

Adaptations physiologiques et réponses physiopathologiques du système cardio-respiratoire à l'altitude

INTRODUCTION	3
EFFET DE L'ALTITUDE SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE	3
effet de l'altitude sur la pression partielle en oxygène inhalé	3
composition de l'air	3
effet de l'altitude	4
conséquences physiques sur les pressions et les concentrations en oxygène et en CO₂ dans l'organisme	5
pression alvéolaire	5
diffusion alvéolaire	5
pression partielle et concentration dans le sang	6
conclusion	8
effet sur le fonctionnement de l'appareil respiratoire des animaux de basse altitude	9
effet à court terme (1-3 jours)	9
pathologies aiguës liées à l'altitude : oedème pulmonaire de haute altitude	12
conclusion	12
effet à moyen et long terme (2-3 jours à 3-4 semaines)	13
conclusion	19
physiologie respiratoire des populations vivant en altitude	19
conclusion	22
PHYSIOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE DES ANIMAUX ADAPTES A L'ALTITUDE	25
Mammifères	25
transport de l'oxygène dans le sang	25
appareil circulatoire	27
particularités physiologiques du fœtus	28
oiseaux	29

fonctionnement de l'appareil respiratoire des oiseaux	29
adaptations spécifiques à l'altitude	30
conclusion	30
ELEMENTS DE BIBLIOGRAPHIE	32

INTRODUCTION

Le fonctionnement de l'appareil respiratoire a été étudié dans les cours précédents, qui ont porté sur :

- la notion de fonction en physiologie ;
- l'analyse fonctionnelle d'un appareil respiratoire : physiologie comparée ;
- l'anatomie et l'histologie du poumon ;
- le mécanisme ventilatoire ;
- les échanges gazeux et le rapport ventilation / perfusion ;
- le transport des gaz ;
- la régulation de la respiration.

Le cours, en se basant sur les notions déjà vues, porte sur les modifications du fonctionnement de l'appareil cardio-respiratoire dans des conditions « inhabituelles », en particulier les conditions hypobares et hyperbares liées à la vie en altitude et la plongée. Il sera basé d'une part sur l'étude des modifications physiologiques ou physiopathologiques observées chez l'homme ou des modèles animaux placés dans de telles conditions, et d'autre part sur des études de physiologie comparée d'espèces animales adaptées à ce mode de vie.

Outre l'étude des problèmes posés par ces conditions "inhabituelles" et les mécanismes des réponses normales ou pathologiques à ces conditions, il permettra de préciser la notion de fonction physiologique, et celle d'adaptation, notions très fréquemment utilisées en physiologie mais qui ne sont pas toujours très claires et dont le statut épistémologique reste problématique.

Ceci permettra de préciser la notion de fonction physiologique et d'adaptation, et de voir à quoi répond l'existence de mécanisme de régulation. Cela permettra également de mieux comprendre les réponses des organismes dans des milieux de vie « inhabituels », et pourquoi certaines réponses physiologiques sont adaptées aux contraintes spécifiques posées par ces conditions de vie particulières, et d'autres non.

EFFET DE L'ALTITUDE SUR LA FONCTION RESPIRATOIRE

effet de l'altitude sur la pression partielle en oxygène inhalé

composition de l'air

composition gazeuse de l'air en %

<i>composant</i>	<i>%</i>
O ₂	20,95
CO ₂	0.05
N ₂	78,09
Argon	0,93

pression atmosphérique au niveau de la mer : 760 mm Hg (101,3 kPa)

La proportion des différents composants de l'atmosphère est particulièrement stable, et ne varie pas en fonction de l'altitude, au moins dans la gamme d'altitude où la vie est possible (à très haute altitude, la composition de l'atmosphère dépend de la densité des gaz, et les gaz

légers tels que l'hydrogène et l'hélium se trouvent en quantité plus importante). En effet, des courants de convection importants assurent un brassage des gaz bien au delà de la limite de la vie possible.

La composition de l'air sec ne varie pas en fonction des conditions atmosphériques ou des saisons. Sauf environnement très particulier, la composition en gaz dans l'atmosphère est stable. Il n'en est pas de même pour ce qui est de la quantité de gaz présent en solution dans l'eau, la solubilité de l'oxygène et du dioxyde de carbone dépendant de nombreux facteurs, en particulier la température, la teneur en sels (l'oxygène est beaucoup moins soluble dans l'eau de mer que dans l'eau douce), etc. Ceci n'est pas sans conséquence sur l'adaptation à la respiration en milieu aquatique.

L'élément qui varie dans la composition de l'air est la teneur en vapeur d'eau. L'air contient une quantité plus ou moins importante de vapeur d'eau. La teneur à l'équilibre – la pression de vapeur saturante – dépend de la température.

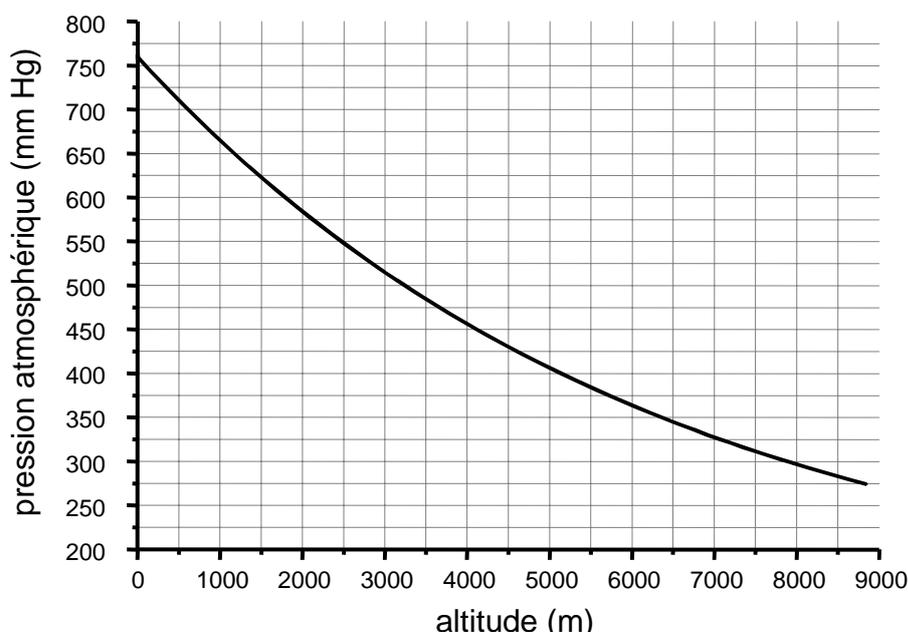
température	pression de vapeur saturante
0°C	4,6 mmHg
37°C	47 mmHg

L'humidité relative est le pourcentage de la pression partielle en vapeur d'eau par rapport à la pression saturante.

Dans un poumon, la vapeur d'eau est égale à la pression de vapeur saturante, soit 47 mmHg. Par conséquent, la pression de l'air sec est de $760 - 47 = 713$ mmHg. L'air sec contenant 21% d'oxygène, la PIO_2 – pression partielle en O_2 dans l'air inhalé – est de 150 mmHg.

effet de l'altitude

Il n'y a pas avec l'altitude de variation de la composition de l'air, mais diminution exponentielle de la pression barométrique.



À 3000 m, la pression barométrique est diminuée d'un tiers ; à 5500 m, elle est diminuée de moitié. Il s'ensuit que la pression partielle en oxygène de l'air est diminuée dans les mêmes proportions. Si l'on considère l'air inspiré, cette diminution est encore plus grande, car la

pression de vapeur d'eau saturante ne diminue pas avec la pression barométrique. Certes, la pression de vapeur saturante diminue avec une diminution de la température, qui elle-même diminue lorsque l'altitude augmente. Mais pour la calcul de la PIO_2 , c'est-à-dire de la pression partielle en oxygène de l'air inspiré, on doit prendre en compte non pas la température extérieure mais la température corporelle. Pour les homéothermes, cette température ne varie pas en fonction de l'altitude.

Par rapport à la pression atmosphérique, la proportion de vapeur d'eau dans l'air inhalé est donc plus importante en altitude qu'au niveau de la mer, ce qui diminue la proportion des autres gaz, en particulier d'oxygène et le CO_2 .

pressions (en mmHg)	niveau de la mer	5500 m	différence
pression atmosphérique	760	380	380
PO_2	160	80	80
PIO_2	150	70	80
PCO_2	0,23	0,11	0,12
$PICO_2$	0,21	0,11	0,11

conséquences physiques sur les pressions et les concentrations en oxygène et en CO_2 dans l'organisme

pression alvéolaire

dioxyde de carbone

Les variations de la pression partielle en dioxyde de carbone dans l'air inhalé sont négligeables, de même que leurs conséquences sur la pression alvéolaire, qui est déterminée par le débit artériel (V_a) et la production de CO_2 par l'organisme. Toute chose étant égale par ailleurs, c'est-à-dire en absence de modification physiologique de la respiration, la $PACO_2$ est inchangée en altitude.

$$PACO_2 = (V^\circ CO_2 / V^\circ A) K$$

K : constante

$V^\circ CO_2$: débit de CO_2 produit

$V^\circ A$: débit alvéolaire

NB : pour des questions de compatibilités typographiques, la notation V° désignera dans la suite du cours un débit, la notation usuelle étant V surmonté d'un point.

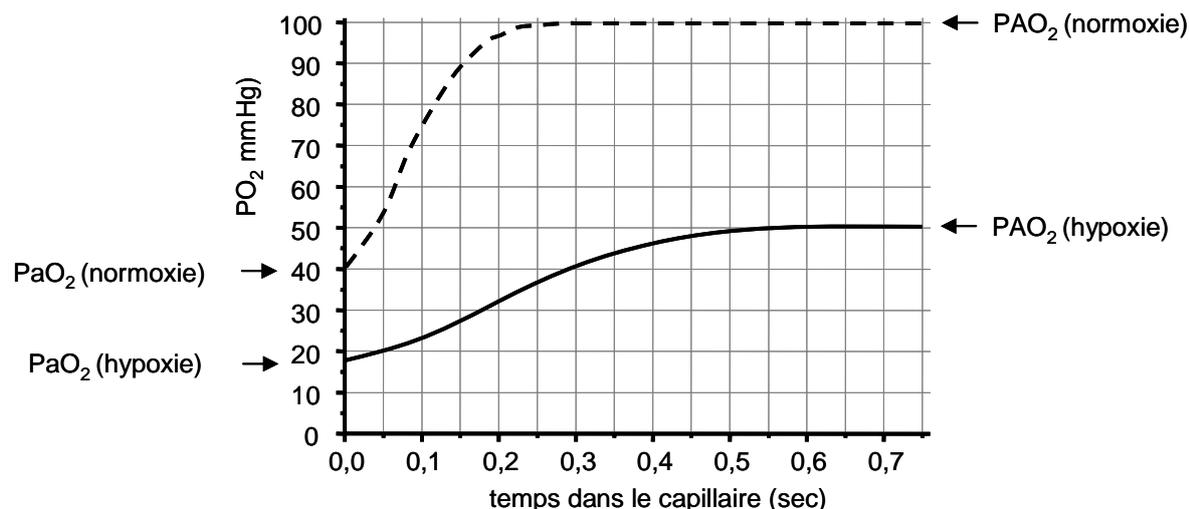
oxygène

Il n'en est pas de même pour la PO_2 alvéolaire, qui dépend de la PIO_2 . La PO_2 alvéolaire peut être calculée à partir de la formule suivante :

$$PAO_2 = (PIO_2 - (PACO_2 / R)) + F \quad R : \text{quotient respiratoire} \quad F : \text{constante}$$

Puisque la pression alvéolaire en CO_2 n'est pas modifiée lorsque l'altitude augmente, mais que la PIO_2 diminue, il s'ensuit que la pression alvéolaire en O_2 diminue en altitude.

diffusion alvéolaire



PO₂ dans le sang, en fonction du temps de passage dans le capillaire, en fonction de la PAO₂ (trait plein : hypoxie ; trait pointillé : normoxie)

La diffusion alvéolaire dépend du gradient de concentration entre la pression alvéolaire et la pression artérielle en oxygène. En altitude, la diminution de la pression alvéolaire entraîne une diminution du gradient de concentration en oxygène de part et d'autre de la barrière alvéolo-capillaire, ce qui entraîne une diminution de la vitesse d'équilibration des pressions partielles. Au repos, le temps de passage moyen d'un globule rouge dans un capillaire pulmonaire est de 0,75 sec. Ce temps est suffisant pour que la pression partielle en oxygène dans le sang capillaire s'équilibre avec la pression partielle alvéolaire en oxygène. Cependant, si le débit sanguin augmente de manière importante – par exemple lors qu'un exercice physique intense – il peut arriver que l'équilibre ne soit pas obtenu. En effet, le temps de passage dans le capillaire pulmonaire peut être réduit à 0,25 sec. C'est un des rares cas où le transfert de l'oxygène n'est plus limité par la perfusion mais par la diffusion, même si la perméabilité de la paroi alvéolo-capillaire demeure normale (cf. infra). Ce phénomène peut être aggravé par une diminution de la perméabilité alvéolo-capillaire provoquée entre autre par un sub-oedème pulmonaire induit par l'altitude (cf. infra. pathologies d'altitude)

pression partielle et concentration dans le sang

oxygène

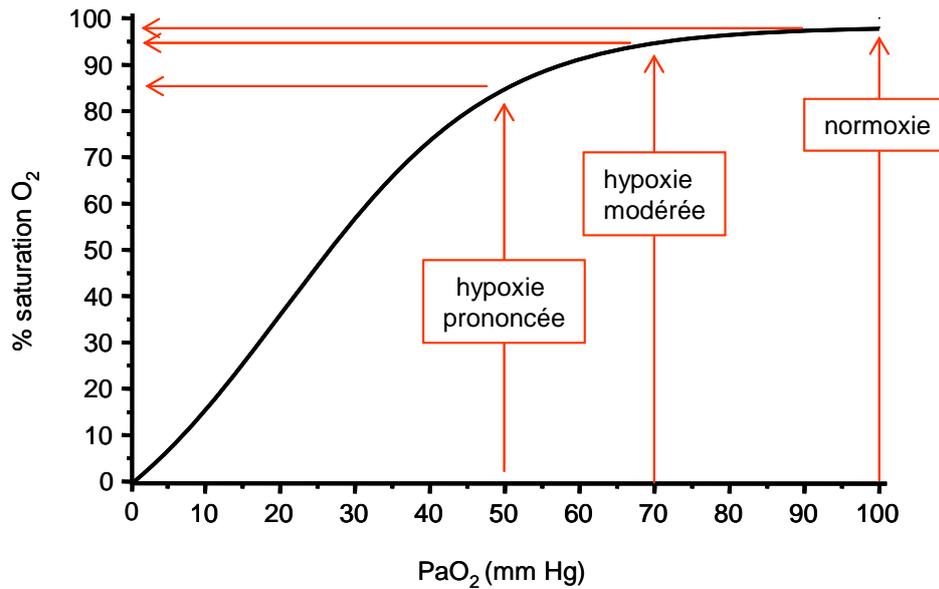
La diminution de la pression alvéolaire en oxygène se traduit par une diminution de la pression partielle en oxygène dans le sang artériel. Ceci influence la quantité d'oxygène présente dans le sang, mais pas de manière linéaire, étant donné que la plus grande quantité de l'oxygène se trouve fixée à l'hémoglobine. La quantité d'O₂ présente dans le sang – en ml O₂/100 ml de sang – est donnée par la formule :

$$(1,39 \times \text{Hb} \times (\text{Sat}/100)) + 0,003 \text{ PO}_2$$

Hb : concentration en hémoglobine du sang (en g/100 ml)

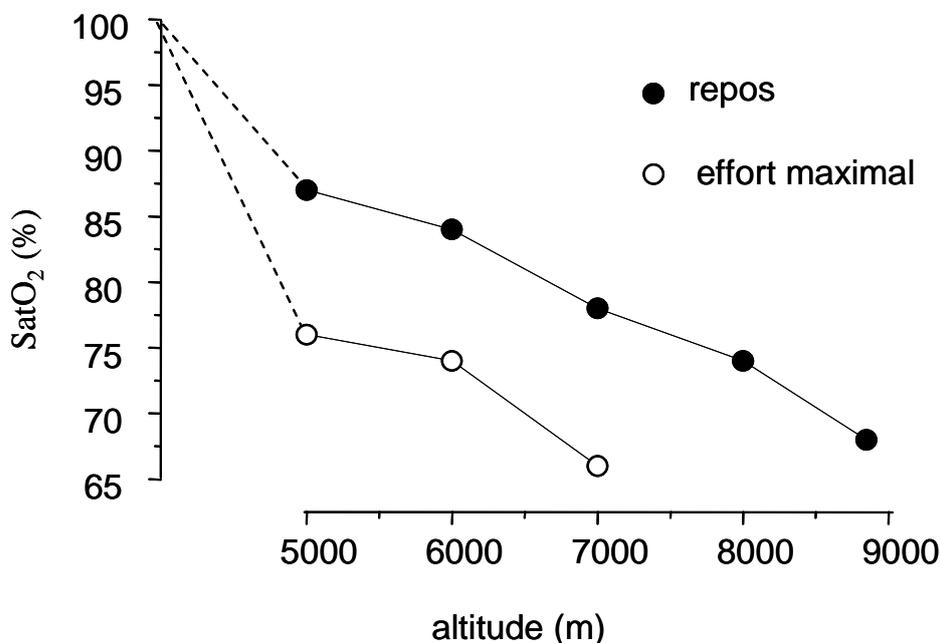
Sat : % de saturation de l'hémoglobine

PO₂ en mmHg



courbe de saturation de l'hémoglobine

La PO₂ n'influence directement que faiblement la quantité d'oxygène présente dans le sang, la majeure partie dépendant de la saturation de l'hémoglobine. L'examen de la courbe de saturation montre que tant que la PO₂ reste supérieure à 70 mmHg environ, la répercussion de la baisse de la PO₂ sur la quantité en oxygène du sang est faible, le pourcentage de saturation étant proche de 100 %. En deçà de 70 mmHg, la diminution de la PaO₂ entraîne une diminution significative du pourcentage de saturation de l'hémoglobine, et donc de la quantité d'oxygène présente dans le sang.

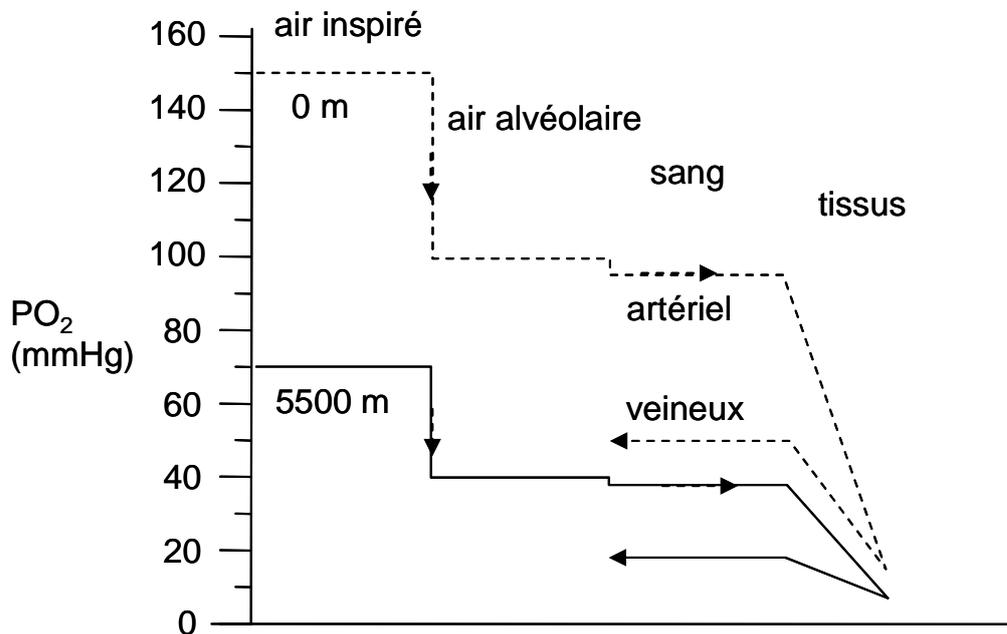


variations de la saturation artérielle en oxygène en fonction de l'altitude, au repos et à l'exercice maximal (d'après Richalet & Herry, Médecine de l'alpinisme, Paris, Masson, 1999)

La saturation en O₂ du sang artériel diminue avec l'altitude, comme on peut le constater sur la courbe au repos. À l'effort, le pourcentage diminue par rapport au repos, car l'équilibre des

pressions entre alvéole et sang capillaire n'est pas atteint (cf. diffusion alvéolo-capillaire).

conséquence sur l'oxygénation tissulaire



pressions partielles en oxygène, de l'air inspiré aux tissus, au niveau de la mer et à 5500 m d'altitude.

L'oxygénation des tissus dépend des gradients de pression partielle en oxygène, selon la loi de la diffusion de Fick. En altitude, les gradients de pression sont diminués à chaque étape, ce qui entraîne une hypoxie tissulaire.

dioxyde de carbone

L'altitude n'ayant aucun effet significatif sur la pression alvéolaire en CO₂, il n'y a pas non plus d'effet direct significatif sur la pression partielle ni la quantité CO₂ dans le sang. Toutefois, la mise en jeu des réponses physiologiques aura des répercussions importantes sur la quantité de CO₂ dans le sang.

conclusion

On voit donc que les effets principaux de l'altitude sont une diminution de la pression partielle et de la concentration en oxygène dans le sang artériel, sans modification de ces grandeurs concernant le CO₂. Cette diminution ne s'observe qu'à partir d'une baisse significative de la pression barométrique, correspondant à une pression alvéolaire en oxygène de l'ordre de 70 mmHg.

Cette hypoxémie d'altitude va entraîner une hypoxie tissulaire, et va donc avoir d'importants retentissements sur le métabolisme de l'organisme. D'autre part, étant donné que les valeurs de PO₂ artérielle et la concentration sanguine en oxygène sont des variables intervenant dans la régulation de l'appareil cardio-respiratoire, le fonctionnement de celui-ci va être modifié. Concernant l'oxygène, ce qui se passe en altitude ressemble à ce qui se passe lors d'hypoventilation (baisse de la pression alvéolaire) ou lors de l'augmentation de la consommation d'oxygène par l'organisme, dans le cas d'exercice par exemple. Mais, dans ces deux cas, l'hypoxémie est associée à une hypercapnie, soit par diminution de l'élimination du CO₂ (hypoventilation), soit par augmentation de sa production (augmentation du

métabolisme), alors que ce n'est pas le cas dans l'hypoxie d'altitude.

effet sur le fonctionnement de l'appareil respiratoire des animaux de basse altitude

Seront traités dans ce chapitre les effets de l'altitude sur le fonctionnement et éventuellement la structure de l'appareil cardio-respiratoire d'animaux – dont l'homme – pour lesquels la vie en altitude ne constitue pas des conditions standard, les conditions standard étant définies comme celles dans lesquelles s'est déroulée l'histoire évolutive de l'espèce étudiée. De ce point de vue, le fait d'être né et d'avoir vécu en altitude ne suffit pas pour autant à en faire une condition standard. Les particularités du système respiratoire des hommes natifs des zones d'altitude seront étudiées en fin de chapitre.

effet à court terme (1-3 jours)

Les effets de l'altitude seront envisagés à travers son effet sur les différents systèmes de régulation de la respiration, en étudiant ses conséquences sur les différents capteurs correspondants aux variables modifiées primitivement ou secondairement par l'hypoxie.

principales boucles de régulation intervenant dans la respiration

variables régulées	capteurs	effecteurs
PO ₂	chémorecepteurs périphériques	ventilation débit sanguin résistances vasculaires
PO ₂ concentration en O ₂	capteurs rénaux	érythropoïèse
PCO ₂	chémorecepteurs périphériques	ventilation débit sanguin résistances vasculaires
PCO ₂	chémorecepteurs centraux	ventilation

activation des chémorecepteurs à la PO₂ artérielle et ces conséquences

La diminution de la PO₂ artérielle va activer les chémorecepteurs sensibles à l'oxygène, présents essentiellement au niveau des glomus carotidiens. Les cellules de type I des glomus carotidiens très sensibles à la pression partielle en oxygène, et une diminution de 15% de celle-ci suffit à les activer ; elles ne sont pas sensibles à la concentration en oxygène, à la différence des cellules productrices d'érythropoïétine, qui sont sensibles à la PO₂ et à la concentration en oxygène du sang.

L'activation des chémorecepteurs va entraîner une hyperventilation réflexe, avec augmentation de la fréquence respiratoire et du volume courant. D'autre part, l'activation des chémorecepteurs va stimuler l'appareil cardio-circulatoire, provoquant une tachycardie et une augmentation du débit sanguin. Cette hyperventilation va avoir plusieurs conséquences, sur la quantité d'oxygène dans l'organisme, mais également sur la quantité de CO₂, ce qui va mettre secondairement en jeu d'autres systèmes de régulation.

- *effet de l'hyperventilation sur l'oxygène*

L'hyperventilation va entraîner une augmentation de la PO₂ alvéolaire, qui dépend à la fois de

la PO_2 inspirée et de l'extraction de l'oxygène par le sang. Ceci va entraîner une augmentation de la PO_2 artérielle et, *in fine*, une meilleure oxygénation des tissus, à laquelle participe également l'augmentation du débit sanguin due à la tachycardie. De ce point, l'hyperventilation et la tachycardie engendrées par la stimulation des chémorécepteurs à l'oxygène est une réponse adaptée, puisqu'elle est favorable à l'organisme.

- *effet sur le dioxyde de carbone*

L'hyperventilation va avoir une autre conséquence, la diminution de la pression partielle et de la concentration en CO_2 dans le sang. En effet, elle va augmenter l'élimination de CO_2 au niveau des poumons. Cette hypocapnie va avoir plusieurs conséquences, liées d'une part directement à la diminution de la PCO_2 , et d'autre part liées à la perturbation de l'équilibre acido-basique du sang, l'hypocapnie entraînant une alcalose.

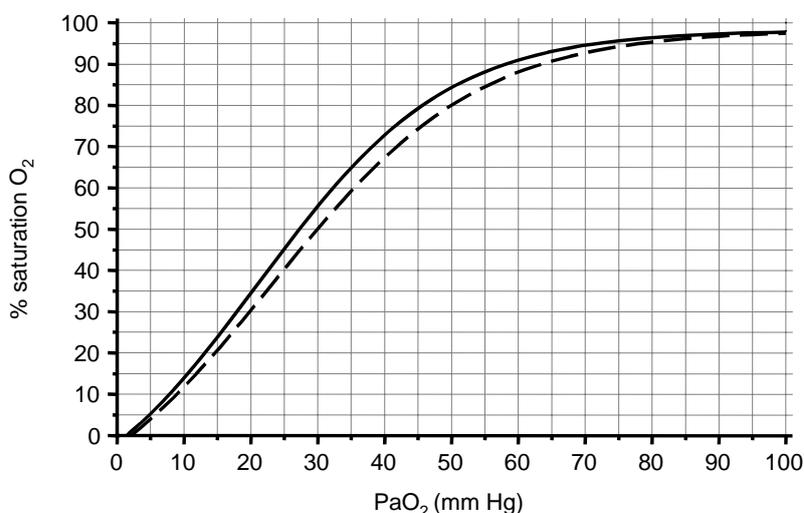
- *effet du dioxyde de carbone sur la ventilation*

L'hypocapnie et l'alcalose vont jouer sur les chémorécepteurs sanguins et périphériques sensibles au CO_2 . La réponse liée aux récepteurs périphériques, sensibles directement au pH et à la PCO_2 sanguine, est immédiate ; celle liée aux récepteurs centraux, sensibles aux variations du liquide extracellulaire cérébral (LEC) dans lequel ils se trouvent, est plus lente, mais toutefois plus importante. En effet, le pH du LEC dépend de celui du liquide céphalo-rachidien (LCR) qui n'est pas tamponné de manière aussi efficace que le sang. Les variations de pH sont donc plus importantes au niveau du LEC que du sang.

L'activation de ces récepteurs va entraîner une diminution de la ventilation, induisant en retour une diminution de la PO_2 alvéolaire, puis artérielle. Il y a là la mise en jeu de deux boucles de régulation qui conduisent à des résultats opposés. La conséquence en est une hyperventilation cyclique, associée à une alcalose plus ou moins importante selon les individus. En l'occurrence, il ne s'agit pas là d'une réponse adaptée, dans la mesure où elle est défavorable à l'organisme, d'une part en limitant l'hyperventilation – et donc l'oxygénation des tissus –, d'autre part en induisant une alcalose néfaste, voire mortelle, pour l'organisme. Au sommet du Sagarmata (Everest), le pH peut atteindre des valeurs de 7,6 à 7,7.

Pendant le sommeil peuvent survenir des pauses ventilatoires d'une vingtaine de secondes.

effet sur la courbe de dissociation de l'oxygène



courbe de saturation de l'hémoglobine au niveau de la mer (courbe pleine) et à La Paz (courbe en pointillés)

Dans un premier temps, la courbe de saturation est déplacée vers la gauche, déplacement dû à l'effet du pH sur l'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine (effet Bohr). Puis la courbe de dissociation Hb-O₂ est légèrement déplacée vers la droite. Ceci n'est pas dû à un effet Bohr – l'alcalose aurait pour conséquence un déplacement de la courbe vers la gauche – mais à la production accrue de 2,3 diphosphoglycérate (DPG) dans les hématies, qui entraîne un déplacement de la courbe vers la droite. Cette diminution d'affinité favorise la libération d'oxygène au niveau tissulaire, mais diminue sa captation au niveau alvéolo-capillaire, en diminuant le pourcentage de saturation de l'hémoglobine. On peut se demander si cette réponse est adaptée ou non, mais il semblerait qu'un déplacement vers la gauche de la courbe Hg-O₂ serait plus favorable. C'est d'ailleurs ce que l'on observe chez les espèces génétiquement adaptées à l'altitude (cf. infra).

effet sur la circulation pulmonaire

- *la vasoconstriction hypoxique*

Cette réponse consiste en une contraction des muscles lisses de la paroi des artérioles situées dans la zone hypoxique, due à une action locale de l'hypoxie sur l'artère pulmonaire elle-même. Cette vasoconstriction hypoxique est due à la diminution de la PO₂ alvéolaire elle-même, et non pas à une diminution de la PO₂ artérielle qui pourrait être consécutive à la diminution de la PO₂ alvéolaire. En effet, la réponse hypoxique se produit y compris lorsqu'on perfuse un poumon avec un sang à PO₂ élevée tout en maintenant une PO₂ alvéolaire basse.

Dans le cas d'hypoxie localisée, la vasoconstriction hypoxique, en augmentant les résistances vasculaires, a pour effet de dévier le débit sanguin des zones pulmonaires hypoxiques vers les zones pulmonaires plus oxygénées. Lors d'une hypoxie localisée, par exemple lors d'obstruction bronchique, l'irrigation de cette zone hypoxique se fait « à perte », le sang passant dans cette zone ne pouvant se charger correctement en oxygène (effet shunt). La vasoconstriction hypoxique, en dérivant localement le débit sanguin, réduit les effets néfastes de l'hypoxie localisée sur les échanges gazeux.

Le mécanisme de vasoconstriction hypoxique est également mis en jeu pendant la vie foetale. Durant celle-ci, la résistance vasculaire pulmonaire est très élevée, en partie à cause de la contraction des muscles lisses vasculaires pulmonaires. En conséquence, seul 15 % du débit sanguin passe à travers le poumon. La plus grande partie du sang provenant du cœur droit court-circuite le poumon en passant par le canal artériel, présent chez le fœtus. À la naissance, au moment de la première inspiration qui amène l'oxygène dans les poumons, la résistance vasculaire chute fortement à cause de la relaxation du muscle lisse des artérioles pulmonaires, et le débit sanguin augmente fortement, malgré l'existence du canal artériel.

- *la vasoconstriction hypoxique induite par l'altitude*

À la différence de la pression artérielle systémique varie peu en altitude, la pression artérielle pulmonaire augmente du fait de la vasoconstriction des artérioles pulmonaires induite par la diminution générale de la PO₂ alvéolaire. Ceci a un double effet :

- d'une part l'uniformisation du débit sanguin à l'intérieur du poumon avec recrutement capillaire, ce qui augmente les zones d'échange gazeux dans le poumon. Cet effet peut être considéré comme favorable. On peut noter cependant que ce recrutement capillaire serait possible sans augmentation importante de la pression artérielle globale.

L'augmentation de débit lié à la tachycardie suffit à priori à induire un recrutement capillaire. On peut d'ailleurs noter que des animaux comme le lama ne présente pas de vasoconstriction hypoxique.

- augmentation de travail du cœur droit. En effet, l'augmentation de pression entraîne une augmentation de la postcharge cardiaque droite. En effet, cette vasoconstriction se traduit par une augmentation des résistances pulmonaires sans variation du débit sanguin pulmonaire, qui est imposé par le débit sanguin systémique (la totalité du sang passe dans le poumon, quelle que soit la pression artérielle pulmonaire).

L'hypertension artérielle est parfois associée à un œdème aigu du poumon, une des pathologies induite par l'altitude.

pathologies aiguës liées à l'altitude : oedème pulmonaire de haute altitude

Les pathologies liées à l'altitude ne sont pas toutes induites par ses effets sur l'appareil respiratoire. Ces diverses manifestations sont en général classées de la manière suivante :

mal aigü des montagne bénin (MAM)

oedème localisé de haute altitude (OLHA)

mal aigü des montagnes compliqué :

- oedème pulmonaire de haute altitude (OPHA)
- oedème cérébral de haute latitude (OCHA)

Nous détaillerons ici uniquement l'oedème pulmonaire de haute latitude.

L'OPHA a été décrit comme une entité pathologique propre dans les années 1950 par les médecins péruviens travaillant dans les mines de haute latitude (4000 à 4500 m). Il est, avec l'OCHA, la cause principale des décès dans les expéditions de haute altitude. Il apparaît dans la majorité des cas dans les 3 premiers jours du séjour en altitude.

La physiopathologie de l'OPHA est encore très controversée, mais les éléments principaux seraient les suivants :

la vasoconstriction hypoxique : en entraînant une augmentation de pression, la VCH pourrait entraîner un passage du liquide sanguin à travers la paroi endothéliale lésée dans les alvéoles pulmonaires.

la rétention hydrique : l'altitude entraîne une augmentation du volume sanguin total, lié à une diminution de la diurèse et une vasoconstriction périphérique liée au froid. Ceci induit une augmentation du volume circulant intra-pulmonaire se traduisant par un passage du liquide hors des vaisseaux sanguins, entre autre, mais pas uniquement, au niveau du poumon.

la lésion de la membrane alvéolo-capillaire : l'altitude est susceptible d'entraîner des modifications de la paroi alvéolo-capillaire au niveau de l'endothélium et de l'épithélium. Les lésions endothéliales pourraient être dues à un effet direct de l'hypoxie et/ou à l'action de médiateurs de l'inflammation. En effet, des médiateurs de l'inflammation, en particulier les leucotriènes, sont souvent retrouvé en forte concentration dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire de sujets présentant un OPHA. En ce qui concerne l'épithélium, l'hypoxie modifierait ses propriétés de réabsorption d'eau de l'espace alvéolaire vers le milieu interstitiel. En effet, la réabsorption d'eau est due à l'activité de la pompe Na-K-ATPase au pôle basal des pneumocytes de type 2, l'extrusion active par la pompe de Na⁺ dans l'interstitium induisant un passage passif paracellulaire d'eau. Or, l'activité de la pompe Na-K-ATPase est fortement diminuée par l'hypoxie.

conclusion

L'étude des réponses à court terme à l'hypoxie d'altitude permet de voir qu'il y a mise en jeu de réponses dont certaines sont adaptées – hyperventilation, tachycardie – et d'autres non –

hypocapnie, alcalose, vasoconstriction hypoxique. Enfin, il y a des réponses dont on peut se demander si elles constituent une adaptation, ou tout au moins la meilleure adaptation possible, comme le déplacement de la courbe Hb-O₂ vers la droite.

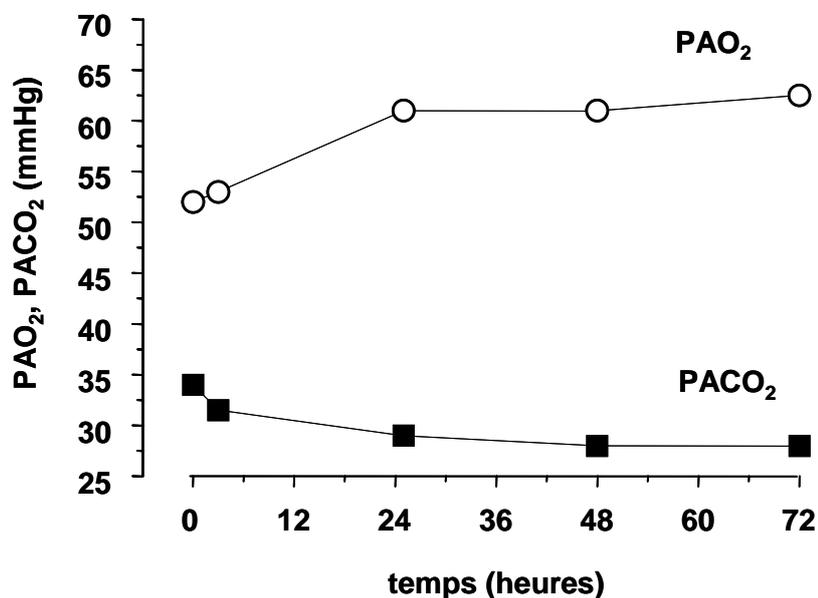
Il convient de dire qu'on observe une grande variabilité individuelle dans la réponse, ce qui fait que les conséquences pathologiques des réponses défavorables, et donc la tolérance à l'altitude, varie selon les individus. Les troubles liés aux réponses inadaptées correspondent au mal aigu des montagnes (MAM), qui dans ses formes graves peut entraîner la mort par œdème aigu du poumon et/ou œdème cérébral.

Dans les conditions standard, l'hypoxémie et l'hypercapnie vont en général de pair, alors que ce n'est pas le cas en hypoxie d'altitude. Ceci explique que les boucles de régulation mises en jeu dans l'hypoxie amènent à des réponses physiologiques contradictoires, ce qui n'est pas le cas en conditions standard.

effet à moyen et long terme (2-3 jours à 3-4 semaines)

ventilation et pH sanguin

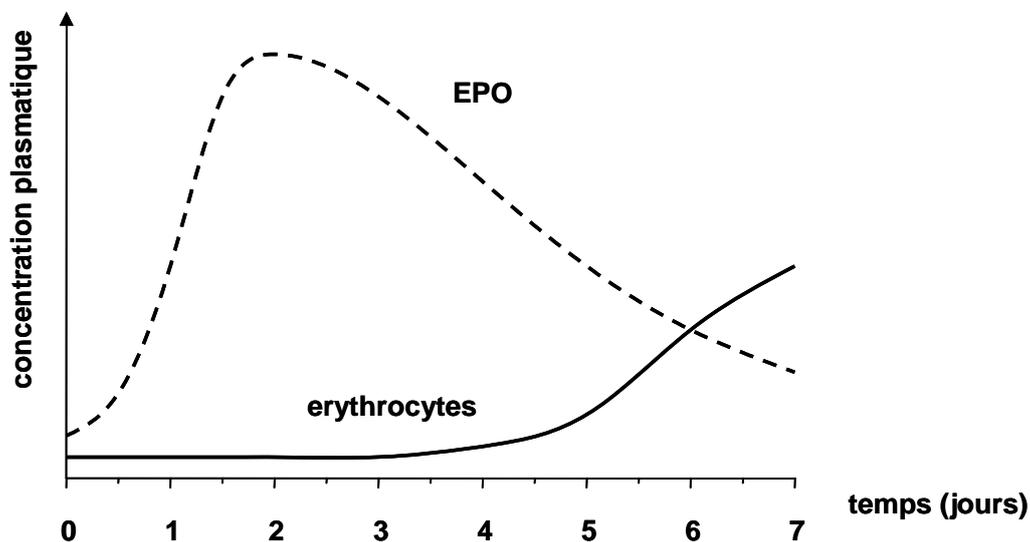
Au bout de 2 à 3 jours, l'alcalose sanguine et cérébrale diminue, d'une part par la mise en jeu de systèmes tampon au niveau du LCR, d'autre part par l'élimination rénale de bicarbonates. Le pH sanguin se stabilise à une valeur physiologique, bien que l'hypocapnie persiste. La diminution du pH diminue la stimulation des chémorécepteurs sensibles au CO₂ et au pH, ce qui a pour conséquence une régularisation de la respiration, avec une hyperventilation stable. Ceci se traduit par une élévation de la PO₂ et une diminution de la PCO₂ alvéolaires. Étant donné la plus faible densité de l'air en altitude, l'hyperventilation est facilitée par rapport aux conditions barométriques standard.



évolution des PO₂ et PCO₂ alvéolaires au cours du temps lors d'un séjour en altitude

stimulation de l'érythropoïèse

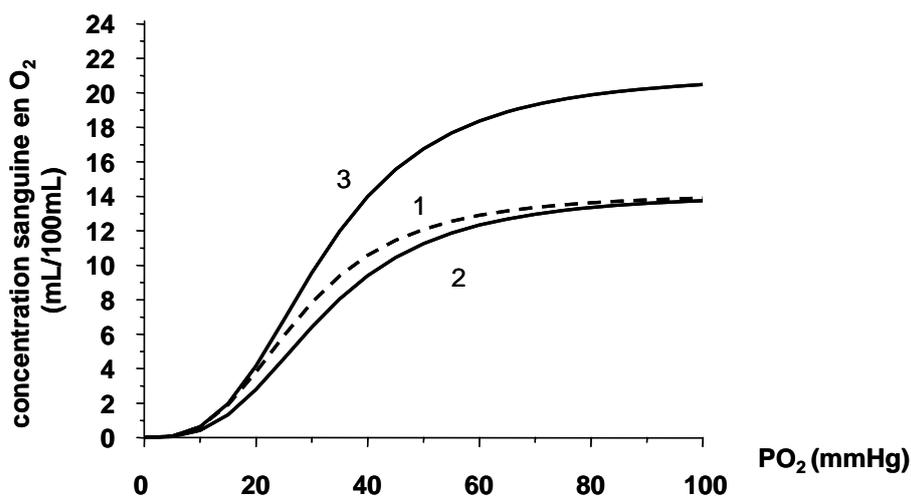
L'organisme réagit à l'hypoxie par une augmentation de l'érythropoïèse. Celle-ci est induite par la production d'érythropoïétine, produite au niveau du rein. Des études d'hybridation in situ ont montré que les cellules productrices d'EPO se situent dans le rein au niveau périrubulaire, à l'interface entre le cortex et la médulla externe. Les cellules productrices d'EPO sont probablement des fibroblastes. La production d'EPO augmente rapidement pendant 3 à 4 jours, puis décroît, tout en se maintenant à un niveau supérieur à la normale.



concentration plasmatique d'EPO et nombre d'érythrocytes lors d'un séjour en altitude (4300 m)

L'hématocrite peut ainsi passer en 3 à 4 semaines de 40-45 % à 55 – 60 % (à La Paz, la limite supérieure de l'hématocrite normal est de 57 %) ; il peut même atteindre 80 % (polyglobulie pathologique d'altitude), chez des sujets acclimatés comme chez des sujets natifs.

Cette polyglobulie a plusieurs conséquences. Tout d'abord, l'augmentation du nombre de globules rouges et par conséquent de la concentration en hémoglobine du sang va augmenter la concentration en oxygène dans le sang, pour une PO_2 donnée.



concentration sanguine en O_2 : 1 : au niveau de la mer ; 2 : après 2 jours à 4000 m ; 3 : après 3 semaines à 4000 m.

On rappelle que la concentration en oxygène du sang est donnée par la formule :

$$(1,39 \times \text{Hb} \times (\text{Sat}/100)) + 0,003 \text{ PO}_2$$

Ceci va se traduire par une augmentation de la quantité d'oxygène disponible au niveau tissulaire.

D'autre part, cette polyglobulie entraîne une augmentation importante de la viscosité du sang conduisant à des troubles de la circulation, en particulier de la circulation cérébrale, voire à des thromboses.

La polyglobulie d'altitude est-elle une réponse adaptative de l'organisme ? S'il paraît évident que la polyglobulie pathologique d'altitude est, comme son nom l'indique, une réponse inappropriée de l'organisme, la réponse est plus difficile pour la polyglobulie modérée. Classiquement, on considère qu'il s'agit d'une réponse adaptée, puisqu'elle augmente la concentration en oxygène dans le sang, et augmente par ailleurs les performances sportives. Toutefois, certains considèrent qu'il ne s'agit pas d'une réponse adaptative correcte, la polyglobulie engendrée étant supérieure à celle requise pour une efficacité optimale. Un des arguments avancés est que la polyglobulie d'altitude s'observe chez les sujets acclimatés et les sujets natifs des montagnes d'Amérique latine – dont le peuplement est relativement récent –, alors qu'elle s'observe nettement moins chez les populations des hauts plateaux tibétains et himalayens – dont le peuplement est plus ancien. La diminution de la réponse polyglobulique à l'altitude est ici considérée comme un début d'adaptation génétique des populations asiatiques à l'altitude.

hypertension artérielle pulmonaire

La vasoconstriction hypoxique engendrée par la diminution de la PO_2 alvéolaire conduit à une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chronique, associée à des remaniements de la structure des artères pulmonaires. Cette HTAP a des répercussions cardiaques, en particulier une hypertrophie ventriculaire droite due à l'augmentation de la postcharge. Ces modifications cardio-pulmonaires peuvent être étudiés chez le rat placé en caisson hypobare, celui-ci permettant de simuler une montée en altitude.

Après un séjour de 15 jours en caisson hypobare à une altitude simulée de 5500 m, la pression artérielle pulmonaire passe chez le rat de 20 mmHg à 32 mm Hg.

Le remodelage de la paroi artérielle pulmonaire est visible au niveau de :

- l'intima : épaissement des couches endothéliales et sous-endothéliales ;
- la média : augmentation de la production de collagène et de l'élastine ; modification du nombre et de l'architecture des lames élastiques ; augmentation de la quantité de muscle lisse ; L'augmentation de l'épaisseur de la média et de la quantité de muscle lisse peut être quantifiée par des mesures morphométriques :

<i>conditions</i>	<i>surface de muscle lisse par μm de paroi interne (μm^2)</i>	<i>nombre de noyaux par unité de surface (cell. / mm^2)</i>	<i>épaisseur de la média (μm)</i>
normoxique (n=8)	167 ± 7	965 ± 37	0,22 ± 0,01
hypoxiques (n=16)	309 ± 9	656 ± 24	0,47 ± 0,02

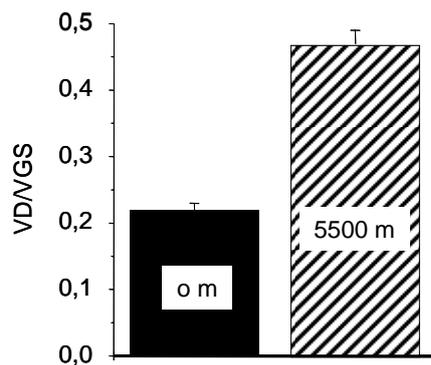
- l'adventice : prolifération et hypertrophie des fibroblastes adventiciels et augmentation de la production de collagène de type I.

Ceci entraîne une hypertrophie cardiaque droite que l'on peut objectiver en mesurant le rapport du ventricule droit sur le ventricule gauche + septum :

conditions	VD (mg)	VGS (mg)	n
normoxique	167 ± 7	965 ± 37	8
hypoxiques	309 ± 9	656 ± 24	16

VD : ventricule droit

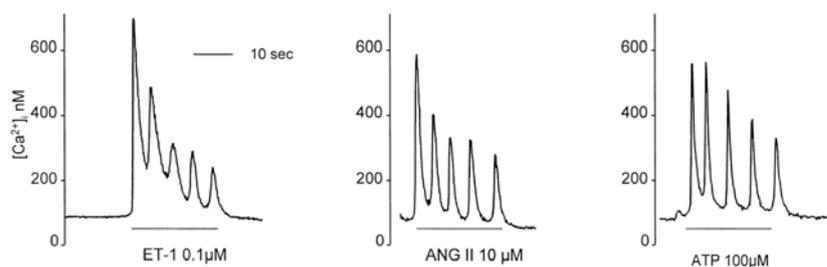
VGS : ventricule gauche + septum



rapport des poids du ventricule droite sur ventricule gauche + septum en normoxie et après 15 jours à 5500 m chez le rat.

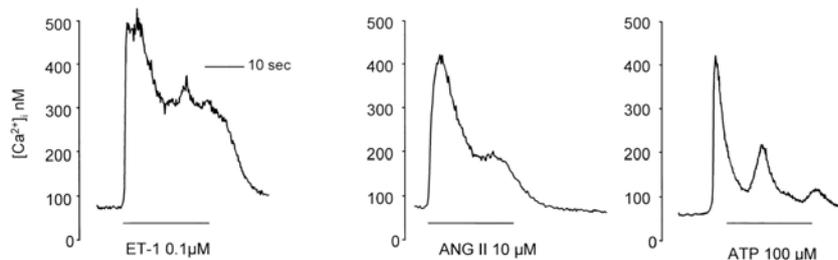
D'autre part, il semble que la réactivité du muscle lisse ainsi que sa signalisation calcique puissent être modifiées lors d'HTAP. En effet, la stimulation de la cellule musculaire lisse de l'artère pulmonaire de rats normoxiques par divers agonistes contractants, comme l'ATP, l'endothéline 1 ou l'angiotensine II, entraîne une réponse oscillante. En revanche, ces oscillations disparaissent dans les cellules obtenues à partir d'artère pulmonaire de rats maintenus pendant 15 jours en hypoxie d'altitude (5500 m).

A



réponse calcique cytosolique de cellule musculaire lisse d'artère pulmonaire de rat en normoxie (A) et après 15 jours à 5500 m (B)

B



*ET-1 : endothéline 1
ANG II : angiotensine 2*

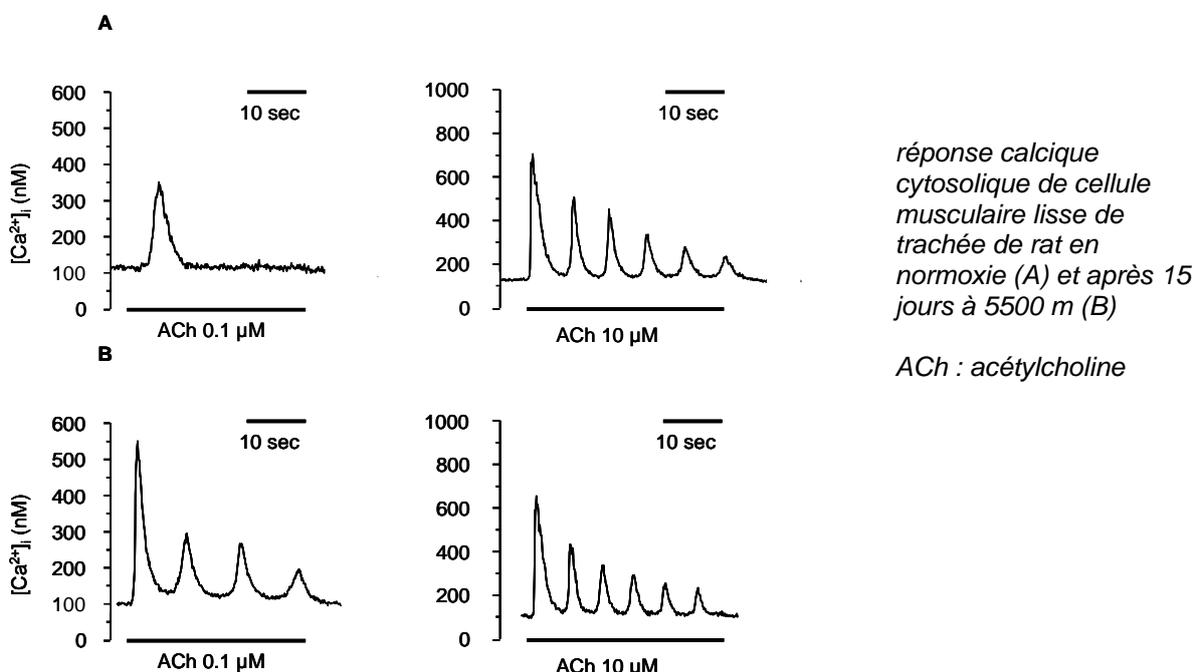
Le pourcentage de cellules répondantes diminue également. ces modifications de la

signalisation calcique sont probablement en rapport avec les remaniements musculaires observés en étude morphométrique.

L'hypertension artérielle pulmonaire est ainsi associée à un remodelage important de la paroi de l'artère pulmonaire, ainsi qu'à des modifications fonctionnelles du muscle lisse, dont la caractérisation complète demeure à faire. L'importance de l'HTAP dépend de l'altitude, et si les modifications morphologiques et fonctionnelles observés chez le rat placé à une altitude simulée de 5500 m, il faut voir qu'il s'agit d'une altitude supérieure à celle où une vie permanente est possible pour les humains (les habitations permanentes d'êtres humains se situent vers 5000 m).

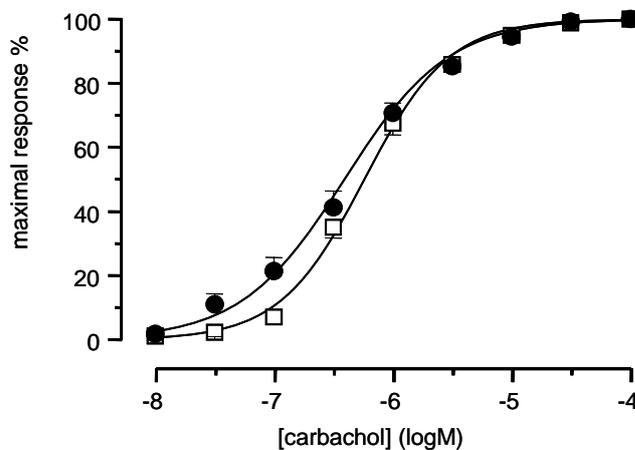
Effet sur les voies aériennes

L'hypoxie chronique ne semble pas modifier uniquement la réactivité du muscle lisse vasculaire pulmonaire, mais également celle du muscle lisse des voies aériennes. Il a été montré que l'hypoxie aiguë pouvait entraîner une hyperréactivité des voies aériennes, mais peu de travaux ont été effectués sur l'effet de l'hypoxie chronique. Cependant, des travaux menés sur le rat en conditions hypobares ont montré que l'hypoxie entraînait une augmentation de la sensibilité des voies aériennes, et, au niveau cellulaire, une modification de l'homéostasie calcique. Des études effectuées sur le rat ont montré que l'hypoxie d'altitude chronique (2 semaines à 5500 m) entraînait une modification de la réactivité des voies aériennes, en particulier une hypersensibilité à la stimulation muscarinique. Cette hypersensibilité est retrouvée au niveau du signal calcique. En effet, la modification de la réponse calcique de myocytes des voies aériennes de rats hypoxiques chroniques correspond – à la différence de ce qui est observé dans l'artère pulmonaire – à une augmentation de la fréquence des oscillations calciques.

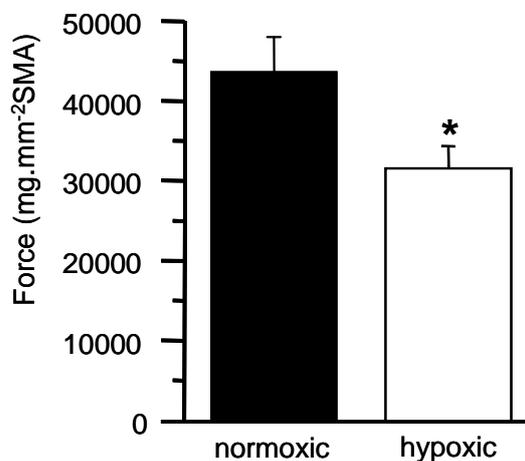


Cependant, l'hypersensibilité observée sur la réponse calcique et, à un moindre degré, sur la réponse contractile, s'accompagne d'une diminution de la contractilité, sans modification morphométrique. Sur ce modèle animal, l'hypoxie chronique semble avoir un effet complexe sur les voies aériennes, différent de celui observé sur les artères pulmonaires, qui se

caractérisée par une augmentation de la réponse calcique et une hypersensibilité, associée à une diminution de la contractilité maximale ou hyporéactivité, dont l'explication pourrait être une modification de la sensibilité de l'appareil contractile au calcium.



*hypersensibilité des voies aériennes hypoxiques :
réponse contractile d'anneaux de trachée de rat en normoxie (carré) et après 15 jours à 5500 m (cercles), normalisée par rapport à la réponse contractile maximale*



*hyporéactivité des voies aériennes hypoxiques :
force isométrique maximale en réponse à la stimulation cholinergique, normalisée par rapport à la surface de section du muscle lisse.*

angiogénèse

L'hypoxie stimule par ailleurs la néoformation de capillaires sanguins. Cette prolifération des vaisseaux sanguins résulte de l'activité de facteurs de croissance, parmi lesquels le VEGF, le PDGF, le *placental growth factor* et le *transforming growth factor B-1*. Le VEGF (*vascular endothelial growth factor*) stimule la mitogénèse des cellules endothéliales et la prolifération capillaire. Peu d'études ont été réalisées pour déterminer la production de VEGF en réponse à l'hypoxie. Chez le rat, il a été montré qu'une exposition pendant 6 h à 8,5 % d'oxygène dans l'air (la proportion normale est de 21 %) entraînait une augmentation de l'expression du gène du VEGF dans le rein, le cerveau et les muscles squelettiques.

La signification physiologique d'une prolifération capillaire est une meilleure oxygénation des tissus. En effet, la distance moyenne entre le sang oxygéné et les tissus est diminuée, ce qui favorise les échanges gazeux par diffusion.

récepteurs moléculaires à l'oxygène

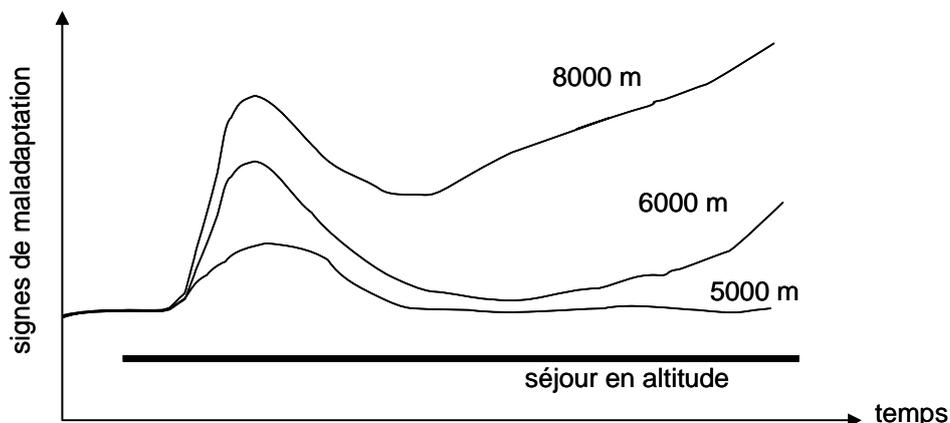
On voit que la réponse à l'hypoxie ne concerne pas uniquement la stimulation des chémorécepteurs des glomus carotidiens et aortiques et la mise en jeu de systèmes réflexes, mais également un certain nombre de types cellulaires différents : cellules productrices d'EPO dans le rein – et dans le foie fœtal –, cellules musculaires lisses, cellules endothéliales, etc.

Si ces cellules sont capables de répondre spécifiquement à l'hypoxie, la question se pose de savoir quel est le capteur sensible à l'oxygène au niveau moléculaire dans ces cellules. (Au niveau cellulaire, la plupart sinon toutes les cellules sont sensibles à l'hypoxie, au sens où la privation d'oxygène active des mécanismes moléculaires et métaboliques, y compris chez les levures et les bactéries. La présence de pigments sensibles à l'oxygène est ubiquitaire, des procaryotes aux métazoaires.)

Les mécanismes moléculaires expliquant la sensibilité à l'hypoxie des cellules du glomus carotidien et des cellules productrices d'EPO ont été étudiés sur des lignées de cellules en culture (concernant l'EPO, la plupart des résultats ont été obtenus sur des lignées cellulaires productrices d'EPO provenant de tumeurs hépatiques). Sans entrer dans le détail des mécanismes moléculaires impliqués dans la production d'EPO, on peut dire que le capteur moléculaire à l'oxygène est selon toute probabilité une protéine hémunique, dont la nature demeure discutée. La présence ou l'absence d'oxygène correspond à un changement conformationnel de l'hème et par suite une modification de la fonction de la protéine hémunique.

conclusion

L'importance de toutes ces modifications varie fortement en fonction des individus, et dépend également de l'altitude à laquelle s'effectue le séjour. Pour l'homme, la vie permanente au delà de 5000 m n'est pas possible, l'état de santé, après une phase d'acclimatation et d'acclimatement, se dégradant de manière irrémédiable si le séjour en altitude se prolonge.



physiologie respiratoire des populations vivant en altitude

Les modifications physiologiques, et éventuellement morphologiques – comme la prolifération capillaire – induite par un séjour prolongé de quelques semaines en altitude persistent autant que dure la vie en altitude, et se retrouvent globalement chez les populations qui sont nées dans ces conditions d'hypoxie ; toutefois, des différences existent entre les personnes acclimatés à l'altitude (c'est-à-dire qui sont nés dans des conditions normoxiques avant de vivre en altitude) et les personnes natives. Concernant ces dernières, la population de référence a pendant longtemps été la population vivant sur les hauts plateaux andins, en particulier la population de La Paz, capitale de la Bolivie. Des études menées ensuite sur les populations tibétaines ont montré que les particularités observées chez les habitants de d'Amérique du Sud ne se retrouvaient pas de la même manière dans les populations et aux

plateaux du Tibet. Des études récentes effectuée auprès des populations vivant sur les hauts plateaux d'Éthiopie aurait révélé que ces dernières posséder des caractéristiques physiologiques différente à la fois de celle des populations d'Amérique du Sud et de celle du Tibet. Il apparaît donc que les caractéristiques de fonctionnement de l'appareil respiratoire observé chez les populations d'Amérique du Sud ne sont qu'un cas particulier de réponse à l'hypoxie l'altitude.

ventilation

En Amérique du Sud, les sujets nés en altitude présente un débit ventilatoire moindre que les sujets des plaines déjà acclimatés à l'altitude. L'hyperventilation est donc moins marquée chez les sujets natifs et résidents permanents que chez les sujets acclimatés. Ces caractéristiques ne se retrouvent pas chez les Tibétains, qui ont un débit respiratoire plus élevé que les populations des Andes.

PO₂ et PCO₂

Les pression partielles en oxygène et en gaz carbonique sont grosso modo les mêmes chez les sujets natifs et les sujets acclimatés. La pression alvéolaire en O₂ et en CO₂ diminue corrélativement à l'altitude de vie.

altitude	PB (mm Hg)	PaO ₂ (mm Hg)	PaCO ₂ (mm Hg)
3244 m	520	65	32
3600 m	495	60	30
4000 m	462	52	27

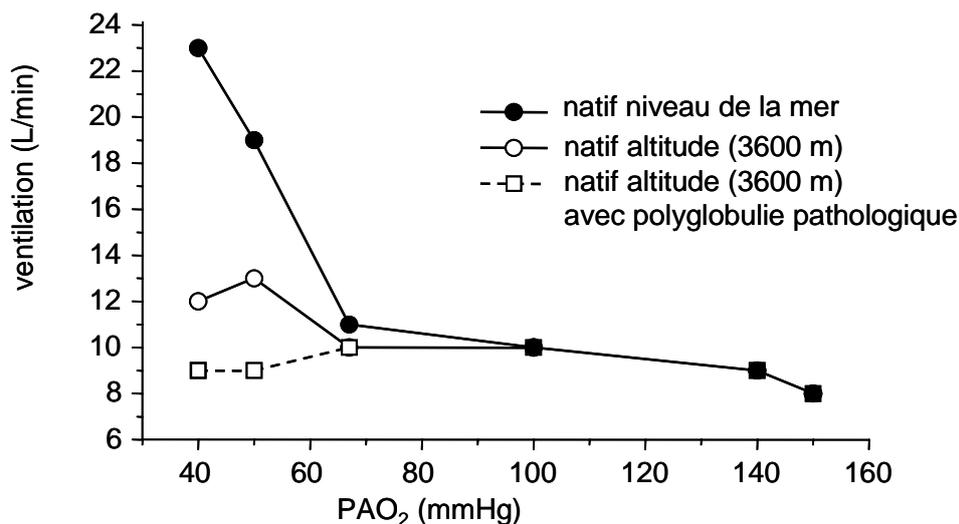
pression atmosphérique (PB), PO₂ artérielle (PaO₂) et PCO₂ artérielle (PaCO₂) moyennes à La Paz, en fonction de l'altitude

réponse à l'O₂, eu CO₂ et au pH

En Amérique du Sud, les populations natives présentent, par rapport aux personnes acclimatées, une moins grande sensibilité aux variations d'oxygène, de gaz carbonique et de pH, qui malgré tout demeure. Par exemple, l'inhalation d'oxygène pur entraîne une diminution du débit ventilatoire de 10 % chez les sujets vivant au niveau de la mer. À 3500 m, cette diminution est de 30 % chez les nouveaux arrivants, alors qu'elle n'est que de 15 % chez les personnes natives.

Chez certains sujets, la sensibilité à l'oxygène disparaît totalement. Cette disparition est associée à la polyglobulie pathologique d'altitude.

Encore une fois, il convient de noter que ces particularités ne se retrouvent pas chez populations tibétaines, qui ont un fort réflexe d'accélération du débit respiratoire à la pression partielle en oxygène diminue. Ils ne présentent par ailleurs pas de phénomène de polyglobulie.



hématocrite et hémoglobine

L'hématocrite des populations natives des hauts plateaux andins est élevé. Alors que l'hématocrite normal d'une population vivant au niveau de la mer est de 40 à 45 %, celui des habitants de La Paz est considéré comme normal jusqu'à 57 %. De plus, il existe fréquemment, y compris chez les populations natives, une polyglobulie pathologique, au cours de laquelle l'hématocrite peut facilement atteindre 80 %. Une fois de plus, il convient de noter que cette polyglobulie ne s'observe que dans les populations natives d'altitude en Amérique du Sud, et ne se retrouve ni dans les populations tibétaines ni dans celle des hauts plateaux éthiopiens. Les études effectuées récemment dans ces populations ont montré que l'hématocrite comme la concentration d'EPO étaient identiques aux populations de plaine. Dans les populations tibétaines ne présentent pas non plus d'augmentation de la concentration sanguine en hémoglobine. Dans les populations andines et tibétaines, on observe une diminution du pourcentage de saturation de l'hémoglobine comparée aux populations de plaine. Ceci s'explique par la diminution de la pression partielle en oxygène inspiré qui est de l'ordre de 60 mmHg. Par contre, dans les populations des hauts plateaux éthiopiens, où la pression partielle en oxygène inspiré est égal à 64 mmHg, émis un pas de diminution du pourcentage de saturation de l'oxygène comparé aux populations de plaine où la pression partielle en oxygène inspiré est égale à 100 mmHg. Ce pourcentage élevé de saturation de l'oxygène chez les populations éthiopiennes n'est pas du à l'expression d'un variant génétique de l'hémoglobine. Il pourrait s'expliquer le de modulation de la courbe de dissociation de l'hémoglobine par le 2, 3 DPG.

diffusion alvéolo-capillaire / volume pulmonaire

La diffusion alvéolo-capillaire est nettement supérieure chez les sujets natifs d'altitude par rapport aux sujets acclimatés, tout au moins dans les populations andines chez lesquelles ce paramètre a été étudié. Cette augmentation de la diffusion alvéolo-capillaire peut s'expliquer par une augmentation de la surface d'échange, liée à une surface alvéolaire et un lit capillaire augmentés, associée à un plus grand volume pulmonaire global.

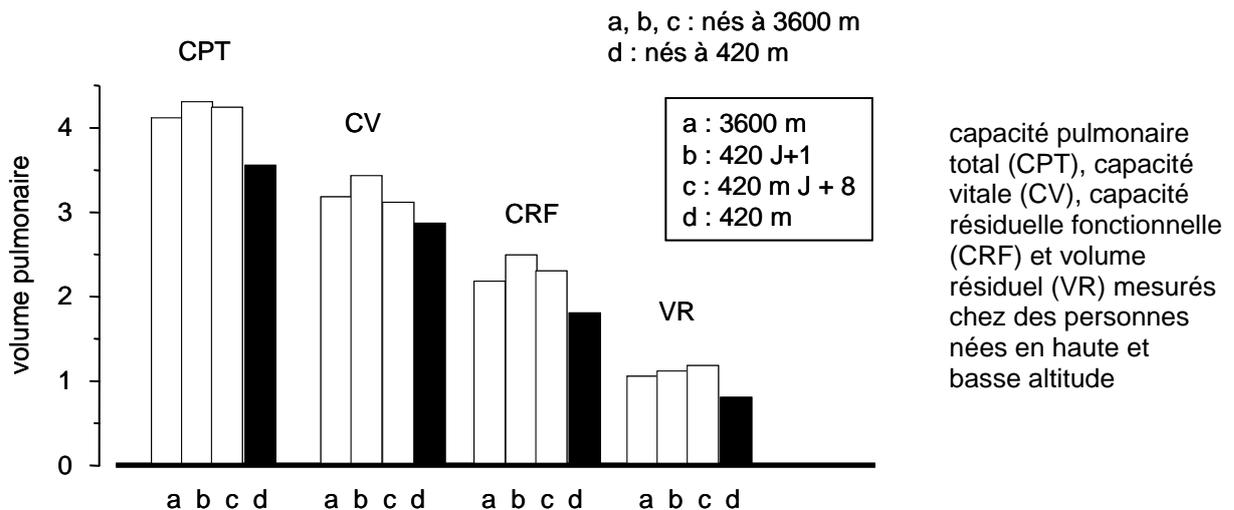
diffusion alvéolo-capillaire (DL^{CO} , ml/min/mmHg) corrigées en fonction de la concentration en hémoglobine chez les enfants au niveau de la mer et en altitude (la Paz)

	filles	garçons
niveau de la mer	7,7 ± 2,0	7,1 ± 1,9

La Paz	13,1 ± 2,7	14,2 ± 1,9
--------	------------	------------

Il a été montré que la capacité vitale est augmentée de 10 à 18 % chez les natifs d'altitude par rapport aux résidents du niveau de la mer. De plus, une étude portant sur des natifs de La Paz (3660 m) transplantés dans une zone de basse altitude (420 m) a montré que les volumes pulmonaires restent plus élevés que ceux du groupe témoin, natif de basse altitude.

Cette augmentation des volumes pulmonaires – observés chez l'homme et chez l'animal – semble conditionnée par les facteurs liés au développement. En effet, l'augmentation des volumes pulmonaires i) se trouve chez les natifs d'altitude et non chez les résidents acclimatés et ii) persiste chez les natifs d'altitude transplantés à basse altitude.



De plus, des études effectuées chez le rat ont montré que des rats nouveau-nés, après exposition prolongée à l'altitude, possédaient un développement alvéolaire avancé et une croissance accélérée de la surface alvéolaire d'échange et des volumes pulmonaires ; à l'inverse, l'exposition prolongée à l'altitude de rats adultes ne modifie significativement ni le nombre d'alvéoles, ni le volume pulmonaire.

Cependant, les modifications irréversibles observées chez les animaux élevés en altitude ne sont pas pour autant héréditaires.

conclusion

L'étude des modifications du fonctionnement et éventuellement de la structure de l'appareil cardio-respiratoire en altitude a permis de mettre en évidence plusieurs niveaux de modifications des réponses fonctionnelles :

- i) les réponses à court terme
- ii) les réponses à moyen terme
- iii) les réponses des natifs

Les réponses à court et moyen terme sont dues à la mise en jeu de système de régulation qui ne sont pas a priori adaptés à la situation d'hypoxie d'altitude, dans la mesure où celle-ci ne correspond pas aux conditions standard. Parmi ces réponses, on peut constater a posteriori que certaines sont adaptées, et certaines ne le sont pas ; enfin, certaines sont adaptées dans certaines limites de la réponse mais peuvent devenir inadaptées parce que la réponse est trop importante. C'est ce que l'on appelle l'hyperexis (par exemple, la polyglobulie pathologique d'altitude). Ces réponses, que l'on peut qualifier de physiologiques – au sens où elles mettent

en jeu des systèmes de régulation physiologiques – sont réversibles.

Chez les natifs d'altitude, ces réponses physiologiques peuvent être modulées (par exemple la sensibilité à l'oxygène ou au pH). D'autre part, il apparaît un nouveau degré de réponse qui concerne l'effet de l'altitude sur la biologie du développement. On peut qualifier ces réponses de « développementales » – si on ose utiliser ce néologisme. Elles sont à priori irréversibles, mais non héréditaires.

On peut se demander si, pour un natif, la vie en altitude de constitue pas des conditions standard. Bien que ça puisse être le cas, ce n'est pas systématique. Le fait que les conditions de vie constituent des conditions standard – telles que précédemment définies – suppose que l'histoire évolutive des individus se soit déroulée dans ces conditions. Mais où commence l'histoire évolutive ? La réponse n'est pas simple, mais on peut dire qu'à partir du moment où on a mis en évidence une réponse adaptative spécifique aux contraintes du milieu et génétiquement transmissibles, on peut considérer que l'on « commence » à être dans des conditions standard.

Pour ce qui est de l'espèce humaine, son histoire évolutive s'est déroulée à faible altitude, et les réponses à l'hypoxie d'altitude ne peuvent pas être en général considérées comme étant une adaptation génétique à ces conditions. Cependant, certains auteurs ont émis l'idée que les caractéristiques observées dans les populations tibétaines pouvaient s'expliquer par un début de dérive génétique, ces populations vivant en altitude depuis une période plus longue de que les populations des hauts plateaux des Andes. Dans ce cas, on considère que les spécificités de l'appareil respiratoire observées dans les populations andines correspondent à un ajustement physiologique et développemental, alors que dans le cas des populations tibétaines, on observerait un début d'adaptation génétique à l'hypoxie d'altitude ayant agi suffisamment longtemps sur ces populations pour exercer une pression sélective. Une autre hypothèse est que les différences de réponse sont dues non pas à une pression sélective plus ou moins ancienne selon les cas, mais à des différences génétiques préexistant entre ses différentes populations, d'origine aléatoire, telle qu'on peut les observer entre différents échantillons provenant au hasard d'une même population.

Les divergences de réponse à l'hypoxie d'altitude observée dans les populations des hauts plateaux andins, et au plateau tibétain, et ni aux plateaux éthiopiens, et les différentes explications possibles à ces divergences soulèvent plusieurs questions. Premièrement, qu'elles soient d'origine génétique ou non, ces divergences posent la question de leur caractère favorable au nom. Le fait que l'on observe des réponses différentes à des mêmes conditions de milieu souligne que l'on ne peut pas postuler à priori le caractère favorable de cette réponse. Par exemple, on a longtemps considéré la polyglobulie d'altitude observée lors d'un séjour en altitude et chez les populations natives d'Amérique du Sud comme une réponse favorable à l'organisme, bien qu'elle puisse entraîner un certain nombre de troubles pathologiques. Or, l'étude des réponses physiologiques à la vie en altitude des populations tibétaines et éthiopiennes ont montré une absence de polyglobulie et donc des troubles associés, sans que ces populations présentent des performances inférieures à celles des populations andines.

D'autre part, la réponse à la question de savoir si ces divergences se sont ou non d'origine génétique et, si c'est le cas, sont du à une pression de sélection ou à une fluctuation aléatoire du patrimoine génétique nécessite de prendre en compte des données archéologiques, anthropologique et de génétique des populations. Ainsi, il a été montré que les populations qui peuplent actuellement le Tibet ne descendent pas des premières vagues de population des plateaux tibétains datant d'il y a environ 25 000 ans, mais d'une vague de populations arrivée il y a un peu moins de 6000 ans. Ceci diminue le temps de durant lequel la population actuelle a été soumise aux conditions d'hypoxie d'altitude, et par conséquent, la probabilité que ces

conditions aient pu exercer une pression de de sélection significative. Le neuf fin de

On peut donc classer les réponses à l'altitude en plusieurs niveaux :

réponses « physiologiques » :réversibles

réponses « développementales » : irréversibles, mais non héréditaires

réponses « génétiques » : héréditaires

Les réponses génétiques à l'altitude seront examinés dans le prochain chapitre, consacré à la physiologie respiratoire des animaux adaptés à la vie en altitude, comme le lama et l'oie de l'Himalaya.

Il ne faut pas oublier également que l'on peut considérer un autre niveau d'adaptation, l'adaptation comportementale, qui peut être génétique ou culturelle. Cette question ne sera pas traitée ici.

PHYSIOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE DES ANIMAUX ADAPTES A L'ALTITUDE

Ce chapitre concerne les particularités physiologiques de l'appareil cardio-respiratoire d'animaux génétiquement adaptés à l'altitude, c'est-à-dire des animaux dont l'histoire évolutive s'est effectuée dans ces conditions particulières. Les exemples traités seront essentiellement pris parmi les Camélidés d'Amérique du Sud, lamas, alpacas et vigognes.

Le système respiratoire des Oiseaux sera rapidement présenté, afin de comprendre pourquoi les oiseaux présentent une meilleure tolérance à l'hypoxie que les Mammifères. Quelques points particuliers d'adaptation des Oiseaux à la vie en altitude seront étudiés.

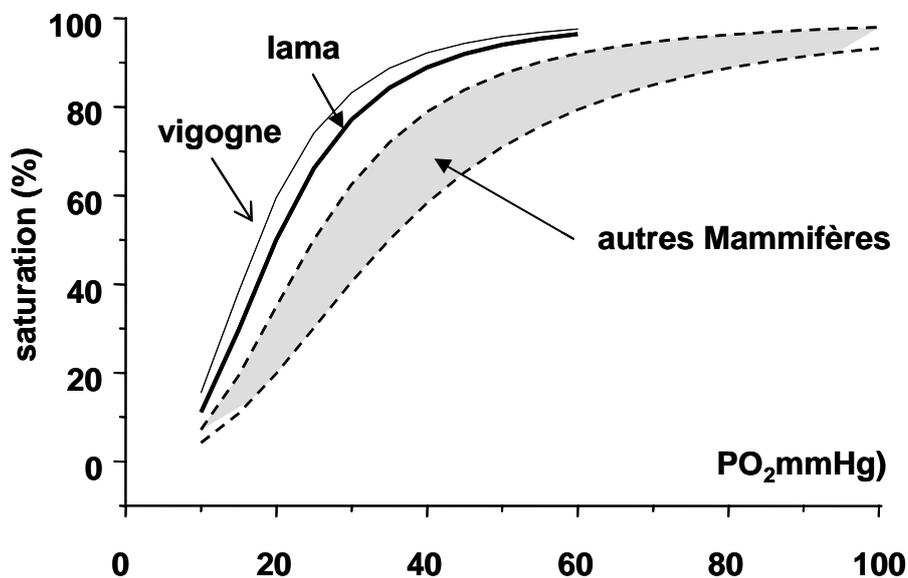
Mammifères

Les Mammifères adaptés à la vie en altitude sont confrontés aux mêmes contraintes du milieu que ceux qui sont transplantés dans ces conditions ; toutefois, les adaptations à l'hypoxie d'altitude de leur appareil respiratoire sont différentes des modifications observés lors de l'acclimatation à long terme des animaux transplantés en altitude. Les principales caractéristiques de l'adaptation à l'altitude ne concerne pas la structure et le fonctionnement du poumon lui-même, mais surtout la capacité du sang à capter l'oxygène, et une meilleure distribution de l'oxygène aux tissus.

transport de l'oxygène dans le sang

courbe de dissociation de l'hémoglobine

Chez les animaux d'altitude, la courbe de dissociation de l'hémoglobine est déplacée vers la gauche.



Courbes de dissociation de l'hémoglobine du lama et de la vigogne à celles d'autre Mammifères ne vivant pas en altitude.

Il s'agit donc d'une modification qui est à l'inverse de celle observée chez les animaux acclimatés. Cette augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène se trouve chez les Mammifères (Lama, vigogne...) et également chez les Oiseaux d'altitude, ce qui confirme

qu'il s'agit d'une réponse adaptative à une contrainte du milieu.

espèces	P50 (Torr)
vigogne	17,6
autres espèces	20 – 30

La comparaison de la P50 mesurée chez la vigogne et comparée à celle calculée chez des Mammifères de poids équivalent montre cette augmentation de l'affinité. Cette affinité est génétiquement déterminée, car elle n'est pas modifiée lors d'un séjour en basse altitude ou chez des animaux nés en captivité au niveau de la mer.

érythrocytes

La forme, la taille et la quantité de globules rouges sont différents chez les différentes espèces du genre *Lama*, comparées aux autres Mammifères.

- *hématocrite*

Contrairement à ce que l'on observe chez les individus acclimatés à l'altitude, l'hématocrite des Lamas (Lamas est utilisé ici pour désigner les différentes espèces du genre *Lama* – Lama proprement dit, alpaca, vigogne) est faible, égale, voire inférieure, à l'hématocrite normal de Mammifères de basse altitude : 23-34 %.

- *forme des globules rouges*

Le nombre, la taille et la forme des globules rouges des Camélidés d'altitude sont très particulières. Ces hématies sont caractérisées par une petite taille (20-30 μm^2) et une forme ellipsoïde, alors que les hématies des autres Mammifères sont circulaires et légèrement biconcaves. Les hématies des Camélidés sont plus nombreuses que celles des autres espèces.

caractéristiques des hématies	Lama	autres espèces
forme	ellipsoïde	circulaire
nombre	10 – 17 10^6	5-10 10^6
volume	22-29 μm^3	60-80 μm^3
HCM*	9-12 pg	25-30 pg
CHCM**	39-46 g/dl	30-35 g/dl
CHCM*	39-46 g/dl	30-35 g/dl

*HCM : hémoglobine corpusculaire moyenne : concentration moyenne en hémoglobine par hématie

**CHCM : concentration en hémoglobine corpusculaire moyenne (calculé par rapport à l'hématocrite)

- *déformation des globules rouges*

La plupart des globules rouges des Mammifères se déforment, éventuellement de manière importante, lors de leur passage dans les capillaires. Les études menées sur la déformation des globules rouges ont montré que, contrairement à celles des autres espèces, les hématies des Camélidés ne se déformaient pas, mais s'orientaient, le grand axe de l'ellipse devenant parallèle à l'axe du capillaire.

espèces	dimension des érythrocytes (en μm)		
	normal	déformés à 590 dyn/cm^2	
		minimum	maximum
chèvre	3,3	2,5	5,5
porc	7,0	2,6	12,0
homme	8,0	2,9	16,0
phoque	11,4	3,5	25,0
lama	2,8 x 7,8	pas de déformation ; orientation	
chameau	3,5 x 6,8		

appareil circulatoire

circulation systémique

L'adaptation à l'altitude chez les Camélidés se traduit essentiellement par une plus grande densité capillaire, que se soit au niveau du muscle cardiaque ou au niveau des muscles squelettiques, ce qui augmente l'oxygénation des tissus. Par ailleurs, la concentration en myoglobine au niveau musculaire est augmentée, ce qui accroît l'efficacité de l'extraction de l'oxygène.

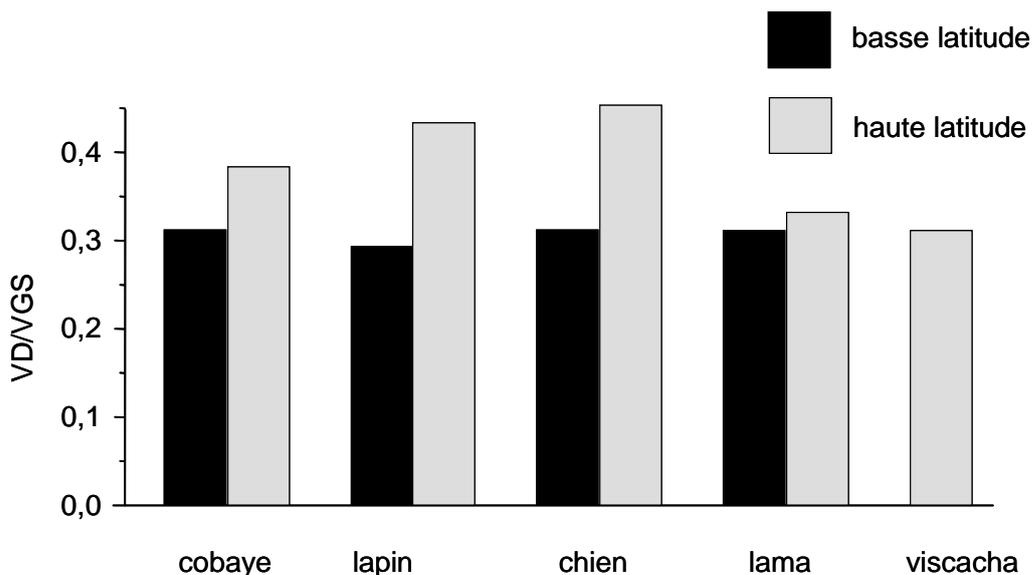
Il n'y a pas de modification fondamentale de la circulation systémique. On note toutefois chez la vigogne un rapport poids du cœur / poids du corps élevé (0,7 à 0,9 %), la vigogne ayant par ailleurs la plus haute densité capillaire ($3720 \text{ capillaires/mm}^2$ dans le cœur).

circulation pulmonaire

Les animaux et les hommes acclimatés à l'altitude développent une hypertension artérielle pulmonaire, conséquence d'une vasoconstriction hypoxique. Cette augmentation de pression sanguine est associée à un épaississement de la paroi vasculaire, et à une hypertrophie ventriculaire droite. Ceci n'est pas le cas chez les lamas, chez qui on n'observe pas d'hypertension artérielle pulmonaire, d'épaississement artériel, ou d'hypertrophie ventriculaire droite. Toutefois, la réponse à l'hypoxie, si elle est beaucoup plus faible que chez les animaux de plaine, n'est pas totalement absente. En effet, on observe chez les lamas descendus à basse altitude une diminution faible mais significative de la pression artérielle pulmonaire. Par ailleurs, si on soumet des lamas à une hypoxie sévère – supérieure à celle correspondant à leur milieu de vie naturel – on note une légère hypertrophie ventriculaire droite.

pression artérielle pulmonaire mesurée chez des lamas

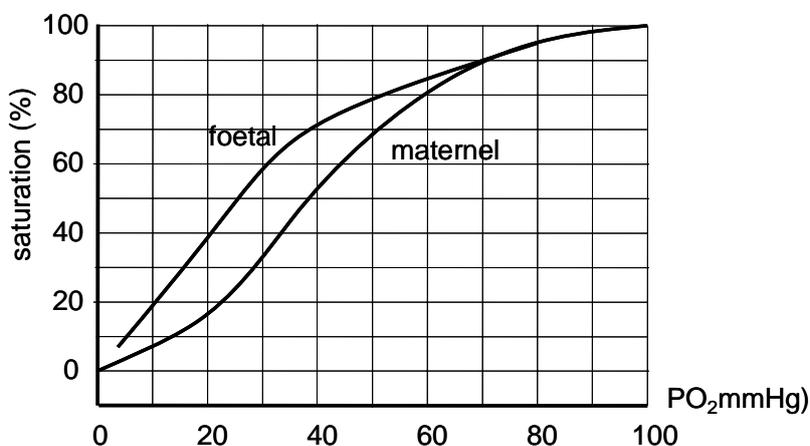
conditions	pression artérielle systolique/diastolique (moyenne)
haute latitude (La Raya : 4200 m)	20/9 (14) mmHg
basse altitude (Londres)	13/6 (10) mmHg



rapport du poids du ventricule droit sur le poids du ventricule gauche et du septum (VD/VGS) chez différents animaux de basse et haute altitude.

particularités physiologiques du fœtus

Comme cela a été vu dans le cours de physiologie respiratoire, le fœtus, dont l'oxygène provient de la mère, présente des particularités physiologiques importantes, dont un déplacement de la courbe Hb-O₂ vers la gauche. Cette plus grande affinité pour l'oxygène permet au sang du fœtus de capter en plus grande quantité l'oxygène du sang de la mère.



courbes de dissociation maternelle et foetale d'animaux de plaine.

Étant donné que, chez le lama, la P50 est plus faible que chez un animal de plaine, on peut se demander ce qu'il en est de l'affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ chez le fœtus de lama. Des études ont montré que la P50 était identique chez le fœtus de lama et de mouton, alors que la P50 maternelle est inférieure chez le lama. La différence mère-fœtus est donc plus faible chez le lama par rapport au mouton. Cependant, la concentration en hémoglobine est plus importante chez le fœtus de lama que chez celui de mouton, alors qu'elle est identique chez les mères. La teneur en oxygène du sang, chez le fœtus comme chez la mère, est supérieure chez le lama. D'autre part, chez le lama comme chez le mouton, la capacité de fixation de l'oxygène est supérieure chez le fœtus, mais la différence entre mère et fœtus est due chez le

mouton à une P50 plus basse chez le fœtus, alors que chez le lama, elle est due à une plus grande concentration en hémoglobine.

oiseaux

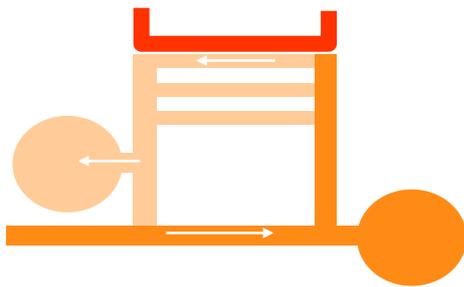
fonctionnement de l'appareil respiratoire des oiseaux

Globalement, les oiseaux supportent mieux l'hypoxie d'altitude que les Mammifères . Ceci a été mis en évidence en plaçant en condition hypoxique (altitude de 6100 m) des souris et des moineaux approximativement de même poids et de même métabolisme basal. Les souris présentaient des difficultés respiratoires et une incapacité à l'effort, alors que les moineaux continuaient à voler.

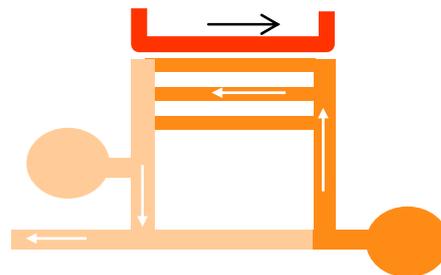
Cette différence de résistance à l'hypoxie ne s'explique pas par une différence de consommation d'O₂ – les besoins métaboliques sont comparables chez les deux espèces – ni par des propriétés du sang – les affinités pour l'oxygène sont similaires chez les deux espèces. Cette différence est due à la structure et au fonctionnement particuliers du poumon des Oiseaux.

cycle respiratoire de l'Oiseau

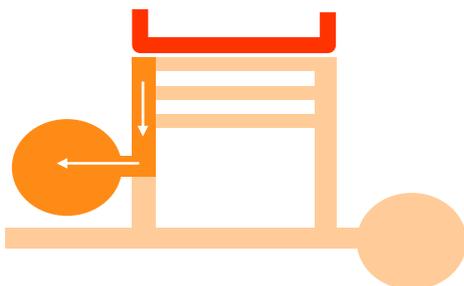
1. 1^{re} inspiration



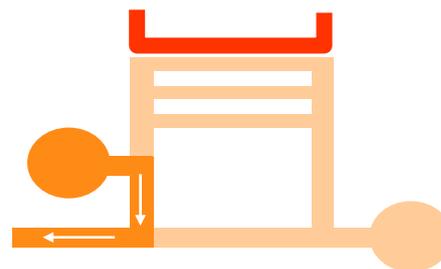
2. 1^{re} expiration



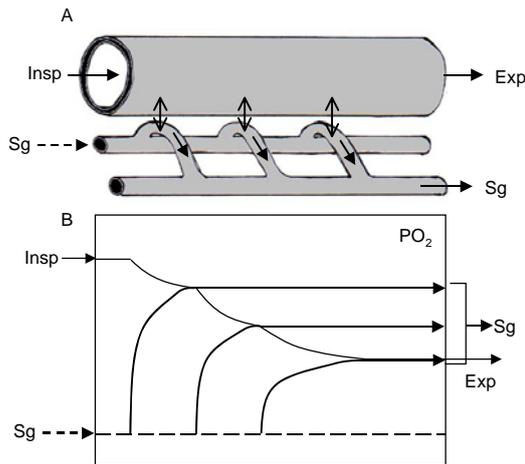
3. 2^e inspiration



4. 2^e expiration



Le poumon des oiseaux fonctionne en flux unidirectionnel : le passage de l'air inspiré dans la zone d'échange respiratoire se fait dans un seul sens, et un bolus d'air inspiré parcourt le poumon dans sa totalité sur deux cycles d'inspiration-expiration. Par ailleurs, un système de circulation concourant multiple fait que la PO₂ sanguine s'approche de la PIO₂ et qu'elle est supérieure à la PO₂ de l'air expiré, ce qui n'est pas possible chez les Mammifères. Le poumon des Oiseaux a donc un pouvoir d'extraction de l'oxygène supérieur à celui des Mammifères.



principe du système concourant multiple des oiseaux

adaptations spécifiques à l'altitude

Ces particularités fonctionnelles confèrent aux Oiseaux une meilleure tolérance à l'altitude. Ceci n'empêche pas que parmi les oiseaux certains soient mieux adaptés de d'autres à l'altitude.

Par exemple, l'Oie à tête barrée, qui survole les hautes chaînes de l'Himalaya au cours de ses migrations, a une affinité pour l'oxygène très élevée ; sa P_{50} est de 10 mmHg, supérieure à celle des espèces voisines de basse altitude.

De plus, les oiseaux ont une très bonne tolérance à l'alcalose, alcalose qui, en déplaçant vers la gauche la courbe Hb- O_2 par effet Bohr, augmente encore l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Enfin, les oiseaux gardent un débit sanguin normal vers le cerveau lors d'hypocapnie, alors que chez les Mammifères, la baisse de la PCO_2 entraîne une diminution du flux sanguin cérébral, et donc une anoxie cérébrale.

conclusion

L'étude de la physiologie de la respiration des animaux vivant naturellement en altitude montre que les « choix adaptatifs » peuvent être très différents des réponses liées à l'acclimatation à l'altitude d'animaux originaires de plaines.

Une grande différence concerne la capacité du sang à fixer l'oxygène ; alors que l'acclimatation à l'altitude se traduit par une diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, et une augmentation de l'hématocrite pouvant être considérable, les animaux d'altitude ont au contraire une augmentation de l'affinité Hb- O_2 , sans augmentation de l'hématocrite ni de la concentration en hémoglobine – mis à part chez le fœtus.

D'autre part, la faible taille des hématies augmente la vitesse de transfert des gaz ; de plus, la forme particulière des hématies entraîne une diminution de la viscosité sanguine.

L'augmentation de la densité capillaire est en revanche un phénomène que l'on trouve chez les animaux acclimatés comme chez ceux vivant naturellement en altitude. toutefois, les mécanismes sous-jacents ne sont pas exactement les mêmes, puisque chez les animaux d'altitude, cette hypervascularisation capillaire s'observe également chez les individus nés en basse altitude. Elle est donc génétiquement déterminée, à la différence de celle observée chez les individus acclimatés.

Concernant la forme des hématies, il est intéressant de noter qu'elle se retrouve non seulement chez les Camélidés d'altitude (*Lama glama*, *Lama pacos*, *Lagidium peruanum*), mais également chez le chameau d'Asie et le dromadaire d'Afrique. Si on aborde le problème

de manière purement fonctionnelle, la question peut se poser de savoir à « quoi peut servir » une hématie ellipsoïde indéformable à un dromadaire du désert saharien. Mais il faut savoir que les Camélidés ont leur origine en Amérique, et que les chameaux et les dromadaires actuels descendent d'ancêtres qui sont passés d'Amérique du Nord en Asie puis en Afrique. La forme particulière des hématies des Camélidés est donc un caractère primitif et non un caractère dérivé lié à une adaptation à la vie dans le désert. Cet exemple souligne l'intérêt, lorsqu'on étudie l'adaptation aux conditions de milieu, à ne pas négliger l'histoire évolutive des animaux dont on étudie la physiologie.

Enfin la comparaison de la tolérance à l'hypoxie chez les Oiseaux et chez les Mammifères indique que l'adaptation du système respiratoire à l'altitude dépend également de « choix évolutifs » faits indépendamment des contraintes spécifiques liées à l'altitude. La réponse à l'hypoxie d'altitude, quelle soit physiologique, développementale ou génétique, ne peut se faire que dans certaines limites qui dépendent des contraintes extérieures (il y a des limites absolues à la vie en altitude), mais également des contraintes « intérieures » liées au type de système respiratoire préexistant à l'adaptation.

ELEMENTS DE BIBLIOGRAPHIE

1. **Belouchi, N., E. Roux, J. Savineau, and R. Marthan.** Effect of chronic hypoxia on calcium signalling in airway smooth muscle cells. *Eur Respir J* 14: 74-79, 1999.
2. **Benavides, C., R. Perez, M. Espinoza, G. Cabello, R. Riquelme, J. Parer, and A. Llans.** Cardiorespiratory functions in the fetal llama. *respir Physiol* 75: 327-334, 1989.
3. **Berne, R. M., and M. N. Levy.** *Physiology*. St Louis: Mosby, 1998.
4. **Bonnet, S., A. Belus, J. Hyvelin, E. Roux, R. marthan, and J. Savineau.** Effect of chronic hypoxia on agonist-induced tone and calcium signaling in rat pulmonay artery. *Am J physiol* 281: L193-L201, 2001.
5. **Bunn, F., and R. Poyton.** Oxygen sensing and molecular adaptation to hypoxia. *Physiol Rev* 76: 839-877, 1996.
6. **Czyzyk-Krzeska, M.** Molecular aspects of oxygen sensing in physiological adaptation to hypoxia. *Respir physiol* 110: 99-111, 1997.
7. **Daniels, C. B., H. A. Barr, and T. E. Nicholas.** A comparison of the surfactant associated lipids derived from reptilian and mammalian lungs. *Respir Physiol* 75: 335-47., 1989.
8. **Dejours, P.** *Principles of comparative respiratory physiology*. Amsterdam: North-Holland publishing compagny, 1975.
9. **Dugas, L., and D. Rivière.** La pathologie liée à l'altitude. *Med Trop* 57bis: 427-430, 1997.
10. **Durmowicz, A., S. Hofmeister, T. Kadyraliev, and A. Aldashev.** Functional and structural adaptation of the yak pulmonay circulation to residence at high altitude. *J Appl Physiol* 74: 2276-2285, 1993.
11. **Faraci, F.** Adaptations to hypoxia in birds: how to fly high. *Annu Rev Physiol* 53: 59-70, 1991.
12. **Fowler, M., and J. Zinkl.** reference ranges for hematologic and serum biochemical values in llamas (*Lama glama*). *Am J Vet Res* 50: 2049-2053, 1989.
13. **Garland, T., Jr., and P. A. Carter.** Evolutionary physiology. *Annu Rev Physiol* 56: 579-621, 1994.
14. **Harris, P., D. Heath, P. Smith, D. Williams, A. Ramirez, H. Kruger, and D. Jones.** Pulmonary circulation of the llama at high and low altitudes. *Thorax* 37: 38-45, 1982.
15. **Jurgens, K., M. Pietschmann, and T. kleinschmidt.** Oxygen binding properties, capillary densities and heart weights in high altitude camelids. *J Com Physiol* 158: 469-477, 1988.
16. **Maina, J. N.** Comparative respiratory morphology: themes and principles in the design and construction of the gas exchangers. *Anat Rec* 261: 25-44., 2000.
17. **Maina, J. N.** What it takes to fly: the structural and functional respiratory refinements in birds and bats. *J Exp Biol* 203 Pt 20: 3045-64., 2000.
18. **Maina, J. N., and M. Africa.** Inspiratory aerodynamic valving in the avian lung: functional morphology of the extrapulmonary primary bronchus. *J Exp Biol* 203 Pt 18: 2865-76., 2000.
19. **Mayr, E.** *The growth of biological thought*. Harvard: Harvard university Press, 1982.
20. **Moraga, F., C. Monge, R. Riquelme, and A. Llanos.** Fetal and maternal blood oxygen affinity: a comparative study in llamas and sheep. *Com biochem Physiol A Physiol* 115: 111-115, 1996.
21. **Richalet, J.-P., and Henry, J.-P.** *Médecine de l'alpinisme*. Paris, Masson, 1999
22. **Roux, E.** Origine et évolution de l'appareil respiratoire aérien des Vertébrés. *Rev Mal Respir* 19: 601-615, 2002.
23. **Schmidt-Nielsens, K.** *Animal physiology*. Cambridge: Cambridge Univessity Press, 1997.
24. **Smith, J., N. Mohandas, and S. Shoshet.** Variability in erythrocyte deformability among various mammals. *Am J physiol* 236: H725-H730, 1979.
25. **Vargas, E., and M. Villena.** La vie humaine en haute altitude: mythes et réalités. *Bull soc Pathol Ex* 82: 701-719, 1989.
26. **West, J.** *Physiologie respiratoire, notions essentielles*. Paris: Arnette, 1993.