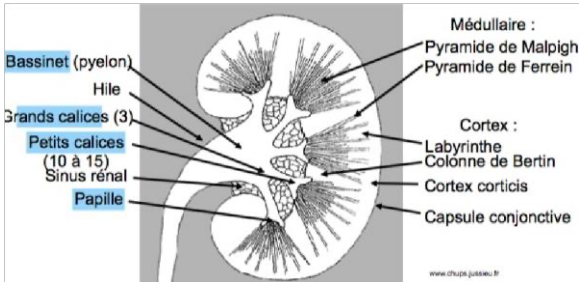
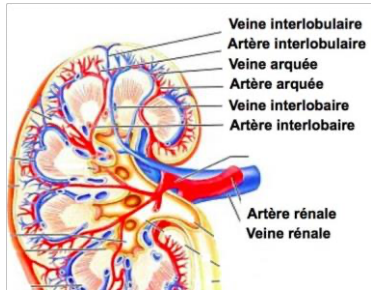


UE1 - PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL URINAIRE

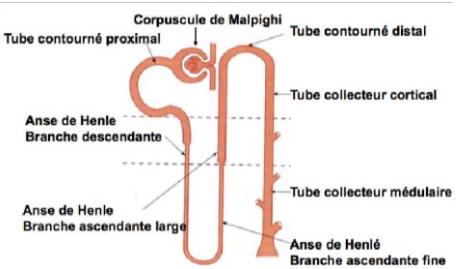
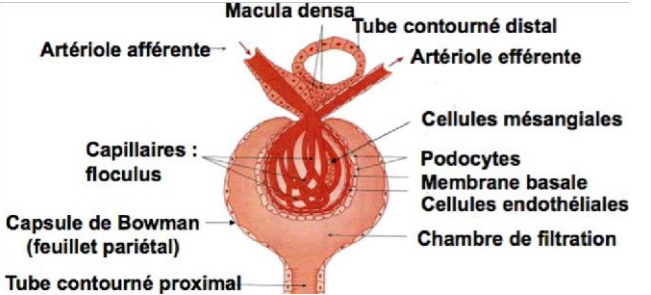
Généralités

- ⇒ Là pour assurer la **constance des liquides extra-c** : en termes de volume et de composition (en particulier l'osmolarité)
- ⇒ C'est la **voie d'élimination de certains déchets** (acide urique, médicaments, substances toxiques ou non)
Participe à la **régulation des RPV** (Système SRAA)
- ⇒ **Régulation du pH**
- ⇒ **Glande endocrine** : angiotensine ; érythropoïétine, et 1,25 dihydroxy-vitamine D3
- ⇒ Le rein a des **fonctions métaboliques vraies** : dans la circulation sanguine on des aa dont la disponibilité est fonction du métabolisme rénal (arginine par exemple), et les reins participent à la néoglucogenèse.

I- ANATOMIE DU SYSTEME RENAL

L'APPAREIL URINAIRE	❑ 2 reins (forme de haricot), avec la cavité dirigée vers l'intérieur, au niveau de laquelle part la vascularisation .Ils font une dizaine de cm de long, ce sont des organes pleins. Le rein droit est plus bas que le rein gauche (foie) ,sont chacun : ▪ Coiffé d'une glande endocrine = glande surrénale ▪ Drainé par un uretère qui part du Hile du rein, qui se déverse au niveau de la vessie ,rapport à l'aorte descendante et la veine cave inf, avec vascularisation importante. ❑ Chez l'homme, le rein est une structure qui paraît unique, mais chez certaines espèces (bovidés par exemple) il paraît segmenté (correspond à la structure interne du parenchyme rénal)
STRUCTURE RENALE DE BASE = LE NEPHRON	➢ Le néphron est la plus petite unité fonctionnelle au niveau rénal. ➢ On en a infiniment plus que nécessaire ➢ Le parenchyme rénal contient plus de 1 million de néphron par rein. C'est quoi : • Une structure tubulaire à trajet compliqué • Commence par une unité de filtration = corpuscule rénal = c. de Malpighi (à travers celle-ci se forme l'urine primitive) • Puis l'urine va subir des échanges, pour se terminer dans un canal collecteur qui s'ouvre dans le Hile rénal = urine définitive.
ANATOMIE MICROSCOPIQUE DU REIN	⇒ Coupe de rein, avec : ✓ Cavité = hile rénal, rempli par du tissu adipeux = graisse périrénale ✓ Grosse structure su = bassinet ⇒ L'urine circule dans les tubules des néphrons, les canaux collecteurs se déversent à la limite du parenchyme rénal. Bassinet = pied long, qui se divise en section différents : ✓ Grands calices (environ 3 par rein), qui se subdivisent en petits calices (quinzaine par rein), et la limite entre ceux-ci les canaux collecteurs = papilles rénales. ⇒ Le parenchyme lui-même : ✓ <u>Zones claires</u> à la périphérie = le parenchyme cortical ou cortex : -Avec à l'ext une capsule conjonctive, -Puis le cortex corticis -Et des zones alternées entre zone claire et sombre = labyrinthe (où se fait l'essentiel de la réabsorption des liquides) -Et là où ça rentre plus profondément jusqu'au niveau papillaire = colonne de Bertin. (Où passent les vaisseaux qui amènent le sang du hile vers la périphérie du rein) ✓ <u>Zone sombre</u> = la médullaire, on voit des « pyramides » à sommet vers le bas. 
VASCULARISATION	❖ Artère rénale (vient de l'aorte descendante) se divise en : ⇒ Branches inf et sup, qui se divisent pour former des artères interlobaires qui remontent dans les colonnes de Bertin, et avant d'arriver se subdivisent pour former l'artère arquée. ✓ Qui vont apporter un trajet parallèle à la surface du rein avec des ramifications (artères interlobulaires → rejoignent les corpuscules rénaux). ⇒ Les veinules rejoignent les veines interlobulaires → veines arquées → veines interlobaires → veine rénale ❖ Au niveau du rein = système porte (sys de réseau capillaire reliés par un tronc artériel, alors qu'au niveau digestif = système porte veineux). Pour les autres : ▪ 1er réseau au niveau du glomérule, ▪ Le 2e réseau capillaire présente une disposition très particulière qui correspond à de longs vaisseaux qui vont descendre parallèlement au réseau tubulaire du néphron (fonction de concentration de l'urine → réabsorption) 

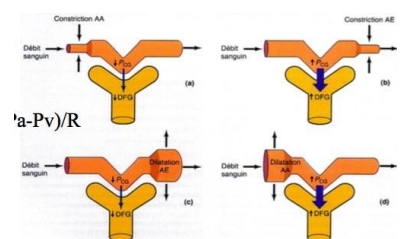
LE NEPHRON

GENERALITES	➤ Structure commune, mais différente sur les longueurs des segments. ▪ Corpuscule de Malpighi, on voit l'artère afférente et efférente (filtre beaucoup : 180 L par jour au niveau des glomérules or on élimine 1 à 2 L d'urine) ▪ Se poursuit avec le tube contourné proximal (2/3 de la réabsorption) : à ce stade beaucoup de volume et osmolarité identique au plasma (300 mosmol) ▪ Puis Anse de Henlé, qui est plus ou moins longue, se subdivise en 2 zones : branche descendante et branche ascendante → perméabilité différente. ⇒ Dans l'anse, l'urine 1000 à 1200 mosmol → l'urine perd de l'eau et des ions. Et quand l'urine remonte de l'autre côté et arrive dans le tube contourné distal, l'urine est hypotonique au plasma 200 mosmol → à ce stade de 80% du filtrat glomérulaire est réabsorbé. ▪ Au tube contourné distal : revient au contact du corpuscule de Malpighi (appareil juxtaglomérulaire qui intervient dans la régulation de la PA) ▪ Puis tube collecteur cortical, puis tube collecteur médullaire, avec réab terminale. Et là on arrive à la papille rénale.									
CORPUSCULE RENAL	➤ On a l'artériole afférente, et ressort par son artériole efférente, et juste à côté on a le tube contourné distal au contact de ces artérioles, avec différenciation cellulaire particulière = macula densa. ▪ L'artériole rentre dans le corpuscule, se ramifie en capillaires → forme le floculus, au niveau duquel on va trouver des cellules mésangiales. ▪ À la périphérie les capillaires reposent sur une mb basale qui est en contact avec un 2e épithélium → au niveau duquel on trouve 2 membranes basales fusionnées : ✓ D'un côté cellules endothéliales ✓ Et de l'autre les podocytes : qui entourent complètement le floculus, avec des petits espaces entre cellules → c'est à travers ces espaces que se fait la filtration. ❖ Ces podocytes se continuent par un tissu peu différencié = feuillet pariétal → capsule de Bowman (avec un feuillet = podocytes, et un feuillet dont la continuité est le tube contourné proximal)... ❖ L'espace est la chambre de filtration, en contact avec la lumière du tube contourné proximal. ❖ Les podocytes ont de très nombreuses expansions, et entre les expansions → fente de filtration ou on trouve les protéines particulières, et un système de protéines qui permet de modifier la vitesse de filtration et le diaphragme de fente (néphrine) ❖ La taille de la fente détermine ce qui peut passer (l'albumine de grand PM, ne passera pas)	 								
TUBULE RENAL	L'histologie varie d'une zone à l'autre du tubule Tube contourné proximal et distal : beaucoup de mitochondries, et partie sup de la branche ascendante de Henlé → réabsorption énergie dépendante. <table><tr><td>Tube contourné proximal</td><td> ⇒ Ne varie pas d'un néphron à l'autre = 1-1,5 cm de long, avec une lumière restreinte (50-60 micron de diamètre). Recouvert d'un épithélium cubique, avec une seule couche de cellules, et un seul type de cellule. La cellule = néphrocytes (réabsorption 70% de l'urine) ⇒ Grande surface d'échange : au pôle luminal = de très nombreuses villosités, et la membrane apicale a de très nombreuses invaginations (canalicules apicaux) ⇒ Sont étroitement jointifs ⇒ Nombreuses mitochondries, qui sont allongées, disposées perpendiculairement au pôle basal, disposées dans les replis du pôle basal de la cellule. ⇒ Appareil de Golgi bien développé, nombreux lysosomes, et vésicules d'endocytose. </td></tr><tr><td>Anse de Henlé</td><td> ⇒ 2 types de néphrons : ▪ Les courts (périphériques) = corticaux ▪ Les longs = juxta-médullaire (leur anse rentre profondément dans la médullaire, et les corpuscules sont accolés à la médullaire). Vaisseaux sanguins en parallèle = vasa recta (« droits »). Il y a un segment descendant et ascendant : la structure et l'activité biologique sont différentes entre ces deux zones. - Partie grêle : pavimenteux, pas bcp d'activité biologique - Partie large : cellules cubiques avec beaucoup de mitochondries (aussi beaucoup de réabsorption). ⇒ La branche descendante ne fait pas grand-chose hors d'être perméable à l'eau (d'où l'osm élevée). L'essentiel de l'activité se fait dans la branche ascendante, imperméable à l'eau, et fait une réab active d'électrolytes (l'osm qui redescend). </td></tr><tr><td>Tube contourné distal</td><td> ⇒ Différenciation en macula densa au niveau du glomérule ⇒ Rôle dans les échanges de Na, K, et Ca </td></tr><tr><td>Appareil juxtaglomérulaire</td><td> ⇒ Situé contre le glomérule entre les 2 artérioles, avec 3 types de cellules : ① Macula densa : rôle de détection de la composition ionique de l'urine qui arrive au niveau du TCD (volume et concentration) ✓ Si trop diluée, réponse pour ralentir la filtration et inversement. ② Cellules myoépithélioïdes : ✓ Myo = contraction (important pour réguler le débit sanguin au niveau du glomérule), ✓ Fonctions épithéliales de sécrétion = production de la rénine ③ Cellules du lacis </td></tr></table>	Tube contourné proximal	⇒ Ne varie pas d'un néphron à l'autre = 1-1,5 cm de long, avec une lumière restreinte (50-60 micron de diamètre). Recouvert d'un épithélium cubique, avec une seule couche de cellules, et un seul type de cellule. La cellule = néphrocytes (réabsorption 70% de l'urine) ⇒ Grande surface d'échange : au pôle luminal = de très nombreuses villosités, et la membrane apicale a de très nombreuses invaginations (canalicules apicaux) ⇒ Sont étroitement jointifs ⇒ Nombreuses mitochondries, qui sont allongées, disposées perpendiculairement au pôle basal, disposées dans les replis du pôle basal de la cellule. ⇒ Appareil de Golgi bien développé, nombreux lysosomes, et vésicules d'endocytose.	Anse de Henlé	⇒ 2 types de néphrons : ▪ Les courts (périphériques) = corticaux ▪ Les longs = juxta-médullaire (leur anse rentre profondément dans la médullaire, et les corpuscules sont accolés à la médullaire). Vaisseaux sanguins en parallèle = vasa recta (« droits »). Il y a un segment descendant et ascendant : la structure et l'activité biologique sont différentes entre ces deux zones. - Partie grêle : pavimenteux, pas bcp d'activité biologique - Partie large : cellules cubiques avec beaucoup de mitochondries (aussi beaucoup de réabsorption). ⇒ La branche descendante ne fait pas grand-chose hors d'être perméable à l'eau (d'où l'osm élevée). L'essentiel de l'activité se fait dans la branche ascendante, imperméable à l'eau, et fait une réab active d'électrolytes (l'osm qui redescend).	Tube contourné distal	⇒ Différenciation en macula densa au niveau du glomérule ⇒ Rôle dans les échanges de Na, K, et Ca	Appareil juxtaglomérulaire	⇒ Situé contre le glomérule entre les 2 artérioles, avec 3 types de cellules : ① Macula densa : rôle de détection de la composition ionique de l'urine qui arrive au niveau du TCD (volume et concentration) ✓ Si trop diluée, réponse pour ralentir la filtration et inversement. ② Cellules myoépithélioïdes : ✓ Myo = contraction (important pour réguler le débit sanguin au niveau du glomérule), ✓ Fonctions épithéliales de sécrétion = production de la rénine ③ Cellules du lacis	
Tube contourné proximal	⇒ Ne varie pas d'un néphron à l'autre = 1-1,5 cm de long, avec une lumière restreinte (50-60 micron de diamètre). Recouvert d'un épithélium cubique, avec une seule couche de cellules, et un seul type de cellule. La cellule = néphrocytes (réabsorption 70% de l'urine) ⇒ Grande surface d'échange : au pôle luminal = de très nombreuses villosités, et la membrane apicale a de très nombreuses invaginations (canalicules apicaux) ⇒ Sont étroitement jointifs ⇒ Nombreuses mitochondries, qui sont allongées, disposées perpendiculairement au pôle basal, disposées dans les replis du pôle basal de la cellule. ⇒ Appareil de Golgi bien développé, nombreux lysosomes, et vésicules d'endocytose.									
Anse de Henlé	⇒ 2 types de néphrons : ▪ Les courts (périphériques) = corticaux ▪ Les longs = juxta-médullaire (leur anse rentre profondément dans la médullaire, et les corpuscules sont accolés à la médullaire). Vaisseaux sanguins en parallèle = vasa recta (« droits »). Il y a un segment descendant et ascendant : la structure et l'activité biologique sont différentes entre ces deux zones. - Partie grêle : pavimenteux, pas bcp d'activité biologique - Partie large : cellules cubiques avec beaucoup de mitochondries (aussi beaucoup de réabsorption). ⇒ La branche descendante ne fait pas grand-chose hors d'être perméable à l'eau (d'où l'osm élevée). L'essentiel de l'activité se fait dans la branche ascendante, imperméable à l'eau, et fait une réab active d'électrolytes (l'osm qui redescend).									
Tube contourné distal	⇒ Différenciation en macula densa au niveau du glomérule ⇒ Rôle dans les échanges de Na, K, et Ca									
Appareil juxtaglomérulaire	⇒ Situé contre le glomérule entre les 2 artérioles, avec 3 types de cellules : ① Macula densa : rôle de détection de la composition ionique de l'urine qui arrive au niveau du TCD (volume et concentration) ✓ Si trop diluée, réponse pour ralentir la filtration et inversement. ② Cellules myoépithélioïdes : ✓ Myo = contraction (important pour réguler le débit sanguin au niveau du glomérule), ✓ Fonctions épithéliales de sécrétion = production de la rénine ③ Cellules du lacis									

	Tube collecteur ⇒ Revêtu d'un épithélium simple cubique, avec 2 types de cellules : ▪ c. principales claires ▪ c. intercalaires sombres ⇒ Un tube collecteur draine environ 11 glomérules. ⇒ Les collecteurs fusionnent entre eux pour arriver à la papille rénale = canal papillaire (pas de fonction de réabs, filtration), qui eux s'ouvrent dans la papille rénale
--	--

II-PHYSIOLOGIE RENALE

CARACTERES GENERAUX DE L'URINE	☐ Habituellement l'urine formée : est stérile, très pauvre en protéines (<200mg/L) ☐ Production de 1,5 L par jour, selon la consommation hydrique (au minimum 0,5L pour assurer équilibre hydroélectrique). ☐ Normalement pH acide : 4 à 5 ☐ Formation par filtration (corpuscule de Malpighi), réabsorption, sécrétion.
PARAMETRES D'EVALUATION DE LA FONCTION RENALE	➤ On peut l'évaluer via la clairance (volume de plasma complètement débarrassé d'une substance donnée par unité de temps) $C = U \cdot (V/P)$ en ml/min U = concentration urinaire de la substance étudiée (μmol/L) V = volume d'urine par unité de temps (ml/min) P = concentration plasmatique de la substance étudiée (μmol/L) → les unités de U et P s'annulent (les même à la même unité si nécessaire): ml/min → Pour comparer les individus entre-eux : Clairance corrigée = clairance x (1,73 / surface corporelle en m²) (reste pour des gens quand même relativement proche de la taille normale).
FILTRATION GLOMERULAIRE	➤ Pour la caractérisation de la filtration et la formation de l'urine primitive, on utilise la fraction de filtration : 20 % du débit plasmatique rénal est filtré, soit 180L/24h chez l'individu standard. (Ultrafiltrat : se distingue du plasma par sa pauvreté en protéines). Sélectivité de la barrière Selon la taille des molécules • Ex : inuline fait 5 kDa → totalement filtrée • Ex : toutes les hormones polypeptidiques inférieures à 10 kDa sont 100% filtrées (dont le glucagon, somatostatine ...) • Ex : albumine 69 kDa → passage de moins de 0,01 % dans l'urine → atteint environ 70 kDa, il n'y a presque aucun passage. Selon la charge : si charge négative, diminution de la filtration, si charge positive augmentation de la filtration. Paramètres de la filtration glomérulaire ☐ Liés à la pression exercée sur la membrane de filtration $DFG = K_f \cdot P_{uf}$ •DFG : débit de filtration glomérulaire •Puf pression d'ultrafiltration : somme algébrique des gradients de pression hydrostatique et oncotique entre le capillaire glomérulaire et le compartiment tubulaire (s'oppose à filtration) •Kf coefficient de filtration : déterminé selon la qualité de la membrane → produit du coefficient de perméabilité de la barrière de filtration et de la surface de filtration ☐ La pression en moyenne est 16 mm Hg. ☐ Capillaire : Phydro importante à l'entrée, et Posm inf → P efficace = 16 (filtration sur 2/3 du capillaire). Plus loin Phydro diminue et Ponc ne bouge pas → on arrête de filtrer. On peut définir une distance résiduelle, qui si on aug la pression hydrostatique on pourrait encore faire de la filtration = réserve de filtration. Facteurs influençant la filtration ☐ Posmotique : varie peu sauf si modification de l'osmolarité sanguine liée aux variations de protéines. ⇒ Augmentation : si excès de production d'Ig monoclonale ... ⇒ Diminution : si baisse l'albumine si grande dénutrition ... ☐ Pression hydrostatique : <u>régulation en amont</u> (vaso-dilatation ou -constriction de l'artère afférente ou efférente). ⇒ Constriction afférente ou vDilatation efférente = moins de débit = moins de filtration ⇒ Constriction efférente ou dilatation afférente = aug° pression et débit = aug° filtration => Permet une autorégulation locale, avec adaptation de la résistance : si la pression artérielle moyenne varie, le DFG restera stable. => régulation sympathique, angiotensine et prostaglandines y contribuent aussi. ☐ Rétrocontrôle négatif tubulo-glomérulaire met en jeu 2 éléments : ⇒ Proximité du TCD (tube contourné distal) avec les artéioles Aff et Ef autour de l'app juxta-glomérulaire. Au niveau de la paroi du TCD, il y a des systèmes qui mesurent le débit urinaire, en mesure le débit des ions chlorure dans la lumière du néphron. ⇒ Il est initié par les cellules de la macula densa (en contact étroit avec c.mésangiales qui produisent la rénine, et avec l'artéiole afférente) → contraction des cml de l'artéiole afférente si débit trop important au niveau du TCD. → communication de ce signal vers les néphrons adjacents (tous ceux alimentés par une branche artérielle commune) Détermination du débit de filtration glomérulaire ☐ Le débit DFG est en moyenne de 120 ml/min, sachant que le flux rénal est d'environ 1,2 L/min. ☐ On pourrait mesurer le DFG si on disposait d'une substance totalement filtrée, sans facteurs interférant (liaison aux protéines plasmatiques, ni secrété, ni réabsorbé, ni stocké, ni métabolisé). ☐ La seule qu'on puisse utiliser c'est l'inuline (qu'on administrera par voie IV), mais en pratique on utilise la créatinine (qui elle est endogène, seul défaut, légèrement sécrétée → utilisée le plus fréquemment pour le suivi de la fonction rénale). CL rénale = CL créatinine



FONCTIONS TUBULAIRES

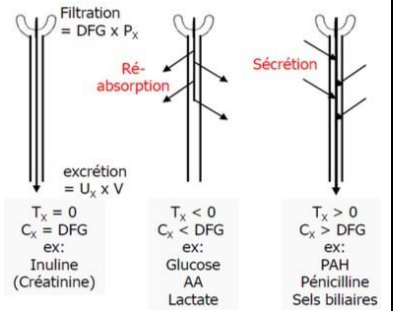
Réabsorption et sécrétion

- La quantité d'une substance réabsorbée ou sécrétée par les tubules = diff entre la quantité filtrée (DFG.Px) et la quantité excrétée (Ux.V) : **$T_x = U_x.V - DFG.P_x$**

Trois situations :

- Créatinine uniquement filtrée** → R et S nuls = quantité filtrée = quantité qu'on retrouve dans l'urine
- Glucose** : on n'en retrouve pas dans l'urine alors qu'il est filtré = **réabsorbé**
- Pénicilline** : plus dans l'urine que dans quantité filtrée = **sécrétion**

- Présente une limite d'efficacité = Tm (transport maximum).
- Si pathologie et glucose en excès : système de réab de glucose saturé alors on retrouve du glucose dans l'urine.



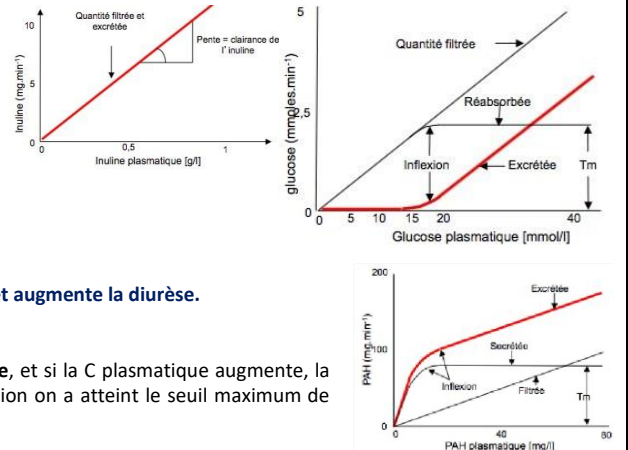
Si substance exclusivement filtrée (inuline) : quantité excrétée fonction linéaire de la concentration plasmatique la pente = clairance de la molécule

Si substance filtrée puis reab : excrétion quand capacité de réabsorption dépassée : seuil rénal ,charge rénale atteint le Tm (transport maximum). → Quand concentration plasmatique aug, on voit apparaître du glucose dans l'urine.

→ La différence entre qté filtrée et excrétion correspond à l'efficacité de la réabsorption (Tmax atteint en moyenne pour 17 mol/l de glucose dans le sang).

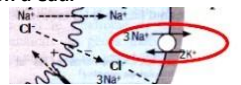
Si glucose dans le sang = molécule osmotiquement active donc attire l'eau et augmente la diurèse. Donc diabétique a une glycosurie et une polyurie.

Si substance filtrée puis sécrétée : la quantité excrétée > la quantité filtrée, et si la C plasmatique augmente, la courbe d'excrétion devient parallèle à courbe de filtration, au point d'inflexion on a atteint le seuil maximum de sécrétion, et on ne pourra pas augmenter l'élimination.



Réabsorption

- De **99-100%** eau, glucose, bicarbonates, Na, Cl, Ca²⁺
 - Pour le Na, su tubule proximal, et branche ascendante large, l'élément majeur de fonctionnement c'est la Na/K ATPase qui est basolatérale (fait sortir 3 Na, et rentre 2 K⁺) → sont but c'est sortir du sodium, pour cela elle a besoin d'énergie = explique la richesse en mitochondries du tissu. A un **fonctionnement basal = permet la polarité de la mb** (maintient une concentration intraC basse de sodium, ce qui permet l'énergie pour tous les transporteurs associés au sodium au niveau luminal). **Permet également la réabsorption d'eau.**
 - 80-92% pour K, 75-90% de phosphate, 40 % urée, 10% NH₄⁺
 - Système très finalement régulé.



LE TUBE CONTOURNE PROXIMAL

- Le **NaK ATPase maintient une faible concentration intra C de sodium pour permettre un cotransport actif secondaire d'un certain nombre de composés, que suit l'eau**

- Permet la réabsorption de 60 à 80 % du contenu de l'urine primitive.

- ✓ **Réabsorbe 2/3 des Na⁺ et de l'eau** (l'eau suit les mouvements du sodium pour équilibrer la pression osmotique).
 - Certaines substances perturbent la réabsorption de l'eau : le mannitol , il est filtré, présent dans l'urine, et exerce une pression osmotique et crée un flux sortant d'eau = diurèse osmotique du au mannitol.
 - D'autres composés suivent les flux d'eau (urée, K⁺, Ca²⁺, Cl⁻, Mg²⁺ (diffusion paracellulaire))

- ✓ **Bicarbonates : le rein les réabsorbe**

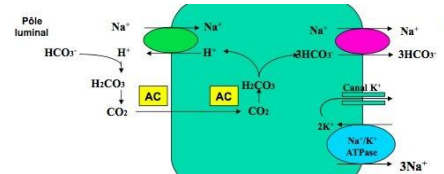
-Bicarbonates sont couplés à des protons dans la lumière (qui ont été sécrétés dans la lumière cependant transport avec Na), et donne H₂CO₃, et l'anhydrase carbonique favorise la transformation en CO₂, qui diffuse spontanément à travers la membrane, ou il y a une autre anhydrase carbonique qui fait le travail en sens inverse → H₂CO₃ → protons (qui seront resécrétés pour recapter des bicarbonates) + bicarbonates (sortent au pôle basal par co transport avec Na⁺).

- taux max de réab = 27 mmol/L

- ✓ **Glucose** : transport apical par SGLT2, et basal par GLUT2 : taux max de réabsorption de l'ordre de 15 à 20 mM par L.
- ✓ **AA** : différents transporteurs qui vont pour beaucoup être sodiums dépendants, et d'autres sont couplés aux protons ..., on ne connaît pas l'ensemble des systèmes de transport.
- ✓ **Phosphate** : par 3 systèmes de transport, a une **régulation hormonale** = diminution par parathormones (produites par glandes parathyroïdes), calcitonine (produite par thyroïde) et FGF23 (forme hormonale de la VIT D), et augmentation par calcitriol
- ✓ **Protéine et azote** :

-Normalement pas de protéines dans l'urine, seront dégradées en peptides et recaptées par endocytose

-Ammoniogenèse (l'uréogénèse hépatique génère une acidose) : coté luminal ; l'ammoniac NH₃ filtré + H⁺ → NH₄⁺ (les H⁺ viennent principalement du métabolisme rénal de la glutamine → glutamate → NH₃ + αKG, et αKG donnera H₂CO₃ + H⁺, les H⁺ seront excrétés pour se combiner avec les NH₃)



ANSE DE HENLE

- ⇒ **Branche descendante perméable à l'eau et à l'urée (aquaporines)**

- ⇒ **Branche ascendante imperméable à l'eau et perméable aux ions** : conditionnée au pôle luminal par un co transport Na/K/2Cl, et toujours la NaK ATPase basolatérale. A ce niveau maximum de 200 mosmol/l entre le pôle luminal et basal.

	<u>TUBE CONTOURNE DISTAL</u> ⇒ On continue la <u>réabsorption du sodium</u> (avec co transport Na et Cl) ⇒ <u>Régulation de la réab du calcium</u> (favorisé par parathormones et le calcitriol) <u>TUBE CONNECTEUR ET COLLECTEUR CORTICAL</u> ❑ Réab de Na ❑ Adaptation : régulation de l'excrétion en fonction des apports et des besoins. ❑ Régulation hormonale (induction de la réab dosée par aldostérone, ANP, angiotensine II, insuline) ,on trouve dans le tube connecteur des cellules impliquées dans l'éq acido-basique : ⇒ Les cellules intercalaires : en fonction des circonstances, excrètent des bicarbonates, ou les réabsorbent pour lutter contre l'acidose. <u>COLLECTEUR MEDULLAIRE (TUBE DE BELLINI)</u> ❑ Régulation de la réabsorption d'eau : c'est ici qu'on trouve les cibles de l'ADH (hormone anti-diurétique) ❑ Réabsorption de l'urée à la partie terminale du tube collecteur. ❑ Il y a des systèmes qui permettent à la cellule rénale de capter l'ammoniac pour l'éliminer (permet d'éliminer des protons).
FONCTIONS ENDOCRINES DU REIN	❑ Appareil juxta-glomérulaire produit rénine : ⇒ Système rénine-angiotensine-aldostérone : régulation de la pression artérielle et de l'équilibre hydrosodé ⇒ Q récurrente sur l'ADH, et système SRAA (aldostérone synthétisée par corticosurrénale). ✓ ADH agit sur le <u>métabolisme hydrique et l'hydratation intracellulaire</u> (si apports en eau faibles ou si hyperosmolarité = faible DU et forte réabsorption d'eau/urine au niveau du canal collecteur) ✓ Aldostérone joue sur l'<u>équilibre sodé et l'hydratation extracellulaire</u>. ❑ Régulation de l'érythropoïèse via l'érythropoïétine (EPO) ⇒ EPO recombinante utilisé pour traiter l'insuffisant rénale ⇒ Détournement d'utilisation chez les sportifs (en particulier les cyclistes) ❑ Homéostasie calcique : hydroxylation en 1 du cholécalficérol → 1,25(OH)2D3 sous contrôle de la parathormone (PTH) = le rein permet l'activation terminale de la vit D3 (par hydroxylation), formation de la forme active = calcitriol ✓ La parathormone favorise cela. ✓ Il existe des formes préhydroxylées de la vitamine D pour les personnes chez qui cette activation ne se fait pas. ❑ Catabolisme rénal des hormones polypeptidiques

III-VOIES URINAIRES

ANATOMIE	➤ Papilles rénales se terminent dans petits puis grand calices → bassinets → uretère → vessie. ➤ L'épithélium sera adapté pour fonction de frottement (épithélium pseudostratifié = urothélium) ➤ Il y a une musculature adaptée à la contraction : couches de cml longitudinales et en circulaire externe. Une séreuse = adventice entoure le tout
INNERVATION DE LA VESSIE	▪ Uretères se déversent dans la vessie (avec même urothélium). Les cml sont assez abondantes pour former une structure continue musculaire = détrusor (bcp de cml) ▪ A l'extrémité inf : ✓ Sphincter urétral interne : cellules musculaires lisses (contrôle par le SNA) ✓ Sphincter urétral externe : anneau de cellules striées squelettiques (contrôle volontaire) → Détrusor innervé par fibres paraS (favorisent élimination d'urine) → Sphincter interne : innervation S qui prévient l'elim de l'urine. → Sphincter externe : innervé par voies somatiques motrices du nerf honteux pour inhiber ou déclencher la miction.
TRANSPORT DE L'URINE	▪ Formation permanente d'urine au niveau de la papille : pression entraîne des contractions péristaltiques jusqu'à la vessie : - Paroi des uretères : fait descendre l'urine - Influence du SNA : parasymphatique = stimulation des contractions et sympathique = relaxation. ✓ Il y a un système anti-reflux : contraction du détrusor fermant les uretères empêchant la remontée de l'urine. ✓ Les contractions péristaltiques des uretères permettent à l'urine de forcer le passage.
OBSTRUCTION	⚡ Obstruction par un calcul rénal = colique néphrétique ⇒ Plus il y a un obstacle, plus les contractions musculaires seront violentes pour expulser le contenu = douleurs. ⇒ Peu entraîner des lésions du rein. ⇒ S'y ajoute un réflexe sympathique urétero-rénal : vasoconstriction générale des artères afférentes des corpuscules de Malpighi pour diminuer la filtration et la pression = rétrocontrôle.
REMPLISSAGE DE LA VESSIE ET REFLEXE DE MICTION	▪ Le remplissage : augmentation de la pression par accumulation d'urine = pression intra-vésiculaire qui quand elle est assez importante : ➤ Activation des fibres parasymphatiques : - Contraction du détrusor - Relâchement du sphincter interne (<i>accompagné d'une inhibition des neurones sympathiques : inhibition de la miction par les voies somatiques motrices.</i>) ▪ Miction : par contraction des muscles abdominaux qui appuient sur la vessie pour stimuler l'élimination d'urine.

UE1 - PHYSIOLOGIE DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

I-GENERALITES

Fonction primaire : ventilation

- Permet d'apporter l'O₂ jusqu'aux alvéoles pulmonaires et d'éliminer le CO₂,
- Pour réaliser l'hématose = **les gaz respiratoires vont s'échanger à travers la membrane alvéolaire pour parvenir dans le sang afin d'apporter l'O₂ et éliminer le CO₂ dissous dans le sang**

Finalité : faire fonctionner le métabolisme énergétique (l'essentiel de l'énergie est issu de la dégradation oxydative via la respiration mitochondriale)

Fonctions secondaires :

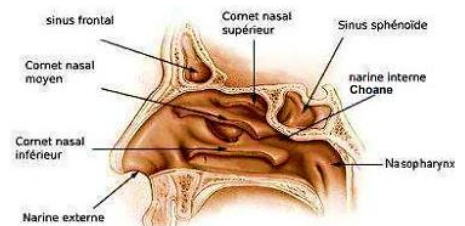
- **Equilibre acido-basique** : le CO₂ se trouve sous forme de HCO₃⁻ dans le sang : **1er système tampon de l'organisme** (avec système phosphates et protéines)
- **Fonction métabolique**
- **Rôle de filtre** : captage de microbulles, micro-caillots ...
- **Rôle de barrière immunitaire** : (particules de charbon, de silice ...)
- **Phonation**
- **Thermorégulation**

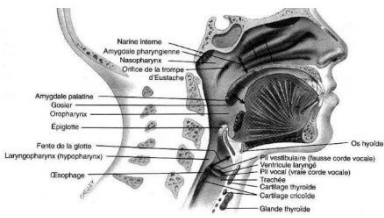
Echanges gazeux respiratoires au niveau des alvéoles pulmonaires, partie terminale en cul de sac des voies aériennes : (à l'état normal un certain nombre ne fonctionnent pas, mais peuvent être mobilisées si besoin)

- **Zones de conduction/convection** :
 - ✓ Voies aériennes supérieures (**nez, pharynx, larynx**)
 - ✓ Voies aériennes inférieures (**trachée, bronches**)
- **Zones respiratoires** permettant les échanges gazeux (surface d'échanges très importantes pour assurer la respiration)

II - LES VOIES RESPIRATOIRES SUPERIEURES

NEZ	→ Le nez n'est que partiellement constitué par le squelette, il y a une partie cartilagineuse → Sur la paroi externe du nez il y a une partie des os maxillaire, lacrymal et vomer
FOSSES NASALES	➤ Entre les 2 cavités nasales, il y a une cloison composée : ◆ D'une partie osseuse supérieure qui est issue du crâne avec l'os ethmoïde (lame perpendiculaire qui descend vers le bas) et le maxillaire (crête qui remonte) ◆ Une partie antérieure cartilagineuse ➤ A l'intérieur des fosses nasales, accolés aux parois ext des cavités nasales, on va trouver des structures osseuses qui ont une forme enroulée qu'on appelle les cornets : → 3 cornets (sup, moyen, inf) chez la maj des individus ➤ Cette forme enroulée va permettre une circulation turbulente de l'air, et permettre à l'air de rentrer en contact avec les muqueuses. ➤ L'air va pouvoir déposer quelques particules présentes dans l'air inspiré, il va aussi pouvoir se charger ou se décharger d'humidité en fonction de la qté d'eau dans l'air inspiré ou encore se réchauffer si besoin ✗ Aspect pathologique : quand on est enrhumé (congestion au niveau des cornets, l'air circule mal = nez bouché) ⇒ Narine = ouverture avec l'extérieur ⇒ Choane = narine interne (partie post des fosses nasales) ➤ Les os entourant les cavités nasales sont des os creux (allègement de la structure du crâne) ➤ A la naissance les os du crâne et les maxillaires sont pleins. Puis phénomène de cavitation (formation des sinus) : ✓ frontal, sphénoïde et maxillaire ➤ Sinus en continuité avec les cavités nasales ils sont recouverts d'un épithélium ➤ Lorsqu'il y a une inflammation des cavités nasales elle peut se répandre dans les sinus, si les sécrétions sont trop importantes il y a une sinusite et il faut parfois intervenir chirurgicalement ➤ Dans l'os ethmoïde on trouve des petites cavités elles aussi en continuité avec les fosses nasales, ce sont les cellules ethmoïdales ➤ Elles ont la même physiologie que les sinus avec un épithélium de recouvrement, des sécrétions et une continuité avec les fosses nasales



	❑ Innervation • Se fait par les nerf olfactif, trijumeau et faciaux • Il semblerait que des fragilités dentaires sur la partie postérieure de la mâchoire supérieure, type lésion ou fissures peuvent favoriser des contaminations à l'intérieur des sinus ❑ Vascularisation : • Système artériel anastomosé issu du système carotidien externe et interne • Il y a un endroit où il y a de nombreux vaisseaux qui se rencontrent :forme la tâche vasculaire <i>Cette tâche vasculaire est impliquée lors des saignements de nez appelé épistaxis car elle est extra vasculaire et très sensible, exemple quand on se mouche à répétition l'irritation peut être suffisante pour provoquer des saignements</i> • Ces cavités ont une muqueuse respiratoire recouverte par un épithélium prismatique pseudo stratifié, toutes les cellules reposent sur la lame basale • On y trouve : ✓ Cellules ciliées en brosse ✓ Cellules caliciformes qui produisent du mucus, des cellules immunitaires ✓ Cellules basales de remplacement pour le renouvellement cellulaire ✓ Cellules du système APUD neuroendocrine • Lame basale épaisse avec en dessous un chorion très vascularisé et des glandes muqueuse et séreuse qui vont produire respectivement du mucus qui va recouvrir l'épithélium et le protéger et des protéines qui ont une activité antimicrobienne (lysozymes, lactoferrines : limitent la prolifération bactérienne en fixant les ions fer qui limitent la prolifération bactérienne) • Cette structure et en particulier le mucus produit, va permettre de retenir les particules de l'air aspiré dont la taille > 4 microns • Elle permet le réchauffement de l'air et son humidification		
	❑ Olfaction : • C'est au niveau des fosses nasales qu'est réalisée l'olfaction grâce à l'épithélium olfactif ,cet épithélium est constitué de cellules reliées à des neurones sensitifs qui vont faire synapse dans le bulbe olfactif au niveau du cerveau • L'épithélium olfactif reçoit 2 types de stimulation : ✓ L'olfaction orthonasale à gauche : on inspire des odeurs qui stimulent l'épithélium, agissent au niveau du bulbe olfactif (peu de territoires cérébraux activés) ✓ L'olfaction rétronasale à droite : lorsqu'on mange ,on dégage des arômes qui vont stimuler les bourgeons du goût et les cellules olfactives		
PHARYNX	Histologie	❑ La partie en contact avec le nez = nasopharynx (<i>épithélium respiratoire cilié</i>) ❑ La partie en contact avec la cavité orale = oropharynx (<i>épithélium pavimenteux stratifié</i>) ❑ La partie en contact avec le larynx = laryngopharynx (zone carrefour entre voies aérienne et digestive) (<i>épithélium pavimenteux stratifié</i>)	
	Protection	Présente des structures immunitaires qui protègent contre les contaminations : ✓ Amygdales pharyngiennes (au niveau de trompe d'eustache) ✓ Amygdales palatines à l'extrémité du voile du palais ✓ Amygdales linguales à la partie postérieure de la langue ✓ Amygdales tubaires Si inflammation trop grande et fréquente on peut faire une tonsillectomie.	
	Fonction	• Les amygdales ont une fonction immunitaire • Rôle dans la déglutition	
LARYNX	Structure entourée d'un certain nombre de cartilages, qui vont être impliquées dans la phonation ▪ Cartilage thyroïdien : (il forme la pomme d'Adam) ▪ Cartilage cricoïde ⇒ En-dessous de la trachée, il y a des anneaux cartilagineux qui enveloppent la trachée ⇒ À l'intérieur du larynx on trouve d'autres formations cartilagineuses qui vont servir à la phonation ✓ Ce sont des replis de la muqueuse ,un 1er repli qui va protéger les cordes vocales et un 2e repli qui va former les cordes vocales ✓ Il est fixé au cartilage thyroïdien en avant et il présente des formations cartilagineuses à l'arrière (la manière dont elles seront basculées va tendre les cordes vocales et va changer la tonalité du son produit)		

- ⇒ Lors de la déglutition l'épiglotte va basculer pour refermer la trachée afin d'éviter que les aliments passent
- ⇒ L'espace anatomique entre les 2 cordes vocales porte le nom de glotte avec l'épiglotte au-dessus
- ⇒ La phonation nécessite une vibration des cordes vocales grâce à l'expulsion d'air à partir des poumons
- ⇒ Les cordes vocales sont là pour produire un son sans articulation avec une tonalité et une fréquence déterminées par la tension des cordes vocales
- ⇒ Le son va ensuite être modulé par un ensemble de structures appelée le conduit vocal :
 - Ouverture/fermeture du voile du palais
 - Mouvements de la langue, des lèvres, des mâchoires ,résonance ,articulation

III - LES VOIES RESPIRATOIRES INFERIEURES

ANATOMIE

La cavité thoracique

- Les voies respiratoires inf sont contenues dans la cavité thoracique qui comporte 2 parties :cavités pleurales
- Chaque cavité pleurale contient un poumon enveloppé par une membrane équivalente du péritoine de la qualité abdominale qui est la plèvre ,elle enveloppe le poumon et va border la cavité pleurale
- Entre les 2 cavités on trouve un espace appelé le médiastin qui contient l'œsophage ,la trachée ,artère, les gros vaisseaux sanguins et le cœur.
 - ✖ Il existe des **situations d'inflammation spécifiques** du médiastin appelées médiastinite qui se développent autour de l'œsophage et de la trachée
- Dans la cavité thoracique on trouve la plèvre composée de 2 feuillets
 - **Pariétal** : accolé à la paroi de la cage thoracique
 - **Viscéral** : enveloppant les poumons
- Le contact entre les 2 feuillets comprend un épithélium de revêtement : le mésothélium favorable au plissement d'un feuillet par rapport à l'autre
- Dans la cage thoracique ,les 2 feuillets sont normalement accolés à la différence des feuillets du péritoine qui sont très éloignés
- Cette **capacité de glissement** existe et s'applique grâce à un liquide riche en protéines et séreux de très faible volume
 - ✖ De temps en temps des **phénomènes inflammatoires** vont se produire et augmenter la sécrétion de liquide que l'on va retrouver au fond des cavités pleurales en excès par exemple dans le cas des **pleurésies** (épanchement pleural)
- Ce liquide est à une pression négative on parle alors de **dépression** entre le liquide pleural et le milieu extérieur (Patm) , cette dépression permet **de maintenir l'accolement des 2 feuillets et est capital pour le fonctionnement des poumons**
- On observe son indispensabilité notamment dans le cadre d'un pneumothorax (présence d'effraction de l'air du poumon à travers la paroi thoracique)
- En effet du fait que les 2 feuillets soient accolés à la paroi thoracique d'une part et recouvrent les poumons d'une autre, ils maintiennent les poumons dans une forme étendue
 - ✓ Alors si de l'air entre, les poumons vont se rétracter complètement
- D'un point de vue thérapeutique, dans le cadre de certaines infections, on utilise cette propriété pour faire entrer de l'air stérile à l'intérieur de la cavité pour mettre le poumon totalement au repos, le temps de la cicatrisation

⚠ Attention : l'air ne fait pas gonfler les poumons il y a une dilatation de la cage thoracique entraînant un appel d'air et seulement après l'air entre dans les poumons la respiration est un mouvement mécanique d'aspiration de l'air

Poumons et voies respiratoires

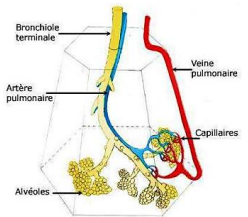
- On trouve la trachée artère au centre qui se divise en 2 branches principales ou bronche souche
- On compte 3 lobes pour le poumon droit et 2 lobes pour le poumon gauche
- Ainsi les bronches principales se divisent davantage dans le poumon droit que dans le poumon gauche et les voies des bronches de droite sont plus verticales que celles de gauche
 - Cette caractéristique explique le fait que si un corps étranger est ingéré ou inspiré il a plus de chances de tomber dans la bronche droite
- De même pour les infections ,par exemple :bronchites plus fréquentes à droite qu'à gauche car le mucus s'écoule plus facilement à droite qu'à gauche

Zones de conduction

- ⇒ Les bronches pp se divisent en bronches lobaires puis segmentaires...
- ⇒ Les divisions sont très nombreuses, chaque division = une génération.
 - Génération 0 = trachée puis bronches souches puis lobaires. Ensuite les bronchioles qui correspondent à la 8e génération et on poursuit les subdivisions jusqu'aux 25-30e générations
 - On nomme cet ensemble de voies la zone de conduction
- ⇒ Tout au long de ce conduit respiratoire, les éléments vont donc se diviser et se multiplier en nombre : pas très abondant dans la partie initiale mais en très grand nombre dans les alvéoles
 - Le diamètre et la longueur deviennent également de plus en plus petit au fur et à mesure des subdivisions
 - À l'opposé, la surface d'échange va considérablement augmenter, notamment en raison du nombre extrêmement important de chaque partie

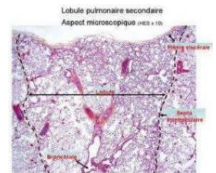
Zone respiratoire

- ⇒ La partie terminale des bronchioles (alvéoles) sont au sein d'une structure anatomique que l'on appelle lobule (environ 3000 lobules respiratoires) :
 - Structures bien délimitées, avec des cloisons conjonctives,
 - Centrée sur une structure respiratoire (ramification des bronches, jusqu'aux alvéoles en grappe au niveau des acini),
 - À laquelle est associée la circulation sanguine « inversée », le circuit artériel = vient du cœur est désoxygéné (en bleu), le sang s'oxygène au niveau des acini, et c'est du sang veineux oxygéné qui retourne vers le cœur (rouge)



Coupe histo :

- Fixation d'un tissu pulmonaire avec une résine qui va venir se solidifier dans les capillaires sanguins et envelopper tous les alvéoles donnant cet aspect de tissu éponge
- Si on relâche la tension exercée par la plèvre sur le tissu pulmonaire, on constate énormément de vide avec une structure relativement élastique permettant l'adaptation aux mouvements d'inspiration et d'expiration



Muscles respiratoires

Il faut mobiliser la cage thoracique → feuillet pariétal → feuillet viscéral → masse pulmonaire. 2 notions :

- L'acte respiratoire est essentiellement involontaire
- Dans la fonction respiratoire spontanée, il y a une phase active et une phase passive
- **inspiration** = **phase active**, on mobilise les muscles inspiratoires (le diaphragme se contracte) :
 - ✓ Augmente le volume de la cage thoracique
 - ✓ Contraction des muscles intercostaux externes
 - ✓ Dilatation de la cage th. + si besoin sterno-cléido-mastoïdien
 - ✓ Permettra d'inspirer au maximum
- **une fois qu'on a inspiré on ne fait plus rien** : l'expiration est **passive**. Si expiration plus forte :
 - ✓ Mobilisation des intercostaux internes, et muscles de l'abdomen.

Les muscles respiratoires :

- Endurants, métabolisme principalement oxydatif (riches en mitochondries), utilisent plutôt des lipides.
- Résistance à la fatigue
- À contraction lente
- Activité rythmique : active contraction et expiration. Le plus souvent involontaire, et permanente, modulée par centres nerveux
- Mobilisés pour la toux, le hoquet, l'éternuement, la phonation ...

Vascularisation

❑ **Circulation pulmonaire** : Pour l'hématose, les échanges gazeux

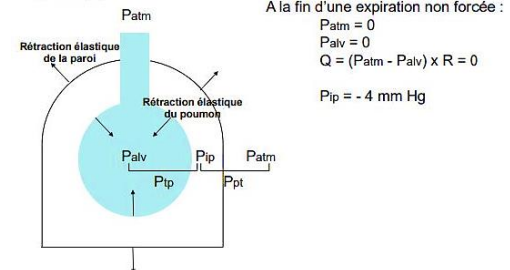
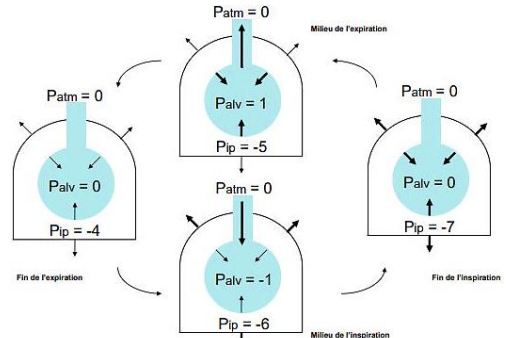
- Reçoit la totalité du débit cardiaque
- Système à basse pression (explique que normalement toutes les alvéoles ne sont pas parcourues en permanence par du sang : la pression externe est plus importante que l'interne = pas de passage)
- Artère de gros calibre
- Accolée à l'arbre bronchique jusqu'aux bronchioles terminales pour la circulation artérielle. Cependant les veines circulent en péri lobulaire, et se rassemblent pour reformer les veines pulmonaires

	❑ Circulation lymphatique : Par celle-ci se déplacent des éventuelles tumeurs. • Double circuit lymphatique : ✓ Superficiel : juste à la périphérie, sous la plèvre viscérale → échanges éventuellement avec le liquide pleural ✓ Profond : draine le liquide qui vient des parois inter-alvéolaires (réseau parenchymateux profond), qui remonte en sens inverse des artérioles bronchiques, et veine pulmonaire, se réunit pour former le tronc lymphatique droit dans le médiastin. On va trouver des ganglions lymphatiques (qui peuvent être envahi ou non par cellules tumorales) = lymphonœuds. Innervation (SNA) ❖ Sympathique : vient des 2 à 5e gg sympathiques de la chaîne para-vertébrale → bronchodilatatrice ❖ Para-sympathique : par le pneumogastrique → bronchoconstricteur et excito-sécrétoire et terminaisons sensibles reliées à des chémorécepteurs sensibles à l'hypoxie, et des mécanorécepteurs (empêchent d'augmenter le volume respiratoire au-delà d'un volume) On trouve une innervation sensitive au niveau des bronches et de la plèvre pariétale (réflexes de toux)
HISTOLOGIE	De manière générale, pour la partie de conduction ▪ Tissu conjonctif périphérique qui est une <u>adventice</u> ▪ Puis tunique moyenne = <u>assise fibro-cartilagineuse</u> (constituée de fibres élastiques et de cartilage, qui disparaît au fur et à mesure des générations), ▪ Des cartilages en fer à cheval (pas présent en partie post) reliés à l'arrière par un muscle trachéal. Au début anneaux trachéaux (trachéotomie à cet endroit), puis <u>plaques cartilagineuses</u> (reliées par tissu fibreux et cml), et au niveau de la bronchiole, il n'y a plus de structure cartilagineuse, mais présence des cml = muscle de Reissessen ▪ Chorion (TC) riche en mastocytes (réactions allergiques ...), avec : - des glandes plus abondantes dans la partie supérieure, - une MEC riche en fibres élastiques dans la partie inférieure (bronchioles) La muqueuse elle-même : épithélium prismatic pseudo stratifié, qui se simplifie au niveau des bronchioles terminales, et à l'approche des zones respiratoires, prise de forme cubique (cellules beaucoup plus petites = cellules de Clara)
EPURATION MUCO-CILIAIRE	❑ Système qui participe à limiter l'arrivée de particules/poussières dans l'air inspiré. ❑ Ce mucus circule de bas en haut, et ce mucus soit on le recrache (expectoration), et normalement phénomène continu, soit il repasse dans les voies digestives → sécrétion de 15 à 20 ml/jour, produit d'abord par les glandes sécrétoires dans l'épaisseur du chorion (donc plus de production dans la partie supérieure des poumons ...) ✓ piège à particules ✓ humidification de l'air ✓ protection des cellules épithéliales ✓ activité anti-infectieuse (lysosymes, lactoferrines et défensines) (dans la mucoviscidose, muqueuse moins produite → activité anti-infectieuse moins efficace → développement de beaucoup d'infections pulmonaires : inflammations à répétition qui peuvent conduire à une transplantation pulmonaire) ❑ Le mucus a une organisation particulière : il présente une viscosité croissante depuis la membrane des cellules jusqu'à la lumière respiratoire. ⇒ La couche fluide qui recouvre les cellules = sol, et la partie luminale = gel. ⇒ Cette différence de fluidité permet le mouvement du gel : -Les cellules ciliées de l'épithélium décrivent un mouvement en arc de cercle (de la position couchée, se relève, et là pénètre dans la partie gel, le propulse, puis se recouche et revient à sa position initiale). - Entre chaque étape il y a un moment de récupération. Se fait à une fréquence de 15 à 20 Hz, avec une fréquence plus élevée vers le haut (plus de mucus à déplacer) → vitesse de 10 à 15 mm par minute. ❑ Facteurs qui modifient l'épuration : • Tout ce qui influence les caractéristiques physiques du gel : -hygrométrie, température : la sécheresse et froid = le ralentisse (plus visqueux) - âge -rythme circadien • Osmolarité du mucus (besoin d'une sécrétion d'ions Cl, perturbée dans la mucoviscidose). → augmentation du risque infectieux si ralentissement du déplacement du mucus.

IV - LES ALVEOLES PULMONAIRES : LA BARRIERE ALVEOLO-CAPILLAIRE

HISTOLOGIE	➤ Les bronchioles terminales se transforment en bronchioles respiratoires au niveau desquelles on trouve des alvéoles, et au bout les acini (3.10⁸ alvéoles chez un individu → 80 m² d'échange possible) ➤ Alvéoles regroupées en acini, on voit une lumière et des cloisons qui vont délimiter des ensembles d'alvéoles, par endroit on trouve des pores (<i>soit entre 2 sacs alvéolaires = pore de Kohn, ou entre 2 acini voisins = canal de Lambert</i>) ➤ On va passer d'un épithélium cubique avec des cellules de Clara, aux alvéoles qui ont leurs propres cellules (pneumocytes). Paroi alvéolaire = septum inter-alvéolaire, plus ou moins épaissit par endroit = épithélium + interstitium de faible épaisseur (6 à 10 microns) ❑ Epithélium alvéolaire : • Pneumocytes I : cellules pavimenteuses, très aplaties et étendues, le noyau fait saillie dans la lumière de l'alvéole → c'est là que vont se faire les échanges • Pneumocytes II : plus compacts, grandes cellules arrondies, en plus grand nombre. Deux caractéristiques : ✓ Présence dans le cytoplasme de granules = <u>les corps lamellaires</u> (correspondent à une fonction importante = produit une molécule qui est le surfactant : tensioactif excrété, et va tapisser la lumière de l'alvéole → l'alvéole s'ouvrira plus facilement .Pathologie si défaut de production : à la naissance détresse respiratoire aiguë). ✓ Ont une membrane lisse, à l'exception au pôle apical d'une couronne de microvillosités. <i>Certains appellent les c. de Clara des pneumocytes III</i> ❑ Interstitium inter-alvéolaire : • Tissu conjonctif lâche, très riche en fibres élastiques (lié à la fonction de gonflement, très richement vascularisé, et peu de cellules • Entre un pneumocyte I, et la paroi d'un capillaire sanguin juxtaposé, c'est par là que se font les échanges. Contenu alvéolaire ❑ Dans l'alvéole, il y a de nombreux macrophages alvéolaires : pour capter tout ce qui serait parvenu jusqu'à l'extrémité des conduits respiratoires (peut-être à l'origine de pneumoconioses : inhalation de particules de charbon, de l'amiante, qui seront captées, si quantité fixée trop importante → phénomène inflammatoire → prolifération cellulaire et éventuellement cancer). ❑ A la surface de l'alvéole, on va avoir un film aqueux et au-dessus le surfactant (apoprotéines + lipides (dont le dipalmitoyl phosphatidylcholine)il existe du surfactant artificiel pour les enfants)
BARRIERE	→ Constitue une zone fonctionnelle d'échange permettant la diffusion passive des gaz entre le sang et la lumière alvéolaire. → Les échanges = hématose. ♦ <u>La barrière</u> = l'ensemble des éléments de la lumière jusqu'au sang : le surfactant, film d'eau mince, les pneumocytes, les membranes basales fusionnées, les cellules endothéliales du capillaire → sang et hématies ♦ L'épaisseur globale est très faible 0,2 à 0,5 microns = les échanges peuvent se faire très facilement. Problème : si accumulation d'eau ou modifications de la mb basale (avec âge, pathologie...) → conditionne l'hématose.
HEMATOSE	<u>Dépend de 3 facteurs :</u> • La surface effective d'échange • L'épaisseur fonctionnelle de la barrière • Temps d'échange = temps de séjour des GR dans le réseau capillaire pulmonaire = temps pendant lequel les GR restent au niveau des alvéoles.

V- VENTILATION ET MECANIQUE PULMONAIRES

Mécanique ventilatoire	❑ Système passif (l'élasticité du poumon) : si la tension se relâche, les poumons se remettent en position initiale, et voies de conduction normalement ouvertes (l'innervation des bronches peut éventuellement entraîner une bronchodilatation ou bronchoconstriction) ❑ Système actif : muscles inspiratoires et éventuellement des muscles pour l'expiration forcée (travaillent contre une élasticité de la cage, qui elle aussi aura tendance à revenir à sa position initiale)
Ventilation	⇒ A P_{atm} le système est à l'équilibre : $P_{atm} = 0$ ⇒ Quand on ne respire pas : $P_{alv} = P_{atm} = 0$ ⇒ Le débit respiratoire : $Q = (P_{atm} - P_{alv}) \times R = 0$ ✓ S'il y a une <u>bronchoconstriction</u>, les résistances vont s'opposer au passage de l'air, le débit sera ralenti et à l'inverse ✓ S'il y a une <u>vasodilatation</u> le passage de l'air sera amélioré ✓ A la fin d'une expiration non forcée $Q=0$ car les pressions sont égalisées ⇒ Entre les 2 feuillets de la plèvre on a la pression intra pleurale P_{ip}, on observe un peu de liquide en dépression par rapport à l'air environnant P_{ip} (au repos) = -4 mmHg ⇒ Ce système est maintenu en équilibre à la fin d'une expiration non forcée grâce à l'élasticité pulmonaire et celle de la paroi. ➤ À la fin de l'expiration normale (équilibre) : ✓ $P_{atm} = P_{alv} = 0$ et $P_{ip} = -4\text{mmHg}$ ❄ <u>Inspiration</u> : contraction des muscles inspiratoires, on tire sur la cage thoracique, le feuillet pariétal de la plèvre suit le mouvement de la cage thoracique, ✓ Les poumons sont pleins donc P_{ip} diminue (passe de -4 mm Hg à -7mmHg en fin d'inspiration), la dépression augmente ✓ Cette dépression induit une adhérence plus importante entre les 2 feuillets de la plèvre, on tire sur le poumon ce qui crée une dépression à l'intérieur du tissu pulmonaire, : $P_{alv} = -1$, P_{alv} devient négative par rapport à la P_{atm} alors l'air rentre ✓ Il y a toujours une dépression jusqu'à la fin de l'inspiration, à ce moment-là tout l'air est rentré dans les poumons : $P_{atm} = P_{alv} = 0$ ✓ $P_{ip} = -7\text{ mm Hg}$ pour maintenir la dilatation ❄ <u>Expiration</u> : relâchement de la paroi thoracique, diminution de la dépression entre les 2 feuillets de la plèvre (P_{ip} augmente à -5 mm Hg), rétractation du tissu élastique qui constitue le parenchyme, cela va entraîner une surpression à l'intérieur de l'alvéole (P_{alv} augmente à 1 mm Hg > P_{atm}) • L'air va être chassé hors des poumons puis retour à l'équilibre  A la fin d'une expiration non forcée : $P_{atm} = 0$ $P_{alv} = 0$ $Q = (P_{atm} - P_{alv}) \times R = 0$ $P_{ip} = -4\text{ mm Hg}$  Fin de l'expiration : $P_{atm} = 0$, $P_{alv} = 0$, $P_{ip} = -4$ Milieu de l'expiration : $P_{atm} = 0$, $P_{alv} = 1$, $P_{ip} = -5$ Milieu de l'inspiration : $P_{atm} = 0$, $P_{alv} = -1$, $P_{ip} = -6$ Fin de l'inspiration : $P_{atm} = 0$, $P_{alv} = 0$, $P_{ip} = -7$
Mécanisme ventilatoire	Résumé ➤ <u>Inspiration</u> : mouvement du diaphragme permet l'inspiration en tirant sur la cavité (+++) : ↓ P_{ip}, $P_{alv} < P_{atm}$ ➤ <u>Expiration</u> : relâchement musculaire : ↑ P_{ip}, $P_{alv} > P_{atm}$ Le système fonctionne grâce à la dépression pleurale qui fait que les 2 feuillets restent accolés. <u>Facteurs importants pour le fonctionnement pulmonaire :</u> ➤ La compliance pulmonaire : amplitude du changement du volume pulmonaire pour une variation donnée de la pression transpulmonaire déterminée par : - élasticité = distensibilité pulmonaire - tension de surface ➤ La résistance des voies aériennes : résistance au débit d'air en fonction de la pression transpulmonaire de l'élasticité du conjonctif de facteurs endocriniens et de facteurs inflammatoires Spirométrie On va mesurer tous les volumes des poumons (repos, inspiration normale/forcée, expiration normale et forcée). → détermine une capacité à faire gonfler les poumons.

	Volumes - En respiration normale, le volume est constant : volume courant = $V_t = 500$ ml - Plus possibilité de rajouter un volume supplémentaire : VRI = volume de réserve respiratoire = 3L - Plus possibilité de volume de réserve expiratoire VRE = 1,2 L - Les poumons sont maintenus dans une certaine ouverture : volume résiduel = VR = 1,2L Capacités pulmonaires Capacité vitale : c'est ce qu'on a complètement vidé en expiration forcée, et on remplit les poumons : CV = 4,7 L (Somme des volumes) on nous demande d'expirer le plus vite le volume max d'air = VEMS (volume expiratoire maximal seconde : dans la 1ere seconde on expulse plus de 80% de notre capacité vitale) : indice de Tiffeneau = $VEMS / CV$ Capacité inspiratoire, mesurée à partir de l'expiration normale CI = VRI + V_t Capacité résiduelle fonctionnelle CRF : Vr qui reste après un volume normal Capacité pulmonaire totale : somme de toute ce qui précède CPT = 5,9 L. ➤ La ventilation minute : $VE = V_t (500ml) \times f$ (fréquence des mvts respiratoires : une 12aine /min) = $12 \times 500 = 6L$ ➤ Espace mort = volumes voies de conduction : VD = 150ml ➤ Ventilation alvéolaire : $VA = (V_t - VD) \times f = 4,2 L$ en situation normale. La manière de respirer influence la qualité de respiration alvéolaire. Remarque il faut enlever de VA l'espace mort alvéolaire.
Echanges gazeux tissulaire	- Le quotient respiratoire $QR = VCO_2 / VO_2 = 0,8$ rapport entre l'expiration de CO_2 et l'inspiration de O_2 cela correspond à l'oxydation complète des macronutriments consommés Conséquences sur les échanges : → Il consomme tout l'O_2 présent pour l'oxydation et on va produire du CO_2 → Dans le sang oxygéné il y a une pression partielle de dioxygène de l'ordre de 100 mm Hg et de CO_2 de 40 mm Hg → Notre métabolisme produit du CO_2 et capte de l'eau ,donc à la sortie d'un secteur capillaire dans le sang veineux on va trouver une pression très faible de O_2 qui reste du métabolisme oxydatif périphérique et le sang s'est enrichi en CO_2 de l'ordre de 6 mm Hg → Puis ce sang parvient à l'alvéole et dans la partie sanguine de l'alvéole il va être séparé de l'air alvéolaire où on va trouver de l'air qui a une pression globale identique à la pression atmosphérique, mais comme il y a eu un peu de mélange à l'intérieur de l'alvéole sa pression partielle est modifiée avec une $PO_2 = 105$ mm Hg donc une diminution par rapport à l'air inspiré et une $PCO_2 = 40$ mm Hg donc beaucoup plus riche en CO_2 → On a un facteur limitant pour limiter les expulsions de CO_2 on va perdre un peu de dioxyde de carbone est repasser de 46 mm Hg à 40 mm Hg ,cependant on va pouvoir s'enrichir en O_2 grâce à cette différence de pression → On aura normalement une saturation d'environ 100 % de l'hémoglobine à une $PO_2 = 160$ mm Hg ✳ Si $V_a = 4L$ on inspire 840 ml d'O_2 par minute, qui vont être transportés par les hématies, vont arriver au niveau des tissus périph, et les mitochondries utiliseront l'O_2 pour le métabolisme oxydatif, le corps a utilisé généralement de 250 ml d'O_2 par minute = le sang ne perd qu'une partie de l'O_2 → on expulse 590 ml d'O_2 par minute. Aussi échange de CO_2 : on utilise 250ml/min d'O_2 → on produit en moyenne 200 ml/min de CO_2, qui sera capté par le sang, qui va s'enrichir en CO_2, et sera libéré dans l'alvéole. Echanges alvéoles sang PO_2 faible à l'entrée du capillaire (40) au niveau de l'alvéole (105), et échange avec une PO_2 atm de 160 : l'air rentre facilement. - En fait la totalité de l'oxygénation du sang est réalisé au 1er du parcours du sang dans la paroi. Possible car dans les GR il y a l'Hb qui va capter l'O_2 - Pareil pour le CO_2 : l'élimination se fait dans le 1er tier de parcours du sang. Rapport ventilation/perfusion - Il y a des zones du poumon où les échanges se font moins bien : ➤ Espaces morts : défaut de vascularisation ➤ Shunt : zones non ventilées, le sang sera orienté vers les zones les plus vascularisées - On définit différentes zones pour lesquelles le rapport entre la ventilation et la perfusion va varier, ce rapport est meilleur au niveau de la partie médiane

- ❑ Les valeurs varient :
 - Au sommet : $P_{alv} \gg P_a$, la paroi des vaisseaux est écrasée
 - À la base : $P_v > P_{alv}$
 - Les zones les plus efficaces pour l'hématose sont celles où la $P_v > P_{alv}$ mais il faut une petite différence de pression pour que l'hématose soit meilleure (à cause du poids du poumon)
- ❑ On peut modifier les paramètres de perfusion et d'oxygénation des zones :
 - **Grâce à la détection de la pression partielle en dioxygène à l'intérieur de l'alvéole**, lorsque celle-ci diminue, le système nerveux détecte via des chémorécepteurs la diminution de l'apport en O_2 donc il réoriente le débit sanguin vers les zones du poumon les mieux ventilées
 - **Grâce à la réponse de la modification du débit sanguin** : les chémorécepteurs détectent la pression partielle de CO_2 . En cas de diminution de la perfusion le sang arrive moins bien dans une alvéole alors que la ventilation se fait toujours (la ventilation élimine la PCO_2) alors la PCO_2 alvéolaire diminue. Or la PCO_2 est un marqueur de la qualité de l'arrivée du sang dans la paroi de l'alvéole. Ainsi, cela entraîne une bronchoconstriction dans la zone concernée

Transport de l' O_2 dans le sang

- ⇒ L' O_2 est très peu soluble dans le sang (**3ml/L de sang**). A P_{atm} normale on va trouver 1L de sang pour une $P_{aO_2} = 100$ mmHg. Ce qui est inefficace par rapport aux 250 mL qu'il faut transporter /min. Le reste du transport (les 197 autres ml) se fait via liaison à l'Hb.
- ⇒ L'Hb alterne entre 2 formes : l'oxygénée et la désoxygénée, capacité oxyphorique = 1g de Hb fixe 1,34 ml d' O_2 en temps normal
- ⇒ **SaO_2 (O_2 fixé à Hb / capacité maximale de fixation d' O_2 = saturation en O_2 en %)**
 - Normalement voisine de 100%

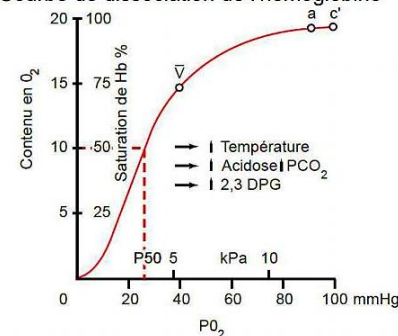
Courbe de dissociation de l'Hb :

- ↳ PO_2 en fonction du contenu en O_2 (ou saturation de l'Hb en %)

Courbe sigmoïde :

- ↳ La PO_2 pour laquelle la moitié de l'Hb est oxygénée vers 30 mm Hg, or système physiologique $PO_2 = 100$ mm Hg → saturation maximale.

Courbe de dissociation de l'hémoglobine



20 Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.
 O_2 : oxygène ; Hb : hémoglobine ; CO_2 : dioxyde de carbone ; 2-3 DPG : 2-3 diphosphoglycérate.

Facteurs qui modifient la courbe :

- **T°** (favorise la dissociation) : déplace la courbe vers la droite (quand exercice dans les muscles = production de chaleur, et besoin de plus d' O_2 = la T° va favoriser la dissociation, et plus de libération pour que le muscle puisse travailler)
- **Protons** : muscle libère des protons, quand il travaille = **acidose** favorise la dissociation
- **CO_2** : production de CO_2 qui favorise aussi la dissociation
- **2,3 DPG** : dans la cavité formée par les 4 chaînes de Hb, se fixe le 2,3 DPG (diphosphoglycérate), moins d'Hb fixe de l' O_2

Transport du CO_2 dans le sang

- ⇒ Le CO_2 a une plus grande solubilité dans le sang que l'oxygène. 10% du CO_2 va être transporté sous forme dissoute dans le sang et le reste du CO_2 va être transporté sous 2 formes :

- **1/3 sous forme liée à des protéines** : la liaison du CO_2 à l'Hb sur un site distinct de l'hème forme un carbamino-Hb. Cette liaison est possible grâce à la liaison du CO_2 sur la chaîne aminée de l'hémoglobine. Il s'agit d'une relation relativement fragile qui permet une liaison réversible en particulier en milieu acide et en fonction des pressions partielles d' O_2 et de CO_2 (**effet Haldane** : pour une même pression de CO_2 et d' O_2 on retrouve surtout du CO_2 fixé à l'Hb qui entraîne un remaniement de l'Hb (va moins lier l'oxygène))

⚠ Attention à distinguer de la carboxy-Hb qui correspond à l'inhalation du monoxyde de carbone, le CO a la capacité de se lier à l'hème de l'Hb de façon irréversible sauf sous l'effet de fortes pressions d'oxygène, forte intoxication

- **2/3 vont être transformés en bicarbonates** par l'anhydrase carbonique érythrocytaire qui permet l'hydratation du CO_2 en acide carbonique : $CO_2 + H_2O \leftrightarrow H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$

Les bicarbonates vont ressortir du GR = **effet Hamburger** (sortie de HCO_3^- contre entrée de Cl^-).

- ⇒ Dans les poumons, diffusion du CO_2 qui favorise l'échange en sens inverse.

- ⇒ Le CO_2 dissous diffuse très rapidement

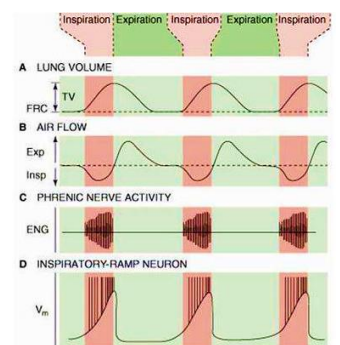
Transport des protons entre tissus et poumons

- ⇒ Quand le sang qui s'est chargé en CO_2 au niveau périphérique revient dans les poumons, le déplacement du CO_2 au départ dissous dans le sang, va diffuser vers l'alvéole et va déplacer les équilibres.
- ✓ Il détache d'une part le CO_2 de sa liaison à l'Hb et d'autre part il vient tirer l'équilibre pour retransformer des bicarbonates en CO_2 de telle manière qu'on va éliminer une certaine quantité de CO_2 dans l'alvéole pulmonaire
- ⇒ Ces échanges vont être accompagnés de mouvements de protons au niveau alvéolaire et plasmatique :
- Au niveau de la production de CO_2 tissulaire, notre CO_2 diffuse dans le plasma puis en tant que gaz, il traverse librement la membrane érythrocytaire, puis à l'intérieur du globule rouge le CO_2 va être :
 - ✓ D'une part lié à l'hémoglobine et d'autre part transformé en bicarbonates grâce à l'anhydrase carbonique. Dans cette réaction de formation de bicarbonates on libère des **protons qui vont se combiner avec l'Hb**.
 - ⇒ L'Hb va en partie **tamponner** ces protons donc limiter l'acidité
 - ✓ D'autre part les protons vont favoriser la dissociation de l'hémoglobine qui passe du stade désoxygéné au stade oxygéné en libérant de l'oxygène qui diffuse à travers la membrane du globule rouge puis gagne les cellules dans le tissu
 - Dans le sang, nos globules rouges chargés de CO_2 et pauvres en dioxygène arrive au niveau pulmonaire.
 - Au niveau de l'alvéole, on a une pression faible de CO_2 et une pression élevée de O_2
 - ✓ Donc le CO_2 qui était dissous va diffuser dans l'alvéole, cela va attirer le CO_2 provenant à la fois du bicarbonate et le CO_2 lié sous forme de carbamino-Hb pour finalement permettre l'élimination du CO_2
 - ✓ Au passage en libérant le CO_2 on a de l'hémoglobine rendue disponible pour lier le dioxygène et se transformer en **oxyhémoglobine**
 - **L'effet Bohr** : diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène lors d'une augmentation de la pression partielle en CO_2 ou d'une diminution de pH
- ⇒ Les modifications de la fonction respiratoire vont pouvoir altérer ces échanges.
- ⇒ En cas de diminution de l'élimination du CO_2 alvéolaire la pression augmente ce qui empêche le CO_2 de sortir des globules rouges
- ⚡ **Hypoventilation** : $\nearrow$ PaCO_2 et accumulation de protons qui entraîne une acidose respiratoire
- ⚡ **Hyperventilation** : on élimine plus de CO_2 alors on consomme une quantité importante de protons pour accompagner l'élimination :
- $\nearrow$ l'acidité
 - $\searrow$ de pH
 - Alcalose respiratoire

Contrôle de la respiration

Effecteurs périphériques = muscles squelettiques respiratoires

- Travail permanent des muscles squelettiques respiratoires grâce à une commande centrale automatique et déterminée au niveau du tronc cérébral par le SNA
 - Composante consciente:
 - interactions nécessaires entre les commandes consciente et automatique pour modifier l'activité des muscles respiratoires
 - Si on **mesure l'activité électrique** au sein du tronc cérébral au sein des neurones inspiratoires, on distingue un potentiel de membrane qui augmente progressivement (potentiel de rang) correspondant à une augmentation de l'activité électrique pour stimuler la respiration
 - Puis d'un coup **le potentiel chute** ce qui correspond à l'arrêt de l'inspiration :
 - ♦ on relâche les muscles et on expire l'air présent dans la cage thoracique
 - **Enregistrement au niveau du nerf phrénique** qui contrôle l'activité du diaphragme :
 - ♦ parallélisme entre l'augmentation de l'activité au niveau des neurones inspiratoires et du nerf qui contrôle la contraction du diaphragme
 - ♦ La résultante est la variation du volume inspiration-expiration qui correspond au débit d'air au niveau pulmonaire
- ⇒ Au niveau du bulbe rachidien du tronc cérébral on a 2 ensembles de neurones qui vont interagir :
- ✓ **Groupe respiratoire dorsal** : centre contrôle des neurones inspiratoires
 - ✓ **Groupe respiratoire ventral** : va comprendre à la fois un ensemble de neurones impliqués dans l'inspiration (*complexe de pré Botzinger*) et des neurones expiratoires



- ⇒ Ces 2 groupes sont sous contrôle au niveau du pont de 2 centres :
 - ① le **centre apneustique** : arrête la fonction respiratoire
 - ② le **centre pneumo taxique** : contrôle le rythme et est en interaction avec les zones corticales pour permettre un contrôle volontaire de la respiration
- ⇒ **Fonctionnement cyclique des neurones inspiratoires** pour contrôler les muscles de l'inspiration et augmenter la ventilation pulmonaire .En sens inverse les neurones expiratoires contrôlent l'expiration et sous le contrôle volontaire permettent éventuellement une expiration forcée
- ⇒ La ventilation pulmonaire est responsable de modification de la PaO_2 et de la $PaCO_2$ et d'un étirement de la paroi vasculaire par le biais de mécano récepteurs sensibles à l'étirement dans la paroi pulmonaire .
 - ✓ Lorsque l'augmentation du volume pulmonaire atteint un certain seuil cela déclenche un phénomène **réflexe de Hering Breuer** pour permettre un rétro contrôle négatif sur le bulbe et les neurones inspiratoires
- ⇒ Par ailleurs les pressions partielles du CO_2 et de O_2 vont être perçues par les chémorécepteurs qui vont pouvoir moduler l'activité des groupes respiratoires pour augmenter l'activité afin d'éliminer plus de CO_2 et pour répondre à un manque d'oxygène
- ⇒ Fonctionnement intégré entre les effets mécaniques ,les pressions partielles d'oxygène et de CO_2 et l'activité cyclique des centres du bulbe rachidien qui vont permettre de maintenir et d'adapter la ventilation en fonction des besoins
- ❖ **Chémorécepteurs périphériques (aorte) :**
 - Stimulés par une diminution de la PaO_2 et du pH
 - Dès que la PCO_2 se normalise les chémorécepteurs voient leur activité qui devient proche de la ligne de base : adaptation rapide en fonction de la variation partielle de dioxygène
 - Peu sensibles aux variations de la PCO_2 on les trouve au niveau de la crosse aortique et au niveau d'une zone dilatée de l'artère carotide (glomus carotidien)
- ❖ **Chémorécepteurs centraux (bulbe) :**
 - Fonctionnement particulier : l'anhydrase carbonique permet à partir du CO_2 dissous qui a diffusé dans le LCR de faire des bicarbonates et des protons .
 - Protons qui vont être détectés par les chémorécepteurs bulbaires : on détecte donc la PCO_2 par sa transformation en bicarbonates et en protons.
 - Les chémorécepteurs à protons sont sensibles aux variations de la $PaCO_2$

⚠ Attention : les protons présents dans le sang au niveau du cerveau ne traversent pas la BHE et ne sont donc pas retrouvés dans le LCR, donc en cas d'acidose, ces protons n'auront pas d'effet sur les récepteurs centraux

Contrôle de la ventilation par PaO_2 et $PaCO_2$, et le pH

- ❑ **Hypercapnie** : augmentation de la $PaCO_2$,réponse pour l'essentiel :
 - Liée aux chémorécepteurs centraux (70%)
 - Et aux chémorécepteurs périphériques (30 %)
- ❑ **Hypoxémie** : $\searrow$ de la PaO_2 ,l'ensemble de la réponse sera lié aux chémorécepteurs périphériques
- ❑ **Troubles de l'équilibre acido-basique métaboliques** : les modifications du pH non induites par des variations initiales de la PCO_2 :
 - Acidose et alcalose métaboliques vont avoir une compensation par hyperventilation/hypoventilation qui repose uniquement par la détection via les chémorécepteurs périphériques
- ❑ **Respiration au cours de l'exercice**
 - **En cas d'exercice modéré** : la fonction respiratoire va être adaptée à l'augmentation de l'activité musculaire : **↗ aug de la ventilation alvéolaire proportionnelle à la production de CO_2** . Il n'y a pas d'hyperventilation pour répondre au besoin d' O_2 et à l'élimination de CO_2 ,la fonction respiratoire va s'adapter directement à la production de CO_2 pour augmenter la ventilation alvéolaire
 - **Exercice très intense** : **↗ ventilation alvéolaire plus que nécessaire pour une ventilation efficace du CO_2** . Découplage entre le métabolisme oxydatif qui produit du CO_2 et la fonction respiratoire qui anticipe les besoins d'élimination de CO_2 et de consommation d' O_2
 - **Dès l'arrêt de l'exercice** : **↘ brutale de la ventilation** , conséquence du décalage entre la production de CO_2 et la ventilation alvéolaire liée à l'activité physique .La contraction musculaire est perçue pour activer la ventilation alvéolaire en dehors des simples variations de la $PaCO_2$

Altérations des gaz du sang

☐ **Hypoxémie** ↘ **PaO₂ dans le sang**

- L'O₂ parvient moins bien au niveau de l'alvéole (hypoventilation alvéolaire)
- Atteinte de la zone de diffusion des gaz au niveau de l'alvéole
- Anomalie des rapports ventilation/perfusion (entre la pression de l'air alvéolaire et la pression sanguine dans les capillaires qui alimente les alvéoles)

☐ **Hypercapnie** ↗ **PaCO₂ dans le sang artériel**

- Dysfonctionnement des centres respiratoires (ne réagissent plus aux variations de CO₂, le CO₂ peut s'accumuler)
- Anomalies non compensées du rapport ventilation/perfusion (problème d'adéquation entre l'arrivée de l'air et le débit sanguin)

☐ **Hypercapnie** ↘ **PaCO₂**

- Liée à une stimulation de la ventilation alvéolaire, on a une élimination accrue de CO₂ qui provoque une hyperventilation dans plusieurs situations : hyperthyroïdie, fièvre, réaction anxieuse, réponse à des états d'hypoxémie ou d'acidose

Rythme respiratoire

Respiration normale : 12-15 cycles respiratoire / min. Soit 2sec d'inspiration et 3s d'expiration.

☐ **Modifications du rythme :**

- **Polypnée ou tachypnée** : on peut augmenter le rythme, on fait plus de cycles respiratoires par unité de temps, observable en cas de fièvre ou d'exercice physique
- **Bradypnée** : diminution du rythme
- **Dyspnée** : gêne respiratoire, on ressent la contraction des muscles
- **Apnée** : absence de mouvement respiratoires
- **Hyperpnée** : augmentation de la fréquence et des volumes ou de la ventilation respiratoire

☐ **Rythmes pathologiques :**

- * **Rythme de Cheyne-Stockes** : cycles respiratoires d'intensité et de fréquence croissante (respiration de plus en plus intense), puis décroissance et périodes d'apnée liée à une souffrance bulbaire
- * **Rythme de Kussmaul** : notamment chez les diabétiques qui ont un coma acido-cétosique. Dyspnée à rythme lent comportant 4 temps :
 - ① Inspiration profonde
 - ② Pause respiratoire
 - ③ Expiration profonde
 - ④ Pause respiratoire
- * **Rythme Biot** : observé dans les hypertensions intracrâniennes liées à une augmentation de la pression du LCR, alternance entre rythme normal et périodes d'apnée

☐ **Réflexe de toux :**

- Acte réflexe en 4 temps :
 - ① Inspiration
 - ② Fermeture brève de la glotte
 - ③ Mise en pression de la cage thoracique
 - ④ Expiration à débit rapide
- Ce réflexe a pour **rôle principal d'éliminer des substances** en particulier grâce à la présence de récepteurs d'irritation plus ou moins sensibles au niveau des voies respiratoires de la sphère rhino-pharyngite (ORL), trachée, grosses bronches, plèvre (récepteurs sensibles liés à l'irritation) et diaphragme
- Le centre de contrôle de la toux se situe au niveau du **bulbe /cortex cérébral** avec une interaction entre les deux.
- Voies efférentes à partir du centre de la toux, par le nerf phrénique qui contrôle le diaphragme et avec les nerfs intercostaux en plus des innervations qui vont aux muscles respiratoires accessoires déclencher ce phénomène de toux pour libérer les voies aériennes

UE1 -PHYSIOLOGIE- SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

SYSTÈME CARDIOVASCULAIRE

I - LE COEUR

Il permet la circulation/distribution du sang dans tout l'organisme, fonction accomplie par 2 éléments en parallèle, les artères et les veines, ainsi que les capillaires entre les deux. Le cœur a une activité de pompage. Le système cardio-vasculaire a plusieurs fonctions :

- Apport des nutriments, élimination des déchets produits par les tissus (CO₂, urée ...)
- Maintenir la composition des liquides extra-cellulaires (équilibre)
- Transport des cellules (GR, cell de l'immunité ...), des informations (via les hormones)

2 circuits en séries ; artériel et veineux, échanges aux nv des capillaires sanguins (tissus)

Le cœur (pompe) :

- 70 bpm, ce qui fait 110 000 batt/jour
- À **chaque contraction cardiaque 70ml de sang sont éjectés**, soit 15 tonnes de sang éjecté / jour (chez l'adulte moyen)
- Il pèse environ 300g, fait 12-14cm de haut, est logé dans le médiastin (cavité centrale du thorax), et est protégé par le sternum
- Il se situe entre la 2e cote et le diaphragme, et la pointe s'appelle

l'apex qui repose sur le diaphragme

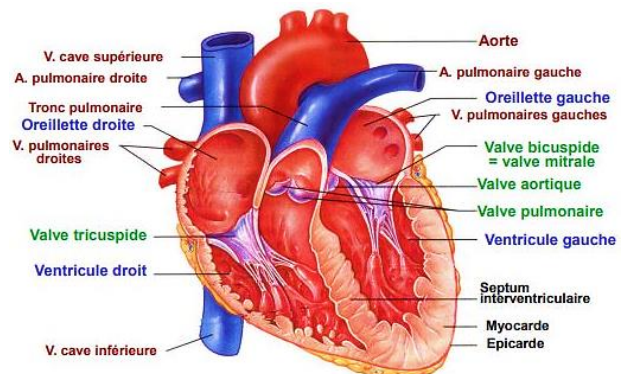
• **4 cavités** : 2 oreillettes et 2 ventricles, cavités séparées par des septums et communiquent via des valves.

→ le sang arrive par les **veines caves supérieure et inférieure dans l'OD**.

→ puis il **passé dans le VD par la valve tricuspide (auriculo vent)**, les valves permettent le passage du sang dans un sens, et empêchent son reflux

→ puis le sang est éjecté **vers les poumons par la valve pulmonaire vers le tronc pulmonaire** et les artères pulmonaires G et D, là il se débarrasse de ses déchets, puis il va dans la **veine pulmonaire** avec du sang oxygéné.

→ le sang arrive ensuite dans **OG**, **passé par la valve bicuspide/mitrale**, et **se retrouve dans le VG**, qui quand il se contracte expulse le sang dans l'**aorte** par la **valve aortique** direction les autres organes.



Deux types de Valves (empêchent que le sang reflux)

- **2 Valves auriculo-ventriculaires entre O et V** : constituées de cuspidés (à droite **tricuspide**, à gauche **bicuspide**) → Valves rattachées à un squelette fibreux constitué de tissu conjonctif dense, qui constitue un isolant électrique entre les O et les V.

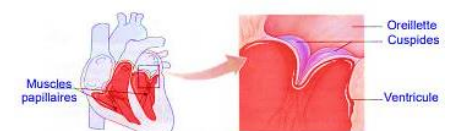
- Quand VD se contracte, la valve pulmonaire doit s'ouvrir, et quand le sang est passé la valve se ferme grâce aux cuspidés, pareil au niveau VG et aorte au niveau de la valve aortique.

- Quand les ventricles se contractent et éjectent le sang avec une force intense, pour que ces valves ne s'ouvrent pas, elles sont **prolongées par des cordons tendineux**, arrimées à des **muscles papillaires**, qui sont arrimés à la paroi du cœur. Les muscles papillaires se contractent en même temps que le ventricule (opposition à la pression du v) → tirent sur les cordons tendineux, et donc la valve reste bien fermée pour éviter que le sang ne repasse par les O (b)

Auriculo-ventriculaires Ouverte



Fermée

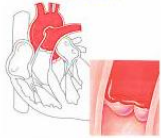


Sigmoïdes

Ouverte



Fermée

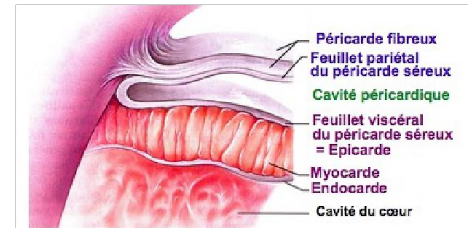


- **Valves sigmoïdes** (laissent passer le sang entre valves et vaisseaux qui émergent du cœur) : aortique (entre vg et aorte) et pulmonaire (entre vd et tronc pulm).

Enveloppe et paroi du cœur

L'enveloppe du cœur est le péricarde, qui est constitué de 2 couches :

- **Le plus externe et le plus épais = le péricarde fibreux**, qui permet aussi d'arrimer le cœur au niveau des gros vaisseaux qui émergent au cœur, au niveau du diaphragme et du sternum.
- **Le plus interne = péricarde séreux**, couche qui se replie pour donner 2 feuillets :
 - **Feuillet pariétal** (collé au péricarde fibreux)
 - **Feuillet viscéral**, qui fait partie intégrante de la paroi du cœur = épicarde.
 - Entre des 2 feuillets il y a la **cavité péricardique** (le péricarde séreux produit un liquide, qui circule et permet d'éviter les frottements entre les feuillets/parois quand le cœur se contracte et se relâche)



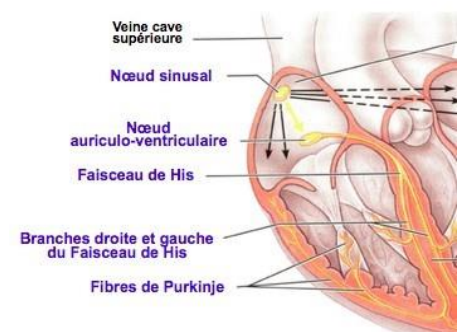
Puis il y a le **myocarde**, responsable de l'activité musculaire, et la dernière couche est l'**endocarde** (partie en contact avec les cavités), c'est un endothélium (épithélium de revêtement pavimenteux) va être en continuité avec l'endothélium des vaisseaux qui repartent ou arrivent du cœur.

Myocarde (essentiel de la masse du cœur)

- **Le myocarde est composé de 3 types de cellules :**
 - **Cellules cardionectrices** (1% des c) : capables de s'auto-dépolariser. Situées dans les points stratégiques, et leur ensemble constitue le système cardionecteur = tissu nodal
 - **Cellules contractiles** (99% des cellules) = cellules musculaires particulières
 - **Cellules endocrines** (sécrétion d'hormones)

Le tissu nodal : peu de cc mais situées à des points stratégiques du cœur

- **Nœud sinusal** dans la partie sup de l'OD, au niveau de l'arrivée de la veine cave sup
 - **Nœud auriculo-ventriculaire** : très important car les O et les V sont isolés par un squelette fibreux, et le seul point le passage des signaux électriques.
- ⇒ Entre les deux il y a un **tractus internodal** qui fait partie du tissu nodal
- ⇒ Le tout se prolonge par le **faisceau de His** qui donne deux branches : droite et gauche, qui cheminent entre les deux ventricules au niveau du septum inter-ventriculaire.
- ⇒ Ces deux branches donnent naissance au réseau des **fibres de Purkinje** qui remontent au niveau des parois des V des deux côtés, et au niveau des muscles papillaires.



POTENTIEL D'ACTION : **pas de potentiel de repos** au niveau de ces cellules cardionectrices, à aucun moment il y a quelque chose de plat (pas de potentiel de repos)

Qu'est ce qui en est responsable ?

- -60 mV = pente de dépolarisation diastolique spontanée
- -40 mV = seuil d'excitation

Mouvements d'ions via canaux :

- ✓ **Au PDM les canaux particulier If (canaux HCN)** vont s'ouvrir, perméables aux cations (+) essentiellement aux **ions sodium Na^+** , **qui vont rentrer dans la cellule** → le potentiel de membrane se met à remonter lentement (dépolarisation diastolique spontanée)

PS : les canaux HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide gated) sont activés par l'hyperpolarisation, et leur ouverture est contrôlée par des nucléotides cycliques : AMPc qui se fixe sur l'extrémité C terminale.

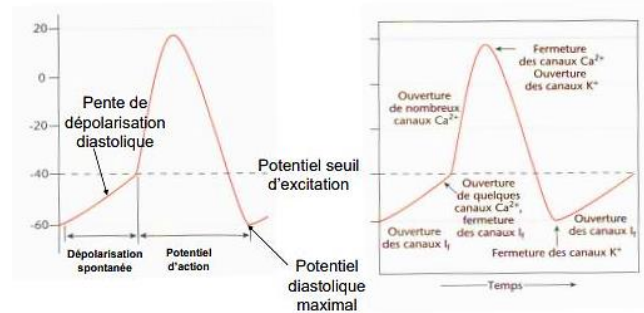
La particularité c'est que quand on redescend au potentiel diastolique maximal, ça repart.

- ✓ **A -40mV, les If vont se fermer, et les canaux calciques voltage dépendants vont s'ouvrir** (Ca^{2+} rentre dans la cellule) → poursuit la dépolarisation.
- ✓ **A +20mV, il y a fermeture des canaux calciques et ouverture des canaux potassiques** (K^+ sortent), et le potentiel de membrane va descendre (repolarisation), jusqu'au PDM (-60 mV) et on repart.

Tout ne fonctionne pas à la même fréquence !

- **Nœud sinusal : 70x/min** et plus on descend dans le tissu nodal plus le potentiel descend (Nœud AV 50/min, His et Purkinje 30/min), ce nœud sinusal est donc le **pacemaker** (donne le rythme du cœur).
- Le courant se propage aux cellules voisines (autres cellules cardionectrices et cellules contractiles). Les cellules musculaires sont unies par des jonctions communicantes → propagation rapide de l'influx électrique d'une cellule musculaire à l'autre.
- Ça commence en haut par la dépolarisation des cellules du nœud sinusal, se propage vers les oreillettes D et G et va être à l'origine de la contraction DES oreillettes (Le PA se diffuse à droite et à gauche) dans les 2 ventricules, et vers le bas
- Le nœud AV va freiner un peu le PA (influx), permettant la contraction des oreillettes de se faire avant que le signal ne soit passé aux ventricules.

Potentiel d'action d'une cellule cardionectrice



• Epaisseur du myocarde :

Le myocarde entoure les deux O et les deux V, le travail qui est à fournir selon la cavité est différent : l'épaisseur du myocarde n'est donc pas la même partout (plus épais au niveau des V que des O)

- Les O éjectent vers les V juste en dessous → ne demande pas énormément de travail : **le myocarde est le plus fin**
- Les ventricules ont plus de travail à fournir, car ils doivent éjecter le sang du bas vers le haut et plus loin, → le VD envoi le sang vers **poumons**, et le VG vers l'aorte = vers les organes
→ le **VG demande une force plus importante donc le myocarde G est beaucoup plus épais** que le droit.
→ de plus la pression de l'artère pulmonaire est 8mmHg, alors qu'au niveau de l'aorte elle est de 80 mm Hg : le **VD a moins de travail pour éjecter le sang dans un endroit où la pression est plus faible**.
(Tout cela même si les deux ventricules éjectent la même quantité de sang)

• Histologie du muscle cardiaque :

⇒ Anatomiquement il ressemble aux c. musc. striées, mais son fonctionnement est plus proche du muscle lisse.

Les **fibres musculaires sont plus courtes** que dans le muscle strié squelettique (50 à 100 micros), et ces **fibres sont ramifiées (en Y)**, et sont reliées entre elles par :

- Des jonctions communicantes (passage rapide d'ions d'une cellule à l'autre)
- Des desmosomes (constitués de disques intercalaires qui s'emboîtent : très solide).

⇒ **Un seul noyau** au niveau de ces fibres, on va avoir **dans le sarcoplasme des énormes mitochondries et extrêmement nombreuses**.

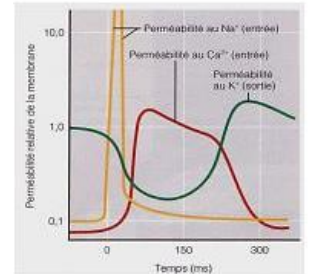
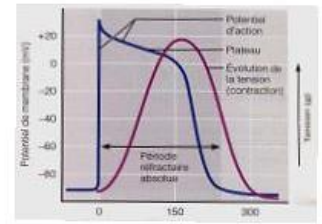
⇒ Au niveau du sarcolemme il y a des **invaginations avec des tubules transverses**, et des **tubules sarcoplasmiques** (mais pas d'énormes citernes donc moins de calcium en réserve que c. striées, donc le Ca vient du milieu extra-cellulaire).

⇒ Il y a aussi les myofilaments fin et épais pour permettre la contraction de la cellule.

• **PA d'un myocyte ventriculaire :**

→ il y a un potentiel de repos, donc pour qu'il y ait un PA, il **doit y avoir un stimulus** (soit via une cellule cardionectrice, soit une autre cellule musculaire)

- **Énorme dépolarisation par entrée d'ions sodium Na**, puis
- **Sortie de K⁺ : début de repolarisation**
- Et **ouverture de canaux calciques voltage dépendant de type L** → **le Ca rentre**
→ donc compensation et plateau du potentiel
→ le Ca qui rentre favorise la contraction.
- Puis dernière phase et **repolarisation avec fermeture des canaux calciques**, et le K⁺ continue de sortir
→ **retour au potentiel de repos.**



PS : il y a une période réfractaire absolue = le cœur doit contracter/relâcher/contracter/relâcher etc. ..., pomper, il y a relâchement total avant de pouvoir se recontracter.

• **Contraction et Relaxation des myofibrilles :**

Contraction	▪ Dépolarisation → entrée de Ca²⁺ via canaux calciques de type L de la membrane (rc au dihydropyridines). → Ce Ca²⁺ extra-c. va se fixer sur les rc à la ryanodine (RyR2) sur le réticulum sarcoplasmique et il y a libération du Ca²⁺ du réticulum. → Ce Ca²⁺ se fixe sur la TnC, et il y a déplacement de la troponine et tropomyosine → cela démasque le site de fixation de la tête de myosine des filament épais, qui va pouvoir se lier à l'actine, et grâce à l'ATP → déplacement des myofilaments fins.
Relaxation	▪ Le Ca doit être éliminé du cytoplasme, par deux systèmes : → La pompe Ca²⁺-ATPases (SERCA-2a) : qui grâce à l'énergie fournie par hydrolyse de l'ATP, fait rentrer du Ca dans le réticulum contre son gradient de concentration. → L'échangeur Na⁺/Ca²⁺ : - Fait sortir un ion Ca²⁺ grâce à l'entrée de 3 ions Na - Puis le Na ressort grâce à une pompe Na/K ATPase.
Aspects énergétiques <i>Pour que l'Atp aille de la mtoch aux myofibrilles :</i> Créatine + ATP → ADP + phosphoC	Deux types de substrat : AG et glucose, qui rentrent dans la cellule contractile grâce à des transporteurs • le glucose va subir glycolyse anaérobie → pyruvate → Acétyl-CoA, • Et les AG vont subir la β-ox^o → Acétyl-CoA. ➤ Pour cela il faut de l'oxygène, et donc ces cellules du myocarde sont très sensibles à une baisse de l'oxygène. ➤ L'Acétyl-CoA rentre dans cycle de Krebs → NADH qui va aller dans la chaîne respiratoire pour aboutir à la transformation d'ADP en ATP. ➤ Une fois que l'ATP est produite dans les mitochondries il doit être transporté vers les myofibrilles : • Il sera associé à la créatine : qui est synthétisée au niveau du foie et du rein, circule dans le sang, rentre dans la cellule contractile grâce à un transporteur, et va vers les mitochondries • Puis grâce à une créatine kinase : créatine + ATP → ADP + phosphocréatine, molécule qui va être transférée vers la myofibrille, où quand il y a besoin d'énergie, sous l'action de la créatine kinase redonne de l'ATP et de la créatine.

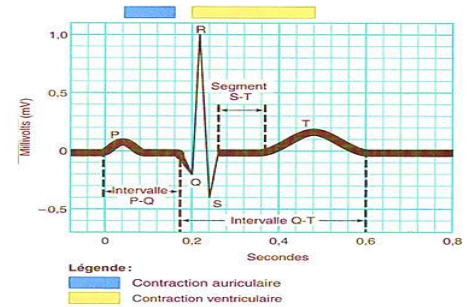
• L'ECG :

-On enregistre l'**activité électrique des cellules contractiles via des électrodes**. En fonction de l'endroit où on place les électrodes, on n'enregistre pas la même chose.

-L'**ECG habituel** est en dérivation **D2** = on a une électrode au niveau de l'épaule droite et une au niveau de la cheville gauche (l'axe du cœur).

On observe 3 pics :

- **Onde P** : dépolarisation des cellules contractiles des oreillettes = dépolarisation auriculaire
- **Onde QRS** : correspond à la dépolarisation des ventricules.
→ **intervalle PQ correspond au temps de conduction de l'influx auriculo-ventriculaire**
→ **intervalle QT correspond à la phase de repolarisation- dépolarisation**
- **Onde T** : repolarisation des ventricules
→ **le segment ST : correspond au plateau dans le PA des cellules contractiles.**



Contraction ventriculaire : systole

Relaxation ventriculaire : diastole

ECG ANORMAUX

Dans les **blocs auriculo-ventriculaires : mauvais passage**

- **Bloc incomplet de premier degré** (ralentissement entre o et v de l'influx),
- **Bloc incomplet de 2e degré**, il y a un blocage par intermittence (dépolarisation des O n'est pas forcément suivie de celle des V)
- **Bloc complet** : plus rien ne passe entre O et V, ce sont les cellules cardionectrices du V qui vont prendre le relais mais avec leur rythme qui est beaucoup plus lent (permet de conserver un rythme, le cœur ne s'arrête pas).

Dans la **fibrillation : désynchronisation des cellules**

- **Auriculaire** : on voit plein de petits pics → il arrive une désynchronisation complète de l'activité électrique des cellules : dépolarisation anarchique des oreillettes.

Problème : ça veut dire qu'il y a du sang qui reste dans l'O (contraction moins efficace), et ce sang peut former des caillots qui peuvent aller dans le sang puis dans le cerveau → **AVC ischémique**

- **Ventriculaire** : les cellules se dépolarisent de façon anarchique, c'est vraiment une urgence vitale. Le traitement ce sont des défibrillations (défibrillateur) = choc électrique pour essayer de resynchroniser l'activité électrique des cellules.

ECG normal



Bloc auriculo-ventriculaire



Fibrillation auriculaire



Fibrillation ventriculaire



CYCLE CARDIAQUE

Il dure 0,8 seconde (soit 75 bpm),

Trois notions :

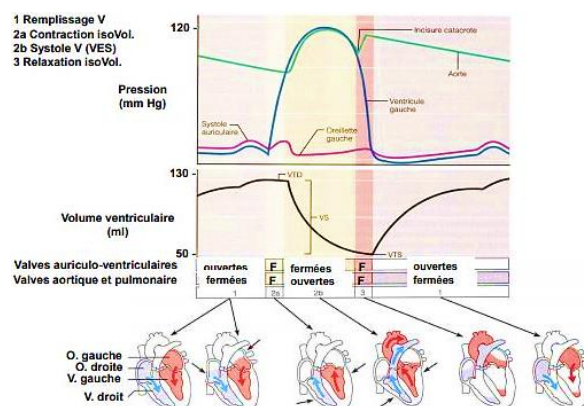
1. La circulation du sang dans le cœur se fait des zones de haute pression vers les zones de basse pression.
2. La pression dans une cavité et ses variations vont être dues à la contraction et au relâchement des cavités (si les cellules se relâchent la pression diminue et vice-versa).
3. Ces variations de pression vont conditionner l'ouverture et la fermeture des valves.

En haut tout ce qui concerne la pression :

- En **bleu** pression dans le VG,
- En **rose** pression dans l'OG,
- En **vert** pression dans l'aorte

En bas, c'est la variation du volume sanguin dans le ventricule gauche.

- On commence au moment où les **ventricules se remplissent avec le sang issu des O**, pour que cela se passe, **la valve AV va s'ouvrir** (et la valve aortique est fermée), à ce moment la pression dans le ventricule est plus basse que la pression dans l'oreillette → passage du sang, et à la fin les O vont se contracter, ce qui augmente la pression dans les oreillettes (systole auriculaire), et dans le ventricule, et un peu plus de sang se rajoute au sang qui est déjà rentré.
- Le volume de sang à la fin du remplissage du ventricule est le **volume télédiastolique VTD**.
- Lorsque le ventricule se contracte, la pression augmente et va devenir supérieure à la pression dans l'oreillette, **le muscle papillaire se contracte aussi**, et **la valve AV se ferme** (bruit B1) → On est alors dans la phase de **contraction isovolumétrique** (toutes les valves sont fermées), et la pression continue à augmenter dans le ventricule jusqu'à dépasser la pression dans l'aorte.
- A ce moment-là, la valve **aortique va s'ouvrir**, et le sang va pouvoir être éjecté du ventricule dans l'aorte (donc le volume sanguin du V diminue) : **éjection ventriculaire**
- Après le ventricule va se relâcher → la pression se met à diminuer : **relaxation isovolumétrique**
 - Elle passe en dessous de la pression dans l'aorte → la valve aortique se ferme et empêche un retour du sang dans le ventricule. (Quand la valve A se ferme, le sang tape dessus = incisure cata crotte, bruit B2)
 - Puis elle passe en dessous de la pression de l'oreillette la valve AV s'ouvre et on recommence un cycle



PS : quand valve AV se ferme pareil le sang vient taper par le bas vers la valve et augmente un peu la pression → le sang qui tape c'est le premier bruit que l'on entend quand on écoute le cœur, 2^e bruit = fermeture des valves sigmoïdes

PS : quand le V se contracte et éjecte dans l'aorte, il n'éjecte pas tout le sang : tout le volume télédiastolique n'est pas éjecté, c'est le volume télésystolique. **VTD-VTS = VES** (ce qui a été éjecté c'est le volume systolique)

DEBIT CARDIAQUE

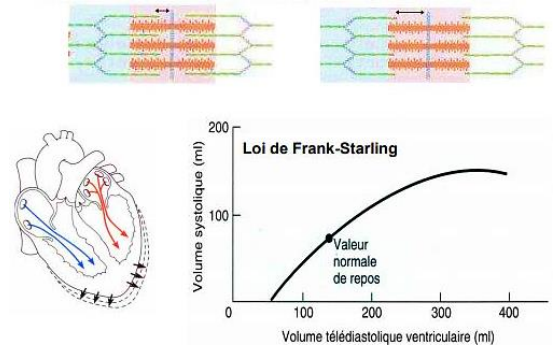
- ✓ **Débit cardiaque = volume de sang éjecté par chaque ventricule en une minute.**
 - ✓ Il doit permettre de couvrir les besoins métaboliques de tout l'organisme, donc ce n'est pas le cœur qui fixe son débit, il doit s'adapter aux besoins.
 - ✓ C'est un volume de sang éjecté par unité de temps
- DC = Volume d'éjection systolique x Fréquence cardiaque** = $\frac{70 \text{ mL}}{\text{battements}} \times \frac{75 \text{ battements}}{\text{minutes}} = 5250 \text{ mL/min}$ soit 7,5 tonnes de sang pompé par V par jour !!
- ✓ La fréquence cardiaque est régulée par le SN autonome
 - ✓ 3 facteurs qui modifient le Volume d'éjection systolique VES

PRECHARGE

- **Degré d'étirement des fibres musculaire cardiaques avant la contraction**, c'est important car plus elles sont étirées, plus elles vont se contracter fort (signe dans l'air).
- C'est la quantité de sang dans le V avant la contraction qui détermine l'étirement = le volume télédiastolique VTD.

⇒ **Loi de Frank-Starling** :

- Plus le VTD augmente → plus le degré d'étirement des fibres augmente, plus la précharge augmente, plus la force de contraction est importante, plus on va éjecter de sang, plus le VES est important.
- Au repos VTD ≈ 150, et VES ≈ 70.
- La courbe stagne quand on augmente le VTD de façon conséquente : les fibres ne sont pas étirables infiniment.



Déterminants du volume télé diastolique VTD

1. Le retour veineux : volume de sang qui revient chaque minute dans l'OD, ce retour veineux est fonction lui-même de différents facteurs :

- **la pompe musculaire** squelettique des muscles striés squelettiques : par ex au niveau de nos jambes, quand on les fait fonctionner, les muscles ssq se contractent et compriment les veines cela fait remonter le sang. Au niveau des veines on a des valves qui se ferment quand les muscle se relâchent pour éviter que le sang ne « retombe ».

- **la pompe respiratoire** : quand j'inspire, mon diaphragme s'abaisse alors la pression abdominale augmente, mais la pression thoracique diminue, donc cela favorise le retour du sang vers le cœur.

- dans la paroi des veines on a des muscles lisses qui peuvent se contracter sous la stimulation du système sympathique, le diamètre diminue et le sang remonte.

- **La volémie** : plus il y a de sang au niveau des vaisseaux, plus on a un retour important (elle peut être modifiée par des hémorragies importantes (volémie diminue), déshydratation (volémie diminue), exercice physique sans boire, par diarrhée, vomissement, médicaments diurétiques, brûlures, transfusion (si trop de sang est transfusé il peut avoir une augmentation de la volémie)

2. La durée de la diastole = relaxation : si moins de temps de remplissage du V → moins de sang dans le ventricule :

- **Diminution** de la diastole lors de **tachycardie**, VTD plus faible

- **Augmentation** de la diastole lors de bradycardie

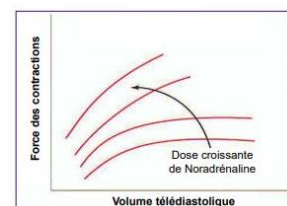
CONTRACTILITE

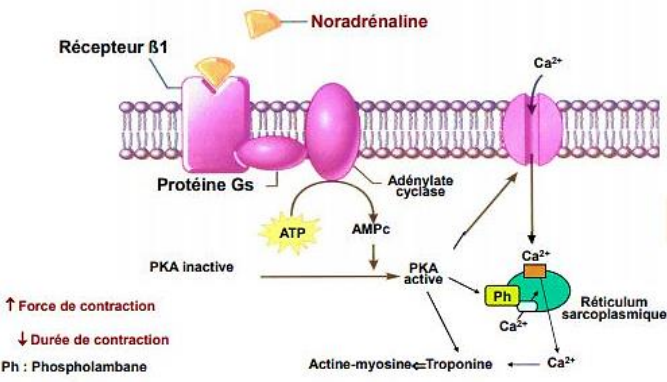
- Force des contractions pour un VTD donné (pour une précharge donnée).
- Pour la quantifier on calcule la fraction d'éjection FE : **FE = VES / VTD**, de l'ordre de 65% physiologiquement
- Elle peut être modulée par :

Augmentation de la contractilité :

Effet inotrope Positif

- ✓ Le SNS a un effet inotrope positif, à un VTD fixé **si on augmente les doses de Nadr, on augmente la force des contractions.**



	$\beta 1 \rightarrow Gs \rightarrow AC$ $\rightarrow AMPc \rightarrow$ PKA : 3 effets $\beta 1 \rightarrow Gs \rightarrow AC$ $\rightarrow AMPc \rightarrow$ If++	 -Nadr se fixe sur $\beta 1$ des cellules contractiles, la protéine Gs active une adénylate cyclase, qui active la synthèse d'AMP cyclique, qui va activer une protéine kinase A, qui va agir sur 3 cibles : 1. Phosphoryler les canaux calciques de type L (RC aux dihydropyridines), ce qui va favoriser l'entrée de calcium dans la cellule, donc plus de calcium au niveau du RS, plus de Ca libéré par le Rs, et plus de Ca qui augmente la contraction $\rightarrow$ augmentation de la force des contractions. 2. Phosphoryle la phospholambane (enzyme qui inhibe la calcium ATPase du RS la SERCA 2A) ce qui favorise l'action de la SERCA, et le retour du Ca^{2+} vers le RS 3. Phosphoryle la troponine, ce qui diminue son affinité pour le calcium donc diminution de la durée de la contraction <i>PS : parallèlement le sympathique augmente la fréquence cardiaque</i> <i>PS : d'autres éléments le font :</i> • Le glucagon (hormone qui augmente la quantité d'AMPc au nv de la cell contractile donc aug ,active pka • Des inhibiteurs des phosphodiésterases (cad des enzymes qui dégradent l'AMPc) $\rightarrow$ plus d'AMPc, et augmentation de la contractilité • Hormones thyroïdiennes • Digitaliques : le Ca^{2+} est éliminé du sarcoplasme par 2 méthodes, les digitaliques bloquent la pompe Na/K ATPase , le sodium va s'accumuler dans la cellule, donc l'échangeur ne va plus fonctionner, donc le calcium va rester dans le cytoplasme alors la concentration de Ca augmente et la contractilité augmente. • Augmentation des concentrations de calcium
	Diminution de la Contractilité : Effet inotrope négatif	• Anoxie : moins d'oxygène dans le sang pour qu'il y ait contraction il faut de l'énergie, donc de l'O_2, donc en situation d'anoxie la contraction va être moins importante. • Inhibiteur des canaux calciques vont empêcher la contraction. • Cardiopathies : dans l'Infarctus du myocarde, il y a une nécrose des cellules cardiaques, en particulier contractiles cardiaques, qui ne vont donc plus se contracter
POSTCHARGE		• Pression qui s'oppose à l'éjection du sang par les ventricules. Pour le VD, c'est la pression dans le tronc pulmonaire, pour le VG, c'est la pression dans l'aorte. La postcharge est plus importante au niveau de l'aorte (80 mm Hg). $\rightarrow$ Chez un individu en bonne santé, elle est relativement constante. $\rightarrow$ Hypertension artérielle : pression aortique plus élevée = postcharge plus élevée. C'est une hypertension permanente, donc le cœur a un travail énorme à fournir en permanence. $\rightarrow$ L'athérosclérose : rétrécissement du diamètre des artères, donc la pression augmente dans ces artères.
		➤ Le débit cardiaque est fonction de 2 facteurs : VES (dépend de 3 facteurs vus au-dessus), et la fréquence cardiaque (dépend de l'innervation sympathique et parasympathique, des hormones, et autres facteurs). ➤ Ce débit cardiaque doit pouvoir subvenir aux besoins de l'organisme, quand il n'y parvient pas, c'est l'insuffisance cardiaque (= insuffisance du muscle cardiaque à assurer un débit cardiaque suffisant pour couvrir les besoins métaboliques de l'organisme).

REGULATION NERVEUSE DE LA FREQUENCE CARDIAQUE

→ FC de 75 bpm, due à l'activité des cellules cardionectrices, et il y a une régulation nerveuse, chimique, et d'autres qui modifient la fréquence cardiaque.

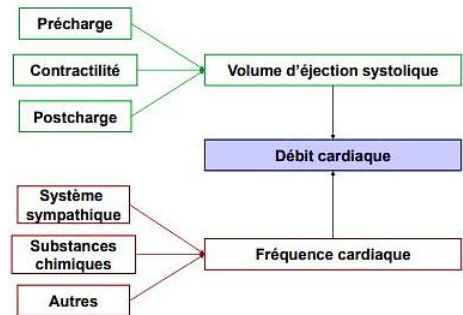
→ Régulation par le SNS et SNP :

- Barorécepteurs, situés à la crosse aortique (càd près de la sortie du cœur), et au niveau des artères carotides (qui contribuent fortement à l'irrigation du cerveau). Ces informations remontent vers le SNC par différents nerfs (9 et 10), au niveau du **noyau du tractus solitaire**, qui va modifier l'activité de différents centres du SNA.
- Chimiorécepteurs
- Propriorécepteurs
- Contrôle des centres cérébraux supérieurs : cortex, système limbique, hypothalamus.

REGULATION NERVEUSE	Les informations qui arrivent permettent de modifier l'activité des centres cardiaques :	
	Sympathique (centre cardio-accélérateur)	✓ Fibre pré gg courte (Ach → Rc nicotinique), et la fibre post gg longue se divise en trois pour innervier (Nadr → Rc β_1) le nœud sinusal, le nœud AV, mais également les cellules contractiles du ventricule. Détails : • β_1 : ce sont des rc couplés à des protéines Gs, et la sous unité Gs va pouvoir aller activer au niveau de la cellule l'adénylate cyclase • conduit à la formation d'AMP cyclique, qui va être capable de se fixer à l'extrémité C terminale des canaux HCN If, <u>ce qui va potentialiser l'ouverture des canaux If</u> • plus de cations Na qui rentrent dans la cellule : la pente de dépolarisation va devenir plus raide au niveau du nœud sinusal, donc on atteint plus rapidement le seuil d'excitation, on déclenche le PA plus tôt → la fréquence s'accélère. Donc : Effet chronotrope + : Tachycardie Ici si on augmente la fréquence cardiaque, ce n'est pas pour qu'elle soit freiné au niveau du nœud AV : → effet dromotrope positif : augmentation de la vitesse de conduction au niveau du nœud AV.
	Para-Sympathique	✓ Fibre pré-gg longue (Ach sur rc nicotinique), gg intra-pariétal, et double innervation (Ach → Rc muscarinique M2) au niveau nœud sinusal et au niveau du nœud AV. Détails : • M2 : rc métabotropique avec couplage à une protéine G, associée à un canal potassique Kach • Quand Ach se fixe, ouverture des canaux, et K^+ va sortir de la cellule : - <u>charge positives sortent</u> : le potentiel de membrane baisse = hyperpolarisation, le potentiel diastolique maximal PDM est plus bas que la normale. - lorsque les canaux If s'ouvrent, Na rentre, mais K^+ sortent → la pente de dépolarisation est plus lente, plus de temps pour atteindre le potentiel d'excitation, la fréquence cardiaque diminue. Donc : Effet chronotrope négatif = bradycardie → effet dromotrope négatif : diminution de la vitesse de conduction dans le nœud AV
	<u>Remarque</u> : en 2A on avait parlé de Tonus : en permanence petite libération de Nadr et Ach : conséquence au niveau cardiaque : → le nœud sinusal tout seul se dépolarise à une vitesse de 100/min, quand il est dans l'organisme il est à 70/min → c'est le tonus parasympathique qui domine au niveau du cœur, qui ralentit la fréquence cardiaque. → Si on sectionne le nerf paraS, on va voir une fréquence cardiaque de 110 (nœud sinusal + petit tonus sympathique)	
REGULATION CHIMIQUE	Hormones	- Adr et NAdr, synthétisées par les médullo-surrénales qui les secrètent dans le sang. - Hormones thyroïdiennes, en particulier la thyroxine (augmente la fréquence cardiaque de façon plus lente que l'Adr mais de façon plus durable). - Dans les hyperthyroïdies (aug d'H thyroïdienne), le premier signe est la tachycardie. Capables de potentialiser l'action de Adr et NAdr .
	Ions	▪ Impliqués dans les potentiels d'action des cellules cardionectrices et cellules musculaires
	Autres	- Age : chez les nouveaux nés c'est plus élevé 120 bpm, aussi parfois chez les personnes âgées - Sexe : chez les femmes adultes la fréquence cardiaque est légèrement plus élevée que chez les hommes - Température corporelle : si elle s'élève (fièvre, exercice physique → la fréquence cardiaque augmente), si hypothermie, la fréquence cardiaque va diminuer, et le cerveau va être moins irrigué. - Exercice physique régulier : on peut avoir une fréquence cardiaque beaucoup plus basse (moins de 60 bpm), qui reste physiologique.

MYOCYTE-vocabulaire

- Contractilité = inotropie
- Relaxation=lusitropie
- Rythmicité = chronotropie
- Excitabilité=bathmotropie
- Conductivité = dromotropie



LA VASCULARISATION DU CŒUR

LES ARTERES

-Il y a 2 artères coronaires G et D, elles partent de la base de l'aorte et se subdivisent pour irriguer le cœur.

-L'A coronaire gauche, se sépare en 2 artères :

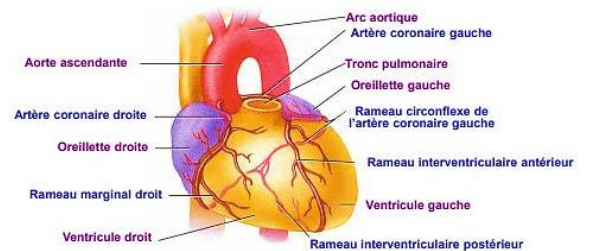
- Le **rameau inter ventriculaire antérieur**
- Le **marceau circonflexe** (fait un angle d'avant en arrière) et passe sur la face postérieure du cœur.

-L'A coronaire droite chemine à l'avant entre le VD et l'OD, et donne plusieurs branchements :

- **Rameau marginal droit** qui irrigue la face latérale du VD, qui passera dans la partie postérieure du cœur pour l'irriguer.

-Remarques :

- Ces artères cheminent au niveau de la paroi du cœur, et quand le myocarde se contracte, ces artères vont être comprimées
- Leur point de départ est très bas sur l'aorte, très prêt du haut du cœur, pdt la phase de contraction et d'éjection du sang vers l'aorte, la valve aortique s'ouvre, et les parois de la valve obstruent l'origine de la coronaire → le cœur va être irrigué pendant **la relaxation/diastole**
- Cœur sensible au débit des artères coronaires



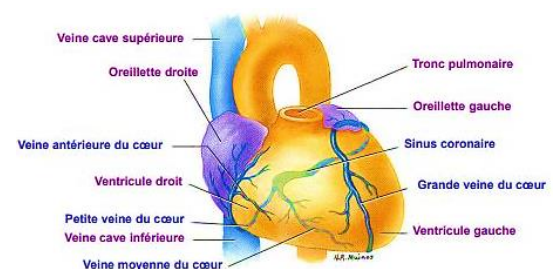
LA REGULATION DE CETTE CIRCULATION CORONAIRE EST TRES IMPORTANTE

- ⇒ Particularité du cœur par rapport aux autres organes : les autres ne vont extraire que 25% de l'O₂ contenu dans le sang qui le traverse.
- ⇒ Au niveau du cœur au repos, les cellules cardiaques extraient 70% de l'O₂ contenu dans le sang qui passe dans les artères qui irriguent le cœur donc quand le travail cardiaque augmente, il n'y a pas une grosse marge : c'est donc le débit sanguin cardiaque (via les coronaires) qui doit augmenter pour que le cœur puisse avoir plus d'oxygène

LES VEINES

- ✓ La grande veine du cœur qui suit le septum interventriculaire à l'avant la veine moyenne du cœur est sur la face postérieur
- ✓ La petite veine du cœur, etc...

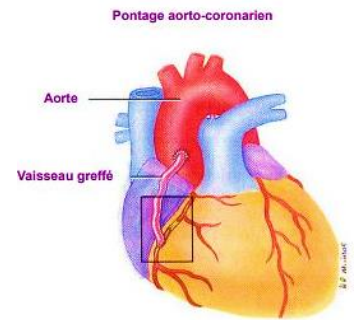
→ Toutes ces veines vont se jeter au niveau du **sinus coronaire**, qui va pouvoir envoyer le sang directement au niveau de l'oreillette droite.



CORONAROPATHIES

OBSTRUCTION PARTIELLE OU TOTALE

- **Obstruction partielle** d'une artère coronaire, qui fait que le **débit coronarien est insuffisant** :
 - Les cellules **manquent d'oxygène**, elles sont en ischémie myocardique.
 - Si c'est de courte durée réversible on va avoir **l'angor = angine de poitrine** (*douleur thoracique importante, mais il y a les douleurs projetées : donc douleur qui irradie vers le bras gauche vers la mâchoire et le dos*).
- Quand l'**obstruction de l'artère coronaire** est **complète**, il y a **nécrose** des myocytes qui meurent car ils n'ont plus d'oxygène et de nutriments :
 - **Crise cardiaque = infarctus du myocarde**.
 - Les cellules qui meurent sont remplacées par un tissu cicatriciel qui n'a pas de propriétés contractiles :
 - l'infarctus peut être à l'origine d'une **diminution de débit cardiaque** (car il est fonction de la contractibilité cardiaque) → **insuffisance cardiaque**.



CAUSES

- Les principales causes sont des **spasmes** aux niveau des muscles lisses de la paroi des artères, on peut également avoir la formation d'un **caillot** qui peut être :
 - **Soit un thrombus** (caillot qui s'est formé sur place, car lésion, ou plaque d'athérome)
 - **Soit un embolie** (qui vient de la circulation systémique).

TRAITEMENTS

- Pour l'angor : on donne des vasodilatateurs, pour augmenter le débit → on utilise la trinitrine qui libère du monoxyde d'azote.
- Ou traitements chirurgicaux :
 - **Pontage aorto-coronarien** : si artère occluse par thrombus ou embolie, on court-circuite l'artère en greffant une artère d'un côté sur l'aorte et de l'autre en aval de l'occlusion.
 - **Angioplastie percutanée transluminale** : on agit dans la lumière du vaisseau :
 - ⇒ On monte un capillaire dans le vaisseau jusqu'à l'artère coronaire, et quand ce capillaire arrive au site d'occlusion, on gonfle un ballonnet qui est monté sur le capillaire le **ballon va écraser la plaque contre la paroi** de la coronaire → on réouvre la lumière de l'artère coronaire.
 - ⇒ Pour éviter que cela se bouche à nouveau, on met un stent (grillage) = autour du ballonnet on met un grillage, qui quand le ballon gonfle se déploie

	PA CELLULES MUSCULAIRES	PA CELLULES CARDIONECTRICES
Phase de repos	Oui	Non car auto-dépolarisation
Stimulus	Oui	Spontané
PA	- Depol : canaux sodique voltage dépendants, Na rentre - Plateau - Repol : sortie K	- Depol : canaux Ca voltage dépendants de type L, canaux If - Pas de plateau - Repol : sortie K
SNA	Sous ctrl du SNS	
Phase réfractaire	Oui	Oui

II- LES VAISSEAUX

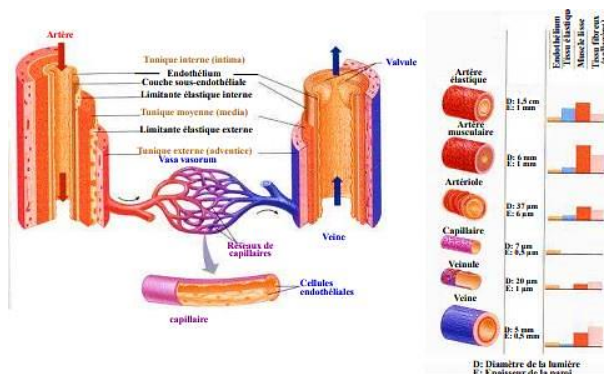
→ La distribution du sang est particulière au repos :

- 70 % du volume sanguin se trouve au niveau des veines et veinules systémiques : constitue un réservoir sanguin (quand il y a un exercice physique, ce volume pourra être mobilisé)
- 15% pour artère et artérioles systémiques
- 8% au niveau du cœur
- 12% au niveau des vaisseaux pulmonaire
- 5% dans les capillaires systémiques

→ Si on met tout ça ou cela bout à bout cela fait **100 000 km de vaisseaux sanguins**.

ANATOMIE ET HISTOLOGIE

STRUCTURE DES VAISSEAUX SANGUINS



LA PLUPART SONT CONSTITUES DE 3 COUCHES :

- 1. Tunique interne ou intima** = au contact du sang, endothélium entouré par une lame basale, et recouvert par une couche sous-endothéliale.
- 2. Tunique moyenne ou média** = fibres élastiques et de qq cellules musculaires lisses (cml), dont la quantité et la proportion sont variables en fonction du type de vaisseau. Les cml sont contrôlées par le SNA. C'est la couche en général la plus épaisse.
- dans les artères musculaires, cette média est encadrée par la limitante élastique interne (entre tunique interne et média) et la limitante élastique externe (entre adventice et média)
- 3. Tunique externe ou adventice** = essentiellement de fibres de collagène, et dans les plus gros vaisseaux, on a également des vasa vasorum = « *vaisseaux des vaisseaux* » : quand la paroi est épaisse, le sang qui circule ne suffit pas à irriguer la tunique externe, qui reçoit avec du sang grâce à ces vasa vasorum.

ARTERES, CAPILLAIRES ET VEINES

- Aorte et dans les gros troncs artériels proches du cœur = **artères élastiques** : plus d'élastine, et des cml mais qui ne jouent pas un grand rôle dans les modifications de diamètre. Elles sont capables de se distendre.
- Quand on commence à s'éloigner du cœur : on trouve les **artères musculaires** : leur diamètre est plus petit, ont peu de fibres élastiques, mais énormément de cml qui sont contrôlées par le SNA
- **Artérioles** : quasi pas de fibres élastiques, mais toujours beaucoup de cml, et rôle important du SNA qui contrôle la contraction et relaxation de la paroi de ces artérioles et contrôle son diamètre (contrôle le débit sanguin qui arrive aux organes)
- **Capillaires** (dans les organes) : diamètre de 7 µm, permet tout juste de laisser passer les globules rouges (les globules blancs qui sont plus grands empruntent un chemin particulier). Les échanges y sont faits.
- **Veinules** qui se regroupent pour former les veines : beaucoup de ces veines portent des valvules qui sont des cuspides, qui empêchent le sang de refluer (en particulier au niveau des membres). Quand ces valvules ne fonctionnent pas bien, le sang reflue, et cela va entraîner une dilatation des veines, qui sont devenir tortueuse = les varices.

Structure des Capillaires Continus

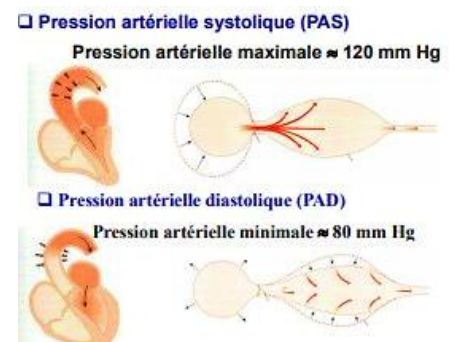
- ✓ 1 couche unique de cellules endothéliales avec autour une membrane basale (il n'y a qu'une tunique : l'intima), des fentes, qui laissent passer quelque liquides et molécules
- ✓ Des jonctions serrées
- ✓ Des cellules qui les recouvrent = les péricytes, qui ont différents rôles : permettent de moduler le diamètre des capillaires (si elle se contractent : réduit la lumière du capillaire).
→ finalement elles sont assez imperméables, les plus nombreuses, au niveau de la peau, des muscles, au niveau de la BHE.

Structure des

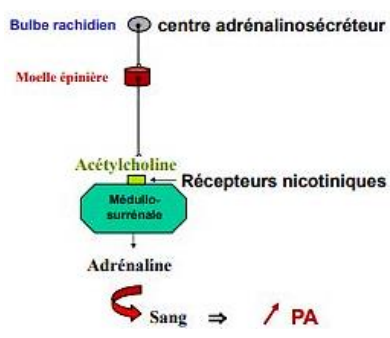
- ✓ Pores (fenestrations) au sein des cellules endothéliales : laissent passer des molécules du sang vers les organes sinon le reste est pareil.

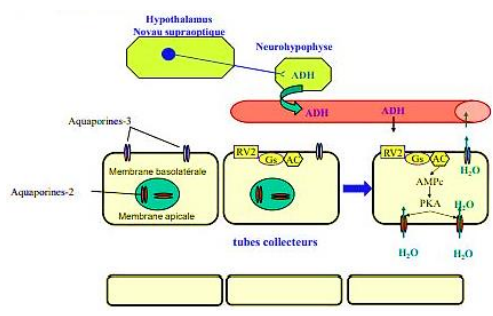
	Capillaires Fenestrés	→ ces capillaires sont plus perméables (fentes plus larges) : on les retrouve dans des endroits où il doit y avoir une facilité de transport entre le sang et les tissus : les intestins, au niveau des plexus choroïdes (pour la formation du LCR), des reins
	Structure des Capillaires Discontinus = Sinusoïdes	✓ Moins de jonctions serrées ✓ <u>Grandes fentes intercellulaires</u>, et pores encore plus grands au niveau des cellules endothéliales ✓ La membrane basale est elle aussi complètement poreuse (<u>discontinue</u>) → encore plus perméables, on les trouve au niveau : ▪ Du foie (qui traite un grand nombre de molécules de toutes tailles), ▪ Dans la moelle osseuse, ▪ Des glandes endocrines (synthèse d'hormones qui peuvent être de grosses molécules qui doivent passer dans la circulation sanguine), ▪ Dans le tissu lymphoïde (où sont produites les cellules sanguines qui doivent passer dans le sang).
ORGANISATIONS PARTICULIERES	Anastomose	▪ Si un organe est irrigué par une seule artère, il y a un risque de bouchon ▪ Il y a une <u>subdivision des artères</u>, qui en plus sont reliées entre elles : si un caillot se forme, le sang peut emprunter un autre chemin. ▪ Mais en bout de chemin il n'y a qu'une petite artériole = <u>artère terminale</u> (qui finalement sont proches les unes des autres : si problème on limite les dégâts)
	Système Porte	▪ Ce sont 2 capillaires reliés entre eux par un vaisseau. On le trouve en différents endroits : • au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire • au niveau du foie. Foie irrigué par artère hépatique, mais reçoit aussi le sang qui provient du tube digestif (sang veineux) : on a une veine qui amène le sang vers le capillaire hépatique = veine porte hépatique. Ça veut dire que les médicaments qu'on ingère par voie orale et qui sont absorbés au niveau digestif vont se retrouver au niveau du foie : peut entraîner la dégradation de certains médicaments, ou à l'inverse on peut utiliser des <i>pro drug</i>, qui une fois transformés par le foie deviennent actifs. • au niveau du rein

PHYSIOLOGIE DES VAISSEAUX	
I - La pression	
DEFINITION ET DETERMINANTS DE LA PA	• La pression artérielle est la force exercée par le sang sur la paroi des artères par unité de surface. • Cette pression exercée tend la paroi des artères. • On utilise le terme de tension artérielle (est la résultante de la pression et de l'élasticité de la paroi). • Exprimé en mm de mercure • Va jouer un rôle important dans la perfusion des tissus. • Sa valeur va fluctuer en fonction du moment où l'on se situe dans le cycle cardiaque :
2 FORMULES : PA = DC x RPV DC = VES x FC	⇒ Quand le VG se contracte (systole) : il éjecte le sang dans l'aorte : <u>la pression artérielle est au max</u> = pression artérielle systolique PAS de l'ordre de <u>120 mm Hg</u> chez personnes en bonne santé. Quand le sang est propulsé dans les parois de l'aorte, elle va pouvoir se distendre ⇒ Quand le V se relâche : <u>la pression diminue</u>, et l'aorte qui était distendue va reprendre sa position, et c'est en reprenant cette position, que l'aorte va envoyer le sang vers les vaisseaux <u>en aval</u>. A ce moment-là, c'est la pression artérielle la plus basse = pression artérielle diastolique PAD de l'ordre de <u>80 mm Hg</u>. ⇒ Permet d'avoir une pression continue dans les vaisseaux, même pendant la relaxation.



REGULATION DE LA PA	REGULATION NERVEUSE BAROREFLEXE
	▪ Les barorécepteurs sont à des endroits spécifiques (sinus carotidien et crosse aortique), ils détectent la tension au niveau de la paroi vasculaire, qui dépend elle de la pression artérielle. ▪ Quand la pression augmente, cela stimule les barorecepteurs, ce qui déclenche des potentiels d'actions, qui (pour la crosse aortique par le nerf vague, et pour les sinus carotidiens par le nerf glosso-pharyngien) stimulent le noyau du tractus solitaire. ▪ Lui contrôle l'activité des centre S et paraS au niveau du bulbe rachidien

	Cas 1 Augm° de PA	▪ Stimulation des BaroRc qui envoient des influx sur les nerfs IX et X cela stimule le noyau du tractus solitaire, qui : • d'un côté, <u>active</u> le centre parasympathique, d'où repart le nerf vague qui va faire synapse avec le neurone pré gg, et ensuit on a le neurone post gg qui libère de l'Ach qui se fixe sur rc M2, ce qui entraine : une bradycardie • de l'autre, <u>inhibe</u> le centre sympathique → double action : 1-au niveau du nœud sinusal PS en permanence tonus S qui accélère le nœud, donc la fréquence cardiaque va baisser. 2-au niveau des vaisseaux il y a un tonus S qui entraine une vasoconstriction via la Nadr sur α_1, donc on observe une vasodilatation → Finalement, on a diminution de fréquence cardiaque (donc diminution du débit), et vasodilatation (donc diminution des RPV) = <u>baisse de la pression artérielle</u>.
	Cas 2 Baisse de PA	▪ les baroRc ne sont plus stimulés, et n'envoient plus d'influx vers le noyau du tractus solitaire, qui n'est donc plus stimulé, donc : • d'un côté : le parasympathique <u>n'est plus activé</u>, on va diminuer l'effet cardio modérateur du sys ParaS → contribue à l'augmentation de la FC → fait augmenter le DC • de l'autre : il n'inhibe plus les centres sympathiques, donc au niveau du nœud sinusal aug de la FC (tachycardie), et au niveau vasculaire entraine une vasoconstriction → DONC : vasoconstriction (les RPV vont augmenter), et aug du DC = aug de la PA
<i>PS : Il y a un autre centre sympathique, le centre adrénalino sécréteur qui conduit à la libération d'Adr...</i> En résumé, le baroréflexe : sert à la régulation immédiate de la PA, • contrôle des variations de Pa qui restent raisonnables entre 60 et 180 mm Hg (normale =120 mm Hg) • contrôle des variations transitoires de la PA. Le baroréflexe sert en fait d'amortisseur. • Cependant il est inefficace sur des variations à long terme de la PA, par exemple chez les personnes hypertendues qui ont une PA en permanence très élevée : - Stimulation constante des baroRc → ne peuvent plus jouer leur rôle d'amortisseur. - Donc chez les <u>hypertendus</u>, les baroRc voient leur seuil d'activation augmenté de manière qu'ils ne soient plus constamment stimulés par la PA → peuvent continuer à réagir aux variations de pression mais plus élevées		
REGULATION HORMONALE		
	L'Adrénaline ↗ PA rapide	✓ L'Adr est produite par la médullo-surrénale (qui secrète Adr, et un peu de Nadr). ⇒ Lorsqu'il y a une stimulation des centres adrénalino-sécréteur (par une fibre qui va directement de La ME à la médullo-surrénale on a une ⇒ Libération d'Ach qui va stimuler la médullo-surrénale au niveau des rc nicotiniques ⇒ Cela déclenche la sécrétion d'Adr qui passe dans le sang, et pourra agir sur ses différents rc • α_1 vasoconstriction : aug RVP • β_1 : pour augmenter la FC, donc DC, ↗ PA • et a une affinité importante pour rc β_2 (contrairement à Nadr), au niveau des muscles, du cœur, des artères musculaires, et iliaques → entraine une vasodilatation, et au niveau veineux.  <pre> graph TD BA[Bulbe rachidien] --> CA[centre adrénalinosécréteur] CA --> ME[Moelle épinière] ME -- "Acétylcholine" --> RN[Récepteurs nicotiniques] RN --> MS[Médullo-surrénale] MS -- "Adrénaline" --> S[Sang] S --> PA[PA] </pre>

	L'ADH ↗ PA Qq minutes	✓ Hormone antidiurétique = vasopressine, c'est un peptide de 9 AA cycliques (avec un pont disulfure qui relie 2 cystéines), ✓ Elle est synthétisée au niveau de l'hypothalamus, plus particulièrement par le noyau supra optique, et une fois synthétisée, elle est transportée le long des axones jusqu'à la neurohypophyse, et lorsqu'un stimulus déclenche la sécrétion elle va passer au niveau des capillaires sanguins, pour rejoindre la circulation systémique. ✓ 2 facteurs déclenchent sa sécrétion : • Augmentation de l'osmolarité (=aug de la concentration en solutés, ions, mol etc) • Diminution de la volémie Osmolarité détectée par osmoR situés en périphérie, ou directement hypothalamique, et il y a également volorécepteurs au niveau de l'OG (détectent les variations de volémie). Tous ces récepteurs vont pouvoir déclencher la sécrétion d'ADH, qui va ensuite passer dans la circulation et a 2 cibles :
		Reins ▪ c.rénales du tube collecteur, qui possèdent des vésicules (qui possèdent des aquaporines2, et AQ3 au niveau de la mb basolatérale). ▪ Lorsque l'ADH arrive, elle va se fixer sur des Rc V2 au niveau de la membrane, qui sont couplés à une protéine Gs → stimule l'adénylate cyclase → production d'AMPc → activation d'une PKA, qui va permettre la translocation des AQ2 qui étaient dans les vésicules dans la membrane apicale de la cellule : ▪ À ce moment-là, l'eau de l'urine qui se forme va repasser vers la cellule rénale : ADH permet de réabsorber l'eau de l'urine en formation → le volume d'urine diminue = la diurèse diminue (d'où le nom d'ADH, elle permet de récup l'eau de l'urine). ▪ Après l'eau ressort vers le liquide EC par les AQ3 au niveau de la mb basolatérale, puis va repasser dans le sang, ce qui va finalement entraîner une aug° de la volémie et ↘ de l'osmolarité. ▪ L'aug° de la volémie, entraîne une ↗ de la volémie (car augmentation du retour veineux), et la PA augmente  Vaisseaux ▪ C'est pour ça qu'on l'appelle aussi la vasopressine → elle entraîne une vasoconstriction, agit sur des Rc V1a → production de IP3, qui va agir au niv du RS pour déclencher la libération de Ca → contraction des cml → vasoconstriction des vaisseaux, donc ↗ des RVP = aug de la PA.
		Système rénine-rénine-angiotensine-aldostérone SRAA ↗ PA ✓ La rénine est une hormone produite dans le rein, sa production est déclenchée par une baisse de la PA, via 2 mécanismes : 1. Si baisse PA = activation du sys S, et sur le rein il y a des rc β_1 donc <u>sécrétion de rénine</u> 2. La baisse de PA induit une baisse du débit sanguin, détecté par l'appareil juxta-glomérulaire qui sécrète la rénine. ⇒ Une fois secrété dans le sang, elle va rencontrer angiotensinogène (qui est produit et sécrété par le foie). ⇒ La rénine va couper l'angiotensinogène, ce qui aboutit à de l'angiotensine 1, qui va subir l'activation par l'enzyme de conversion de l'angiotensine (<i>située à l'endothélium des vaisseaux, au contact du sang où circule l'angiotensine 1, on la trouve bcp au niveau de l'endothélium pulmonaire</i>) et va donner <u>l'angiotensine 2</u>, c'est elle qui va avoir <u>2 effets</u> :

	Qq heures	♣ Agit sur la corticosurrénale, et stimule la sécrétion d'aldostérone, qui va aller agir au niveau du rein, ce qui va favoriser la <u>réabsorption du Na</u> (en augmentant l'ouverture et l'expression de canaux sodique <i>EnaC</i>), on se retrouve avec du Na dans la cellule, qui va être éjecté grâce à la pompe NaK ATPase, donc on a du sodium dans le liquide EC ou il est plus concentré, il va passer dans le compartiment sanguin (équilibre), et entraîne de l'eau par un phénomène d'<u>osmose</u>. ○ Augmentation de la volémie : ↗ PA ♣ Agit sur les vaisseaux → vasoconstriction, donc augmentation des RPV : ↗ PA <i>PS : l'angiotensine a plusieurs rc dont AT1, celui qui est concerné ici (le rc AT2 a des effets opposés).</i>
	Les peptides Natriurétique ↘ PA	✓ L'ANP : peptide natriurétique atrial, synthétisé par les cellules endocrines cardiaque au niveau de l'oreillette. ✓ Va être sécrété lorsqu'il y a une aug de la PA, qui induit une distension des oreillettes, ce qui déclenche la sécrétion de l'ANP qui a plusieurs effets : ⇒ au niveau des reins, où il va favoriser l'excrétion de sodium dans les urines (=natriurèse), et donc de l'excrétion de l'eau = diminution de la volémie, donc ↘ PA ⇒ au niveau des vaisseaux : entraîne une vasodilation, donc diminue les RPV, et ↘ PA ⇒ agit indirectement sur la PA, en allant au niveau de la cortico surrénale en diminuant la sécrétion d'aldostérone → contribue à diminuer la réabsorption du sodium, donc contribue à diminuer la PA .Le BNP : peptide natriurétique B (pour brain), mais est aussi produit par les myocytes ventriculaires cardiaques. Le Peptide natriurétique C (au niveau du cerveau et de l'endothélium vasculaire)
	Régulation passive rénale	
	▪ Phénomène intrinsèque, hors de toute influence hormonale ou nerveuse. ▪ Si PA augmente, elle augmente aussi dans le rein → augmente la vitesse de filtration du sang vers le rein pour la formation d'urine, ce qui va limiter des phénomènes de réabsorption. Le liquide passe trop vite pour que les cellules puissent réabsorber le sodium correctement → <u>l'élimination de sodium augmente.</u>	
	Régulation locale : cf après	
	En résumé pour la PA, différents niveaux de régulation : • Régulation à court terme (immédiate) : c'est le baroréflexe • Régulation différée de qq min à qq heures : (pas adaptée quand augmentation prolongée de la PA), à ce moment-là on a une régulation hormonale (augmentent la PA : ADR et ADH le moins lentement, et plus long = SRAA, stimulus ; et diminuent la PA ce sont les peptides Natriurétiques). <i>- Il y a plus de systèmes pour augmenter la pression : pourquoi ? La pression est indispensable pour l'irrigation des organes, donc système de protections intense contre les baisses de pression artérielle</i> • Régulation long terme : régulation rénale natriurèse de pression	
MESURE DE LA PA	▪ Par une <u>Sphygmomanomètre</u> : un brassard que l'on peut gonfler grâce à une poire, qui permet de mesurer la pression. ▪ On entoure le brassard au-dessus du coude, au-dessus de l'artère brachiale, et on va gonfler le brassard. 1. Quand on gonfle le brassard, on va écraser l'artère, et à une pression suffisamment élevée, il n'y a plus de sang qui passe dans l'artère brachiale → c-à-d que la pression artérielle du brassard est plus importante que la pression max qui règne dans l'artère : P brassard > PA systolique. <u>2 signes qu'on a complètement comprimé l'artère</u> : on place un stéthoscope en aval sur le bras et on écoute (pas de bruit), et normalement on ne peut plus sentir les pulsations au niveau de l'artère radiale.	

	2. Puis on relâche progressivement la pression dans le brassard, quand on passe en dessous de la PA systolique, l'artère va alors se réouvrir : du sang peut recirculer → turbulences et frottement, et à l'oreille, on l'entend. Quand le médecin entend <u>le premier bruit</u> : c'est la <u>pression artérielle systolique</u>. 3. Le brassard continue à se dégonfler, quand la pression devient plus basse que la pression artérielle systolique, le sang s'écoule normalement : on n'entend plus de bruit = mesure de la Pa diastolique
VARIATIONS DE LA PA	▪ Varie avec l'activité physique (aug), le stress (aug), l'age, le sexe (chez femmes plus faibles) ▪ Hypertension artérielle (HTA) : prolongée, il faut prendre la PA a plusieurs mois d'intervalle qui confirme l'aug° de la PA - PAS $\geq$ 140 mm Hg et/ou une PAD $\geq$ 90 mm Hg : c'est le stade 1 de l'hypertension, après il y a des stades 2 à 4. - dans 90 % des cas on ne connaît pas la cause de l'hypertension ▪ Hypotension orthostatique : Quand on passe de la position couchée à debout, il y a la pesanteur, et le sang a tendance rester dans les mb inf et dans le système veineux, donc le retour veineux diminue, ... donc la PA diminue, ce qui est détecté par les barorecepteurs, et la PA remonte. Ce sont des hypotensions de l'ordre de 10 mm Hg Si l'hypotension est prolongée (plus de 30 mm Hg) → pathologique. Cette hypotension fait que les organes ne sont pas bien approvisionnés, en particulier le cerveau → on peut avoir des malaises. ▪ Etat de Choc : - <u>chocs hypovolémiques</u> : par ex une grosse hémorragie diminue la volémie, donc VES /DC/PA diminuent. - <u>chocs cardiogéniques</u> : d'origine cardiaque, dans l'insuffisance cardiaque : le cœur n'injecte plus assez de sang dans la circulation sanguine. - <u>chocs anaphylactiques</u> : lors de réactions allergiques → un certain nombre d'agents vasodilatateurs sont libérés (comme l'histamine), s'ils sont libérés massivement, cela conduit à une hypotension. - <u>chocs septiques</u> : dus à des infections, là aussi vasodilatation et autres mécanismes.

II - LE DEBIT SANGUIN ET LA PERFUSION DES ORGANES

Le débit assure une bonne perfusion des organes, le sang est redistribué selon les situations.

Pendant un exercice physique :

- le débit sanguin du cerveau ne bouge pas
- le débit sanguin cardiaque augmente (doit envoyer plus de sang vers les muscles), aussi, au niveau : des muscles squelettiques aussi (x10), de la peau (x4 : débit sanguin cutané augmente pour permettre l'élimination de la chaleur)
- mais diminution au niveau du rein, de l'abdomen...
- ✓ Il y a un contrôle central des débits sanguins des organes, et des phénomènes d'autorégulation = capacité d'un tissu à **ajuster son débit sanguin en fonction de ses besoins en O₂, en nutriment**, et de son activité, en jouant au niveau du diamètre des artéioles qui les irriguent.



Comment ? 2 mécanismes principaux :

- **Réponse myogène** : au niveau des cml de la paroi des artéioles, lorsque la paroi est étirée, les cml ont tendance à se contracter.
- **Régulation métabolique** : lorsque les tissus fonctionnent il y a des modif métaboliques → avec diminution de [O₂], augmentation des [K⁺], des [H⁺], formation ac lactique, d'adénosine (qui vient de la dégradation de l'ATP), et tout ceci conduit à une augmentation du débit au niveau du tissu pour favoriser son fonctionnement.

⇒ Des agents peuvent également être produits par ces tissus : agents vasodilatateurs (monoxyde d'azote, quinine, histamines, prostacyclines et autres prostaglandines), et vasoconstricteurs (endothéline), permettent de réguler la contraction / dilatation des artéioles et donc le débit au niveau de l'organe concerné.

-Régulation du débit sanguin et NO : la bradykinine se fixe sur ses rc sur cellules endothéliales → Ca qui se fixe sur calmoduline et le complexe Ca-calmoduline va activer une NO synthase (eNOS), qui va produire du NO à partir de L-Arg :

- Gaz qui va diffuser vers les cml de la paroi,
- Va aller activer la guanylate cyclase → GMPc → MLCP → phospho° de chaîne légère de myosine → relaxation cml → le vaisseau se dilate.

Au-dessus de cette régulation locale, il y a la régulation générale.

- ✓ Au niveau des organes vont se faire les échanges entre le sang et les cellules :
- ✓ Au niveau des capillaires sanguin = réseau de capillaires alimenté par les artéioles terminales, ce sang va circuler dans le réseau, et le sang qui a donné son O₂ et nutriments, et récup des cellules, CO₂, déchets, va être récupéré au niveau des veinules et passer au niveau des veines.

→ C'est la microcirculation, le lit capillaire.

→ Régulation grâce à des sphincters précapillaires (muscles qui sont capables de se contracter),

- Quand le tissu a besoin d'être bien irrigué ces sphincters sont relâchés et le sang peut circuler dans tout le réseau capillaire (diamètre de 7-8 microns : les GB ne passent pas). Par exemple pendant la digestion les sphincters précapillaires intestinaux sont relâchés
- Quand le tissu n'a pas besoin d'être oxygéné (par ex au niv du tube digestif lors d'un exercice :) les sphincters se contractent, tout le sang va être dirigé vers les muscles, le cœur.
- Mais de toute façon il y a un chemin par lequel le sang peut traverser sans passer par les petits vaisseaux : c'est la méta artériole du côté artériel, et le canal de passage au niveau veineux (le diamètre est plus gros : les globules blancs passent).

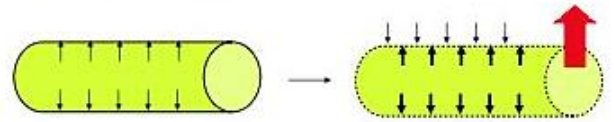
✓ **Echanges entre le sang et le liquide interstitiel :**

- Il se fait grâce à 2 forces :

1-La pression hydrostatique : (force exercée par un liquide sur une paroi)
en l'occurrence le sang exerce une pression sur la paroi des capillaires

- si la paroi est perméable, l'eau passe vers le compartiment où la pression hydrostatique est la moins élevée

✓ **Pression hydrostatique**



2-La pression osmotique = pression oncotique :

- si la membrane est perméable à l'eau mais pas au soluté, l'eau va passer d'un côté pour rééquilibrer les concentrations de part et d'autre de la membrane → c'est la pression qui faudrait mettre pour rééquilibrer l'eau des 2 côtés

✓ **Pression osmotique**



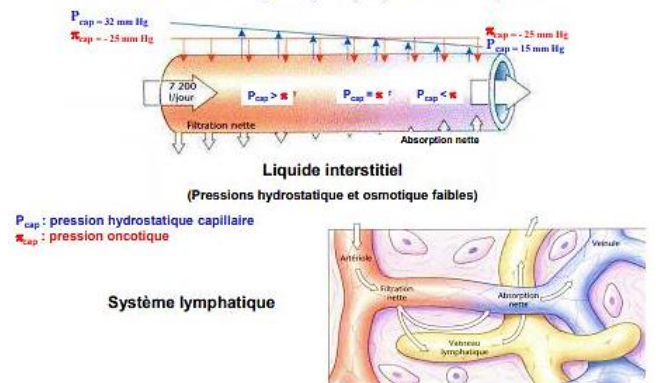
Au niveau du liquide interstitiel, les 2 pressions sont faibles (plus que dans les capillaires) :

- la P hydrostatique favorise la sortie de liquide vers le liq interstitiel

- la **P osmotique = - 25mmHg** : elle a tendance à attirer l'eau dans le capillaire.

- Quand on est au début du capillaire, côté artériel, la **Phydrostatique (fait sortir l'eau)** est plus forte de la **Posmotique (qui fait revenir l'eau)**
- Sortie de liquide côté artériel → la P hydrostatique capillaire baisse, et devient progressivement plus faible que la pression oncotique
- À ce moment-là on a une absorption de liquide (80%) par le capillaire.
- Mais il y a un surplus de liquide (20%) qui reste au niveau interstitiel, il va être récupéré par les vaisseaux lymphatiques

Echange entre le plasma et le liquide interstitiel*



⇒ **Sys lymphatique** : les capillaires lymphatiques vont ramener le liquide au niveau de la circulation systémique.

⇒ Si trop de liquide qui reste dans les tissus (perméabilité du capillaire augmente, ou si la pression dans le capillaire augmente) → formation **d'œdème**

UE1 -PHYSIOLOGIE- APPAREIL DIGESTIF

I.GENERALITES

❑ Système gastro-intestinal :

- Tractus gastro-intestinal (*bouche, pharynx, œsophage, estomac, intestin grêle et colon, anus*)
- Organes annexes nombreux qui participent à la fonction digestive (glandes salivaires, foie, pancréas) qui y déversent leurs produits de sécrétion.

❑ Fonctions de base :

- **Sécrétions** très volumineuses (environ 8 L/j) lors de diarrhées coliformes ;8 litres plus 1,5L à 2L d'eau issus de l'hydratation quotidienne dont l'eau de boisson et l'eau des aliments.
- **Digestion**, la fonction de sécrétion est indispensable à la fonction de **digestion** et à l'**absorption**
par exemple le foie va sécréter des acides biliaires qui seront indispensables à la formation de gouttelettes lipidiques qui permettront l'absorption de lipides
- **Absorption**
- **Motilité** (motricité pour mettre l'avancée du bol alimentaire). Dans le cadre des patients ayant subi une irradiation abdominale, traitement de cancer ou après des agressions sévères et certains actes chirurgicaux, l'intestin perd sa motricité.

Le système digestif est un organe extraordinaire par la multiplicité de ses fonctions.

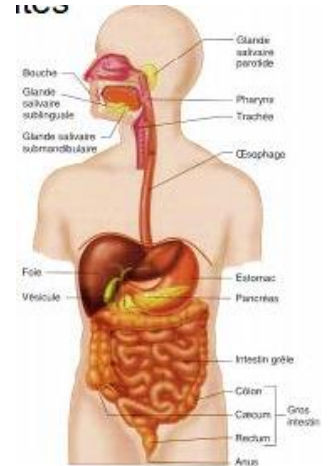
Syndrome du côlon irritable (gènes digestives cause inconnue)

❑ Richesse en terminaisons nerveuses :

Double innervation du tube digestif : SNA et système nerveux mésentérique (myentérique)

Intestin = « notre 2e cerveau », interrelations importantes entre état mental et état digestif

- ❑ **Richesse en cellules du système immunitaire** : c'est le premier tissu immunitaire de l'organisme (alimentation contenant des allergènes par exemple), il constitue aussi une porte d'entrée avec le milieu extérieur donc il faut physiquement que ce tractus digestif empêche le passage des bactéries tout en laissant passer quelques éléments pour à terme développer une immunité en développement des anticorps contre les antigènes identifiés

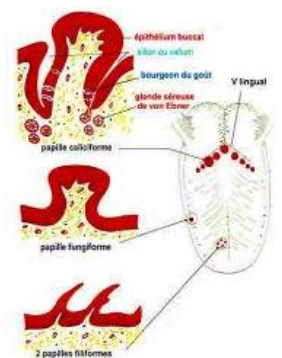


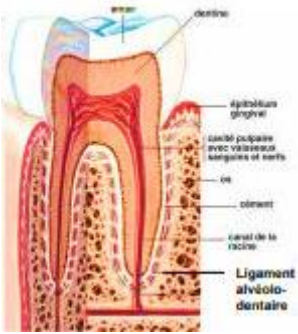
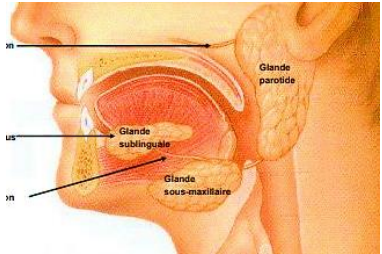
II. BOUCHE ET CAVITE BUCCALE

- **Muqueuse buccale** : 1ère en contact avec la nourriture, elle doit être protégée et adaptée à ça, d'où un épithélium malpighien non kératinisé (alors que la peau est kératinisée : ce qui lui donne une résistance plus importante), c'est une structure adaptée au passage des aliments, et donc aux frottements
- Différenciation : lèvres(phonation), palais (dur/mou), gencives, langue, dents.

LANGUE

- ❑ Prend naissance au niveau de l'os hyoïde, c'est une structure musculaire et conjonctive avec à la fois des muscles à l'intérieur de la langue (permet de parler convenablement), et extrinsèque qui rajoutent à sa mobilité.
- ❑ Elle est innervée par les deux nerfs crâniens grands hypoglosses (XII).
- ❑ Assure le brassage au niveau des dents
 - la phonation, une partie de la formation des mots
 - déglutition
 - le goût : amer associé à une toxicité dans tout le monde animal, doux, amer, salé, acide → perception d'éléments rudimentaires de l'alimentation
- ❑ La langue est recouverte par un épithélium buccal, avec des différenciations
 - **Les papilles** : « caliciformes » (à l'arrière de la langue), « fongiformes (periph) » et « filiformes », à l'avant de la langue,
 - A la surface de l'épithélium (couche rouge) il y a des structures particulières qui sont les **bourgeons du goût** (amas de cellules neuro épithéliales, qui vont faire connexion avec les neurones, et ne sont en contact avec la lumière buccale que par un tout petit orifice, par lequel passent des expansions cytoplasmiques qui entrent en contact avec les aliments).



DENTS	➤ Mastication (les dents sont un élément important dans l'équilibre nutritionnel) et phonation. ➤ La denture évolue avec l'âge : -20 dents temporaires : 4 arcades x (2 incisives, 1 canine et 2 molaires (ou prémolaires)). -32 dents définitives avec par demi-arcade : 2 incisives, 1 canine, 2 prémolaires et 3 molaires (2 molaires chez certains, qui n'ont alors pas besoin d'enlever les dents de sagesse). -le moment d'apparition de ces dents donne une idée de l'âge biologique d'un individu. ➤ Tissu conjonctif minéralisé : la dentine • recouvert d'émail pour la couronne • et de cément pour la racine (le degré de cristallisation est différent selon les zones, par l'hydroxyapatite). ➤ Il y a une articulation entre la dent et la mâchoire = Gonphose : articulation peu mobile, fibreuse avec un ligament alvéolodentaire reliant la dent à l'os alvéolaire (<i>si un enfant perd sa dent : si la dent est intacte (on ne la stérilise pas) et si on s'y prend rapidement (2h) un dentiste peut remettre la dent en place, et elle se resolidifie à la mâchoire</i>) ➤ Il y a des muscles : Abaisseur = digastrique et Elévateurs = temporal et masséter. ➤ L'action de mobilisation de la bouche est volontaire (majoritairement) ou réflexe.	
GLANDE SALIVAIRE	3 paires de glandes salivaires : ❑ Les glandes parotides (les plus volumineuses) (si virus ourlien → oreillons,) produisent de la salive qui s'évacue par canaux de Sténon, et se déverse au niveau des molaires/prémolaire, il arrive qu'il soit obstrué (<i>si des ions précipitent → calculs salivaires → inflammation de la glande</i>) ❑ Les glandes sous-maxillaires (sous le maxillaire inférieur), se déversent à la base de la langue par les canaux de Wharton ❑ A l'avant, glande sublinguale, se déversant par le canal de Rivius.	
	Composition Salive ▪ Muqueuse au départ produite de façon isotonique au plasma (sels minéraux, Na^+, K^+, HCO_3^-) ▪ On trouve 3 types de structure histologique pour les glandes : ⇒ Séreuse : tissu à activité glandulaire qui va produire une sécrétion très fluide, très liquide généralement riche en protéines, on retrouve ces acini séreux au niveau de la glande parotide ⇒ Muqueuse : les acini muqueux présents de façon abondante dans les <u>glandes sublinguales</u>. Ces acini muqueux produisent une salive riche en mucus, en mucopolysaccharides = salive visqueuse ⇒ Entre la structure séreuse et muqueuse : mélange des 2 types d'acini au niveau des glandes sous maxillaires ▪ Finalement, la salive est constituée de sels minéraux et d'électrolytes mais aussi de protéines ▪ On y trouve une enzyme importante pour la perception du goût des aliments : amylase salivaire, qui commence à dégrader les glucides → libère des sucres simples, qui agissent sur les bourgeons du goût → goût sucré des aliments, important pour la perception du goût) ▪ On trouve des <u>mucines</u>, glucides complexes (ce qui fait que la salive est plus ou moins épaisse → fonction de recouvrement pour tapisser l'épithélium), ▪ On y trouve le <u>lysozyme</u> (action anti infectieuse), et des IgA (fonction anti-B, défensines...)	

	Contrôle de la sécrétion de salive	- La sécrétion de salive est contrôlée d'une part par le système nerveux autonome et d'autre part par le système réflexe ⇒ Le Sympathique agit sur les glandes sous-maxillaires = sécrétion d'une salive <u>visqueuse et riche en mucus</u> qui recouvre et protège la paroi buccale, ralentissement du bol alimentaire ⇒ Le Parasympathique agit sur les trois glandes : les sous-maxillaires par le nerf VII et glande parotide via nerf IX = salive <u>mixte et abondante en protéines, fluide</u> (proportionnellement moins de mucus), favorise le péristaltisme - Le contrôle de sécrétions de salive est conditionné par : ⇒ L'arrivée de particules dans la cavité buccale. ⇒ Et en réponse à des stimuli variés (<i>salive quand on passe devant une boulangerie</i>) ⇒ Système nerveux réflexe : réflexes non conditionnés, Dès qu'on met quelque chose dans la bouche on se met à mastiquer. Les liquides acides stimulent les chemorécepteurs au niveau de la langue pour activer la sécrétion salivaire. Également le réflexe non conditionné peut être provoqué via des récepteurs à la pression (une pression sur la langue plus sur la cavité buccale entraînant réflexes qui activent la salivation) ⇒ Réflexe conditionné de type Pavlov : par exemple je sors de cours j'ai faim je sens une bonne odeur de nourriture et je me met à saliver
	Rôles de la salive	- Production de l'ordre de 1 à 1,5L de salive par jour (il y a des pathologies qui entraînent un défaut, ou une hyperproduction de salive) ⇒ Humidifie et lubrifie les particules alimentaires : aide à la mastication et à la déglutition. ⇒ Début de digestion des glucides, mais avoir une bonne qualité de salivation c'est réussir à percevoir dans un premier temps les goûts et dans un 2e temps les molécules odorantes qui vont remonter dans la cavité nasale pour l'olfaction (<i>phénomène perturbé lors du rhume</i>) ⇒ Activité antibactérienne : lysozymes + IgA sécrétoires ⇒ Équilibre hydrique de l'organisme : le défaut de production de salive entraîne une sécheresse buccale, qui va donner la sensation de soif ⇒ Elle participe à la minéralisation des dents, au début cette salive s'agit d'un mélange isotonique au plasma c'est-à-dire qu'il y a du calcium et du phosphore dans celle-ci qui vont participer à la minéralisation des dents. Lors d'une mauvaise hygiène buccale ce liquide cellulaire sera déstabilisé et favorisera le dépôt de tartre Pathologies impliquées : ✗ Oreillons ✗ Lithiases (il peut y avoir une déstabilisation du liquide salivaire dans les canaux qui conduiront à la formation du calcul si le calcul est suffisamment petit il sera éliminé sinon il peut se bloquer à l'intérieur d'un canal salivaire à ce moment-là il va falloir intervenir chirurgicalement pour l'éliminer et restaurer le débit libre de salive), ✗ Hyposalie (production insuffisante de salive), asialie (absence de salivation), hypersialorrhées (production exagérée de salive)
DEGLUTITION		❑ Phénomène volontaire pour déclencher un phénomène réflexe (contact avec paroi du pharynx : pression exercée sur les parois du pharynx par des aliments refoulés en arrière par la langue : signal envoyé au bulbe rachidien) ❑ Phase initiale buccale (volontaire), puis un temps pharyngien (déclenchement du réflexe, relèvement du voile du palais, bascule de l'épiglotte) puis le temps œsophagien (les aliments se déplacent via des contractions de fibres musculaires, mouvements de propulsion vers l'estomac)

III. STRUCTURE GÉNÉRALE DU TUBE DIGESTIF

➤ Cinq tuniques concentriques de la lumière vers l'extérieur :

▪ **Muqueuse :**

- épithélium de revêtement avec un tissu conjonctif sous-jacent aussi appelé chorion dans lequel on va trouver de nombreuses cellules immunitaires en fonction du niveau du tube digestif auquel on s'intéressera on trouvera aussi la présence de glandes qui peuvent jouer un rôle important de protection

- **Musculaire muqueuse** : borde la muqueuse, mince couche de c.m.l (absente des extrémités : du 1/3 supérieur de l'œsophage et au niveau du canal anal)
- **Sous muqueuse** : tissu conjonctif avec l'essentiel de la circulation sanguine et lymphatique, et les neurones propres au système digestif. Elle contient une des 2 composants du système nerveux myentérique : **plexus de Meissner = 1ers impliqués lors de l'interaction avec l'alimentation**, qui est sensible à la qualité de la composition de l'alimentation qui vont interagir avec les phénomènes de sécrétion neuroendocrines de la paroi digestive et contribue au contrôle de la prise alimentaire mécanisme de satiété
- **Muscleuse** : Il s'agit du tissu musculaire le plus important du système digestif c'est lui qui va assurer la propulsion et donc la motricité il est constitué de 2 couches de cellules musculaires lisses :
 - ✓ une couche qui va venir se disposer autour de l'intestin (circulaire la plus interne de cette tunique)
 - ✓ une couche plus externe qui sera disposée longitudinalement
 - ✓ entre les 2 couches de cellules musculaires on va trouver la 2e partie du système nerveux myentérique **les plexus d'Auerbach qui sont en relation avec les fibres musculaires** et donc qui sont impliqués dans la modification de la motricité digestive
- **Tunique externe** (appelle adventice aux extrémités, séreuse pour le reste) : recouvre l'ensemble, en continuité histologique avec le feuillet viscéral du péritoine

Œsophage

- ♣ Tube de 25-30cm de long, 3cm de diamètre au repos, avec la possibilité de se dilater énormément
- ♣ Épithélium de type pavimenteux stratifié non kératinisé, ou on trouve des glandes :
 - ↳ Glandes cardiales muqueuses.
 - ↳ Sous muqueuse : glandes œsophagiennes.
 - ↳ Tiers supérieur entouré de muscles squelettiques et pour le reste entouré de muscles lisses.
 - ↳ Sphincters œsophagiens supérieur et inférieur

Temps œsophagien de la déglutition :

- ☐ Ouverture du sphincter supérieur pour laisser passer les aliments puis fermeture
- ☐ Ondes péristaltiques vers le bas permettant la progression des aliments vers l'estomac
- ☐ Mouvements péristaltiques supplémentaire réflexes en cas de persistance des aliments
- ☐ Ouverture du sphincter inférieur

- Si gros aliments restent trop longtemps il y a des **mouvements péristaltiques supplémentaires importants pour les faire descendre dans l'estomac**.

- Phénomènes de pression qui favorisent la progression : différence de pression entre cavité abdominale/thoracique

- Système contrôlé par différentes hormones : la gastrine (évite les remontées vers l'œsophage), la sécrétine, le glucagon ...

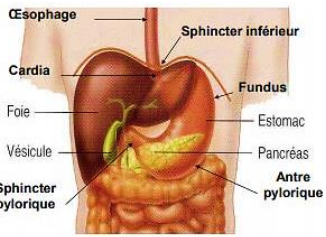
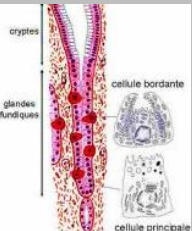
3 physiopathologies œsophagiennes :

- ✖ **Défaut d'ouverture** du sphincter inférieur : Parfois le sphincter inférieur ne s'ouvre pas comme dans l'achalasie, souvent cette maladie est d'origine neurologique (altération des centres de contrôle du SNA). Les aliments vont avoir tendance à s'accumuler au-dessus du sphincter ce qui peut conduire à des dilatations de l'œsophage. Les seuls traitements actuels sont soit : une dilatation mécanique du sphincter inférieur grâce à une toupie de taille croissante (moyennement efficace) soit via une technique chirurgicale où on réalise un passage à travers la paroi de l'œsophage afin de court-circuiter le sphincter de l'estomac
- ✖ **Défaut de fermeture** du sphincter inférieur : reflux œsophagien acide (risqué car l'œsophage est fragile, au début irritations, mais vers la fin, phénomène de cancérisation, hernie hiatale, aug° de la pression intra abdominale)

PÉRITOINE

- ⇒ Membrane séreuse tapissant entièrement les parois de la cavité abdomino-pelvienne (feuillet pariétal), et enveloppant en totalité ou en partie l'appareil digestif (feuillet viscéral, avec des zones particulières) :
- ✓ Mésos : zones de réflexion du péritoine viscéral contenant la vascularisation de l'organe. Ce sont des réflexions du péritoine. *Mésentère = partie de l'intestin entouré de mésos.*
 - ✓ Épiploon : bord libre du feuillet viscéral dans la cavité péritonéale, qui recouvre plus ou moins des organes. Les reins sont en dehors = rétropéritonéaux, graisse viscérale se dev principalement autour du petit épiploon

L'ESTOMAC

ANATOMIE	• Organe peu volumineux inférieur à 500 mL, dilatation importante (jusqu'à 2L) • On distingue différentes parties : ✓ Cardia (initial) ✓ Fundus ✓ La partie inférieure est l'antrum pylorique = pylore, qui se termine par le sphincter pylorique qui régule le passage du contenu de l'estomac dans la 1^{ère} anse duodénale.	
INNERVATION DOUBLE	• Intrinsèque (les plexus de Auerbach et Meissner) → contrôle directement la contraction des cml de la paroi gastrique • Extrinsèque : ⇒ Innervation parasympathique par nerf X pneumogastrique : activation de sécrétion et motricité de l'estomac. ⇒ Innervations sympathiques par les fibres du plexus coeliaque : inhibitrices de la motilité.	
HISTOLOGIE	• Au niveau de la musculature il y a les deux couches classiques, et une supplémentaire avec des <u>fibres obliques</u> (afin que les contractions pour le brassage de l'estomac soient plus efficaces). Il y a un gradient dans ces cml, quand on se rapproche de l'antrum, il y en a plus donc l'épaisseur des couches musculaires augmente (max de brassage au niveau du pylore). • MUQUEUSE : Il y a un épithélium prismatique qui recouvre tout ⇒ <u>Par les cellules épithéliales</u> : synthèse de prostaglandines qui stimulent la formation de mucus → certains anti-inflammatoires altèrent la formation du mucus : quand prise d'AINS, à dose élevée : perte de l'épaisseur de mucus, et provocation d'ulcère gastrique (pas de protection contre l'acidité), <i>aspirine+ AINS= ulcère</i> ⇒ <u>Par cellules muqueuses</u> (cellules à pôle muqueux fermé = c. caliciforme dont la partie sup est remplie de grains de mucus) ▪ Production d'un mucus, qui joue un rôle majeur dans la protection de la muqueuse contre ses propres sécrétions acides ▪ Système de cicatrisation. En cas de lésion ce système peut se faire en 2 processus par un déplacement des cellules qu'on appelle un phénomène de restitution, les cellules vont essayer de couvrir un maximum de surface et donc permettre de limiter les brèches à travers la muqueuse c'est un phénomène très rapide grâce à des facteurs de croissance tels que HGF, des polyamides. Par prolifération phénomène plus long, de 16h à 18h pour renouveler le matériel manquant et assurer une réparation complète du mucus gastrique	
	Histologie du cardia	➤ Zone de transition entre œsophage et estomac → on passe d'un épithélium non kératinisé malpighien à un épithélium prismatique. ➤ On trouve des invaginations de la muqueuse dans des cryptes qui se prolongent de glandes cardiales qui contribuent à produire du mucus. ➤ Vascularisation très importante dans le tissu conjonctif = le chorion (<i>patients cirrhotiques : la cirrhose entraîne des modifications de la circulation sanguine dans sphère viscérale, et quand développement important, ces vaisseaux vont ressortir dans la lumière du cardia → risque important d'hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes</i>).
	Histologie du fundus 	➤ Cryptes nombreuses peu profondes et étroites prolongées par des glandes fundiques tubulaires, <i>non ramifiées, rectilignes et très longues</i> qui rentrent profondément dans la paroi de l'estomac : caractérisées par la présence de cellules particulières qui interviennent dans les sécrétions de l'estomac et la régulation de la sécrétion : cellules bordantes et principales et cellules neuroendocrines dans la partie inférieure de ces glandes fundiques :
		Cellules principales ➤ Cellules avec un RER bien développé, des mitochondries, et des granules de sécrétion

		→ production de protéines particulières, des enzymes qui vont commencer la digestion dans la lumière de l'estomac, libérer les peptides, et préparer les aliments pour que l'essentiel de la digestion puisse se faire dans l'intestin par les enzymes pancréatiques → production principalement de pepsinogène (forme inactive libérée dans la lumière gastrique, précurseur inactif de la pepsine, qui dans la lumière va maturer grâce à l'acidité gastrique).
		Cellules bordantes
		➤ Secrètent de l'HCl, et production du <u>facteur intrinsèque</u> (indispensable à la digestion/absorption de vitamine B12 au niveau de l'iléon, si défaut de production de ce facteur → problème pour la prolifération des cellules sanguines, risque <i>d'anémie de Biermer</i>). ➤ Ces cellules sont très riches en mitochondries, et ont un réseau de canalicules dans le cytoplasme : qui sont refermés à l'état inactif, alors qu'à l'état actif (en phase sécrétoire), ces canaux sont dilatés
		Cellules neuroendocrines
LES FACTEURS ENDOCRINES GASTRIQUES	Histologie du Pylore	⇒ On en trouve de l'estomac jusqu'au colon, produisent : • de la sérotonine, • de la ghréline (joue sur l'appétit, et interaction avec l'insuline, hormone digestive orexigène), • la somatostatine (c'est un inhibiteur de sécrétion), • et des cellules particulières produisent de l'histamine (cellules ECL) ➤ Cryptes hautes, et encore plus étroites, et les glandes deviennent ramifiées. ➤ On trouve une grande richesse en cellules neuroendocrines → production de gastrine notamment.
	Gastrine	▪ Petit peptide, produit dans la section antro-pylorique de la muqueuse gastrique. <u>Induit</u> : ⇒ Sécrétion acide par les cellules bordantes et de pepsine par les cell pp ⇒ Motricité, aug° des forces de contraction et fermeture du sphincter ⇒ Effet trophique sur la muqueuse digestive : aide à la prolifération et au renouvellement cellulaire de la muqueuse. ⇒ Permet l'induction de la production de somatostatine (inhibiteur des fonction endocrines de l'organisme) : rétrocontrôle sur lui-même finalement, et d'histamine → régulation de la sécrétion de gastrine INDUCTEURS ✓ Petits peptides (la pepsine qui agit sur les protéines et libère de petits peptides) ✓ <u>Distension de l'estomac</u> : l'étirement de cml et c. neuromusculaires associées, jouent sur la motricité gastrique et l'étirement de mécanorécepteurs stimule directement la sécrétion de gastrine. ✓ <u>Régulation paraS</u> : cette induction débute avant même de consommer des aliments (libération de la GRP <i>gastrine releasing protein</i>, qui va agir sur les c. pour permettre la libération de gastrine → d'où le creux à l'estomac quand on sent de bonnes odeurs). INHIBITEURS ✗ <u>Direct</u> : l'acidité agit sur des chemo rc qui perçoivent la concentration en protons H⁺ → effet direct inhibiteur sur les cellules production ✗ <u>Indirect</u> : acidité agit sur c. qui produisent la somatostatine qui inhibe la production de gastrine
	Somatostatine	▪ Inhibiteur de la sécrétion acide, de la production de gastrine et de l'histamine
	Histamine	▪ Action sur les <u>récepteurs H2</u> des cellules bordantes conduisant à l'activation de la pompe K⁺/H⁺ ATPase.

		Induction par la gastrine. → contrôle la libération de protons dans l'estomac.
LA SECRETION DU SUC GASTRIQUE	1 - Le suc gastrique - Solution de HCl environ 2L/j produits par les cellules bordantes, qui peuvent être très concentrés (jusqu'à 150mmol/L) - Composition : eau + HCl + électrolytes + protéines + enzymes (<i>pH moyen de 1,5</i>) - électrolytes : chlorures, phosphates, bicarbonates - protéines (facteur intrinsèque, de la mucine (rôle protecteur)), - enzymes produites par c. principales (pepsine, et autres comme la lipase gastrique : libère quelques diglycérides, phospholipides. ➤ L'essentiel de la digestion en termes d'enzymes sur les aliments se passe dans l'intestin grêle, par conséquent les enzymes qui sont dans l'estomac sont là pour des phénomènes régulateurs et quantitativement elles participent très peu à la digestion. ➤ Les sécrétions pancréatiques n'arrive jamais dans l'estomac elles arrivent plutôt dans le duodénum et c'est dans le duodénum que se fait l'essentiel de l'hydrolyse des aliments). - L'acidité a un rôle majeur dans la transformation des protéines pour la préparation à la digestion. ☐ Elle a <u>deux actions</u> : ⇒ Effet de solubilisation des protéines : -la <u>caséine</u> précipite en milieu acide -le <u>lactosérum</u> lui reste soluble (passe plus rapidement dans le duodénum) → or le gain de masse musculaire est dépendant de la vitesse d'apparition des aa dans le sang → s'il passe vite, pic d'aa, et stimulation de la production de masse musculaire (prise de compléments alimentaires par les sportifs). ⇒ Effet bactéricide (chez le nouveau-né il est moins marqué) 2- Mécanisme de la sécrétion d'HCl ☐ Les c. bordantes présentent une enzyme qui est l'anhydrase carbonique : catalyse la dismutation de l'eau avec du CO₂ : CO₂ + H₂O = H⁺ + HCO₃⁻ pour : • Former des protons (qui seront sécrétés au pôle apical) - sortie grâce à une pompe : la K⁺/H⁺ ATPase, qui utilise de l'énergie -les inhibiteurs de cette pompe agissent directement (oméprazole) - activateurs : les antihistaminiques agissent sur le rc a l'histamine sur le pôle basolatéral → adénylate cyclase : stimule la libération de protons • Et du bicarbonate HCO₃⁻ (qui devront être éliminés, sortent au pôle basolatéral) : - HCO₃⁻ seront échangés contre du Cl⁻ qui rentre alors dans la cellule (et qui ressort au pôle apical pour faire la partie chlore de l'acide chlorhydrique), et on voit le HCO₃ qui sort au niveau veineux → d'où le <u>pH sanguin alcalin</u> à la sortie de l'estomac. 3- Régulation de la sécrétion : Régulation parallèle de la production d'acide et d'enzymes (pepsinogène)	
	Activation	✓ <u>Para S</u> : Ach → GRP → production gastrine → histamine → action acide → si repas riche en protéines = stimulation acide : ✓ Si apport de protéines à une certaine concentration d'acide, les protéines vont capter les protons et tamponner l'acidité gastrique, et le pH remonte → induction de la sécrétion, jusqu'à ce que l'effet tampon des protéines disparaisse.
	Inhibition	✗ Si pH trop acide (pour protéger la muqueuse) ✗ Par la somatostatine ✗ Et en aval : ce liquide acide arrive dans le duodénum où arrivent des enzymes pancréatiques qui doivent agir en milieu neutre : il faut tamponner ce milieu acide → production par le pancréas de facteurs duodénaux comme : le GIP, la sécrétine, le VIP (Vasoactive Intestinal Peptide).

**MOTRICITE
GASTRIQUE**
1- ACTIVITE MOTRICE

- ⇒ Il y a des cellules neuromusculaires entre les deux couches musculaires, qui régulent la contraction, mais la contraction de base résulte de cellules qui ont spontanément une activité électrique :
- ⇒ Automatisme de l'estomac repose sur les cellules interstitielles pacemakers :
- ❑ Présentent des **cycles spontanés de dépolarisation-repolarisation** (3/min) : rythme électrique de base, l'intensité de la dépolarisation n'est pas suffisante pour générer un PA.
 - ❑ Couplage aux cellules musculaires lisses par des jonctions communicantes.
 - ❑ Un certain nombre de stimuli augmentent progressivement la force de contraction (stimulation nerveuse et hormonale).
 - ❑ Sous l'effet du paraS, de la gastrine, de l'étirement de la paroi, l'intensité de la dépolarisation va augmenter jusqu'à atteindre le seuil de contraction alors les cml vont se contracter, le signal se propage → contraction de la paroi gastrique.
 - ❑ Les cellules pacemaker donnent la fréquence et les autres structures donnent la force des contractions.

2- VIDANGE GASTRIQUE

⇒ Ces mouvements de contraction se produisent à la limite du fundus et pylore :

• **En l'absence** de stimuli l'estomac est passif.

• **A l'arrivée des aliments** : accumulation des aliments, une tension s'exerce sur la paroi, en plus des effets ParaS et de l'effet des peptides : contraction et propagation des ondes péristaltiques qui vont se propager vers le sphincter pylorique.

- plus l'onde se propage vers le sphincter plus la force de contraction est importante et efficace
→ mélange avec l'acidité, les enzymes.

- quand l'onde arrive au sphincter pylorique, il va se fermer (il est ouvert à distance des repas)
→ mais une petite quantité du bol gastrique va traverser quand même (pression suffisante), et le reste revient en arrière et brassage à nouveau.

• **La succession des contractions** permet de faire passer au fur et à mesure de petites quantités, de brasser, mélanger et broyer → les particules qui passent ont un diamètre inférieur à 3-4 mm . En temps normal tout ce qui sort de l'estomac a une taille relativement réduite cela ne veut pas dire qu'on ne peut pas faire passer des choses plus volumineuses à travers le pylore, exemple : *avalier un noyau de fruit*

• Les aliments sont broyés et malaxés pour mélanger et homogénéiser le contenu gastrique et arriver à emmener tout ça dans le duodénum afin que puisse se faire réellement la digestion enzymatique du bol alimentaire qui est devenu le chyme (liquide hétérogène qui va sortir de l'estomac pour passer dans le duodénum)

3- REGULATION DE LA FORCE DE CONTRACTION

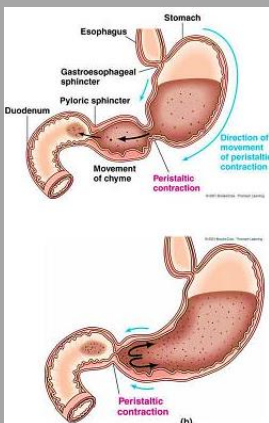
- ⇒ Gastrine : stimule la force des contractions, augmente le degré de fermeture du sphincter = qualité du broyage et de la dénaturation
- ⇒ Distension de l'estomac augmente la force des contractions
- ⇒ Le SNA para S est **activateur** et SNA sympathique est **inhibiteur**
- ⇒ Rétrocontrôle inhibiteur duodénal, plutôt sensible à la composition du bol, et de la distension duodénale ou présence de graisses (cholécystokinine, GIP) : limitation de la vidange gastrique, et l'arrivée des aliments dans le duodénum → perçu comme un sentiment de satiété.

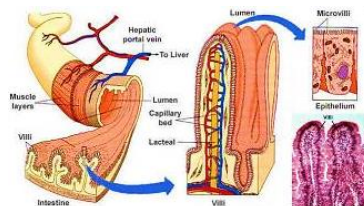
**MISE EN JEU DE LA
FONCTION
GASTRIQUE**
RECAPITULATIF :

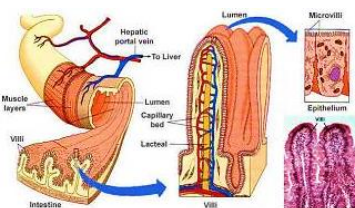
1. Phase céphalique : régulation nerveuse par le SNPS via nerf vague pour stimuler les sécrétions agissant sur c. neuroendocrines
2. Phase gastrique : étirement, gastrine → stimulation de la fonction motrice pour un bon brassage,
3. Phase intestinale = frein duodénal : soit l'acidité, soit le volume arrivant stimule la production de médiateurs (entéro-gastrones comme GIP, VIP), qui jouent sur la vidange et le brassage gastrique.

VOMISSEMENTS

- ❑ Réflexe conduisant à l'**élimination du contenu stomacal (gastrique)** par la bouche
- ❑ Contrôlé par : bulbe rachidien (centre de vomissement) et area postrema (zone chémoréceptrice = CTZ).
- ❑ **Stimuli du centre de vomissement :**

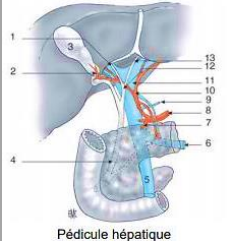


	▪ <u>Chimique</u> au niveau du CTZ ▪ Afférence du cortex cérébral (<i>odeur, douleurs, émotions...</i>) ▪ Appareil vestibulaire (<i>ex : mal de transports</i>) ▪ Stimulations périphériques du tube digestif (irritations gastriques) et du pharynx ❑ L'estomac joue un rôle assez passif dans ce reflexe, ouverture de tous les sphincters en réponse à des contractions musculaires abdominales, le voile du palais remonte et évite la remontée du contenu gastrique dans la cavité nasale, et obstruction par la glotte des voies aériennes.		
ULCERE GASTRIQUE	❑ (Ou duodénal), conséquence d'un déséquilibre entre facteurs de protection de la muqueuse et sécrétions acide et peptidique. ❑ Favorisé par : l'infection à <i>Helicobacter pylori</i>, la prise d'aspirine ou AINS, le tabac.		
INTESTIN GRELE			
ANATOMIE	⇒ Système à démultiplication de surface, qui va se prêter à <u>la digestion et de l'absorption</u> ⇒ Intestin d'environ 6-7 m de long : le duodénum 30 cm, jéjunum 3 à 4 m et l'iléon 1-2 m ⇒ Replié sur lui-même : anses (entre 12 et 15), la première anse est bien fixe, contrairement aux autres plus mobiles • Des valvules conniventes : sur lesquelles on trouve, - des villosités au sens macroscopique - entre les villosités on trouve des invaginations (cryptes) 		
HISTOLOGIE	⇒ Epithélium prismatique qui recouvre les villosités, sont recouvertes d'un épithélium de revêtement • composé à <u>80% d'entérocytes</u> qui ont à leur surface des microvillosités. - c'est la cellule d'absorption et de digestion terminale de certains aliments. - présence à leur surface d'un glycocalyx (ensemble de polysaccharides) avec de très nombreuses enzymes qui digèrent les peptides et certains sucres et lipides pour terminer la digestion. • avec par endroit des <u>cellules caliciformes</u> à pole muqueux ouvert • et des <u>cellules immunitaires</u> = <u>cellules M (microfold)</u> : coupole présente au milieu des autres cellules épithéliales extrêmement importantes pour acquérir la tolérance et les antigènes qui arrivent par l'alimentation) - sont au niveau des nodules lymphatiques qu'on retrouve dans l'épaisseur de la paroi de l'intestin (plaques de Peyer), captent par endocytose les antigènes endoluminaux et les transfèrent aux cellules dendritiques. • <u>cellules neuroendocrines</u> argentaffines qui réagissent à la composition des aliments. <i>Cette très grande surface fait qu'on a un excès de capacité d'absorption et de digestion dans ses maladies récidivantes on peut être amené à couper une partie de l'intestin (maladie de crown).</i> <i>Si on garde la connexion entre l'intestin grêle et le colon il suffit d'1 mètre pour être autonome d'un point de vue nutritionnel.</i> ⇒ <u>Chorion</u> sous l'épithélium : partie saillante, socle de la villosité et toute la partie sous-jacente. <table><tr><td>Villosité</td><td> ▪ Les villosités sont recouvertes par l'épithélium. ▪ Leur axe est composé de : - <u>chylifère central</u> : structure lymphoïde, permet de véhiculer un certain nombre d'éléments comme les molécules lipidiques, pour permettre à un certain nombre d'élément de passer de la voie digestive à la circulation générale sans passer par le foie (Les lipoprotéines passent directement dans les chylifères) - des <u>capillaires sanguins</u> - de <u>cellules immunitaires</u> : des lymphocytes - des cellules musculaires lisses : muscle de Brücke, influence par le SNA → <i>entre ces villosités il y a des invaginations, les glandes de Lieberkühn (cryptes intestinales) : composées à peu près du même type de cellules + les cellules de Paneth</i> ▪ Il y a des cml contractiles à l'intérieur des villosités, ces dernières vont permettre la mobilité des villosités dans la lumière intestinale pour avoir un meilleur contact avec le contenu intestinal </td></tr></table>	Villosité	▪ Les villosités sont recouvertes par l'épithélium. ▪ Leur axe est composé de : - <u>chylifère central</u> : structure lymphoïde, permet de véhiculer un certain nombre d'éléments comme les molécules lipidiques, pour permettre à un certain nombre d'élément de passer de la voie digestive à la circulation générale sans passer par le foie (Les lipoprotéines passent directement dans les chylifères) - des <u>capillaires sanguins</u> - de <u>cellules immunitaires</u> : des lymphocytes - des cellules musculaires lisses : muscle de Brücke, influence par le SNA → <i>entre ces villosités il y a des invaginations, les glandes de Lieberkühn (cryptes intestinales) : composées à peu près du même type de cellules + les cellules de Paneth</i> ▪ Il y a des cml contractiles à l'intérieur des villosités, ces dernières vont permettre la mobilité des villosités dans la lumière intestinale pour avoir un meilleur contact avec le contenu intestinal
Villosité	▪ Les villosités sont recouvertes par l'épithélium. ▪ Leur axe est composé de : - <u>chylifère central</u> : structure lymphoïde, permet de véhiculer un certain nombre d'éléments comme les molécules lipidiques, pour permettre à un certain nombre d'élément de passer de la voie digestive à la circulation générale sans passer par le foie (Les lipoprotéines passent directement dans les chylifères) - des <u>capillaires sanguins</u> - de <u>cellules immunitaires</u> : des lymphocytes - des cellules musculaires lisses : muscle de Brücke, influence par le SNA → <i>entre ces villosités il y a des invaginations, les glandes de Lieberkühn (cryptes intestinales) : composées à peu près du même type de cellules + les cellules de Paneth</i> ▪ Il y a des cml contractiles à l'intérieur des villosités, ces dernières vont permettre la mobilité des villosités dans la lumière intestinale pour avoir un meilleur contact avec le contenu intestinal		

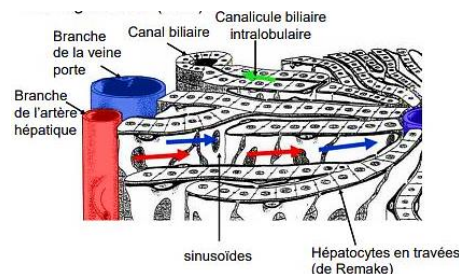


		▪ L'ensemble du TD est un tissu dont l'épithélium est à renouvellement extrêmement rapide. Au niveau de l'intestin grêle on renouvelle la totalité des cellules de l'épithélium en 2-3 jours cela peut avoir 2 conséquences : ✓ Permet d'assurer un fonctionnement à peu près constant ✗ Conséquences négatives : tous phénomènes qui vont altérer la division de ces cellules précurseurs vont perturber le renouvellement de la muqueuse ▪ Ce sont les traitements du chimiothérapie effets intestinale comme le méthotrexate par exemple qui ont une action intestinale extrêmement violente qui peut provoquer du fait du non-renouvellement des cellules des abrasions très importante de la muqueuse intestinale ▪ Le traitement est douloureux et provoque des vomissements, mal digestion dans les jours qui suivent la chimiothérapie
	Cryptes - c. neuroE	▪ Cryptes ou Glandes de Lieberkühn : il y a un <u>renouvellement très rapide</u> dans le système digestif, au niveau de l'intestin le renouvellement total s'effectue en 2-3 j. ▪ Dans le tier inférieur, il y a des cellules immatures qui donnent naissance à tous les types de cellulaires (sauf les cellules M). ▪ Elles vont se diviser et renouveler le stock des cellules de Paneth, remonter le long de la paroi des cryptes tout en se différenciant, pour qu'au niveau du col de la crypte, elles aient acquis l'ensemble des fonctions. ▪ Lorsqu'elles arrivent au niveau du sommet de la villosité, elles commencent l'apoptose et tombent au niveau de la lumière intestinal. ♣ Cellules neuroendocrines, secrètent plusieurs molécules : <u>La cholécystokinine ou CCK</u> : on la trouve dans l'intestin mais aussi au <u>niveau cérébral</u>, -Au niveau intestinal elle agit sur : les fonctions de motricité, fonctions pancréatiques -Au niveau cérébral on peut avoir une CCK locale et CCK intestinale. -Sécrétion stimulée par : distension de l'intestin et par le bol alimentaire (peptides, AG) - Actions : ✓ Stimule la <u>contraction</u> de la vésicule biliaire, ✓ Stimulation de la <u>sécrétion</u> d'un suc gastrique riche en enzymes et bicarbonates au niveau pancréatique, ✓ Inhibiteur de la sécrétion et de la motilité gastrique <u>La sécrétine</u> : production <u>duodénale</u>, augmente la sécrétion pancréatique, effet de rétrocontrôle sur l'acidité gastrique. -Sécrétion stimulée par : les peptides, les aa et l'acidité ♣ Cellules de Paneth : situées au fond des cryptes, produisent des protéines à activité antibactérienne (lysozyme : hydrolyse les protidolipides), de la phospholipase A2, peptidases et défensines)
	Sous muqueuse	▪ Dans la partie initiale de l'intestin grêle on va trouver dans la sous-muqueuse des <u>glandes de Brunner</u> qui vont participer à la neutralisation du chyme gastrique en produisant du bicarbonate et en produisant un mucus alcalin ou des bicarbonates pour venir contrer l'acidité à la sortie de l'estomac et rééquilibrer le pH de la lumière intestinale ✓ Pour que le chyme puisse suivre son chemin sans problème ✓ Pour éviter que l'acidité gastrique attaque les cellules intestinales.
VASCULARISATION	⇒	Système porte : système circulatoire sanguin qui relie 2 réseaux capillaires de même type soit veineux /veineux soit artériel/ artériel

	⇒ Les cellules de l'intestin sont vascularisées par l'artère mésentérique supérieure et la particularité du sang veineux qui y émerge (veine mésentérique supérieure) et qu'il forme un système porte ainsi les éléments absorbés par les cellules de l'intestin vont se retrouver dans le sang veineux et remonter pour former la veine porte du foie qui joue un rôle de filtre
MOTRICITE	1-DECLenchement : ➤ Cet intestin doit assurer une certaine mobilité pour que le bol alimentaire progresse et que le mélange se fasse (sucs + alimentation), il faut des mouvements de contraction. ➤ Elle dépend d'éléments hormonaux et du système nerveux intrinsèque. • Innervation intrinsèque : cellules de Cajal, activité électrique cyclique avec des niveaux de dépolarisation et repolarisation insuffisant pour fournir des contractions (cellules pacemakers). Relais entre les plexus de Meissner et Auerbach et les fibres musculaires lisses. • Hormone : nombreux régulateurs ; gastrine, CCK (stimulants), sécrétine et entéro-glucagon (inhibiteurs) • Innervation extrinsèque : réflexes gastro-iléal et iléo gastrique 2- MOUVEMENTS : Le temps de transit dans l'intestin grêle : 3 à 5 h • Mouvements de segmentations : contraction des fibres circulaires, ce qui permet le brassage et peu de progression. • Mouvements pendulaires : contraction des fibres longitudinales, raccourcissement de petites sections de l'intestin : brassage efficace, mélange du chyme • Ondes péristaltiques : courtes (rarement plus de 10 cm), à propriétés inhérentes aux muscles lisses intestinaux • Complexe moteurs migrants : apparaissent pendant les périodes de jeûne, ce sont des contractions qui parcourent tout l'intestin avec une certaine rythmicité 70-90 min. Fonction de chasse pour éliminer tout ce qui se trouve dans la lumière digestive à distance des repas (desquamation des cellules, résidus de digestion, contention du microbiote...) 3- MODIFICATION REFLEXES DE LA MOTRICITE : • Réflexe gastro-iléal : accélération de la motricité iléale induite par la distension gastrique • Frein iléal : la distension iléale et la présence de glucides dans l'iléon entraîne un ralentissement de la vidange gastrique, • Réflexe intestino-intestinal (ou iléus paralytique) : inhibition de la motricité intestinale par la simple manipulation de l'intestin, foyer infectieux (appendicite, péritonite), certains médicaments (les morphiniques en particulier) Segmentation Mouvements pendulaires Ondes péristaltiques
GROS INTESTIN	
ANATOMIE CIVILE	☐ Structure relative stable ou cadre colique, avec : ★ À droite le colon ascendant, transverse puis descendant ★ Et la partie terminale : le colon sigmoïde ☐ Cette structure est maintenue en place par les structures particulières du péritoine : mésocolon...
HISTOLOGIE	☐ Aspect plus simple que l'intestin grêle : ★ Disparition des villosités, glandes de Lieberkühn sans cellules de Paneth, long cordons musculaires (taenia-coli) ★ Colonocytes : Équipement enzymatique réduit (digestion colique assurée par fermentation/putréfaction des résidus alimentaires par la flore colique). ★ Réabsorption active d'eau (1500 ml/j) surtout dans les colons droit et transverse, associée à un transport actif de Na^+ couplé à une Na^+/K^+ ATPase basolatérale. ★ Cellules caliciformes plus abondantes, elles permettent la production de muqueuses, les selles sont ainsi formées d'eau et de fibres non digestibles, glandes de Lieberkühn dépourvues de cellules de Paneth.

VASCULARISATION	☐ Colon droit et transverse : <u>artère mésentérique supérieure</u> et <u>veines mésentérique supérieure</u> et <u>porte</u> ☐ Colon gauche, sigmoïde, rectum : <u>artère mésentérique inférieure</u> et <u>veine mésentérique inférieure/veine splénique</u>. ☐ La vascularisation veineuse du rectum a la particularité de ne pas rejoindre la veine porte du foie ☐ C'est pourquoi on utilise des <u>suppositoires</u> ou des <u>solutions injectables</u> par voie rectale ☐ Les médicaments peuvent <u>directement rejoindre la circulation sanguine</u> en évitant l'effet de premier passage hépatique ☐ La circulation sanguine du rectum permet de réabsorber certains composés réutilisables par l'organisme
ACTIVITES MOTRICES	☐ <u>Sphincter iléo-cæcal</u> régulant l'entrée du chyme dans le caecum. ☐ Sphincter contrôlé par les neurones du plexus intramural, normalement ferme : relâchement en réponse aux contractions péristaltiques courtes iléales ☐ <u>Activité motrice colique</u> beaucoup plus lente que dans l'intestin grêle : stockage
LE FOIE	
ANATOMIE	☐ Organe plein, situé sous le diaphragme (partie droite), sous la cage thoracique (s'il débordé c'est pathologique) ☐ Entouré par une capsule conjonctive (capsule de Glisson), qui s'infiltré dans la structure du foie, et elle délimite des lobes (qui n'ont pas de conséquences fonctionnelles) : antérieur : lobe droit et gauche, et post : lobe de Spiegel, lobe carré.
VASCULARISATION  Pédicule hépatique	♣ Le foie reçoit 25% du débit cardiaque, en qq minutes l'ensemble du sang passe à travers le foie • dont 70% passe par la veine porte : sang veineux • et 30% par artère hépatique (qui apportent l'oxygène). ♣ L'organisation vasculaire à l'intérieur : la capsule suit le trajet des vaisseaux. ♣ Sur la partie inférieure, la veine porte se ramifie en doigt de gants, et pareil sur sup avec l'artère → Système symétrique → délimite structurellement le foie. ♣ Le long des mêmes trajets, en sens inverse, il y a les tuyaux biliaires. Si on va au bout des ramifications, le système sanguin délimite des territoires discrets, bien délimités : à chaque sommet : • ramification de la veine porte, et de l'artère hépatique • et ramification des canaux biliaire • avec au centre veine centro-lobulaire ♣ En coupe, on voit que les veines et artères se ramifient pour former eu centre la veine centro-lobulaire. On a l'habitude d'appeler cette structure avec espace porte périphérique et au centre la veine centro-lobulaire = <u>un lobule hépatique</u> (ou acinus hépatique, ou lobule porte). ♣ Les espaces portes permettent l'entrée et la sortie du sang veineux
HISTOLOGIE	ORGANISATION ▪ On retrouve à la périphérie : ⇒ Des espaces portes avec des ramifications de la veine porte ⇒ Dans chaque travée d'hépatocytes on va avoir à chaque extrémité l'arrivée de sang portal et le départ de sang veineux ⇒ Le sang sortant du foie va être drainé par la veine centrolobulaire au centre du lobule hépatique ⇒ Les hépatocytes sont disposés en travées de telle manière que chaque hépatocyte a au moins une face en rapport avec le sang (pas en contact direct car il y a un endothélium vasculaire) ✓ Ce sont les <u>travées de Remake</u> qui sont des travées radiaires ▪ Il y a aussi des ramifications de l'artère hépatique qui arrive dans l'espace porte le sang veineux et artériel se mélangent ⇒ L'essentiel du sang du débit est veineux et puis va se promener le long de ses travées dans des espaces vasculaire qui sont un peu particulier, ce sont des capillaires sanguins très modifiés qu'on appelle les sinusoïdes hépatiques ⇒ Ce sont des capillaires à l'intérieur de la masse du lobule hépatique ⇒ Ces sinusoïdes sont bordées de cellules endothéliales un peu particulière qu'on appelle les cellules sinusoïdales

- ⇒ Elles sont particulières car en dehors de leurs caractéristiques classiques de cellules très aplaties, elles sont peu jointives : c'est un endothélium discontinu
- ⇒ Il y a de grandes perforations à travers les cellules qui vont permettre au plasma de passer librement au contact des hépatocytes.
- ⇒ Ces pores sont relativement grands car certaines particules lipidiques font moins de 100 nm et peuvent passer à travers ses pores ce qui va permettre des échanges et permettre aux hépatocytes d'effectuer leurs fonctions.
- Un élément plus particulier entre les hépatocytes :
 - ⇒ 2 hépatocytes en contact et définissent entre eux un petit espace qui : début des canaux biliaires
 - ⇒ On a des canalicules biliaires intra lobulaire entre 2 travées de cellules, du côté de la face qui n'est pas en contact avec le sang
 - ⇒ La bile se déplace à l'intérieur de ces travées
 - Le sang va de la périphérie vers le centre du lobule alors que la bile va en sens inverse donc elle va s'écouler dans vers les espaces portes dans des canaux biliaires
 - Une nuance entre ces canalicules biliaires intralobulaires et canaux biliaires :
 - ⇒ A l'intérieur du foie il n'y a pas de paroi propre, ce sont les hépatocytes qui forment la paroi des canalicules alors que dans les canaux biliaires, on va avoir des cellules particulières des **cholangiocytes**



LES CELLULES HEPATIQUES

HEPATOCYTES : 80% des cellules

- ⇒ **2 hépatocytes forment un canalicule biliaire** (bordé par un système jonctionnel très serré il faut éviter que la bile reflue entre les cellules),
 - ces hépatocytes sont séparés de la sinusoiide par les cellules endothéliales sinusoidales (avec des trous dans le cytoplasme qui permettent au sang de passer librement de la lumière des capillaires vers l'hépatocyte).
 - elles ont une polarisation (du pôle sanguin, vers le pôle canaliculaire biliaire), avec une organisation différente sur les deux membranes.
 - ce sont les cellules fonctionnelles d'un point de vue métabolique, disposées en travées unicellulaires radiaires de la zone périportale à la zone centro-lobulaire
- ⇒ **Métabolisme important**
 - avec un RE granuleux très riche en ribosomes → grande synthèse protéique du foie : produit l'albumine (70g/L de sang), les protéines de coagulation (fibrinogènes, et facteur de coagulation ...), la synthèse de protéines de l'inflammation.
 - au niveau du REL : métabolisme des lipides, et du glucose, activité oxydative = sys microsomal oxydatif, transforme des hormones (stéroïdes, qui doivent être métabolisées et éliminées par le foie par **élimination biliaire**, aussi pour certains xénobiotiques, ou **transformation** pour les prodrogues).
 - Nombreux lysosomes en rapport avec une fonction d'autophagie (autogestion d'éléments énergétiques du cytoplasme afin d'en récupérer pour son métabolisme)
- ⇒ Tous ne sont pas identiques, il y a un **gradient de fonctions** : hétérogénéité des hépatocytes
 - le sang arrive avec bcp de nutriments et oxygène ...
 - donc dans la zone périportale (oxydation, néoglucogenèse, beta ox, synthèse de cholestérol, catabolisme des aa, uréogenèse ...)
 - et dans zone périveineuse (glycolyse, lipogenèse, cétogenèse, synthèse de glutamine (pour piéger l'ammoniac qui aurait échappé à l'uréogenèse), biotransformation).

CELLULES SINUSOÏDALES 20%

- ⇒ Cellules endothéliales fenêtrées, le cytoplasme fait saillie dans la lumière capillaire, il y a des perforations (pores) de $\varnothing$: 100 nm, reposants sur une lame basale discontinue, très réduite (espace de Disse), avec quelques fibres de collagènes, ou le sérum peut circuler librement.
- ⇒ Ces cellules endothéliales sous l'action de catécholamines **font varier le diamètre des pores** si on a une stimulation par le **système nerveux sympathique** de la noradrénaline qui est libérée

	localement, la perméabilité des pores va être modifiée, par exemple la capacité des pores à libérer des lipoprotéines de taille trop grande par rapport au diamètre du pore ⇒ Échanges importants <i>ex de lipoprotéines</i>. ⇒ Matrice extra-cellulaire sous-jacente de fibres de réticuline.
	CELLULE DE KUPFFER
	⇒ Macrophage résident du foie, cellules immobilisées, présentes dans la lumière des sinusoides (activité de phagocytose), cellules phagocytaires très actives à la surface de l'endothélium, filtre tout ce qui vient de l'intestin. ⇒ Elle est moins réactive qu'un macrophage standard, détruit le pathogène en limitant la sécrétion de produits inflammatoires : laisse le foie dans un état stable .
	CELLULES DE ITO
	⇒ Cellules stellaires ou étoilées ont de nombreux prolongements qui entourent les sinusoides, ont ⇒ <u>Activités importantes</u> : ▪ Stockage de certaines vitamines : ont de grandes vacuoles lipidiques dans le cytoplasme → stockage de vitamine A ▪ Rôle majeur dans processus de fibrose → les cellules de Ito produisent des médiateurs qui agissent sur la prolifération cellulaire, et produisent de nombreux éléments de la MEC (trame collagène, fibres de réticuline ...), tant que c'est de la réparation, c'est bien, mais quand c'est incontrôlé → dev de travées fibreuses dans les lobules → évolution vers la <u>cirrhose hépatique</u> ▪ Circulation lymphatique : Espace de Disse à la périphérie du lobule est connecté aux vaisseaux lymphatiques, il y a un <u>réseau lymphatique profond</u> (issu des espaces de Disse et va être drainé progressivement vers les espaces portes puis le long des troncs vasculaires jusqu'au pédicule hépatique), et un <u>réseau superficiel</u> (sous-capsulaire provenant des espaces interlobulaires, se drainant vers le pédicule hépatique). ▪ Le système biliaire
	VOIES BILIAIRES
	⇒ A la périphérie du lobule, on se retrouve dans des canaux avec une paroi propre = canaux de Hering. • Qui vont parcourir les espaces porte en suivant le trajet des veines, en se regroupant, • Dans ce trajet, les cellules de la paroi = cholangiocytes vont modifier la composition du liquide (sécrétion d'eau et de bicarbonates = bile plus fluide à la sortie du foie). ⇒ Ces canaux se regroupent en 2 canaux hépatiques droit et gauche, qui vont fusionner pour former le canal cholédoque (avec glandes muqueuses) où il y a production de mucus, qui enrichit la sécrétion biliaire.
	STRUCTURE DES VOIES BILIAIRES
	⇒ La <u>bile est produite en continue</u>, or <u>on mange de façon discontinue</u> dans l'espèce humaine : à l'arrivée du canal cholédoque et du canal pancréatique, on a des structures sphinctériennes tout le long, et à l'entrée = <u>ampoule de Vater</u>, on trouve le sphincter d'Oddi. • Ces sphincters qui seront fermés à distance des repas = la bile reflue dans le canal cholédoque et empêche la remontée vers le foie, la bile se stocke dans la vésicule biliaire.
	VESICULE BILIAIRE
	⇒ La vésicule biliaire, assure la fonction de stockage entre les repas, et une fonction de concentration (réabsorption de 90% de l'eau). ⇒ Muqueuse avec de nombreux replis, une musculature bien développée : car au moment des repas doit éjecter son contenu dans l'intestin. Elle se contracte quand il y a production de CCK = cholécystokinine (produite au niveau du duodénum avec l'arrivée du bol alimentaire). ⇒ La bile est relativement instable elle peut précipiter le cholestérol, les sels minéraux, c'est le début de calculs qu'on peut retrouver dans le canal cholédoque → responsables de <u>crises coliques</u>.
	⚡ Innervation à la fois sympathique (fibres issues du gg coeliaque), et para S (issu du nerf vague) → Joue sur l'hémodynamique, la régulation biliaire et métabolique (<i>ex : Nadr stimule la néoglucogénèse en période d'hypoglycémie</i>). Il y a des systèmes sensibles à l'osmolarité près de la veine porte et système de chémoréception en rapport avec la composition de la prise alimentaire.

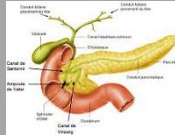
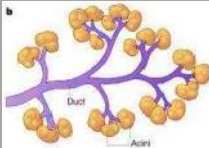
FONCTIONS DU FOIE

FONCTIONS METABOLIQUES

- ♣ Métabolisme glucidique et lipidique et azoté, détoxification, fonction sécrétoire exocrine (bile et acide biliaires) et endocrines (protéine, et hormones, médiateurs comme IGF1)
- **Métabolisme glucidique** : glycogénèse, néoglucogénèse, cycle des pentoses phosphate
⇒ Métabolisme du fructose : bon substrat mais si excès → cancer du foie
- **Métabolisme lipidique** : oxydation peroxysomale → ox° des AG, et de certains médicaments, produit du H₂O₂ (si trop entraîne des dommages).
- **Métabolisme azoté** (production des protéines plasmatiques : albumine, protéines de transport, de l'inflammation, de coagulation, du métabolisme du fer et du cuivre ...)
- **Cétogénèse** : production de corps cétoniques (si excès d'acétyl-CoA) : que le cerveau peu utiliser.
- **Métabolisme des lipoprotéines** : assemblage de lipides sous forme de chylomicrons pour les redistribuer.
- **Synthèse du cholestérol** (environ 1/3 du cholestérol total)
- **Métabolisme de l'hème** et élimination de la bilirubine :
⇒ Hème nécessaire pour les GR, mais aussi de nombreuses protéines qui ont besoin d'hèmes pour leur métabolisme oxydatif).
⇒ Quand on dégrade Hb, on l'a transforme en *bilirubine* :
- que l'on trouve dans le sang (couleur jaune des hématomes)
- sera éliminée par système de conjugaison habituel pour former une molécule soluble qui sera éliminée dans la bile.
- **Réaction de biotransformation** (au niveau du REL et peroxysomes) = 2 phases,
⇒ I : oxydation et hydroxylation (les inactive ou les active, ou transformées en molécules toxiques)
→ grâce aux enzymes de la famille des CYP450 → fait apparaître un groupement hydroxyle
⇒ II : conjugaison avec une molécule plus hydrophile sur le OH, pour augmenter la solubilité, et permettre son élimination.
- **Fonction biliaire** :
⇒ La bile est à la fois un suc digestif et une voie d'excrétion
⇒ Secrétée par les hépatocytes au pôle biliaire avant d'être véhiculée par les voies biliaires
⇒ Elle est formée de 2 fractions :
- l'une est **dépendante** des acides biliaires
- l'autre est **indépendante** des acides biliaires (si stress oxydant, glutathion n'est plus libéré dans la bile, et défaut de production de bile par le foie).
★ Composition : production entre 0,5 et 0,8 L/j : *peptides, protéines, cholestérol, acides et sels biliaires, phospholipides, stéroïdes et dérivés, pigments biliaires, xénobiotiques....*
- Si déstabilisée : fait des calculs
★ Cholérèse stimulée par la sécrétine et parasympathique et action de la CCK sur la vésicule (cholagogue)
★ Les acides et sels biliaires = structures dérivées du cholestérol (acide cholique et chénodesoxycholique, conjugue avec la glycine (glycocholate), et la taurine (taurocholate).
- Vont être déconjugués et réabsorbés en partie (cycle entéro hépatique), d'autres réduits.

PATHOLOGIES

- ✖ **Cholestase** : diminution de la production de bile
 - origine intra-hépatique : maladie alcoolique, hépatite virale, cirrhose, l'hépatocarcinome (se développe de façon chronique, d'abord petits problèmes, puis évolution vers la cirrhose en 10-15 ans chez la majorité des patients, et puis en 15-20 ans développement d'un hépatocarcinome)
 - ou extra hépatique : obstruction des voies biliaires, ou cancers/stones qui empêchent la bile de s'écouler.
- conséquence : non élimination de certains produits qui devraient être éliminés, dont la bilirubine, qui va s'accumuler (*coloration bronze de la peau, et jaunisse des yeux*)
- ✖ **Hépatite** : associée à une cytolysse, nécrose de cellules avec insuffisance du fonctionnement hépatique.

	✗ Stéatose hépatique : associée au syndrome métabolique (commence par apparition de gouttelettes lipidiques dans les hépatocytes, et quand elle devient très importante, elle devient irréversible (1ère cause de transplantation hépatique aux US)) ✗ Cirrhose : fibrose, et désorganisation de la vascularisation hépatique, entraîne une insuffisance hépatocellulaire, et une hypertension portale. Risque d'évolution vers le cancer.							
PANCREAS EXOCRINE								
ANATOMIE		♣ Organe très particulier situé dans la première rangée duodénale, il est composé à la fois d'un <u>tissu exocrine</u> pour produire des composants nécessaires à la digestion et <u>une fonction endocrine</u> avec la production d'hormones très importantes : insuline et glucagon • le canal de Wirsung : canal pancréatique principal qu'on retrouve chez tous les individus, • le canal de Santorini en revanche n'est pas systématiquement présent (max 30% de la population)						
VASCULARISATION		♣ Organe <u>très sensible à l'hypoperfusion</u>, et normalement s'auto régule pour avoir un bon volume de pression qui le parcourt, • les sécrétions endocrines pancréatiques passent dans les veines mésentérique sup et veine splénique • alors que les sécrétions exocrines passent dans le canal pancréatique						
HISTOLOGIE		♣ Structure en grappe de raisin, en acini (enzymes), • au niveau des cellules canalaire des canalicules : production d'eau et électrolytes (bicarbonates). • suc avec des enzymes produites par acini. Dans les grappes d'acini, on trouve des cellules de pancréas exocrines (Ilots de Langerhans, avec capacité de déverser leurs produits de sécrétion dans la circulation sanguine). Pancréas exocrine : <table><tr><td>Cellules acineuses</td><td> • C. pyramidales sécrétant des enzymes, dans le cytoplasme il y a des vésicules de stockage et sécrétion. • Vont contenir <u>les proenzymes (précurseurs inactifs)</u> responsables de la digestion, • Et quand induction de l'activité pancréatique par cholécystokinine et sécrétine → exocytose et les précurseurs protéiques passent jusqu'à la lumière duodénale. • Ces vésicules ont un temps de <u>résidence limite</u> : il y a un système d'autophagie pour digérer le contenu et détruire les protéines → <u>produisent PSTI</u> : protéine inhibitrice du trypsinogène (limite le risque d'auto-activation des enzymes) • Quand libération, au contact de l'épithélium intestinal, une entérokinase va transformer le trypsinogène en trypsine, qui va pouvoir renforcer sa <u>propre activation</u> en agissant sur les trypsinogènes, et sur les autres précurseurs inactifs. </td></tr><tr><td>Cellules canalaire</td><td> ♣ Produisent de l'eau et des bicarbonates, expriment une anhydrase carbonique → sécrétion dans la lumière du canal pancréatique, couple à sécrétion de l'ion chlorure par CFTR (transporteur dont le défaut est responsable de la mucoviscidose) </td></tr><tr><td>Cellules stellaires</td><td> ♣ Semblables aux c. de Ito, qui synthétisent du collagène (impliquées dans les fibroses pancréatiques) </td></tr></table>	Cellules acineuses	• C. pyramidales sécrétant des enzymes, dans le cytoplasme il y a des vésicules de stockage et sécrétion. • Vont contenir <u>les proenzymes (précurseurs inactifs)</u> responsables de la digestion, • Et quand induction de l'activité pancréatique par cholécystokinine et sécrétine → exocytose et les précurseurs protéiques passent jusqu'à la lumière duodénale. • Ces vésicules ont un temps de <u>résidence limite</u> : il y a un système d'autophagie pour digérer le contenu et détruire les protéines → <u>produisent PSTI</u> : protéine inhibitrice du trypsinogène (limite le risque d'auto-activation des enzymes) • Quand libération, au contact de l'épithélium intestinal, une entérokinase va transformer le trypsinogène en trypsine, qui va pouvoir renforcer sa <u>propre activation</u> en agissant sur les trypsinogènes, et sur les autres précurseurs inactifs.	Cellules canalaire	♣ Produisent de l'eau et des bicarbonates, expriment une anhydrase carbonique → sécrétion dans la lumière du canal pancréatique, couple à sécrétion de l'ion chlorure par CFTR (transporteur dont le défaut est responsable de la mucoviscidose)	Cellules stellaires	♣ Semblables aux c. de Ito, qui synthétisent du collagène (impliquées dans les fibroses pancréatiques)
Cellules acineuses	• C. pyramidales sécrétant des enzymes, dans le cytoplasme il y a des vésicules de stockage et sécrétion. • Vont contenir <u>les proenzymes (précurseurs inactifs)</u> responsables de la digestion, • Et quand induction de l'activité pancréatique par cholécystokinine et sécrétine → exocytose et les précurseurs protéiques passent jusqu'à la lumière duodénale. • Ces vésicules ont un temps de <u>résidence limite</u> : il y a un système d'autophagie pour digérer le contenu et détruire les protéines → <u>produisent PSTI</u> : protéine inhibitrice du trypsinogène (limite le risque d'auto-activation des enzymes) • Quand libération, au contact de l'épithélium intestinal, une entérokinase va transformer le trypsinogène en trypsine, qui va pouvoir renforcer sa <u>propre activation</u> en agissant sur les trypsinogènes, et sur les autres précurseurs inactifs.							
Cellules canalaire	♣ Produisent de l'eau et des bicarbonates, expriment une anhydrase carbonique → sécrétion dans la lumière du canal pancréatique, couple à sécrétion de l'ion chlorure par CFTR (transporteur dont le défaut est responsable de la mucoviscidose)							
Cellules stellaires	♣ Semblables aux c. de Ito, qui synthétisent du collagène (impliquées dans les fibroses pancréatiques)							
SUC PANCREATIQUE		▪ Environ 1,5L par jour ▪ Liquide isotonique au plasma, très riche en HCO_3^- (<i>pH 8,6</i>) ▪ Il contient l'ensemble des enzymes nécessaires à la digestion : protéases, enzymes amylolytiques, lipolytiques, RNases, DNases. ▪ Activation des enzymes dans la lumière duodénale par entérokinase de la muqueuse. ▪ Induction sous le contrôle de sécrétine et CCK (produite par les c. neuroendocrines des glandes de Lieberkühn de l'intestin), contrôlé par le système paraS lors des repas.						