passifs de solutés désignent le passage de solutés, chargés ou non, entre 2 compartiments adjacents dans le sens prédit par la différence de potentiel électrochimique (voir paragraphe II.B.3). La diffusion peut avoir lieu à travers des protéines transmembranaires plus ou moins sélectives. Certaines de ces molécules sont des canaux à travers lesquels ont lieu des phénomènes de diffusion simple. La diffusion facilitée nécessite des molécules spécifiques, aussi appelées uniports, comme les transporteurs de glucose par exemple, dont la cinétique de diffusion est différente de celles des canaux. Presque toutes les membranes plasmiques portent des canaux spécifiques appelés aquaporines, qui facilitent la diffusion de l'eau, permettant le maintien de l'égalité des pressions osmotiques entre le cytoplasme et le liquide extracellulaire.

Tableau II.2. Osmolalité intra- et extracellulaire

		Liquide cellulaire	Liquide interstitiel
<b>Osmolalité (mmol/kg d'eau)</b>	Ensemble des particules diffusibles	298	298
<b>Principaux cations (mmol/l)</b>	Na <sup>+</sup>	10	144
	K <sup>+</sup>	160	4
<b>Principaux anions (mmol/l)</b>	Cl <sup>-</sup>	6	114
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	8	29
	Phosphates	87,5	1,25

L'osmolalité ne dépend pas des protéines en suspension dans les milieux cellulaires et extracellulaires, mais seulement des substances dissoutes.

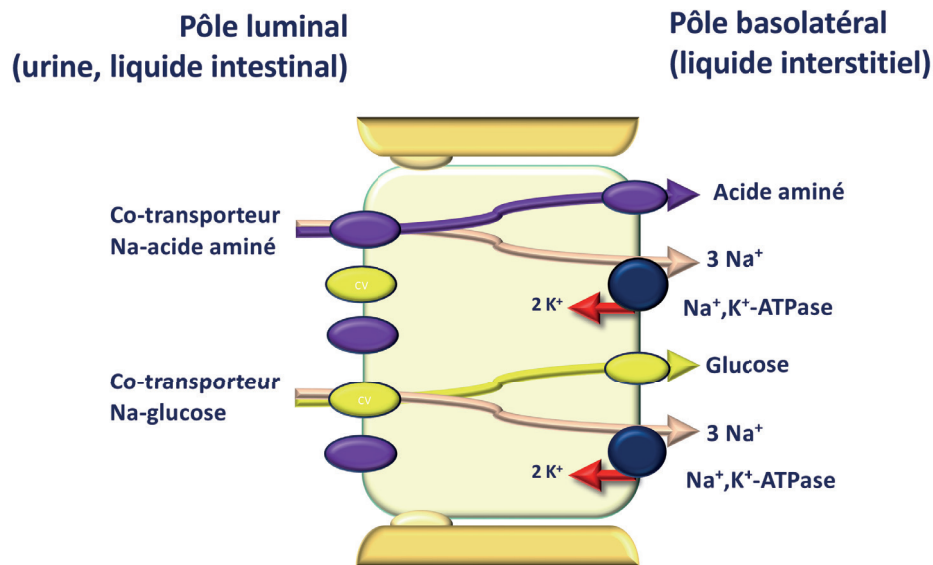
## 3. Transports actifs et secondairement actifs

Les transports actifs sont de deux sortes. Les transports primairement actifs consomment de l'ATP et sont effectués par des ATPases ou des molécules ABC (ATP Binding Cassette) fonctionnant comme des pompes. Il existe des pompes à sodium (Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase), des pompes à protons (H<sup>+</sup>-ATPase), des H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPases et des Ca<sup>++</sup>/Mg<sup>++</sup>-ATPase. Les pompes consomment de l'ATP et génèrent des potentiels chimiques et/ou électriques. Les molécules de la famille ABC transportent le plus souvent des particules plus volumineuses comme l'ATP ou les acides biliaires (voir Fig XX.36 et XX.38). Les transports secondairement actifs transportent plusieurs solutés (au moins 2) dont au moins un est transporté contre le sens prédit par la différence de potentiel électrochimique tandis que l'autre est transporté dans le sens de la différence de potentiel électrochimique. Les plus complexes de ces molécules laissent passer des particules diffusibles simultanément dans le même sens (cotransporteur ou symport) ou dans des sens opposés (échangeurs ou antiport). Les pompes, cotransporteurs et échangeurs sont électroneutres s'ils transportent autant de particules diffusibles portant des charges positives que négatives. Ils sont électrogéniques dans les autres cas.

#### 4. Flux transépithéliaux

Dans les épithéliums, les pompes, les canaux, les uniports, les échangeurs et les cotransporteurs des membranes basolatérale et apicale sont placés en série et fonctionnent de manière coordonnée afin que les débits d'entrée et de sortie de chaque espèce transportée soient identiques au pôle luminal et basolatéral. Outre le transport transcellulaire, les solutés et l'eau peuvent dans certaines conditions diffuser entre les cellules épithéliales (voie paracellulaire). Certaines jonctions intercellulaires possèdent des spécificités moléculaires et sélectionnent certaines particules diffusibles par voie paracellulaire (voir figure XVIII.5). Enfin, les flux de gaz ( $\text{CO}_2$  et  $\text{O}_2$ ) entre le mélange gazeux alvéolaire et le sang dans les poumons obéissent au principe de la diffusion et ils sont proportionnels à la pression partielle des gaz, qui est analogue à leur concentration (voir Fig II.2).

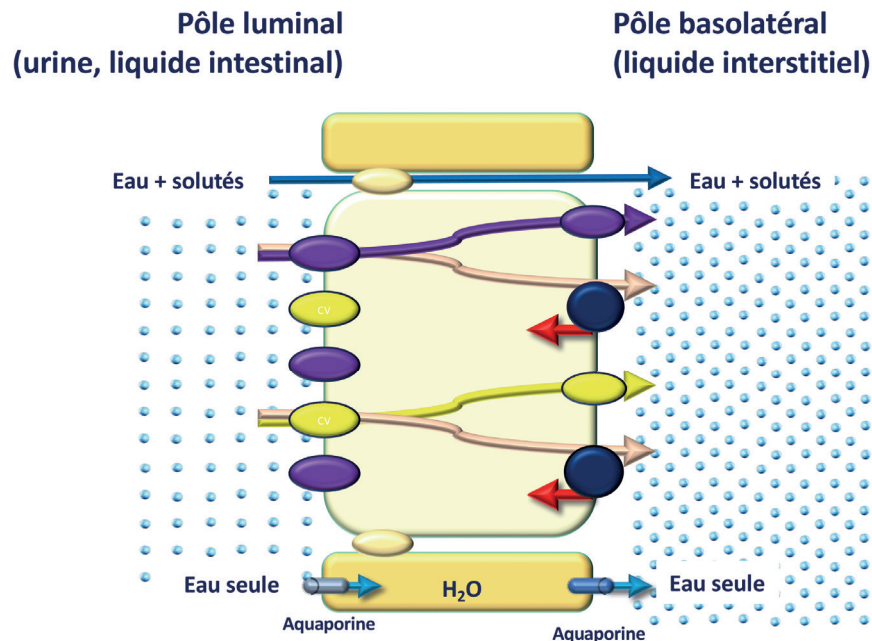
Figure II.5. Illustration du transport épithélial pour les solutés



Dans l'intestin grêle ou dans le tubule rénal proximal, la pompe à sodium de la membrane basolatérale crée une différence de potentiel électrochimique favorable à l'entrée du sodium dans le cytoplasme. Des cotransporteurs sodium-acides aminés et sodium-glucose de la membrane apicale permettent l'entrée du sodium dans le cytoplasme, obligatoirement accompagnée de glucose ou d'acides aminés. Le sodium, le glucose et les acides aminés diffusent dans le cytoplasme. Leur potentiel chimique augmente. Le sodium sort par la pompe  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase en échange avec le potassium tandis que les acides aminés et le glucose traversent la membrane basolatérale à travers des uniports spécifiques vers le liquide interstitiel.



Figure II.6. Illustration du transport épithélial pour l'eau



Le transport de particules diffusibles est responsable d'une augmentation de la pression osmotique du côté basolatéral et de sa diminution du côté luminal. La différence de pression osmotique est le moteur qui permet le passage de l'eau, avec ou sans particules diffusibles, du compartiment le moins concentré vers le compartiment le plus concentré. Ainsi, l'eau passe seule à travers la cellule épithéliale via des aquaporines, ou bien elle passe, accompagnée de différents solutés parce que les jonctions intercellulaires le permettent, par voie paracellulaire.

## 5. Mesure de l'osmolalité des liquides biologiques

Les fluides biologiques sont composés d'eau et d'espèces en solution (les solutés) et en suspension (les grosses molécules). Les solutés sont de petite taille, ce sont des molécules ou des ions ( $< 1\,000$  atomes et  $\varnothing < 1\,nm$ ) qui ne sédimentent pas et qui sont susceptibles de diffuser à travers des membranes biologiques. Ce sont des particules diffusibles. Les grosses molécules en suspension (protéines, lipoprotéines...) ou encore des cellules sont susceptibles de sédimer (spontanément ou par centrifugation) et elles ne diffusent pas à travers les membranes biologiques. Elles les traversent par endo- ou exocytose dans le cas des molécules, et par diapédèse dans le cas des cellules.

Toute molécule en solution dont la diffusion est restreinte (y compris les molécules d'eau) exerce une pression osmotique proportionnelle à sa concentration. La pression osmotique est théoriquement mesurable par la mise en contact de solutions de concentration différente par l'intermédiaire d'une membrane idéale perméable à l'eau seulement (semi-perméable). L'osmomètre de Dutrochet (voir Fig II.3), fonctionne selon ce principe, en mesurant la hauteur d'une colonne d'eau pure qui équilibre la pression osmotique. Pour le plasma normal contenant  $300\,mosm/L$ , cette hauteur est théoriquement de  $75\,m$ , ce qui limite fortement l'application pratique de cette méthode.

La concentration de la somme des solutés dissous se mesure par l'abaissement du point de congélation : imaginons à la pression atmosphérique un glaçon dans de l'eau

pure à 0 °C. Un équilibre s'établit avec un nombre égal de molécules d'eau du glaçon qui fondent et rejoignent la phase liquide et de molécules d'eau liquide qui gèlent et s'intègrent au glaçon. Ajoutons un soluté (du sel par exemple) dans le volume d'eau pure à 0 °C.

Ce soluté diminue la part relative de l'eau pure dans la phase liquide. Il en résulte un flux d'eau qui vient compenser cet écart, en augmentant le nombre de molécules d'eau liquide aux dépens du glaçon qui fond donc en partie jusqu'à ce qu'un nouvel équilibre soit trouvé. Si l'on veut éviter cette fonte du glaçon, il faut augmenter la solidification de l'eau, en abaissant la température en proportion de la concentration de soluté dissous. Les différentes espèces en solution diminuent la température de congélation : c'est l'abaissement cryoscopique. La mesure de l'abaissement cryoscopique, c'est-à-dire de la différence entre la température de congélation de l'eau pure et celle de la solution, permet de déterminer l'osmolalité de cette solution en mosmol/kg d'eau. En revanche, les dosages de solutés unitaires sont rapportés au volume de solution, on mesure leur concentration molaire en mmol/L.

Une molécule en suspension exerce aussi une pression proportionnelle à sa concentration que l'on appelle pression oncotique. Les molécules en suspension se dosent par des procédés optiques car elles augmentent la diffusion de la lumière (néphélométrie, turbidimétrie).

## D. Bases de la filtration

### 1. Pression oncotique

Considérons deux compartiments séparés par une membrane semi-perméable et imperméable aux protéines. La présence de protéines à des concentrations différentes dans ces compartiments est à l'origine d'une différence de pression osmotique qui, elle-même va entraîner un mouvement d'eau entre les compartiments, le flux net étant dirigé du compartiment qui contient la concentration de protéines la plus élevée. Cette situation est un cas particulier de la pression osmotique (voir paragraphe II.B.2). La différence de pression osmotique étant générée par des molécules de masse moléculaire élevée, on utilise le terme de pression oncotique dans ce cas particulier.

La situation décrite ci-dessus est excessivement simplificatrice pour 2 raisons : la première est que les protéines ne sont pas des molécules électriquement neutres lorsqu'elles sont en suspension mais, en majorité, sont des polyanions ; la seconde est que, dans les liquides biologiques, les protéines ne sont pas en suspension dans l'eau mais dans une solution qui contient une multitude de solutés dont des électrolytes. Considérons deux solutions séparées par une membrane perméable à l'eau, au potassium et au chlorure mais imperméable aux protéines. Dans un compartiment (1), on place une solution de KCl ; dans l'autre compartiment (2), on place une solution contenant la même concentration de potassium, mais contenant également une protéine anionique (par exemple l'albumine) ; pour maintenir l'électroneutralité de cette solution, la concentration de chlorure qu'elle contient est nécessairement inférieure à la concentration de chlorure de la première solution. Ce système est hors d'équilibre : le chlorure va diffuser du compartiment 1 vers le compartiment 2 et une différence de potentiel électrique s'établit entre les compartiments, entraînant une diffusion de potassium du compartiment 2 vers le compartiment 1. Des mouvements d'eau se produisent également du compartiment 1 vers le compartiment 2 du fait de la présence unilatérale de protéines. Ces mouvements se produisent jusqu'à un équilibre dont les conditions ont été définies par Gibbs et Donnan.

Chaque compartiment doit être macroscopiquement électroneutre :  $[K^+]_1 = [Cl^-]_1$  et  $[K^+]_2 = [Cl^-]_2 + [Alb]_2$ , en mEq/l.

Les produits des potentiels chimiques des ions diffusibles dans chaque compartiment doivent être égaux, soit  $[K^+]_1 \times [Cl^-]_1 = [K^+]_2 \times [Cl^-]_2$ .

La résolution du système d'équations montre qu'à l'équilibre

$$[K^+]_1 > [K^+]_2$$

$$[Cl^-]_1 < [Cl^-]_2$$

la pression osmotique est plus élevée dans le compartiment 2 que dans le compartiment 1.

La différence de pression osmotique entre les deux compartiments est appelée différence de pression oncotique ou colloïdo-osmotique.

## 2. Pression mécanique dans les vaisseaux et les tissus de soutien

La pression intravasculaire est la somme de la pression générée par le cœur, ou pression hémodynamique, et de la pression de la colonne de fluide liée à la gravité, ou pression hydrostatique. La pression hémodynamique a deux composantes, l'une s'exerce dans le sens du flux, c'est la pression cinétique, l'autre s'exerce vers les parois, c'est la pression pariétale. La pression mécanique dans les tissus de soutien est légèrement négative en raison des forces de rétraction élastiques de ces tissus. Dans la suite de l'ouvrage on utilise le terme de pression mécanique pour désigner la pression intravasculaire, somme des trois paramètres ci-dessus, et la pression interstitielle, liée à la rétraction élastique et à la pesanteur.

## 3. Relation de Starling

Le sens du flux d'eau et de solutés à travers les parois capillaires dépend essentiellement des différences transmurales de pression mécanique et oncotique (la différence entre la pression à l'intérieur du vaisseau et la pression dans le tissu interstitiel dans lequel se trouve le vaisseau). La relation de Starling quantifie le flux de liquide en fonction des différences de pression mécanique et oncotique :

$$\text{Flux} = K [(P_c - P_i) - \sigma (\pi_c - \pi_i)]$$

La différence de pression mécanique est  $(P_c - P_i)$ , la différence de pression oncotique est  $(\pi_c - \pi_i)$ .  $P$  désigne la pression mécanique,  $\pi$  la pression oncotique,  $c$  l'intérieur des capillaires,  $i$  l'extérieur des capillaires ou l'interstitium,  $K$  est le coefficient de perméabilité capillaire,  $\sigma$  le coefficient de réflexion qui varie entre 0 pour une paroi capillaire totalement perméable aux protéines (donc absence de pression oncotique) et 1 pour une paroi capillaire totalement imperméable aux protéines, ne laissant passer que l'eau et les solutés.

## 4. Ultrafiltration

L'ultrafiltration est le terme approprié pour décrire le passage d'eau et de solutés à travers les parois des capillaires sous l'effet de la pression mécanique et de la pression oncotique tout en assurant une rétention des molécules en suspension.

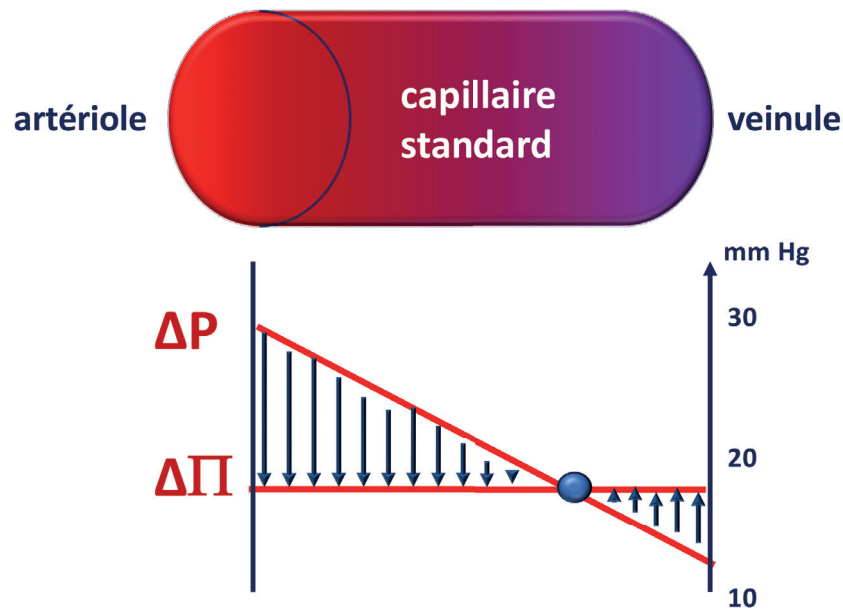
## E. Ultrafiltration à travers les parois capillaires

### 1. Capillaires standards

Les capillaires standards sont alimentés par la circulation systémique. Les parois capillaires sont imperméables aux grosses molécules, le flux liquidien est donc composé d'eau et de solutés sans molécules en suspension. Dans un ensemble de capillaires « standards », par exemple musculaires, il existe au pôle artériel un flux net sortant des capillaires (filtration), dit nutritif, et au pôle veineux, un flux net entrant (réabsorption), dit dépuratif. L'inversion du sens du flux provient de la baisse

de la différence de pression mécanique (dirigée de l'intérieur vers l'extérieur) entre le pôle artériel et le pôle veineux liée à la perte de charge (frottements) tandis que la différence de pression oncotique (dirigé de l'extérieur vers l'intérieur) ne change pas.

Figure II.7. Flux transcapillaire standard

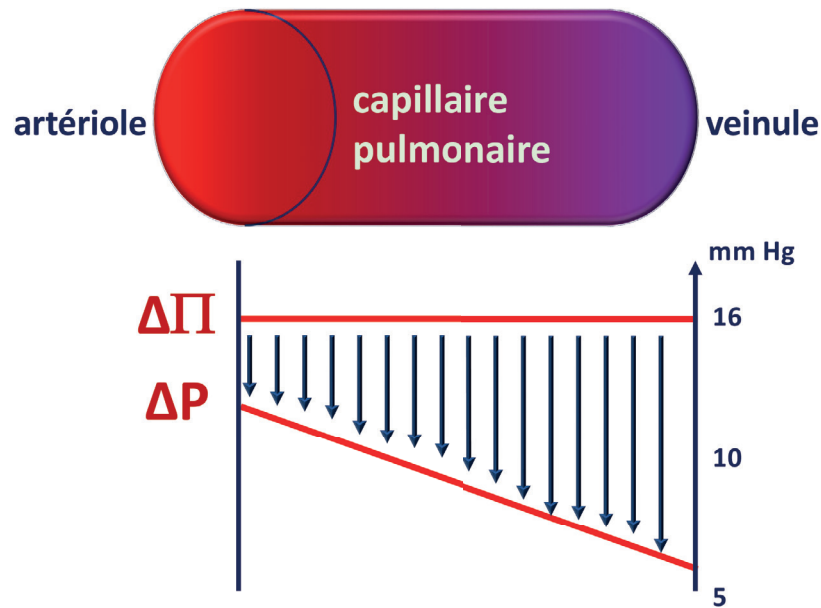


Le flux nutritif au pôle artériolaire dépend de la supériorité de la différence de pression mécanique sur la différence de pression oncotique tandis que le flux dépuratif provient de la supériorité de la différence de pression oncotique sur la différence de pression mécanique.

## 2. Capillaires pulmonaires

Les capillaires pulmonaires sont soumis au régime de pression hémodynamique de la circulation pulmonaire, qui est plus faible que celui de la circulation systémique. Les parois capillaires sont imperméables aux grosses molécules et le flux est composé d'eau et de solutés sans molécules en suspension. La pression mécanique est faible. Elle est 10 fois moins élevée dans la petite circulation (pulmonaire) que dans la grande circulation. La différence de pression mécanique est plus faible que la différence de pression oncotique en tout point des capillaires pulmonaires. Cette disposition favorise l'absorption du liquide alvéolaire vers la lumière capillaire. L'épaisseur de la membrane alvéolo-capillaire dépend beaucoup de celle de la couche liquidienne au contact de l'air alvéolaire. Un des mécanismes qui maintient constante l'épaisseur de la membrane alvéolo-capillaire est l'aspiration de cette couche liquidienne produite par les pneumocytes, qui régulent eux aussi l'épaisseur de cette couche par des mécanismes cellulaires. L'ensemble optimise la diffusion des gaz entre le sang pulmonaire et l'air alvéolaire (voir paragraphe XIX.A.2).

Figure II.8. Flux transcapillaire pulmonaire



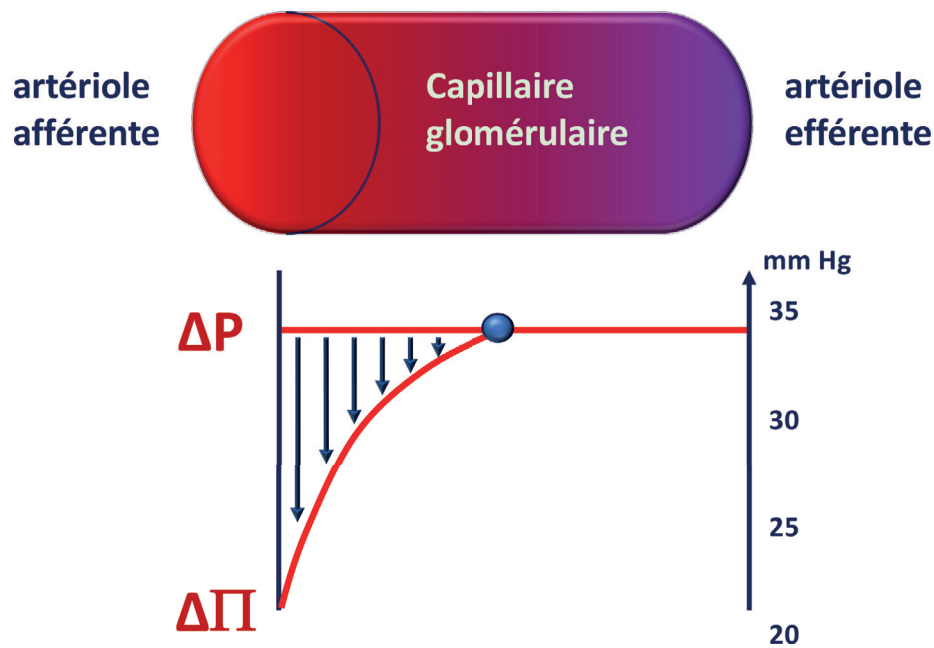
La supériorité de la différence de pression oncotique sur la différence de pression mécanique permet un équilibre entre la production liquidienne des pneumocytes et la réabsorption de liquide vers les capillaires. Le liquide des alvéoles pulmonaires est en permanence absorbé vers les capillaires.

### 3. Capillaires glomérulaires

Les capillaires glomérulaires sont alimentés par la circulation systémique et constituent un système porte artériolo-artériolaire, expliquant la très faible perte de charge d'un pôle à l'autre. Les parois des capillaires glomérulaires sont imperméables aux grosses molécules. L'ultrafiltrat est composé d'eau et de solutés sans molécules en suspension. Comme la pression dans la chambre urinaire des glomérules est constante, la différence de pression mécanique ne dépend que de la pression mécanique dans les capillaires. La filtration du plasma augmente la concentration des protéines dans les capillaires glomérulaires. Il y a peu de protéines dans l'urine primitive d'un sujet sain. Par conséquent la différence de pression oncotique augmente d'un pôle à l'autre. En définitive, la pression d'ultrafiltration est la différence entre la différence de pression mécanique et la différence de pression oncotique corrigée de  $\sigma$ . Au point d'équilibre (point d'égalité des valeurs de  $\Delta P$  et  $\sigma \Delta \Pi$ ), la filtration glomérulaire s'arrête.



Figure II.9. Flux transcapillaire glomérulaire



La différence de pression mécanique ne varie pas d'un pôle capillaire à l'autre parce qu'il s'agit d'une circulation artérielle sous forte pression. En revanche, la filtration du plasma sous l'effet de la pression mécanique augmente la pression oncotique dans les capillaires. À l'état normal, il n'y a pas de protéines dans l'urine, si bien que la différence de pression oncotique est déterminée par la filtration du plasma seulement.

#### 4. Capillaires sinusoides hépatiques

Les capillaires sont alimentés par le sang mêlé provenant de la veine porte et de l'artère hépatique, créant un régime de pression hémodynamique particulier. La différence de pression mécanique est faible : environ 9 mm Hg à l'entrée des capillaires et nulle à la sortie. Les parois des capillaires sinusoides hépatiques sont fenêtrées et permettent le passage des protéines fabriquées par le foie. L'ultrafiltrat est donc composé d'eau, de solutés et de protéines. Du fait de la perméabilité aux protéines, aucune pression oncotique ne s'exerce de part et d'autre des capillaires sinusoides.

#### 5. Autres capillaires

Dans la rate ou la moelle osseuse, les capillaires sont fenêtrés et laissent passer les protéines ainsi que les cellules sanguines.

#### 6. Cas particulier du système nerveux central

Les échanges d'eau et de solutés entre la circulation systémique et le cerveau ou entre le liquide cébrospinal et le cerveau dépendent de l'unité neuro-glio-vasculaire (voir Fig IV.17) ou des plexus choroïdes (voir Fig IV.21).

## F. Phénomènes électrostatiques dans les capillaires

La plupart des protéines sont chargées négativement et elles sont réparties de manière asymétrique entre le plasma (70 g/l) et le liquide interstitiel (17 g/l). Comme toute solution est électriquement neutre macroscopiquement, la présence de protéines chargées négativement et non diffusibles dans le plasma influence la distribution passive des ions diffusibles de la part et d'autres de la paroi capillaire. À l'équilibre, les sommes des potentiels électrochimiques des ions diffusibles dans le plasma et dans l'interstitium doivent être égales ; la conséquence est que la concentration de sodium (et des autres cations) est plus élevée dans l'interstitium que dans le plasma et la concentration de chlorure et des autres anions est plus basse dans l'interstitium que dans le plasma. Cette différence de concentration des ions diffusibles est à l'origine d'une (faible) différence de potentiel électrique entre les 2 compartiments (voir paragraphe II.E.1). La face endothéliale est négativement chargée tandis que la face interstitielle est positivement chargée. Le phénomène de Gibbs-Donnan éloigne les protéines plasmatiques de la paroi capillaire car elles sont électronégatives et repoussées par les forces électrostatiques. Ceci contribue à éviter la formation d'amas protéiques sur les parois des capillaires lors de l'ultrafiltration du plasma. Il est possible que le même phénomène existe dans les capillaires glomérulaires.

## G. Mesure des concentrations ioniques et des transports de solutés

Sur le plan historique, ce qui a permis de concevoir les échanges entre compartiments et en particulier les propriétés électriques des cellules, puis de démontrer l'existence de molécules de transport, c'est, entre autres, la découverte du processus d'ionisation des métaux et la création d'outils de mesure de potentiel électrique qui ont été appliqués à la biologie.

### 1. Ionisation des métaux

L'ionisation est l'action qui consiste à enlever ou ajouter des charges à des atomes électriquement neutres. Dans la pile de Daniell (1836), une électrode de zinc (Zn) trempe dans une solution de sulfate de Zn et une électrode de cuivre (Cu) trempe dans une solution de sulfate de cuivre. Les deux solutions ont un pH proche de 4. Elles sont reliées entre elles par un gel saturé en nitrate de potassium tandis que les électrodes sont reliées par un câble métallique équipé d'un voltmètre. Le voltmètre indique le passage d'un courant électrique et on constate que l'électrode de cuivre s'alourdit au cours du temps tandis que l'électrode de zinc perd du poids. Le cuivre est oxydant et les ions  $\text{Cu}^{++}$  ont capté des électrons pour former du cuivre (Cu), tandis que le zinc est réducteur, c'est-à-dire que les atomes de zinc (Zn) se sont ionisés en cations  $\text{Zn}^{++}$ , libérant des électrons.

### 2. Électrodes en biologie

Le pH et la composition des liquides biologiques ne permettent pas d'utiliser cette électrode métallique. La première électrode utilisable en biologie est celle d'Arsonval. Elle fonctionne sur le principe de l'effet Gibbs-Donnan (voir II.E.1). Deux solutions contenant des particules diffusibles et non diffusibles séparées par une membrane voient les particules diffusibles atteindre passivement leur répartition d'équilibre selon la loi de Nernst. Cette relation met en rapport les charges électriques et les concentrations des ions diffusibles à l'équilibre (voir paragraphe II.B.3).

Selon Arsonval, on considère que la surface d'une électrode en argent est semblable à une membrane sélective (perméable au cation argentique et imperméable aux électrons) et que l'électrode se comporte comme une solution d'ions argentiques.

On peut donc écrire les équivalences suivantes :

$$\text{Potentiel électrique à l'équilibre}_{\text{électrode}} = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{[\text{Ag}^+]_{\text{métal}}}{[\text{Ag}^+]_{\text{solution}}}$$

$$\text{Potentiel électrique à l'équilibre}_{\text{électrode}} = -\frac{RT}{zF} \ln [\text{Ag}^+]_{\text{métal}} - \left( -\frac{RT}{zF} \ln [\text{Ag}^+]_{\text{solution}} \right)$$

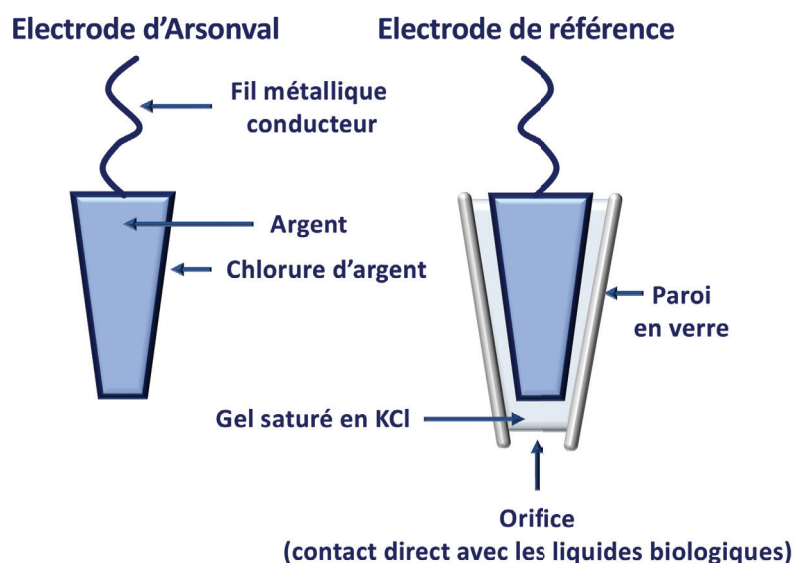
$$\text{Potentiel électrique à l'équilibre}_{\text{électrode}} = \text{Constante} + \frac{RT}{zF} \ln [\text{Ag}^+]_{\text{solution}}$$

Ces équations montrent que le potentiel de l'électrode argentique dépend de la concentration de cation argentique dans le milieu où elle trempe. Par électrolyse, l'électrode en argent est recouverte avec l'ion chlorure, qui est abondant dans tous les liquides biologiques et on obtient la relation suivante :

$$\text{Potentiel électrique à l'équilibre}_{\text{électrode}} = \text{Constante} + \frac{RT}{zF} \ln [\text{Cl}^-]_{\text{solution}}$$

Le potentiel de l'électrode d'Arsonval dépend de la concentration d'ion chlorure dans le milieu où elle trempe. Pour créer un circuit électrique, il faut deux pôles. Le 2<sup>e</sup> pôle est obtenu en introduisant une électrode d'Arsonval dans une solution saturée en KCl et en continuité avec les liquides biologiques. Le potentiel de cette électrode est alors indépendant de la concentration en ion chlorure puisque les échanges de chlorure entre la solution et le gel ne modifient pas la concentration de KCl autour de l'électrode d'Arsonval. On l'appelle pour cette raison cette 2<sup>e</sup> électrode l'électrode de référence (voir Fig II.10).

Figure II.10. Electrodes en biologie



Un circuit électrique peut-être établi entre ces deux électrodes introduites dans un liquide biologique ou dans un tissu après miniaturisation.

### 3. Potentiométrie

La potentiométrie est une méthode de mesure de la concentration de particules diffusibles électriquement chargées (ions) dans les liquides biologiques. Elle nécessite de disposer d'une électrode de référence et d'une électrode d'Arsonval, d'un voltmètre ainsi que d'une membrane sélective à l'ion dont on veut connaître la concentration. Dans l'exemple du sodium, le principe est le suivant : une différence de potentiel électrique se forme de part et d'autre de la membrane sélective selon l'effet Gibbs-Donnan (voir paragraphe II.E.1). En appliquant la relation de Nernst, on écrit que

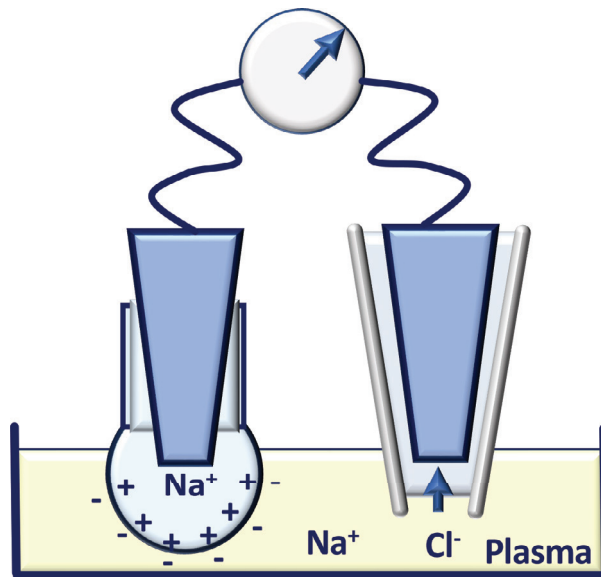
$$\text{Potentiel électrique à l'équilibre}_{\text{Na}^+} = -\frac{RT}{zF} \ln \frac{[\text{Na}^+]_1}{[\text{Na}^+]_2}$$

$$\text{Potentiel électrique à l'équilibre}_{\text{Na}^+} = -\frac{RT}{zF} \ln [\text{Na}^+]_1 - \left( -\frac{RT}{zF} \ln [\text{Na}^+]_2 \right)$$

$$\text{Potentiel électrique à l'équilibre}_{\text{Na}^+} = \text{Constante} + \frac{RT}{zF} \ln [\text{Na}^+]_2$$

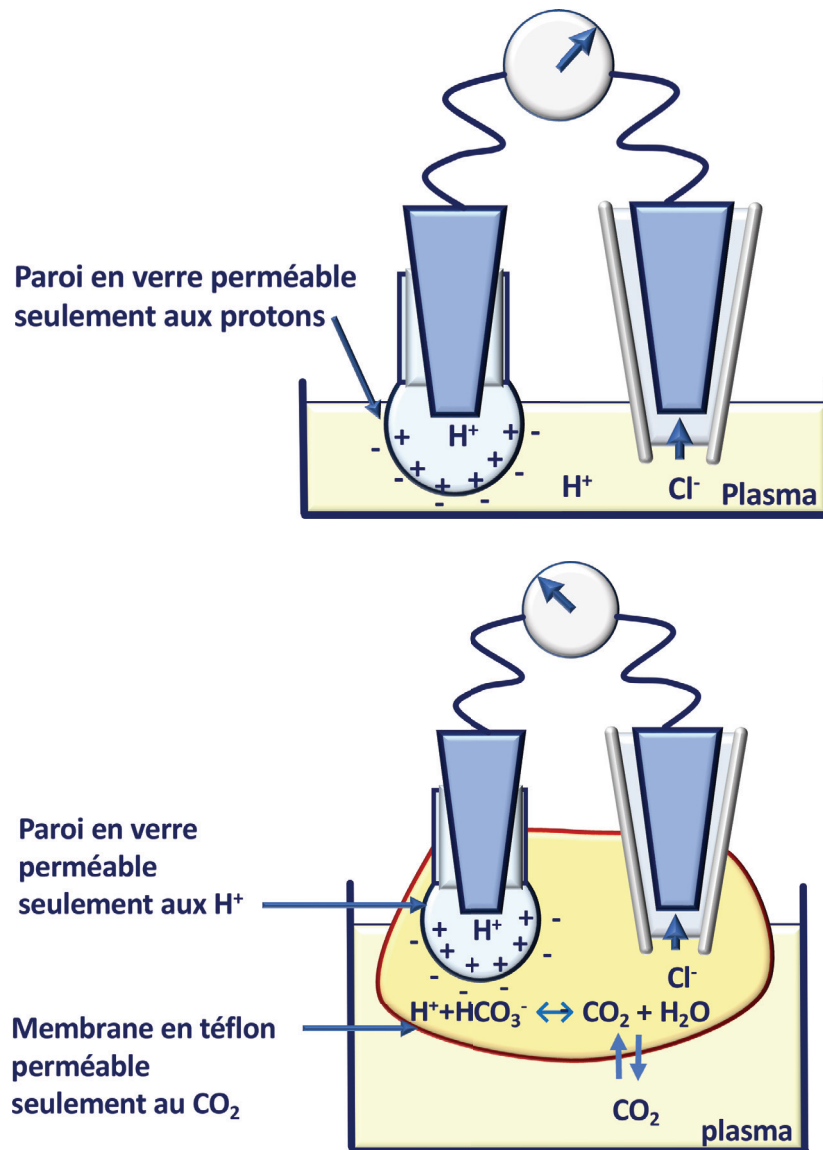
$[\text{Na}]_1$  est une valeur connue parce que fixée par fabrication. Ainsi, le potentiel mesuré est proportionnel à la concentration de  $\text{Na}^+$  dans la solution 2 (Fig II.11).

Figure II.11. Potentiométrie



Une électrode d'Arsonval est montée dans un milieu délimité par une membrane sélectivement perméable au sodium avec une concentration  $\text{Na}_1$  connue. Elle est plongée dans le plasma avec son électrode de référence. L'intensité du courant électrique est proportionnelle à la concentration plasmatique de sodium  $\text{Na}_2$ , permettant de la déterminer.

Pour mesurer le pH, la membrane sélective est en verre. Pour mesurer la  $\text{PCO}_2$ , on introduit une électrode de verre dans une solution d'acide carbonique limitée par une membrane en téflon. Le téflon est perméable seulement au  $\text{CO}_2$ , et le déplacement de l'équilibre ionique entre  $\text{HCO}_3^-$  et  $\text{H}^+$  dans l'électrode en téflon se traduit par une variation de potentiel en  $\text{H}^+$  détecté par l'électrode de verre, proportionnelle à la pression partielle en  $\text{CO}_2$  (voir Fig II.12).

Figure II.12. Mesure du pH et de la pression partielle en  $\text{CO}_2$ 

En haut, une électrode d'Arsonval est montée dans un milieu délimité par une membrane de verre, sélectivement perméable au proton. Elle est plongée dans le plasma avec son électrode de référence. L'intensité du courant électrique est proportionnelle à la concentration plasmatique de protons (pH). En bas, l'ensemble précédent est inclus dans un milieu délimité par une membrane en téflon, perméable sélectivement au gaz carbonique, et plongé dans le plasma. L'intensité du courant électrique est proportionnelle à la pression partielle en gaz carbonique du plasma.

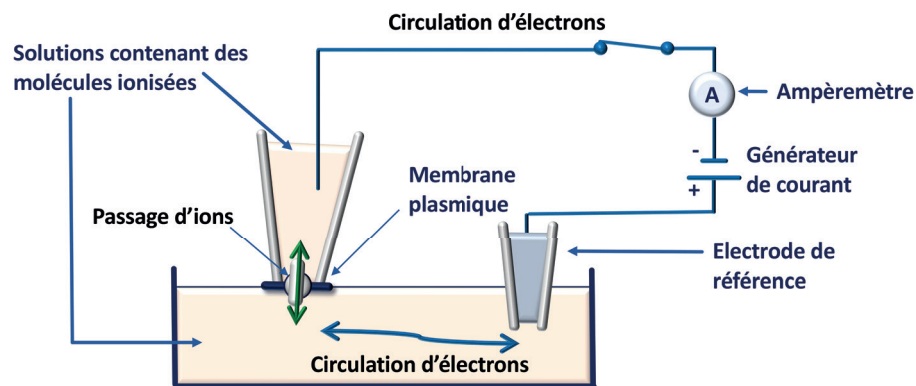
#### 4. Mesure des flux transmembranaires

Expérimentalement, il est possible de construire un circuit électrique dont une partie est constituée d'une membrane plasmique. Si l'intensité du courant parcourant ce circuit est mesurable, la résistance électrique de la membrane peut être déduite de la mesure de la différence de potentiel électrique de part et d'autre



de cette membrane, en application directe de la loi d'Ohm (voir II.C.1). Selon la loi d'Ohm, la conductance est le rapport entre l'intensité du courant mesuré dans le circuit électrique (microampère) et la différence de potentiel électrique imposée aux membranes biologiques (mV). Le montage de patch clamp (Prix Nobel de Physiologie et Médecine 1991, Neher et Sackmann) permet d'étudier la conductance d'un fragment de membrane biologique « patché » sur une micropipette de verre et baigné sur chaque face par des solutés dont les concentrations sont mesurables. L'application d'une différence de potentiel électrique de part et d'autre d'un fragment de membrane crée un courant électrique dû au flux ionique induit par la différence de potentiel. La sélectivité ionique des conductances est analysée en faisant varier la nature des solutés qui baignent la membrane ; en mesurant l'intensité du courant pour différentes valeurs de potentiel électrique imposé, on définit une relation « intensité-voltage » ; en enregistrant sur une durée prolongée l'intensité du courant pour une valeur fixe de potentiel, on définit la probabilité d'ouverture et le temps d'ouverture des canaux.

Figure II.13. Principe simplifié du montage de patch-clamp

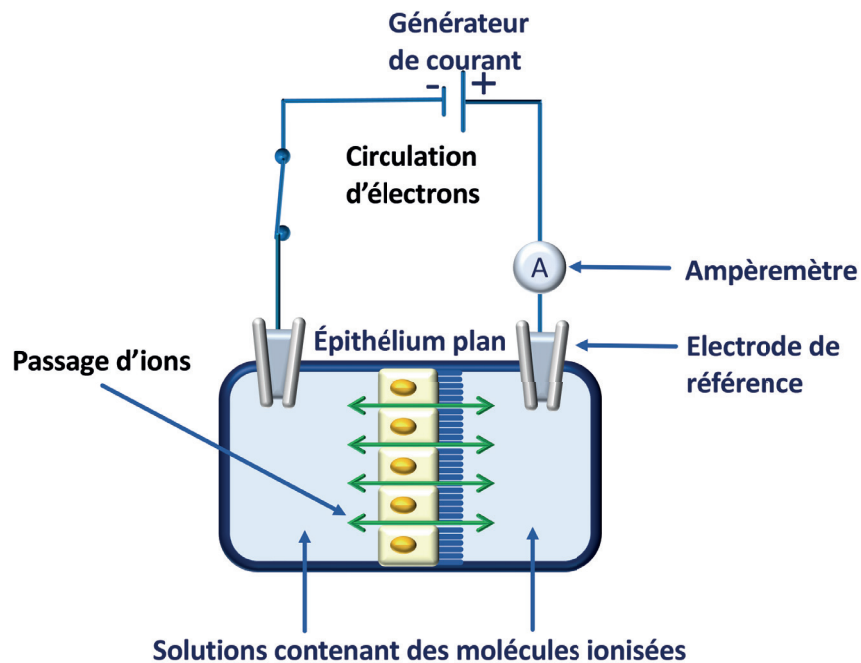


Le patch, c'est la surface de membrane plasmique accrochée à la pipette (à gauche). Le clamp, c'est le courant électrique constant délivré par le générateur. Un circuit électrique est monté en série avec la membrane plasmique et une électrode de référence, qui trempent dans un bain de composition connue. L'enregistrement d'un courant électrique à l'aide de l'ampèremètre (A) indique que la membrane plasmique est perméable à des ions présents dans le bain, c'est-à-dire qu'elle est équipée de transporteurs ou canaux ioniques particuliers.

## 5. Mesure des flux transépithéliaux

Il existe des montages expérimentaux adaptés à des épithéliums plans (chambre d'Ussing) ou cylindriques comme les tubules rénaux et les cryptes intestinales (microperfusion *in vitro*). Ils permettent de mesurer les flux de solutés, ionisés ou non, à travers l'épithélium, constitué des deux membranes plasmiques montées en parallèle et de la voie paracellulaire. Le potentiel électrochimique des solutés (voir paragraphe II.B.3) est ainsi considéré entre le pôle basolatéral et le pôle luminal en appliquant la loi d'Ohm à l'ensemble de l'épithélium. Il est ainsi possible d'identifier l'ensemble des transporteurs épithéliaux et des perméabilités paracellulaires en faisant varier les conditions expérimentales.

Figure II.14. Principe fonctionnel de la chambre d'Ussing



Un circuit électrique est monté en série avec les deux faces d'un épithélium plan. Les modifications de la composition des chambres et de l'intensité du courant électrique permettent de caractériser les transports de solutés. Le transport de solutés chargés se mesure par les variations d'intensité du courant électrique tandis que le transport de soluté non chargé ou de molécules d'eau se mesure par des variations de concentrations (ou d'activité radioactive lorsque des isotopes sont utilisés).

## H. Exemples d'échanges entre compartiments

L'intensité des échanges intercompartimentaux mérite d'être soulignée et illustrée.

### 1. Formation de l'urine primitive

Dans les reins, la surface d'échange tubulaire entre l'urine primitive et le sang est d'environ  $4 \text{ m}^2$  et le temps de contact est court. Les deux reins d'un sujet adulte normal reçoivent environ  $1 \text{ L/min}$  de sang, ou encore  $0,5 \text{ L/min}$  de plasma (pour un hémocrite de 50 %). Le débit plasmatique rénal s'élève donc à  $720 \text{ L}$  par jour dont 20 % devient de l'urine primitive. Le débit d'urine primitive est de 180 litres par jour chez l'adulte. L'épithélium tubulaire rénal met ainsi en contact chaque jour 180 litres d'urine primitive avec 540 litres de plasma. Ces grands volumes permettent de très importants échanges qui sont essentiels pour maintenir constants la composition et le volume du plasma (voir paragraphe XVIII.C.1).

## 2. Intestin et liquides digestifs

Dans l'intestin grêle, la surface d'échange entre le liquide et le plasma intestinal est d'environ  $200 \text{ m}^2$ , tandis que le temps de contact est de plusieurs heures. Le débit de suc intestinal est de  $9 \text{ L/j}$  auxquels s'ajoutent les boissons et les aliments, et le débit plasmatique des capillaires de l'intestin grêle est d'environ  $800 \text{ L/j}$ . Cette grande surface d'échange permet également de très importants échanges qui sont essentiels à l'absorption des nutriments (voir paragraphe XX.A). La réduction pathologique de cette surface, ou sa réduction chirurgicale à visée thérapeutique, est une cause de malabsorption.

## 3. Air alvéolaire

Dans les poumons, la surface d'échange des alvéoles pulmonaires est d'environ  $80 \text{ m}^2$ . Le débit d'air atmosphérique dans les alvéoles pulmonaires est de  $7\,560 \text{ L/j}$  et le débit de sang dans les capillaires pulmonaires est de  $7\,200 \text{ L/j}$ . Toute la surface d'échange air/sang n'est pas fonctionnelle, ni au repos, ni à l'effort soutenu (voir paragraphe IXX.D). Le débit d'air alvéolaire peut augmenter 15 fois tandis que le débit sanguin peut augmenter 5 fois. Les échanges air/sang par diffusion des gaz conditionnent la respiration cellulaire et l'état acido-basique, qui sont des fonctions vitales (voir chap correspondant).

## 4. Peau et échanges thermiques

Le maintien de la température centrale est sous le contrôle de l'hypothalamus et implique les échanges thermiques avec l'environnement et la production interne de chaleur (voir chapitre XXIX). En pratique, les échanges de chaleur se font par rayonnement (infrarouge ; jusqu'à 60 % de la chaleur émise par le corps peut être perdue de cette manière), conduction vers les objets en contact et l'air, et évaporation ( $0,58 \text{ kcal}$  est perdue par gramme d'eau évaporé). Tant que la température cutanée est supérieure à la température de l'environnement, un flux net de chaleur peut être émis par le corps humain par rayonnement et conduction. En revanche, quand la température de l'environnement devient supérieure à celle de la peau ( $\sim 35^\circ\text{C}$ ), l'évaporation reste la seule manière de perdre de la chaleur ; la capacité d'évaporation dépend évidemment de la pression partielle de vapeur d'eau de l'air ambiant.

## Chapitre III

# Principes du métabolisme énergétique

## A. Bases fondamentales

### 1. Définitions

Le métabolisme énergétique désigne l'ensemble des transformations chimiques qui permettent la fabrication d'adénosine triphosphate (ATP) à partir des hydrates de carbone, des lipides et des protides et en sens inverse, la synthèse de ces molécules grâce à l'ATP. L'énergie chimique échangée entre les molécules énergétiques (voir paragraphe III.B) et l'ATP est celle des liaisons covalentes. Le métabolisme énergétique est caractérisé par 1. l'existence de voies métaboliques qui se croisent sur certaines molécules intermédiaires ; 2. l'activation coordonnée de certaines voies métaboliques et le blocage des autres.

### 2. Nature des transformations chimiques

Toute réaction chimique consiste en un réarrangement des couches électroniques externes des atomes entre eux, au sein de molécules. La position des atomes dans le tableau périodique permet de prédire leurs propriétés chimiques. La période correspond au nombre de couches électroniques : les atomes à une période ont une seule couche d'électrons (atome d'hydrogène), et ceux à deux périodes deux couches d'électrons (atome de carbone, d'azote et d'oxygène), etc. Cela est représenté sur le tableau périodique par ligne : première ligne = atomes à une période, deuxième ligne = atomes à deux périodes, etc. Le numéro atomique désigne le nombre d'électrons (ou de protons). Chaque couche électronique peut contenir au maximum un nombre d'électrons égal au numéro de sa couche élevé au carré et multiplié par deux ( $2n^2$ ). Le maximum d'électron est également représenté par le nombre de colonnes sur le tableau périodique. Ainsi, la première couche a un maximum de 2 électrons et la suivante un maximum de 8 puisqu'il y a 2 colonnes sur la première ligne et 8 colonnes sur la 2<sup>e</sup> ligne du tableau. Le carbone qui a 6 électrons en a donc deux sur sa première couche et 4 sur sa deuxième couche. Ces 4 électrons sont appelés électrons de valence car ils peuvent s'apparier avec des électrons appartenant à la deuxième couche d'un autre atome pour former quatre liaisons covalentes ; l'azote qui a 7 électrons possède 5 électrons de valence et peut accepter 3 électrons pour former trois liaisons covalentes, et l'oxygène qui a 8 électrons possède 2 électrons de valence et peut accepter 2 électrons pour former 2 liaisons covalentes. Les liaisons covalentes peuvent être simples, doubles ou triples.

Figure III.1. Représentation de Lewis des atomes de carbone, d'oxygène et de la molécule de  $\text{CO}_2$



Selon la représentation de Lewis, les électrons se disposent aux 4 points cardinaux sous forme de points et ils peuvent être deux par point cardinal pour les atomes de la 2<sup>e</sup> ligne du tableau périodique, soit 8 au total. Un électron isolé est susceptible de former une liaison covalente avec un autre électron isolé d'un atome voisin. Une liaison covalente se représente par un trait.

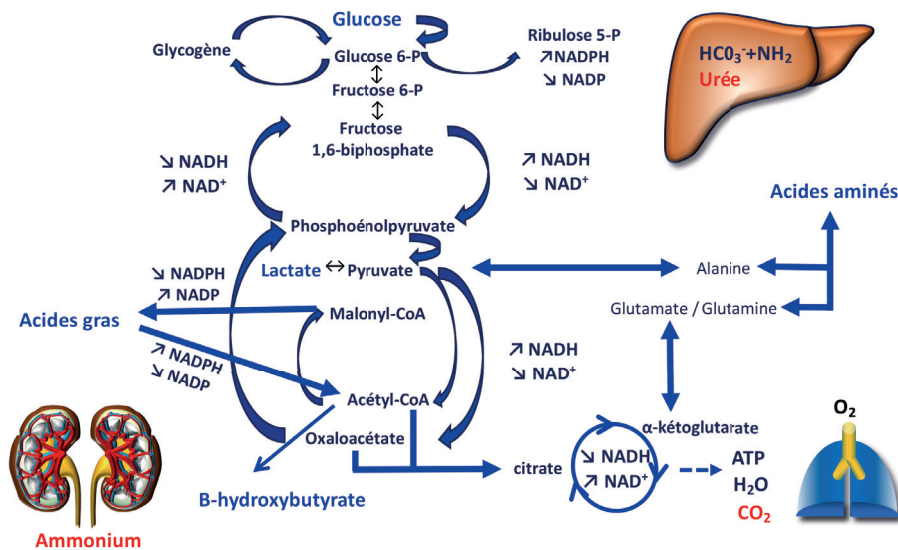
L'énergie des liaisons covalentes s'appelle l'énergie libre des molécules : c'est celle qui est mobilisable lors des transformations chimiques. Les réactions qui accroissent l'énergie libre des molécules sont dites anaboliques, et elles consomment de l'ATP, alors que celles qui la libèrent sont dites cataboliques et elles produisent de l'ATP. L'énergie libre des molécules se chiffre en Kcal/mol et toute réaction chimique a un rendement inférieur à un, signifiant qu'elle comporte inéluctablement une dissipation d'énergie libre sous forme de chaleur.

### 3. Rôle clé de l'oxydoréduction

L'oxydation est définie comme la perte d'un atome d'hydrogène par une chaîne carbonée, tandis que la réduction est définie comme le gain d'un atome d'hydrogène par une chaîne carbonée. Les molécules fixant l'hydrogène sont indispensables aux réactions d'oxydoréduction : les principales sont le  $\text{NAD}^+$  et le NADP. Elles ont pour précurseur la vitamine B3 (aussi appelée vitamine PP). Ces transporteurs d'hydrogène sont réduits lorsqu'ils portent un atome d'hydrogène ( $\text{H}^+$ ,  $\text{e}^-$ ), et oxydés lorsqu'ils l'ont donné.

Le  $\text{NAD}^+$  fonctionne principalement comme un accepteur d'hydrogène au cours des réactions cataboliques (voir III.D). Le  $\text{NAD}^+$  est principalement régénéré par les chaînes respiratoires mitochondriales qui transforment le NADH en  $\text{NAD}^+$  (voir Fig III.4). Ainsi, le ratio  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  est élevé dans les cellules où les réactions cataboliques prédominent. En revanche, le NADPH fonctionne comme un donneur d'hydrogène au cours des réactions anaboliques permettant, entre autres, la synthèse des acides gras. Le NADPH est régénéré par la voie des pentoses en présence d'insuline et par la lipolyse en l'absence d'insuline (voir Fig III.9). Le ratio  $\text{NADP}/\text{NADPH}$  est bas dans les cellules où les réactions anaboliques prédominent : il est ainsi maintenu à 0,1 dans les hépatocytes (voir paragraphe XX.D.3.d). L'oxygène est bien entendu indispensable aux réactions d'oxydoréduction. L'oxygène est dissous dans le sang et fixé aux atomes de fer de l'hème présent dans l'hémoglobine, la myoglobine et les cytochromes.

Figure III.2. Réactions anaboliques et cataboliques



En bleu, le glucose, les acides gras, le lactate, le β-hydroxybutyrate et les acides aminés sont les principaux substrats du métabolisme énergétique tandis que l'urée, l'ammonium et le CO<sub>2</sub> en sont les déchets (en rouge).

Au cours des principales réactions anaboliques : 1. le glucose est stocké sous forme de glycogène au cours de la glycogénogenèse ; 2. le glucose permet de régénérer le NADPH en formant du ribulose-5P (voie des pentoses) ; 3. le glucose est oxydé en pyruvate pour donner du lactate et de l'acétyl-CoA au cours de la glycolyse (via fructose-6P, le fructose-1,6 biphosphate et le phosphoénolpyruvate) ; 4. l'acétyl-CoA est transformé en acides gras (via le malonyl-CoA) au cours de la lipogenèse dans le foie.

Au cours des principales réactions cataboliques : 1. l'oxydation des acides gras donne de l'acétyl-CoA au cours de la lipolyse ; 2. l'acétyl-CoA donne du β-hydroxybutyrate au cours de la céto-genèse ; 3. les acides aminés et le lactate sont transformés en glucose au cours de la néoglucogenèse (via le pyruvate, l'oxaloacétate et le phosphoénolpyruvate) ; le glycogène fournit du glucose-6P qui intègre la voie de la glycolyse dans le muscle strié à l'exercice. Au cours de la respiration cellulaire : 1. les hydrates de carbone rentrent dans le cycle du citrate (ou cycle de Krebs) et sont oxydés ; 2. le NAD<sup>+</sup> est réduit en NADH ; 3. le NADH donne ses protons et ses électrons aux chaînes respiratoires qui fabriquent de l'ATP et de l'eau.

#### 4. Synthèse d'ATP

L'ATP est en permanence synthétisée car il n'est pas stocké. Il diffuse dans la cellule à partir des zones où sa concentration est élevée vers les zones où sa concentration est faible, qui sont les zones actives du cytoplasme. L'énergie libre de la dernière liaison phosphate de l'ATP est utilisable par toutes les cellules via des ATPases. L'ATP se forme à plusieurs niveaux : 1. en dehors des mitochondries au cours de la glycolyse anaérobie, 2. dans le muscle strié à partir de la phosphocréatine, et 3. dans la mitochondrie par oxydation de l'acétyl-CoA. L'acétyl-CoA est le composé commun final de la dégradation des glucides, des acides aminés et des acides gras. La respiration cellulaire correspond à l'oxydation phosphorylante de l'acétyl-CoA dans le cycle de Krebs au sein des mitochondries :  $R-COH + H_2O + NAD^+ \rightarrow \frac{1}{2} O_2$  atmosphérique +  $R-COOH + NADH + H^+ \rightarrow \dots \rightarrow CO_2 + H_2O$

## 5. Chaînes respiratoires

La baisse du ratio  $\text{NAD}^+/\text{NADH}$  active les chaînes respiratoires : les atomes d'hydrogène du  $\text{NADH}$  (et du  $\text{FADH}_2$ ) sont transférés aux chaînes respiratoires et le  $\text{NAD}^+$  redevient disponible pour l'oxydation de l'acétyl-CoA ( $\text{H} \rightleftharpoons \text{e}^- + \text{H}^+$ ). Les électrons parcourent la chaîne respiratoire et les protons s'accumulent entre les deux feuillets de la membrane des mitochondries. D'après la théorie chimio-osmotique, la variation de potentiel électrique d'un électron qui parcourt la chaîne respiratoire est équivalente au potentiel chimique des protons accumulés entre les deux feuillets membranaires des mitochondries. Le système se comporte comme un convertisseur électrochimique : les protons traversent la membrane mitochondriale interne à travers l'ATP-synthase sous l'effet de leur différence de concentration entre l'espace intermembranaire et le cytoplasme mitochondrial. L'ATP synthase transforme le potentiel chimique des protons en énergie de liaison covalente par l'ajout d'une liaison phosphate à l'ADP pour former de l'ATP. Les électrons et les protons réagissent avec l' $\text{O}_2$  pour former des molécules d'eau ( $\frac{1}{2} \text{O}_2 + 2\text{e}^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O}$ ) tandis que le radical carboné de l'acétyl-CoA oxydé dans le cycle de Krebs forme du  $\text{CO}_2$ . Ce processus est analogue à une combustion au cours de laquelle l'énergie de liaison est transformée en chaleur (voir paragraphe III.G.1).

## 6. Espèces réactives de l'oxygène

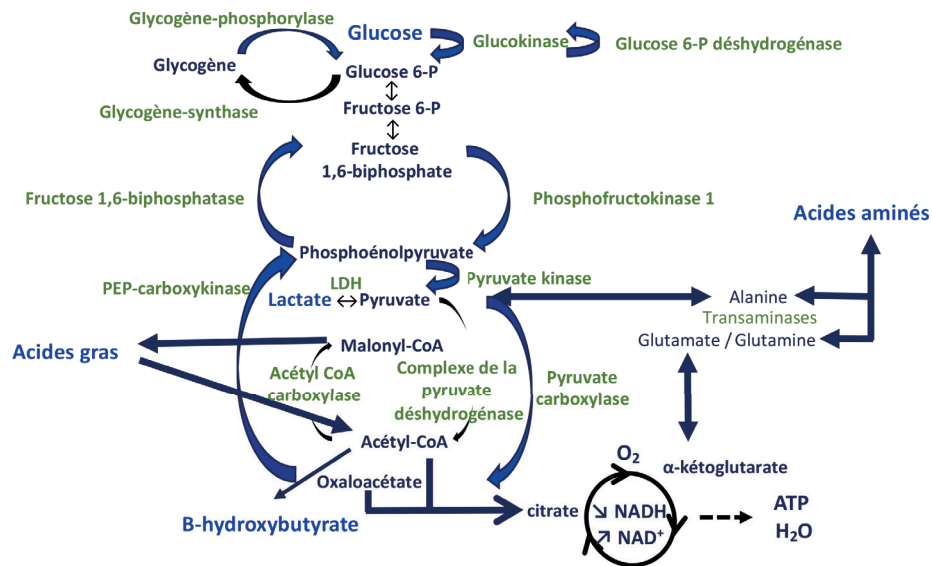
Une surcharge des chaînes respiratoires par l'excès de substrats (glucose, acides gras par exemple) aboutit à la formation d'anions superoxydes  $\text{O}_2^\bullet$  et de peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$  ou eau oxygénée). Ce sont des espèces réactives de l'oxygène, potentiellement responsables de lésions cellulaires (voir Fig XVI.7). Il existe une protection : la superoxyde dismutase et la glutathion peroxydase sont des enzymes qui neutralisent les effets néfastes des espèces réactives de l'oxygène.

## 7. Enzymes

Pour qu'une transformation chimique ait lieu, il faut que les molécules impliquées entrent en contact les unes avec les autres. L'énergie qui permet ce(s) contact(s) s'appelle l'énergie d'activation et c'est, dans la quasi-totalité des cas, l'agitation thermique qui est l'énergie d'activation. Dans l'organisme la température centrale est maintenue constante, et la vitesse des transformations chimiques ne dépend pas de variations de température mais de la présence d'enzymes. Une enzyme est une protéine qui fixe son substrat de manière spécifique et accélère sa transformation chimique. La vitesse de la transformation chimique en présence d'enzyme est de  $10^3$  à  $10^{20}$  fois la vitesse de réaction en l'absence d'enzyme. La régulation de l'activité enzymatique met en jeu des mécanismes non exclusifs les uns des autres, dont l'allostérie et l'ajout ou l'ablation de radicaux. L'allostérie est un mode de régulation par lequel la fixation d'une molécule sur l'enzyme modifie l'affinité de l'enzyme pour son substrat. L'ajout ou l'ablation de radicaux (par exemple phosphates) modifient également l'affinité de l'enzyme pour son substrat.



**Figure III.4. Enzymes régulant les réactions anaboliques et cataboliques concernant les substrats du métabolisme énergétique**



En bleu, les substrats, en noir, les molécules intermédiaires, en vert les enzymes. L'orientation des transformations chimiques dépend de l'action des enzymes qui favorisent une voie métabolique et bloquent les voies métaboliques concurrentes. La régulation enzymatique se fait par 1. le changement d'affinité de l'enzyme pour son substrat par fixation d'une tierce molécule sur l'enzyme (allostérie positive ou négative) ; 2. l'ajout ou le retrait d'un radical, le plus souvent d'un radical phosphate, obtenu par l'intervention d'une autre enzyme (kinase = phosphorylation, phosphatase = déphosphorylation) ; 3. l'abondance de l'enzyme dont le gène est transcrit en plus ou moins grande quantité sous le contrôle de facteurs de transcription (régulation transcriptionnelle). Les composés intermédiaires sont transformés dans le sens des flèches (droites ou incurvées), toujours grâce aux enzymes. Les flèches incurvées indiquent les réactions sur lesquelles portent les grandes régulations enzymatiques.

## 8. Contrôle des voies métaboliques

Les enzymes sont essentiellement contrôlées par voie hormonale. Les voies métaboliques se trouvent régulièrement dans deux situations opposées. La première est caractérisée par la prédominance de l'insuline à la fois sur le glucagon, le cortisol, les catécholamines et l'hormone de croissance (GH), et elle favorise le stockage du glucose et la production d'ATP (réactions anaboliques). La deuxième est caractérisée par le phénomène inverse : prédominance du glucagon, du cortisol, des catécholamines et de l'hormone de croissance (GH) sur l'insuline, et elle favorise l'utilisation des réserves énergétiques de l'organisme pour fabriquer de l'ATP (réactions cataboliques). La situation dépend de la quantité de nutriments disponibles pour l'organisme.

Tableau III.1. Contrôle hormonal des réactions anaboliques et cataboliques

	Phase anabolique	Phase catabolique ou exercice musculaire
Substrats énergétiques	Nutriments	Molécules endogènes
Hormones présentes	↑Insuline ↓Glucagon ↓Adrénaline ↓Cortisol ↓GH	↓Insuline ↑Glucagon ↑Adrénaline ↑Cortisol ↑GH
Voies métaboliques actives	Glycogénogenèse Synthèse protéique Lipogenèse	Glycogénolyse Néoglucogenèse Protéolyse Lipolyse Cétogenèse

La phase anabolique correspond à la phase postprandiale : la veine porte conduit des nutriments au foie, les glucides sont transformés en glycogène et en acides gras, les lipides sont transformés en triglycérides dans les entérocytes et dans les hépatocytes et les acides aminés permettent la synthèse des protéines. La phase catabolique correspond au jeûne ou à l'exercice physique : les adipocytes libèrent des acides gras, le foie libère du glucose et des corps cétoniques, et les muscles striés libèrent des acides aminés destinés à la néoglucogenèse.

## B. Circulation des molécules énergétiques

Les principaux substrats énergétiques présents dans le sang sont le glucose, les acides gras (AG), les acides aminés, le lactate et le bêta-hydroxybutyrate.

### 1. Glucose

Le glucose est la source principale d'énergie facilement et immédiatement utilisable par la plupart des cellules de l'organisme, et il représente le substrat énergétique presque exclusif du cerveau en situation habituelle. La glycémie normale est aux alentours de 4,4 mmol/L ou 0,8 g/L (variable en fonction de la période pré ou postprandiale). Cette concentration est la conséquence d'un équilibre entre une consommation permanente par les tissus, des apports exogènes intermittents et la production endogène de glucose. Le glucagon et l'adrénaline libèrent rapidement du glucose en stimulant la glycogénolyse. Le cortisol et l'hormone de croissance (GH) agissent à plus long terme en stimulant la libération des substrats pour le cortisol et la GH agissent à plus long terme en stimulant la libération des substrats pour la néoglucogenèse et en diminuant la consommation périphérique du glucose. La GH favorise la libération des AG stockés sous forme de graisse, et fournit un important apport énergétique non glucidique ; elle épargne ainsi l'utilisation de glucose. Elle diminue également la pénétration cellulaire du glucose. L'hypersécrétion chronique de GH (acromégalie) peut entraîner un diabète sucré.

Le glucose rentre dans les cellules par différentes isoformes de canaux transporteurs de glucose (Glut, glucose transporter) s'il est plus concentré dans le secteur extracellulaire, ce qui est régulièrement le cas puisqu'il n'est pas osmotiquement actif dans le cytoplasme où il rentre immédiatement dans les voies métaboliques. Dans certains organes, l'entrée de glucose est régulée. Son admission dans le système nerveux central dépend de l'activité des unités neuro-glio-vasculaires (voir Fig IV.7). Son entrée dans les adipocytes dépend de Glut-4, activée en présence d'insuline. Son entrée dans les cellules musculaires striées dépend également de Glut-4, activé en présence d'insuline, ou en l'absence d'insuline par l'exercice musculaire.

## 2. Lactate

Le lactate est un produit de la glycolyse et dérive du pyruvate. Sa concentration sanguine est de l'ordre d'un mmol/L. Le lactate et le pyruvate sont interconvertibles en présence de certaines isoformes de lactate déshydrogénase. Dans les muscles striés, le pyruvate se transforme en lactate. Dans les cardiomyocytes, le lactate se transforme en pyruvate. Dans le foie, le lactate alimente la néoglucogenèse et produit du glucose.

La formation de lactate au cours de la glycolyse nécessite l'oxydation du NADPH, ce qui permet à la glycolyse anaérobie de se poursuivre grâce au NAD<sup>+</sup> (voir III.5). Contrairement à une idée reçue, le lactate n'est pas un déchet du métabolisme musculaire et sa production traduit en réalité la mise en jeu d'une filière énergétique indispensable à la poursuite de l'effort (voir paragraphe XXX.B.2).

## 3. Acides gras

Les acides gras circulent sous forme libre et sous forme liée à l'albumine. Leur concentration plasmatique est d'environ 0,5 mmol/L (forme libre). Les adipocytes libèrent des acides gras sous le contrôle du glucagon et de l'adrénaline. Ces AG augmentent l'AMP cyclique (AMPc) intracellulaire, ce qui active la lipase hormonosensible. Ils circulent également dans les lipoprotéines et peuvent être captés par les cellules qui expriment la lipoprotéine lipase, c'est-à-dire les adipocytes en phase anabolique, et les muscles striés squelettiques lors de l'exercice physique (voir paragraphe III.B.5). Le cerveau n'exprime pas les enzymes de la lipolyse et il ne peut pas utiliser les acides gras comme substrat énergétique.

## 4. $\beta$ -hydroxybutyrate

Le  $\beta$ -hydroxybutyrate est le principal corps cétonique. Sa concentration plasmatique normale varie entre 0,02 et 1,00 mmol/L. Le bêta-hydroxybutyrate rentre dans les cellules par des transporteurs de radicaux monocarboxylés (MCT-1/2). Les corps cétoniques sont utilisés par les organes qui expriment la succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transférase (OXCT). Cette enzyme transforme le  $\beta$ -hydroxybutyrate en acétyl-CoA qui rentre dans le cycle de Krebs pour fournir de l'ATP. Le muscle strié, le cerveau, le cœur et le cortex rénal expriment l'OXCT, alors que le foie en est dépourvu.

## 5. Lipoprotéines

### a. Définitions

Les lipoprotéines sont les formes majoritaires de transport des acides gras et du cholestérol dans le sang dans lequel une fraction d'acides gras et de cholestérol circule sous forme libre. Les lipoprotéines sont constituées d'un centre lipidique (triglycérides et cholestérol estérifié) entouré de protéines amphiphiles permettant leur présence dans le sang en suspension, et d'apolipoprotéines (A, B, C, D et E) qui déterminent leurs fonctions. Elles sont classées par ordre de densité croissante en chylomicron, VLDL, LDL et HDL. Les acides gras sont assemblés par trois sur une molécule de glycérol pour former des triglycérides.

### b. VLDL et chylomicrons

Une partie du cholestérol et des acides gras est d'origine alimentaire, tandis qu'une autre partie est fabriquée par le foie. Les entérocytes synthétisent des triglycérides et absorbent le cholestérol alimentaire puis les dirigent vers la lymphe dans des chylomicrons, qui rejoignent ensuite la circulation sanguine. Les chylomicrons et les HDL fusionnent dans le sang et les apolipoprotéines C-II et E des HDL sont transférés

aux VLDL. L'apolipoprotéine C-II active la lipoprotéine lipase des adipocytes et, en présence d'insuline, les acides gras des chylomicrons sont transférés dans les adipocytes où des triglycérides sont à nouveau synthétisés et stockés sous forme de gouttelettes lipidiques. Les chylomicrons rapetissent, deviennent des vestiges de chylomicrons ou « remnants » et rentrent dans les hépatocytes par endocytose suite à la fixation de l'apolipoprotéine E sur son récepteur membranaire hépatocytaire.

Les VLDL sont produits par les hépatocytes et contiennent les triglycérides et le cholestérol endogènes. Ils portent l'apolipoprotéine B100 et sont déversés dans le sang où ils fusionnent en partie avec les HDL et acquièrent ainsi l'apolipoprotéine C-II. Comme pour les chylomicrons, l'apolipoprotéine C-II active la lipoprotéine lipase des adipocytes et, en présence d'insuline, les acides gras des triglycérides des VLDL sont transférés dans les adipocytes où des triglycérides sont à nouveau synthétisés et stockés sous forme de gouttelettes lipidiques. Les VLDL rapetissent et deviennent des LDL qui se fixent aux cellules grâce à l'apolipoprotéine B100 qui a des récepteurs membranaires ubiquitaires.

### c. **LDL et HDL**

Les LDL délivrent du cholestérol aux cellules par l'intermédiaire de la fixation de l'apolipoprotéine B100 à son récepteur. Les cellules qui ont assez de cholestérol en limitent l'entrée par endocytose du récepteur de l'apolipoprotéine B100. Les LDL se fixent aussi aux macrophages par liaison de l'apolipoprotéine B100 sur des récepteurs moins spécifiques appelés « scavenger receptors ». En captant le cholestérol des LDL, les macrophages deviennent des cellules spumeuses (foam cells) et contribuent à la formation des plaques d'athérome.

Les HDL sont présents dans la circulation et portent les apolipoprotéines A-1, C-II et E. Les HDL ont deux rôles : délivrer leurs apolipoprotéines aux autres lipoprotéines par fusion, et capter le cholestérol des cellules de l'organisme grâce à l'apolipoprotéine A-1. L'apolipoprotéine A1 favorise la sortie du cholestérol des cellules via ABCA1 (ATP-binding cassette, type A, sous-type 1) de manière active, après avoir estérifié le cholestérol en activant la lécithine-cholestérol-acyl-transférase. Le cholestérol hydrophobe (estérifié) entre dans le noyau des HDL. Les HDL sont ensuite recaptés par le foie selon un mécanisme moléculaire encore peu connu. Une faible concentration de cholestérol dans les lipoprotéines HDL et une forte concentration de cholestérol dans les lipoprotéines LDL sont associées à l'athérosclérose, d'où le nom de bon et de mauvais cholestérol selon la lipoprotéine qui le porte.

## C. **Phase anabolique**

La phase anabolique correspond au stockage de l'énergie libre des nutriments. Elle débute avec le repas et dure environ 6 heures. Elle est essentiellement contrôlée par l'insuline. Durant cette phase, la sécrétion d'insuline est stimulée (voir Fig XVI.2). L'insuline active de nombreuses enzymes, dont en tout premier lieu, la glucokinase (régulation transcriptionnelle) qui transforme le glucose en glucose-6-phosphate, étape indispensable à l'utilisation du glucose dans toutes les voies métaboliques dans lesquelles il est inclus.

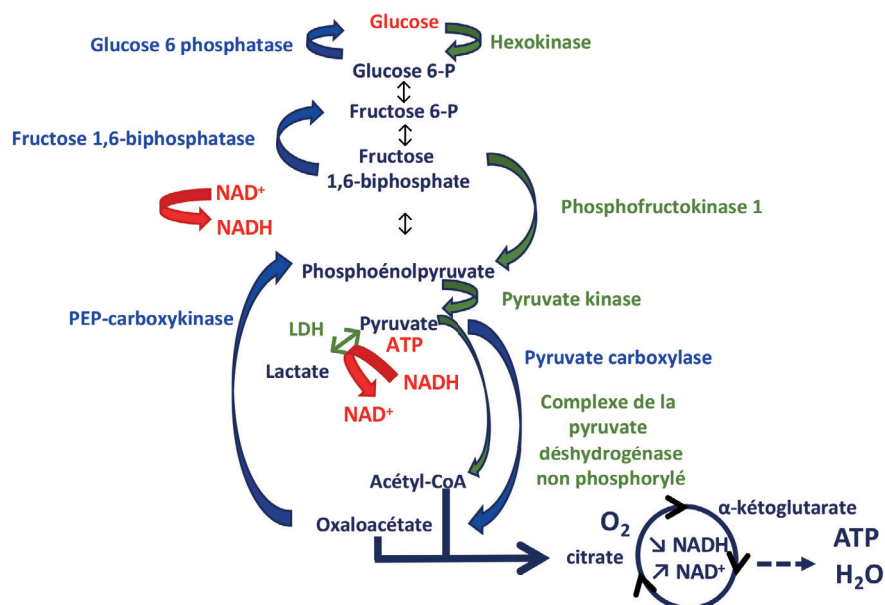
### 1. **Glycolyse**

La glycolyse correspond à la transformation du glucose en pyruvate avec production d'ATP et régénération du  $\text{NAD}^+$  par la transformation du pyruvate en lactate, grâce à la lactate déshydrogénase (LDH). L'oxygène n'est pas nécessaire à ces réactions, d'où le terme de glycolyse anaérobie. Le pyruvate est ensuite transformé en acétyl-CoA qui rentre dans le cycle de Krebs. L'oxygène est nécessaire aux réactions du cycle de Krebs pour régénérer le  $\text{NAD}^+$  lorsque les électrons du NADH passent dans les

chaînes respiratoires mitochondriales et que leurs protons s'accumulent entre les deux membranes mitochondriales (voir paragraphe II.IA.5).

L'insuline régule la glycolyse à plusieurs niveaux. L'insuline augmente la transcription de la phosphofructokinase-1 et de la pyruvate kinase. L'insuline active également le complexe pyruvate déshydrogénase par l'action d'une phosphatase ciblant cette enzyme, active sous forme non phosphorylée. Des régulateurs allostériques ajustent finement l'activité de la glycolyse aux besoins énergétiques de la cellule : la phosphofructokinase-1 est inhibée par l'ATP et le citrate. D'autres régulateurs allostériques bloquent la néoglucogenèse, qui est la voie inverse de la glycolyse : l'insuline active la phosphofructokinase-2, qui produit du fructose 2,6 biphosphate, un régulateur allostérique négatif de la fructose-1,6 biphosphatase, enzyme essentielle de la néoglucogenèse.

Figure III.5. Glycolyse

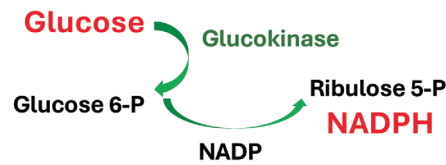


La glycolyse correspond à la transformation du glucose en pyruvate et acétyl-CoA. La glycolyse anaérobie produit de l'ATP par la transformation du pyruvate en lactate. La glycolyse aérobie en produit beaucoup plus par la transformation du pyruvate en acétyl-CoA, qui rentre dans le cycle de Krebs. L'insuline augmente la transcription des gènes codant pour la glucokinase, la phosphofructokinase-1 et la pyruvate kinase (en vert). La néoglucogenèse est bloquée lorsque la glycolyse est activée par le fructose 2,6-biphosphate, régulateur allostérique négatif de la fructose 1,6-biphosphatase (en bleu).

## 2. Voie des pentoses

La voie des pentoses permet la formation de NADPH. Le glucose est transformé en glucose 6-phosphate par la glucokinase dans les hépatocytes. Le NADPH se forme grâce au transfert d'un atome d'hydrogène du glucose 6-phosphate au NADP. Cette réaction est accélérée par la Glucose 6-P déshydrogénase. La régulation de la formation de glucose 6-phosphate porte sur la glucokinase, et il s'agit d'une régulation transcriptionnelle contrôlée par l'insuline.

Figure III.6. Voie des pentoses

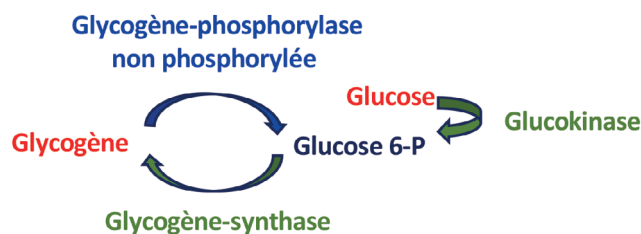


La voie des pentoses permet la formation de NADPH en présence d'insuline. En vert les voies actives, en rouge les substrats et le produit final, en noir les molécules intermédiaires.

### 3. Glycogénogenèse

La synthèse de glycogène demande de l'ATP et du NADPH. L'ATP provient de la glycolyse et le NADPH de la voie des pentoses. La synthèse et la dégradation du glycogène sont en équilibre dynamique : en présence d'insuline et de glucose 6-phosphate, l'activité de la glycogène synthase prédomine sur celle de la glycogène-phosphorylase (anabolisme). La glycogénogenèse a lieu dans les hépatocytes et dans les cellules musculaires striées squelettiques.

Figure III.7. Glycogénogenèse



La synthèse de glycogène est en équilibre dynamique avec sa dégradation. L'action de la glycogène synthase (en vert) prédomine sur celle de la glycogène-phosphorylase qui n'est pas phosphorylée en l'absence de glucagon (en bleu).

### 4. Lipogenèse hépatique

Les acides gras sont fabriqués à partir du glucose au cours de la lipogenèse. Le glucose est oxydé en pyruvate (glycolyse) et le pyruvate est transformé en acétyl-CoA puis en malonyl-CoA, qui est le premier maillon de la chaîne carbonée des acides gras : l'addition successive d'atomes de carbone et d'hydrogène au malonyl-CoA aboutit à la formation d'acides gras de longueur variable, et plus ou moins saturés. Ces réactions d'élongation et de saturation nécessitent la présence de NADPH et d'ATP, le premier est principalement issu de la voie des pentoses et le second de la glycolyse.

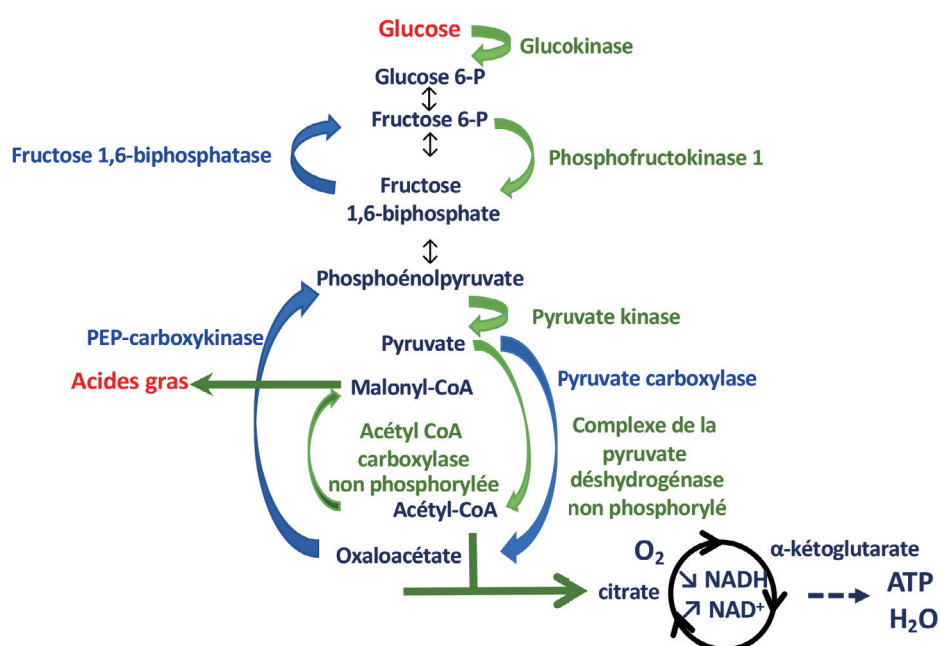
L'insuline active l'acétyl-CoA carboxylase par l'action d'une phosphatase ciblant cette enzyme, active sous forme non phosphorylée. L'insuline favorise le stockage des acides gras dans les adipocytes en activant leur lipoprotéine lipase (voir III.B.5.b). La lipogenèse adipocytaire est quantitativement mineure comparée à la lipogenèse hépatique : les acides gras adipocytaires sont essentiellement formés dans le foie.



et parviennent aux adipocytes via les lipoprotéines. L'accumulation d'acides gras en dehors des adipocytes est pathologique (stéatose hépatique, musculaire).

L'insuline bloque la lipolyse à son origine en inhibant la lipase hormonosensible. Un mécanisme allostérique bloque également la lipolyse. En effet, pour être transformés en acétyl-CoA au cours de la lipolyse, les acides gras traversent la double membrane mitochondriale. Les acides gras à chaîne courte la traversent par diffusion simple, tandis que les acides gras à chaîne longue sont transportés grâce à des enzymes mitochondriales en présence de carnitine. La régulation allostérique porte sur la carnitine-acyl transférase-1, inhibée par le malonyl-CoA, principale molécule de la lipogénèse.

Figure III.8. Lipogénèse



La transformation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA correspond à la lipogénèse. La lipogénèse est contrôlée par les actions du complexe de la pyruvate déshydrogénase et de l'acétyl CoA carboxylase (en vert), activés par des phosphatases, elles-mêmes sous le contrôle positif de l'insuline. En rouge les substrats (glucose et  $\text{NAD}^+$ ) et les produits de la réaction (acides gras, ATP), en noir les molécules intermédiaires.

#### D. Phase catabolique

La phase catabolique se situe à distance des repas et correspond à l'utilisation des réserves de l'organisme pour la fabrication d'ATP. Durant cette phase, la sécrétion d'insuline est inhibée. Les hormones prédominantes sont le glucagon, les catécholamines, le cortisol et l'hormone de croissance (GH). Les substrats énergétiques sont délivrés à l'ensemble de l'organisme par la circulation sanguine. Le glycogène hépatique est transformé en glucose (glycogénolyse) ; les adipocytes libèrent des acides gras (lipolyse) ; le foie produit aussi des corps cétoniques à partir des acides gras (cétogénèse) ; enfin, les muscles striés libèrent des acides aminés (protéolyse) et de l'acide lactique par la glycolyse anaérobie (voir glycolyse) à partir desquels le foie produit du glucose (néoglucogénèse). Le glycogène hépatique représente 2 à 4 % de la masse du foie (soit

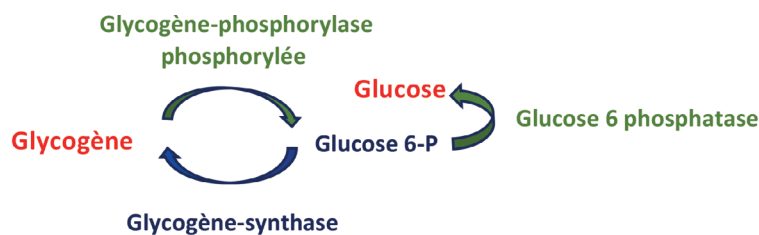


environ 50 à 70 g) et le glycogène musculaire représente environ 1 % de la masse musculaire, soit 150 à 225 g. La totalité du glycogène peut être transformée en glucose et utilisé pour le métabolisme énergétique. Il y a environ 6 kg de protéines principalement d'origine musculaire, et 15 kg de triglycérides utilisables pour libérer des substrats énergétiques chez un individu standard (voir paragraphe I.B.4) sans compromettre sa survie.

## 1. Glycogénolyse

La dégradation du glycogène est en équilibre avec sa synthèse et dépend de l'état de la glycogène-phosphorylase. La glycogène-phosphorylase devient active après l'ajout d'un radical phosphate sous l'effet du glucagon qui active une kinase via l'AMP cyclique (AMPC). Le groupement phosphate du glucose 6-phosphate est séparé du glucose par l'action de la glucose-6 phosphatase, ce qui permet le passage du glucose vers le sang via le canal Glut-2. Le glucose ainsi dégradé et libéré dans la circulation sanguine provient du foie, car le muscle, qui contient également du glycogène, n'a pas de glucose-6 phosphatase.

Figure III.9. Glycogénolyse



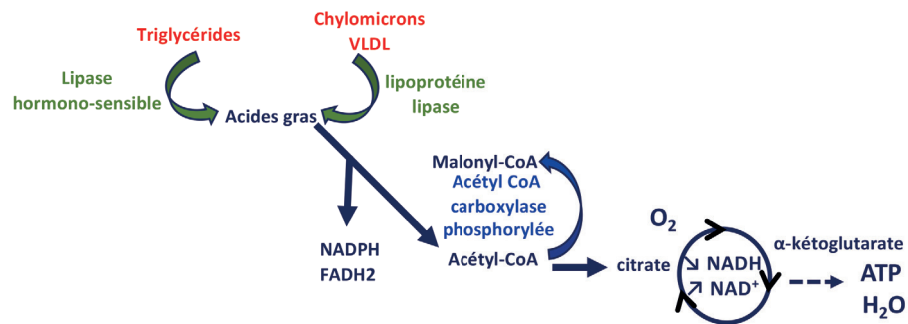
La synthèse de glycogène est en équilibre dynamique avec sa dégradation. Ici, la phosphorylation de la glycogène-phosphorylase (en vert) oriente l'équilibre vers la glycogénolyse. La glycogène synthase est inactive (en bleu). Dans le foie, la glucose 6 phosphatase (en vert) produit du glucose qui peut traverser la membrane plasmique et contribuer au maintien de la glycémie. Dans le muscle strié, il n'y a pas de glucose 6-phosphatase, et le glucose 6-P est un substrat pour la glycolyse des myocytes.

## 2. Lipolyse

La lipolyse correspond à l'oxydation des acides gras. Les acides gras sont libérés par les adipocytes sous l'effet de l'hormone sensitive lipase et ils circulent dans le sang sous forme libre ou bien sous forme fixés à l'albumine. L'hormone sensitive lipase est activée par le glucagon, le cortisol et les catécholamines. Les acides gras circulant dans les lipoprotéines sont également libérés au contact des muscles striés par l'interaction entre l'apolipoprotéine C-2 et la lipoprotéine lipase des myocytes (voir paragraphe III.B.5.b). Les acides gras présents dans le sang rentrent dans les cellules par diffusion simple, et ils sont oxydés dans le cycle de Krebs (voir paragraphe III.A.5). L'oxydation des acides gras aboutit à la libération d'acétyl-CoA et à la production de NADPH et de  $\text{FADH}_2$ . L'acétyl-CoA est oxydé dans le cycle de Krebs pour fournir de l'ATP. Les acides gras fournissent d'autant plus d'ATP qu'ils sont saturés.

La lipolyse est couplée à la néoglucogénèse car l'acétyl-CoA est un régulateur allostérique positif de la pyruvate carboxylase et le glycérol est un substrat pour la néoglucogénèse hépatique.

Figure III.10. Lipolyse



Les acides gras sont libérés dans la circulation à partir des adipocytes et des lipoprotéines. Le glucagon, les catécholamines et le cortisol activent l'hormone sensible lipase et la lipoprotéine lipase (en vert). En l'absence d'insuline, l'acétyl-CoA carboxylase est inactive (en bleu). L'acétyl-CoA rentre dans le cycle de Krebs pour produire de l'ATP.

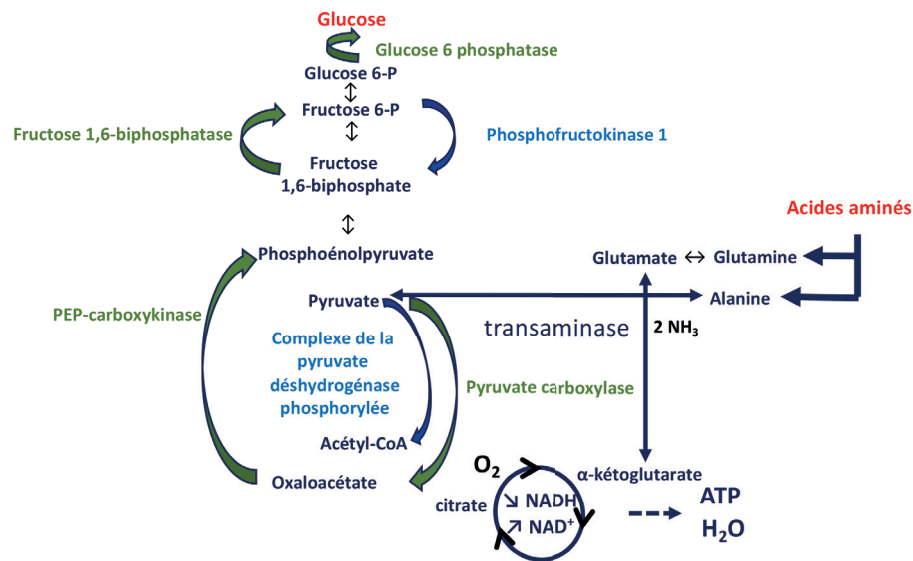
### 3. Néoglucogenèse

C'est la formation de glucose à partir des acides aminés, du pyruvate, du lactate et du glycérol provenant de la lipolyse. Les muscles striés squelettiques sont la plus grande réserve d'acides aminés mobilisables mais ils n'ont pas les enzymes permettant la néoglucogenèse. En revanche, ils possèdent les transaminases qui sont nécessaires pour rendre les acides aminés utilisables pour la néoglucogenèse. Celle-ci a principalement lieu dans le foie. Les acides aminés sont tous transformés en glutamine ou alanine par les transaminases : les transaminases forment de l'alanine à partir des acides aminés branchés et de la glutamine à partir de tous les autres acides aminés. Avant de rentrer dans la néoglucogenèse, l'alanine et la glutamine perdent leurs radicaux aminés (voir Fig XX.33), l'alanine donne du pyruvate et le glutamate donne de l' $\alpha$ -cétoglutarate. Le pyruvate est transformé en oxaloacétate puis en phosphoénolpyruvate pour aboutir au glucose. L' $\alpha$ -cétoglutarate alimente le cycle de Krebs et fournit de l'ATP. L'ATP et le NADPH nécessaires pour la néoglucogenèse proviennent essentiellement de la lipolyse (voir Fig III.9).

La lipolyse se déclenche en même temps que la néoglucogenèse parce que la pyruvate carboxylase et le complexe PDH sont sensibles à un mécanisme allostérique dépendant de l'acétyl-CoA issu de la lipolyse : l'acétyl-CoA active la pyruvate carboxylase et diminue l'activité du complexe PDH, ce qui favorise la transformation du pyruvate en oxaloacétate. Le glucagon augmente la transcription de la PEP-carboxykinase qui transforme l'oxaloacétate en phosphoénolpyruvate.

La glycolyse est bloquée quand la néoglucogenèse est activée par l'intermédiaire du fructose 2,6 biphosphate. La phosphofructokinase-2, qui produit le fructose 2,6 biphosphate, est inactive en présence de glucagon (phosphorylée sous l'effet de l'AMPc) et active en présence d'insuline (non phosphorylée en l'absence d'AMPc). Le fructose 2,6 biphosphate est un régulateur allostérique négatif de la phosphofructokinase-1 et un régulateur allostérique positif de la fructose-1,6 biphosphatase.

Figure III.11. Néoglucogénèse

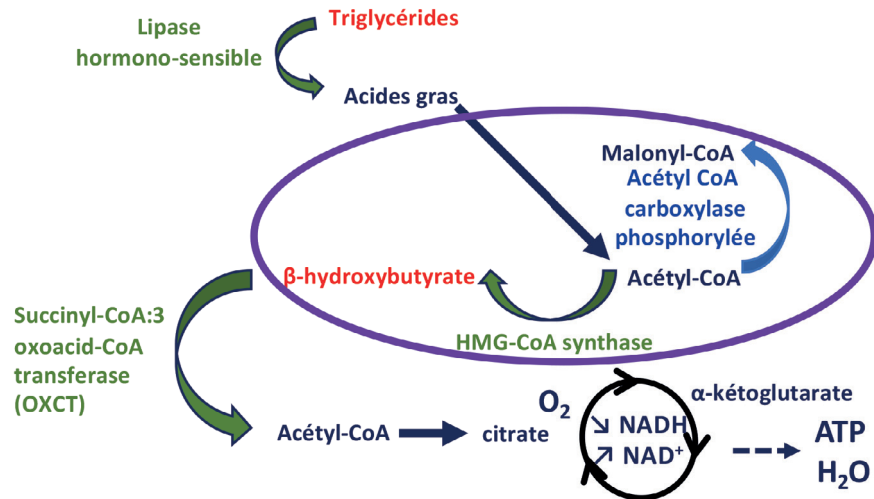


Les acides aminés musculaires sont libérés sous l'effet de l'adrénaline et du cortisol (provenant de la glande surrénale) et transformés en glutamine et alanine. Un radical amine de la glutamine est enlevé par une déaminase pour donner du glutamate. Les transaminases transforment le glutamate et l'alanine en pyruvate et  $\alpha$ -kétoglutarate. L'activité de la pyruvate carboxylase est augmentée (en vert) tandis que celle du complexe pyruvate déshydrogénase est inhibée (en bleu) par allostérie selon l'abondance d'acétyl-CoA provenant de la lipolyse. Le pyruvate est transformé en phosphoénolpyruvate par la PEP-carboxykinase (PEPCK) sous l'effet de l'AMPc (glucagon). Le glucagon augmente aussi la transcription de la PEPCK. La fructose 1,6-biphosphatase est activée par allostérie en raison de la baisse de production du fructose 2,6 biphosphate (qui bloque la glycolyse en inhibant la phosphofructokinase-1 (PFK-1)). Le foie est le principal organe de la néoglucogénèse.

#### 4. Cétogénèse

La cétogénèse est une voie métabolique uniquement hépatique qui dépend de la lipolyse. Dans le foie, les chaînes carbonées des acides gras sont oxydées en présence de NADPH, pour aboutir à des molécules d'acétyl-CoA. La 3-hydroxyméthylglutaryl (HMG) CoA synthase, présente seulement dans le foie, rassemble 3 molécules d'acétyl-CoA pour former le  $\beta$ -hydroxybutyrate. Le  $\beta$ -hydroxybutyrate est le principal corps cétonique. Les autres corps cétoniques en dérivent, ce sont l'acétone et l'acétoacétate. Le  $\beta$ -hydroxybutyrate constitue un substrat énergétique pour le cerveau, les muscles striés squelettiques, le cœur et le cortex rénal. La capacité d'utiliser les corps cétoniques pour fabriquer de l'ATP est un processus inductible dans la plupart des organes par le jeûne (voir paragraphe III.F). L'absence d'insuline est indispensable à la cétogénèse car, dans cette condition, l'acétyl-CoA carboxylase est sous forme phosphorylée inactive (l'insuline active une phosphatase spécifique de l'acétyl-CoA carboxylase). En cas de déficit pathologique en insuline (diabète sucré, alcoolisation aiguë), la glycolyse est bloquée et la synthèse d'ATP ne provient plus que de la lipolyse et de la cétogénèse, ce qui entraîne une acidocétose parce que la production de  $\beta$ -hydroxybutyrate dépasse les capacités d'utilisation de l'organisme (voir paragraphe XXIV.G.2).

Figure III.12. Cétogenèse



Le foie n'utilise pas le  $\beta$ -hydroxybutyrate mais il le produit. Le  $\beta$ -hydroxybutyrate est un substrat énergétique pour les muscles striés, le cerveau, le cortex rénal et le cœur qui possèdent la succinyl-CoA:3-oxoacid CoA transférase (OXCT). L'OXCT transforme le  $\beta$ -hydroxybutyrate en acétyl-CoA qui rentre dans le cycle de Krebs. L'ovale violet délimite le foie. En vert les voies actives, en rouge les substrats, en noir les produits de la réaction et les molécules indispensables aux réactions chimiques.

## 5. Synergie entre cétogenèse et néoglucogenèse

La cétogenèse favorise l'acidose métabolique parce que le  $\beta$ -hydroxybutyrate est un acide. La néoglucogenèse rénale empêche l'acidose métabolique parce qu'elle est activée par la baisse du pH (voir paragraphe XXIV.G.2). La production rénale de glucose est faible mais les radicaux amines de la glutamine et de l'alanine permettent la synthèse rénale d'ammoniaque ( $\text{NH}_3$ ). Les protons du  $\beta$ -hydroxybutyrate sont sécrétés dans l'urine et se fixent à l'ammoniaque pour former de l'ammonium ( $\text{NH}_4^+$ ), éliminé dans l'urine (voir paragraphes XXIV.F.2, XIXV.G.3). L'acidose respiratoire stimule également la néoglucogenèse rénale, expliquant l'élévation de la réserve alcaline dans cette situation (voir paragraphe XXIV.F.3).

Tableau III.2. Vue d'ensemble des voies métaboliques et de leur contrôle hormonal

	Glycogénolyse hépatique	Glycogénolyse musculaire	Néogluco-genèse	Utilisation du glucose	Lipolyse	Protéolyse
Glucagon	↗↗↗		↗↗		↗	
Adrénaline	↗	↗			↗↗↗	
Cortisol			↗↗↗	↘	↗	↗↗
GH				↘	↗↗	

L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante et elle est stimulée pendant la phase anabolique, tandis que 4 hormones hyperglycémisantes, dites hormones de contre-régulation, sont stimulées lors de la phase catabolique.

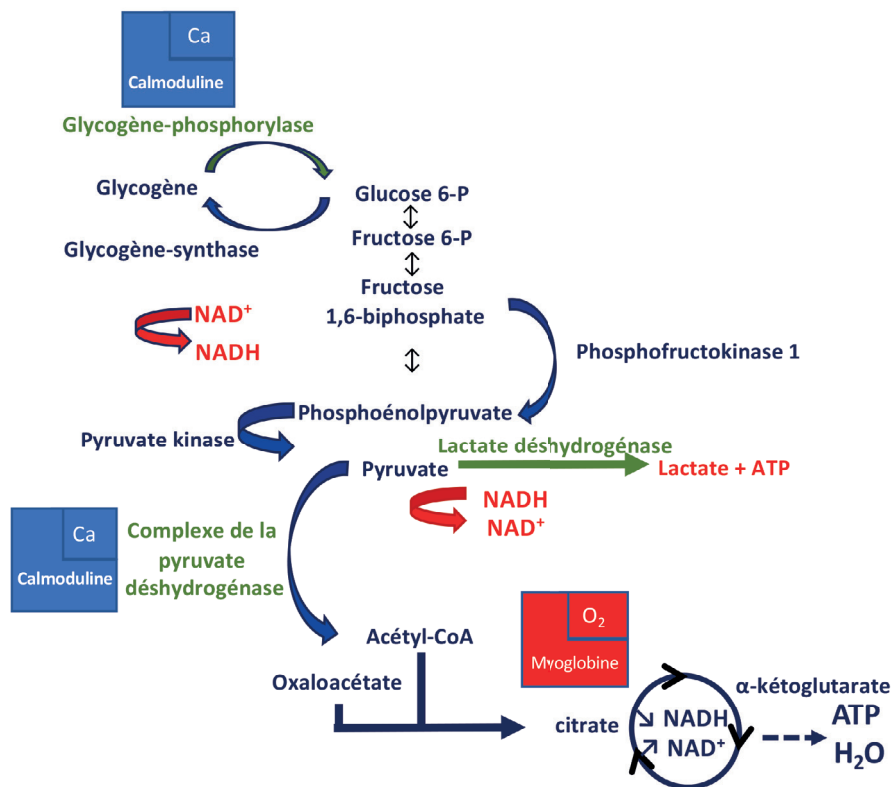
## E. Métabolisme du muscle strié squelettique lors d'un exercice

Lors de l'exercice, les muscles striés utilisent essentiellement du glucose et des acides gras pour faire de l'ATP. La glycolyse musculaire est active malgré l'absence d'insuline. Les acides gras provenant des adipocytes rentrent dans les cellules musculaires striées par diffusion simple. La part respective du glucose et des acides gras utilisés pour produire de l'ATP est fonction du niveau d'exercice (voir Fig XXX.4).

### 1. Glycogénolyse et glycolyse

La contraction musculaire est déclenchée par la présence de calcium intracellulaire (voir Fig IV.12). L'augmentation du calcium intracellulaire active également la glycogénolyse. Le glucose provenant de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse hépatique rentre dans les cellules musculaires striées via le transporteur Glut4, et alimente la glycolyse en l'absence d'insuline (mécanismes moléculaires non connus en détail).

Figure III.13. Utilisation du glucose dans les cellules musculaires striées



La glycogénolyse et la glycolyse musculaires dépendent de l'afflux de calcium intracellulaire lors de la contraction musculaire. Le calcium se fixe à la calmoduline et active la glycogène phosphatase. Le complexe calcium-calmoduline permet aussi la transformation du pyruvate en acétyl-CoA en activant le complexe pyruvate déshydrogénase. La glycolyse aboutit au pyruvate et peut se poursuivre à condition que le NAD<sup>+</sup> soit régénéré. Le NAD<sup>+</sup> se régénère lors de la transformation du pyruvate en lactate (LDH) et lors de la transformation du pyruvate en acétyl-CoA, permettant son oxydation dans le cycle de Krebs. La présence d'O<sub>2</sub> dans les myofibrilles, fixé à la myoglobine, favorise le cycle de Krebs. Une baisse de l'oxygénation augmente le ratio NAD<sup>+</sup>/NADH et court-circuite le cycle de Krebs, ce qui favorise la production de lactates. Le lactate gagne le foie par la circulation, où il est retransformé en pyruvate puis en glucose par la voie de la néoglucogenèse (cycle de Cori).

Les lactates sont retransformés en pyruvate par les cardiomyocytes pour former de l'ATP. En vert les voies actives, en bleu les voies au repos, en rouge les substrats, en noir les produits de la réaction et les molécules indispensables aux réactions chimiques.

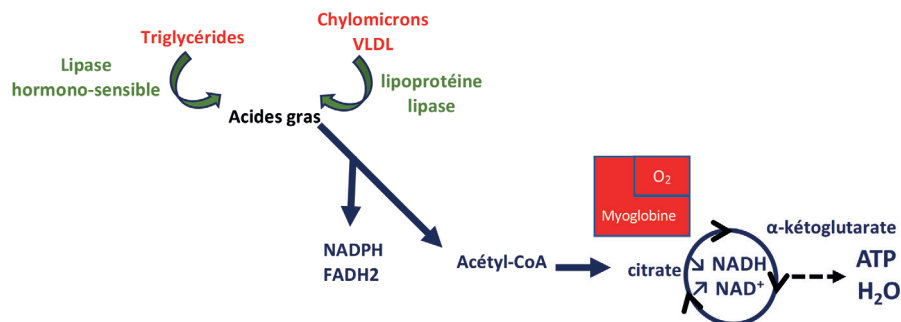
## 2. Phosphocréatine

La phosphocréatine est synthétisée par la créatine phosphokinase (CPK), enzyme spécifiquement musculaire, et est utilisée par les cellules musculaires pour produire de l'énergie durant l'exercice. L'énergie de liaison entre créatinine et phosphate inorganique (les deux liés formant la phosphocréatine) est transférée à l'ADP pour fournir de l'ATP (voir paragraphe XXX.B.1). La créatine est ensuite dégradée en créatinine qui est éliminée par filtration glomérulaire rénale. Le débit urinaire de créatinine sur 24 h est un fidèle reflet de la masse musculaire.

## 3. Lipolyse

Le muscle strié utilise les acides gras pour fabriquer de l'ATP (lipolyse). Les acides gras proviennent des adipocytes et des lipoprotéines (chylomicrons, VLDL). Les acides gras des adipocytes sont libérés dans la circulation grâce à la lipase hormonosensible, activée par le glucagon et les catécholamines qui stimulent l'adénylate-cyclase. Les acides gras des chylomicrons et des VLDL sont libérés grâce à la lipoprotéine lipase des cellules musculaires striées (voir paragraphe III.B.5.b). Il n'y a pas de céto-genèse ni de néoglucogénèse dans le muscle strié.

Figure III.14. Utilisation des acides gras par les cellules musculaires striées



Les acides gras sont libérés dans la circulation à partir des adipocytes et des lipoprotéines. Le glucagon, les catécholamines et le cortisol activent l'hormone sensible lipase et la lipoprotéine lipase (en vert). Il n'y a pas de lipogénèse à l'état normal dans le muscle. L'acétyl-CoA rentre dans le cycle de Krebs pour produire de l'ATP et alimenter la contraction musculaire.

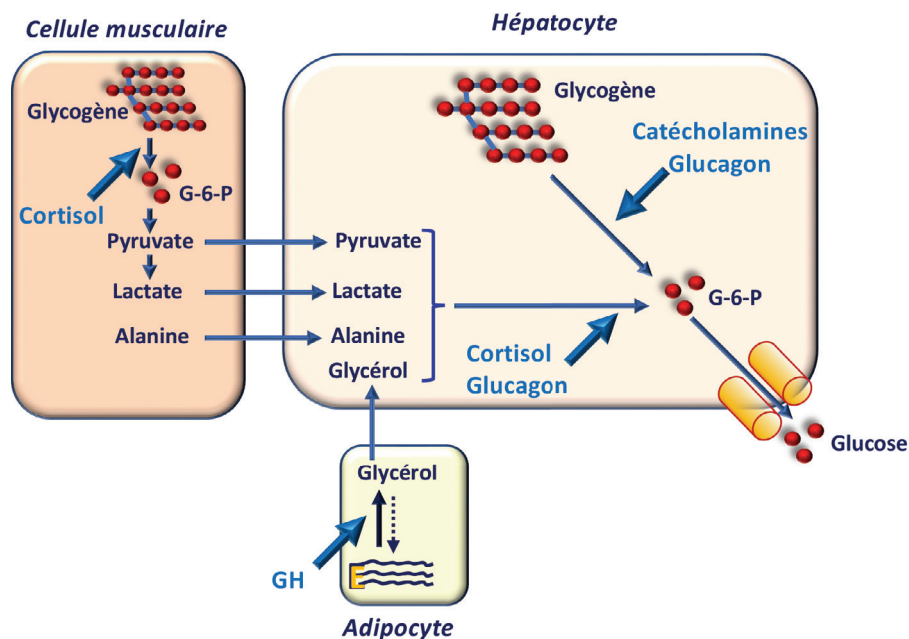
## F. Le jeûne

Le jeûne illustre la mise en jeu synergique des différentes voies métaboliques. On distingue le jeûne court physiologique (quelques heures), le jeûne modéré (quelques heures à quelques jours) et le jeûne prolongé.

### 1. Jeûne de courte durée

La glycogénolyse hépatique assure 75 % de la production en glucose. Elle est complétée et relayée par la néoglucogenèse à partir des acides aminés musculaires issus de la protéolyse, des lactates produits par la glycolyse, et du glycérol issu de la lipolyse.

Figure III.15. Adaptations du métabolisme glucidique au cours du jeûne



Le glucagon et les catécholamines activent la glycogénolyse hépatique et des molécules du glucose sont transportées dans le sang via Glut2. Le glucagon et le cortisol stimulent la néoglucogenèse hépatique, alimentée par les acides aminés musculaires et par le glycérol des triglycérides. La GH stimule l'hormone sensible lipase et induit la libération d'acides gras et de glycérol par les adipocytes.

### 2. Jeûne modéré

La néoglucogenèse s'amplifie à partir des acides aminés et des lactates. La cétogenèse débute à partir des acides gras et le bêta-hydroxybutyrate est utilisé par les organes capables d'exprimer l'OXCT (cerveau, muscle strié, cœur, cortex rénal). Cette expression se met plus lentement en place dans certains tissus qui restent longtemps gluco-dépendants. Le glycérol issu de la lipolyse alimente significativement la néoglucogenèse : 8 à 10 g de triglycérides permettent la synthèse d'1 g de glucose à partir du glycérol.

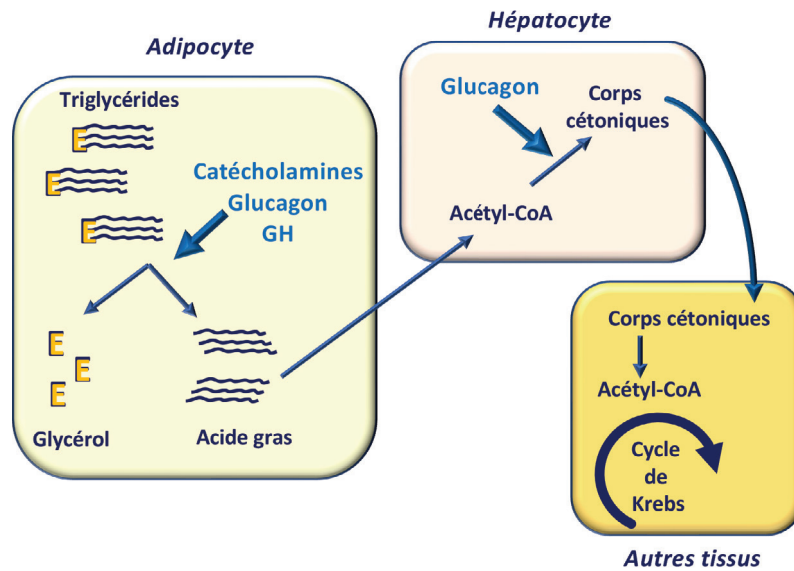
### 3. Jeûne prolongé

Il s'agit d'une phase d'épargne protéique caractérisée par l'arrêt de la protéolyse. La lipolyse et la cétogenèse hépatique sont les voies métaboliques qui produisent les



substrats énergétiques. L'ensemble des tissus expriment l'OXCT (sauf le foie), ce qui leur permet d'utiliser le bêta-hydroxybutyrate pour former de l'ATP. La concentration plasmatique de bêta-hydroxybutyrate atteint jusqu'à 10 mmol/L. La néoglucogenèse rénale augmente et limite l'acidose métabolique (voir paragraphe III.D.5).

Figure III.16. Schéma de la cétogenèse



La lipase hormonosensible est stimulée par la GH, par les catécholamines et par le glucagon. Les adipocytes libèrent des acides gras libres et fixés à l'albumine. Le foie capte les acides gras libres et les transforme en acétyl-CoA, substrat de la lipolyse et de la cétogenèse. La cétogenèse prédomine et le  $\beta$ -hydroxybutyrate, principal corps cétonique, passe dans le sang ; les organes autres que le foie peuvent le retransformer en acétyl-CoA pour tirer de l'ATP dans le cycle de Krebs et les chaînes respiratoires. Le stock de graisse est épuisé, le catabolisme protéique reprend et l'organisme s'épuise.

## G. Valeur énergétique des molécules énergétiques

### 1. Oxydation et combustion

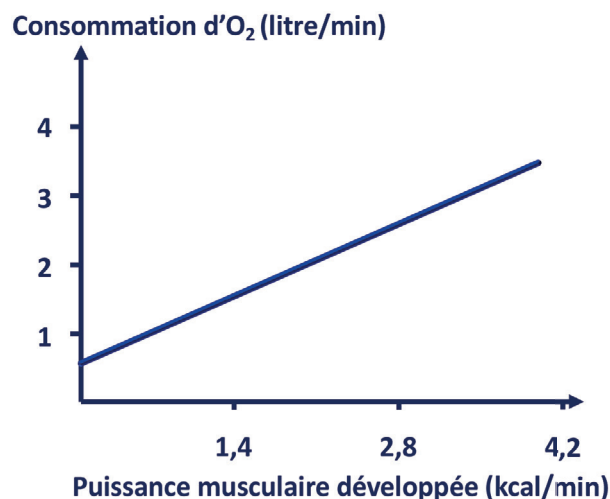
Il existe une analogie entre l'oxydation complète des substrats énergétiques dans le cycle de Krebs et les chaînes respiratoires, et leur combustion. Au cours de l'oxydation, l'énergie libre des hydrates de carbone est transposée dans les liaisons covalentes de l'ATP, et elle est en partie dissipée sous forme de chaleur. Au cours de la combustion, l'énergie libre des hydrates de carbone est entièrement transformée en chaleur. La bombe calorimétrique de Berthelot permet de mesurer la chaleur produite par la combustion des hydrates de carbone. Son utilisation révèle que le gramme de glucides fournit 4 kcal, le gramme de lipides 9 kcal et le gramme de protéides 5,6 Kcal. C'est la même chose dans l'organisme, sauf que le gramme de protéides donne 4 kcal car la dégradation des protéides aboutit en partie à la synthèse d'urée (voir fig XX.33). Le rapport entre la production de  $\text{CO}_2$  et la consommation d' $\text{O}_2$  ou quotient respiratoire ( $R = \text{VCO}_2/\text{VO}_2$ ) dépend du type d'hydrate de carbone. Le quotient respiratoire vaut 1 pour les glucides, 0,7 pour les lipides et 0,8 pour les protéides (voir fig XXX.B.5). L'analogie entre oxydation et combustion a des limites : les atomes d' $\text{O}_2$  nécessaires

à la réaction se retrouvent dans les molécules d' $\text{H}_2\text{O}$  au cours de l'oxydation tandis qu'ils se retrouvent dans les molécules de  $\text{CO}_2$  dans la combustion, et l'oxydation se déroule dans l'eau, tandis que la combustion se déroule dans l'air.

## 2. Mesure de la dépense énergétique

La formation d'ATP dans les chaînes respiratoires dépend de la consommation d'oxygène (voir paragraphe XIX.A), et la consommation d'oxygène mesurée à l'exercice est proportionnelle à l'effort musculaire. Il existe une relation linéaire entre l'énergie musculaire développée et la consommation d' $\text{O}_2$  (voir Fig III.16). La pente de cette relation est le coefficient thermique de l' $\text{O}_2$ , qui vaut 4,82 Kcal/L. La mesure de la consommation d' $\text{O}_2$  sur quelques minutes à l'aide d'un spiromètre permet de quantifier la dépense énergétique de l'organisme dans différentes situations, comme l'exercice, mais également le métabolisme de base.

Figure III.17. Relation entre consommation d'oxygène et exercice musculaire

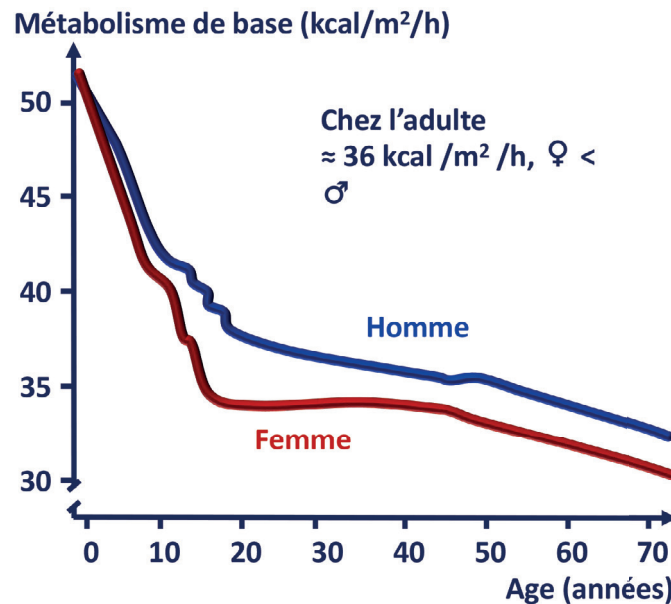


Un volume d'air sous cloche est relié aux voies respiratoires de manière étanche (spiromètre de Tissot). La ventilation dans cet espace clos modifie les volumes puisque l' $\text{O}_2$  est consommé tandis que du  $\text{CO}_2$  est produit. Le piégeage du  $\text{CO}_2$  expiré avec de la chaux permet de faire varier le volume en fonction de la seule consommation d' $\text{O}_2$ . On constate que la consommation d' $\text{O}_2$  évolue de manière linéaire avec la dépense énergétique.

## 3. Métabolisme de base

Le métabolisme de base correspond à la production minimale de chaleur de l'organisme au repos, en décubitus, à distance d'un repas et en situation de neutralité thermique. La production de chaleur est un corollaire obligatoire des réactions chimiques de l'organisme, dont le rendement est toujours inférieur à un. Le rendement optimal de la phosphorylation oxydative est de 40 %, c'est-à-dire que 60 % de l'énergie libre des substrats énergétiques est dissipée sous forme de chaleur. Le rendement de la contraction des muscles striés squelettiques est de 25 % à 30 %, signifiant que 70 % à 75 % de l'énergie libre de l'ATP utilisée pour le mouvement est dissipée sous forme de chaleur. L'intensité du métabolisme de base varie au cours de l'existence.

Figure III.18. Évolution du métabolisme de base avec l'âge et selon le sexe



Le métabolisme de base est plus élevé chez l'enfant et chez l'homme à partir de la puberté en raison de la différence de composition corporelle qui intervient à cet âge.

Il est élevé chez l'enfant en raison des réactions anaboliques liées à la croissance, et il diminue pour se stabiliser à l'âge adulte autour de 36 Kcal/m²/h. Il est plus bas chez la femme que chez l'homme à partir de la puberté en raison de la différence de composition corporelle entre les hommes et les femmes, toute chose égale par ailleurs : le tissu adipeux est plus abondant d'environ 15 % chez la femme.

#### 4. Appréciation de la composition corporelle

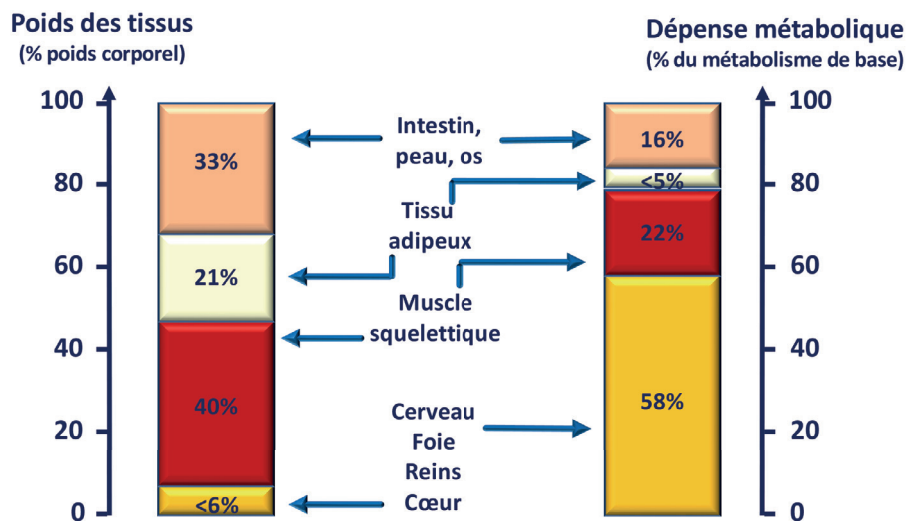
Chez l'adulte, l'indice de masse corporelle (IMC), c'est-à-dire le rapport entre le poids et la taille au carré, caractérise l'état pondéral. Le poids normal est défini par un  $20 < \text{IMC} < 25 \text{ kg/m}^2$ , l'augmentation de l'indice de masse corporelle au-dessus de  $25 \text{ kg/m}^2$  définit le surpoids, l'obésité est définie par un  $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ . Inversement, la maigreur correspond à un  $\text{IMC} < 20 \text{ kg/m}^2$ . La répartition du tissu adipeux dépend du contexte hormonal et permet de distinguer la silhouette gynéoïde, caractérisée par une répartition du tissu adipeux sous la peau et sur les hanches, de la silhouette androïde, caractérisée par l'absence de graisse sur les hanches. Chez la femme, le rapport tour de taille sur tour de hanche est d'environ 0,8 (taille/hanche = 0,8) et il est de 1 chez l'homme (taille/hanche = 1). En cas de surpoids ou d'obésité, défini par l'IMC, le tissu adipeux s'accumule sous la peau ou dans l'abdomen. On quantifie la graisse abdominale (ou viscérale) par le tour de taille. Le tour de taille mesure le tissu adipeux localisé sous la peau, mais il augmente principalement par accumulation de graisse viscérale située dans l'abdomen. Le risque pour la santé augmente au-delà de 102 cm de tour de taille chez l'homme et de 80 cm chez la femme parce que l'accumulation de graisse viscérale est associée au diabète de type 2 (voir chap pancréas endocrine, résistance à l'insuline) et à l'hypertension artérielle (voir paragraphe XIIX.I). La composition corporelle peut être mesurée par absorptiométrie biphotonique aux rayons X (Dual X-ray absorptiometry, aussi appelée dexamétrie). Cette technique permet de séparer 3 compartiments corporels (os, muscle, graisse) sur la base de leurs différentes densités et donc capacités d'absorption des rayons X (l'os étant le

plus dense, puis les muscles squelettiques, puis la graisse). De façon plus rapide et plus accessible, on peut également utiliser la bioimpédancemétrie segmentaire qui se base sur l'absorption d'un courant électrique bifréquence et permet de distinguer deux compartiments : masse grasse et masse maigre (dont les muscles).

## 5. Maintien de la composition corporelle

Une alimentation équilibrée et en quantité adaptée ainsi qu'une activité physique régulière permettent de maintenir la normalité de la composition corporelle selon les paramètres définis ci-dessus. L'alimentation équilibrée est définie par un apport calorique de 50 à 60 % pour les glucides, 30 à 40 % pour les lipides et 10 à 20 % pour les protéides. La quantité de calories ingérées est adaptée lorsqu'elle est équivalente à la quantité de calories dépensées, en dehors des situations particulières de gestation, allaitement et croissance qui sont consommatrices de calories. L'alimentation doit également apporter des molécules qui ne sont pas synthétisées par l'organisme (vitamines, acides aminés essentiels et acides gras essentiels), des minéraux, de l'eau ainsi que des oligo-éléments comme l'iode, le cuivre et le fer, appelés ainsi car ils sont nécessaires en faibles quantités.

Figure III.19. Relation entre le poids des tissus et leur dépense métabolique



La part des différents organes dans le métabolisme de base ne dépend pas de leur masse mais de leur activité métabolique. Le tissu adipeux possède la plus faible activité (moins de 5 %), le cerveau, les reins et le cœur représentent 58 % du métabolisme de base et les muscles posturaux (squelettiques) 22 %.

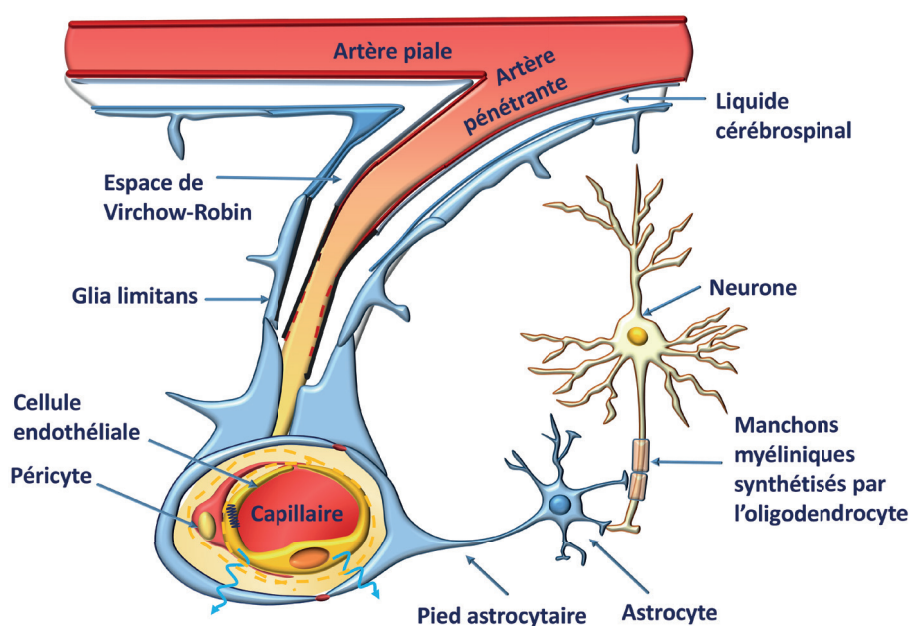
## Chapitre IV

# Physiologie du système nerveux et des muscles striés

### A. Généralités

Le système nerveux central (SNC) est composé de l'encéphale (hémisphères cérébraux, cervelet, tronc cérébral) et de la moelle spinale. Les fibres nerveuses qui conduisent l'influx nerveux de la périphérie vers le SNC (voies sensorielles) et celles qui conduisent l'information du SNC à destination des organes, de la peau, des muscles striés squelettiques (voies motrices) constituent le système nerveux périphérique qui a pour rôle de mettre l'individu en relation avec le monde qui l'entoure et de le tenir informé du fonctionnement de ses organes. Dans le système nerveux central, les informations sont « intégrées » par des réseaux neuronaux, réseaux modifiés par l'expérience et l'apprentissage afin de fournir en retour la réponse la plus appropriée. Ces informations sont codées sous la forme de signaux électriques véhiculés le long de voies anatomiques spécifiques à une fonction. À l'intérieur du SNC, l'unité fonctionnelle est représentée par l'unité neuro-glio-vasculaire (figure IV.1). Les astrocytes s'interposent entre les neurones et les capillaires, si bien que les échanges entre le sang et les neurones n'obéissent pas à la relation de Starling (voir paragraphe II.E.3) et qu'ils dépendent du fonctionnement propre de la « barrière hémato-encéphalique ».

Figure IV.1. Schéma d'unité neuro-glio-vasculaire



## B. Excitabilité et conduction des fibres nerveuses et musculaires

Les membranes des fibres nerveuses et des fibres musculaires ont la capacité d'engendrer et de propager des potentiels d'action. L'existence et les propriétés de ces potentiels d'action reposent sur la présence d'un potentiel de repos (voir paragraphe II.C.1) et de canaux ioniques membranaires particuliers.

### 1. Définitions

Par convention, on considère que l'extérieur de la cellule est à 0 mV. Par conséquent, la mesure d'un potentiel de membrane d'une cellule à  $-70$  mV indique qu'il existe un excès de charges négatives à l'intérieur de la cellule par rapport à l'extérieur : la cellule est polarisée. Elle est dite excitable si elle est capable de modifier son potentiel de membrane sous l'effet d'une activation : on parle alors de potentiel de repos, en dehors d'une activation, et de potentiel local ou d'action, en cas d'excitation. L'excitation induit la migration des ions de part et d'autre de la membrane via les récepteurs inotropes ou métabotropes, dans le sens du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré. La cellule se dépolarise lorsque la différence de potentiel se rapproche de 0 ou devient moins négative, elle s'hyperpolarise lorsque la différence de potentiel s'éloigne de 0 ou devient plus négative.

### 2. Potentiel d'action

En présence de ces canaux particuliers, lorsque le potentiel de membrane augmente localement jusqu'à dépasser une valeur appelée seuil de dépolarisation, survient un potentiel d'action. Il s'agit d'une variation locale, très rapide et intense du potentiel de membrane, au cours de laquelle le potentiel de membrane s'inverse et devient positif (excès de charges positives par rapport à l'extérieur de la membrane). D'une durée d'environ 1 ms, la pointe du potentiel d'action comporte (Fig IV.2) :

- une portion ascendante très rapide ;
- un maximum qui peut culminer à  $+30$  mV, soit une amplitude de 100 mV par rapport au potentiel de repos, si on considère une valeur de  $-70$  mV ;
- puis une portion descendante de pente moins raide que la portion ascendante.

Une fois déclenchée, la pointe du potentiel d'action est identique, en forme, durée et amplitude, quelle que soit la stimulation qui lui a donné naissance. C'est la loi du tout ou rien. La capacité des fibres nerveuses et des fibres musculaires à engendrer un potentiel d'action repose sur la présence de canaux ioniques voltage-dépendants dans leurs membranes.

### 3. Canaux ioniques et dépolarisation membranaire

La portion ascendante de la pointe est due à une augmentation considérable de la perméabilité membranaire au sodium, par ouverture des canaux sodiques dépendant du voltage.

Au repos, ces canaux sont maintenus fermés en raison du potentiel de membrane négatif interne, par un mécanisme de « porte ». Lorsqu'une dépolarisation de la membrane atteint une valeur seuil (c'est le seuil d'activation des canaux sodium voltage-dépendants, aux environs de  $-50$  mV), il se produit une série de changements de conformation du canal, suite à un déplacement de la porte, aboutissant à l'ouverture du pore ionique (activation du canal). Cette augmentation locale de la perméabilité de la membrane au sodium fait tendre le potentiel de membrane vers le potentiel électrochimique du sodium (voir paragraphe II.B.3). Les ions  $\text{Na}^+$ , très concentrés à l'extérieur de la fibre nerveuse se déplacent du milieu le plus concentré au moins concentré, et tendent à équilibrer le gradient électrique transmembranaire. Il résulte une entrée soudaine d'ions  $\text{Na}^+$  dans la fibre (« courant entrant de sodium »).