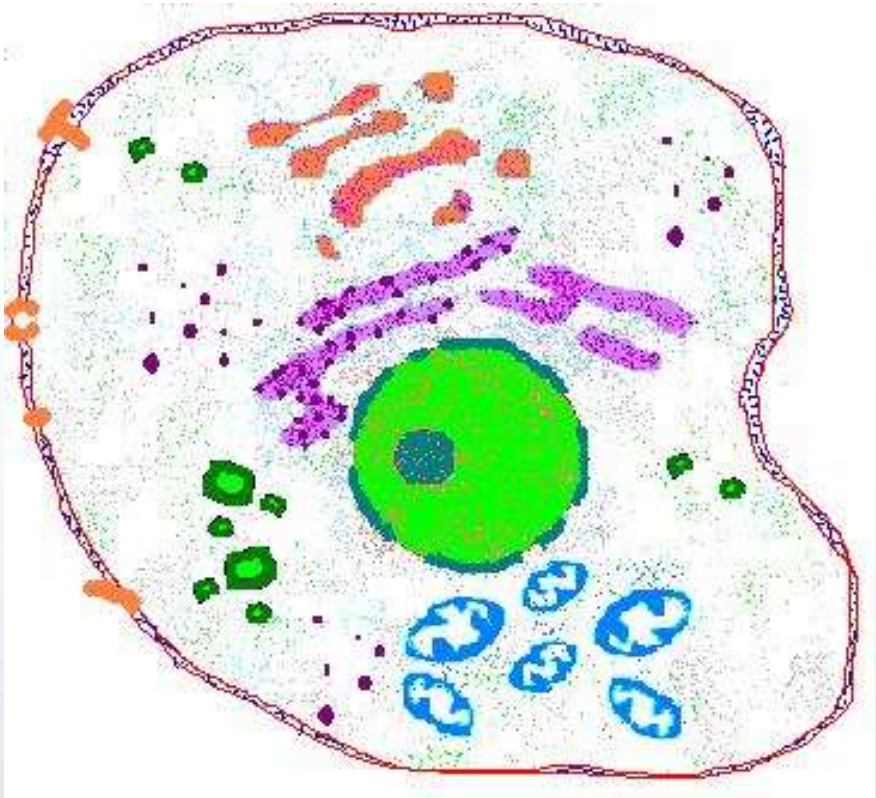
Dispositifs Médicaux de Mesure des signaux physiologiques

Pr. Norbert Noury

2
Mesurandes physiologiques

Les biopotentiels; Modèle électrique de cellule; le potentiel d'action; la bioimpédance; les signaux mécaniques, acoustiques, thermiques

La cellule est excitable « électriquement »

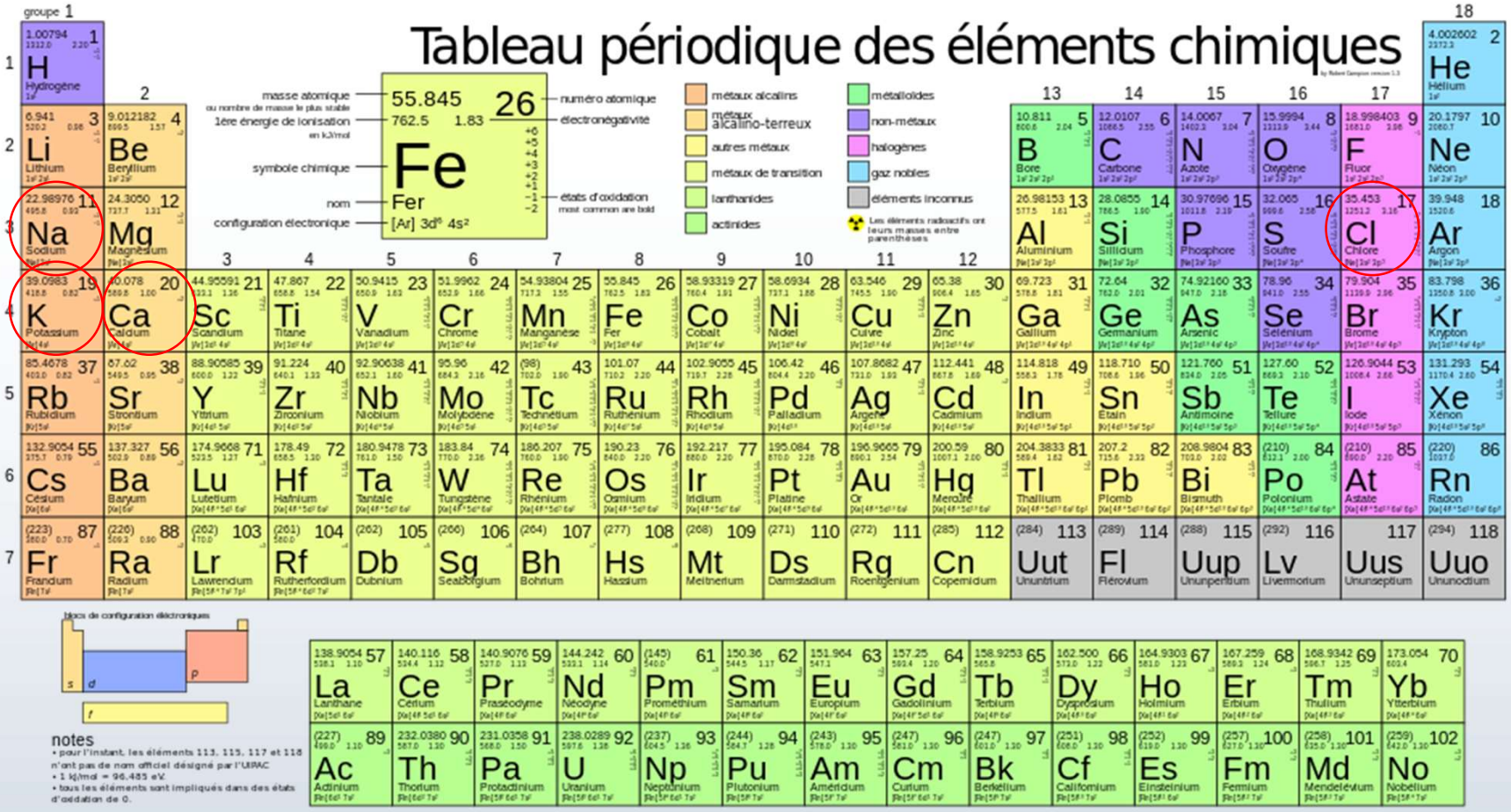


La cellule contient des ions (Na, K, Cl…) en solution :
- Cations (Positifs): Na^{+}, K^{+}, Ca^{2+}
- Anions (négatifs): Cl-

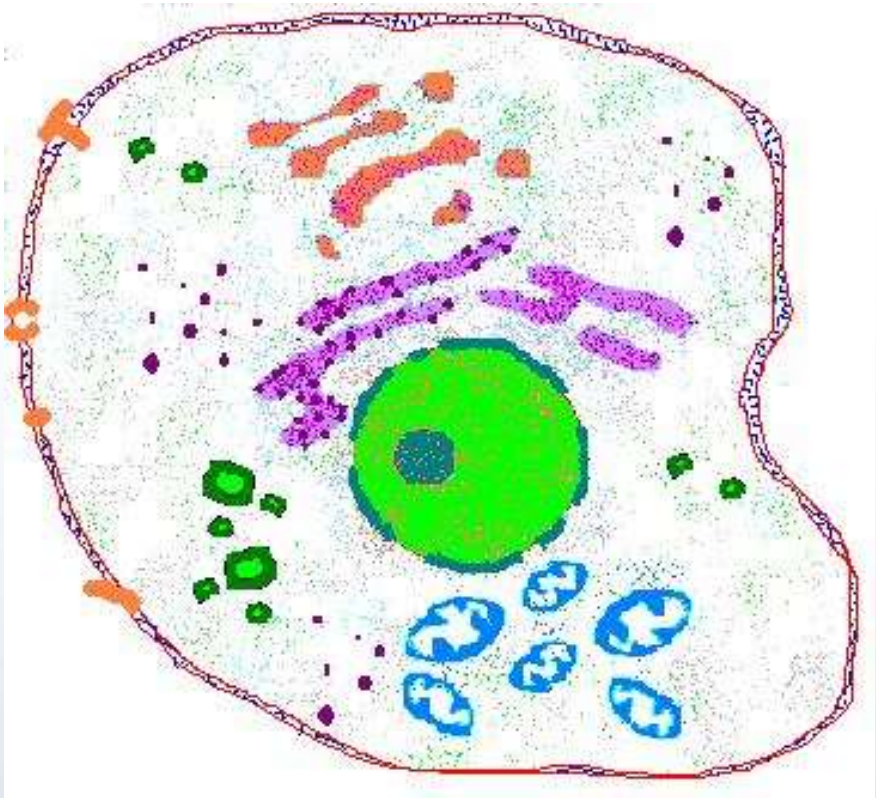
Le « liquide interstitiel » contient également des ions en solution

Intérieur: majorité de Potassium (K+)
Extérieur: majorité de Sodium (Na+)

Rappel: classification périodique des éléments (*Mendeleïev*)



La cellule est excitable « électriquement »



Intérieur: majorité de Potassium (K+)
Extérieur: majorité de Sodium (Na+)

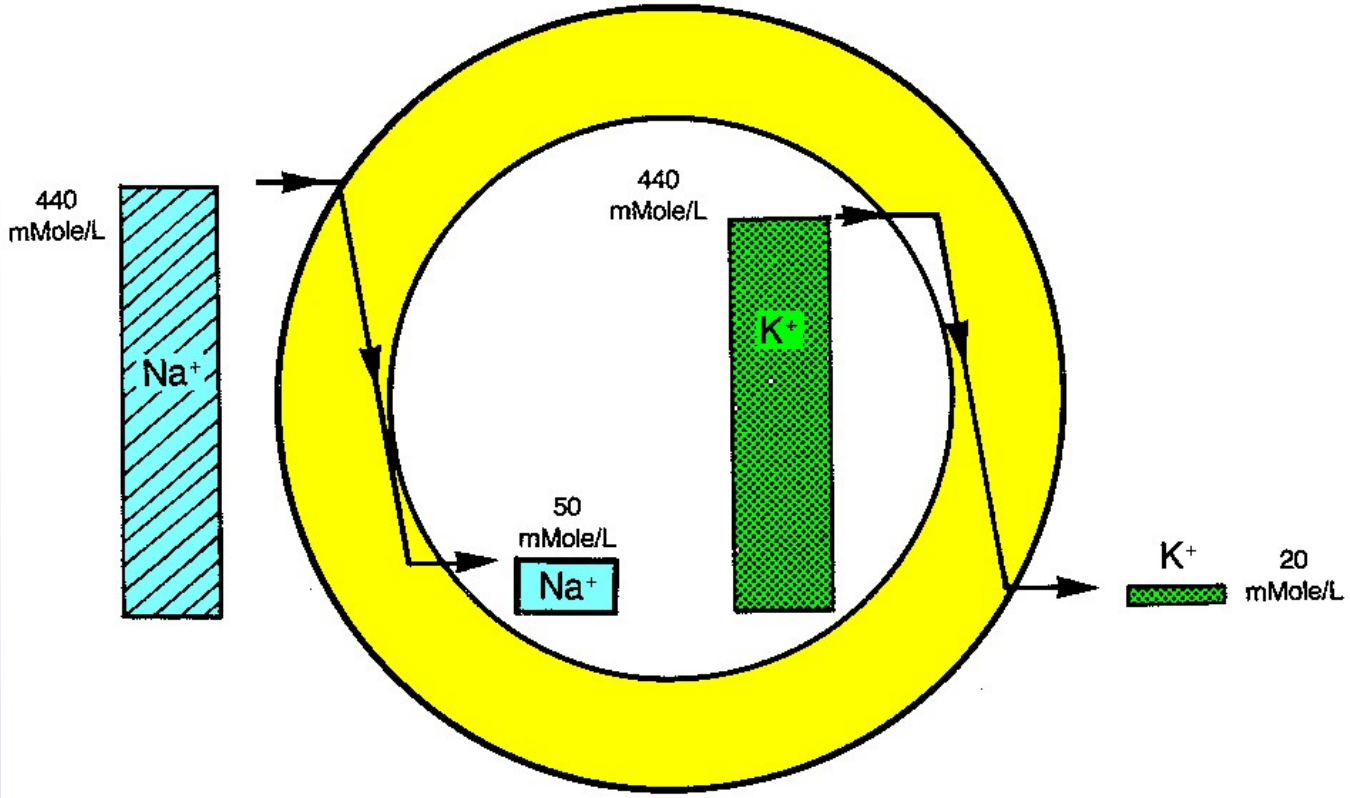
La cellule contient des ions (Na, K, Cl…) en solution :
- Cations (Positifs): Na^{+}, K^{+}, Ca^{2+}
- Anions (négatifs): Cl-

Le « liquide interstitiel » contient également des ions en solution

La cellule est entourée d'une membrane semi-perméable:
-Des « **pores** » laissent passer préférentiellement certains ions: entrée de Na+, sortie de K+
-Une « **pompe ionique** » tente d'équilibrer les échanges: entrée de K+, sortie de Na+

Modèle électrique équivalent de la cellule

Concentrations ioniques dans la cellule



$[K^+]_{in} >> [K^+]_{out}$

K^+ cherche à "descendre" le gradient de concentration :
→sortie de la cellule

Charges "+" à l'extérieur de la cellule

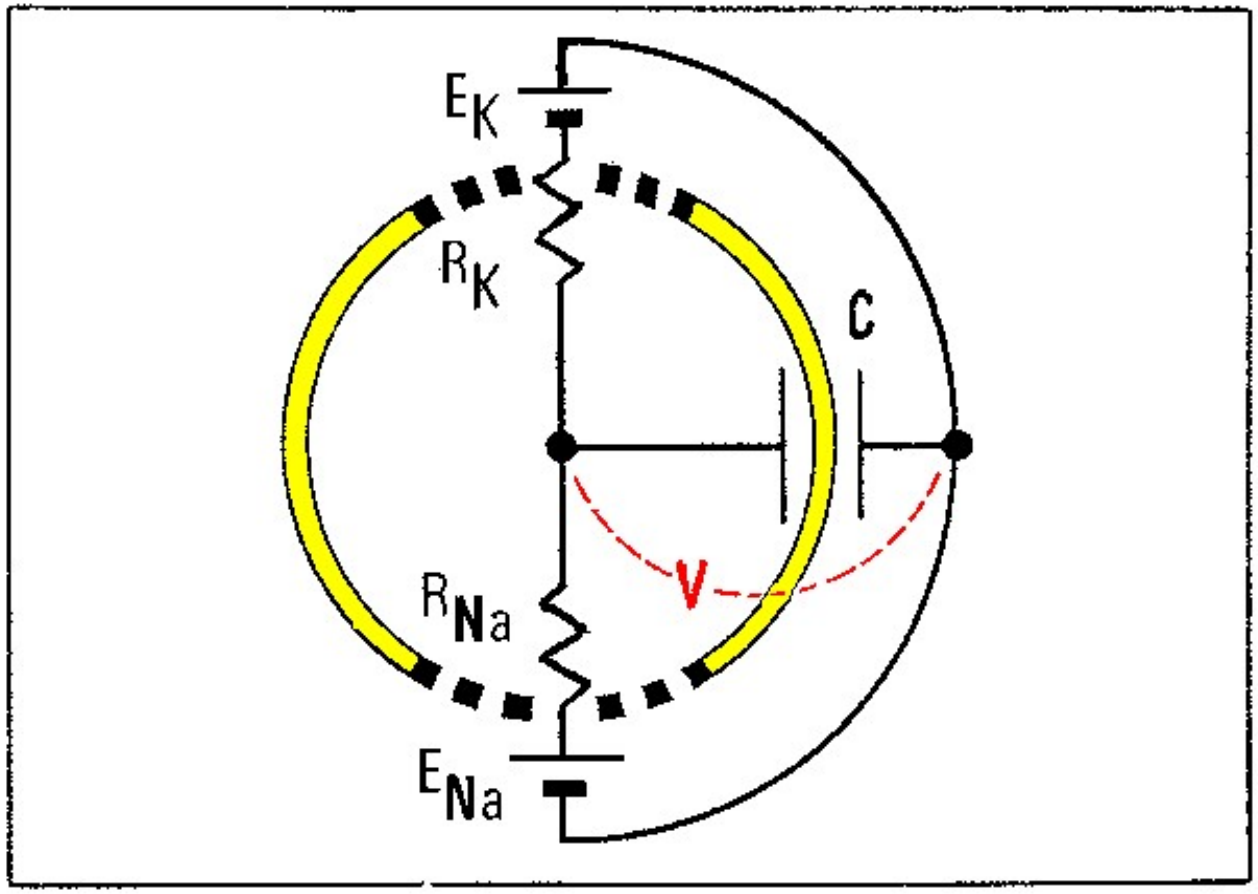
→Modèle de "Pile"

$[Na^+]_{out} >> [Na^+]_{in}$

Gradient de concentration $[Na^+]$ en sens opposé

Modèle électrique équivalent de la cellule

Comportement résistif de la cellule



Les Ions traversent la membrane par des pores (trous de diamètre 3.5 Å).

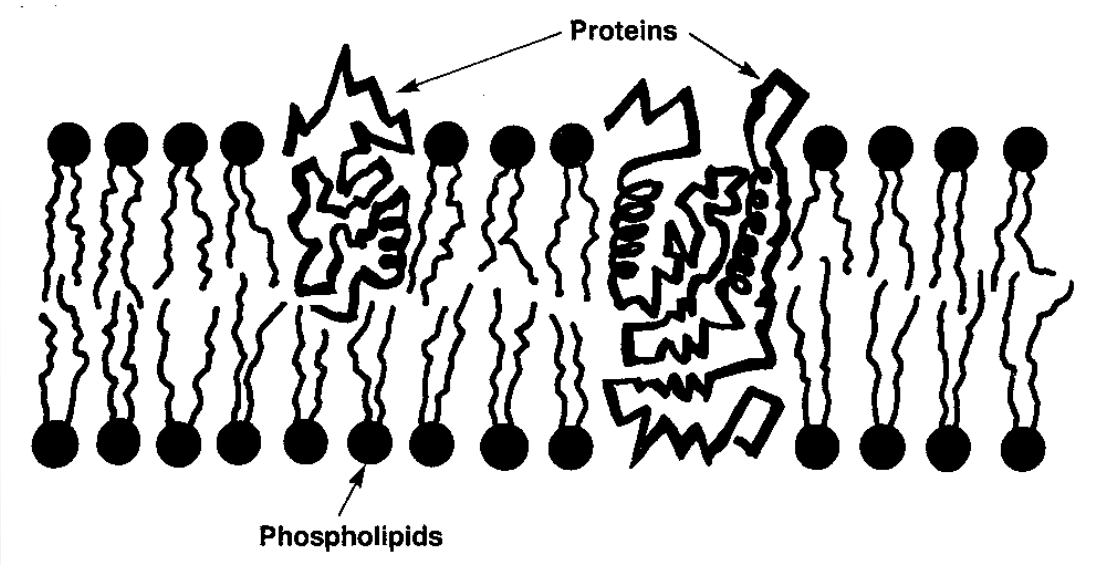
Les pores présentent une résistance à la circulation des ions (Résistance).

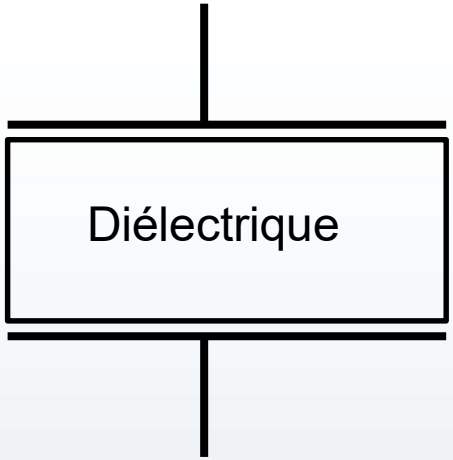
Les pores sont “sélectifs” selon les ions

→ Résistances R_{Na+} et R_{K+}

Modèle électrique équivalent de la cellule

La capacité de la membrane





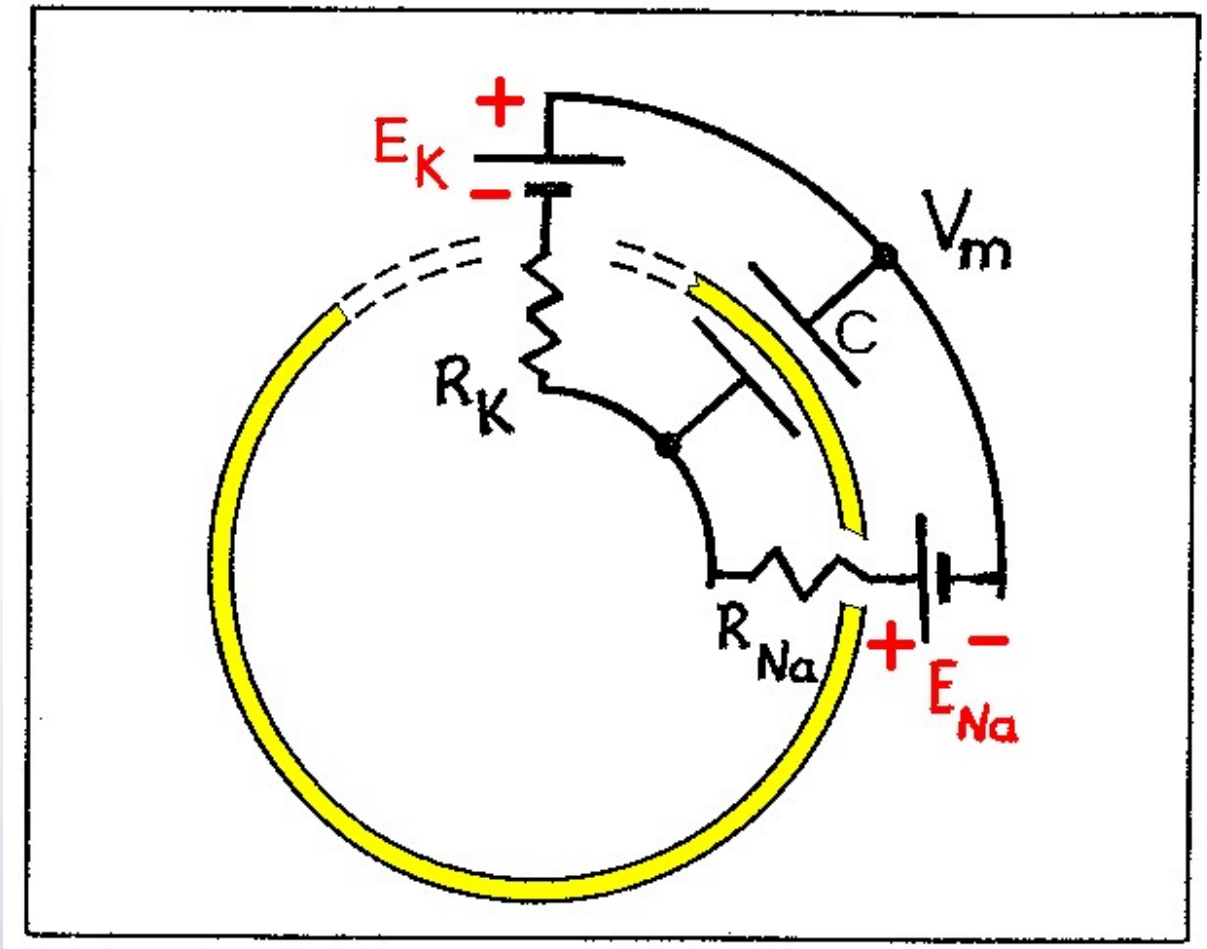
La Membrane = un bi-couche de lipides sur lesquelles sont fixées des proteines.

Les lipides : isolant électrique + bon diélectrique (caractéristiques proches de celles du verre)

→ Modèle de condensateur : fluides intra et extracellulaires sont les “plaques conductrices” séparées par une membrane isolante

Modèle électrique équivalent de la cellule

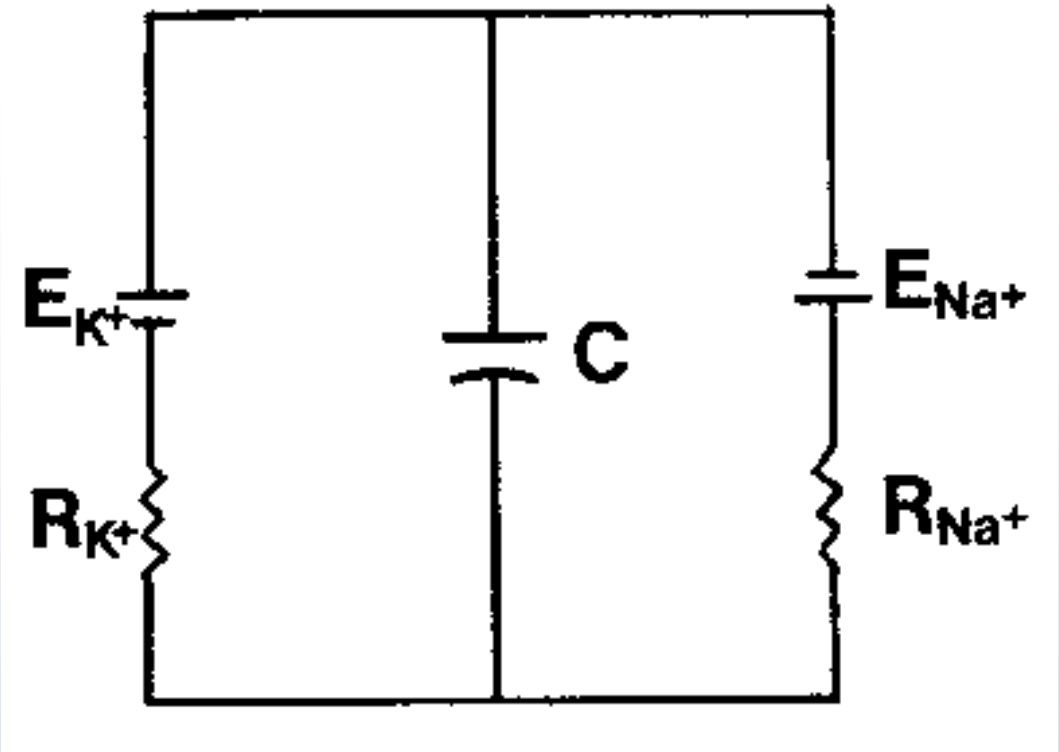
La cellule : une Pile



Le gradient de Na+ est opposé au gradient de K+

→La polarité de Na+ est opposée à celle de K+

Modèle électrique équivalent de la cellule



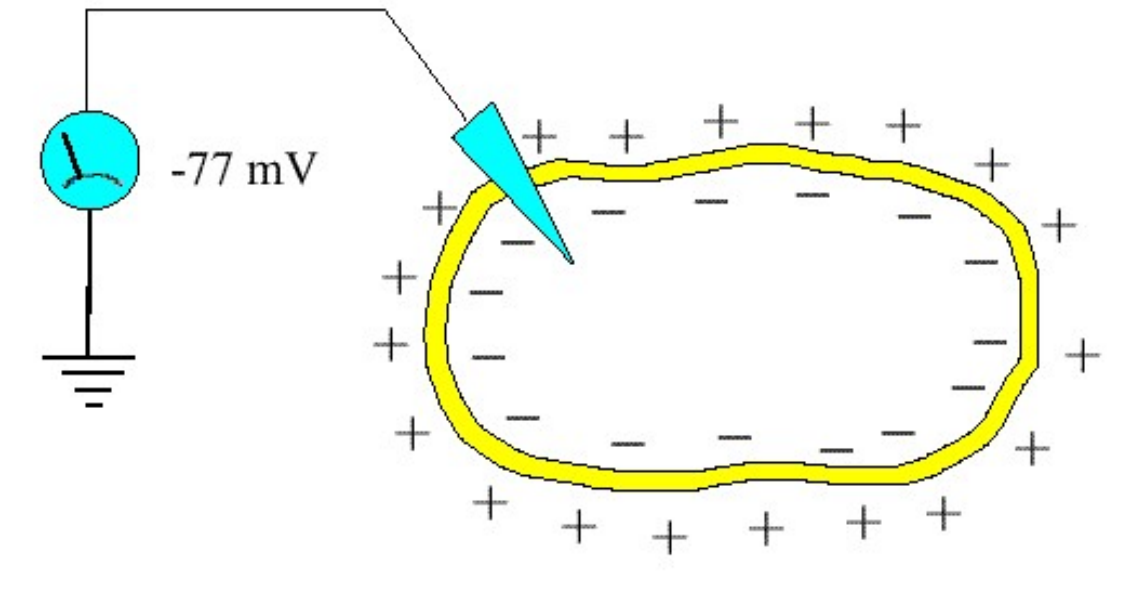
Générateurs de tension Na+ et K+ : E_{Na+} et E_{K+}

Résistances au passage du courant Na+ et K+ : R_{Na+} et R_{K+}

Capacité de la membrane : C (négative vers l'intérieur)

Modèle électrique équivalent de la cellule

Le potentiel de repos de la cellule



Pour les cellules nerveuses et musculaires : les charges électriques sont séparées par la membrane

La charge est maintenue tant que la cellule est saine et non perturbée

Concentration inégales des charges de part et d'autre de la membrane → Si on insère une microélectrode dans la cellule, on mesure une différence de potentiel

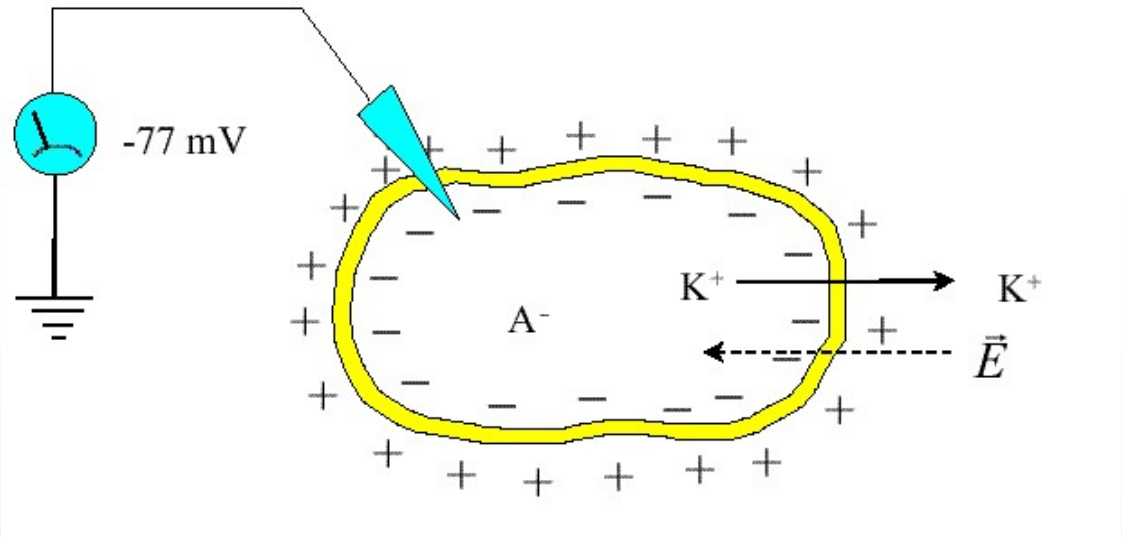
C'est le "potentiel de repos " de la membrane

Valeurs typiques: 60-120 mV

Potentiel négatif à l'intérieur de la cellule

Modèle électrique équivalent de la cellule

Equation de Nernst



$$Vm = \frac{R.T}{n.F}.\ln(\frac{[X_{out}]}{[X_{in}]})$$

R = 8.31J/mol K (constante universelle des Gaz)
1 Mole = 6,022. 10^{23} ions/mole
T = 310K (37°C),
F = 96500C/mol, charge électrique d'une mole (constante de Faraday)
n = Valence ion (±)

V_m en millivolts (mV) :

$$Vm = \frac{26,7}{n}.\ln(\frac{[X_{out}]}{[X_{in}]})$$

En Logarithme base 10 :

$$Vm = \frac{61}{n}.\log(\frac{[X_{out}]}{[X_{in}]})$$

Modèle électrique équivalent de la cellule

Ion	[Xin] (mM/l)	[Xout] (mM/l)	Potentiel de Nernst
Na+	12	145	66 mV
K+	155	4	-97 mV
Cl-	4	120	-90 mV

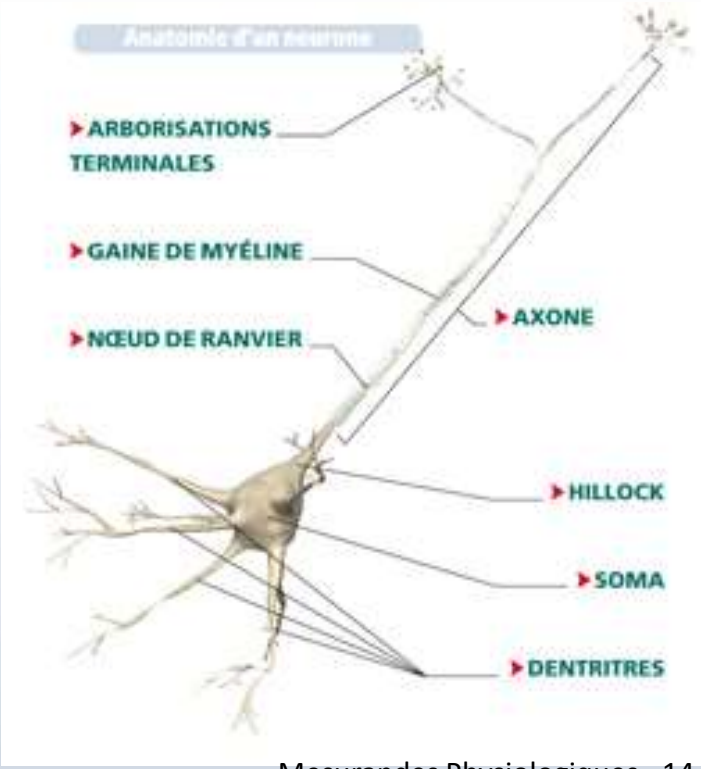
La membrane est plus perméable aux ions Potassium K+

Le potentiel de repos de la membrane est principalement du au gradient de concentration en Potassium K+

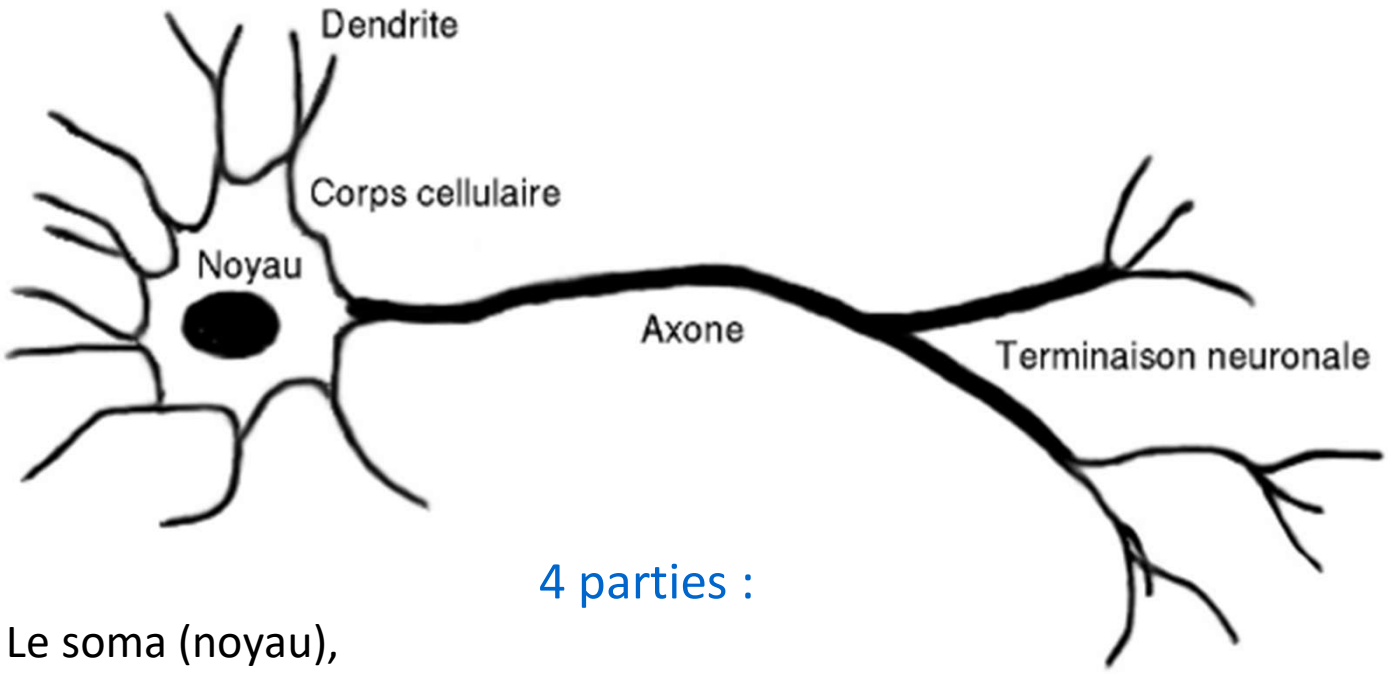
L'influx Nerveux

L'influx nerveux : phénomène de nature électrique qui se propage le long des neurones, transmet les commandes motrices du cerveau aux nerfs moteurs, et les messages sensoriels des capteurs sensoriels (peau, oreilles, nez, yeux, récepteurs du goût) au cerveau. Cette transmission de neurones en neurones est assurée par les neurotransmetteurs.

- Unité de base
  Le neurone : élément fonctionnel de base du système nerveux, peut être considéré à la fois comme un relais de transmission et une unité de traitement de l'information.



Le neurone: un relais d'information



4 parties :

- Le soma (noyau),
- les dendrites (récepteurs),
- l'axone (ligne de transmission),
- les terminaisons présynaptiques (émetteurs)

L'axone transmet l'information par potentiel d'action (PA) avec une vitesse de 0,5 à 120 m/s

Le neurone est entouré d'une membrane (limite entre fluides intracellulaire et extracellulaire) de perméabilité différente suivant les différents ions (K+, Na+, Cl-).

Différence de potentiel à travers la membrane :

$$Vm = vo - vi = \frac{R.T}{F}.\ln\left(\frac{P_k[K^+]_o + P_{Na}[Na^+]_o + P_{Cl}[Cl-]_i}{P_k[K^+]_i + P_{Na}[Na^+]_i + P_{Cl}[Cl^-]_o}\right)$$

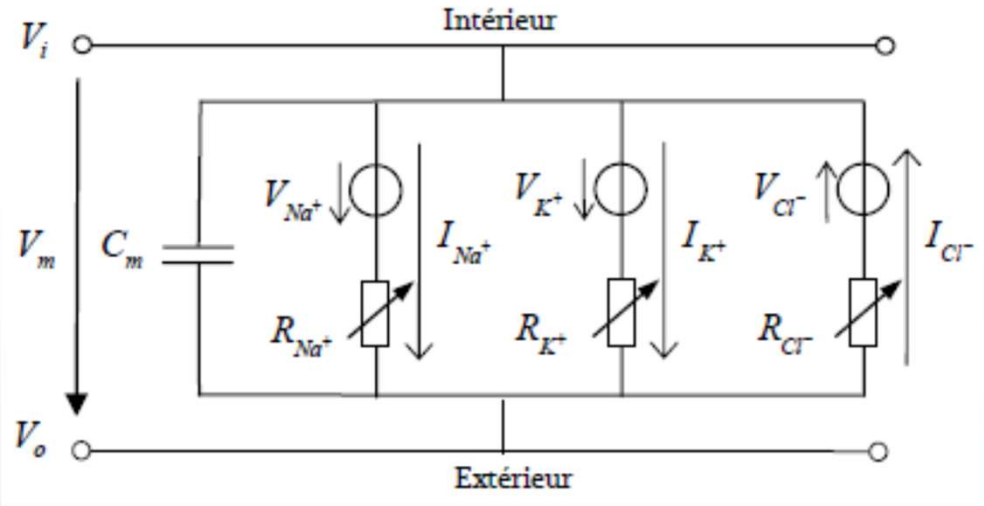
R.T/F=26,7 mV à T@=37°C

Px= perméabilité de la membrane aux ions X (m/s)

[X]o, [X]i : concentrations de l'ion X dans le fluide extracellulaire et intracellulaire (M/l)

Modèle de membrane (Hodgkin-Huxley)

"Alan Lloyd Hodgkin and Andrew Huxley described the model in 1952 to explain the ionic mechanisms underlying the initiation and propagation of action potentials in axon. They received the 1963 ***Nobel Prize in Physiology and Medicine*** *for this work."*



Le gradient de concentration ionique pour chaque ion crée une f.e.m. (potentiel de NERNST de cet ion)= source de tension

La membrane présente une résistance différente aux passages des différents ions

Modèle de membrane (Hodgkin-Huxley)

Stimulation électrique → Vm=vi-vo augmente

Vm < seuil (-55 mV) : rien

Vm > seuil :

conductance Na+ augmente

→ des ions Na+ entrent dans la cellule

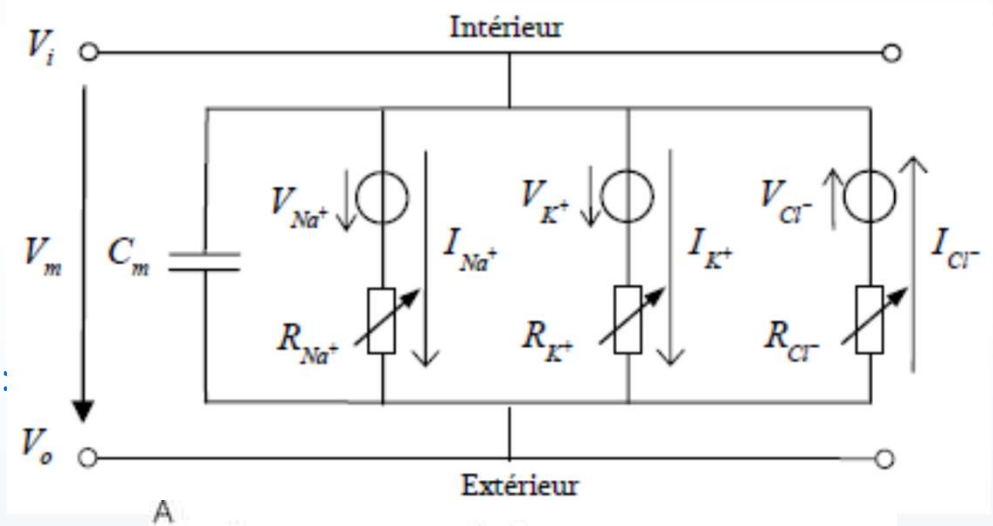
→ la membrane se « dépolarise » et Vm devient plus positif : Vm > -60 mV

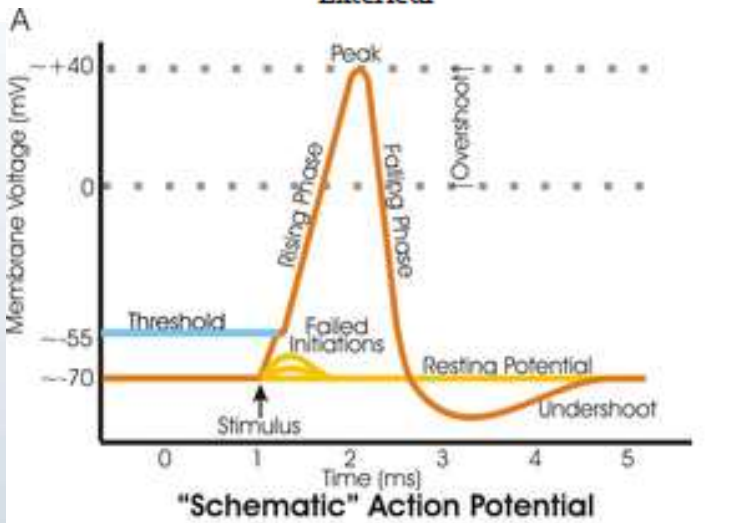
→ Vm = VNa (potentiel de Nernst de Na) : Vm-VNa=0

→ la migration ionique s'arrête: les canaux ioniques Na+ se ferment

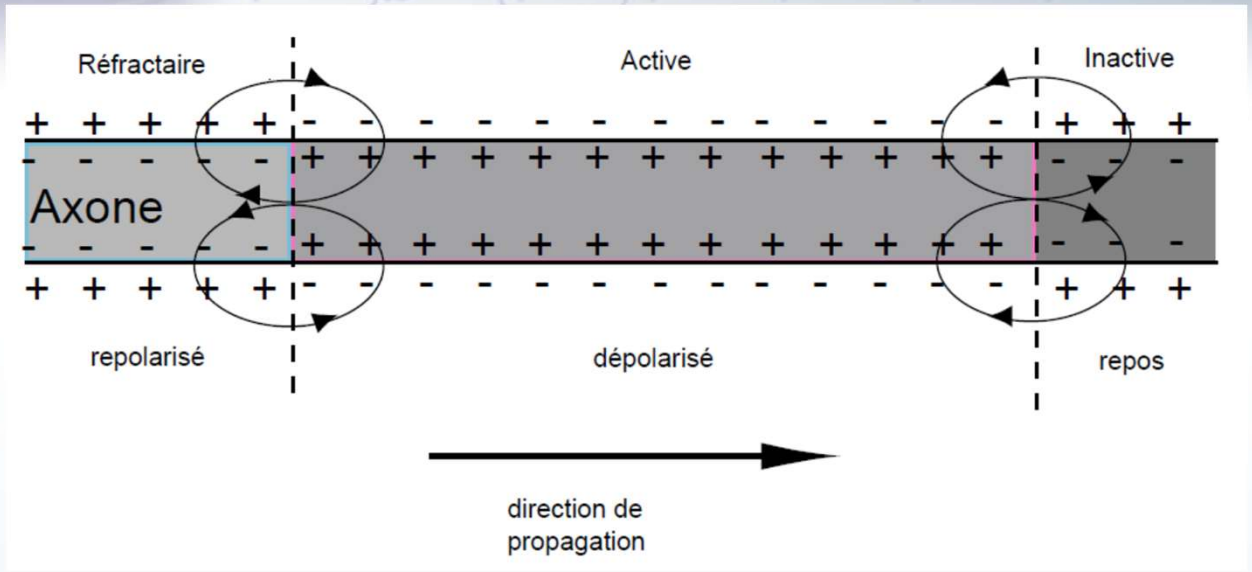
Le potentiel a varié de 100 mV environs

A ce moment, les canaux K+ s'ouvrent et la conductance du potassium K+ augmente aussi avec Vm, mais plus lentement, et accélère donc la chute de la tension Vm à son niveau de repos.





Propagation du potentiel d'action



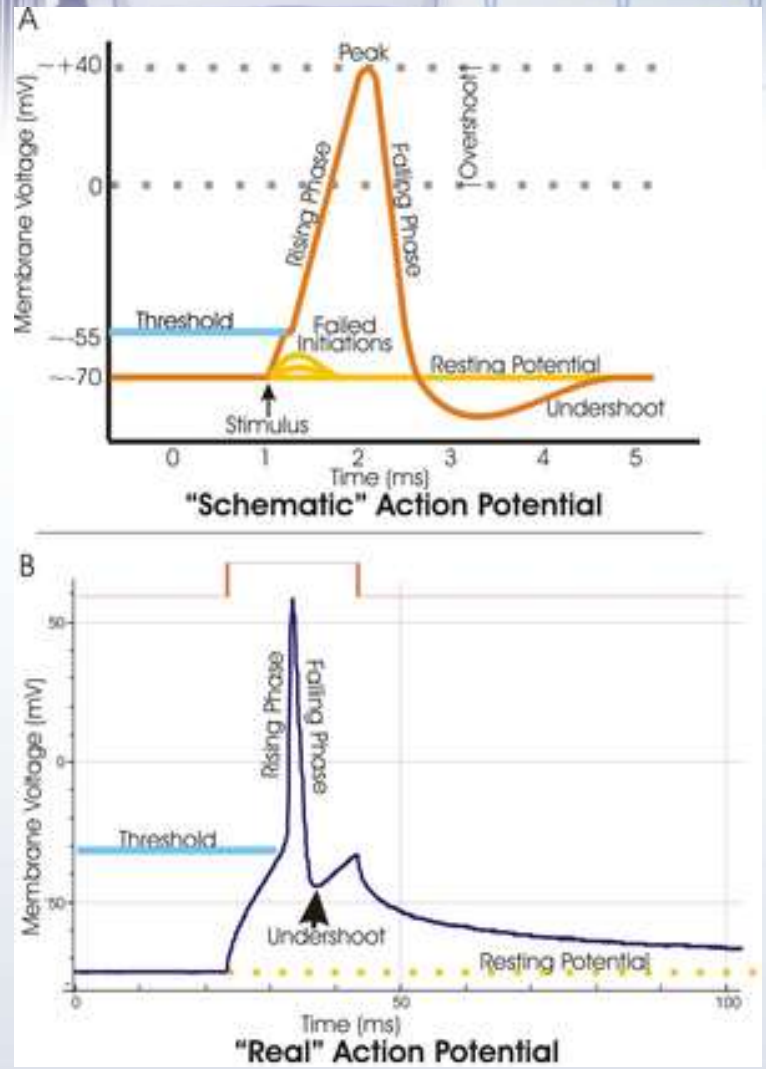
L'apparition du PA dépolarise la membrane (région active) → les charges positives apparaissent à l'intérieur de l'axone et à l'extérieur des charges négatives.

zones dépolarisées et repolarisées dans la membrane → dipôles électriques → apparition de courant (et champ électrique) circulant dans les tissus environnants.

En avant de la région active, le courant créé fait chuter le potentiel à travers la membrane qui devient à son tour dépolarisée → La région active se déplace ainsi le long de l'axone créant sur son passage un courant et un champ électrique.

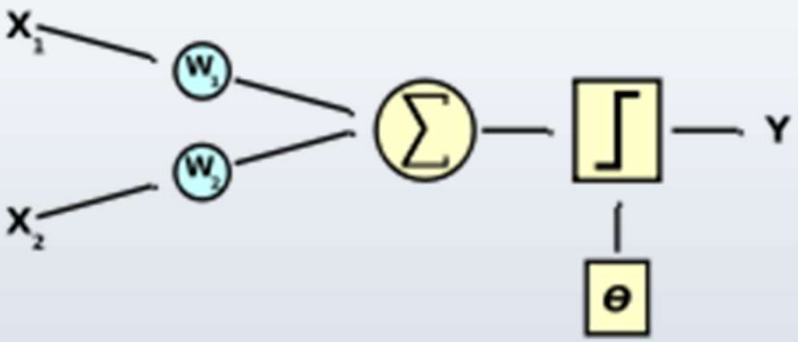
En arrière de la région active, le courant n'a pas d'effet sur la dépolarisation car cette région est dans sa période réfractaire pendant laquelle elle ne peut pas être activée.

Potentiel d'action



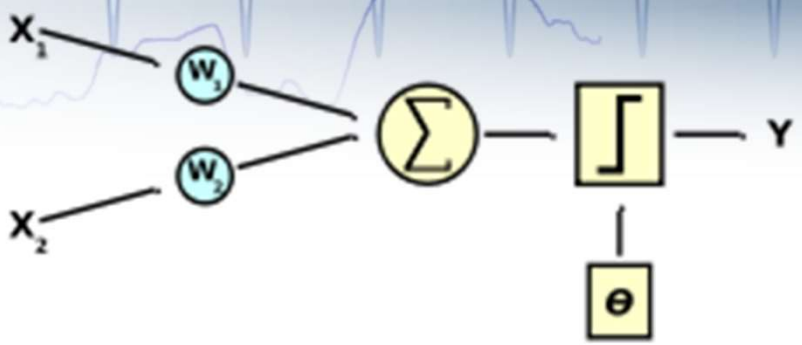
Le PA est un signal « Tout Ou Rien (TOR) » : information transportée par le neurone = fréquence d'apparition (pas la forme)

Chaque neurone reçoit plusieurs PA et fournit un PA si la contribution des PA en entrée (excitateurs et inhibiteurs) dépasse un seuil de potentiel (fonction d'activation)



-Le **perceptron** inventé en 1957 par Frank Rosenblatt (Cornell Aeronautical Laboratory)-

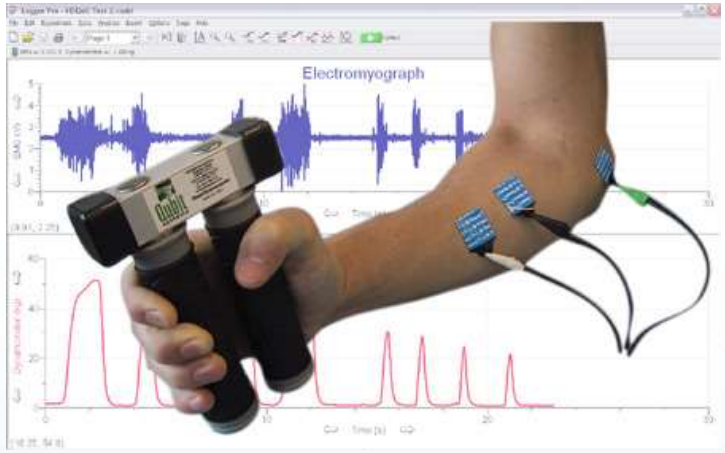
Application



W1	W2	Seuil θ	X1	X2	Somme	Y
0.3	0.7	0.5	0	0	0	0
0.3	0.7	0.5	0	1	0.7	1
0.3	0.7	0.5	1	0	0.3	0
0.3	0.7	0.5	1	1	1	1

Les signaux bioélectriques

EMG



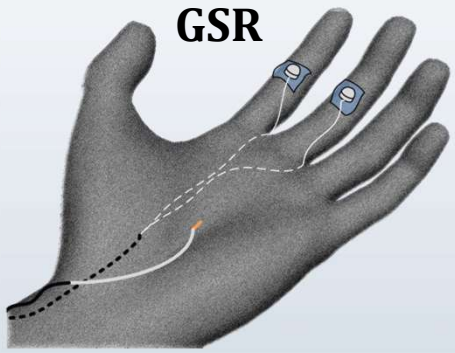
EEG

Impédance

ECG

EOG

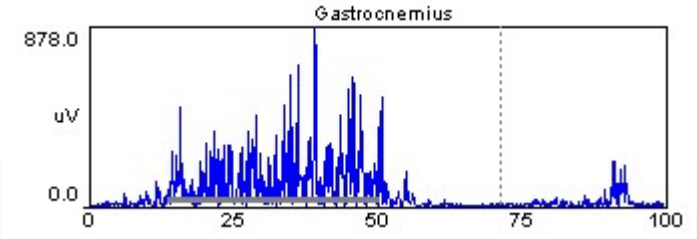
GSR



Electromyogramme EMG

Le muscle est constitué d'unités motrices (Motor Unit) : La MU est la plus petite unité qui peut être activée par un effort volontaire.

Le potentiel créé par une simple MU suite à une stimulation nerveuse est triphasique, de courte durée (3-15ms) et d'une amplitude de 20-2000µV (dépendant de la taille de la MU). La fréquence de décharge varie de 6 à 30 Hz.



L'EMG est le signal représentant l'ensemble (sommation) de l'activité électrique d'un muscle. Il dépend donc de la position de l'électrode (à l'intérieur du muscle ou à sa surface).

Amplitude du signal EMG : de 0.1 à 5mV

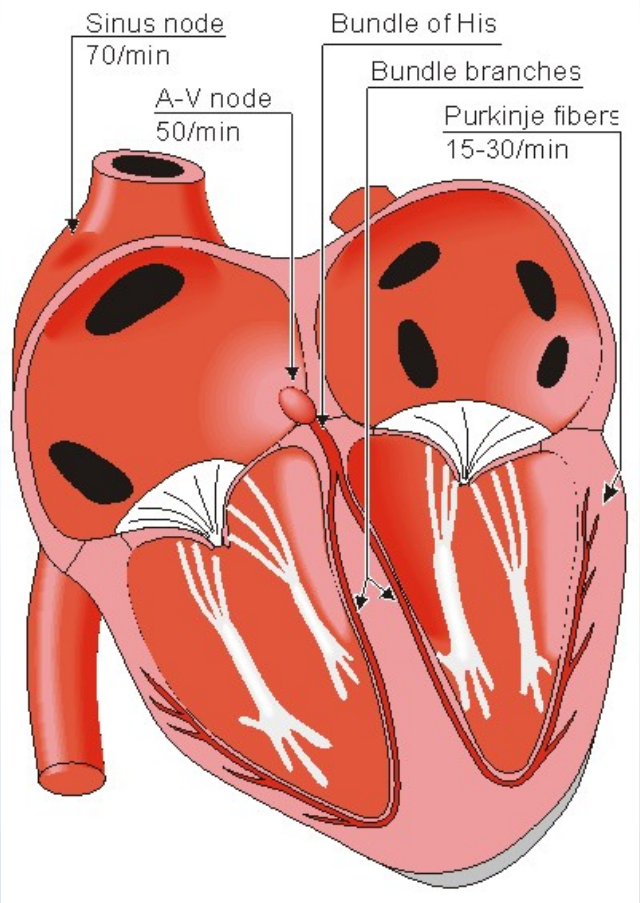
Largeur de bande : 0-10kHz.

Il peut être mesuré par des électrodes en aiguille ou des électrodes de surface.

Applications de la mesure du signal EMG : neuropathie, tremblement, mesure de l'effort, mesure de la fatigue, analyse de mouvements et de la démarche.

Déroulement d'un cycle cardiaque

1. Naissance périodique de l'influx électrique au nœud sinusal (automatique) et conduction à travers les oreillettes: contraction
2. Passage de l'influx au niveau du nœud auriculoventriculaire (vitesse de conduction très faible): retard de ≈ 0,15 s qui laisse le temps au sang de remplir les ventricules (séparation contraction auriculaire et ventriculaire)
3. Passage de l'influx dans le septum par le faisceau de His (pas de passage direct entre oreillettes et ventricules du fait d'un anneau fibreux isolant)
4. Passage de l'influx dans les parois ventriculaires par le réseau de Purkinje
5. Contraction des ventricules puis repolarisation des ventricules

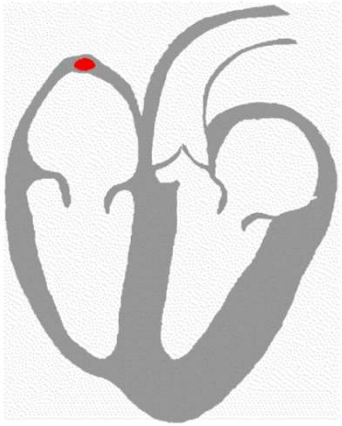


Electrocardiogramme ECG

Les différents types de tissus excitables :

- le noeud sinusal (SA),
- les muscles auriculaire et ventriculaire,
- le noeud auriculo-ventriculaire (AV),
- le tronc commun du faisceau de His,
- les branches droite et gauche et le système de Purkinje.

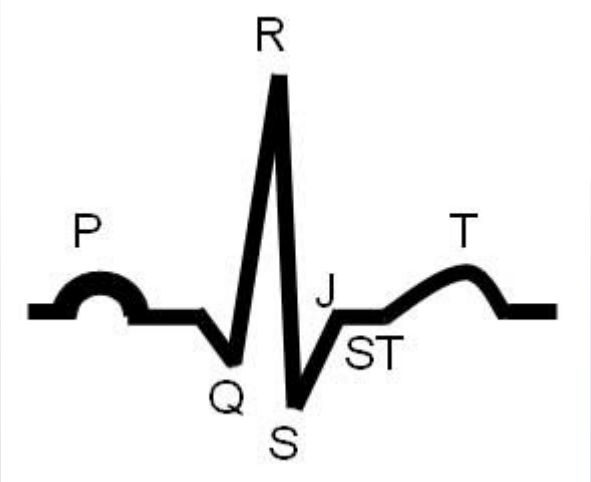
présentent chacun leur propre caractéristique de potentiel d'action.



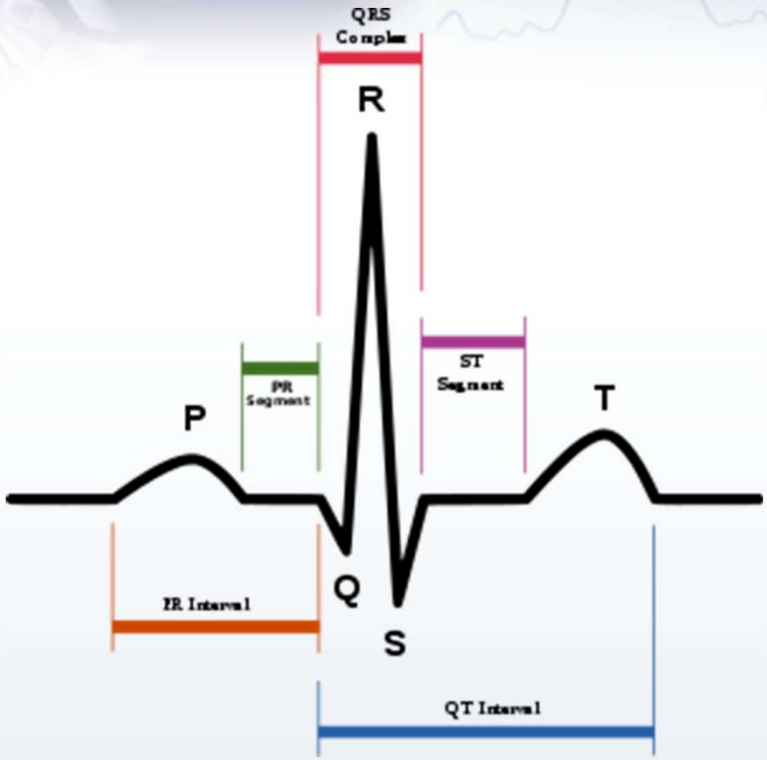
L'activité électrique générée lors d'un cycle cardiaque est la superposition de l'ensemble des PA (sommation).

Une forme caractéristique formée de 5 ondes:

- onde P (dépolarisation auriculaire),
- complexe QRS (dépolarisation ventriculaire et repolarisation auriculaire)
- onde T (repolarisation ventriculaire).



Electrocardiogramme ECG



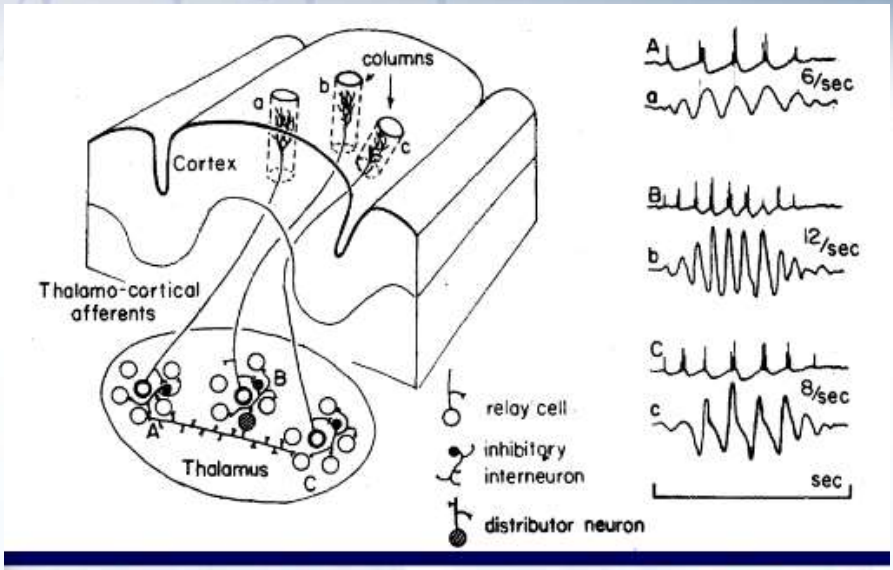
Fréquence cardiaque :

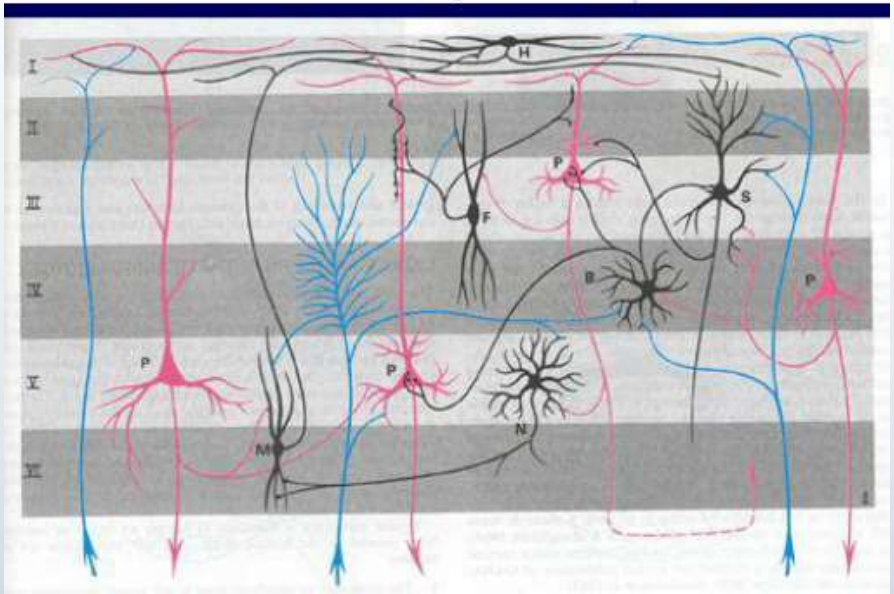
- 60-120 min^{-1} (1-2 Hz) au repos
- jusqu'à 240 min^{-1} (4 Hz) à l'effort.
- Amplitude : 0.5-4mV,
- Bande passante : 0.1-250Hz.

L'ECG est généralement mesuré à l'aide d'électrodes de surface.

Il est utilisé dans de nombreuses applications médicales.

L'Electro Encéphalo Graphie





L'EEG décrit l'ensemble des potentiels enregistrés au niveau du cerveau.

L'activité électrique du cerveau est enregistrée au moyen de trois types d'électrodes :

- surface,
- corticale et
- zone profonde.

Amplitude du signal :

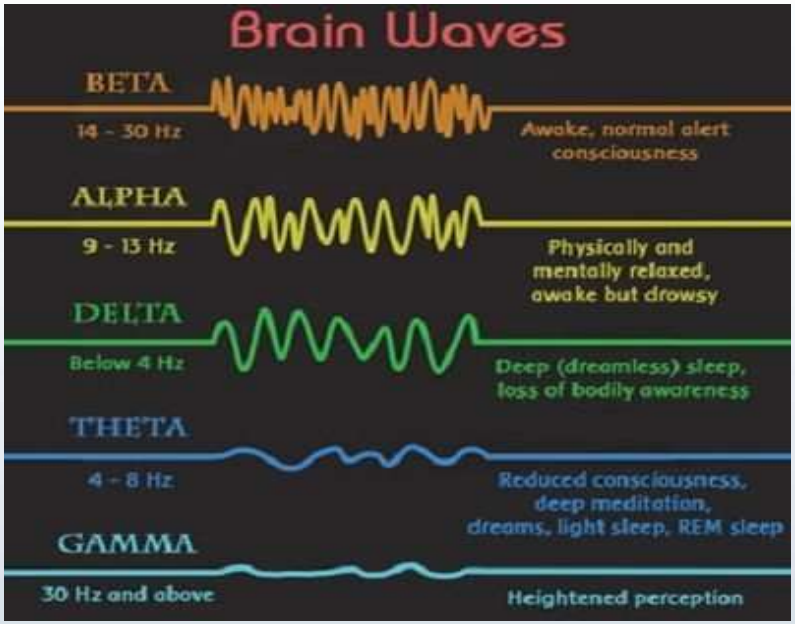
- 10mV enregistré au niveau du cortex,
- au maximum 200µV à la surface de la peau (cuir chevelu).

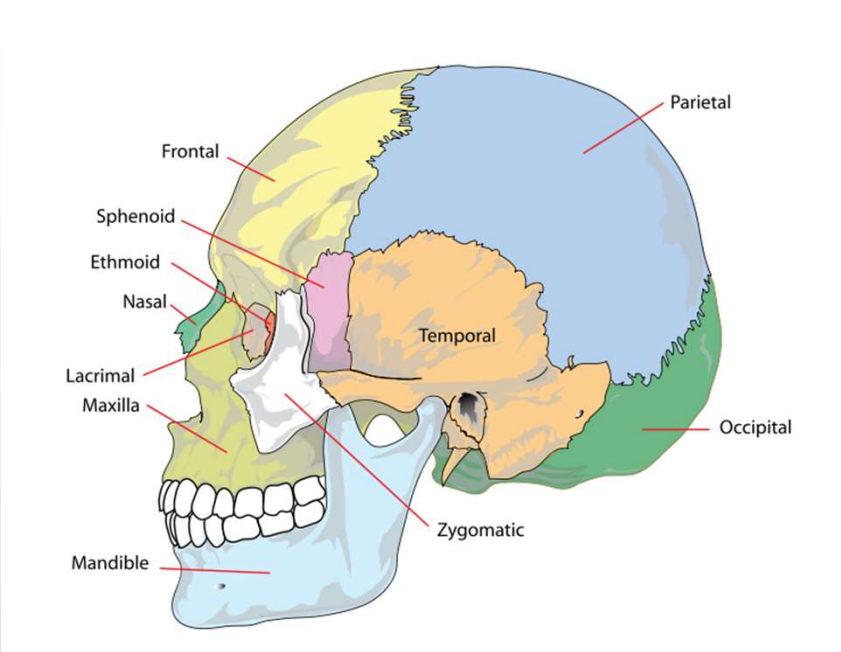
Bande passante : 0.5 à 150Hz.

Contenu de l'EEG

Les rythmes :

- **le rythme alpha :** ondes régulières (régions occipitales)
  - fréquence comprise entre 8 et 12 Hz
  - amplitude comprise entre 25 et 100 µV.
- **les rythmes bêta** ou dits rapides (régions fronto-rolandiques)
  - fréquence de 13 à 30 Hz
  - amplitude réduite (de 5 à 15 µV)



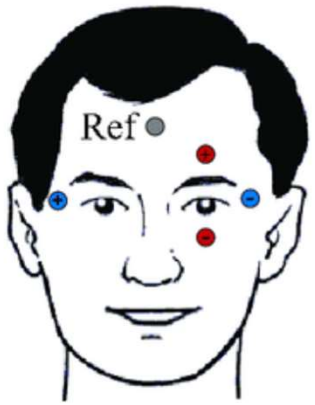


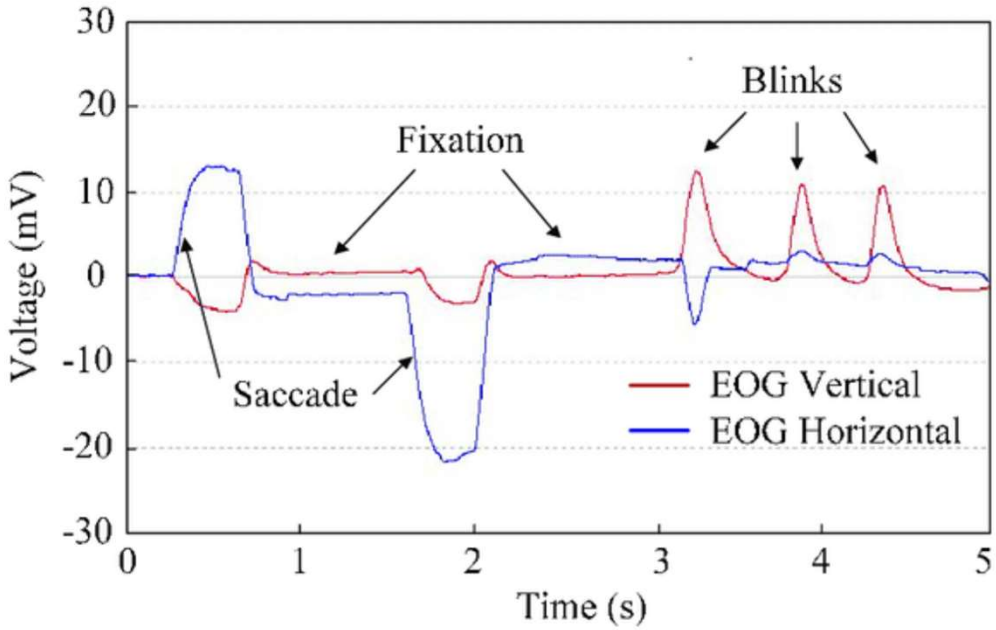
Cas d'utilisation de l'EEG

- L'**épilepsie** : pathologie la mieux et la plus étudiée par EEG
- Le diagnostic d'un **état de mort cérébrale** (tracé nul)
- Les **troubles de la conscience** et de la **vigilance** (coma, confusion)
- Les **troubles du sommeil**
- Les **encéphalites nécrosantes** comme la méningoencéphalite herpétique
- La **maladie de Creutzfeldt-Jakob**
- Le **suivi de l'enfant prématuré**
- Les **lésions cérébrales** (hémorragies cérébrales, ...)

Electro-oculogramme

Cette méthode permet de mesurer les mouvements oculaires ainsi que les mouvements des paupières de manière très précise





Bioimpédances

Le tissu biologique obéit à la loi d'Ohm pour des densités de courant inférieur à 1mA/cm2.

L'impédance du tissu change en fonction de différents paramètres tels que la variation du volume, la distribution et la vitesse du sang et de l'air, la pression.

La mesure de bioimpédance est utilisée en plethysmographie (mesure de volume), en pneumographie, oculographie, encéphalographie et pour l'estimation de la quantité d'eau et de graisse corporelle.

Tissus	Résistivité ρ (Ω.cm)
Sang	150
Urine	30
Muscle	300-1600
Poumon	1275
Graisse	2500

Signaux biomécaniques et acoustiques

Les signaux des fonctions mécaniques du système biologique (mouvement, déplacement, force, pression et flux).

La **tension artérielle** : mesure de la force qu'exerce le sang à travers les parois des vaisseaux. La variation de cette pression représente un signal enregistrable avec des caractéristiques physiologiques bien connues.

La **cinématique** pendant la marche est enregistrée à l'aide de capteurs **inertiels** (gyroscopes ou accéléromètres).

La **cinétique** pendant la marche est enregistrable à l'aide de capteurs de **force**.

L'analyse de ces signaux permet de différentier une marche normale d'une marche anormale et de la caractériser.

Les **signaux acoustiques** (vibrations, bruits). Le flux du sang à travers les valves cardiaques a un son bien distinct qu'on peut enregistrer à l'aide d'un microphone. L'analyse du son cardiaque permet de connaître le bon fonctionnement du cœur (le *stéthoscope*).

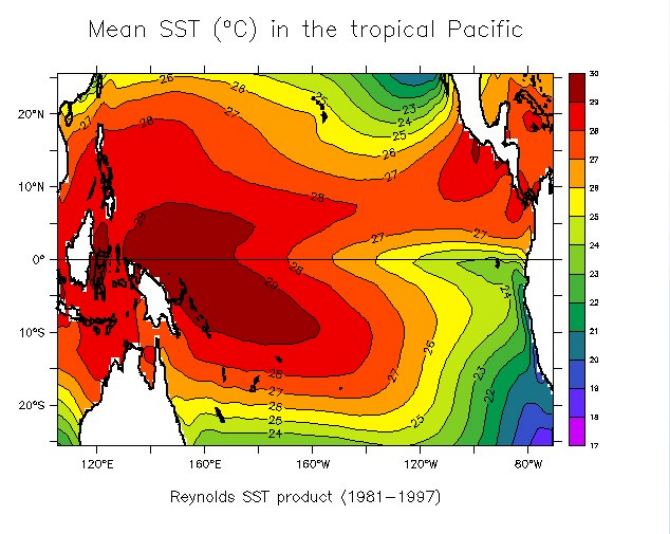
la température : interne, pseudo-interne, surfacique

le flux de chaleur à travers les tissus biologiques:

transfert thermique Q qui s'écoule par unité de temps t entre deux milieux de températures Ti différentes

$$\Phi = \frac{Q}{\Delta t} \quad (J/s \text{ ou } W)$$

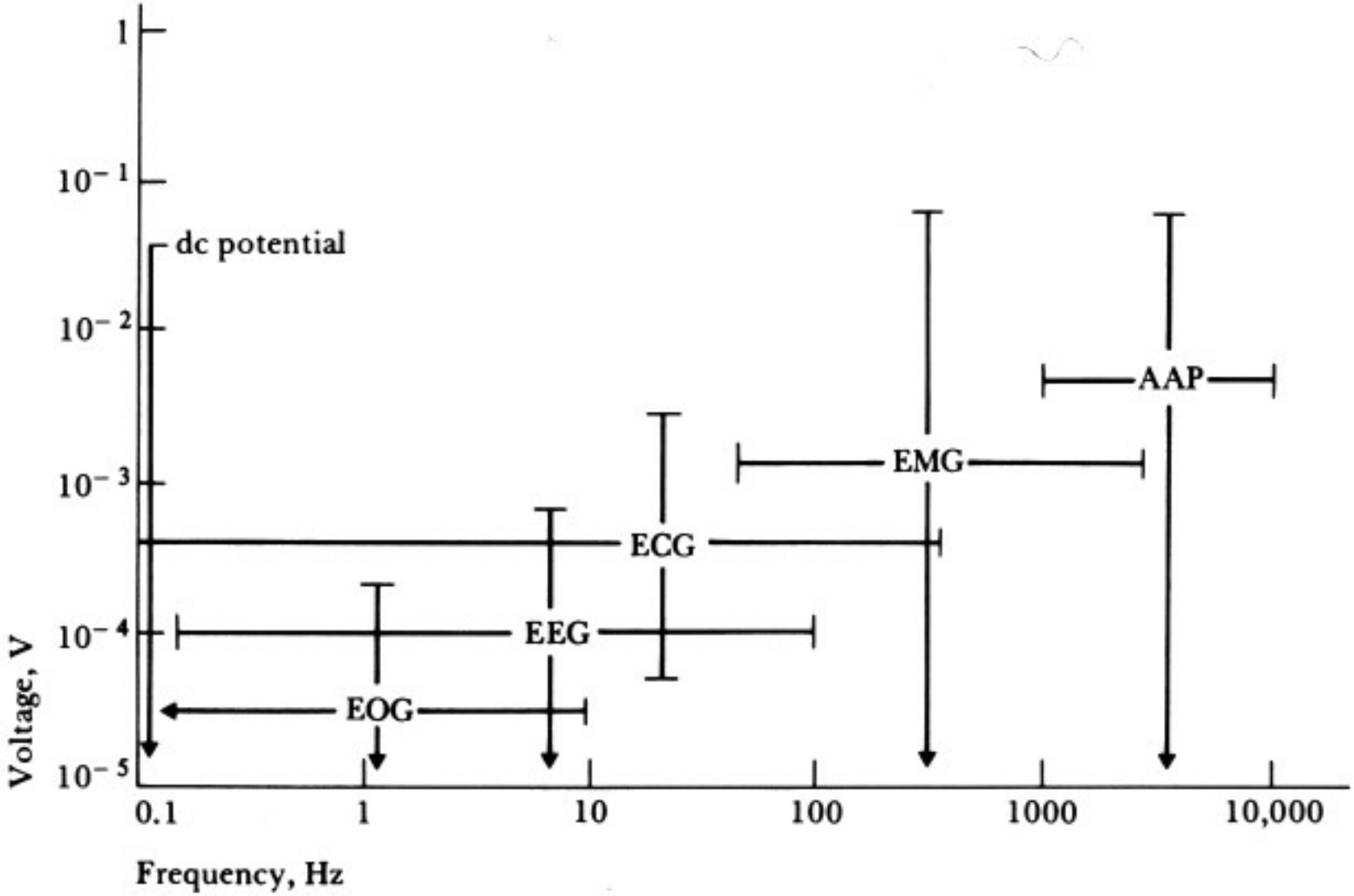
→ Mesurée à l'aide de thermistances (contact) ou de capteurs Infrarouges (sans contact)



Caractéristiques des principales mesurandes physiologiques

Signal	Etendue	Fréquence (Hz)	Méthode de collecte
ECG	0.5-4 mV	0.1-250 Hz	Electrodes
EEG	5-200 µV	0-150 Hz	Electrodes
EMG	0.1-5 mV	0-10 KHz	Electrodes
ENG (Electroneurogramme)	0.01-3 mV	0-10 KHz	Electrodes
EGG (Electrogastrogramme)	10 µV-1 mV	0-1 Hz	Electrodes
EOG (Electrooculogramme)	50 µV-3.5 mV	0-50 Hz	Electrodes
ERG (Electrorétinogramme)	0-900 µV	0-50 Hz	Electrodes
Mouvements translation	0-10g	0-50 Hz	Accéléromètre
Mouvement rotation	0-1500 Deg/s	0-20 Hz	Gyroscope
TA (Tension artérielle)	0-200 mmHg	0-60 Hz	Capteur de pression
Flux Sanguin	0-3 m/s	0-20 Hz	Fluxmètre
Pneumotachogramme	0-600 l/mn	0-40 Hz	Fluxmètre
PCG (Phonocardiogramme)	Seuil :10^{-4} dynes/cm2	5 Hz-2 KHz	Microphone
Son respiratoire	Seuil :10^{-4} dynes/cm2	20 Hz-2 KHz	Microphone
Température	32-40 degrés	0-0.1 Hz	Capteur de température

Ordres de Grandeurs



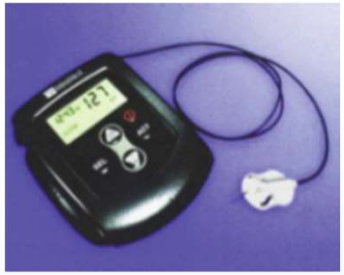
Les signaux biochimiques contiennent les informations sur le niveau et la variation des substances chimiques du corps.

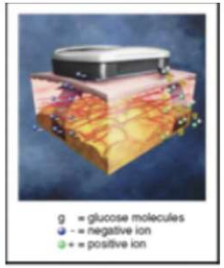
Exemples :

- les concentrations relatives de différents ions (Ca,Na,K,Cl)
- la pression partielle de l'oxygène (pO2) et du dioxyde de carbone (pCO2) dans le sang ou dans le système respiratoire.

Les signaux biochimiques sont utilisés pour différentes applications (niveau du glucose ou du métabolisme) et fournissent des informations sur les différentes fonctions du système physiologique.

Glucomètre





Alpha Series

Beta Series

Une enzyme (glucose oxydase) fixée à une électrode en platine
L'enzyme catalyse le glucose
Un des produits de la réaction s'oxyde à 700mV au contact de l'électrode
La concentration de glucose est proportionnelle au courant fourni

STOP Exo !

Potentiel de cellule du calamar géant

Ion X	[Xin] (mM/l)	[Xout] (mM/l)	Perméabilité Px	Potentiel de Nernst
K+	400	20	1	-80 mV
Na+	50	440	0.04	58 mV
Cl-	52	560	0.45	-63,5 mV

Potentiels de Nernst ?

$$Vm = \frac{26,7}{n}.\ln(\frac{[X_{out}]}{[X_{in}]})$$

Potentiel de cellule du calamar géant

Ion X	[Xin] (mM/l)	[Xout] (mM/l)	Perméabilité Px	Potentiel de Nernst
K+	400	20	1	-80 mV
Na+	50	440	0.04	58 mV
Cl-	52	560	0.45	-63,5 mV

Potentiel de membrane :

$$Vm = 26{,}7 \times \ln\left(\frac{P_K \times [K+]_o + P_{Na} \times [Na+]_o + P_{Cl} \times [Cl-]_i}{P_K \times [K+]_i + P_{Na} \times [Na+]_i + P_{Cl} \times [Cl-]_o}\right)$$

Potentiel de cellule du calamar géant

Ion X	[Xin] (mM/l)	[Xout] (mM/l)	Perméabilité Px	Potentiel de Nernst
K+	400	20	1	-80 mV
Na+	50	440	0.04	58 mV
Cl-	52	560	0.45	-63,5 mV

Potentiel de membrane :

$$Vm = 26{,}7 \times \ln\left(\frac{P_K \times [K+]_o + P_{Na} \times [Na+]_o + P_{Cl} \times [Cl-]_i}{P_K \times [K+]_i + P_{Na} \times [Na+]_i + P_{Cl} \times [Cl-]_o}\right)$$

$$Vm = 26{,}7 \times \ln\left(\frac{1 \times 20 + 0.04 \times 440 + 0.45 \times 52}{1 \times 400 + 0.04 \times 50 + 0.45 \times 560}\right)$$

$$Vm = 26{,}7 \times \ln\left(\frac{61}{654}\right) = -63{,}3\ mV$$

caractéristiques cellule de grenouille

Ion X	[Xin] (mM/l)	[Xout] (mM/l)	Perméabilité Px	Résistance	Potentiel de Nernst
K+	140	2.5	1	1.7 KΩ	
Na+	13	110	0.02	15.6 KΩ	
Cl-	3	90	0.45	3.1 KΩ	

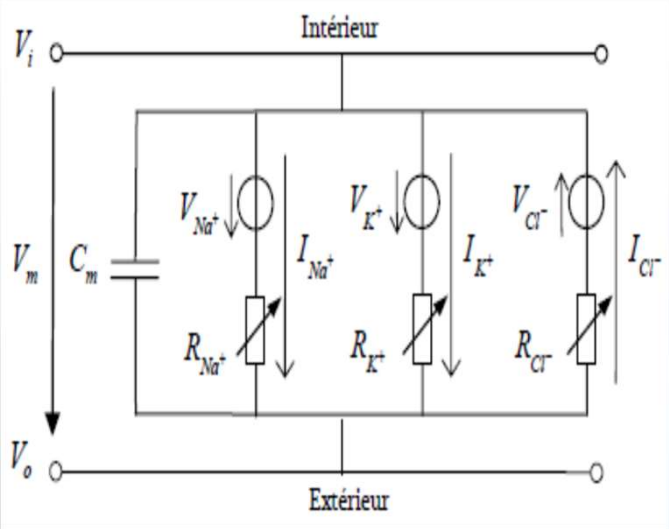
Vi pour Na+ et K+ seuls (Théorème Millman) ?

Vi pour Na+ et K+ et Cl- (Théorème Millman) ?

caractéristiques cellule de grenouille

Ion X	[Xin] (mM/l)	[Xout] (mM/l)	Perméabilité Px	Résistance	Potentiel de Nernst
K+	140	2.5	1	1.7 KΩ	-107.5 mV
Na+	13	110	0.02	15.6 KΩ	57 mV
Cl-	3	90	0.45	3.1 KΩ	-91 mV

Modèle Hodgkin Huxley :



Vi pour Na+ et K+ seuls (Théorème Millman):

$$Vi =$$

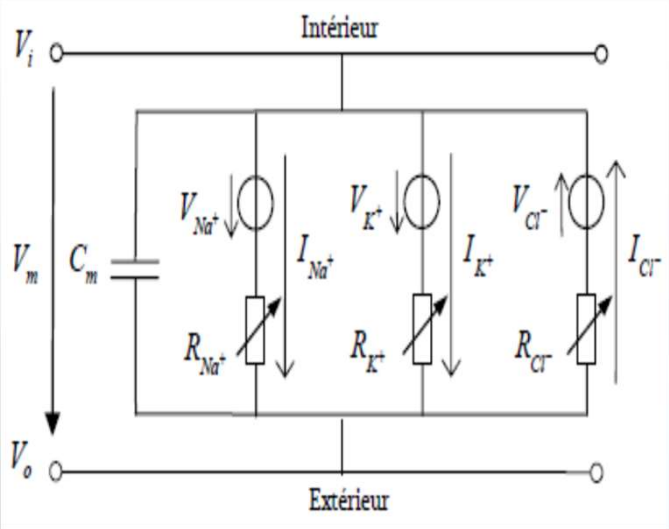
Vi pour Na+ et K et Cl- (Théorème Millman):

$$Vi =$$

caractéristiques cellule de grenouille

Ion X	[Xin] (mM/l)	[Xout] (mM/l)	Perméabilité Px	Résistance	Potentiel de Nernst
K+	140	2.5	1	1.7 KΩ	-103.45 mV
Na+	13	110	0.02	15.6 KΩ	54.8 mV
Cl-	3	90	0.45	3.1 KΩ	-87.4 mV

Modèle Hodgkin Huxley :



Vi pour Na+ et K+ seuls (Théorème Millman):

$$Vi = \frac{\frac{54.8}{15.6} - \frac{103}{1.7}}{\frac{1}{15.6} + \frac{1}{1.7}} = -87.9mV$$

Vi pour Na+ et K et Cl- (Théorème Millman):

$$Vi = \frac{\frac{54.8}{15.6} - \frac{103}{1.7} - \frac{87.4}{3.1}}{\frac{1}{15.6} + \frac{1}{1.7} + \frac{1}{3.1}} = -87.7mV$$

Capacité électrique d'une cellule

La membrane d'une cellule a une épaisseur d=0.1 μm et un rayon r=10 μm.
En prenant comme constante diélectrique relative ε_R =2, calculer la capacité de la cellule.
Constante Dielectrique de l'air : ε_O = 8.85×10^{-12}.
Surface de la sphere = $4 \pi r^2$
C = $\varepsilon_O \varepsilon_R A/d$

C = $2 \times (8.85 \times 10^{-12})\ 4\pi\ (10 \times 10^{-6})^2 / (0.1 \times 10^{-6}) = 0.222$ pF

caractéristiques cellule de grenouille

Ion X	[Xin] (mM/l)	[Xout] (mM/l)	Perméabilité Px	Résistance	Potentiel de Nernst
K+	140	2.5	1	1.7 KΩ	-103.45 mV
Na+	13	110	0.02	15.6 KΩ	54.8 mV
Cl-	3	90	0.45	3.1 KΩ	-87.4 mV

Nombre de charges dans 1 cellule ?

$C = 0{,}2pF$, Charge électron $\bar{e} = -1{,}602.10^{-19} Coulomb$, $V_m = V_i - V_0 = -87.7mV$

$$Q = C.V$$

$$Q = -0{,}2.10^{-12}.87{,}7.10^{-3} = -17{,}54.10^{-15}\ Coulomb$$

$$nb = \frac{Q}{1{,}6.10^{-1}} = 109625$$

caractéristiques cellule de grenouille

Ion X	[Xin] (mM/l)	[Xout] (mM/l)	Perméabilité Px	Résistance	Potentiel de Nernst
K+	140	2.5	1	1.7 KΩ	-103.45 mV
Na+	13	110	0.02	15.6 KΩ	54.8 mV
Cl-	3	90	0.45	3.1 KΩ	-87.4 mV

Capacité et nombre de charges dans 1 cm3 de tissus ?

$$\text{Nombre cellules dans } 1\text{cm}^3 : r = 10\mu m \Rightarrow d = 20\mu m \Rightarrow \frac{10000\mu m}{20\mu m} = 500\ cellules/cm$$

$$\Rightarrow 500^3 = 125000000\ cellules/1cm^3$$

caractéristiques cellule de grenouille

Ion X	[Xin] (mM/l)	[Xout] (mM/l)	Perméabilité Px	Résistance	Potentiel de Nernst
K+	140	2.5	1	1.7 KΩ	-103.45 mV
Na+	13	110	0.02	15.6 KΩ	54.8 mV
Cl-	3	90	0.45	3.1 KΩ	-87.4 mV

Capacité et nombre de charges dans 1 cm^3 de tissus ?

$$\text{Nombre cellules dans } 1\text{cm}^3 : r = 10\mu m \Rightarrow d = 20\mu m \Rightarrow \frac{10000\mu m}{20\mu m} = 500\ cellules/cm$$

$$\Rightarrow 500^3 = 125000000\ cellules/1cm^3$$

$$\Rightarrow C = 27{,}5\mu F$$

$$\Rightarrow 1{,}3703125.10^{13}\ \text{charges}$$

caractéristiques cellule de grenouille

Ion X	[Xin] (mM/l)	[Xout] (mM/l)	Perméabilité Px	Résistance	Potentiel de Nernst
K+	140	2.5	1	1.7 KΩ	-103.45 mV
Na+	13	110	0.02	15.6 KΩ	54.8 mV
Cl-	3	90	0.45	3.1 KΩ	-87.4 mV

Capacité « corps entier » ?
On considérera la personne inscrite dans un cylindre de hauteur 1,60m et de largeur 50 cm dont elle occupe 50% du volume.

$$Section\ cylindre\ de\ diamètre\ 50\ cm = \frac{\pi . D^2}{4} = 0{,}19\ m^2$$

$$Volume\ cylindre\ = S.h = 0{,}31\ m^3$$

$$Volume\ personne\ = 50\%\ volume\ cylindre = 0{,}15\ m^3 = 150000\ cm^3$$

$$1\ cm3\ de\ tissus\ a\ une\ capacité\ C = 27{,}5\ \mu F$$

$$capacité\ corps\ entier\ C = 432\ mF$$

Keep going…