Master Biologie cellulaire,
physiologie et et pathologie

UE physiologie, pharmacologie, pathologie

La respiration et sa régulation

réponses physiologiques et physiopathologiques à l'altitude

Etienne Roux

Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie INSERM U 1034
UFR des Sciences de la Vie Université Bordeaux Segalen

contact: etienne.roux@u-bordeaux2.fr

données générales

composition gazeuse de l'air sec en %

composant	%
O_2	20,95
CO_2	0,05
N_2	78,09
Argon	0,93

pression partielle en vapeur d'eau

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

Dans un poumon :
pression de vapeur d'eau = pression de vapeur saturante = 47 mmHg.

pression de l'air sec = pression atmosphérique - pression de vapeur saturante

pression atmosphérique au niveau de la mer : 760 mm Hg (101,3 kPa)
pression de l'air sec: 760 – 47 = 713 mmHg.

L'air sec : 21% d'oxygène
PIO_2 (pression partielle en O_2 dans l'air inhalé) = 150 mmHg.

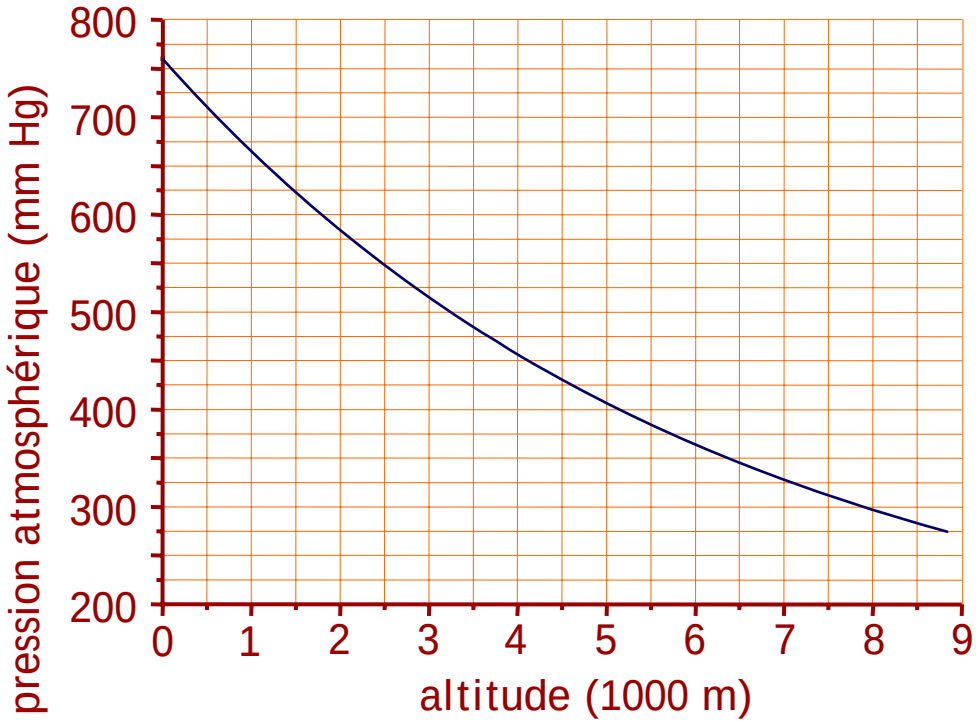
effets directs de l'altitude

composition de l'air

effet de l'altitude

diminution de la pression atmosphérique

composition de l'air en fraction : inchangée



pressions (mmHg)	niveau de la mer	5500 m	différence
p. 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

pression alvéolaire

dioxyde de carbone

l'équation de l'air alvéolaire

P_ACO_2 : ne dépend pas de l'air inspiré
dépend de la production de CO_2

$$P_ACO_2 = (\dot{V}CO_2 / \dot{V}_A)K$$

K : constante $\dot{V}CO_2$: débit de CO_2 produit $\dot{V}_A$: débit alvéolaire

$\rightarrow$ pas d'effet de l'altitude

pression alvéolaire

dioxygène

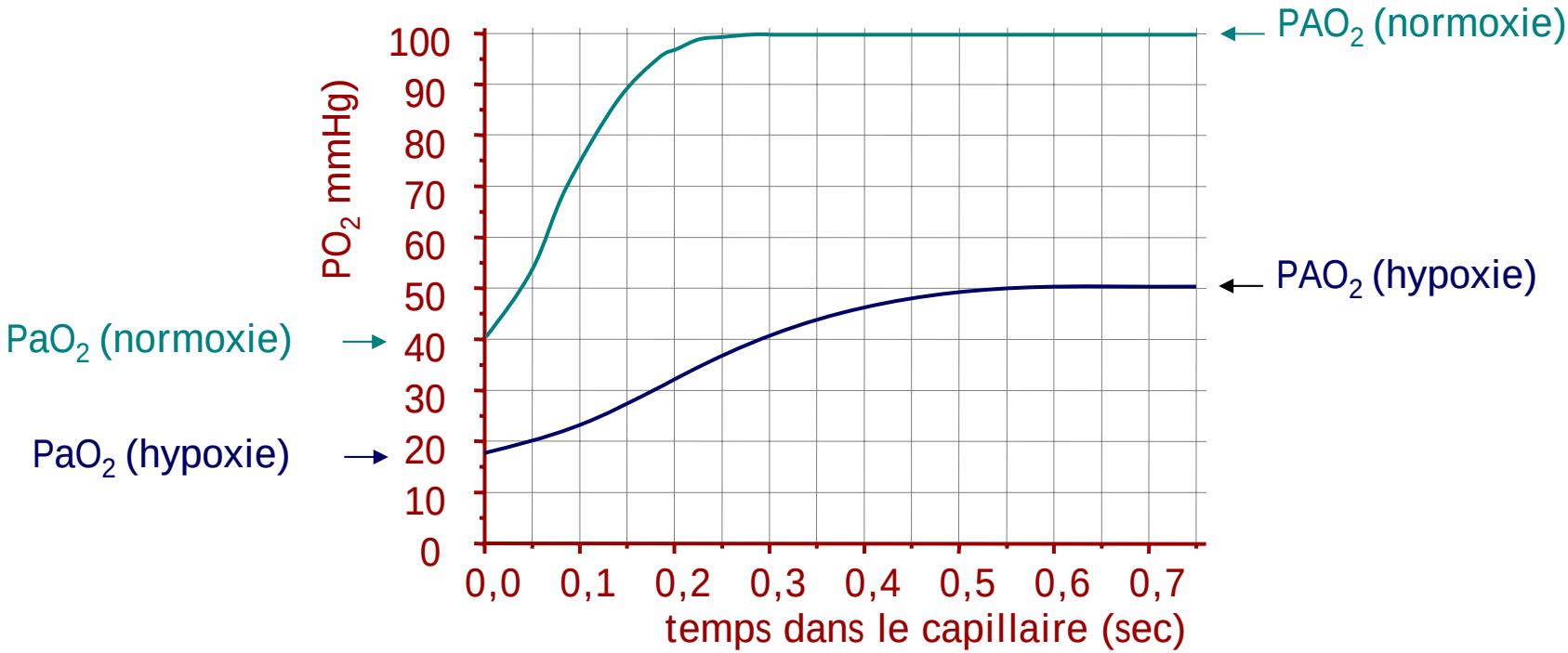
l'équation de l'air alvéolaire

$$PAO_2 = (PIO_2 - (PACO_2/R) + F$$

R : quotient respiratoire F : constante (F = 0 si R = 1)

→ altitude : diminution de la PAO_2

diffusion alvéolo-capillaire



PO_2 dans le sang, en fonction du temps de passage dans le capillaire, selon la PAO_2

pression partielle et concentration dans le sang

dioxygène

quantité d'O_2 présente dans le sang – en ml O_2/100 ml de sang :

$(1{,}39 \times Hb \times (Sat/100)) + 0{,}003\ PO_2$

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

Sat : % de saturation de l'hémoglobine

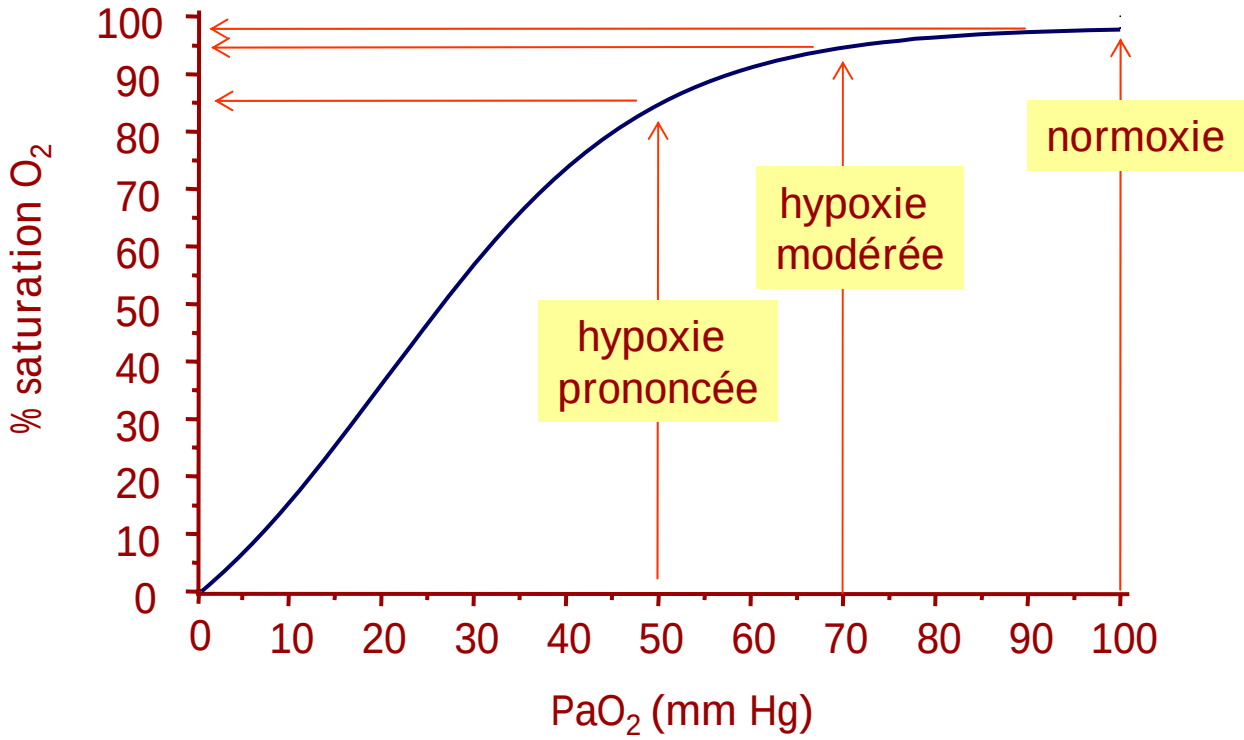
PO_2 en mmHg

pression partielle et concentration dans le sang

dioxygène

quantité d'O_2 présente dans le sang – en ml O_2/100 ml de sang :

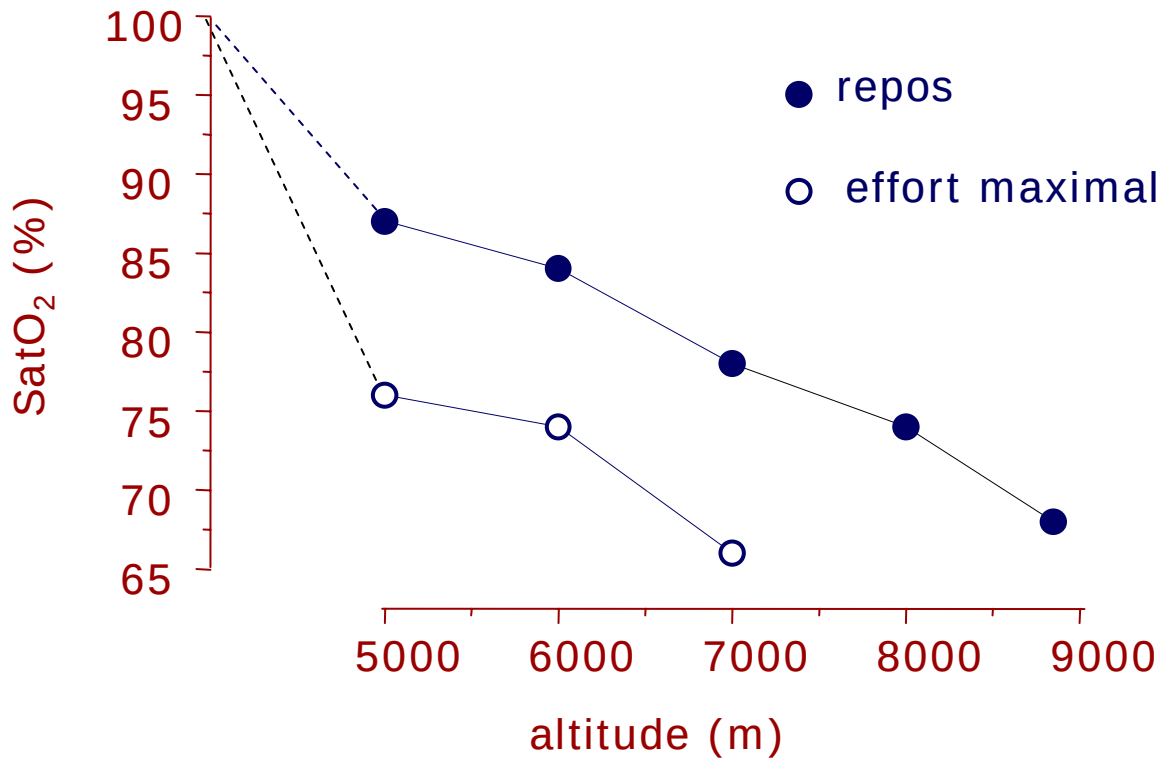
$(1{,}39 \times Hb \times (Sat/100)) + 0{,}003\ PO_2$



pression partielle et concentration dans le sang

dioxygène

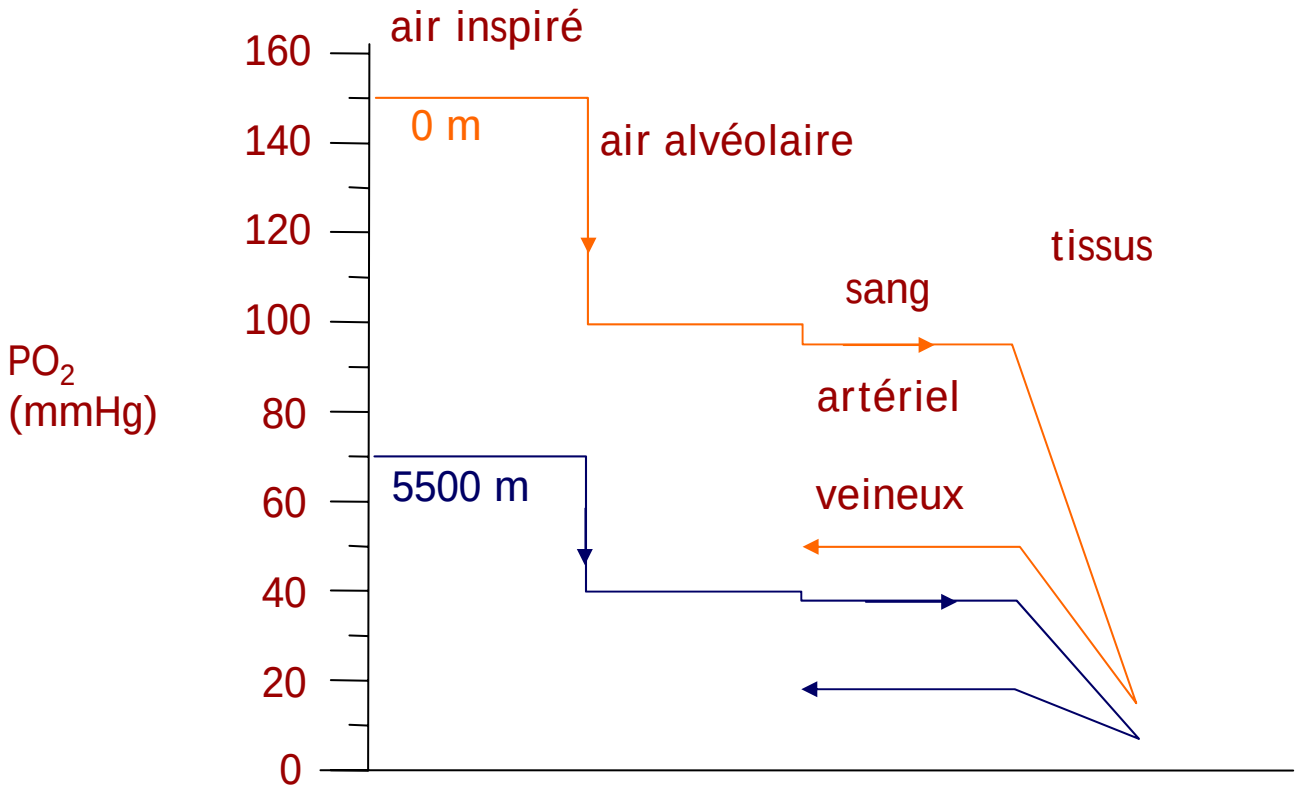
quantité d'O_2 présente dans le sang



pression partielle et concentration dans le sang

dioxygène

conséquence sur l'oxygénation tissulaire



pression partielle et concentration dans le sang *dioxyde de carbone*

quantité de CO_2 présente dans le sang

- pas d'effet direct de l'altitude sus la quantité de CO_2 présente dans le sang
- effet indirect par la mise en jeu de systèmes de régulation

effets à court terme (1-3 j) chémosensibilité l'à O_2 et au CO_2

chémorécepteurs

principales variables régulées de la fonction respiratoire

variables régulées	capteurs	effecteurs
PO_2	chémorécepteurs périphériques	ventilation débit sanguin résistances vasculaires
PO_2 concentration en O_2	capteurs rénaux	érythropoïèse
PCO_2	chémorécepteurs périphériques	ventilation débit sanguin résistances vasculaires
PCO_2	chémorécepteurs centraux	ventilation

chémorécepteurs

principales variables régulées de la fonction respiratoire

variables régulées	capteurs	effecteurs
PO_2	chémorécepteurs périphériques	ventilation débit sanguin résistances vasculaires
PO_2 concentration en O_2	capteurs rénaux	érythropoïèse
PCO_2	chémorécepteurs périphériques	ventilation débit sanguin résistances vasculaires
PCO_2	chémorécepteurs centraux	ventilation

chémorécepteurs à la PO_2 artérielle

♦ effet de l'hyperventilation sur l'oxygène

hyperventilation réflexe (fréquence respiratoire et volume)
→ augmentation de la PAO_2

♦ effet sur le dioxyde de carbone

élimination accrue du CO_2 → diminution de la PCO_2 + alcalose

$$P_ACO_2 = (\dot{V}CO_2 / \dot{V}_A)K$$

chémorécepteurs à la PCO_2

variables régulées	capteurs	effecteurs
PO_2	chémorécepteurs périphériques	ventilation débit sanguin résistances vasculaires
PO_2 concentration en O_2	capteurs rénaux	érythropoïèse
PCO_2	chémorécepteurs périphériques	ventilation débit sanguin résistances vasculaires
PCO_2	chémorécepteurs centraux	ventilation

conséquences fonctionnelles

♦ effet de l'hyperventilation sur l'oxygène

hyperventilation réflexe (fréquence respiratoire et volume)
→ augmentation de la PAO_2

♦ effet sur le dioxyde de carbone

élimination accrue du CO_2 → diminution de la PCO_2 + alcalose

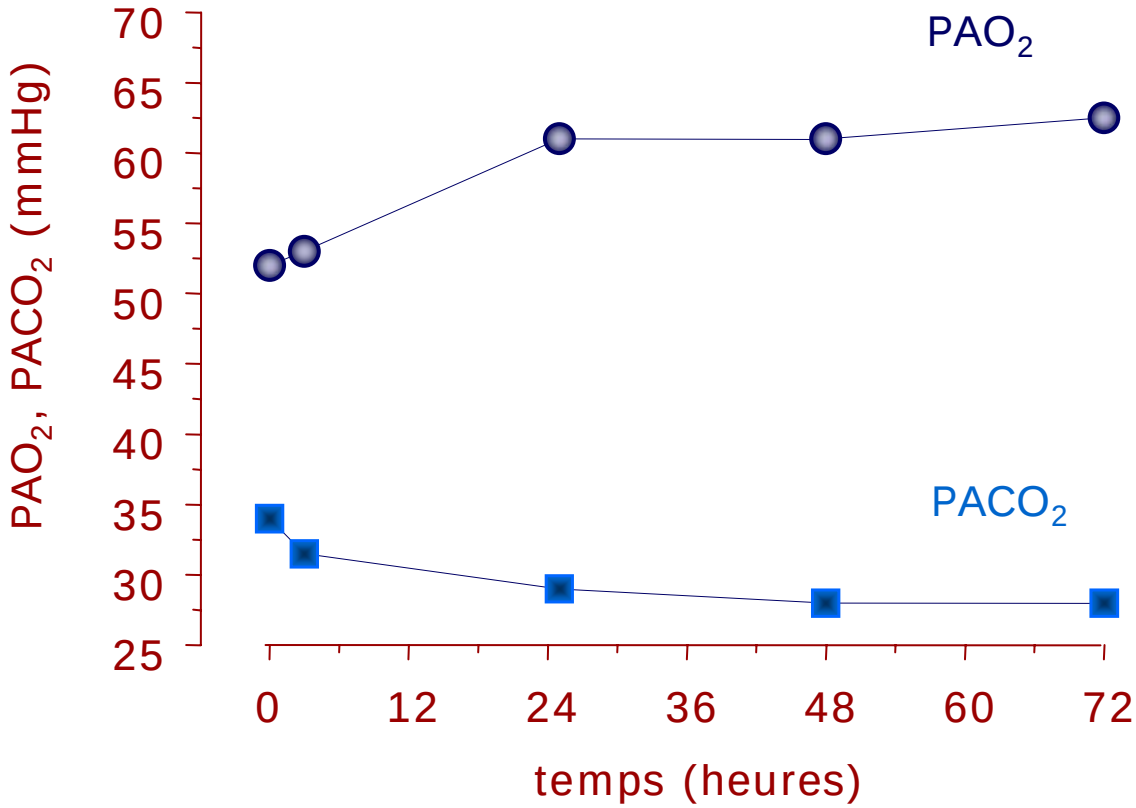
$$P_ACO_2 = (\dot{V}CO_2 / \dot{V}_A)K$$

♦ effet du dioxyde de carbone sur la ventilation

diminution de la PCO_2 + alcalose → activation des chémorécepteurs au CO_2
→ hypoventilation

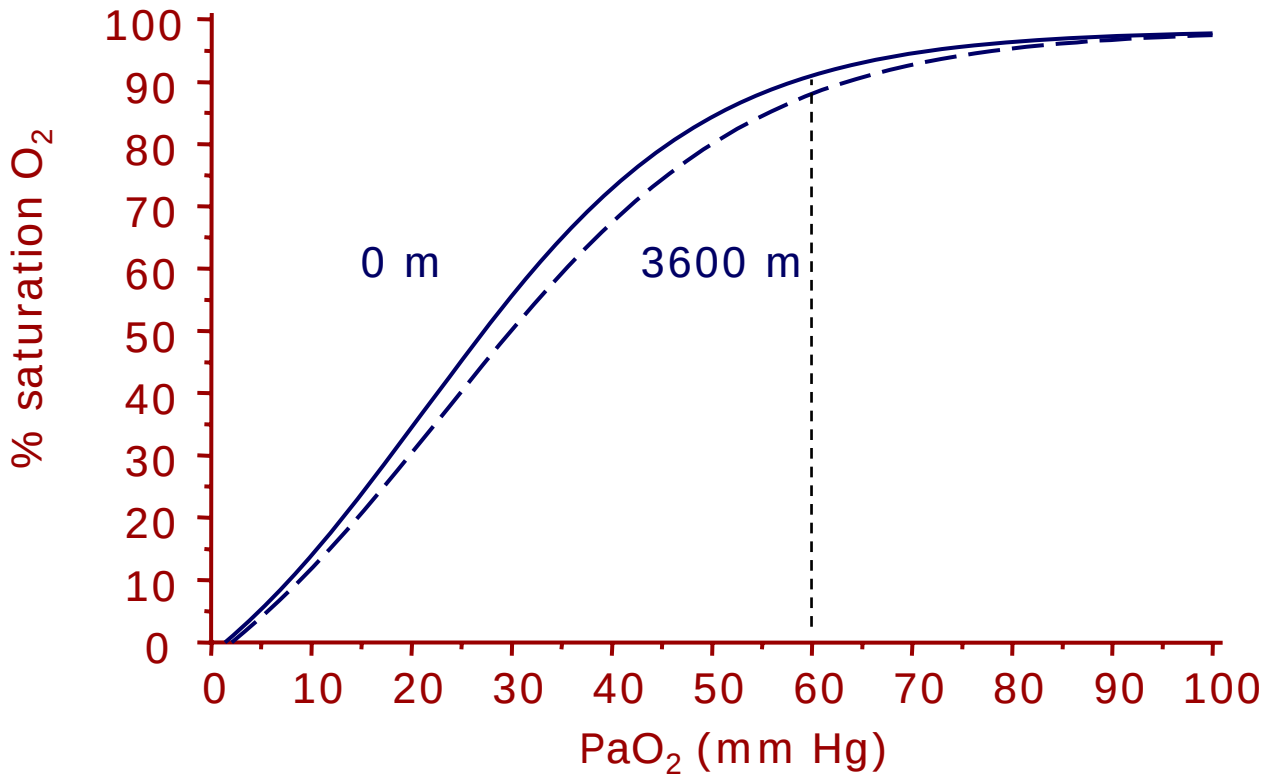
respiration cyclique
sommeil : respiration périodique avec phase d'apnée

conséquences fonctionnelles



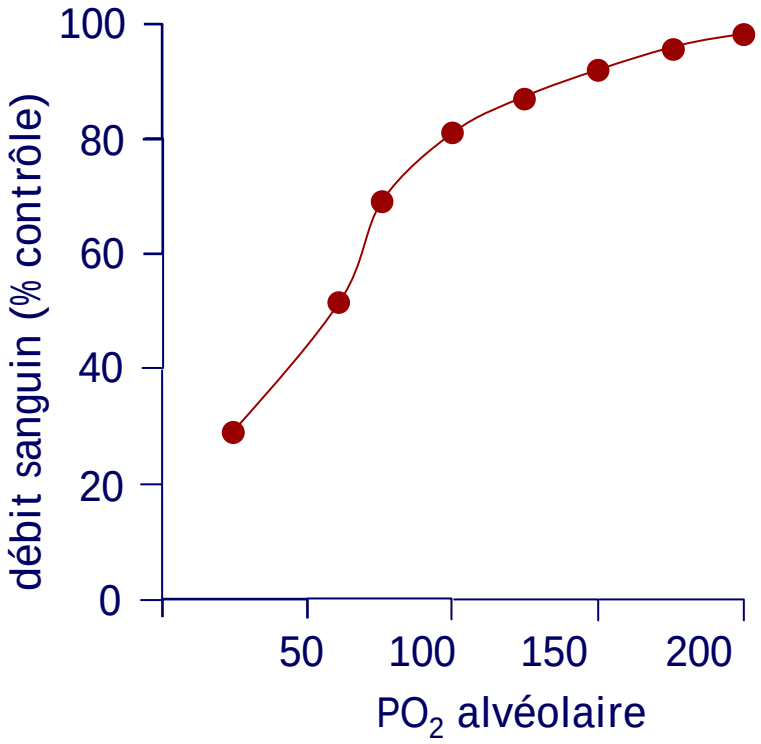
variations de la PAO_2 et de la PCO_2 lors d'un séjour en altitude (La Paz)

courbe de saturation de l'hémoglobine au niveau de la mer et à La Paz



1er temps : déplacement de la courbe de dissociation vers la gauche : effet Bohr
2e temps : déplacement de la courbe de dissociation vers la droite (2,3 DPG)

la vasoconstriction hypoxique



mécanismes :
capteurs
corps neuroépithéliaux (?)
présents dans les voies aériennes
sensibles à l'hypoxie
libération de sérotonine

muscle lisse vasculaire (?)

effecteur
muscle lisse vasculaire

altitude → hypoxie alvéolaire → vasoconstriction hypoxique généralisée

hypertension artérielle pulmonaire

« mal des montagnes »

pathologies aiguës liées à l'altitude

mal aigü des montagne (MAM) bénin

oedème localisé de haute altitude (OLHA)

mal aigü des montagnes compliqué :

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

étiologie de l'OPHA

étiologie de l'OPHA

♦ *vasocontriction hypoxique*

VCH → augmentation de pression

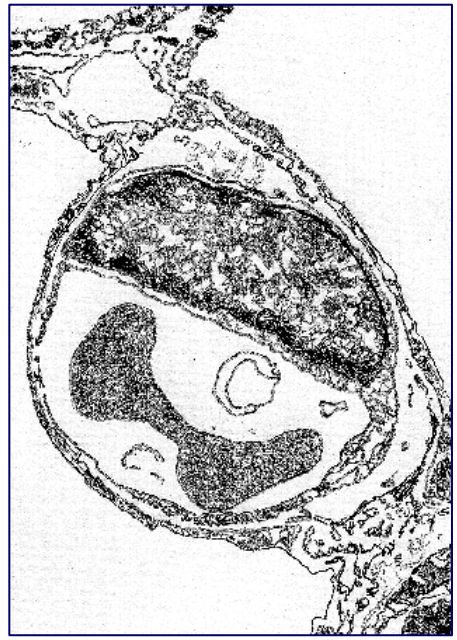
→ passage du liquide sanguin à travers la paroi endothéliale lésée dans les alvéoles pulmonaires.

♦ *rétention hydrique*

l'altitude → augmentation du volume sanguin total, lié à une diminution de la diurèse et une vasocontriction périphérique liée au froid.

→ augmentation du volume circulant intra-pulmonaire → passage du liquide hors des vaisseaux sanguins

étiologie de l'OPHA



♦ *lésion de la membrane alvéolo-capillaire*

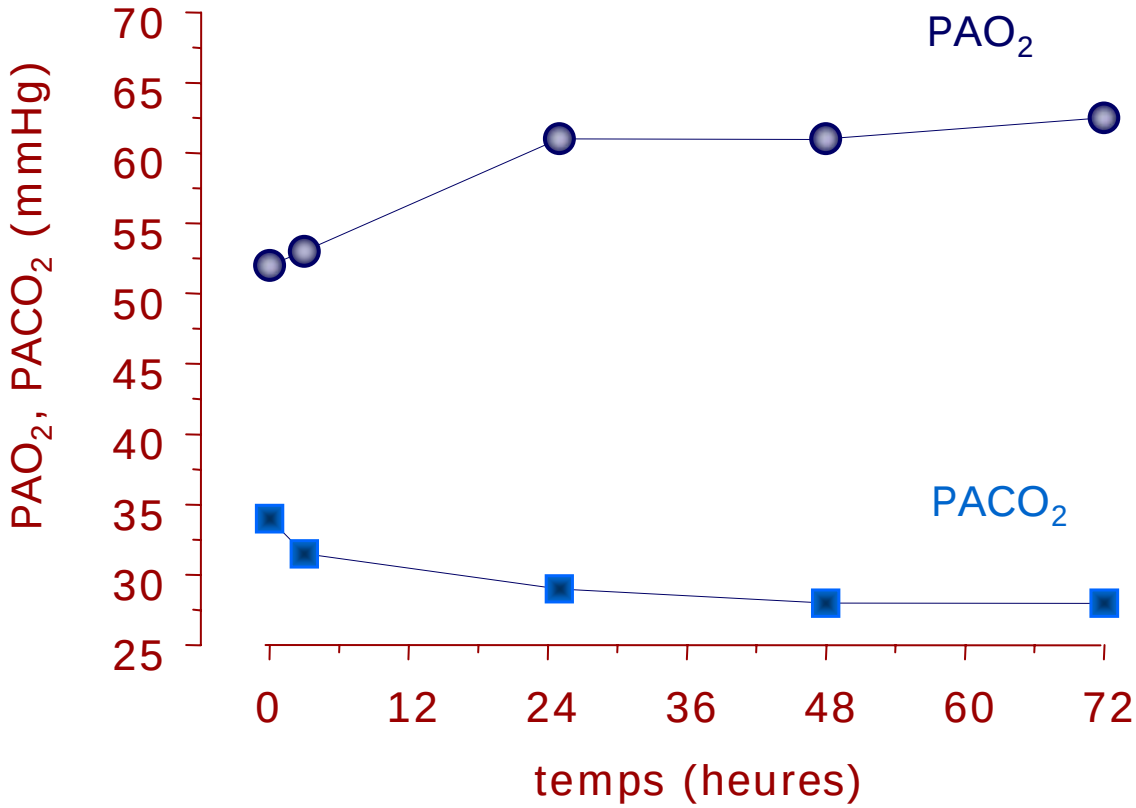
altitude → modifications de la paroi alvéolo-capillaire au niveau de l'endothélium et de l'épithélium.

- Les lésions endothéliales : effet direct de l'hypoxie et/ou action de médiateurs de l'inflammation.

- les lésions épithéliales : hypoxie → modification des propriétés de réabsorption d'eau de l'espace alvéolaire vers le milieu interstitiel.

- réabsorption d'eau : activité de la pompe Na-K-ATPase au pôle basal des pneumocytes de type 2
→ activité de la pompe Na-K-ATPase diminuée par l'hypoxie.

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

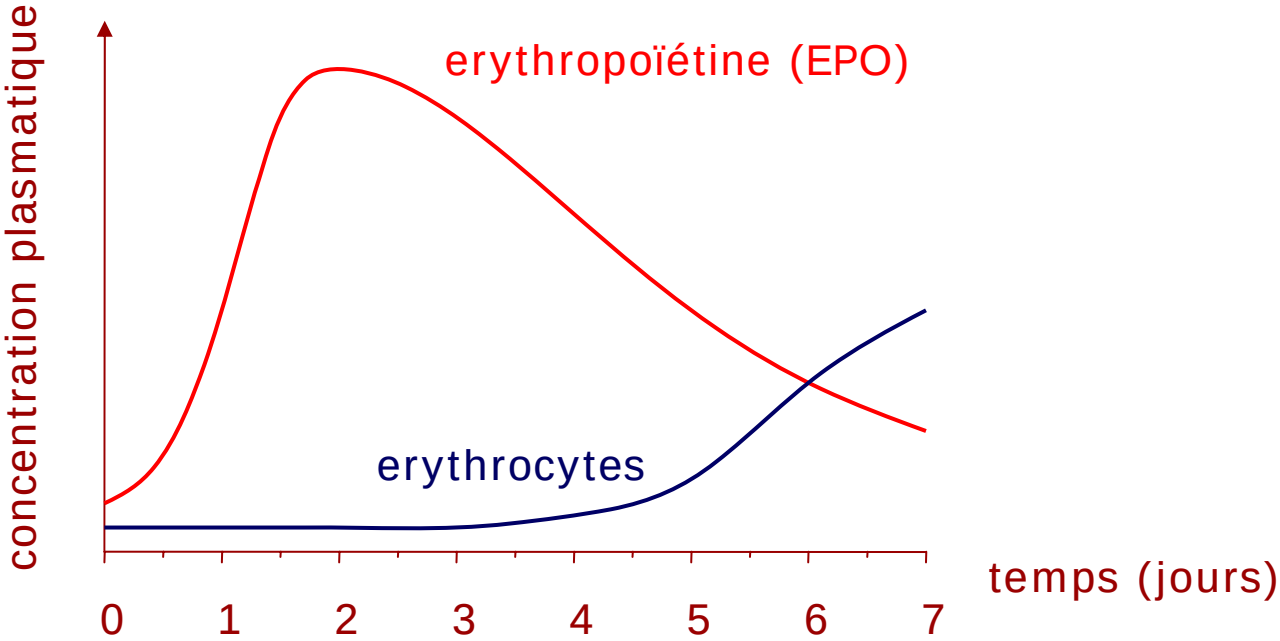


stabilisation de l'hyperventilation

stabilisation du pH
(modulation de l'élimination des bicarbonates)

effets à moyen et long termes

stimulation de l'érythropoïèse

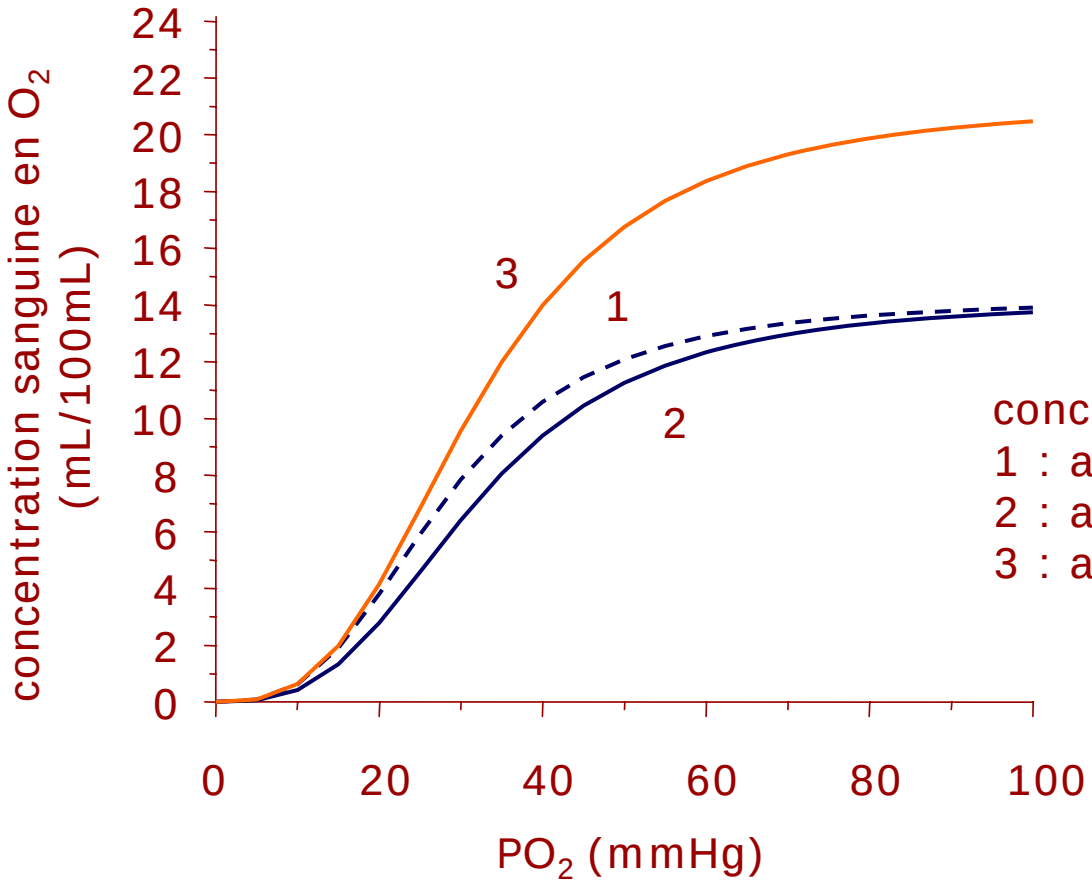


hématocrite
normal : 40-45 %

après 3-4 semaines d'altitude (3500 m) : 55 – 60 %

concentration sanguine en dioxygène

concentration sanguine en O_2 (ml/ 100 ml) = (1,39 x Hb x (Sat/100)) + 0,003 PO_2



concentration sanguine en O2 :
1 : au niveau de la mer ;
2 : après 2 jours à 4000 m ;
3 : après 3 semaines à 4000 m.

hypertension artérielle pulmonaire

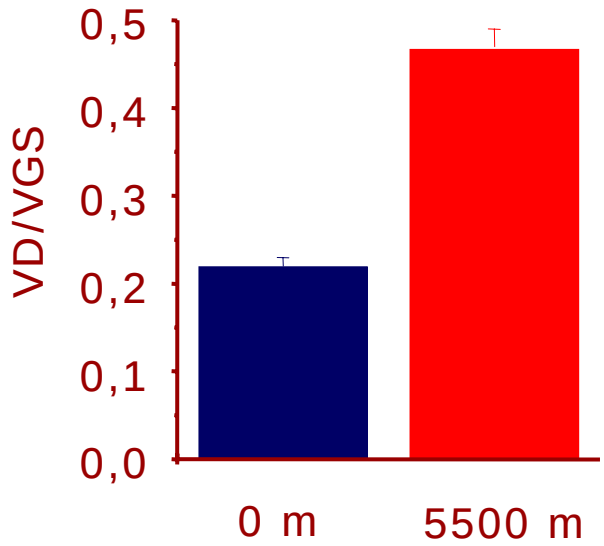
- rat normoxique : 20 mm Hg
- rat hypoxique (15 jours à 5500 m) : 32 mm Hg

effet cardiaque

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

→ hypertrophie cardiaque droite



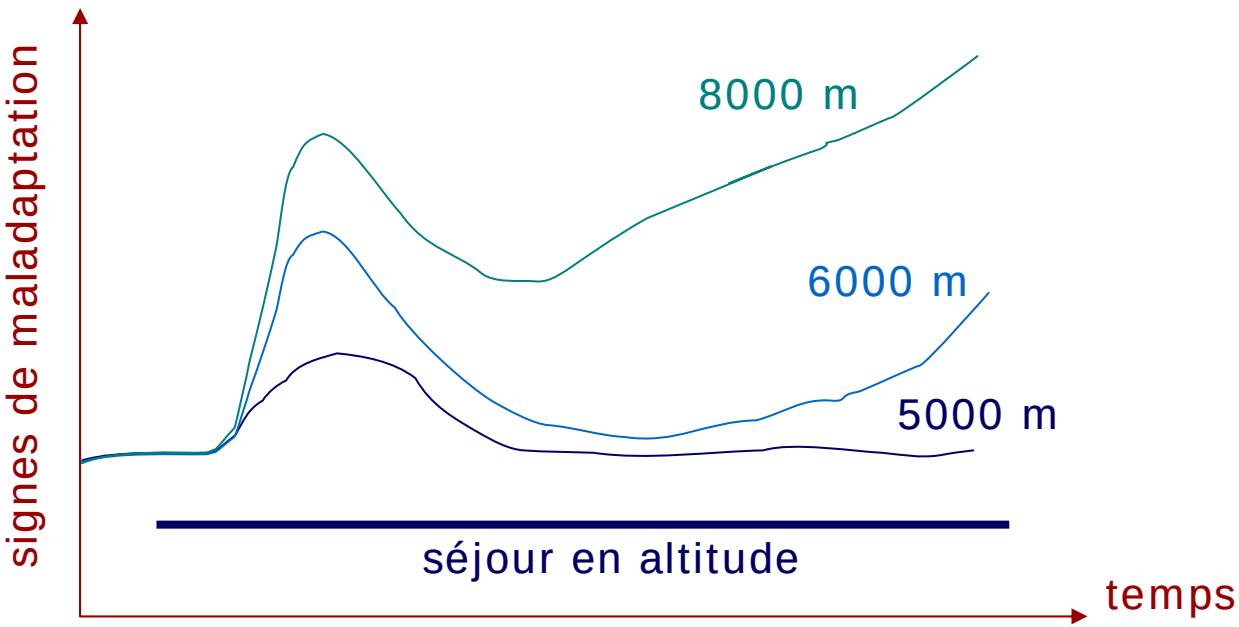
remodelage de la paroi artérielle pulmonaire

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

→ épaississement de la média
→ hypertrophie du muscle lisse

effets à moyen et long termes

variations temporelles des signes de « maladaptation »



5000 m : limite de la vie permanente possible (espèce humaine)

populations vivant en latitude

Amérique latine : hauts plateaux andins (3500-4000 m)

Asie : hauts plateaux tibétains (3500-4000 m)

Afrique : hauts plateaux ethiopiens (3500 m)

études : en général, populations andines

PO_2 et PCO_2 dans le sang

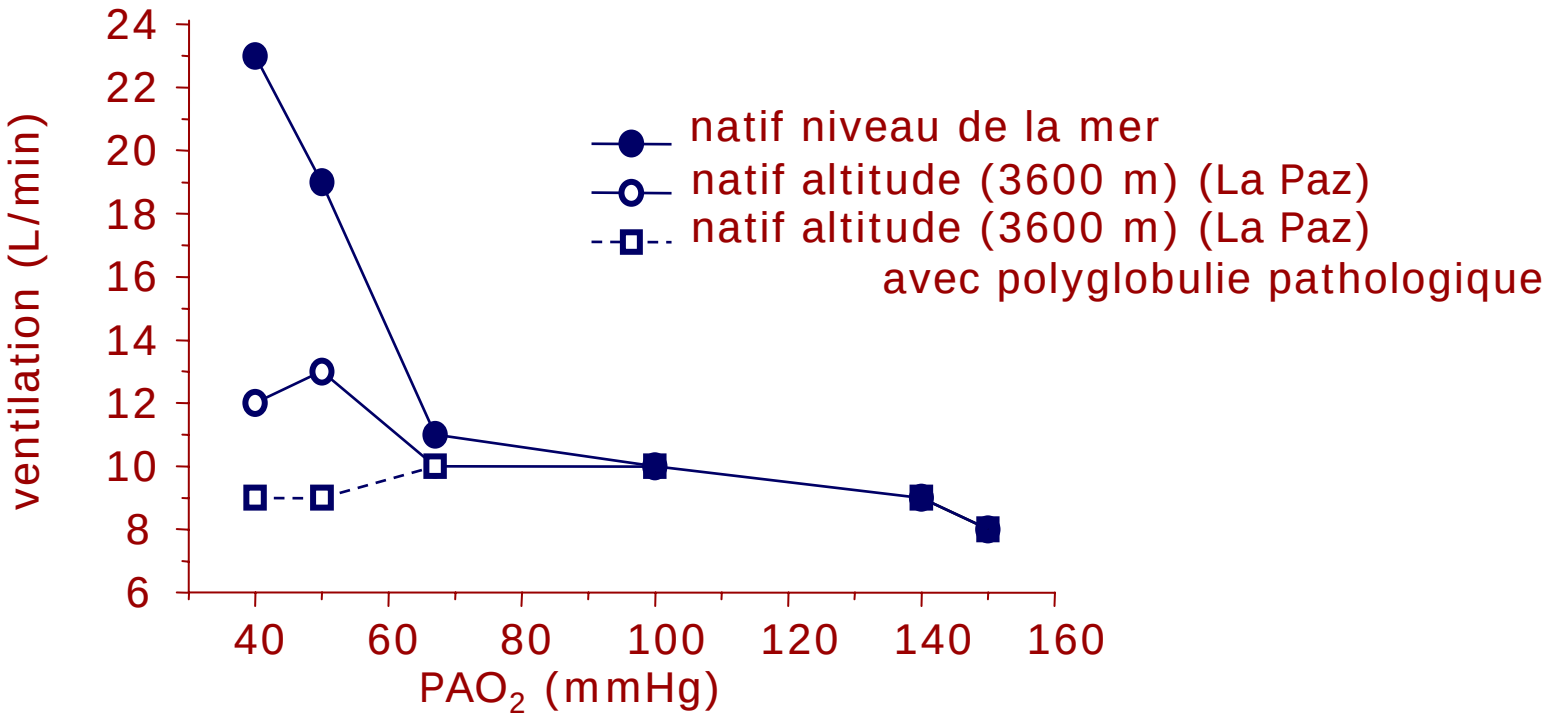
pression atmosphérique (PB), PO_2 artérielle (PaO_2) et PCO_2 artérielle ($PaCO_2$) moyennes à La Paz, en fonction de l'altitude

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

→ diminution des pressions partielles dans le sang en O_2 et en CO_2

réponse au dioxygène

réponse ventilatoire à l'hypoxie

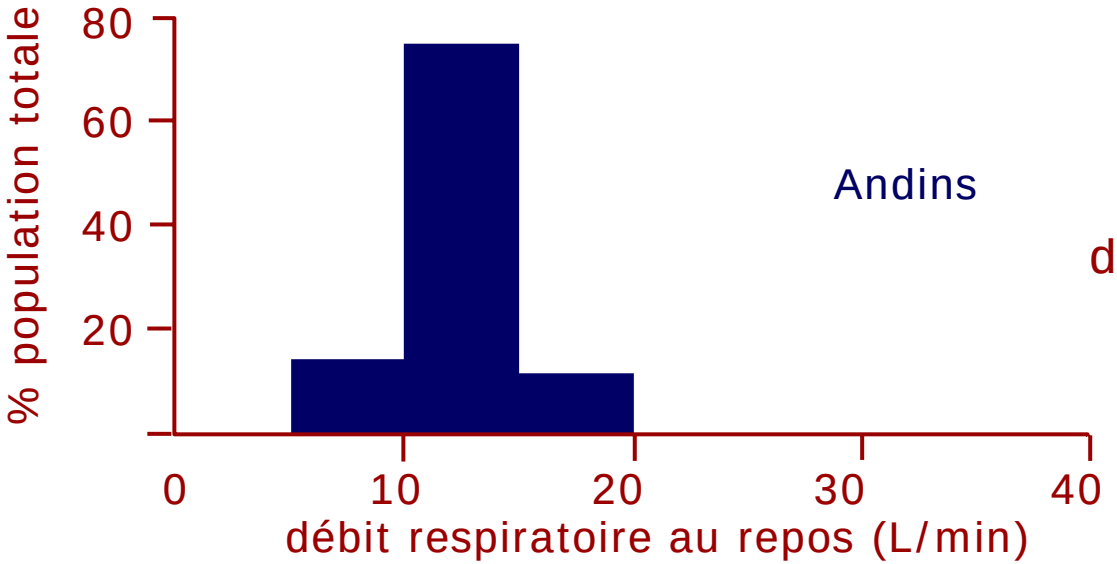


populations andines :

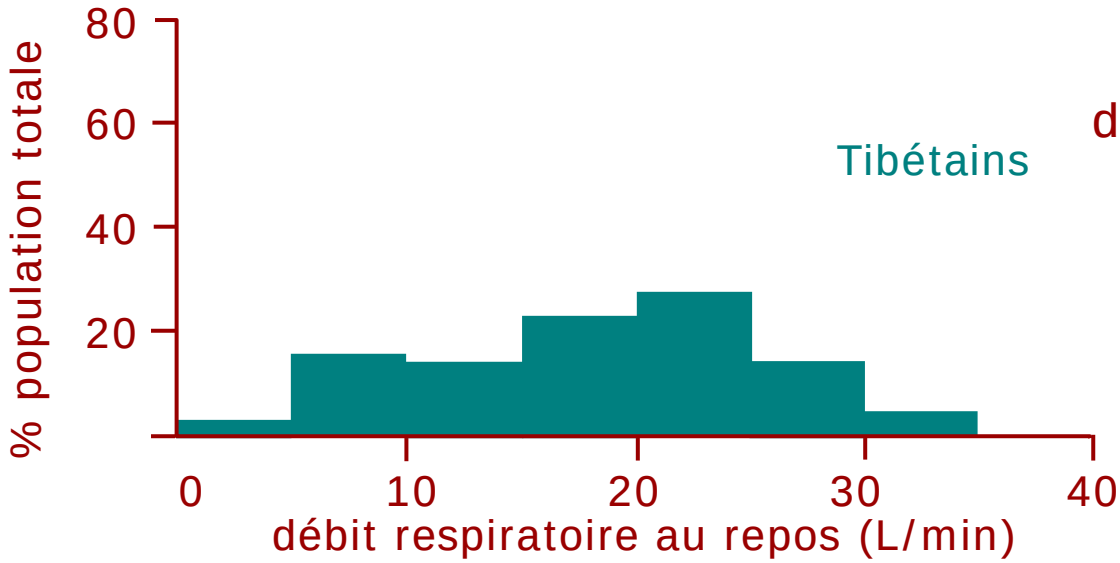
- ♦ hyperventilation moins marquée que chez les sujets acclimatés
- ♦ faible réponse ventilatoire à l'hypoxie

réponse au dioxygène

débit ventilatoire



débit ventilatoire faible



débit ventilatoire élevé

hématocrite

normal, niveau de la mer :40 à 45 %

normal, habitants de La Paz : jusqu'à 57 %

polyglobulie pathologique (polycythémie) : jusqu'à 80 %

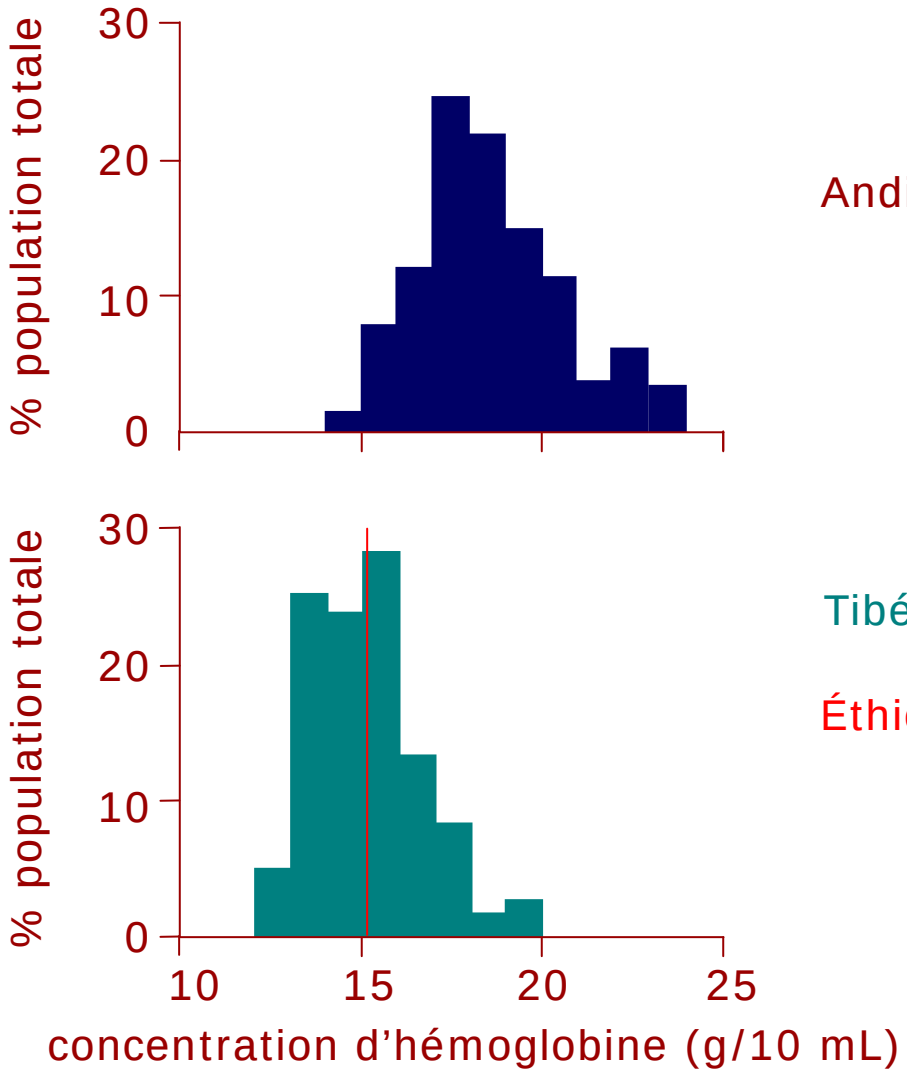
polyglobulie pathologique d'altitude

populations andines :

- polyglobulie « normale »
- + cas de polyglobulie pathologique

populations d'altitude

concentration en hémoglobine



Andins polycythémie

Tibétains pas de polycythémie

Éthiopiens pas de polycythémie

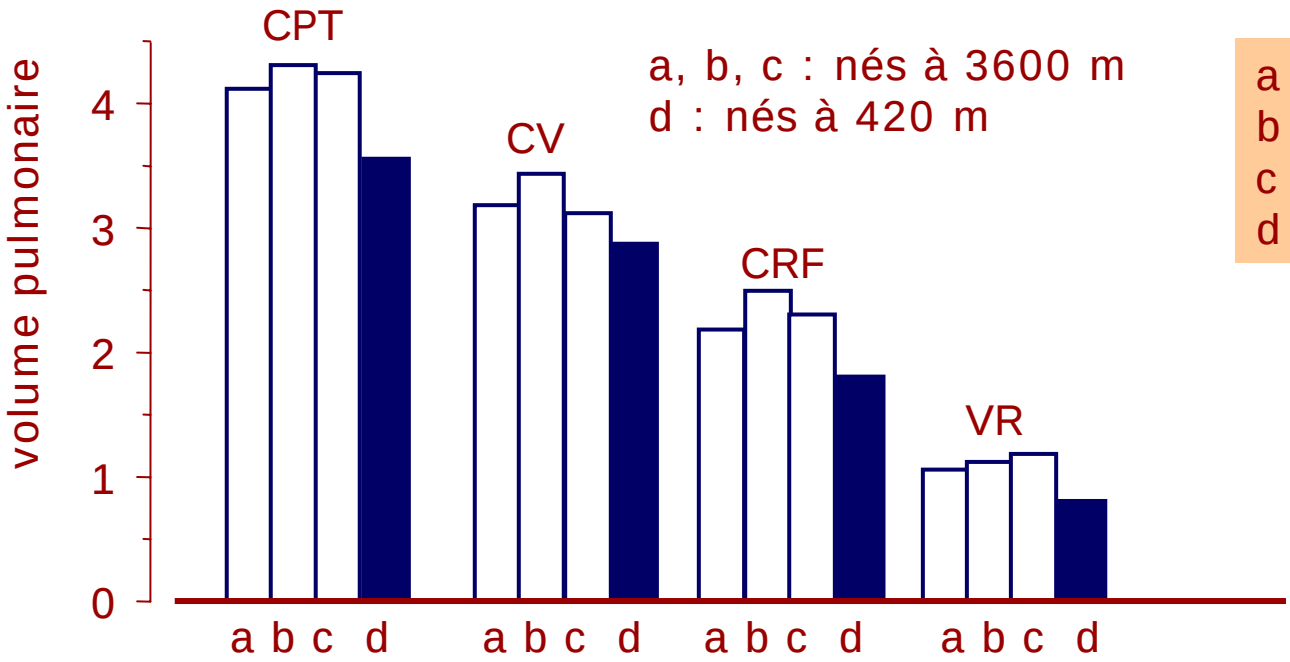
diffusion alvéolo-capillaire (DL^{CO}, ml/min/mmHg) corrigées en fonction de la concentration en hémoglobine chez les enfants au niveau de la mer et en altitude (la Paz)

	filles	garçons
niveau de la mer	7,7 ± 2,0	7,1 ± 1,9
La Paz	13,1 ± 2,7	14,2 ± 1,9

populations andines :
augmentation de la diffusion alvéolo-capillaire

populations d'altitude

volume pulmonaire



a : 3600 m
b : 420 J+1
c : 420 m J + 8
d : 420 m

capacité pulmonaire totale (CPT)
capacité vitale (CV)
capacité résiduelle fonctionnelle (CRF)
volume résiduel (VR)
mesurés chez des personnes nées en haute et basse altitude

populations andines :
augmentation irréversible des volumes pulmonaires

différents types de réponses à l'altitude

1. les réponses à court terme
2. les réponses à moyen terme
3. les réponses des natifs
   variables selon les populations

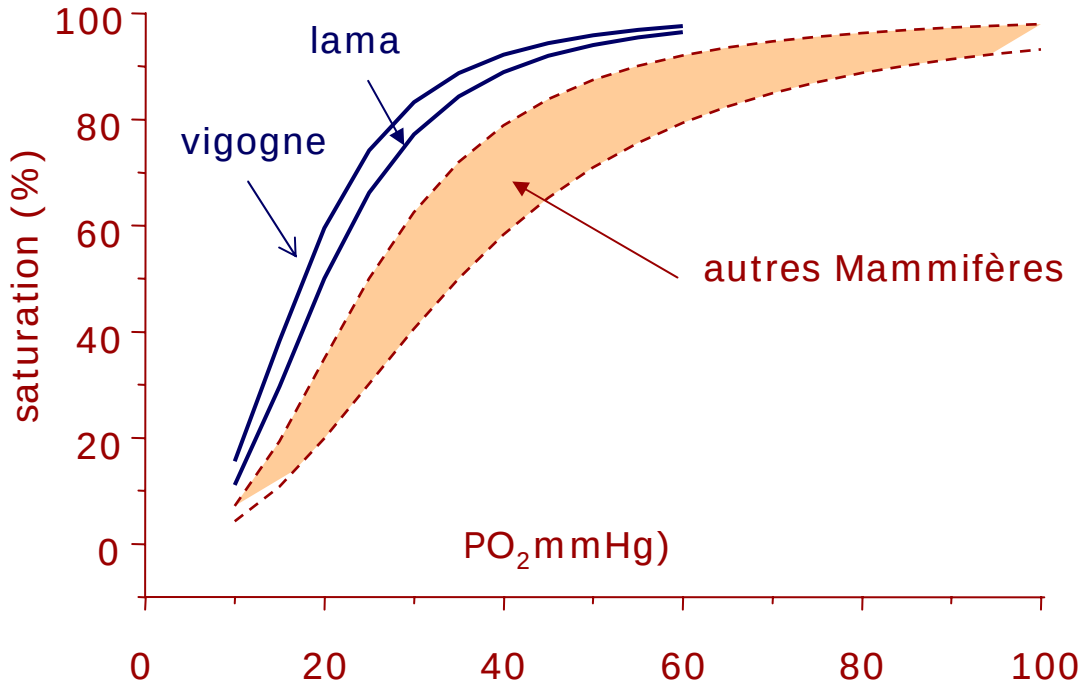
♦ réponses « physiologiques/physiopathologiques » : réversibles (ajustements)
→ analyse fonctionnelle

♦ réponses « développementales » : irréversibles, mais non héréditaires

♦ réponses « génétiques » : héréditaires (adaptations *senso strictu*)

explications :
début de réponses génétiques ?
variabilités aléatoires ? (effet Sewall Wright)

courbe de saturation de l'hémoglobine



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

déplacement de la courbe vers la gauche
→ captation d'O_2 au niveau des poumons

érythrocytes

hématocrite

Lamas : 23-34 %

caractéristiques des hématies

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

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

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

érythrocytes

déformation ***des globules rouges***

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		

Camélidés : forme ovoïde ; pas de déformation ; orientation

interprétation ?

pression artérielle pulmonaire

pression artérielle pulmonaire mesurée chez des lamas

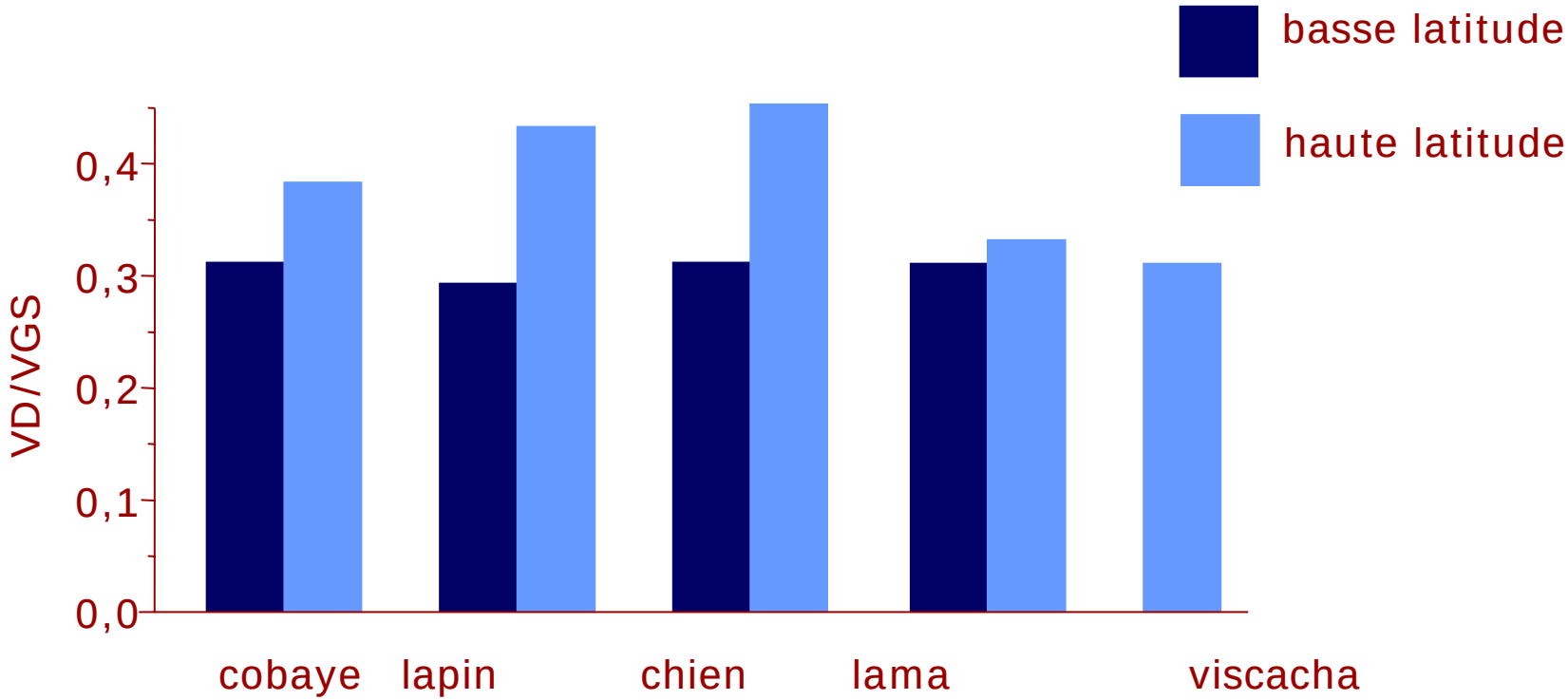
conditions	pression artérielle *systolique/diastolique (moyenne)*
haute latitude *(La Raya : 4200 m)*	20/9 (14) mmHg
basse altitude *(Londres)*	13/6 (10) mmHg

pas d'hypertension artérielle pulmonaire hypoxique

volumes cardiaques

rapport VGS/VD

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.



animaux de plaine : altitude → hypertrophie cardiaque droite
animaux d'altitude : altitude → pas d'hypertrophie cardiaque droite

♦ **notion de réponse / d'adaptation / d'ajustement**

altitude = conditions « non standard »

réponses « physiologiques » (ajustements) :
réversibles (court terme/long terme)
adaptées/ non adaptées/ hyperexis

réponses « développementales » :
irréversibles, mais non héréditaires (long terme)
adaptées/ non adaptées/ hyperexis

altitude = conditions « standard »

réponses « génétiques » : héréditaires
adaptation / histoire évolutive
ex : Camélidés
variations aléatoires

limites :
contraintes extérieures
contraintes intérieures : « choix adaptatif » préexistant
(Oiseaux / Mammifères)

- **notion de fonction**

« The result is that the phenotype is often a patchwork of features that were specifically selected for a particular function (or as the answer to a particular selection pressure) and others are the by-product of the phenotype as a whole and are simply tolerated by selection ».

E. Mayr, The Growth of biological thought