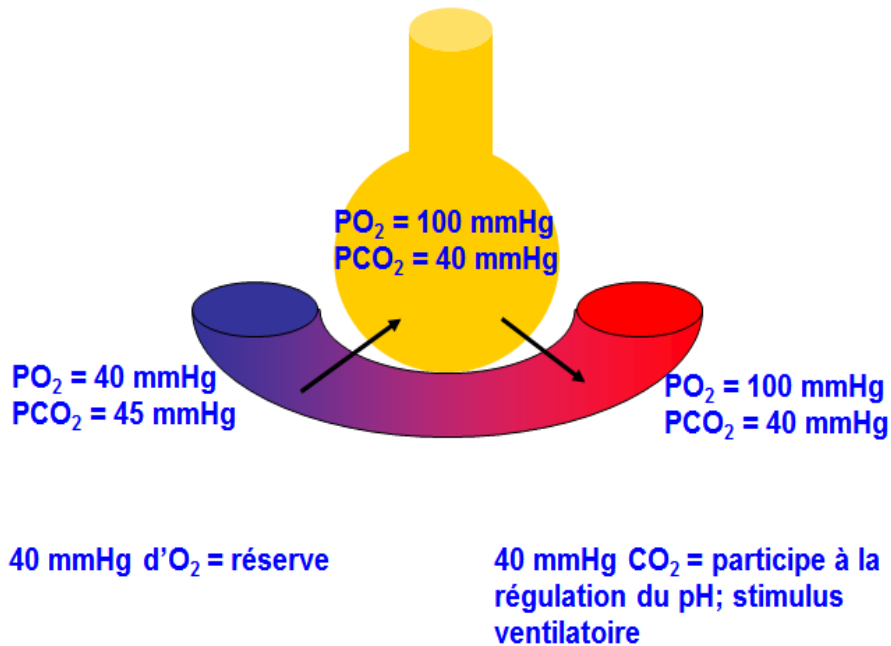


PHYSIOLOGIE

I, La diffusion alveolo-capillaire:

On va voir comment les gaz traversent la paroi alvéolaire et les facteurs qui peuvent modifier ce passage.



1. Généralités:

Schématiquement on a vu que **la ventilation alvéolaire permet d'avoir des pressions d'oxygène et de gaz carbonique égale à 100mmHg en oxygène et à 40mmHg en CO₂** .

Il arrive des capillaires qui vont tapisser ces alvéoles du sang veineux, pauvre en oxygène, à 40mmHg et relativement riche en CO₂ à 45mmHg.

Ce sang va s'équilibrer avec l'air alvéolaire grâce aux différences de pressions et donc on va retrouver dans la circulation générale :

- un sang artérielle qui a une PaO₂ de 100mmHg et
- une PaCO₂ de 40mmHg.

Donc même dans du sang artérielle débarrassé de ses déchets il reste du CO₂, qui sert essentiellement à maintenir le pH.

A. pour l'O₂

Le sang qui arrive aux poumons va **encore contenir de l'oxygène** qui va nous servir de **réserve** quand on a besoin d'apporter de façon soudaine plus d'oxygène aux tissus.

Par exemple : lorsque l'on a un effort physique à faire brutalement , les tissus extraient plus d'O₂ du

sang. De ce fait , la différence de PO₂ entre le sang entrant dans les poumons et le gaz alvéolaire est plus grande qu'au repos → diffusion de plus d'O₂ vers le sang → ré-équilibre

La différence de pression partielle entre le sang qui arrive au niveau des capillaires et le gaz alvéolaire va créer **un gradient de pression**, permettant à l'oxygène de passer **du milieu où la pression partielle est la plus élevée (l'alvéole) au milieu où la pression partielle est la moins élevée (le sang veineux venant par le capillaire)**.

Une fois qu'il y aura équilibration entre les pressions partielles du capillaire et de l'alvéole il n'y aura **plus d'échanges**.

Rque :- La quantité d'O₂ prélevé dans l'environnement (conso d'oxygène) = Qt d'O₂ consommée par les tissus .

- La Qt de CO

qui quitte le sang vers le Gaz alvéolaire = la Qt de CO₂ rejetée par les tissus .

B. Pour le CO₂

-Le sang veineux arrive chargé en gaz carbonique donc il va y avoir une différence de pression partielle en CO₂ qui est faible entre 45mmHg dans le sang et 40mmHg dans l'alvéole,

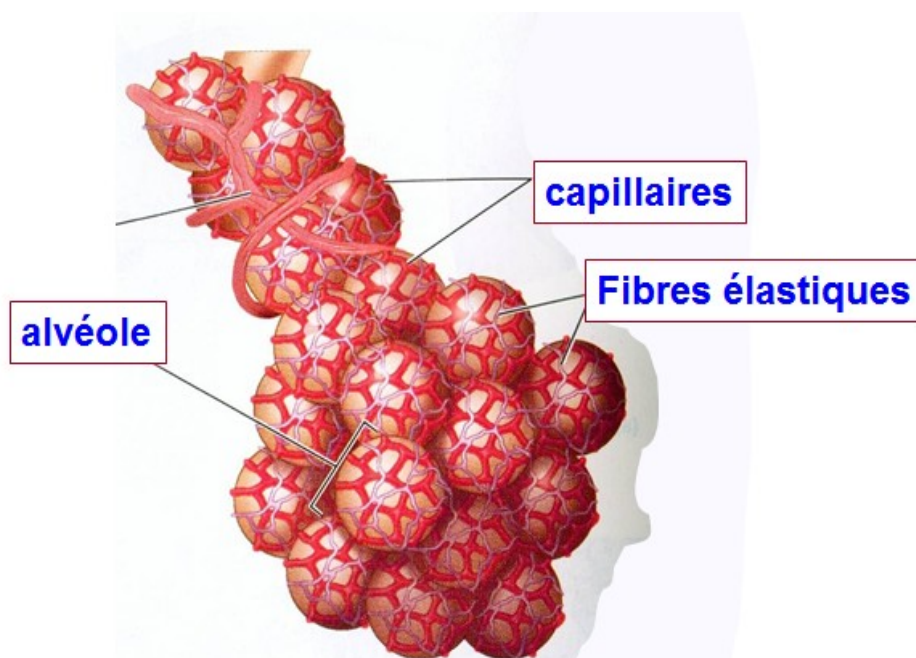
-donc **faible gradient** mais qui va nous permettre de rejeter vers l'extérieur notre CO₂.

Le CO₂ qui reste dans le sang artérielle va nous permettre de maintenir notre pH = équilibre acido-basique.

De plus , la PCO₂ artérielle est un stimulus important de la ventilation .

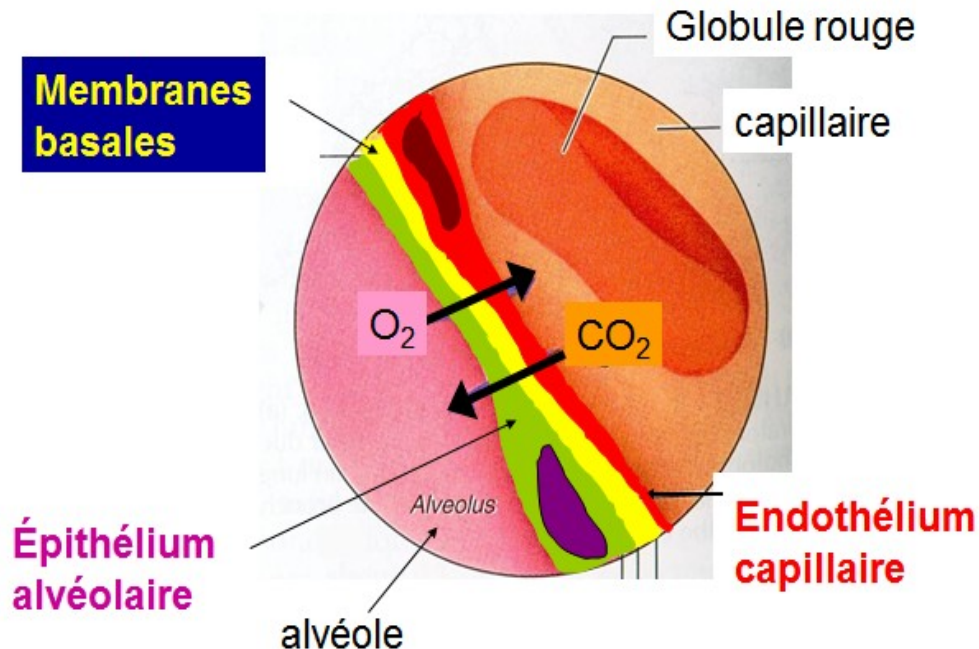
RAPPEL : L'équation d'Henderson-Hasselbach : qui donne le rapport entre le pH et la quantité de CO₂ nous permet de comprendre ce maintien du pH. La fourchette de compensation étant extrêmement faible il va y avoir des tas de mécanismes de compensations se produisant en permanence dont un des plus importants est la respiration.

C. La membrane alveolo-capillaire :



C'est l'ensemble de l'endothélium du capillaire reposant sur une membrane basale elle-même fusionnée avec la membrane basale située sous les cellules épithéliales de l'alvéole.

On a réduit le plus possible les distances à parcourir donc les membranes basales sont fusionnées.

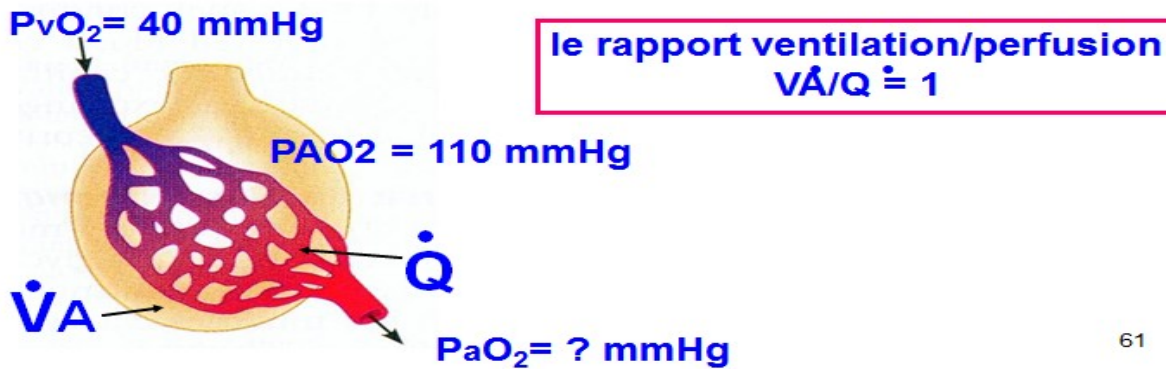


Cette diffusion repose sur pas mal de facteurs :

- la **grande grande surface de diffusion**, on estime que la surface de la membrane alvéolo-capillaire représente à peu près entre 70 et 80-90 m² de surface d'échange (c'est énorme) -> assure le transport des gaz.
Il y a également 50m² de surface capillaire. Il y a une différence car même si il y a beaucoup de capillaires il n'y en a pas partout, ils ne tapissent pas complètement la paroi alvéolaire.
- Un autre facteur, **une très faible épaisseur de la membrane**, ≤ à 1micron.
- Également **un petit volume sanguin** au niveau des capillaires, entre 70 et 150mL sur l'ensemble des alvéoles. De ce fait comme il y a un petit volume cela fait un film mince ne dépassant pas 8 à 10 microns.
- **La vitesse de passage est aussi très faible**, 0,1mm/s.
- **Au gradient de pression partielle du gaz et à sa diffusibilité**

→ Tout ça favorise le passage mais le facteur le plus important est le gradient de pression.

**La surface de diffusion idéale :
l'ensemble des alvéole est perfusé**
 $\dot{V}_A = \dot{Q}$



61

On a vu qu'il y avait **un rapport entre la ventilation et la perfusion** et que l'idéal serait qu'il y est un équilibre complet entre ce qui est ventilé et ce qui est perfusé.

Mais cela ne se passe pas comme ça pour des tas de gaz, notamment à cause :

- de certaines alvéoles qui ne ventilent pas très bien,
- d'autres qui au contraire marchent très bien mais à cause de capillaires bouchés les échanges ne se font pas bien.

→ **Donc l'équilibre ventilation-perfusion n'est pas continuellement assuré sur les milliers d'alvéoles qui composent nos poumons.**

On sait qu'en moyenne 23mL d'oxygène traversent la paroi alvéolo-capillaire chaque fois qu'il y a une différence de la pression partielle de 1mmHg.

Comme on a vu que la différence de pression partielle entre l'alvéole et le sang veineux qui arrive dans le capillaire est entre 60 et 70mmHg on arrive à peu près à 1600mL d'oxygène qui traverse. **C'est cet oxygène qui va être responsable de la pression partielle en oxygène dans le sang artérielle (100mmHg).**

2. Diffusion :

A. pour l'O₂ :

1. Quand le sang veineux arrive il a une pression partielle en oxygène de 40mmHg, il va être en contact avec la pression partielle de l'alvéole qui est beaucoup plus élevée ($\Delta PO_2 = 60 \text{ mmHg}$) → **l'échange va être très rapide.**
On a une pente importante au début (0,2s)
2. puis au fur et à mesure que le gradient va diminuer la vitesse de passage va diminuer également et on obtient très vite la pression partielle de 100mmHg.

→ En 0,3 à 0,4 secondes les pressions partielles sont équilibrés sachant que les temps de passage sont 0,7-0,8s donc on a largement le temps de se charger en oxygène.

- Quand on fait un exercice modéré la fréquence cardiaque augmente et donc le temps de passage va diminuer. En exercice modéré ce temps de passage est encore suffisant, les échanges vont se faire normalement et on va apporter d'avantage d'oxygène.
Temps de contact encore > au temps nécessaire pour réaliser l'équilibre
- Au contraire quand l'exercice est très intense : **le temps de contact < au temps nécessaire à l'équilibration (=0,4 s)** et donc la on n'apporte plus assez d'oxygène. C'est pour ça qu'il y a un moment où on ne peut plus fournir un exercice physique intense car on a plus assez d'oxygène apporté aux muscles et donc les muscles ne peuvent plus fonctionner correctement.

La PaO₂ est un petit peu < à la pression alvéolaire en oxygène (PAO₂ = 6 mmHg) car :

- il y a des **shunt alvéolaires** et
- surtout il y a des **shunts extra pulmonaires**, ce sont les artères qui viennent irrigués les bronches mais qui ne participent pas aux échanges gazeux.
Le sang de ces shunts vient ensuite se mélanger dans la circulation générale et cela fait baisser la pression partielle artérielle en oxygène.

B. Pour le gaz carbonique :

- ΔPCO₂ = 5-6mmHg donc un petit gradient mais un gradient qui permet le passage rapide car le **CO₂ est extrêmement diffusible**.
- Au fur et à mesure que ce gradient diminue la vitesse diminue.
En 0,3-0,4 s , les PCO₂ sont équilibrés entre alvéole et capillaire.

L'exercice physique ne modifie pas le passage du CO₂ et ce afin de se protéger de la toxicité du CO₂. Même si le cœur va battre plus vite le CO₂ est tellement diffusible que ça suffit pour s'en débarrasser.

NB : Chez sujet sain jeune au repos PaCO₂ = PACO₂ = 40 mmHg

C. L'épaisseur de la membrane alvéolo-capillaire :

2 contraintes

- **très fine** : elle est inférieure à 1 micron (0,5 à 1 micron)
- et malgré cela la paroi doit être extrêmement **résistante** car elle suit les mouvements des alvéoles, eux même pouvant augmenter de volume.
En particulier à l'exercice : ↑ tension d'étirement . Si elle ne l'est pas il y aura des dégâts importants au niveau du parenchyme pulmonaire.

Quand il y a une augmentation de l'épaisseur de cette membrane alvéolo-capillaire (oedème pulmonaire) :

1. **le capillaire va être étiré**, les jonctions cellulaires vont être moins perméables, → une fuite de liquide (plasma) dans le milieu interstitielle.
2. **Si les capillaires sont très étirés ils risquent de casser**, du sang va alors passer dans l'interstitium → augmentant encore son volume et
3. **si alors la paroi alvéolaire casse (barrière alvéolo _capillaire détruite)** cela va

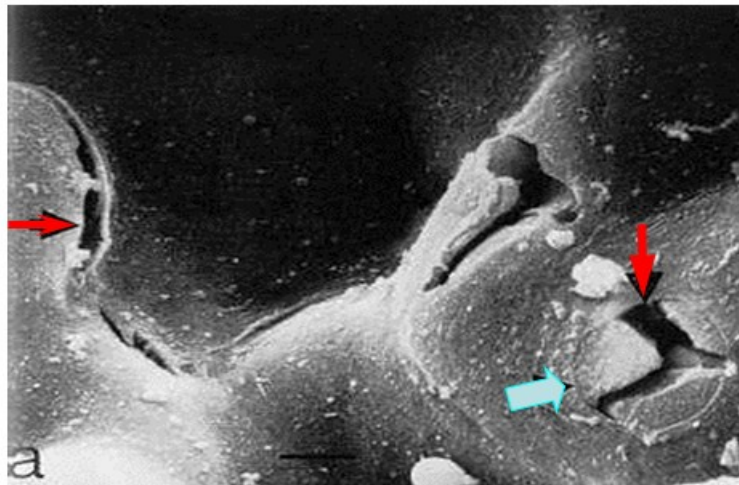
permettre au sang sorti des capillaires de passer dans les alvéoles les noyant +
passage de l' O₂ ↓ → PaO₂ ↓

On aura comme signe clinique

- en cas d'oedème **des rales crépitants**,
- des **expectorations mousseuses et roses** et
- en signe spécifique comportemental bien visible **une certaine excitation** dut au début d'étouffement. En microscopie électronique on peut bien voir les fractures au niveau des alvéoles par lesquelles le sang va pouvoir passer.

Photo de microscopie electronique : on voit les fractures dans la barrière alveolo-capillaire :

➡ Rupture circulaire de la couche épithéliale



*Costello
et al.
1992*

➡ Rupture complète de la barrière alvéolo-capillaire

68

Pathologie modifiant le passage de la paroi alvéolo-capillaire : Il y a plusieurs facteurs.

- D'abord si on a une **diminution de la surface d'échange** obligatoirement on va avoir une **diminution de la diffusion**.
Par exemple : - lorsque l'on aura un lobe en moins en cas de lobectomie on aura une diminution de cette surface. Une pathologie également fréquente,
- l'emphysème, où on a une modification de la structure de la paroi alvéolaire entraînant une diminution de la surface d'échange et donc modification de la valeur de diffusion de l'oxygène et du gaz carbonique.
- Les autres pathologies sont celles **qui vont augmenter l'épaisseur la paroi alvéolo-capillaire**.
 - On a parlé de l'oedème pulmonaire et de ses causes du à l'accumulation de fluide interstitiel entre alvéole et les capillaires causée par IVG ou processus inflammatoire, variation brutale d'altitude
 - sur la fibrose pulmonaire : Le tissu pulmonaire est remplacé par du tissu fibreux dense, qui peut être idiopathique, dut à des dépôts de charbons, ou encore à une

chimiothérapie et radiothérapie au niveau des poumons chez l'enfant surtout (mais celle-ci sont très souvent régressives donc avec récupération au bout de quelques années) . Elle est très invalidante car elle modifie les échanges gazeux.

- Pneumonies avec accumulation de fluide inflammatoire dans les alvéoles et autour d'elles .

3.Evaluation de la capacité de diffusion :

Mesure de la diffusion du CO (monoxyde de carbone) car:

- **gaz qui a une très très forte affinité pour l'Hb (x 200).**
- **se fixe dur l'Hb sur les mêmes sites que l'O2**
- **Il diffuse très vite**

On en fait respirer une certaine quantité au malade et on va suivre la diffusion qui va suivre exactement le chemin de l'Hb.

Le taux normal de diffusion est de 25mL/mn et par mmHg.

Le problème c'est que le CO est extrêmement toxique.

Si 0,1 % de CO dans l'air :

- 50 % Hb se lie au CO
- transport d'O2 ↓

NB: C'est un gaz inodore qui fait des ravages pendant l'hiver à cause des chauffe eau en mauvais état. Il faut oxygéner les patients en les mettant en caisson hyperbare car l'affinité du CO pour l'Hb est tellement importante qu'il va falloir mettre une pression beaucoup plus importante pour arriver à enlever le CO en le remplaçant par de l'oxygène.

Lorsque l'on fait les mesures on va faire respirer une certaine quantité de CO et on va voir ce qu'il reste au bout de quelques minutes.

Si on fait 3 fausses mesures d'affilé on va s'arrêter à cause de la toxicité.

On va éviter ce genre de mesure chez la femme enceinte...

Les paramètres à prendre en compte lors de la mesure de la capacité de diffusion sont :

- **la capacité de ventilation** (si insuffisance respiratoire ou pathologie obstructive...) et
- **le taux d'hémoglobine.** (ex : en cas d'anémie)

Il faut les préciser sur la machine qui fait la mesure le taux d'Hb.

Muevelo muevelo muevelo muevelo meuvelo
muevelo !!!!!

II, Le transport des gaz respiratoires dans le sang.

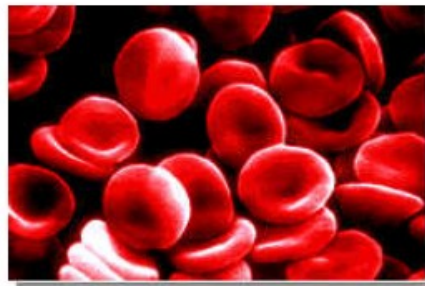
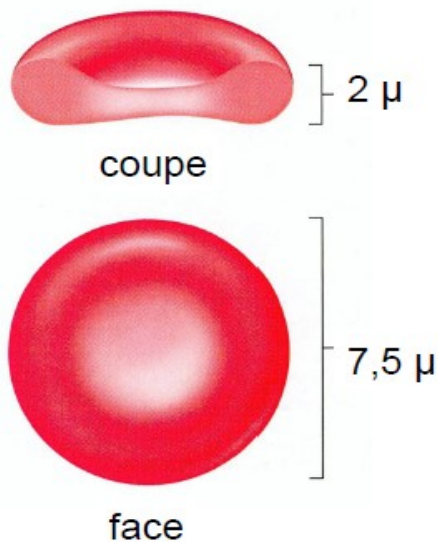
1. L'oxygène:

Il va se trouver dans le sang en petite quantité dissoute (1,5% soit 3mL) responsable de la pression partielle en oxygène.

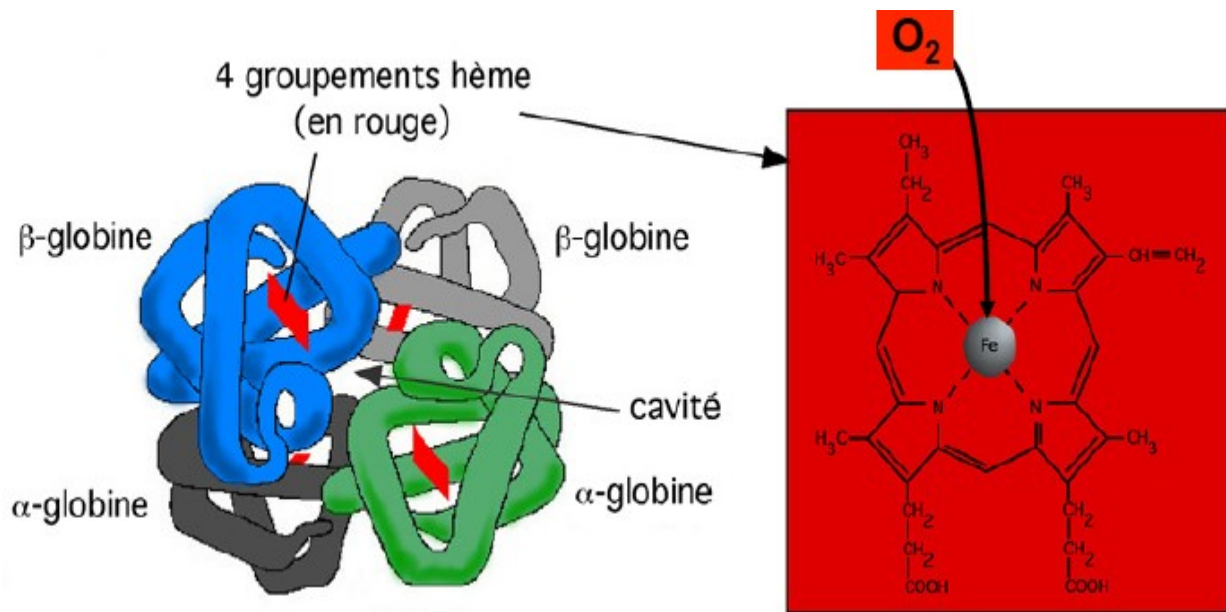
La grande majorité de l'oxygène va venir dans le globule rouge et va se fixer à l'Hb (98,5 % de l'O₂) et être transformé par cette Hb.

NB : Le globule Rouge :

- disque sans noyau
- pas d'organites
- sac à hémoglobine
- souple

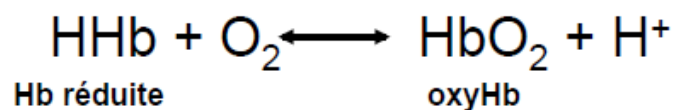


L'Hb est formé de **4 sous unités d'hème** et cet hème contient du fer qui est très important.



L'Hb va se charger en oxygène → va devenir de l'**oxyhémoglobine**.

La saturation en oxygène = la quantité d'Hb saturé /à la quantité totale d'hémoglobine.



$$SaO_2 : \frac{\text{quantité d' Hb saturée en } O_2}{\text{quantité totale d' Hb}}$$

Ex 1 : Hb saturée : 15
Hb désaturée : 5

$$SaO_2 = (15/20) \times 100 = 75\%$$

Ex 2 : Hb saturée : 20
Hb désaturée : 0

$$SaO_2 = (20/20) \times 100 = 100\%$$

Cette saturation va nous donner une idée de la quantité d'oxygène présente dans le sang mais elle est moins précise que la mesure de pression partielle en oxygène.

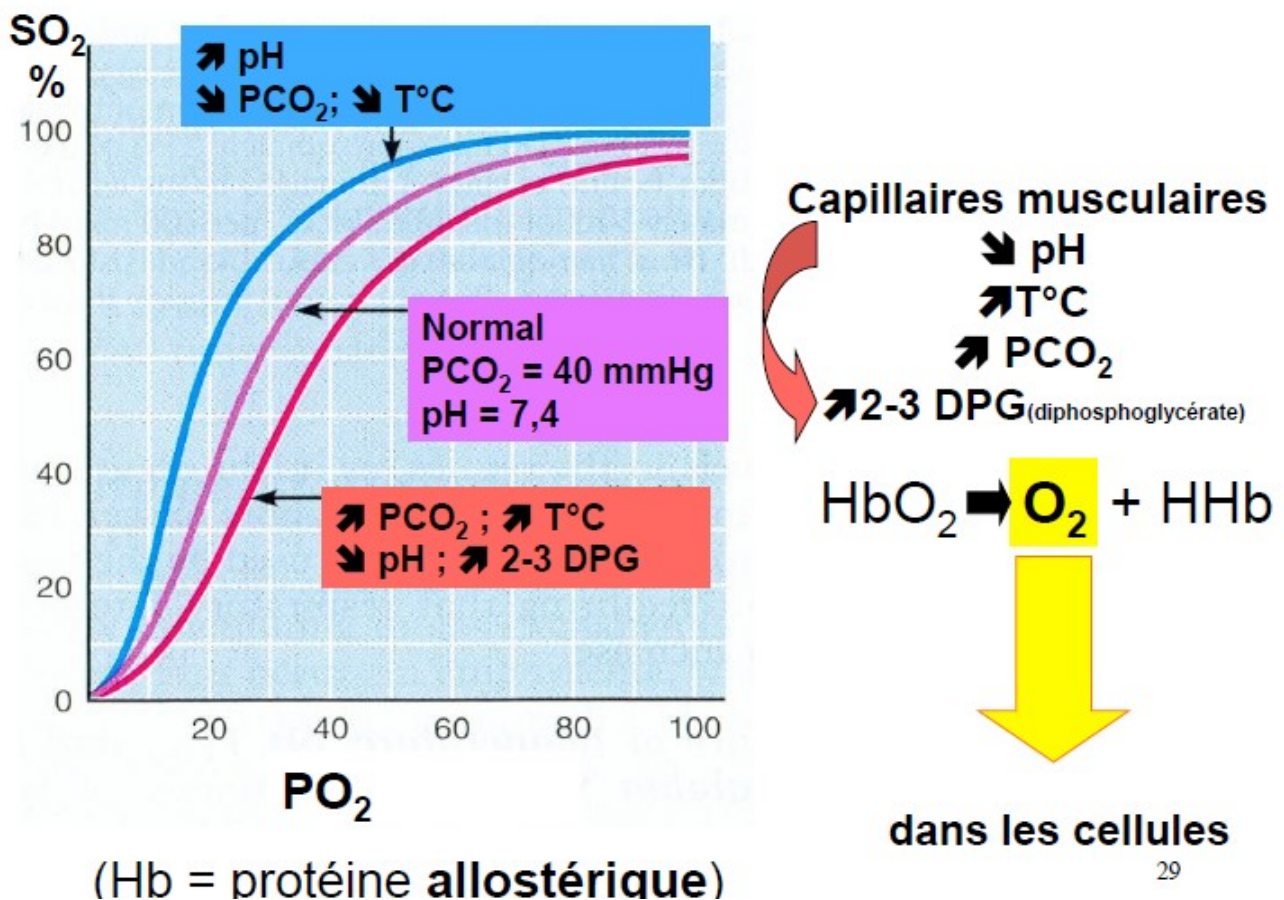
Cependant Cette mesure de la PO2 ne peut se faire qu'au niveau artérielle par ponction artérielle.

La saturation donne un renseignement sur l'état du malade, elle est mesuré grâce à un capteur mis

en bout de doigt (pulpe fine et forte concentration en capillaire) mais la précision n'est pas extraordinaire.

Rque: Le taux de 100% est rare en temps normal toujours à cause de cette circulation qui ne s'oxygène pas (shunt), la saturation normale est autour de 97-98%. Quand elle est à 92-93 il faut se poser des question car une baisse de quelques % de la saturation entraîne une baisse énorme de la PO₂.

2, Courbe de saturation de l'hémoglobine en oxygène en fonction de la PO₂ :



En fonction de la zone dans laquelle on se trouve dans l'organisme on va avoir une variation de l'affinité de l'Hb pour l'oxygène et donc

- quand on va se retrouver **au niveau des poumons** on a un glissement de la courbe vers la gauche dut :
 - à une légère baisse de la température et
 - à une légère élévation du pH,
 - à ce moment il y a le plus possible d'Hb qui se lie à l'oxygène.
- Au contraire **au niveau des tissus musculaires** on a :
 - une augmentation de la pression partielle en CO₂,
 - une augmentation de la température,
 - une chute du pH (à cause du CO₂) et la libération de déchets, le 2-3 diphosphoglycérate.

Dans ces conditions on a un glissement de la courbe vers la droite, l'Hb est beaucoup moins lié à l'oxygène et donc va le libéré.

→ **Donc en fonction du milieu où l'on se trouve on aura des conditions adaptés aux échanges en oxygène nécessaire dans cette région.**

- La concentration normale d'Hb chez l'homme est de **15g/mL**,
- taux légèrement inférieur chez la femme : **13g / 100 ml**.

On définit une valeur qui est le pouvoir oxyphorique : **c'est en fait le volume maximum en oxygène que peut fixer 1g d'Hb**, c'est donc 1,39 ml d'oxygène.

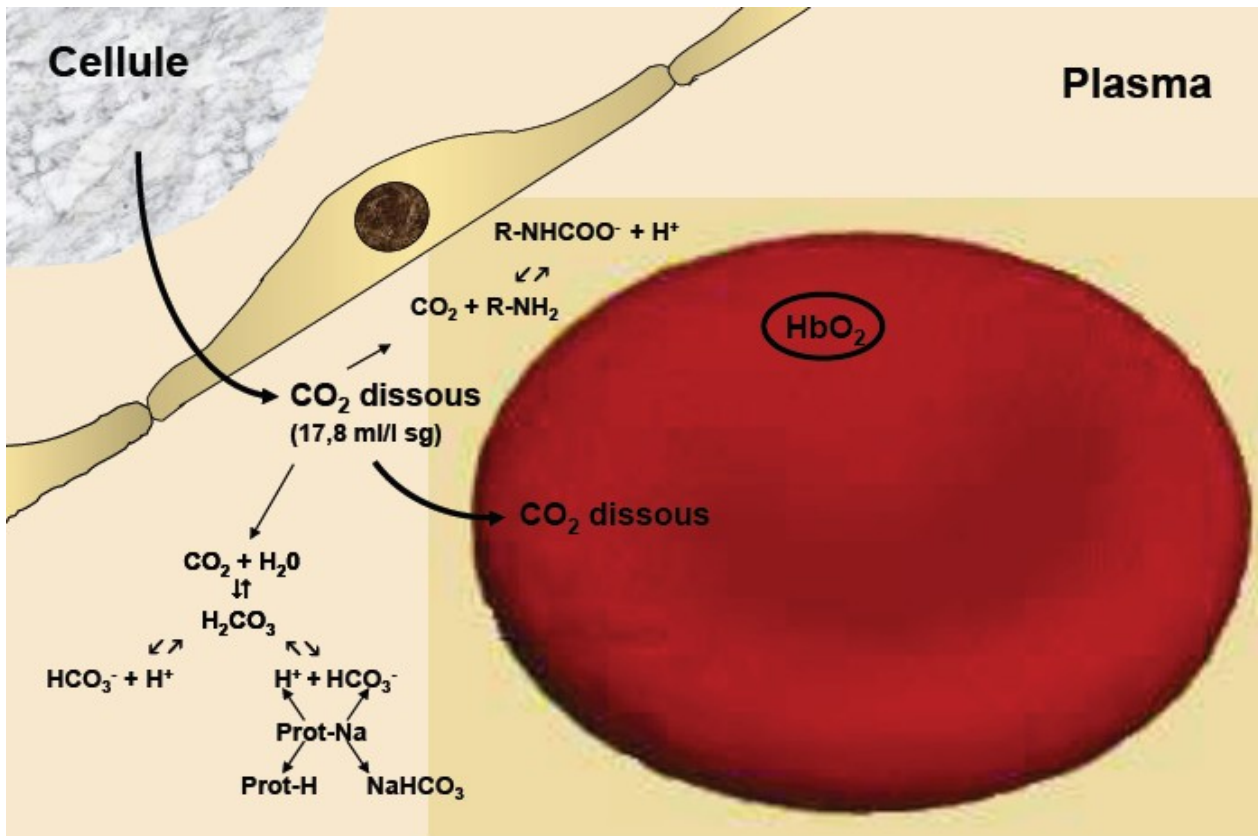
Par exemple : chez l'homme si on a 15g d'Hb on va pouvoir fixer 20,8mL d'oxygène pour 100mL (15 x 1,39). Si on y ajoute la petite quantité d'oxygène qui reste sous forme dissoute on a en fait **21,1mL d'oxygène pour 100mL de sang**.

3. Gaz carbonique:

- Il y a toujours une **partie dissoute** et une **partie complexé à l'Hb**.
 - La partie dissoute, 7-10% qui vont être responsable de la pression partielle en CO₂ à 40mmHg.
 - **Le passage du CO₂ est facilité** par le fait que le **CO₂ est très très diffusible** et il est **soluble dans les lipides** donc il peut passer à travers les membranes cellulaires.
 - La partie complexé représente à peu près une 30 %.
 - Enfin on va trouver **une grande quantité de CO₂ sous forme d'ion bicarbonate**, 60-70%.

En effet du **CO₂ + H₂O → l'acide carbonique**, très instable donc se transformant tout de suite en bicarbonate **HCO₃⁻** et en **protons**. Ces ions bicarbonates vont être et dans le plasma et dans le globule rouge.

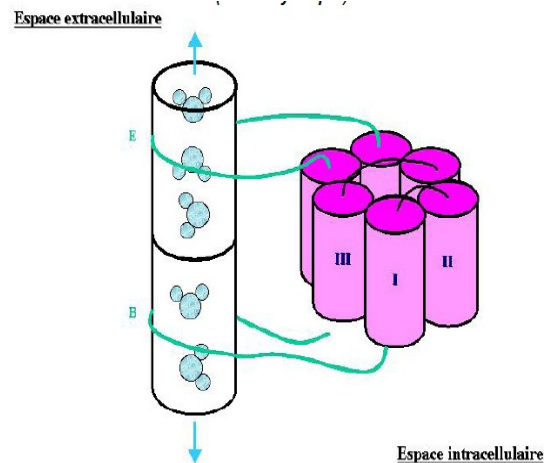
Dans le Plasma:



- le CO₂ dissous représentant 17,2mL/L de sang va suivre plusieurs chemin :
 - D'abord il va donner de **l'acide carboxylique** en se complexant avec l'eau qui est dans le plasma,
 - cette acide donnant des **protons** et des **bicarbonates** :
 - Certains de ces protons et bicarbonates vont rester tel quel dans le plasma et après vont se lier avec d'autres ions
 - tandis qu'une autre partie va se lier avec des protéinates de sodium et va donner des protéines réduites avec du bicarbonate de sodium.

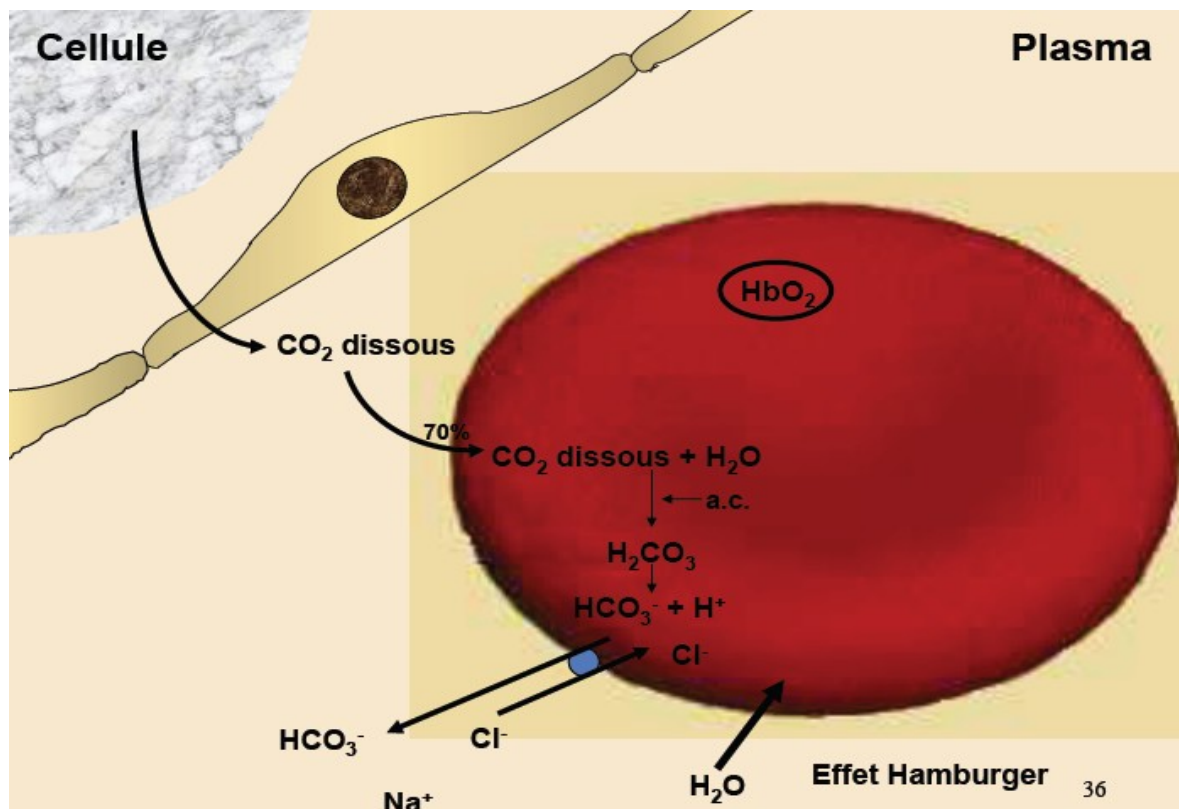
Ce bicarbonate est le principale tampon de l'organisme.

- Une petite partie de ce CO₂ va se lier avec certaines protéines qu'on retrouve dans le plasma mais le % est moins important.
- Mais surtout il va se passer le passage du CO₂ dissous à l'intérieur des hématies. Il va pouvoir passer la membrane car sur celle-ci il y des transporteurs spécifiques qui sont des aquaporines.

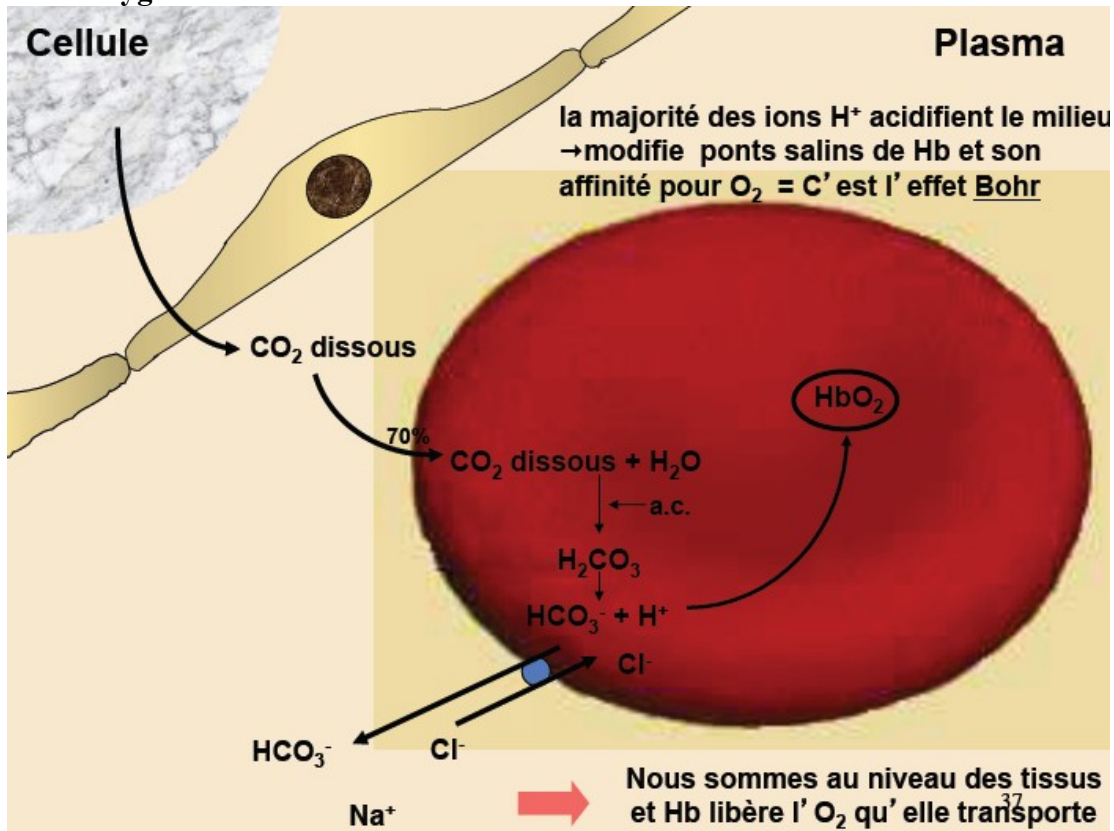


Dans l'hématie :

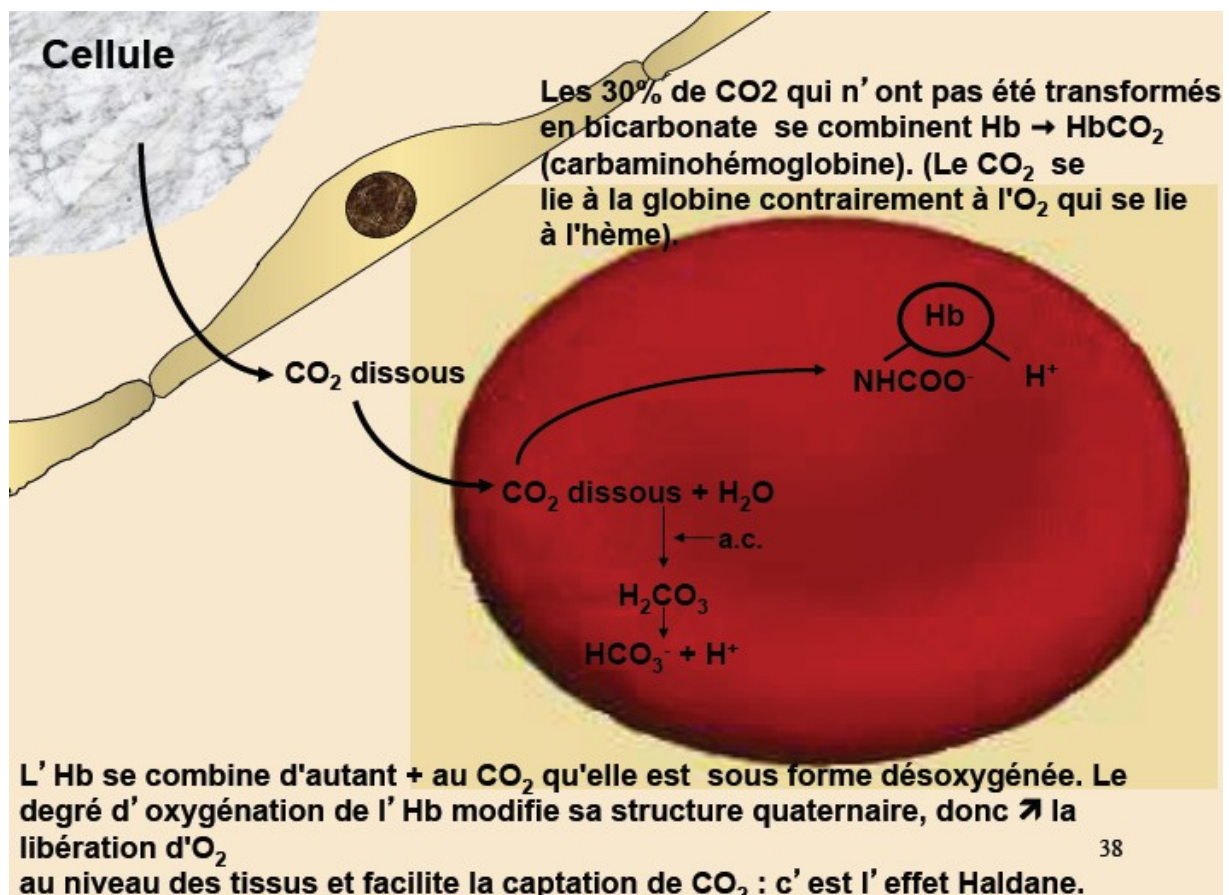
- il y aura formation d'acide carbonique de façon plus importante que dans le plasma car dans l'hématie il y a une enzyme nécessaire à cette réaction, **l'anhydrase carbonique**. Elle va donner **de l'acide carbonique H_2CO_3** qui est instable et qui va donner du HCO_3^- et des protons.
- Ce HCO_3^- va ressortir en utilisant un transporteur qui est la pompe Protéine Band 3 qui va échanger un HCO_3^- contre un chlore.**
Au niveau des charges électriques on a le moins du HCO_3^- qui est sortie et le moins du chlore qui rentre sauf qu'au point de vue volume on est pas à l'équilibre → donc il va falloir que de l'eau rentre pour maintenir un volume dans l'hématie.
- Ce gonflement de l'hématie s'appelle l'effet Hamburger** (prononcé «emburjer» car c'est un français, père de Michel Berger !!!!!paraît il).



- Ensuite **il y a de l'Hb chargé en oxygène**, cette Hb va subir l'action des protons libérés par le clivage de l'acide carbonique. Ces protons vont venir diminuer l'affinité de l'oxygène pour l'Hb et donc celui ci va se décrocher plus facilement pour pouvoir aller dans les cellules. C'est ce que l'on appelle **l'effet Bohr** (suédois pour les intimes). Ces protons vont donc permettre à l'Hb de libérer son oxygène.



- Mais ce n'est pas tout, **tout le CO_2 ne se transforme pas en bicarbonates**, il y a aussi **une partie qui va venir s'accrocher à l'Hb**. Il ne se fixe pas sur les mêmes zones que l'oxygène et cela va donner le HbCO_2 ou carbaminohémoglobine véhiculant ainsi une partie du CO_2 . Le fait que le CO_2 soit accroché à l'Hb va aussi diminuer l'affinité de l'Hb pour l'oxygène. C'est l'effet Haldane.



Ces 3 effets, **Hamburger**, **Bohr** et **HALdane** vont permettre de comprendre cette relation étroite entre la quantité de CO_2 transporté et la quantité d'oxygène transporté et donc en fonction de l'endroit où l'on se trouve il va y avoir libération d'autant plus d'oxygène qu'il va y avoir fixation de CO_2 sur la molécule d'Hb ou libération de protons.

Le rôle de captation des protons par l'Hb va permettre de ne pas avoir de variation de pH trop importante c'est donc un rôle important de tampon.

4. Définition:

- **l'hypoxie** : est l'insuffisance d' O_2 au niveau des cellules:

- **l'hypoxie hypoxique**: faible PO_2 + insuffisance de saturation de l'Hb (altitude, milieu pauvre en oxygène ou affection respiratoire)

- **l'hypoxie anémique**: diminution de la capacité de transport d' O_2 par le sang due à une diminution du nombre des GR circulant, une quantité insuffisante d'Hb dans les GR ou à une intoxication par le CO.

La PO_2 artérielle est normale mais la concentration d' O_2 dans le sang est basse du fait du déficit en hémoglobine

- **Hypoxie circulatoire** par insuffisance d'apport de sang oxygéné aux tissus provoquant des nécroses cellulaires (infarctus du myocarde)

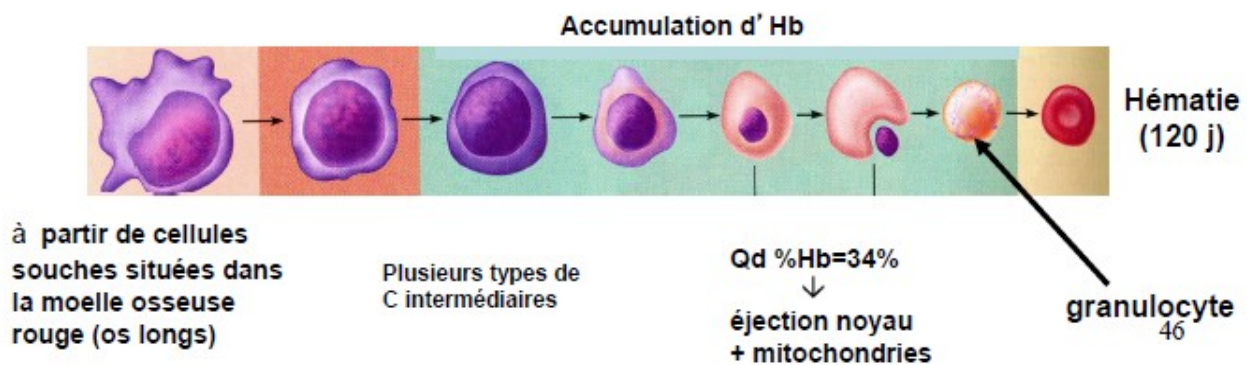
- **Hypoxie histotoxique**: apport en O_2 normale mais les tissus sont incapables de l'utiliser (intoxication au cyanure).

- **L'hyperoxie:** PO2 anormalement haute due à la respiration d'un mélange enrichi en O2
- **L'hypercapnie:** excès de CO2 dans le sang due à une hypoventilation. Un des signes visibles d'hypercapnie est la transpiration, notamment pendant la nuit si le sujet est en insuffisance respiratoire.
- **L'hypocapnie:** s'observe en cas d'hyperventilation notamment pendant les crises de spasmodophilie (c'est pour ça qu'on les fait respirer dans un sac afin de faire remonter la capnie)

5. **L'érythropoïétine:**

Les GR sont :

- des **cellules sans noyaux**,
 - sans organites (sans mitochondries) , ce sont des **sacs à hémoglobine**.
 - Cellules très déformables
 - vont être **fabriqué assez rapidement**, cela met entre 4 et 5 jours. C'est l'**hématopoïèse**
- Elles sont fabriquées à partir de cellules souches au niveau de la moelle avec une transformation de ces cellules souches qui vont petit à petit perdre leurs organites et leurs noyaux et qui une fois atteint un certain volume vont passer dans la circulation.



En fonction de l'état de fabrication de GR on va avoir un taux de réticulocytes (ne sont pas encore des hématies mais ne sont plus des cellules souches) qui va passer dans la circulation et que l'on peut mesurer.

Par exemple en cas d'hémorragie : on a un taux important de réticulocytes.

Cette synthèse ou hématopoïèse est sous la dépendance d'une hormone, érythropoïétine.

La synthèse de GR est stimulée :

- en cas d'hémorragie ou
- d'hypoxie (très puissant stimulus) et

elle est stimulée par cette érythropoïétine qui est une hormone synthétisée par le rein à partir des informations portées par le gène qui est sur le Chromosome 7, sur la région Q-21.

Ce n'est pas une très grosse molécule (que 170AA) qui est fabriquée sous forme inactive, il va falloir qu'elle soit transformée pour devenir active.

Elle n'est active que lorsqu'elle est stimulée par un besoin de refabriquer des GR.

- On a pas de stock d'EPO (arrange beaucoup ceux qui se dopent) donc on ne peut pas la mesurer et

- elle commence sa synthèse environ 2h après l'apparition soit d'une hypoxie soit d'une anémie → donc c'est une **synthèse rapide** et
- elle est **éliminé très rapidement dans les urines**.
- **Sa concentration entre 10 à 20 mille unités par mL chez l'homme**,
- **une demi-vie d'environ 4 heures** donc c'est pour ça que les sportifs qui se shootent à l'EPO s'en remplissent pendant la semaine précédant la compétition et au moment des contrôles la seule façon qu'il reste de suspecter un dopage est de mesurer l'hématocrite (proportion de globules rouges dans le sang/la quantité totale de sang) elle même mesurer par centrifugation.
L'hématocrite normale est entre 40 et 45 environ.
- **L'EPO ne peut être active sur le GR que s'il y a du fer et de la vitamine B12.**
- Agit tout au long de la lignée érythroblastique
- Augmente la prolifération et diminue le temps de transit médullaire
- Elle favorise la sortie des réticulocytes de la moelle