

Cette partie du cours enseignée par le Pr. Crénesse permettra d'expliquer les phénomènes de courants électriques mis en jeu dans de nombreux phénomènes du corps humain comme la contraction musculaire, la propagation d'un influx nerveux... Ces courants reposent en fait sur des échanges d'ions à l'origine de potentiels électriques, permettant des phénomènes électrochimiques que l'on détaillera. On illustrera cette partie du cours par les bases de l'électrocardiogramme, qui est un examen de base en médecine.

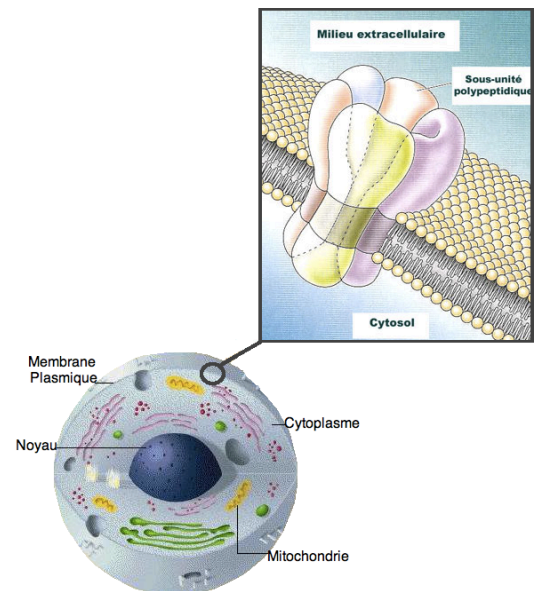
I) Canaux ioniques

La première structure à étudier pour comprendre les phénomènes électriques qui régulent l'activité des cellules est le canal ionique.

a) Structure :

Les canaux ioniques sont **des pores** dans la membrane permettant des transports rapides, entre les milieux intra et extracellulaires. Ils sont rattachés à la membrane par des acides aminés neutres, lipophiles.

Ces canaux sont **des transporteurs membranaires**, formés de sous-unités protéiques, qui se regroupent pour former **une structure cylindrique où passent eau et petits ions**.



Schématiquement, on représente les canaux comme des portes entre les milieux intra et extra e^R . La porte du canal est le plus souvent sur le versant cytoplasmique de celui-ci, mais elle peut être au centre du canal. Il peut également y avoir deux portes, une sur chaque versant. Ces portes seront ouvertes ou fermées, selon la régulation du canal, et permettront ou non le passage des ions. Un canal ionique constamment ouvert est appelé **canal de fuite** ou pore.

b) Sélectivité du canal :

On observe une sélectivité du canal, c'est à dire que l'eau passera toujours lorsque le canal sera ouvert, mais le passage des ions sera soumis à différents facteurs :

- La **structure géométrique** et le **diamètre** du canal : la taille du canal filtrera les plus grosses particules
- La **charge électrique des Acides aminés** situés à l'intérieur du pore, en contact avec la lumière du canal : si les acides aminés sont chargés positivement, les cations (charge +) seront refoulés, tandis que les anions (charge -) pourront alors traverser. C'est l'inverse pour un canal ayant des AA chargés négativement.

Un canal pourra être sélectif d'un ion (canaux sodiques, pour l'ion sodium Na^+), ou sélectif d'une classe d'ions : les ions monovalents (une seule charge, K^+ , Na^+ , Cl^- ...) ou spécifique de l'ensemble des cations, ou des anions. Un canal ne laissant passer que l'eau sera appelé aquaporines.

c) Régulation des canaux :

On a vu que certains canaux pouvaient être constamment ouverts, cela sous entend que certains resteront fermés. Ces canaux, à ouverture régulée, s'ouvriront ou se fermeront sous l'action de différents facteurs :

- Un changement de **potentiel membranaire** : le voltage entre les deux versants membranaires se verra modifié, et les canaux verront leur conformation modifiée, entraînant leur ouverture ou leur fermeture : ce sont **les canaux voltage dépendant**.
- La liaison d'un ligand (messager chimique, par exemple une hormone) à un récepteur couplé au canal.
- Des changements physiques, impliquant des contraintes mécaniques particulières aux canaux.

d) Canaux & Pathologie :

Les canaux K^+ sont impliqués dans des maladies cardiaques, rénales, neurologiques, et dans le diabète.

Les canaux Na^+ sont impliqués dans des pathologies cardiaques, dans certaines paralysies, et dans l'épilepsie.

Les canaux Ca^{2+} sont mis en jeu dans une forme de paralysie, dans le diabète, dans certains troubles neurologiques et dans l'hyperthermie maligne (maladie génétique entraînant une crise d'hyperthermie lors de la prise d'anesthésiques halogénés)

Les canaux Cl^- sont impliqués dans la mucoviscidose, et dans certaines myopathies.

Il est alors facile de comprendre l'intérêt de cibler ces canaux en pharmacologie :

Les anti-arythmiques (M cardiaques) agissent sur les canaux potassiques, sodiques et calciques

Les diurétiques agissent sur les canaux sodium, et certains antidiabétiques agissent sur les canaux potassium.

e) Fonctions des canaux & Potentiel électrique

Ces canaux ioniques vont permettre des passages sélectifs d'ions, à l'origine de potentiels électriques. En effet, la membrane plasmique est imperméable aux ions, sauf au travers de ces structures canalaire : on parle de perméabilité sélective. Les ions diffuseront donc au travers de la membrane en fonction de la présence ou non de ces canaux, et de leur état d'ouverture, et cette traversée entraînera des courants ioniques, et des différences de concentration ionique de part et d'autre de la membrane.

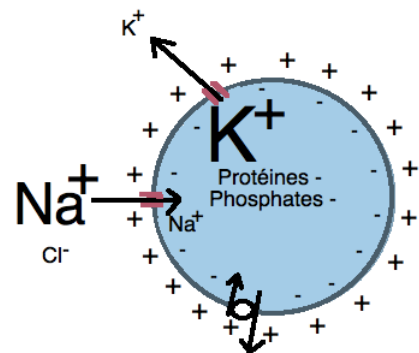
II) Potentiel membranaire

a) Origine du potentiel

Toutes les cellules de l'organisme présentent un potentiel de membrane. Ce potentiel correspond en fait à une charge globalement négative dans le liquide intracellulaire, et une charge globalement positive dans le liquide extracellulaire : c'est une différence de charge. Plusieurs processus sont à l'origine de cette différence de potentiel :

- On a dans la cellule des particules chargées négativement sans cation compensateur : des protéines, et des phosphates. A l'inverse, on a dans le liquide extracellulaire des cations en concentration supérieure aux anions du même milieu : ces cations sont essentiellement représentés par les ions sodium.

Origine du potentiel membranaire



- Les canaux de fuite K⁺ entraînent une sortie constante d'ions K⁺ vers le milieu extracellulaire, réduisant le nombre d'ions positifs dans la cellule
- Les canaux sodiques sont régulés et sont le plus souvent fermés : leur concentration intracellulaire est faible
- Une pompe Na/K ATPase entraîne l'échange de 3Na⁺ intracellulaires contre deux K⁺ extracellulaires, pour équilibrer les concentrations, et maintenir un gradient chimique entre les milieux intra et extracellulaires. Cette pompe fait sortir 3 charges + contre deux : elle contribue donc à la différence de potentiel.

On a ainsi instauration d'un potentiel membranaire, dans toutes les cellules : il est de -40mV dans une cellule épithéliale, de -60mV dans une cellule nerveuse, de -80mV dans une cellule musculaire striée et de -90mV dans la cellule myocardique.

b) Concentrations ioniques

Ces valeurs témoignent de la différence de concentrations ioniques de part et d'autre de la membrane, et donc du gradient électrochimique instauré :

Ion	concentration intracellulaire (mmol/l)	concentration extracellulaire (mmol/l)	Potentiel d'équilibre
Na ⁺	15	145	+60 mV
K ⁺	150	5	-90 mV
Ca ²⁺	10 ⁻⁴	1	+120 mV
Cl ⁻	10	100	-62 mV

III) Potentiel gradué & potentiel d'action

Le potentiel membranaire pourra dans les cellules excitables comme les muscles ou les neurones, subir des variations très importantes, sous forme de potentiel gradué et/ou de potentiel d'action. Lorsque le potentiel devient moins négatif, on dit qu'on a une dépolarisation, et quand il revient vers sa valeur basale, on a une repolarisation. S'il va vers des valeurs plus négatives, on parle d'hyperpolarisation

Potentils gradués :

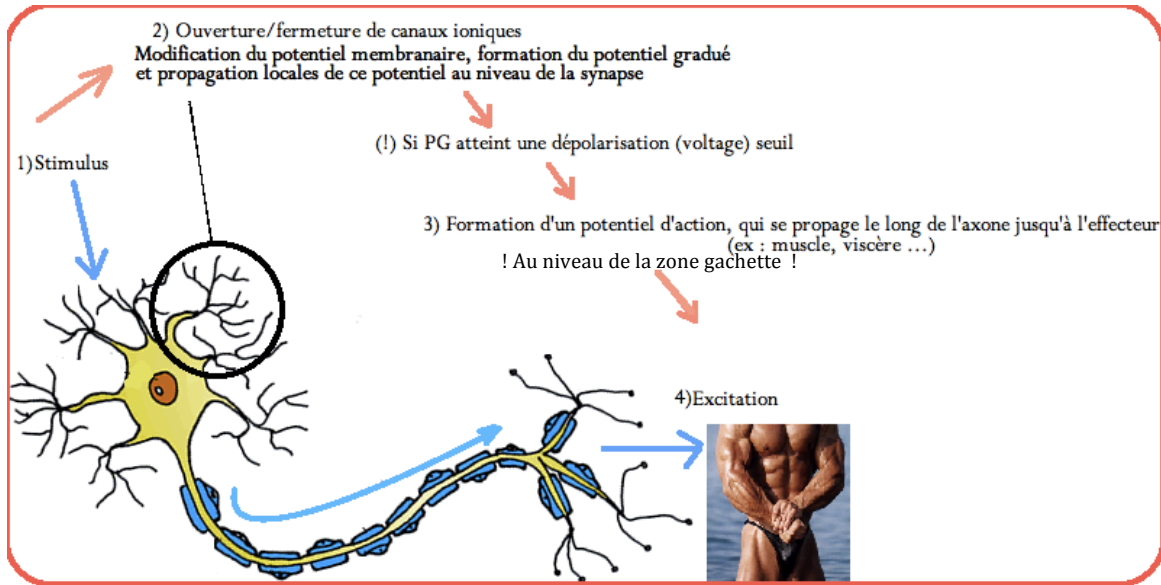
Ce sont des variations du potentiel membranaire de courte propagation. Elles ont lieu généralement à la synapse neuronale, et leur amplitude dépend de l'intensité de l'événement déclenchant. Cet événement pourra être un stimulus lumineux dans les cellules de la rétine, ou la liaison d'un médiateur chimique. Quelle que soit sa nature, on aura toujours un effet sur la régulation locale des canaux ioniques, ce qui aura pour finalité de faire varier le potentiel de membrane. Si ces variations atteignent un certain seuil, on aura apparition d'un potentiel d'action. Dans le cas contraire, l'amplitude du potentiel gradué formé diminue avec la distance, et les courants ioniques locaux disparaissent rapidement : c'est le phénomène de décroissement.

Potentiel d'action :

Il est défini par des variations transitoires et brutales de la conductance membranaires aux ions : on a des mouvements ioniques et des variations des concentrations intra- et extra-cellulaire de ces ions, entraînant une variation du potentiel membranaire. Le potentiel d'action répond à la loi du tout ou rien : si le potentiel membranaire franchit un seuil, on a un potentiel d'action, sinon c'est un simple potentiel gradué.

Ces potentiels d’actions se propagent tout le long de la cellule et ne sont pas soumis au phénomène de décrétement. Ils sont permis par des canaux ioniques spécifiques.

Exemple dans le neurone :



Courbe de voltage :

A l'état basal :

La cellule neuronale présente un potentiel membranaire à -60mV/-70mV. Elle est polarisée, on a une sortie constante d'ions potassium hors de la cellule.

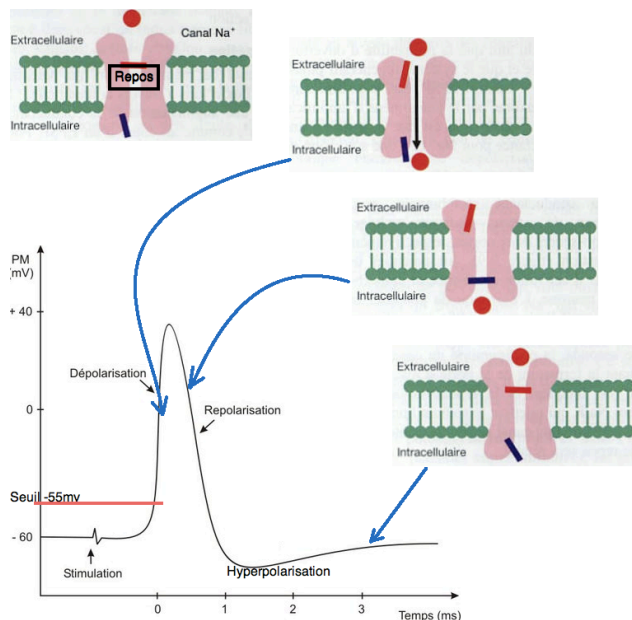
On a un **stimulus** qui va arriver et agir sur les canaux régulés : ça peut être un ligand chimique, un stimulus mécanique ou électrique. Ce stimulus va entraîner l'ouverture de la **porte d'activation** des canaux Na+. On aura alors une entrée d'ions, et un début de dépolarisation, qui s'il franchit le seuil de -55mV, donnera un potentiel d'action.

On aura parallèlement une ouverture des canaux K+ retardés, qui joueront un rôle à la repolarisation.

La deuxième porte du canal Na+, **porte d'inactivation**, va finalement se refermer au pic de potentiel, et la sortie d'ions K+ va permettre une repolarisation.

Lorsque le potentiel atteint -70mV, les canaux K+ ne sont pas encore totalement fermés, et on a donc une **hyperpolarisation**, le potentiel devient plus négatif. Les concentrations et les potentiels sont finalement rééquilibrés pour retourner au potentiel basal.

Lors de la repolarisation, les deux portes du canal Na+ reviennent à leur position d'équilibre : porte d'activation fermée et porte d'inactivation ouverte.



Le potentiel d'action sera créé au niveau du neurone dans une zone dite gâchette, au départ de l'axone, et se propagera tout au long de celui-ci. Un même neurone donnera toujours le même type de potentiel d'action, c'est la fréquence de ceux-ci qui variera.

Périodes réfractaires et vitesse :

On distingue la période réfractaire absolue et la période réfractaire relative. La période absolue correspond à une impossibilité pour le neurone de former un nouveau potentiel d'action durant les 2ms suivant l'émission d'un premier. Cette période correspond à la durée de retour à l'équilibre des canaux Na^+ . Elle permet d'éviter un chevauchement des potentiels d'action. La période relative suit la période absolue, et correspond à une durée au cours de laquelle un potentiel d'action peut être généré avec un phénomène dépolarisant plus important (le seuil est augmenté) : le potentiel d'action ainsi généré a une amplitude plus faible.

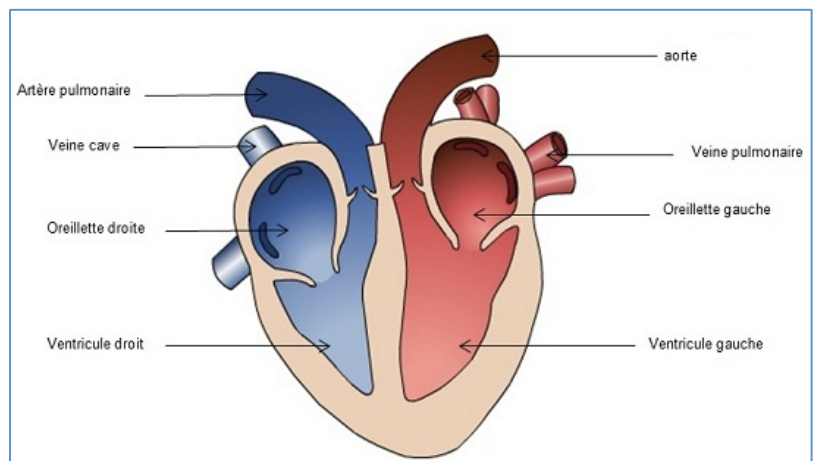
La vitesse de conduction du potentiel d'action est fonction de la myélinisation de la fibre nerveuse (ce qui augmente la vitesse), et du diamètre de la fibre : si le diamètre de la fibre augmente, la vitesse aussi.

IV Application : l'électrocardiogramme

a) Quelques rappels sur le cœur & l'appareil cardiovasculaire

Fréquence de battement $\cong 60 \cdot 80 \text{ bpm}$

On distingue classiquement 2 circulations sanguines : **une petite circulation**, ou circulation pulmonaire, où le sang est oxygéné ; et **une grande circulation**, où le sang est distribué aux organes du corps. Le cœur assure un rôle fondamental au travers de sa fonction de pompe sanguine. Il peut être subdivisé physiologiquement en deux parties :

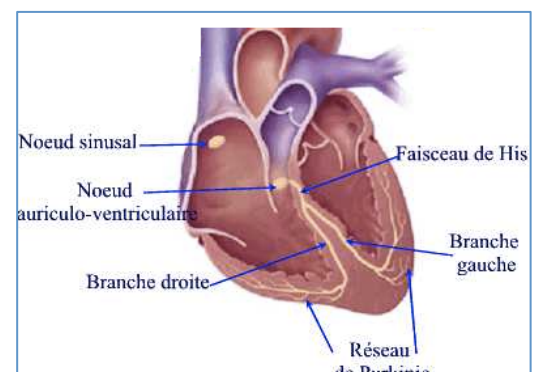


- **le cœur droit**, formé d'une oreillette qui reçoit le sang veineux par les veines caves, et d'un ventricule qui envoie le sang de l'oreillette vers la circulation pulmonaire.
- **Le cœur gauche**, qui reçoit le sang oxygéné par les poumons par les veines pulmonaires au niveau de son oreillette, et qui l'éjecte dans la circulation systémique par l'aorte.

L'activité du cœur est cyclique, on parle de **révolution cardiaque**. Ce cycle est ponctué par plusieurs phases successives qui se répètent lors de chaque cycle. Parmi ces phases, on en décrit deux principales : la systole (phase de contraction puis d'éjection) et la diastole (phase de relaxation et de remplissage). Un cycle dure en moyenne un peu moins d'une seconde.

Le cœur se contracte via des cellules musculaires lisses formant le **tissu myocardique**, et celles-ci sont commandées par des cellules non contractiles formant le **tissu nodal**, spécialisées dans la formation de potentiels d'action à l'origine de la contraction cardiaque. Ce tissu nodal est présent dans l'ensemble du cœur et se regroupe en nœud sinusal, nœud atrio-ventriculaire, faisceau de His et réseau de Purkinje.

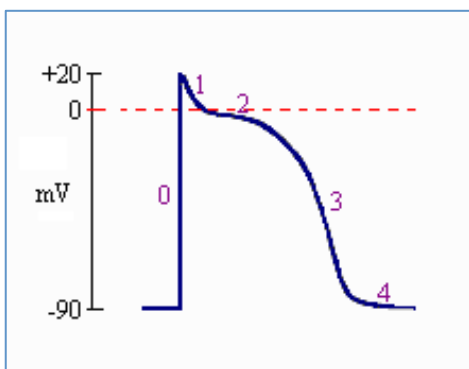
On parle de **tissu « pacemaker »**.



b) Potentiel d'action des cellules myocardiques

Le potentiel membranaire basal de la cellule myocardique est stable à -90mV . Lors d'une dépolarisation, il peut atteindre des valeurs de $+30\text{mV}$. Il y a un potentiel seuil qui doit être atteint pour que naisse un potentiel d'action.

Ce potentiel d'action va être produit au nœud sinusal, puis se propagera au nœud atrio-ventriculaire, pour emprunter le faisceau de His et atteindre le cœur gauche et le cœur droit de façon synchronisée. On remarque 5 parties dans ce potentiel d'action :



Phase 0 : Dépolarisation très rapide, brève (1ms) et de grande amplitude. Cette phase correspond à l'ouverture des canaux sodium (rapides) : l'ion Na^+ rentre dans la cellule et permet les variations de potentiel.

Remarque : la partie du potentiel supérieure à 0mV est appelée overshoot

Phase 1 : Repolarisation initiale partielle par ouverture de canaux potassiques précoces, vers un potentiel proche de 0mV .

Phase 2 : Phase de plateau. La dépolarisation a permis l'ouverture de canaux calciques voltage dépendants, ce qui provoque une entrée d'ions calcium. Celle-ci est compensée par une sortie d'ions K^+ . Cette entrée de calcium ne provoque pas en elle même la contraction, mais va activer des canaux particuliers du reticulum sarcoplasmique, canaux à ryanodine. Le RS contient une quantité importante d'ions calcium, et l'ouverture des canaux à ryanodine va provoquer un pic de concentration calcique cytoplasmique. Les ions calcium vont alors agir au niveau de la troponine pour permettre la contraction des fibres musculaires (cf cours d'Histo du S1 ☺).

Le pic de concentration calcique va également provoquer à son maximum une fermeture des canaux à ryanodine. De plus, il activera une Na/K ATPase qui permettra la sortie du calcium de la cellule contre l'entrée d'ions sodium. Enfin, une Ca -ATPase sera activée sur la membrane du R.S. pour pomper les ions calcium depuis le cytoplasme vers le R.S. Il en résultera une diminution de la concentration calcique intracellulaire.

Phase 3 : Repolarisation rapide par fermeture des canaux calciques membranaires, et ouverture des canaux K^+ retardés, voltage-dépendants. On a donc une sortie massive d'ions potassiques.

Phase 4 : Phase diastolique, avec équilibration des concentrations intracellulaires en ions par une Na/K ATPase membranaire.

c) L'électrocardiogramme

L'examen électrocardiographique est un examen permettant de mesurer l'activité électrique de l'ensemble du cœur. En clinique il permet d'observer des troubles de la conduction, et donc de suspecter différentes pathologies ayant attrait au cœur, comme l'infarctus du myocarde ou les troubles du rythme.

Sa mise en place nécessite la pose de 12 dérivations :

6 précordiales

V1, V2, sur les 4èmes espaces IC droit et gauche.

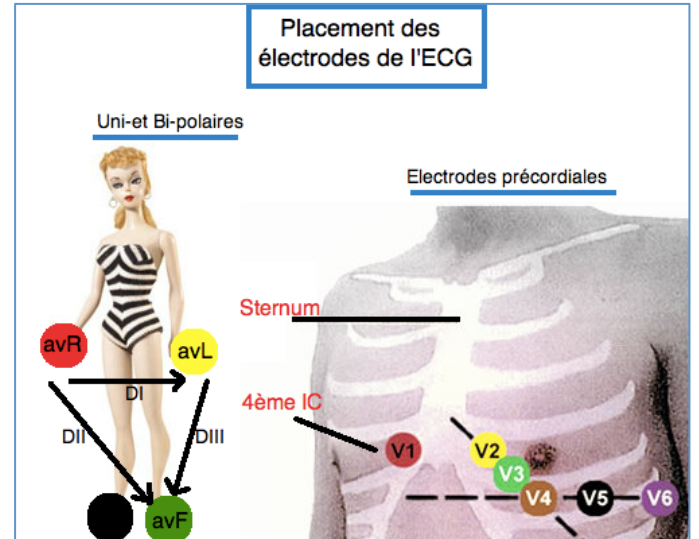
V3, entre V4 et V5

V4, sur la ligne medioclaviculaire

V5, V6 sur les lignes axillaires antérieure et moyenne.

3 unipolaires, avL (mb sup. gauche), avR (mb sup. droit) et avF (mb inf. gauche). L'électrode noire (mb inf. droit) est une électrode de référence.

3 bipolaires, DI entre avR et avL, DII entre avR et avF, et DIII entre avL et avF.



L'examen est rendu sur une feuille de papier millimétré, avec une échelle bien précise. L'appareil est en effet calibré de sorte que :

-Le papier se déroule à une vitesse de 25mm/s.

-L'étalonnage est tel que 1cm=1mV sur l'axe vertical

-1 petit carreau représente 0,04sec

Ce dispositif permet l'acquisition d'un profil type tel que ci-contre :

Onde P : elle correspond à la contraction des oreillettes. Cette contraction est permise par la naissance d'un influx nerveux au nœud sinusal (de Keith et Flack), qui va diffuser dans toute l'oreillette.

Espace P-R : Il correspond à la conduction oreillette ventricule, à travers le nœud atrio-ventriculaire d'Aschoff et Tawara. Sa durée ne doit pas excéder 0,2sec, soient 5 petits carreaux, sinon on aura un bloc.

Complexe QRS : Il correspond à la contraction des ventricules cardiaques, suite à l'arrivée de l'influx nerveux par le faisceau de His et le réseau de Purkinje. Le complexe QRS est fin, sa durée ne doit pas excéder deux petits carreaux, soient 0,08sec.

Onde T : onde de repolarisation ventriculaire. Elle est plus arrondie que QRS, asymétrique, de même polarité que QRS sur les différentes dérivations.

Intervalle QT : Depuis le début du QRS jusqu'à la fin de l'onde T. La longueur de cet intervalle n'est pas fixe, elle dépend de la fréquence cardiaque. Néanmoins, un QT long signe une pathologie des canaux ioniques.

⇒ Toutes modifications de la durée, amplitude et forme de ces ondes révèlent des pathologies du cœur ! La présence des différentes électrodes permet de situer les régions concernées par la pathologie en question, en regardant les différentes dérivations. Le vecteur représentant le front de dépolarisation, c'est à dire l'influx nerveux, est dirigé en bas et en dehors !

