

Le transport de l'Oxygène par le sang

Notions de transport du CO₂ et des ions Hydrogène

*Ph. Baele, pour les chapitres I à V.
Service d'anesthésiologie,
Cliniques Universitaires Saint-Luc,
Université Catholique de Louvain (UCL), Belgique.*

*Ph. Van der Linden, pour le chapitre VI.
Département d'anesthésie cardiaque,
CHU de Charleroi,
Université Libre de Bruxelles (ULB), Belgique.*

Février 02

Le transport de l'Oxygène par le sang

Notions de transport du CO₂ et des ions Hydrogène

Table des matières

Introduction

I. Besoins métaboliques

II. Le transport sanguin de l'O₂, du CO₂ et des ions H⁺

A. Considérations physiques

La Pression Partielle est l'élément moteur du transport gazeux dans l'organisme

La solubilité est l'élément quantitatif du transport de l'oxygène

B. L'hémoglobine

L'HEMOGLOBINE, TRANSPORTEUR D'OXYGENE

Structure dynamique de l'hémoglobine

Saturation de l'hémoglobine

Effet Bohr et effet Haldane

Les formes inefficaces de l'hémoglobine

Saturation fractionnelle et saturation fonctionnelle

Combien d'oxygène l'hémoglobine peut-elle transporter ?

Transport artériel de l'oxygène, $\bar{I}\bar{O}_2$

Propriétés de la liaison de l'oxygène à l'hémoglobine

Modifications de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine

Modifications de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobi

Déplacement vers la gauche : affinité accrue pour l'oxygène

Myoglobine et Neuroglobine : transporteurs intracellulaires à haute affinité pour l'oxygène

Déplacement vers la droite : affinité diminuée pour l'oxygène

Alternance physiologique d'un déplacement vers la gauche puis vers la droite :

Rôle tampon de l'hémoglobine vis-à-vis de l'oxygène

Toxicité de l'oxygène

Rôle des érythrocytes

L'HEMOGLOBINE ET LE TRANSPORT DU CO₂

ROLE DES ERYTHROCYTES DANS L'EQUILIBRE ACIDE-BASE

C. Les transporteurs artificiels d'oxygène

Les hémoglobines modifiées

Les perfluorocarbures (PFC)

Vers une nouvelle physiologie du transport de l'oxygène ?

III. Rôles d'adaptation physiologique de l'hémoglobine

Adaptation aiguë à une modification des besoins en oxygène

Adaptation aiguë à une modification de la performance cardiaque

Adaptation à l'hypoxémie artérielle

Adaptation à l'anémie

Intoxication de l'Hémoglobine

IV. Anomalies du transport de l'oxygène en clinique humaine

Causes d'hypoxie hypoxémique

Causes d'hypoxies anémiques

Causes d'hypoxies stagnantes

Causes d'hypoxies histotoxiques

V. Mécanismes d'adaptation à l'hypoxémie

L'hyperventilation

Les réactions cardio-vasculaires

Augmentation du 2-3DiPhosphoGlycérate

Réponses tissulaires

Synthèse de globules rouges

VI. Physiologie de la relation Transport – Consommation d'oxygène : le concept de transport critique

Introduction

A. Transport d'oxygène aux tissus

Définitions

Régulation

B. Le concept de dépendance « pathologique » de la $\dot{V}\dot{O}_2$

Mécanismes

Approche clinique

Spécificité de la dépendance pathologique de $\dot{V}\dot{O}_2$

Écueils méthodologiques

C. Relation $\dot{V}\dot{O}_2$ – $\dot{I}\dot{O}_2$ dans la période périopératoire

Effets des lésions tissulaires

Effets des variations du taux d'hémoglobine

Effets de l'hypothermie

Effets des agents anesthésiques

Implications cliniques

Bibliographie

Annexe : la notation de Wandrup

Introduction

Toute vie repose sur la dégradation oxydative de substrats à haute valeur énergétique (sucres, graisses, protéines) et la récupération de l'énergie libre contenue dans leurs liaisons chimiques. Une réaction oxydative se caractérise par le transfert d'un électron d'un composé donneur (réducteur) à un accepteur d'électrons (oxydant). Dans les organismes anaérobies cet accepteur est une molécule synthétisée en cours de fermentation : acide lactique ou alcool. Les organismes multicellulaires ont développé des chaînes de réactions 20 fois plus rentables sur le plan énergétique, mais beaucoup plus complexes, où l'accepteur final d'électrons est l'oxygène lui-même, et dont les produits de dégradation finaux seront l'eau (par oxydation) et le CO₂ (par oxygénation de molécules organiques) : c'est la respiration, dont les phases finales et caractéristiques impliquant l'oxygène moléculaire se déroulent exclusivement dans les mitochondries. Grâce à la phosphorylation de l'ADP en ATP une grande partie (40 %) de l'énergie dégagée par la respiration peut y être récupérée sous une forme immédiatement utilisable par la cellule ; le reste est perdu sous forme de chaleur. Ces réactions de "combustion contrôlée" par des enzymes impliquent un carburant brûlant en présence d'un comburant, l'oxygène, et d'une source d'énergie permettant d'initialiser la réaction (NADPH). En effet, malgré la présence de deux électrons non appariés, l'oxygène fondamental (O₂) est une molécule relativement inerte : il faut franchir une importante barrière énergétique avant qu'elle réagisse avec des molécules organiques, il faut une étincelle pour démarrer un feu. La relative inertie de l'oxygène fondamental vis-à-vis de la matière vivante explique sa haute concentration dans l'atmosphère terrestre (20,95 %). Pour alimenter son métabolisme l'organisme possède d'importants stocks de carburants de base (tissu adipeux, glycogène...), mais il ne possède aucune réserve d'oxygène. Les cellules ont aussi un stock très limité d'ATP. Un apport *constant* d'oxygène aux mitochondries est donc nécessaire pour assurer le métabolisme aérobie des tissus.

I. Besoins métaboliques.

Les besoins métaboliques d'un organisme complexe peuvent s'exprimer soit par sa consommation d'oxygène soit par sa production de chaleur, les deux étant indissociablement liés. Il existe chez les homéothermes une relation étroite et encore mal comprise entre le poids et la consommation d'oxygène, les plus petits animaux ayant des besoins plus élevés que les gros.

En médecine humaine il est fréquent d'exprimer la \dot{V}_{O_2} en fonction du poids ou de la surface corporelle (même si les pertes cutanées ne jouent qu'un rôle tout à fait secondaire dans les besoins énergétiques) :

$$\begin{aligned} \dot{V}_{O_2} (ml.min^{-1}) &= 14.Poids^{0,75} (kg) \\ &= 190.Surface^{1,12} (m^2) \end{aligned} \quad (1)$$

où le symbole \dot{V} représente la dérivée d'un volume par rapport au temps et s'exprime, par exemple, en millilitres par minutes.

En pratique la consommation d'oxygène d'un adulte de taille et de poids moyens se situe entre 250 et 300 ml par minute lorsqu'il est au repos. Ceci correspond à un métabolisme basal d'environ $1,33 \text{ kcal.min}^{-1}$, soit 80 kcal.h^{-1} , un litre d'oxygène utilisé par la respiration correspondant à la production moyenne de 4,7 kcal. (4,7 Kcal pour la dégradation des lipides, 4,5 pour les protides et 5,0 pour les glucides). La valeur de consommation basale d'oxygène au repos la plus fréquemment citée est celle de 250 ml par minute.

$$\dot{V}_{O_2} \text{ adulte au repos} \cong 250 \text{ ml.min}^{-1} \quad (2)$$

soit environ 3,5 ml par kg par minute. Il convient de souligner que cette valeur est souvent plus élevée pour des patients apparemment au repos, du fait de la douleur, de l'anxiété, d'un déséquilibre endocrine, d'un état infectieux, ou d'un travail respiratoire accru. Par contre, le métabolisme basal est habituellement diminué de 10 à 15 % pendant l'anesthésie. L'hypothermie réduit les besoins en oxygène de façon importante: -50 % à 30°C, par exemple. Ceci ne prend pas en considération les éventuels mécanismes de réchauffement mis en œuvre par l'organisme.

Enfin il convient de rappeler que la valeur \dot{V}_{O_2} est la somme des consommations basales des différents organes de l'organisme, qui peuvent se trouver à des niveaux d'activité très différents.

II. Le transport sanguin de l'O₂, du CO₂ et des ions H⁺

A. Considérations physiques

La Pression Partielle est l'élément moteur du transport gazeux dans l'organisme

Tout gaz diffuse d'une zone de haute pression partielle vers une zone de basse pression partielle, quel que soit le milieu avec lequel ce gaz est en contact. C'est cette loi fondamentale qui régit tout les transports gazeux dans l'organisme, en particulier les mouvements des gaz respiratoires. Au sein d'un mélange gazeux, la pression partielle d'un gaz s'obtient en multipliant sa concentration fractionnelle (sa 'proportion') par la pression totale exercée par le mélange. En d'autres termes, la pression totale exercée par un mélange gazeux est égale à la somme des pressions partielles des gaz constituants. Dans l'atmosphère terrestre l'oxygène exerce une pression égale à 20,95 % de la pression atmosphérique totale, proportion qui ne varie pas avec l'altitude (cfr tableau 1). Au niveau de la mer la pression atmosphérique moyenne étant égale à 760 mm Hg (101 kPa), cette proportion s'y traduit par une pression partielle de 159,2 mm Hg (21,2 kPa).

Le symbole P est utilisé pour noter les pressions, suivi du symbole du gaz concerné s'il s'agit d'une pression partielle: P_{O₂} représente la pression partielle en oxygène, P_{N₂} celle de l'azote, P_{CO₂} celle du dioxyde de carbone... Le symbole F est utilisé pour noter la concentration fractionnelle d'un gaz: F_{O₂}, F_{N₂} etc... Le milieu analysé se note en minuscule entre le symbole de la variable en question et celui du composé concerné: Fi_{O₂} signifie Fraction *inspirée* en oxygène, Fe_{CO₂} la fraction *expirée* en CO₂, Pa_{CO₂} signifie pression partielle en CO₂ dans l'*artère*, et Pv_{O₂} pression partielle en oxygène dans la *veine*... La lettre A en petite majuscule représente l'alvéole: PA_{O₂} signifie donc la pression partielle en oxygène dans l'alvéole pulmonaire. Cette notation classique ne permet pas d'éviter certaines ambiguïtés ; Wandrup a proposé une notation rationalisée qui n'est cependant pas encore très répandue (cfr annexe).

Tableau 1 Composition de l'air atmosphérique sec (au niveau de la mer)

Gaz	Symbole	Proportion F (%)	Pression partielle P , mmHg (kPa)
Azote	N ₂	78,084	593,40 (78,86)
Oxygène	O ₂	20,946	159,22 (21,16)
Argon	Ar	0,934	7,33 (0,97)
Dioxyde de Carbone	CO ₂	0,035	0,24 (0,03)
Autres gaz rares	He,Xe,CO...	< 0,003	< 0,01 (<0,01)

Adapté de Nunn's applied physiology 4^{ème} édition Ch 1 (ISBN 0-7506-1336-X). Butterworth-Heinemann, 1993.

L'air atmosphérique est rarement parfaitement sec, et la composition de l'air alvéolaire se distingue fort de l'air atmosphérique parce qu'il faut tenir compte des faits suivants:

- l'air se sature en vapeur d'eau lors de son passage par les voies aériennes supérieures. La pression de vapeur varie avec la température, mais pas avec la pression ambiante, donc pas avec l'altitude. A 37°C elle est de 47 mmHg (6,25 kPa), à 5°C elle est de 5 mmHg (0,66 kPa), et à 100°C elle vaut 760 mmHg (101 kPa).
- l'air alvéolaire n'est pas complètement remplacé par de l'air atmosphérique,
- l'oxygène est constamment absorbé par le sang au niveau des alvéoles
- du CO₂ y est constamment apporté par le sang veineux.

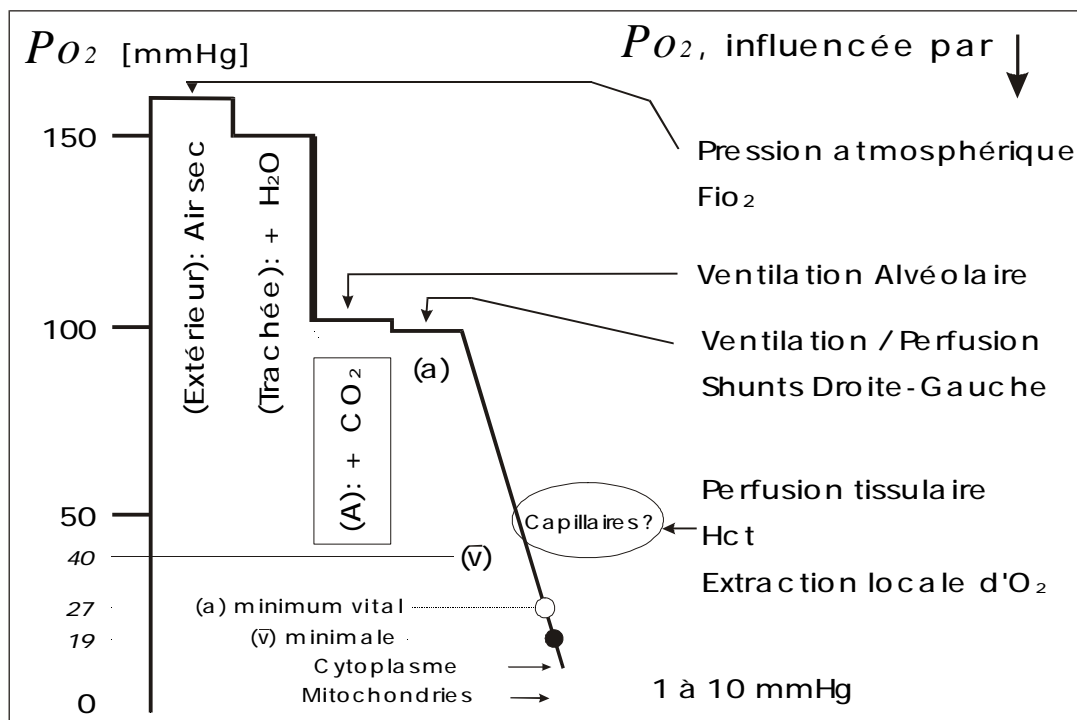
Tableau 2 Composition de l'air alvéolaire (au niveau de la mer).

	Air saturé de vapeur d'eau		Air alvéolaire		Air expiré	
	mm Hg (kPa)	%	mm Hg (kPa)	%	mm Hg (kPa)	%
N ₂	563,4 (75)	74,09	569,0 (75,7)	74,9	566,0 (75,3)	74,5
O ₂	149,3 (19,8)	19,67	104,0 (13,8)	13,6	120,0 (16,0)	15,7
CO ₂	0,3 (0,04)	0,04	40,0 (5,3)	5,3	27,0 (3,6)	3,6
H ₂ O	47,0 (6,25)	6,20	47,0 (6,25)	6,20	47,0 (6,25)	6,20
Total	658,91 (101)	100	658,95 (101)	100	658,85 (101)	100

Adapté de Guyton and Hall, Textbook of medical physiology, 10^{ème} édition, Ch 39, Saunders C°, 2001.

L'oxygène est utilisé en permanence dans la mitochondrie où sa pression partielle est donc très basse, de l'ordre de un mmHg. Il en résulte que pour ce gaz un énorme gradient de pression partielle est créé et entretenu de proche en proche entre le milieu extérieur et la mitochondrie, gradient que la diffusion cherchera à combler. Cette chute progressive de la pression partielle de l'oxygène de l'air atmosphérique vers la mitochondrie est appelée "cascade de l'oxygène" (figure 1). Intuitivement on peut la comparer à la hauteur d'une montagne le long de laquelle dévale un torrent: plus la dénivellation est importante, plus vite l'eau a tendance à s'écouler. La différence de pressions partielles en oxygène entre le monde extérieur et les mitochondries constitue le *facteur d'intensité* du transport de l'oxygène.

Figure 1 La cascade de l'oxygène. Du milieu extérieur aux mitochondries contenant les enzymes de la chaîne respiratoire au sein des cellules, l'oxygène diffuse selon des gradients successifs de pression partielle, véritable moteur du transport de l'oxygène.



La solubilité est l'élément quantitatif du transport de l'oxygène

La quantité d'un gaz présent dans un liquide dépend de la pression partielle exercée par ce gaz à la surface du liquide et de sa solubilité dans celui-ci (loi de Henry), laquelle diminue lorsque la température augmente. A température constante on peut écrire:

$$C_{O_2} = a \cdot P_{O_2} \quad (4)$$

où C représente le *Contenu* ou la Concentration de la solution en O₂ : cette grandeur s'exprime en unités de masse par unité de volume, par exemple en millimoles par litre;

a représente la constante de solubilité de l'oxygène pour le liquide considéré à la température considérée: pour l'oxygène dans l'eau à 37°C, a vaut 0,0237 lorsque la pression s'exprime en atmosphères. Les dimensions de a sont celles d'un nombre pur résultant de la division d'un volume par un autre volume: $ml.ml^{-1}$. Cette valeur est propre à chaque gaz vis-à-vis d'une solution bien déterminée (tableau 3).

Tableau 3 Constantes de solubilité des principaux gaz présents dans le sang.
Valeurs pour une solution aqueuse à 37°C. D'après Guyton and Hall, ch 39, 2001.

Oxygène	0,024
Dioxyde de Carbone	0,570
Monoxyde de Carbone	0,018
Azote	0,012
Hélium	0,008

On constate que ce ne seront pas les échanges de CO₂ qui constitueront le facteur limitant d'un processus vital, le CO₂ étant environ 24 fois plus soluble et diffusible que l'O₂. Vu la faible solubilité de l'oxygène dans l'eau, principal constituant des organismes vivants, et vu les limites d'efficacité du processus de diffusion de ce gaz dans les conditions standards de température et de pression, la distance entre le milieu extérieur pourvoyeur d'oxygène et l'endroit où il doit être utilisé ne pourrait excéder un demi millimètre. Cette limite n'est pas absolue et dépend des besoins métaboliques de l'organisme considéré, mais elle est rarement dépassée dans la nature. Les organismes plus grands n'ont donc pu se développer qu'en assurant la circulation d'un liquide contenant de l'oxygène à proximité de chaque cellule.

L'adéquation entre besoins et apports en oxygène peut alors s'exprimer :

$$\dot{V}_{O_2} = C(a-v)_{O_2} \times \dot{Q} \quad (5)$$

où \dot{Q} représente la dérivée d'une quantité par rapport au temps, c'est-à-dire le débit (exprimé en litres par minutes par exemple) d'un liquide en circulation ;

et où $C(a-v)_{O_2}$ représente la différence de contenus en oxygène entre l'amont (artériel) et l'aval (veineux) dans le liquide circulant.

Au niveau de la mer, si la pression partielle en oxygène est de 104 mm Hg dans l'alvéole ($P_{A_{O_2}}$) (cfr tableau 2), le contenu en oxygène de la phase liquide du sang sera de

$$C_{O_2} = 0,0237 \times 104/760 = \begin{array}{ll} 0,00324 & \text{ml O}_2 \text{ par ml de sang.} \\ 3,24 & \text{ml O}_2 \text{ par litre de sang.} \end{array} \quad (6)$$

On peut alors calculer que si le sang n'était constitué que d'eau, et s'il pouvait délivrer au premier passage tout l'oxygène qu'il transporte (on postule que le contenu veineux en oxygène est nul), plus de 77 litres de sang ($250/3,24$) devraient entrer chaque minute en contact avec les tissus pour satisfaire des besoins de base de 250 ml d'oxygène par minute.

Si le sujet est placé dans une atmosphère d'oxygène pur, humidifié,

$$C_{O_2} = 0,0237 \times (760-47)/760 = \begin{array}{ll} 0,0222 & \text{ml O}_2 \text{ par ml de sang.} \\ 22,2 & \text{ml O}_2 \text{ par litre de sang.} \end{array} \quad (7)$$

Ce qui est encore insuffisant au maintien des fonctions vitales car incompatible avec une circulation raisonnable.

Si le sujet est placé dans un caisson hyperbare à 3 ATA (atmosphères absolues),

$$C_{O_2} = 0,0237 \times [(760 \times 3)-47]/760 = \begin{array}{ll} 0,0696 & \text{ml O}_2 \text{ par ml de sang.} \\ 69,6 & \text{ml O}_2 \text{ par litre de sang} \end{array} \quad (8)$$

Dans ces conditions un débit de sang de 3,6 litres par minute peut être *globalement* satisfaisant. Il peut en effet être constaté expérimentalement que l'essentiel des besoins en oxygène semblent pouvoir être assurés par l'oxygène dissous lorsque la $P_{a_{O_2}}$ excède 205 mm Hg (270 kPa).

Les phénomènes de vasoconstriction réflexe à l'hyperoxie, surtout au niveau cérébral, demandent cependant de tempérer ce constat en rappelant que tous les organes ne bénéficient pas à tout moment d'un égal accès à la circulation, et que chaque organe a des besoins métaboliques propres.

On appelle *Pression critique d'oxygène* (P_{CrO_2}) d'un organe la P_{O_2} minimale en-dessous de laquelle son fonctionnement est compromis et les cellules diminuent leur consommation d' O_2 . Les P_{CrO_2} artérielles sont généralement situées aux alentours de 30 à 35 mmHg (4 à 4,7 kPa), correspondant à des P_{VO_2} situées entre 15 et 25 mmHg (2 à 3,3 kPa). Les P_{O_2} tissulaires peuvent être mesurées à l'aide de microélectrodes, ce qui a permis de déterminer des P_{CrO_2} tissulaires pour différents tissus, allant de 16-20 mmHg (2 à 2,7 kPa) pour le cerveau à 5-7 mmHg (0,67 à 0,95 kPa) pour le myocarde, en passant par 10 mmHg (1,33 kPa) pour les reins, 12 pour le foie (1,6 kPa), etc. Le muscle strié à l'exercice (P_{CrO_2} 10mmHg, 1,33 kPa) est plus résistant à l'hypoxie qu'au repos (P_{CrO_2} 25mmHg, 3,3 kPa).

B. L'hémoglobine

L'HEMOGLOBINE, TRANSPORTEUR D'OXYGENE

La capacité du sang à transporter de l'oxygène, encore appelée *pouvoir oxyphorique* du sang, est considérablement augmentée par la présence d'hémoglobine (Hb).

Le terme « hémoglobine » s'applique à toute protéine porteuse d'un noyau porphyrinique permettant une liaison réversible à l'oxygène sans modification du niveau d'oxydation du fer qu'elle contient. Les hémoglobines sont apparues très tôt dans l'évolution : on en retrouve dans des bactéries, des levures, les eucaryotes, les plantes, et bien sûr dans tout le règne animal. Elles ont partout la même fonction : celle de faciliter le transport de l'oxygène.

D'autres protéines appelées « globines » contiennent un noyau porphyrine centré sur un atome de métal, et sont capables de transfert d'électrons. On les retrouve dans les chaînes de la photosynthèse et de la respiration. Certaines de ces globines peuvent aussi établir une liaison réversible avec l'O₂ : ainsi le cytochrome-a (dernière étape de la chaîne de réactions de la respiration), la myoglobine et la neuroglobine. Le rôle de ces deux dernières est de servir de molécules de stockage intermédiaire entre l'hémoglobine et la chaîne respiratoire dans des tissus à haute consommation d'oxygène.

Structure dynamique de l'hémoglobine

L'hémoglobine humaine est une protéine hétéro-tétramérique de poids moléculaire 64,500 qui se présente comme une sphère d'un diamètre moyen 6 nm. Ses quatre chaînes polypeptidiques se répartissent en deux chaînes α de 141 acides aminés et deux chaînes β de 146 acides aminés. C'est normalement cette forme de la molécule, dénommée hémoglobine A, qui est rencontrée chez l'adulte. Il existe une variante des chaînes β , appelée β^0 . Le tétramère $\alpha\alpha\beta\beta^0$, appelé HbA₂, possède des caractéristiques très proches de celles de l'HbA. L'HbA₂ constitue environ 3 % de l'Hb chez l'individu normal.

Les liens α - β sont beaucoup plus nombreux et stables que les liens inter- α ou inter- β , et on peut considérer que le tétramère se comporte comme l'association de deux dimères $\alpha\beta$. Chaque chaîne peptidique (α ou β) englobe étroitement un noyau porphyrinique, l'hème, au centre duquel figure un atome de fer ferreux (càd réduit, Fe⁺⁺), capable de fixer de façon réversible une molécule d'O₂, de CO ou de NO, appelées ligands. Lorsqu'elles sont isolées, les porphyrines fixent l'oxygène de façon irréversible, mais leur localisation au fond de la "poche" constituée par les replis du monomère empêche ce type de liaison, n'autorisant qu'une liaison beaucoup plus faible et aisément réversible. La présence d'O₂ à proximité d'un des hèmes induit un changement de

disposition de l'atome de fer (toujours sous sa forme Fe^{++}) par rapport au plan de la molécule ; ce léger déplacement entraîne un mouvement des acides aminés les plus proches aboutissant à un glissement important des deux dimères à l'un par rapport à l'autre. Ce changement de conformation entraîne une diminution du nombre de contacts intermoléculaires, dont une perte de 7 ponts hydrogènes, avec l'expulsion des protons correspondants. Par ailleurs, le mouvement d'une première chaîne permet aux chaînes de adopter à leur tour une configuration beaucoup plus favorable à l'accueil d'une molécule d' O_2 . Ce changement de configuration quaternaire de la protéine, appelé *transition allostérique*, en affecte donc les propriétés enzymatiques : la fixation des premières molécules d' O_2 facilitant grandement la prise en charge des suivantes, on dit que l'oxygène est un *effecteur allostérique* de sa propre réaction de fixation. L'entièreté du processus de combinaison ou de dissociation est rapide et ne requiert que quelques millisecondes, une propriété essentielle vu le court laps de temps que passe le sang dans les capillaires.

Les termes hémoglobine ou dé-oxyhémoglobine (Hb) désignent la molécule lorsqu'elle ne porte pas d'oxygène, le terme d'oxyhémoglobine désigne la molécule lorsqu'elle porte de l' O_2 (HbO_2). La forme adoptée par l'oxyhémoglobine ou hémoglobine R (pour 'Relax') est légèrement plus petite que celle de l'hémoglobine non oxygénée encore appelée T, pour 'Tense'. Le 2,3-DPG stabilise la configuration désoxygénée en reliant les deux chaînes de par les liens électrostatiques qu'il forme de part et d'autre avec des histidines proches de chacune des extrémités de ces chaînes, ainsi qu'avec une lysine proche de la fente qui héberge l'hème.

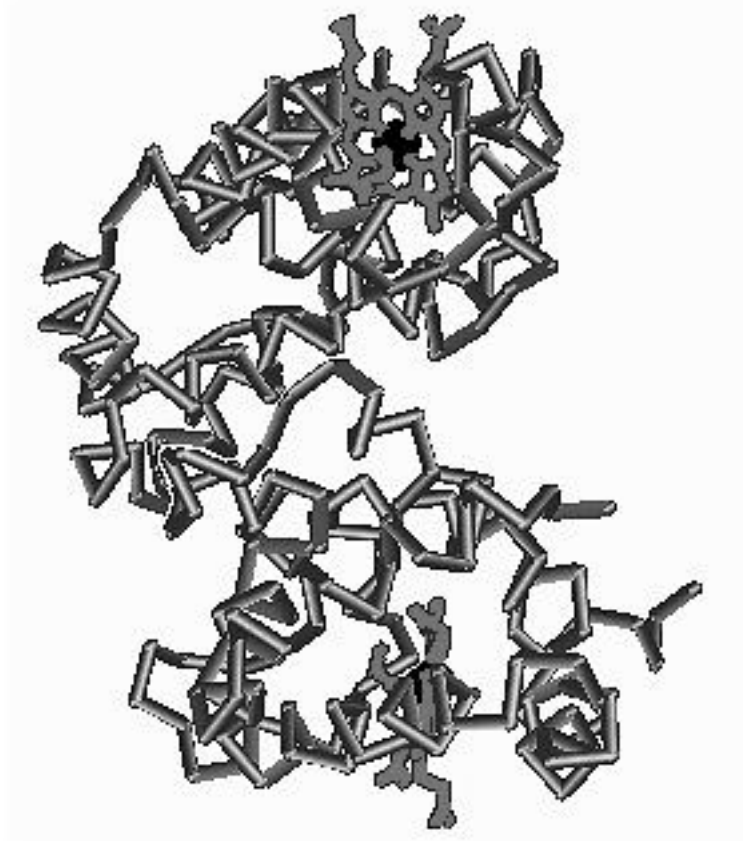


Figure 2 Dimère α - α d'hémoglobine. On remarque les deux hèmes (en gris sans relief) au centre desquels se trouve un ion ferreux (représenté par une boule noire). L'étroitesse des fentes où sont situés les hèmes, et la nature des acides aminés qui en constituent les parois, déterminent le caractère réversible de la liaison entre oxygène et fer.

(adaptation de vues tridimensionnelles accessibles sur le site internet 'ncbi.nlm.nih.gov/entrez/ ').

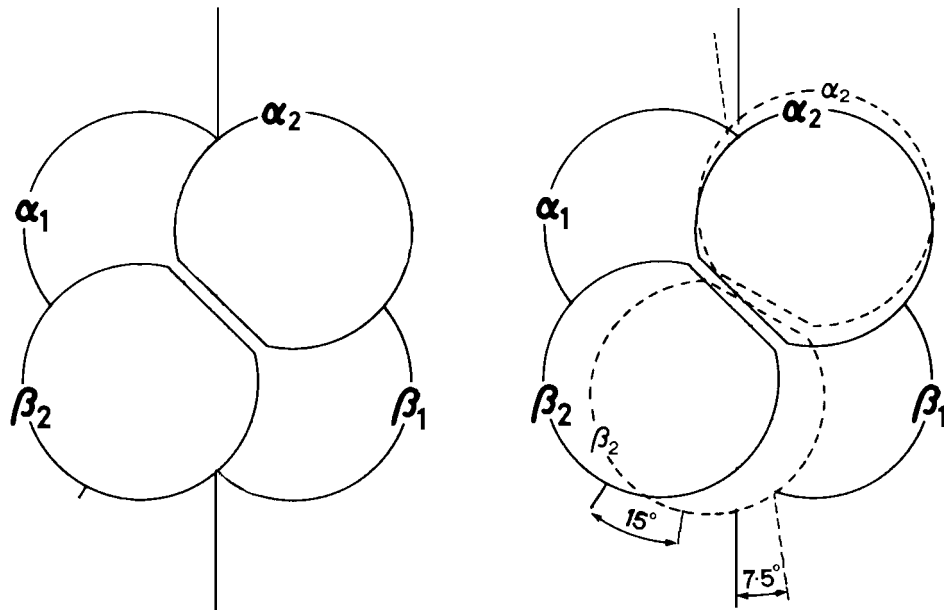


Figure 3 Modification de la structure quaternaire du tétramère d'hémoglobine lorsque l'hème accepte un ligand comme l'oxygène ou le monoxyde de carbone. A gauche, la forme 'T' déoxygénée, la figure de droite y superpose la forme 'R' en pointillés. Le changement de configuration s'accompagne d'une rupture de ponts hydrogène avec libération de protons.

(Modifié d'après Lehninger A, Nelson D, Cox M. *The three-dimensional structure of proteins: part II* chap 7 pg 22 in *Principles of Biochemistry*, 2nd edition. ISBN 0-87901-500-4Worth Publishers, 1993).

Saturation de l'hémoglobine

On appelle *saturation* de l'hémoglobine la proportion de molécules présentes sous la forme oxygénée. Elle se note S_{O_2} , elle est exprimée en pourcentage, et ses dimensions sont celles d'un nombre pur. L'HbO₂ présente une couleur rouge vif, tandis que l'Hb est de couleur brun-violet. Les deux formes de la molécule ont donc des spectres d'absorption de la lumière fort différents, ce qui permet d'en mesurer aisément les proportions respectives dans un échantillon de sang par des méthodes colorimétriques comme la co-oximétrie ou la pulse-oxymétrie. A partir d'une certaine quantité d'Hb sa couleur devient perceptible à l'œil humain, c'est ce que l'on appelle la *cyanose*. Il est important de remarquer que ce n'est pas tant la proportion d'Hb que sa quantité absolue qui est responsable de cette impression visuelle. En conséquence la cyanose constitue un signe clinique utile pour détecter une désaturation chez le sujet dont le sang contient beaucoup d'hémoglobine, mais elle se détectera très difficilement chez le sujet anémique, même si la saturation est basse. En pratique on dit qu'il faut de 30 à 50 grammes d'hémoglobine déoxygénée par litre de sang pour que la cyanose soit perceptible à l'œil nu en conditions d'éclairage artificiel.

L'hémoglobine peut fixer de nombreux autres ligands physiologiques *sur d'autres sites propres* : H^+ -cfr supra- , CO_2 formant des carbamates sur certains groupes aminés, ATP, 2-3DPG, etc. Chacun de ces ligands peut modifier la conformation et donc l'affinité de la protéine pour d'autres ligands, en particulier pour l'oxygène.

Effet Bohr et effet Haldane

L'oxygénation des chaînes à libère des ions H^+ lors de la rupture de leurs ponts salins, et en fixe lors de la reconstitution de ces ponts salins quand l' O_2 est libéré. L'Hb réduite est donc un meilleur tampon des ion H^+ que HbO_2 , et réciproquement un environnement acide a tendance à consolider l'Hb aux dépens de la forme HbO_2 de la molécule. Pour chaque mmol d' O_2 libérée, 2,4 mEq de H^+ peuvent ainsi être fixés ; l'effet étant maximal à des pH situés entre 6,9 et 7,4. En soustrayant des protons au milieu local, la réaction favorise la formation de HCO_3^- aux dépens de H_2CO_3 . Cette coopérativité entre libération d' O_2 et tamponnement d'une partie de la charge acide provenant du métabolisme des cellules est appelée *effet Bohr*.

Le CO_2 peut se fixer sous forme de carbamates sur les chaînes à de l'Hb réduite, à raison de 0,08mmol de CO_2 par mmol d' O_2 libéré. La réaction est quantitativement moins importante que celle liée à l'effet Bohr, et elle produit des protons qui sont directement absorbés par la reconstitution des ponts salins lors de la libération de l'oxygène. Même s'il est faible, l'effet net est cependant celui d'une facilitation de la libération de l'oxygène par la présence de CO_2 à proximité des cellules métaboliquement actives, associé à la facilitation de l'effet Bohr et donc de la reconstitution des tampons bicarbonates locaux. Cette coopérativité entre libération d'oxygène, captation de CO_2 , et fixation de protons est appelé *effet Haldane*.

Ces effets jouent un rôle essentiel pendant l'exercice, lorsque la production cellulaire de CO_2 et de métabolites acides augmente. Au niveau tissulaire, ils assurent à la fois une libération accrue d'oxygène, mais aussi une élimination accélérée de la charge acide. Pour illustrer l'importance de cette *réciprocité* (voir la section consacrée au transport du CO_2 par le sang) , on peut étudier ce qui se passe en hyperbarie à 2 ou 3 ATA, lorsque tout l'oxygène nécessaire peut être fourni par l' O_2 dissous, à des P_{O_2} auxquelles l' HbO_2 ne se dissocie plus en Hb et O_2 . Dans ces conditions on constate que les capacités de transport des ions H^+ et du CO_2 par l'hémoglobine sont réduites. Il en résulte que la P_{CO_2} peut s'élever et le pH s'abaisser de façon dangereuse aux niveaux veineux, interstitiel, et probablement au niveau cellulaire. De même, pendant l'induction d'une anesthésie urgente après préoxygénation, l'absence de ventilation accompagnée d'hyperoxie

provoque une augmentation de la P_{aCO_2} dont la valeur peut alors égaler, voire même excéder la \bar{P}_{VCO_2} de façon transitoire. Un phénomène identique peut survenir lorsqu'on expose un patient hypoxémique à une atmosphère d'oxygène pur, sans modifier sa ventilation. Dans des circonstances cliniques normales, l'importance des effets Bohr-Haldane sur le transport de l'oxygène semblent cependant l'emporter sur leur contribution au transport du CO_2 ou au tamponnement d'ions H^+ .

Enfin il semble que l'acide lactique, produit intermédiaire du métabolisme cellulaire en situation de manque d'oxygène, favorise la libération d' O_2 par HbO_2 par un mécanisme indépendant de la présence d'ions H^+ .

Les formes inefficaces de l'hémoglobine

La forme ferrique (oxydée en Fe^{+++}) de la molécule –l'hémoglobine 'rouillée'–s'appelle méthémoglobine et se note MetHb. Elle ne se combine pas avec l'oxygène et ne participe donc pas au pouvoir oxyphorique du sang. Elle est normalement lentement réduite en Hb, sauf chez les sujets souffrant de déficience congénitale de l'enzyme nécessaire. Divers toxiques peuvent provoquer la formation de metHb, comme des nitrates ou des sulfates, mais aussi un métabolite de la prilocaïne, un anesthésique local du groupe des amides.

Dans la sulfhémoglobine la présence de soufre dans le noyau porphyrinique réduit 100 fois l'affinité de l'hème pour l' O_2 : cette forme anormale quoique ferreuse de l'Hb est donc, elle aussi, dénuée de pouvoir oxyphorique. Elle ne peut être dégradée par l'érythrocyte et persiste jusqu'à la fin de vie de cette cellule.

MetHb et SulfHb ont une couleur brunâtre qui peut colorer les téguments en gris ardoise et donner le change pour une cyanose. Les distinguer de l'Hb par co-oximétrie requiert l'utilisation de nombreuses longueurs d'ondes.

Saturation fractionnelle et saturation fonctionnelle.

Les co-oxymètres actuels utilisent jusqu'à une dizaine de longueurs d'ondes différentes pour déterminer les proportions de chaque forme d'hémoglobine présente dans le sang. Les valeurs de saturation fournies par ces appareils se définissent donc comme le pourcentage d'oxyhémoglobine par rapport au total de toutes les formes d'hémoglobine présentes dans la solution : on parle de *saturation fractionnelle*.

Les oxymètres utilisés in vivo comme les oxymètres pulsés ou les réflectomètres à fibres optiques insérés dans des cathéters flottés de l'artère pulmonaire n'utilisent que deux ou trois longueurs d'ondes différentes situées dans la zone rouge et infra-rouge du spectre lumineux. Il est important de se souvenir que les appareils in-vivo ne peuvent pas faire la différence entre les formes

anormales de l'hémoglobine et les formes normales ; on consultera les notices d'utilisation de chaque appareil pour savoir comment les formes anormales de l'hémoglobine affectent la qualité de leurs mesures de saturation. La valeur de saturation fournie par ces appareils est proche de ce que l'on nomme *saturation fonctionnelle*, laquelle se définit comme le pourcentage d'oxyhémoglobine par rapport au total 'oxyhémoglobine + déoxyhémoglobine'.

Les algorithmes de nombreux appareils modifient cependant cette valeur en tenant compte de taux considérés comme normaux pour les formes inefficaces d'hémoglobine. Gardons en mémoire qu'il ne s'agit aucunement d'une réelle correction pour les quantités effectivement présentes de ces formes inefficaces, puisqu'ils sont incapables de les mesurer. Il en résulte que deux appareils de marque différente peuvent afficher des valeurs de saturation légèrement différentes au même moment chez le même sujet. Il en résulte aussi que la saturation mesurée par ces appareils n'est ni la saturation fractionnelle ni une véritable saturation fonctionnelle et qu'il convient toujours d'identifier la source de ces mesures. A titre d'exemple, la saturation mesurée par oxymétrie pulsée se note Sp_{O_2} .

Combien d'oxygène l'hémoglobine peut-elle transporter ?

Les valeurs publiées s'étagent de 1,390 ml/g à 1,306 ml/g, la plus fréquemment citée étant de 1,340 ml/g. Cette disparité s'explique par la variété de méthodes utilisées pour faire ces estimations, allant du calcul théorique pur (1,390) aux mesures directes (1,306). La présence, même chez l'individu sain en temps normal, de faibles quantités de méthémoglobine ou d'autres formes d'hémoglobine ne pouvant pas porter d'oxygène explique ces disparités. Adopter la valeur la plus conservatrice est probablement le plus proche de la réalité clinique.

L' O_2 transportable par l'hémoglobine peut donc se calculer :

$$C_{O_2 \text{ liée à Hb}} = [Hb] \times S_{O_2} \times 1,31 \text{ ml/g}$$

$$C_{O_2 \text{ liée à Hb}} = 150 \text{ g/l} \times 100\% \times 1,31 \text{ ml/g} \cong 200 \text{ ml/l sang} \quad (9)$$

où [Hb] désigne la concentration totale d'hémoglobine, sans considération de son état d'association à l'oxygène ; une concentration de 150g/l est normale chez un adulte ;

où l'hémoglobine fonctionnelle est totalement saturée, ce qui n'est pas loin de la réalité chez un adulte sain respirant de l'air au niveau de la mer ($PA_{O_2} = 104 \text{ mmHg}$ [13,80 kPa], voir tableau 2).

Comparons les 200 ml d'oxygène liés à l'hémoglobine présente dans un litre de sang avec les 3,24 ml d'oxygène dissous dans l'eau (ou le plasma) du même litre de sang à une P_{O_2} de 104 mmHg (voir équation 6). Nous constatons donc que l'hémoglobine transporte 60 fois plus d'oxygène dans les circonstances normales que la phase aqueuse du sang et compte donc pour 98% du transport de l'oxygène par le sang.

En combinant les relations (6) et (9) on peut obtenir le contenu total du sang en oxygène, soit

$$\begin{aligned}
 C_{O_2 \text{ total}} &= C_{O_2 \text{ dissous}} + C_{O_2 \text{ liée à Hb}} \\
 C_{O_2 \text{ total}} &= a \cdot P_{O_2} + [Hb] \times S_{O_2} \times 1,31 \text{ ml / g} \\
 C_{O_2 \text{ total}} &\cong 3,24 \text{ ml / l} + 200 \text{ ml / l} \qquad (10)
 \end{aligned}$$

L'oxygène lié à l'hémoglobine constitue donc le *facteur de quantité* du transport de l'oxygène, mais il ne faut pas oublier que les différences de P_{O_2} sont seules responsables du passage de l'oxygène d'un endroit à un autre et constituent donc le *facteur d'intensité* du phénomène. Pour reprendre l'image déjà utilisée : si la différence de P_{O_2} représente la hauteur de la montagne le long de laquelle s'écoule notre 'cascade de l'oxygène', le contenu en oxygène du sang (essentiellement déterminé par la quantité d'HbO₂) représente la quantité d'eau charriée par le torrent. La quantité d'Hb non oxygénée pourrait alors représenter les neiges éternelles : potentiel d'eau pour le torrent, pour autant qu'elles daignent se transformer...

Dans la plupart des circonstances cliniques l'oxygène dissous ne joue qu'un rôle quantitatif infime dans le transport de l'oxygène, et la concentration d'hémoglobine est stable. Pourvu que ces deux conditions soient respectées, il ne reste donc dans l'équation (10) qu'une seule variable responsable des variations de contenu en oxygène : la saturation de l'hémoglobine, S_{O_2} .

Transport artériel de l'oxygène, $\mathcal{D}O_2$

On définit le *transport de l'oxygène* (noté $\mathcal{D}O_2$, D pour 'Delivery') comme le produit du débit cardiaque (\mathcal{Q}) par le contenu en oxygène du sang artériel (Ca_{O_2}). Il s'agit de la quantité d'oxygène mise chaque minute à la disposition des tissus par le sang artériel.

$$\begin{aligned}
 \mathcal{D}O_2 &= Ca_{O_2} \times \mathcal{Q} \qquad (11) \\
 \mathcal{D}O_2 &= \{ (a \cdot P_{O_2}) + ([Hb] \times S_{O_2} \times 1,31 \text{ ml / g}) \} \times \mathcal{Q} \\
 \mathcal{D}O_2 &\cong (3,24 \text{ ml / l} + 200 \text{ ml / l}) \times 5 \text{ l / min} \cong 1016 \text{ ml } O_2 / \text{min}
 \end{aligned}$$

Dans les conditions normales d'un adulte sain respirant l'air atmosphérique au niveau de la mer, on peut calculer que la \dot{V}_{O_2} avoisine les 1000 ml d'O₂ par minute, soit quatre fois ses besoins métaboliques de base (\dot{V}_{O_2} , équation 2). Il ne sera donc pas étonnant de constater que le sang veineux mélangé retournant aux poumons par l'artère pulmonaire contienne encore les trois quarts de l'oxygène proposé aux tissus par le sang artériel, et soit saturé à 75%. On appelle *coefficient d'utilisation*, *coefficient d'extraction*, ou encore *taux d'extraction* la différence existant entre la SaO₂ et la SvO₂, soit 25% dans l'exemple ci-dessus.

Le contenu en oxygène du sang veineux peut se calculer en adaptant les valeurs de S_{O₂} (75 %) et de P_{O₂} (40 mmHg) dans la formule (10) :

$$C\bar{v}_{O_2} = (0,0237 \times 40 \text{ mmHg}) + (150 \text{ g/l} \times 75\% \times 1,31 \text{ mlO}_2/\text{gHb}) = 148 \text{ ml O}_2/\text{l} \quad (12)$$

Les organes contribuent de façon très inégale à ce résultat. Les reins reçoivent un débit sanguin qui n'est en rien justifié par leurs besoins métaboliques, mais bien par leur fonction de filtration. Très peu d'oxygène sera donc soustrait par millilitre de sang passant par les reins et la SvO₂ au niveau des veines rénales sera élevée, de l'ordre de 90%. A l'autre extrême se situe la circulation coronaire dont le sang veineux émerge avec une saturation de 40%, correspondant à une P_{O₂} de 22 mmHg (~3 kPa). Cet afflux de sang particulièrement désaturé débouche via le sinus coronaire dans la partie inférieure de l'oreillette droite. Ceci explique l'importance de mesurer la saturation du sang veineux mélangé après la rencontre de ces flux sanguins très différemment saturés dans l'oreillette droite, et après leur mélange par l'action mécanique du ventricule droit. Entre ces deux extrêmes se situent les autres tissus, dont certains, comme les muscles striés, connaissent de très grandes variations de besoins en oxygène et donc de grandes variations dans leur extraction en oxygène et dans leur contenu veineux en O₂. La PvO₂, et la SvO₂ offrent en général un meilleur reflet des conditions de travail d'un tissu donné à un moment donné que la PaO₂ non seulement parce qu'elles donnent une indication des besoins de ce tissu, mais aussi parce que les tissus travaillent à des P_{O₂} plus proches de leur PvO₂ que de la PaO₂.

Par analogie avec le transport artériel d'O₂, on peut calculer un transport veineux mélangé d'oxygène :

$$C\bar{v}_{O_2} \times \dot{Q} = 148 \text{ ml O}_2 \times 5 \text{ l/min} = 740 \text{ ml O}_2/\text{min}$$

La différence entre le transport d'oxygène par les artères ($\dot{V}O_2$) et le transport d'oxygène veineux mélangé représente la quantité d'oxygène qui est délivrée aux tissus ; cette quantité doit à tout moment compenser la consommation en oxygène ($V\dot{O}_2$):

$$C(a - \bar{v})O_2 \times \dot{Q} = V\dot{O}_2 \quad (13)$$

$$(203 - 148)mlO_2/l \times 5l/min = 275 ml/min$$

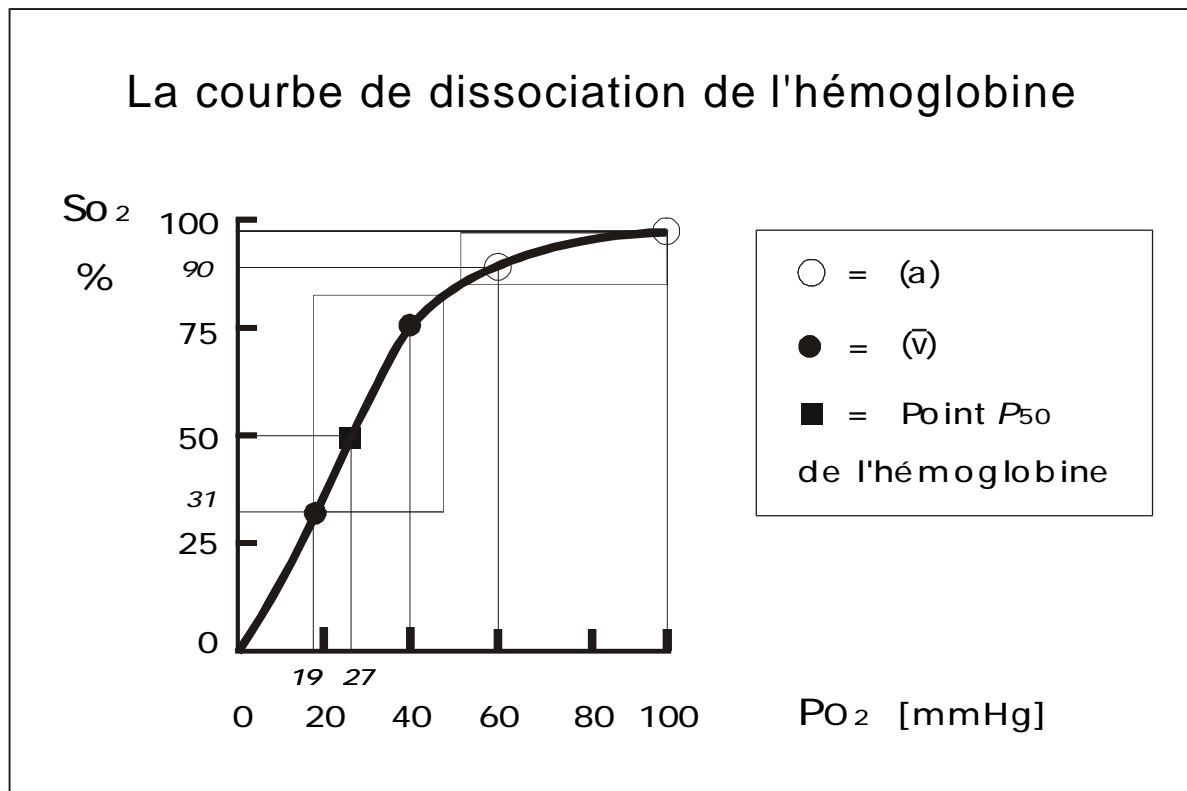
Tableau 3 Distribution du débit sanguin (\dot{Q}) et des $C(a-v)O_2$ de divers organes, au repos.

Organe	\dot{Q}_{organe}		PvO ₂ mmHg (kPa)	SvO ₂ %	C(a-v) _{O₂} ml O ₂ /l sang
	ml.min ⁻¹	% \dot{Q}_{total}			
Splanchniques	1.400	25	43 (5,7)	77	41
Muscle strié	1.200	30	34 (4,5)	66	84
Rein	1.110	7	56 (7,5)	88	13
Cerveau	750	20	33 (4,4)	64	63
Peau	500	2	60 (8,0)	90	10
Cœur	250	11	23 (3,1)	38	11,4
Autres	600	5	- -	-	-
TOTAL	5.800	100	40	75	222,4

Propriétés de la liaison de l'oxygène à l'hémoglobine

Les interactions complexes, successives et coopératives, entre l'oxygène et les quatre sites vecteurs de son enzyme porteuse expliquent que la cinétique de la réaction de dissociation de l'hémoglobine ne soit pas une relation simplement linéaire ou hyperbolique en fonction de la pression partielle en O_2 , mais une sigmoïde. La portion initiale de cette courbe reflète la fixation d' O_2 sur les chaînes α à des pressions partielles inférieures à 30 mmHg, tandis que sa partie supérieure est surtout tributaire de l'oxygénation des chaînes β .

Figure 4. La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine montre que de grandes quantités d'oxygène peuvent être libérées lorsque la pression partielle d'oxygène descend en-dessous de 60 mmHg (8 kPa) : partie "veineuse" de la courbe. Au-dessus de cette valeur l'hémoglobine est quasi totalement saturée en oxygène : partie "artérielle" ou "pulmonaire" de la courbe. Cette courbe peut être obtenue *in vitro* dans des conditions de pH, P_{CO_2} , 2,3-DPG, hémocrite, et température, "standards".



La Courbe de Dissociation de l'Oxyhémoglobine (CDO) , encore appelée courbe de Barcroft, met en relation la saturation de l'hémoglobine et la pression partielle en oxygène. Elle peut être démontrée expérimentalement en équilibrant dans un tonomètre de petites quantités de sang avec des mélanges gazeux de P_{O_2} croissantes. Sa forme particulière peut se décomposer en deux parties. Dans sa phase ascendante de faibles différences de P_{O_2} entraîneront d'importants échanges d' O_2 et donc de grandes modifications de S_{O_2} . Par contre dans la phase de plateau, l'hémoglobine est quasi totalement saturée quelle que soit la P_{O_2} . La transition entre ces deux comportements très différents se situe aux environs d'une P_{O_2} de 60 mmHg, correspondant à une S_{O_2} de 90%.

Cette forme est très avantageuse sur le plan physiologique. D'une part elle garantit une captation maximale d'oxygène aux P_{O_2} normalement rencontrées dans les alvéoles pulmonaires : plus de 97% de saturation à 100mmHg (13,3 kPa), mais déjà 90% à une P_{O_2} nettement plus faible, ce qui fournit une confortable marge de sécurité. D'autre part elle permet à l' HbO_2 de céder rapidement une grande partie de son oxygène dès que la P_{O_2} baisse en dessous de 60 mmHg (8 kPa) c'est-à-dire là où il est utilisé. Le plateau se nomme parfois la partie 'artérielle' ou 'pulmonaire' de la courbe, la partie verticale étant alors son versant 'veineux' ou 'tissulaire'.

Les points remarquables suivants de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine méritent d'être mémorisés.

- Au-dessus d'une P_{O_2} de 100 mmHg (13,3 kPa), la saturation est complète ou quasi-complète.
- A une P_{O_2} de 80 mmHg (10,5 kPa) correspond une S_{O_2} de 95 %.
- A une P_{O_2} de 60 mmHg (8 kPa) la S_{O_2} égale encore 90 %.
- La saturation normale du sang revenant aux poumons par l'artère pulmonaire, est appelée *saturation veineuse mélangée* et est notée $S\bar{v}_{O_2}$ (la barre horizontale sur le v signifiant 'moyenne'). En temps normal elle est de 75 % chez l'individu sain, ce qui correspond à une P_{O_2} de 40 mmHg (5,3 kPa). Cette valeur donne une indication globale de la P_{O_2} à laquelle sont exposés les tissus jouxtant l'extrémité des capillaires, mais ne renseigne évidemment en rien quant au bien-être des différents tissus en particulier.
- Le point d'inflexion de la sigmœ se situe à une P_{O_2} de 27 mmHg (3,5 kPa), ce qui correspond à une saturation de 50%, et est appelé la P_{50} de la courbe. Cette P_{50} est utilisée pour définir l'affinité d'une molécule susceptible de fixer l'oxygène de façon réversible : une P_{50} basse signifie qu'une molécule a une haute affinité pour l'oxygène. Le fœtus possède une forme particulière d'hémoglobine, appelée hémoglobine fœtale et

notée Hb_f . Les deux unités \hat{a} de l' Hb_A y sont remplacées par des unités légèrement différentes, appelées \tilde{a} . L' Hb_f a une P_{50} de 16 mmHg (~ 2 kPa) et est donc particulièrement adaptée pour capter l'oxygène de l' Hb_{O_2} maternelle.

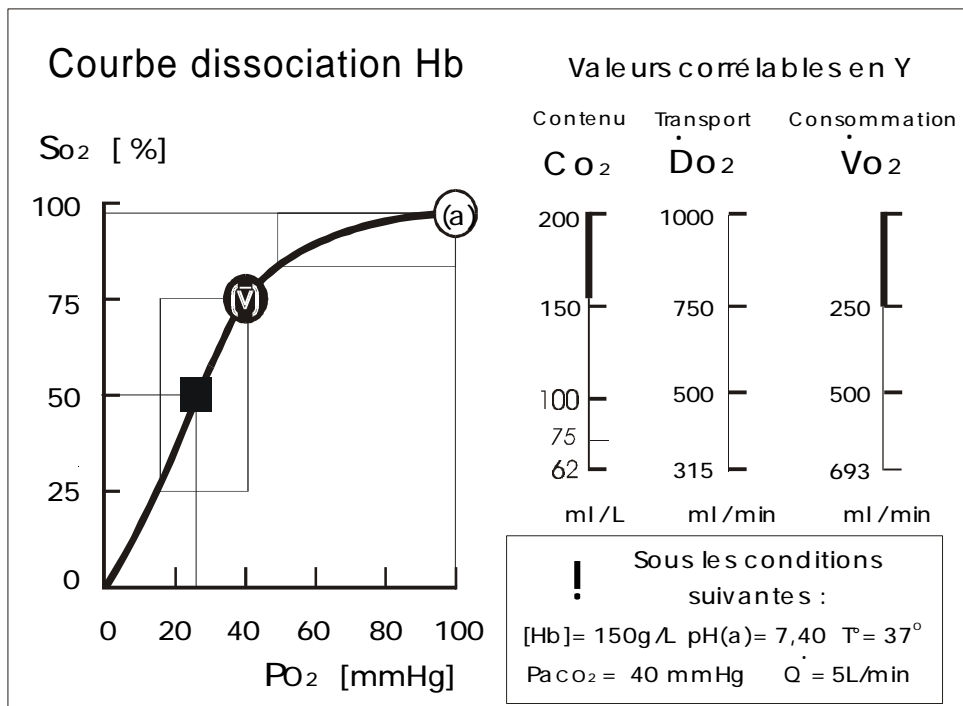
- Une $S\bar{v}_{O_2}$ de 35 (ou moins) n'est pas compatible avec une survie prolongée ; elle correspond à une $P\bar{v}_{O_2}$ de 20 mmHg (2,7 kPa) ou moins.

Il convient de rappeler que les liaisons entre l'hème et l'oxygène sont influencées par les concentrations ambiantes d'autres ligands de l'hémoglobine tels les ions H^+ , le CO_2 , le 2-3DPG, et que, comme toute réaction enzymatique, la dissociation de l'oxyhémoglobine est influencée par la température. La courbe de dissociation présentée ici n'est donc correcte que dans des conditions standards : $pH=7,40$, $P_{CO_2}=40$ mmHg (5,3 kPa), température= $37^\circ C$, normothyroïdie et concentrations normales de 2,3-DPG.

La plupart des anesthésiques halogénés se lient de façon réversible à l'hémoglobine qui est responsable d'une part importante de leur transport sanguin. Leur présence ne modifie cependant pas la P_{50} de l'hémoglobine. Le propofol ne l'influence pas non plus.

On a vu que dans les circonstances normales l'oxygène dissous ne contribue que très peu au transport d' O_2 sur le plan quantitatif. Comme la concentration d'hémoglobine reste constante si on ne considère que des périodes d'observation courtes, la saturation devient le seul élément rapidement variable du contenu en O_2 . Moyennant le strict respect de ces prémisses on peut établir une correspondance graphique entre Pa_{O_2} et Ca_{O_2} dont l'aspect sera forcément semblable à celui de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine. Ce type de représentation laisse supposer que S_{O_2} et C_{O_2} sont des notions interchangeables ou équivalentes. Il n'en est évidemment rien et il convient d'être très attentif aux données mentionnées sur l'axe des ordonnées de tous les graphiques pour éviter les contre-sens.

Figure 4 Dans les circonstances cliniques habituelles la quantité d'oxygène dissoute dans le plasma est extrêmement faible et la concentration d'hémoglobine ne varie guère pour de courtes périodes d'observation. La relation entre le contenu en oxygène du sang et la P_{O_2} est alors quasi exclusivement dictée par la saturation de l'hémoglobine en oxygène, et adopte la forme sigmoïde qui caractérise la relation existant entre S_{O_2} et Contenu en O_2 . Il en va de même pour le transport en oxygène (\dot{D}_{O_2}) à débit cardiaque constant. Dans les mêmes circonstances, plus grande est la consommation d'oxygène (\dot{V}_{O_2}) plus la différence entre les saturations artérielle et veineuse s'élargit.



Modifications de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.

La conformation de la molécule d'hémoglobine se modifie lorsqu'elle capte de l'O₂ ou d'autres ligands, ce qui modifie ensuite son affinité pour chacune de ces molécules. Ces interactions réciproques sont complexes mais ont été très précisément étudiées à l'échelon moléculaire. Si on ne s'intéresse qu'à l'affinité de l'Hb pour l'oxygène, on peut constater expérimentalement et cliniquement que certaines circonstances déplacent la courbe 'classique' de dissociation de l'oxyhémoglobine (CDO) vers la gauche (plus grande affinité) ou vers la droite (affinité moindre). Chacune de ces modifications d'affinité présente des avantages et des inconvénients.

Déplacement vers la gauche : affinité accrue pour l'oxygène

La captation de l'O₂ s'en trouve légèrement améliorée au niveau alvéolaire et artériel : on passe d'une saturation quasi-complète pour une Pa_{O₂} de 100 mmHg (13,3 kPa) à une saturation complète. En pratique le gain n'est que de quelques % de saturation. Il peut être plus important lorsque la Pa_{O₂} est anormalement basse.

Par contre, une telle relation a de profondes implications au niveau de la distribution de l'oxygène au niveau des tissus. Pour délivrer l'oxygène qu'elle transporte l'hémoglobine devra être située dans un environnement de P_{O₂} beaucoup plus basse, ce qui oblige les tissus à fonctionner à des P_{O₂} locales plus basses.

Un déplacement de la CDO vers la gauche existe en hypothermie, en situation d'alcalose ou d'hypocapnie, et lorsque la concentration intra-érythrocytaire de 2-3 DPG est abaissée. La baisse de la P_{CO₂} au niveau des capillaires longeant les alvéoles induit donc un déplacement de la CDO vers la gauche et favorise localement la prise en charge de l'O₂.

Le sang humain conservé plusieurs jours à basse température sur ACD contient des taux très faibles de 2-3 DPG. Capable de capter de grandes quantités d'O₂, il ne le libère que très difficilement tant que le taux de 2-3 DPG ne s'est pas corrigé, ce qui peut prendre plusieurs heures. Ceci explique que le plein bénéfique d'une transfusion peut ne pas être évident d'emblée. Le phénomène est moins marqué en cas de conservation sur CPD.

L'Hbf a une CDO déviée à gauche, de P₅₀ égale à 16 mmHg (~2kPa), ce qui lui donne un avantage fonctionnel à des régimes de P_{O₂} faibles, comme celui que connaît le fœtus ou que risque de rencontrer le nouveau-né. Malgré les faibles P_{O₂} le contenu en O₂ du sang artériel du fœtus est

acceptable grâce un hémocrite élevé, avantage qui disparaîtra dès les premières semaines de vie. L'Hbf est progressivement remplacée par de l'HbA pendant les mois qui suivent. Dans la thalassémie, les chaînes α ne peuvent être synthétisées normalement ; leur absence est compensée par des chaîne α . Dans cette maladie héréditaire on constate donc la persistance de l'Hbf pendant toute la vie.

D'autres formes anormales de l'hémoglobine humaine ont une CDO déviée à gauche : Rainier ($P_{50}=12$ mmHg, 1,6 kPa), Yokohama (idem), et Chesapeake (18 mm Hg, 2,4 kPa) ; les sujets qui en sont porteurs ont habituellement un hémocrite élevé pour compenser l'insuffisance de délivrance d'O₂ dans des régimes de P_{O₂} normaux.

Myoglobine et Neuroglobine : transporteurs intracellulaires à haute affinité pour l'oxygène.

La myoglobine (Mb) est une globine monomérique, constituée d'unités α , abondante dans le tissu musculaire et capable de capter l'oxygène à des P_{O₂} considérablement plus basses que l'Hb. Sa P₅₀ est inférieure à 5 mmHg (0,7 kPa) et, comme c'est le cas pour Hb, diminue lorsque la température diminue et lorsque la concentration en ions hydrogène diminue. A 37°C et à pH 7.0 sa P₅₀ serait de 2.39 torr (0,3 kPa). Sa courbe de dissociation se situe donc fort à gauche de la CDO, ce qui favorise le transfert d'O₂ de l'oxyhémoglobine vers la myoglobine et la constitution d'un stock intermédiaire d'oxygène immédiatement disponible pour le muscle. La cellule musculaire développerait un métabolisme lactique lorsque 30% de sa Mb est déoxygénée, quelle que soit sa température.

Il a été récemment décrit une nouvelle globine monomérique de P₅₀ comparable, située entre 1.9 et 2.3 mmHg (entre 0,25 et 0,3 kPa). Découverte dans le tissu nerveux, elle a été baptisée neuroglobine et se note Ngb. Son rôle pourrait être de faciliter le passage de l'O₂ à travers la barrière hémato-encéphalique et de contribuer à assurer un approvisionnement continu en O₂ au cerveau. Cet organe a des besoins élevés en oxygène : avec 2 % du poids corporel il ne consomme pas moins de 20 % de l'oxygène.

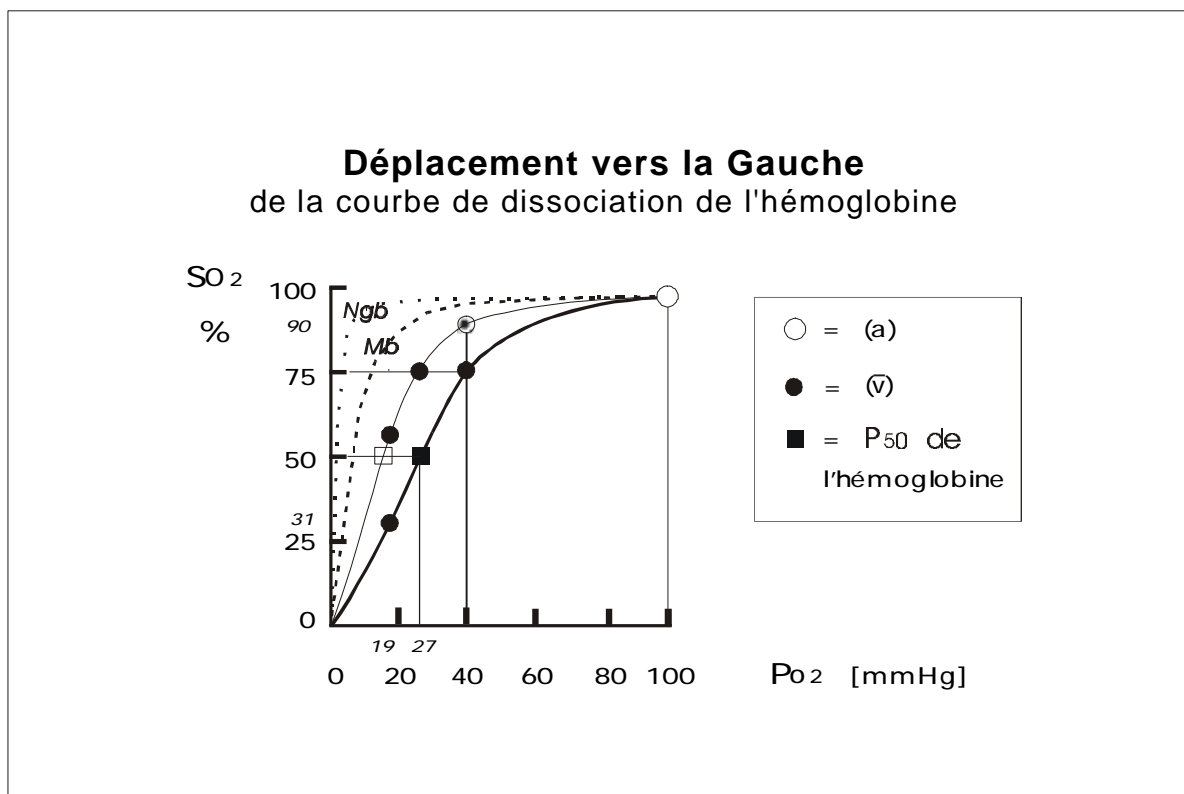


Figure 6. Le déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine traduit une affinité augmentée de la molécule pour l'oxygène : la saturation est plus élevée que normalement pour une même PO_2 . Si la différence est quasi nulle au niveau artériel, elle est importante au niveau veineux : ainsi une PO_2 de 40 mmHg, normalement associée à une saturation de 75%, détermine dans l'exemple ci-dessus une saturation supérieure à 85%. La fraction d'oxygène délivrée est donc plus faible, et les tissus doivent fonctionner à des PO_2 plus basses pour satisfaire leurs besoins. Une molécule d'affinité supérieure peut capter l'oxygène libéré par une molécule dont la courbe de dissociation est située plus à droite. Dans la figure ci-dessus, la courbe déviée à gauche correspond à celle de l'hémoglobine fœtale. Les tracés pointillés de l'extrême gauche correspondent à la myoglobine (Mb) et à la neuroglobine (Ngb).

Déplacement vers la droite : affinité diminuée pour l'oxygène

Dans cette situation, la captation de l'oxygène est légèrement moins bonne pour des P_{O_2} supérieures à 80 mmHg (10,5 kPa), et franchement diminuée pour des P_{O_2} plus basses.

Par contre, la distribution d' O_2 aux tissus s'en trouve facilitée, car l'oxyhémoglobine accepte de libérer l'oxygène à des P_{O_2} plus élevées qu'en temps normal. Cet avantage s'amenuise cependant à des P_{O_2} inférieures à 40 mmHg (5,3 kPa).

En l'absence d'hypoxémie artérielle, un déplacement vers la droite de la CDO entraîne un gain net en termes de délivrance d' O_2 aux tissus. Par contre, la combinaison d'un déplacement vers la droite de la CDO avec une hypoxémie artérielle importante est délétère : le déficit de captation excède alors le bénéfice résultant d'une distribution améliorée.

Un déplacement vers la droite de la CDO se rencontre dans toutes les circonstances liées à une activité métabolique accrue : augmentation de la température, acidose, hypercapnie. Certaines hémoglobines anormales transmises de façon héréditaire (San Diego, Seattle, Kansas) ont une P_{50} augmentée.

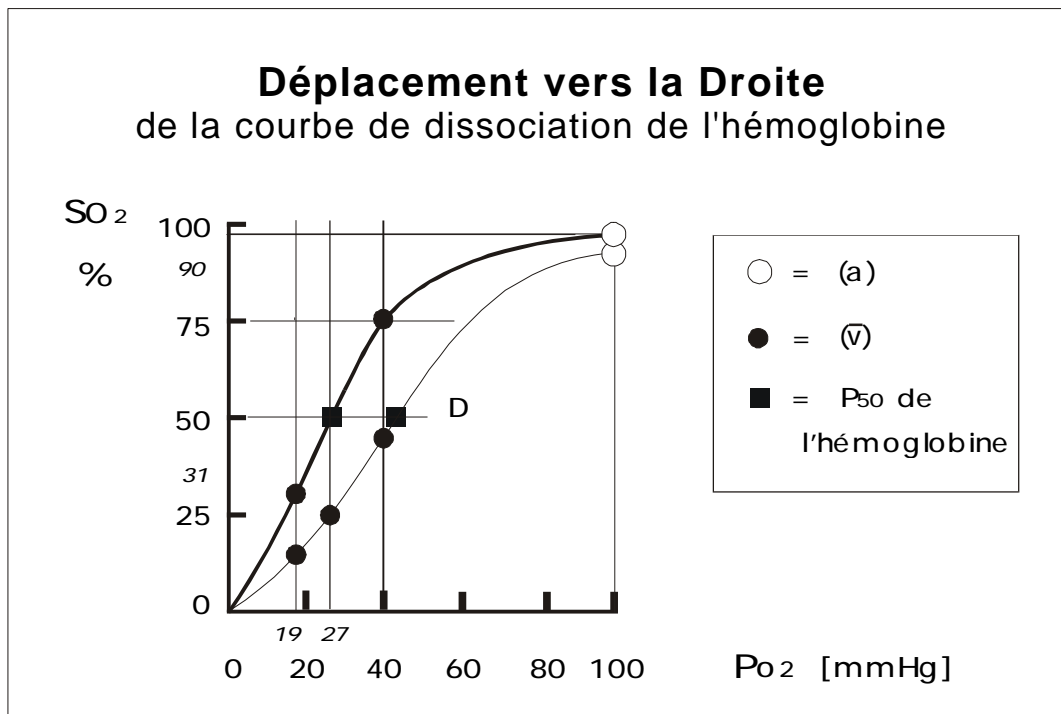
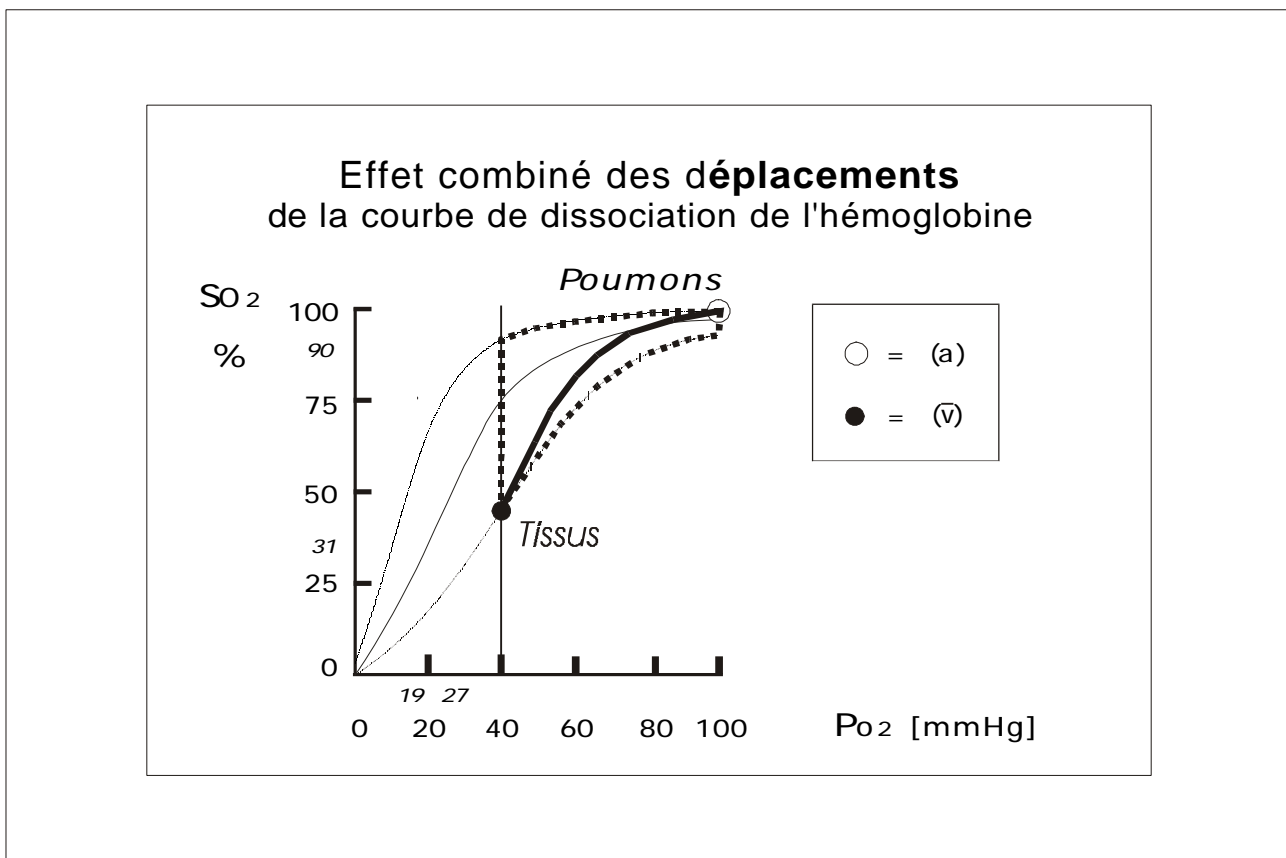


Figure 7. Le déplacement vers la droite de sa courbe de dissociation signifie que l'hémoglobine présente une affinité diminuée pour l'oxygène. En cas de normoxie ou d'hypoxémie artérielle modérée le déficit de prise en charge est minime (différence entre les cercles blancs à l'extrémité supérieure des courbes) tandis que la quantité d'oxygène libérée aux tissus augmente considérablement pour une même pression partielle. Dans l'exemple ci-dessus la saturation est de 45% au lieu de 75% pour une PO₂ de 40 mmHg (5,3 kPa) ce qui fait passer le coefficient d'extraction de 25 à 45%. En cas d'hypoxémie artérielle profonde une courbe déviée à droite devient cependant désavantageuse car la saturation artérielle baisse rapidement dès lors que la PaO₂ devient inférieure à 60 mmHg (8kPa), tandis que du côté veineux, aux PO₂ inférieures à 40 mmHg (5,3 kPa), la saturation tend à se rapprocher de celle d'une courbe normale.

Alternance physiologique d'un déplacement vers la gauche puis vers la droite :

Le sang circulant effectue d'incessants allers-retours entre les capillaires pulmonaires et les capillaires tissulaires, passant de conditions relativement alcalines et hypocapniques (d'autant plus marquées qu'il y a hyperventilation), à des conditions plus acides et hypercapniques (d'autant plus marquées que les tissus sont actifs et chauds), l'hémoglobine oscillant à chaque cycle d'une affinité augmentée à une affinité diminuée pour l'oxygène. La somme de ces déplacements de la CDO autour de la courbe standard contribue à augmenter le pouvoir oxyphorique du sang.

Figure 8. Illustration de l'effet des modifications d'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène : maximale au niveau pulmonaire, elle permet une saturation complète, tandis que dans l'environnement acide de tissus métaboliquement actifs une déviation droite de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine permet une libération maximale d'O₂. Le trait gras intègre ces deux effets représentés par le tracé pointillé, et sera comparée à la courbe classique, au centre. Les différences entre courbes déviées à gauche et à droite sont exagérées pour les besoins de l'illustration.



Rôle tampon de l'hémoglobine vis-à-vis de l'oxygène.

On peut aussi considérer le rôle de l'hémoglobine différemment. L'oxygène est une molécule potentiellement toxique pour les tissus car elle peut oxyder les composantes nucléiques (ADN,ARN), protéiques (y.c. enzymatiques) et lipidiques, principalement les acides gras polyinsaturés qui sont des constituants essentiels des membranes organiques. L'O₂ a peu de pouvoir oxydant direct, mais ses dérivés activés sont beaucoup plus actifs à cet égard. On les groupe classiquement sous les abréviations ROS (*reactive oxygen species*) et RNOS (*reactive oxygen nitrogen species*). Les ROS comprennent l'anion superoxyde (O₂^{-*}), le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), et l'ion hydroxyle (OH⁻). Les RNOS comprennent entre autres le peroxyde d'azote (ONOO⁻) et le monoxyde d'azote (NO^{*}). Ces molécules sont produites en grandes quantités par les neutrophiles pour assurer la destruction des matières et cellules qu'ils phagocytent. De faibles quantités d'O₂⁻ et de H₂O₂ sont cependant formées continuellement dans le milieu intérieur à partir de l'O₂ dissous et spécifiquement dans les mitochondries par fuite d'électrons au niveau de la chaîne des transporteurs d'électrons ; elles sont captées par des molécules antioxydantes comme la vitamine E ou le glutathion, et réduites par des enzymes tissulaires spécialisées comme les catalases, les peroxydases et les dismutases. Il y a donc un intérêt vital à contrôler la quantité d'O₂ fondamental dissous –et de ses formes dérivées– dans le milieu intérieur, et donc de maintenir de façon stricte des P_{O₂} basses au niveau tissulaire. L'hémoglobine jouerait en cela le rôle protecteur de tampon, c'est à dire de molécule capable d'absorber de grandes quantités d'O₂ moléculaire sans que la P_{O₂} locale ne varie significativement. Le même raisonnement peut aussi s'appliquer à la myoglobine présente à l'intérieur des cellules musculaires. En conditions hyperbares, dès que la quantité d'O₂ transportée sous forme dissoute en solution aqueuse dépasse les besoins de l'organisme, l'hémoglobine reste saturée en permanence. Ses capacités de tampon de l'O₂ sont dépassées, et les radicaux libres dérivés de l'O₂ débordent rapidement les capacités des enzymes chargées de les détoxifier. On peut calculer que cette situation est déjà atteinte aux alentours d'une pression absolue de deux atmosphères.

Toxicité de l'oxygène.

Il existe plusieurs manifestations cliniques de la toxicité de l'oxygène et de ses dérivés. De nombreux organes peuvent être atteints, mais les manifestations oculaires, pulmonaires et cérébrales sont les plus connues.

Découverte dans les années 50, *la fibroplasie rétrolentale du prématuré* exposé en période néonatale à des pressions partielles élevées d'oxygène provient d'une réaction de fibrose sur la face postérieure des deux cristallins, et du développement d'une néovascularisation rétinienne. Elle provoque une cécité irréversible.

L'exposition prolongée à de hautes Pa_{O_2} provoque successivement une trachéo-bronchite, une *insuffisance respiratoire aiguë* de type ARDS, puis une fibrose pulmonaire interstitielle irréversible (effet Lorrain-Smith). Une fraction inspirée de 100% peut entraîner une insuffisance respiratoire en 24 heures, en conditions normobares, tandis qu'une Fi_{O_2} inférieure à 50% n'a aucun effet délétère chez l'homme en bonne santé, quelle que soit la durée d'exposition. Le rôle crucial de la pression partielle en oxygène est illustré par le fait que des astronautes exposés de manière prolongée à des de 100% mais à de basses pressions 'atmosphériques' ambiantes (250 mmHg), ne souffrent d'aucune toxicité de l'oxygène. Inversément, en conditions hyperbares la toxicité cérébrale de l'oxygène peut se manifester très rapidement (après quelques minutes ou quelques heures), entre autres par des crises d'épilepsie. Les dégâts cérébraux permanents peuvent survenir lors d'expositions prolongées (effet Paul Bert).

Le fait que des patients traités par ventilation mécanique à haute Fi_{O_2} ne semblent pas développer de toxicité à l'oxygène pourrait s'expliquer par les basses Pa_{O_2} intravasculaires que l'on obtient chez eux, et par la difficulté de distinguer les effets de la toxicité alvéolaire de l'oxygène des conséquences de la maladie pulmonaire pour laquelle ils sont traités.

Rôle des érythrocytes

Les érythrocytes sont des cellules qui ont réduit à l'extrême leur arsenal métabolique ainsi que leurs structures intracellulaires. Une fois libérés par la moelle osseuse dans la circulation, leur durée de vie est d'environ 120 jours. Sans noyau ni organelles, l'essentiel de leur volume est occupé par de l'hémoglobine, à une concentration proche de sa gélification.

Les avantages de cette stratégie évolutive sont multiples. L'encapsulation de l'hémoglobine permet de réduire considérablement la viscosité et la pression oncotique du sang, l'empêche d'être oxydée en méthémoglobine (grâce à la voie des pentoses) et d'être filtrée à travers le glomérule rénal. Les voies métaboliques résiduelles de l'érythrocyte permettent le contrôle de la concentration intracellulaire en ions H^+ , en ATP et en 2-3 DPG.

Il y a cependant des inconvénients théoriques à contenir le transporteur d' O_2 dans une membrane qui empêche sa présence dans le courant sanguin. La distance entre l'érythrocyte et les lieux de captation et d'utilisation de l'oxygène devient un élément critique du transport de l'oxygène. En pratique la paroi de l'érythrocyte doit être amenée en contact intime avec la paroi des capillaires pour faciliter les échanges de ce gaz. C'est ce qui se passe dans les capillaires longeant les alvéoles : le diamètre vasculaire moyen y est proche de la taille d'un globule rouge (7 microns) et la distance le séparant alors de la cavité alvéolaire n'est pas supérieure à la somme des membranes des cellules longeant l'alvéole et le capillaire, soit à peine 0,5 microns au total. La distance de diffusion y est donc en temps normal inférieure à un micron. Par contre, dans les tissus périphériques, l'oxygène doit se dissoudre en solution aqueuse et diffuser dans l'interstitium sur une distance estimée entre 10 et 50 microns. Le temps de passage du sang peut dès lors devenir un facteur limitant du transfert de l'oxygène des érythrocytes vers les cellules utilisatrices ; ce temps peut être réduit lorsque la vitesse du sang est augmentée par hémodilution ou par tout autre mécanisme accroissant le débit cardiaque. On attribue aux molécules comme la myoglobine ou la neuroglobine un rôle important de facilitation du processus de diffusion : leur P_{50} étant considérablement plus basse que celle de l'hémoglobine, elles vont fixer avidement les molécules d' O_2 passant à leur portée, diminuant ainsi la P_{O_2} locale, ce qui incite l'hémoglobine à céder plus encore d'oxygène. La différence de P_{50} qui sépare Mb et Hb, et donc la différence de P_{O_2} auxquelles ces molécules "tamponnent" leur environnement immédiat, donne la mesure de la résistance à la diffusion existant dans l'intervalle liquide séparant les érythrocytes des cellules utilisatrices d' O_2 . Une des fonctions principales des accepteurs intracellulaires d'oxygène semble être de compenser l'effet du raccourcissement du temps de transit capillaire, par exemple pendant l'exercice. La P_{50} de ces molécules doit cependant rester supérieure à celle des enzymes mitochondriales qui utilisent l'oxygène dans le processus de la respiration : les molécules

d'oxygène sont ainsi stockées de proche en proche par des molécules porteuses d'affinité croissante avant d'être utilisées par des enzymes dont l'affinité est la plus élevée (environ 50 fois plus élevée que celle de la Mb).

L'HEMOGLOBINE ET LE TRANSPORT DU CO₂.

Le CO₂ est le produit final du métabolisme cellulaire. Situation en miroir de l'oxygène, le gradient de pressions partielles qui détermine son élimination s'établit au départ des mitochondries où il est produit, vers l'air ambiant vers lequel il est expiré.

Comme l'air ambiant, et donc l'air inspiré, ne contiennent que des traces négligeables de CO₂, on peut déterminer le CO₂ produit par l'organisme en mesurant sa concentration uniquement dans les gaz expirés, ainsi que le volume expiré chaque minute.

$$\dot{V}CO_2 = F_{ECO_2} \times \dot{V}_E \quad (14)$$

La concentration expirée en CO₂ se mesure aisément par capnométrie et les volumes expirés peuvent aussi se mesurer précisément en temps réel.

Au repos la production de CO₂ est d'environ 200 ml pour un adulte de 70 kgs. Par un raisonnement semblable à celui tenu pour l'oxygène, on peut déterminer qu'avec un débit cardiaque de 5 litres par minute, la différence entre le contenu veineux en CO₂ et le contenu artériel en CO₂ doit avoisiner les 40 ml par litre de sang. Pour rappel, la différence de contenus en oxygène est d'environ 50 ml par litre de sang (équation 13). Le rapport entre la quantité de CO₂ produit et la quantité d'O₂ consommé dépend du type de substrat métabolisé. Dans des conditions d'équilibre métabolique, ce rapport, appelé *quotient respiratoire*, noté *R*, est de 0,7 lorsque ce sont des lipides qui sont consommés de façon préférentielle, et est voisin de l'unité lors de la métabolisation de glucides. La charge de CO₂ générée par ces derniers peut constituer un handicap pour des malades en insuffisance respiratoire.

A l'équilibre, le CO₂ produit égale le CO₂ expiré.

L'organisme possède cependant des possibilités d'accumuler de grandes quantités de CO₂, estimées entre 120 et 150 litres pour un adulte de 70 kgs. Ceci est en net contraste avec l'O₂. Ceci explique pourquoi les modifications de Pa_{CO₂} sont beaucoup plus lentes et moins marquées après un changement de ventilation que ne le sont les modifications de Pa_{O₂}.

Le CO₂ est 24 fois plus soluble dans l'eau que l'O₂ et sa capacité de diffusion est 20 fois supérieure. Mais la plus grande quantité de CO₂ stockée dans l'organisme l'est sous forme de carbonates et bicarbonates de calcium dans les os (plus de 100 litres), une forme qui n'est échangeable que très lentement (plusieurs heures). Une beaucoup plus petite fraction existe sous forme dissoute dans l'eau (3 litres dans le sang, environ 25 dans l'eau des tissus), fraction qui est cependant plus rapidement échangeable, et revêt donc une grande importance physiologique. Le CO₂ n'est pas toxique en soi, mais une élévation de la Pa_{CO₂} induit une perte progressive de la

conscience, des valeurs supérieures à 90 mmHg (12 kPa) provoquant une véritable narcose (“carbonarcose”).

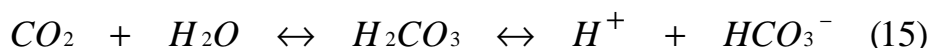
La P_{CO_2} détermine directement les concentrations de CO_2 , de H_2CO_3 et de bicarbonates (HCO_3^-) dissous dans l’eau, donc dans le sang. Le CO_2 est encore présent dans le sang sous forme liée aux protéines, essentiellement l’Hb. En ce qui concerne cette dernière, la quantité liée est indépendante de la P_{CO_2} .

La P_{aCO_2} est située normalement entre 37 et 42 mmHg (entre 4,9 et 5,6 kPa) ; la $P\bar{V}_{CO_2}$ qui est normalement à peine plus élevée (45 mmHg -6 kPa- au repos) peut par contre s’élever à l’exercice jusqu’à des valeurs de 70 ou 90 mmHg (9,3 à 12 kPa) sans que la P_{aCO_2} n’en soit altérée, signe de l’excellente diffusion et élimination pulmonaire du CO_2 . En apnée (arrêt de ventilation) la P_{aCO_2} s’élève de 3 à 6 mmHg par minute (0,4 à 0,8 kPa).

De façon aiguë *le CO_2 sanguin* se répartit de façon variable et réversible entre plasma et érythrocytes qui, ensemble, assurent son transport des tissus vers les poumons.

Environ 5% du CO_2 sont dissous dans l’eau du plasma et 5 % supplémentaires sont présents dans le plasma liés aux terminaisons NH_2 des protéines pour former des carbamates. Le reste (90%) est présent sous forme d’ions bicarbonates. Le CO_2 de ces trois différents états n’a pas la même disponibilité, ce qui explique que 30% du CO_2 est transporté sous forme de carbamates, 10% sous forme dissoute, et 60% comme bicarbonates.

Théoriquement le CO_2 peut se combiner avec l’eau pour former de l’acide carbonique lui-même dégradé en ion H^+ et bicarbonate :



Cependant, la première partie de cette réaction est spontanément très lente : le CO_2 est présent dans le plasma à une concentration de 400 à 1000 fois supérieure à celle de l’acide carbonique. La dissociation de ce dernier est par contre immédiate aux pH physiologiques.

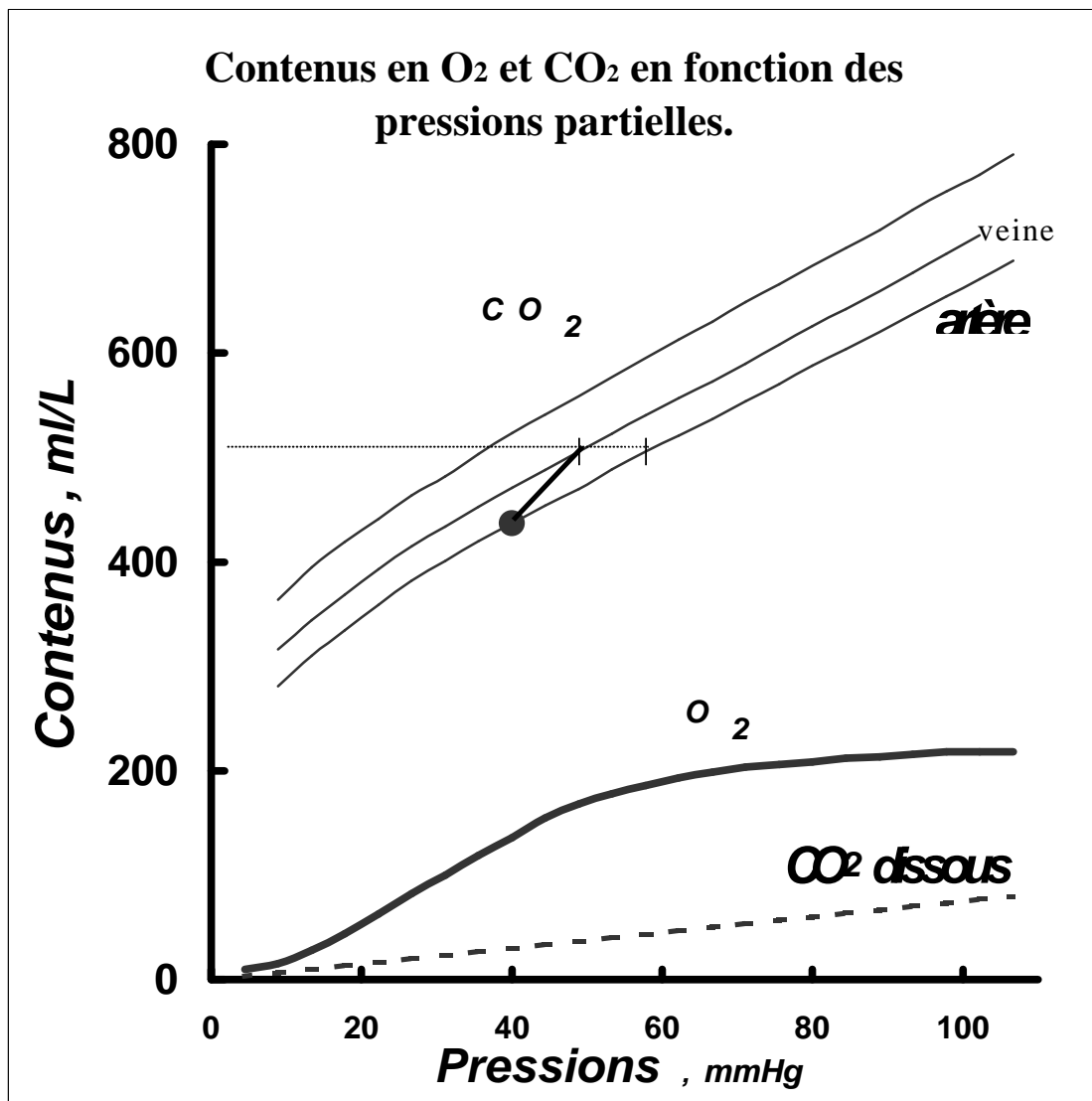
En réalité la plus grande partie du CO_2 diffuse dans les globules rouges où une enzyme, l’anhydrase carbonique, accélère plusieurs milliers de fois la vitesse de formation de l’acide carbonique, déplaçant alors la relation (15) vers la droite. Ce dernier se décompose alors aussitôt en ions H^+ immédiatement captés par l’hémoglobine déoxygénée (effet Bohr) et en ions bicarbonate dont la plus grande partie diffusera hors de l’érythrocyte en échange d’un nombre égal d’ions Cl^- , ce qui préserve l’équilibre électrique du globule rouge (effet Hamburger). Ce transfert anionique provoquera une entrée d’eau dans la cellule, ce qui explique que l’hématocrite veineux soit

légèrement plus élevé que l'hématocrite artériel. Cette différence n'est cependant que de l'ordre de 1 % du volume érythrocytaire, et ne revêt pas de signification clinique particulière. Le bicarbonate plasmatique ainsi produit par les érythrocytes représente en temps normal à peu près 50% du CO_2 sanguin, auxquels il convient d'ajouter 15% supplémentaires sous forme d'ions bicarbonate restant dans les globules rouges. La concentration de HCO_3^- plasmatique est 1,8 fois plus élevée que sa concentration intra-érythrocytaire. Le dernier quart du CO_2 est fixé à l'hémoglobine sous forme de carbamates. Ces proportions ne valent qu'au repos, et dans une situation en équilibre.

La relation entre la P_{CO_2} et la quantité de CO_2 contenue dans le sang est curviligne, mais quasi-linéaire pour des P_{CO_2} supérieures à 25 mmHg (3,33 kPa). Par analogie avec l'oxygène, on la nomme parfois "*courbe de dissociation du CO_2* ". Il s'agit là de la dissociation des bicarbonates, et non, comme l'appellation pourrait le laisser penser, d'une quelconque dissociation impliquant l'hémoglobine. En effet, la plus grande quantité de CO_2 n'est pas du tout liée à l'hémoglobine ni aux protéines plasmatiques. Les concentrations de CO_2 dissous, de bicarbonate plasmatique, de bicarbonate érythrocytaire et des rares carbamates plasmatiques sont tout simplement directement proportionnelles à la P_{CO_2} . La quantité de CO_2 qui peut se fixer comme carbamates sur l'hémoglobine est faible, mais joue un rôle physiologique particulier. La quantité fixée sur Hb est plus élevée que celle qui peut se fixer sur HbO_2 , une caractéristique qui n'est pas affectée par la P_{CO_2} : c'est l'effet Haldane. Cette particularité permet au sang veineux de décharger le CO_2 des tissus en atteignant des valeurs de P_{CO_2} moins élevées : sans effet Haldane la P_{VCO_2} normale atteindrait plus de 50 mmHg (6,66 kPa).

Au niveau des poumons la réaction (15) est fortement déplacée vers la gauche, les ions H^+ et bicarbonate se recombinaient en acide carbonique pour donner de l'eau et du CO_2 rapidement éliminé vers les alvéoles, ce qui garantit le sens de la réaction. Comme la P_{CO_2} baisse, l'hémoglobine libère le CO_2 qu'elle transporte. En captant de l'oxygène l'hémoglobine a tendance à libérer des ions H^+ et du CO_2 : les effets Bohr et Haldane jouent ici leur rôle dans l'autre sens.

Figure 9. Contenus en CO_2 et O_2 du sang en fonction des pressions partielles de ces gaz. Les quantités d' O_2 dissous sont si faibles qu'il est impossible de les représenter à cette échelle. Le CO_2 dissous représente une part significative mais très minoritaire du contenu sanguin de ce gaz. La ligne horizontale montre que l'affinité particulière de la déoxyhémoglobine pour le CO_2 (effet Haldane) a pour conséquence de maintenir les PCO_2 à des valeurs relativement basses dans le sang veineux : 46 mmHg (6 kPa ; losange noir) au lieu de 58 (7,7 kPa ; losange blanc) dans l'illustration. Réciproquement, la plus faible affinité de l'oxyhémoglobine pour le CO_2 permet d'expliquer que, lorsque le sang passe par des poumons remplis d'oxygène mais non ventilés, la PaCO_2 puisse dépasser la $\text{P}\bar{\text{V}}\text{CO}_2$.



ROLE DES ERYTHROCYTES DANS L'EQUILIBRE ACIDE-BASE.

La première étape de la réaction (15) n'est quantitativement efficace qu'en présence d'anhydrase carbonique, contenue dans les globules rouges. Ces derniers régulent donc directement la concentration du tampon bicarbonate dans le sang. Le pK de l'acide carbonique égale 6,1 ce qui n'en fait pas le tampon idéal aux pH physiologiques, mais l'abondance du bicarbonate et le fait que le CO₂ finit par être constamment évacué du système lui font jouer un rôle essentiel de "courroie de transmission" des résidus acides produits par les tissus en vue de leur élimination vers le monde extérieur.

Il est important de constater qu'au niveau des tissus la deuxième étape de la réaction (15) est aussi accélérée par la fixation des ions H⁺ par l'hémoglobine, ce qui contribue à y déplacer toute la réaction vers la droite, et que cette propriété est augmentée lorsque l'hémoglobine est déoxygénée, et surtout lorsqu'elle est stabilisée dans cette configuration par la présence de 2,3-DPG. L'hémoglobine joue donc un rôle important dans la régulation du taux de bicarbonates tissulaires et sanguins et joue aussi un rôle propre de tampon puisqu'elle neutralise directement des ions hydrogène.

Le pouvoir tampon des protéines est lié à la faculté qu'ont certains résidus de leurs acides aminés d'accepter de façon réversible un ion H⁺. Pour qu'un tampon ait une quelconque efficacité deux conditions doivent être réunies : il faut que la réaction d'échange de cet ion puisse avoir lieu à pH physiologique (il faut que le pKa de la réaction soit proche du pH auquel on désire équilibrer la solution) et il faut que la quantité du tampon soit suffisante.

Le seul acide aminé exerçant un quelconque pouvoir tampon aux pH physiologiques est l'histidine, grâce à son noyau imidazole, en équilibre avec la forme imidazolium (pKa= 6,8). Ce système tampon a en outre la particularité unique de modifier sa constante de dissociation avec la température, parallèlement aux modifications de la constante de dissociation de l'eau dans les mêmes conditions. Ce système tampon est donc aussi le garant de l'adaptabilité thermique de toute vie sur terre. En pratique le pouvoir tampon des protéines est directement lié au nombre de résidus histidines qu'elles contiennent : les autres résidus titrables ont des pKa trop éloignés des pH physiologiques, et/ou sont présents en quantités insuffisantes. Avec 38 histidines par tétramère, et sa haute concentration érythrocytaire, l'hémoglobine a un pouvoir tampon particulièrement important. Rappelons que l'atome de fer de l'hème est situé face à une histidine dans la chaîne h, dont les particularités sont en partie responsables de l'effet Bohr.

Par l'hémoglobine et l'anhydrase carbonique qu'ils contiennent les érythrocytes influencent donc directement le sens de la réaction (15) tant au niveau des tissus qu'au niveau pulmonaire, et jouent un rôle primordial dans le transport et l'évacuation des résidus acides du métabolisme. En cas d'anémie les capacités de l'organisme de faire face à un déséquilibre acide-base seront réduites.

C. Les transporteurs artificiels d'oxygène

Il a fallu plus de soixante ans pour développer des transporteurs d'oxygène utilisables en clinique humaine et susceptibles de remplacer cette seule fonction de l'hémoglobine. La durée de l'entreprise malgré l'énorme incitant financier en jeu, le nombre d'essais infructueux, et le caractère encore bien imparfait des premières solutions qui atteignent finalement le marché sont à la mesure de la complexité de l'entreprise. Deux sortes de molécules sont en lice : les perfluorocarbures et les solutions d'hémoglobines libres plus ou moins modifiées. Décrire les produits utilisables en clinique dans un proche avenir n'est pas l'objet de ce chapitre. Nous nous bornerons donc à survoler les principes physiologiques nécessaires pour aborder leur utilisation.

Les hémoglobines modifiées.

Sortie de l'érythrocyte, l'Hb perd une partie de ses particularités du fait de l'absence de 2-3DPG et d'anhydrase carbonique. Cette dernière permet de transformer de hautes PCO_2 en hautes concentrations d'ions hydrogène immédiatement tamponnées par l'Hb ce qui, en retour, favorise la libération d' O_2 . Dépourvue de cet environnement, l'Hb libre a une affinité élevée pour l'oxygène, sa P_{50} se situe entre 12 et 14 mmHg (entre 1,6 et 1,9 kPa), ce qui en fait un excellent transporteur mais un médiocre fournisseur d'oxygène.

Par ailleurs, la molécule libre a tendance à se décomposer en dimères ou même en monomères α et β . Ceci accentue le fait que l'Hb libre exerce une pression oncotique élevée, est perdue par extravasation vers l'espace interstitiel et est rapidement filtrée (sa demi-vie d'élimination est de l'ordre de quatre heures) au travers des glomérules rénaux, pour exercer une toxicité rénale au niveau de l'anse de Henle. L'Hb libre ou le fer qu'elle libère pourraient favoriser la multiplication bactérienne et interférer par ailleurs avec les défenses immunitaires ; à part l'action bien connue du fer ferrique sur les bactéries, ces effets n'ont pas encore été démontrés. Enfin les globules rouges contiennent des enzymes (dismutases d'hyperoxydes et catalases) inactivant les radicaux libres formés par l'oxygène.

Il a donc fallu modifier la molécule pour lui permettre de rester dans l'espace vasculaire et y jouer un rôle physiologique de transporteur d'oxygène lorsqu'elle se trouve en dehors des érythrocytes. La plupart des produits testés sont des tétramères ou des polymères stabilisés par l'adjonction de divers substrats fixés sur et/ou dans la molécule. Ces substrats et liaisons sont sélectionnés de manière à rendre la P_{50} des produits finaux plus proche des valeurs physiologiques. Comme on peut s'y attendre, le résultat de ces manipulations est cependant une perte de coopérativité allostérique entre les chaînes α et β des tétramères ou polymères d'hémoglobine ainsi assemblés. Les subtiles modifications de conformation permettant les effets Bohr et Haldane ne se

produisent plus. Logiquement ces produits n'agissent pas comme l'Hb érythrocytaire pour réguler le bicarbonate sanguin, ni pour transporter les ions hydrogène. Ces composés entraînent aussi, à des degrés divers, une hausse de tension artérielle que l'on tente d'expliquer soit par une captation accrue du NO, par une action directe de l'O₂ sur l'endothélium vasculaire, ou encore par une augmentation de la libération de noradrénaline par les terminaisons nerveuses. De nouvelles Hb modifiées au niveau des sites impliqués dans la captation du NO sont à l'étude, de même que des molécules couplées à une catalase ou à une dismutase.

L'hémoglobine servant à la fabrication de tous ces composés peut avoir une origine humaine (provenant de sang "périmé"), "humaine" recombinante, ou bovine. L'affinité pour O₂ de l'Hb bovine dépend de l'ion Cl⁻ et non du 2,3DPG, ce qui lui confère une P₅₀ d'emblée plus proche des valeurs espérées. Les conséquences médicales, économiques, ou éthiques propres à chacune des origines possibles de ces composés ne seront pas discutées ici.

Signalons pour conclure que des recherches récentes visent à encapsuler ces dérivés de l'Hb contenus dans des membranes physiologiques immunologiquement neutres. Les saccules ainsi fabriqués ne mesureraient qu'une fraction de la taille d'un globule rouge, ce qui leur conférerait un avantage sur le plan de l'accessibilité vers des tissus mal perfusés, une demi-vie plus longue que celle des polymères d'Hb, et une toxicité rénale réduite.

Les perfluorocarbures (PFC)

Il s'agit de chaînes carbonées dont tous les atomes d'hydrogène ont été remplacés par des atomes de fluor, ou exceptionnellement de brome. Ces composés particulièrement inertes sur les plans chimique et physique ont la particularité de dissoudre admirablement tous les gaz : par rapport à l'eau, les constantes de solubilité des gaz γ sont plus élevées d'un ou deux ordres de grandeur. Les quantités de gaz dissoutes sont donc directement proportionnelles aux pressions partielles régnant à la surface de la solution de perfluorocarbures. Contrairement à l'Hb dont l'efficacité atteint déjà 90% de son maximum dès que la PaO₂ dépasse 60 mmHg (8 kPa), l'efficacité des PFC comme transporteurs d'oxygène augmente linéairement et indéfiniment avec la PaO₂. Par contre leur caractère inerte les rend très peu hydrosolubles : il faut les émulsifier en gros conglobulés avec des phospholipides afin de pouvoir les administrer par voie intraveineuse. Ces émulsifiants augmentent à la fois la viscosité et la toxicité de ses solutions, ce qui limite fortement les concentrations acceptables dans la circulation. Suivant leur poids moléculaire les PFC ont plus ou moins tendance à s'évaporer, et donc à s'éliminer par les alvéoles. Les molécules qui ne s'éliminent pas par les poumons s'accumulent dans le système réticulo-endothélial. Depuis plus de trente ans les efforts ont porté vers la production de PFCs à la fois stables en phase liquide à température ambiante et à température corporelle, conservant la propriété de s'évaporer lentement

via les alvéoles, suspendus dans des émulsifiants de moins en moins toxiques permettant d'atteindre des concentrations utiles dans le sang. La solution de PFC idéale n'existe pas encore, mais les solutions dites de deuxième génération sont à la fois plus stables, moins toxiques et beaucoup plus efficaces que les précédentes. Toutes requièrent encore des P_{aO_2} élevées et donc une FiO_2 élevée pour être utiles, ce qui expose le patient à la toxicité propre de l'oxygène. Le caractère aspécifique de l'importante solubilité des gaz dans les PFC justifie leur intérêt dans d'autres indications que le transport de l'oxygène, comme le traitement de l'embolie gazeuse du plongeur, ou la prévention des séquelles neurologiques liées aux microbulles générées pendant une circulation extra-corporelle.

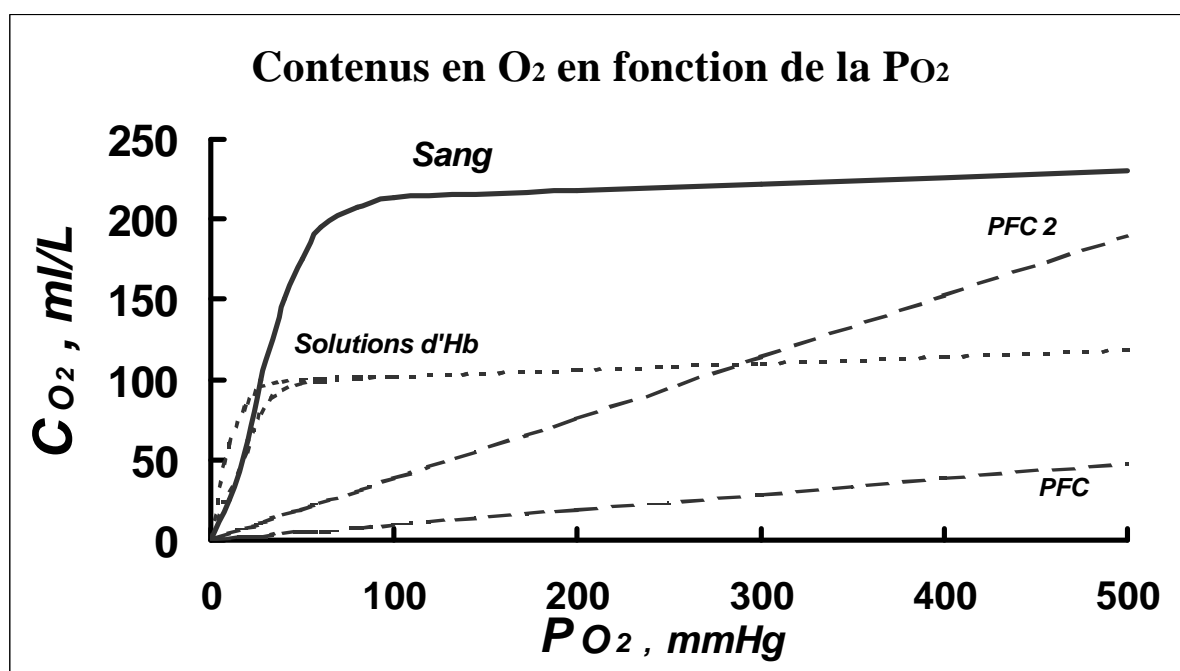


Figure 10. Contenus en oxygène du sang, selon le transporteur d'oxygène, en fonction de la pression partielle en oxygène. Les courbes de dissociation des différentes solutions d'hémoglobines modifiées présentent, comme l'hémoglobine du sang, une forme sigmoïde aboutissant à une saturation complète vers 100 mmHg de PO_2 (13,3 kPa). Toute augmentation supplémentaire de contenu en oxygène à des PO_2 plus élevées résulte d'une augmentation linéaire de l'oxygène dissous. La quantité d' O_2 non libéré aux PO_2 veineuses dépend de l'affinité (P_{50}) propre à chaque type d'hémoglobine modifiée. La toxicité relative des hémoglobines non encapsulées empêchant d'atteindre les concentrations normalement présentes dans le sang, la quantité d'oxygène que peuvent transporter ces solutions reste inférieure (environ de moitié) à celle du sang. La capacité de transport de l'oxygène des perfluorocarbures de première (PFC) et seconde génération (PFC2) augmente de façon linéaire en fonction de la PO_2 ; seuls les PFC de seconde génération peuvent charger des quantités cliniquement utiles d'oxygène, à condition toutefois d'être exposées à des PO_2 élevées. Par contre, aux PO_2 veineuses ces solutions libèrent la quasi-totalité de l'oxygène qui y est dissous.

Vers une nouvelle physiologie du transport de l'oxygène ?

L'avènement des hémoglobines libres modifiées et des PFC en clinique humaine amènera à reconsidérer notre compréhension de pans entiers de la physiologie. Leur caractère acellulaire met ces composés directement en contact avec l'endothélium vasculaire. La distance de diffusion des gaz s'en trouve considérablement raccourcie. Même en présence d'érythrocytes ils ont le potentiel de faciliter considérablement de transfert de l'oxygène de proche en proche vers les tissus : c'est le concept des "cailloux permettant de franchir la rivière". La toxicité propre de l'oxygène en sera-t-elle pour autant augmentée ? La très petite taille de ces molécules –comparée à celle des érythrocytes– leur permet d'accéder à des zones vasculaires peu ou mal vascularisées, d'où leur intérêt pour le traitement des syndromes ischémiques aigus (myocardiques, cérébraux, médullaires, d'un membre...) et de la crise de falciformation de l'hémoglobinoïde S. Une application intéressante de ce concept est leur utilisation pour augmenter transitoirement le métabolisme de tumeurs mal vascularisées en vue d'un traitement par irradiation ou cytostatiques.

Il semble que dans une logique d'épargne énergétique les glomérules régulant la circulation dans les plus petites artérioles n'occluent pas la lumière des vaisseaux en vasoconstriction, mais se contentent d'en restreindre le diamètre dans l'exacte mesure nécessaire à empêcher le passage des éléments cellulaires du sang. Avec les solutions d'Hb libre et les PFC une telle stratégie ne permettra pas de moduler aussi efficacement l'apport d'oxygène en fonction des besoins locaux ; il faudra étudier si la $S\bar{V}_{O_2}$ ou la $P\bar{V}_{O_2}$ conservent leur signification physiologique traditionnelle. Une partie importante des résistances vasculaires périphériques dépend normalement du tonus qu'opposent les petits vaisseaux artériolaires au passage des globules rouges. En cas d'hémodilution extrême traitée par ces nouveaux composés la viscosité apparente du sang restera basse et donc la pression systémique moyenne ; nous devons reconsidérer la signification physiologique de la tension artérielle.

Enfin, notre pratique quotidienne est empreinte des couleurs de l'hémoglobine : le regard du médecin et celui de la famille, l'oxymètre pulsé, et quantité de techniques de laboratoires se réfèrent intuitivement ou par calcul à une coloration "idéale" pour évaluer ou mesurer une situation. Que ce soit par manque (PFC) ou excès (Hb libres) de colorant, il faudra apprendre à vivre sans ce point de repère naturel.

III. Rôles d'adaptation physiologique de l'hémoglobine.

La relation 13 présente la $\dot{V}O_2$ comme le résultat d'un produit.

$$C(a - \bar{v})O_2 \times \mathcal{Q} = \dot{V}O_2$$

Si on postule que la concentration d'hémoglobine ne varie pas pendant la période d'observation, et pourvu que la quantité d'oxygène dissous soit négligeable, cette équation peut s'écrire :

$$1,31[Hb] \times S(a - \bar{v})O_2 \times \mathcal{Q} \approx \dot{V}O_2$$

Où, si $1,31 \times [Hb]$ est constant, toute modification d'un des trois termes variables de l'équation entraînera inmanquablement des modifications d'un des deux autres termes variables, ou des deux.

Adaptation aiguë à une modification des besoins en oxygène.

Pour répondre à une augmentation des besoins en oxygène, on peut choisir d'augmenter le débit cardiaque, le coefficient d'extraction $[S(a - \bar{v})O_2]$, ou les deux. En pratique un cœur sain et raisonnablement entraîné peut tripler son débit de repos. En postulant une S_{aO_2} constante de 100%, et si on respecte la limite inférieure absolue de 35% pour la $S\bar{v}O_2$, on peut augmenter le coefficient d'extraction d'une valeur normale de 25% jusqu'à un maximum de 65%, soit une multiplication par 2,6. La combinaison des deux mécanismes adaptatifs aura pour effet de permettre de soutenir une $\dot{V}O_2$ ($3 \times 2,6 =$) 7,8 fois plus élevée.

A l'inverse, une baisse des besoins en oxygène se traduira, toutes autres choses restant constantes, par une baisse du débit cardiaque, par un pincement de la différence entre les saturations artérielle et veineuse mélangée (et donc une élévation de la $S\bar{v}O_2$), ou par une combinaison des deux.

Adaptation aiguë à une modification de la performance cardiaque.

Pour satisfaire des besoins tissulaires en oxygène constants malgré une réduction du débit cardiaque, il faut, toutes autres choses étant égales, que le coefficient d'extraction augmente, c'est-à-dire que la $S\bar{v}O_2$ baisse. Réciproquement, une amélioration du débit cardiaque se marquera par une

augmentation de la $S\bar{v}O_2$. Avant que ne soit développée la technique de thermodilution, on utilisait cette relation pour estimer le débit cardiaque par la méthode de Fick. La $\dot{V}O_2$ était mesurée en collectant les gaz expirés dans de grands ballons spirométriques où l'on mesurait la concentration en oxygène ; la $S\bar{v}O_2$ était mesurée par colorimétrie sur un échantillon prélevé via un cathéter situé dans l'artère pulmonaire, et la SaO_2 sur un échantillon prélevé dans une artère périphérique. En réarrangeant l'équation 13 :

$$\dot{Q} = \frac{\dot{V}O_2}{CaO_2 - C\bar{v}O_2} \quad (14)$$

Connaissant les contenus veineux et artériels en O_2 , ainsi que la consommation en oxygène, on pouvait donc calculer \dot{Q} , le débit cardiaque.

Certains appareils permettent maintenant de mesurer de façon immédiate et continue les concentrations en O_2 des mélanges gazeux inspirés et expirés, de même que leurs volumes, et donc de calculer la $\dot{V}O_2$ de façon continue, rendant obsolètes les encombrantes collections de gaz expirés dans des ballons. Lorsqu'il n'est pas possible de mesurer la consommation en oxygène, le patient observé est mis au repos pendant la période d'observation et sa $\dot{V}O_2$ est postulée égale à la $\dot{V}O_2$ basale théorique pour un individu de même sexe, poids, et taille.

L'avènement de cathéters flottés de l'artère pulmonaire mesurant de façon continue la $S\bar{v}O_2$ par colorimétrie de réfraction a permis d'appliquer quotidiennement cette approche à de nombreuses situations critiques. L'oxymétrie pulsée fournit le dernier élément nécessaire à une interprétation immédiate et continue de la situation du patient. Ce faisant on établit une relation directe et de signification clinique immédiate, quoique approximative, entre $S\bar{v}O_2$ et débit cardiaque :

$$\dot{Q} \approx \frac{\dot{V}O_2}{k(SaO_2 - S\bar{v}O_2)} \quad d'o\grave{u} \quad S\bar{v}O_2 \approx SaO_2 - \frac{\dot{V}O_2}{\dot{Q}k} \quad (15)$$

où k remplace $1,31 \times [Hb]$, considérés constants pendant la période d'observation

Adaptation à l'hypoxémie artérielle.

Le terme *hypoxémie* définit une baisse de la P_{O_2} dans le sang.

Le terme *hypoxie* s'applique à toute diminution de concentration en oxygène, qu'elle soit constatée au niveau des gaz inspirés, du sang, ou d'un tissu. On tend à le réserver au manque d'oxygène **tissulaire**.

Le terme d'*anoxie* se définit comme l'absence totale ou quasi-totale d'oxygène, qu'elle soit constatée au niveau des gaz inspirés, du sang, ou d'un tissu.

L'*anoxémie* se réfère spécifiquement à l'absence d'oxygène dans le sang **artériel**.

Les quatre termes ne sont pas interchangeables. Une hypoxémie n'entraîne pas nécessairement la souffrance par hypoxie ou anoxie d'un quelconque tissu ou organe.

La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine nous apprend qu'une baisse de la P_{aO_2} n'entraînera initialement qu'une faible perte de S_{aO_2} , et donc une faible diminution de la $\dot{V}O_2$. Il faut que la P_{aO_2} descende en dessous de 60 mmHg (8 kPa) pour enregistrer une baisse cliniquement significative de la S_{aO_2} . Si l'on postule que la $\dot{V}O_2$ doit rester constante, l'application de l'équation (13) montre qu'en cas d'hypoxémie artérielle trois stratégies compensatoires sont possibles : soit une augmentation du débit cardiaque accompagnée d'un pincement de la différence entre S_{aO_2} et $S\bar{v}O_2$, soit une baisse de la $S\bar{v}O_2$ permettant de conserver un coefficient d'extraction constant sans augmentation du débit cardiaque, soit une combinaison de ces deux stratégies qui résulterait en une baisse modérée de la $S\bar{v}O_2$ accompagnée d'une augmentation modérée du débit cardiaque. En pratique, les deux mécanismes compensatoires coexistent le plus souvent car les mécanismes physiologiques de réponse cardio-respiratoire à l'hypoxie se déclenchent dès que la P_{aO_2} diminue en dessous de 70 à 60 mmHg (9,3 à 8 kPa).

Cependant, si la S_{aO_2} descend en dessous de 60 %, correspondant à une P_{aO_2} de 40 mmHg (5,3 kPa), une augmentation du débit cardiaque devient indispensable si on désire maintenir une $S\bar{v}O_2$ supérieure à 35 % et un coefficient d'extraction normal d'environ 25%.

Adaptation à l'anémie

L'hémoglobine étant responsable de l'essentiel du pouvoir oxyphorique du sang, toute baisse de sa concentration affecte directement les capacités qu'a l'organisme de rencontrer ses besoins en oxygène. Dans le cas d'une anémie aiguë, la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine ne sera pas significativement modifiée par l'anémie. Pour soutenir des besoins en oxygène constants après une chute de moitié du taux d'hémoglobine, il faudra soit doubler le débit cardiaque, soit doubler le coefficient d'extraction, soit combiner des modifications de ces deux mécanismes permettant d'obtenir le résultat désiré. La majorité des anesthésiques exercent un effet inotrope négatif direct ou indirect (en diminuant la réponse adrénergique) et peuvent donc altérer l'adaptation normale à l'anémie.

Si l'anémie persiste la concentration intra-érythrocytaire de 2,3-diphosphoglycérate s'élève, ce qui déplace la CDO vers la droite et ajoute 0,5 à 3 mmHg à la P_{50} (+0,07 à 1,1 kPa). Il en résulte logiquement une légère augmentation de la P_{O_2} au contact des tissus.

Intoxication de l'Hémoglobine

Parmi les ligands inorganiques capables de se fixer sur l'Hb, ceux qui se fixent sur le fer de l'hème sont les plus susceptibles d'affecter la capacité de l'Hb de fixer l' O_2 dont ils prennent physiquement la place. Ils forment habituellement des liaisons plus stables que l' O_2 avec l'hème, et leur présence sur une chaîne peut affecter l'affinité des autres chaînes du tétramère pour l' O_2 ; en outre, la présence d'Hb liée à ces ligands peut modifier la concentration de 2,3-DPG intraérythrocytaire. Parmi ces molécules figurent le NO, le cyanure et le monoxyde de carbone.

Le monoxyde de carbone (CO) est un gaz inodore résultant de la combustion incomplète des composés hydrocarbonés. La combinaison du CO avec l'Hb produit un composé appelé carboxyhémoglobine, noté HbCO, et dont la couleur rouge vif est responsable de l'aspect particulier de certains intoxiqués présentant des lèvres 'rouge cerise' dans un tableau global de cyanose. Comme la couleur de l'HbCO est proche de celle de l'Hb O_2 les oxymètres pulsés ne peuvent pas distinguer les deux molécules et fournissent des mesures erronément élevées de saturation. Des analyses de sang artériel ou veineux par co-oxymètre à multiples longueurs d'ondes sont indispensables pour suivre l'évolution du patient intoxiqué au CO. Physiologiquement le CO est produit par le catabolisme normal de l'hémoglobine : des traces de HbCO existent donc chez tout individu sain. Chez le fumeur la proportion d'hémoglobine présente sous forme de HbCO peut atteindre les 10% ; le CO franchissant le placenta, on retrouve de l'HbCO dans le sang de fœtus ou de nouveaux-nés de mères fumeuses. L'équilibration avec le fœtus est lente (40 heures) mais les taux d'Hb/CO finissent par dépasser ceux d'HbCO de la mère, l'Hbf ayant une affinité pour le CO

supérieure à celle de l'HbA, ce qui confère une gravité particulière à l'intoxication de la femme enceinte.

L'affinité de l'Hb pour le CO est 200 à 300 fois supérieure à celle pour l'O₂, suivant les conditions de pH, de saturation et de température, le rapport d'affinités le plus souvent cité étant de 240. La forme de la courbe de dissociation de l'HbCO est semblable à celle de l'HbO₂, mais extrêmement tassée à gauche : la P₅₀ pour le CO est de 0,1mmHg ! Le CO se fixera donc en grandes quantités sur l'Hb, même à de très faibles pressions partielles en CO. Dans ces conditions, le transfert du CO au niveau pulmonaire n'est limité que par ses capacités de diffusion, lesquelles ne sont guère différentes de celles de l'oxygène (sa solubilité égale 75% de celle de l'O₂, sa capacité de diffusion, 80%). De plus, la présence de HbCO provoque une importante déviation vers la gauche de la courbe de dissociation de l'HbO₂ résiduelle, laquelle ne délivre donc plus correctement son O₂ aux tissus. De ce fait, une situation où 50% de l'hémoglobine se trouve sous forme de HbCO représente un risque vital, et est beaucoup plus grave qu'une anémie où la concentration d'hémoglobine circulante est réduite à 50% de la valeur normale. Le taux maximal d'HbCO est cependant mal corrélé aux séquelles d'une intoxication ; d'autres variables comme la durée de l'exposition semblent jouer un rôle significatif. La liaison du CO à l'hémoglobine pourrait donc ne pas être le mécanisme principal responsable de la toxicité de ce gaz. En effet l'insufflation intrapéritonéale de CO ou même la transfusion intraveineuse de globules rouges riches en HbCO provoque beaucoup moins d'effets toxiques chez l'animal qu'une inhalation de gaz aboutissant à une saturation égale de l'hémoglobine par le CO. La raison de cette différence est encore mal comprise, mais doit vraisemblablement provenir de la plus haute concentration de molécules de CO en solution dans le plasma artériel après inhalation, molécules libres de diffuser dans les tissus, particulièrement le cerveau et le myocarde. Environ 10% du CO se lie à des protéines comme la myoglobine et les cytochromes. Le reste est exhalé tel quel par les poumons.

Le traitement de l'intoxication au CO reposera essentiellement sur l'augmentation de la PA_{O₂}, et donc de la PaO₂, pour trois raisons. D'abord, afin de déplacer le CO de l'Hb et le remplacer par de l'O₂, la demi-vie de HbCO étant d'autant plus courte que la P_{O₂} ambiante est élevée. Ensuite, dans l'espoir d'augmenter le transport d'O₂ par le biais de l'O₂ dissous. On le fera toujours par augmentation de la FiO₂ dès que la victime est soustraite à l'environnement générateur de CO (incendie, garage enfumé,...), suivi dans certains cas par une mise en caisson hyperbare à 3 ATA, afin de maintenir temporairement des pressions partielles en O₂ suffisantes pour soutenir la vie grâce à l'oxygène dissous (cfr supra). Enfin, tant que l'Hb ne peut accepter de molécules d'O₂, l'absence d'effets Bohr et Haldane contribue à perpétuer acidose et hypercapnie tissulaires, ce qui souligne l'intérêt d'accélérer le retour à une participation normale de l'hémoglobine dans le

transport de l'oxygène. On le voit, l'intoxication au CO constitue une situation gravissime et physiologiquement très intriquée.

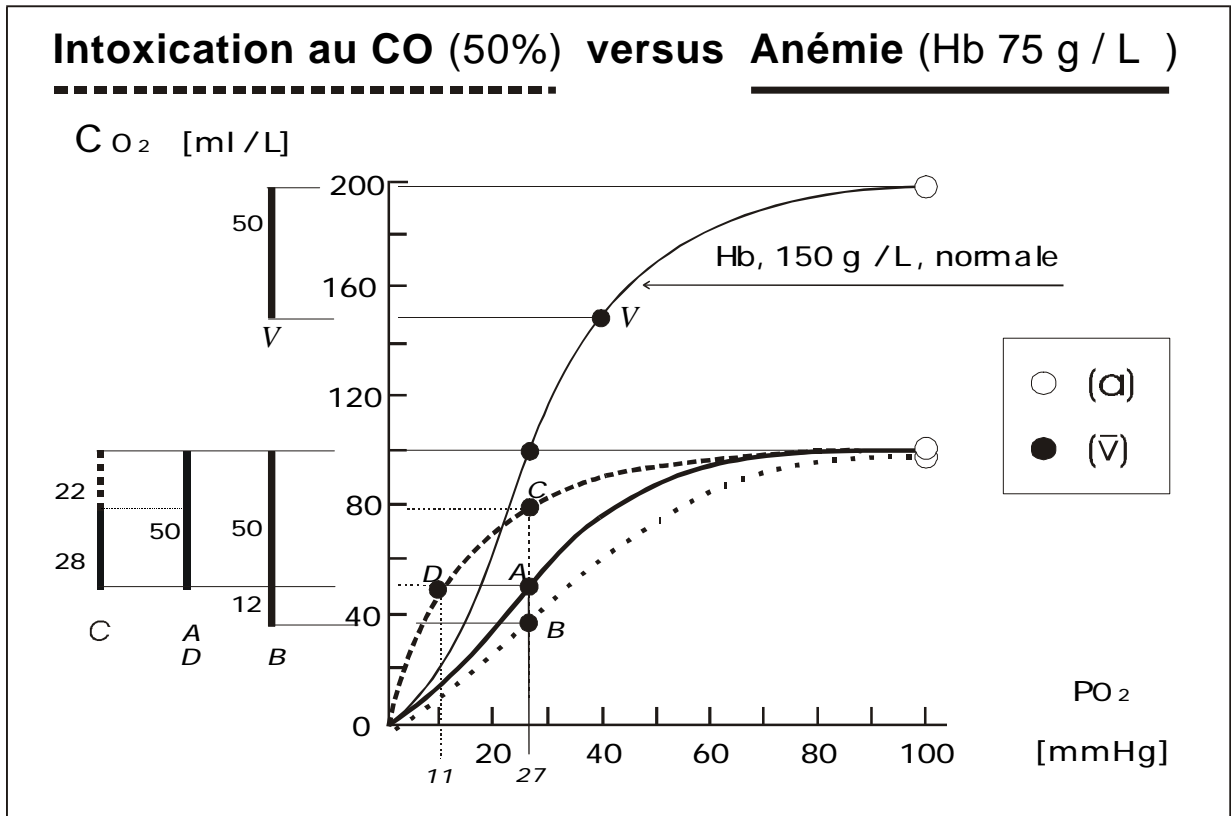


Figure 11. Evolution des Contenus en oxygène du sang (C_{O_2}) en fonction de la PO_2 lors d'une anémie aboutissant à une réduction de moitié de la concentration d'hémoglobine circulante (courbe pointillée inférieure), en comparaison avec ceux observés lors d'une intoxication au monoxyde de carbone résultant en un taux de COHb de 50% (courbes pointillée supérieure). La courbe pleine passant par V représente la CDO normale, montrant qu'une différence de contenu artério-veineux de 50 ml/L est observée pour une $P_{\bar{V}O_2}$ de 40 mmHg (5,3 kPa) environ : point V. Si la réduction de contenu en oxygène était strictement et uniquement proportionnelle à la perte d'hémoglobine disponible, les nouvelles courbes se situeraient sur le tracé plein passant par A. L'anémie déplace légèrement la CDO vers la droite : le contenu est très légèrement inférieur aux attentes en artériel, et à une PO_2 veineuse de 27 mmHg (3,6 kPa) la saturation et le contenu résiduel sont nettement plus bas (point B) qu'anticipé (point A). Il en résulte une meilleure libération d'oxygène aux tissus : 62 ml/L au lieu de 50. Par contre, en cas d'intoxication au CO, non seulement le contenu en oxygène baisse parce qu'une partie de l'HbCO est inefficace (ici 50%), mais en outre l'affinité de l'hémoglobine non liée au CO devient anormalement élevée pour l'oxygène : la CDO est déviée à gauche. Il en résulte que la libération d'oxygène aux tissus à une PO_2 de 27 mmHg n'est plus que de 22 ml/L, et que pour satisfaire des besoins de 50 ml/L la PO_2 intravasculaire à proximité des tissus se situe dangereusement bas, vers 11 mmHg -1,86 kPa- (point D).

IV. Anomalies du transport de l'oxygène en clinique humaine

Les causes d'hypoxie tissulaire sont multiples. On distingue classiquement *l'hypoxie hypoxémique* (due à une baisse de la P_{O_2}), *l'hypoxie anémique* (due à une baisse de la quantité d'hémoglobine fonctionnelle en circulation), *l'hypoxie stagnante* (due à une diminution du débit sanguin), et *l'hypoxie histotoxique* (due à une incapacité des tissus d'utiliser l'oxygène qui leur est proposé).

En dessous d'une P_{O_2} critique, parfois appelé seuil ou point de Pasteur, l'absence d'oxygène tissulaire empêche les réactions de la chaîne mitochondriale de la respiration et les phosphorylations oxydatives normalement engendrées par le cycle de Krebs. Ce point varie selon les tissus, mais généralement un fonctionnement aérobie est garanti au-dessus d'une P_{O_2} de 2 mmHg (0,27 kPa) et le passage en anaérobiose est de règle en-dessous d'une P_{O_2} de 1 mmHg (0,13 kPa) (il s'agit ici d'estimations des P_{O_2} mitochondriales, évidemment pas de P_{O_2} sanguines qui doivent rester considérablement plus élevées pour maintenir un gradient de diffusion pour l'oxygène). La production anaérobie d'acide lactique sera le témoin de l'hypoxie ; aux pH physiologiques intracellulaires cet acide est quasi totalement dissocié en lactate et ion hydrogène. Cette production d'acide lactique est dépendante d'un apport de glucose, ce qui suppose pour la plupart des tissus la persistance d'une circulation sanguine. La transformation finale de l'acide pyruvique en acide lactique ne permet de produire que 2 molécules d'ATP au départ d'une molécule de glucose, tandis que la dégradation complète du pyruvate en présence d'oxygène permet d'en produire 38. Un tel déficit énergétique est incompatible avec une survie prolongée de la cellule. L'anoxie ne provoque pas seulement la panne cellulaire, elle entraîne à brève échéance la destruction de sa machine métabolique. Le cerveau est particulièrement sensible à l'hypoxie parce que ses besoins énergétiques de base sont élevés, et parce que la barrière hémato-encéphalique ralentit l'évacuation de molécules ionisées comme le lactate et les ions hydrogène. Leur accumulation provoque une profonde acidose intra et péri-cellulaire qui serait -au moins partiellement- responsable des profonds dégâts que cause l'anoxie au niveau cérébral.

Causes d'hypoxie hypoxémique.

Si on considère l'ensemble du poumon comme une alvéole unique et 'idéale', on peut étudier la relation entre la composition du mélange gazeux inspiré, le mélange présent dans l'alvéole, et les pressions partielles de ces gaz dans les vaisseaux pulmonaires. De nombreuses équations ont été proposées pour calculer la PA_{O_2} de cette 'alvéole idéale'. Nous nous contenterons ici d'une équation simplifiée qui a le mérite de pouvoir être facilement mémorisée et utilisée au lit du patient.

$$\begin{aligned} P_{AO_2} &= P_{iO_2} - 1,2 \times P_{ACO_2} \\ &\cong P_{iO_2} - 1,2 \times P_{aCO_2} \end{aligned} \quad (16)$$

Où P_{iO_2} vaut la fraction dévolue à l'oxygène (20,95%) de la pression atmosphérique dont on a préalablement soustrait de la pression de vapeur.

Cette équation très approximative considère qu'il n'y a aucun gradient entre la P_{CO_2} artérielle et celle régnant dans l'alvéole ; elle considère qu'il y a parfaite corrélation entre ventilation et perfusion alvéolaire, et que le temps de passage du sang dans les capillaires pulmonaires est toujours suffisant pour permettre les échanges gazeux; elle considère enfin que la concentration inspirée de CO_2 est nulle. Aucune de ces conditions n'est rigoureusement exacte. Malgré ses limites, cette équation simplifiée permet de soutenir les raisonnements cliniques relatifs aux variations de la PA_{O_2} .

Il existe un gradient physiologique entre PA_{O_2} et Pa_{O_2} qui ne doit normalement pas dépasser 20 mmHg (2,7 kPa) lorsque le sujet respire de l'air, et 50 mmHg (6,6 kPa) à l'oxygène pur. Ce gradient augmente avec l'âge.

Une pression atmosphérique globalement abaissée entraînera une diminution proportionnelle de la pression partielle des gaz qui la constituent. La pression barométrique diminue de façon exponentielle avec l'altitude : chaque élévation supplémentaire de 5.500 mètres la réduit de moitié. La plus haute agglomération habitée de façon permanente se situe dans les Andes, 4.575 m au-dessus du niveau de la mer. A cette altitude la P_{atm} n'est plus que de 445 mmHg (59 kPa) et la P_{O_2} y sera de (20,95% x 445 =) 93 mmHg (12,4 kPa). La pression de vapeur (47 mmHg) ne se modifiant pas avec l'altitude la P_{iO_2} sera de 83 mmHg (11kPa). Sans adaptation ventilatoire la Pa_{CO_2} resterait à 40 mmHg (5,3 kPa) et la PA_{O_2} ne serait plus que de 35 mmHg (4,6 kPa), selon l'équation simplifiée des gaz alvéolaires. En réalité elle est encore de 45 mmHg (6 kPa) grâce à l'hypocapnie provoquée par l'hyperventilation, la Pa_{CO_2} étant d'environ 32 mmHg (4,25 kPa).

L'inhalation d'un mélange gazeux appauvri en oxygène signifie une diminution de la P_{iO_2} , et par voie de conséquence de la $P_{A_{O_2}}$ et de la $P_{a_{O_2}}$. Les appareils d'anesthésie modernes sont équipés d'un système empêchant d'administrer par inadvertance un mélange gazeux dont la fraction en oxygène serait inférieure à 20%.

Une situation particulière d'appauvrissement de la $P_{A_{O_2}}$ en oxygène concerne les patients insuffisants respiratoires chroniques. La respiration normale représente un effort excessif pour ces patients qui altèrent leur réponse ventilatoire de façon à tolérer une hypercapnie. L'hypoxémie devient alors leur principal stimulant respiratoire. Si on augmente la $P_{a_{O_2}}$ en administrant de l'oxygène à un tel patient, il hypoventilera ou cessera même de respirer. A titre d'exemple, si sa $P_{a_{CO_2}}$ était de 60 mmHg au départ (8 kPa), on peut calculer une $P_{A_{O_2}}$ initiale de 78 mmHg (10,4 kPa). Après avoir reçu un mélange inspiré contenant 50% d' O_2 , sa $P_{a_{CO_2}}$ est mesurée à 90 mmHg (12 kPa), et le patient commence à s'assoupir. Si l'on interrompt alors brutalement l'administration intempestive d'oxygène on peut calculer que sa $P_{A_{O_2}}$ chutera à 42 mmHg (5,6 kPa) : $[(760-47) \times 0,21] - (1,2 \times 90)$. L'équation simplifiée des gaz alvéolaires permet d'apprécier que la 'place' prise à cet instant par le CO_2 dans l'alvéole y détermine un mélange hypoxique. Dans l'exemple cité la double erreur thérapeutique (d'abord donner 'trop' d'oxygène, puis en sevrer trop brutalement l'administration) ne peut être corrigée qu'en contrôlant artificiellement la ventilation du patient, un résultat hautement indésirable chez ce type de patient.

La dilution de l'oxygène au niveau alvéolaire est invoquée pour expliquer certaines hypoxémies transitoires survenant en phase de réveil après une anesthésie utilisant du protoxyde d'azote. Comme ce gaz est beaucoup plus soluble dans l'eau que l'azote ou l'oxygène, les tissus peuvent en contenir de grandes quantités. Si au moment d'arrêter son administration on permet au patient de respirer de l'air, le mélange gazeux alvéolaire deviendra hypoxique par irruption rapide et massive de N_2O survenant simultanément à l'arrivée de l'azote de l'air. L'hypoxémie peut être aisément prévenue en assurant une F_{iO_2} élevée tout au long de la phase de réveil.

Le shunt vrai de droite à gauche, c'est-à-dire le passage immédiat de sang veineux, désaturé, des cavités droites vers les cavités gauches du cœur, sans passage et oxygénation préalables par les poumons, est une cause évidente de désaturation artérielle. Comme l'hémoglobine du sang passant par les poumons en revient déjà saturée à près de 100% lorsque l'on respire de l'air, et que le sang shunté ne passe pas par les poumons, faire respirer de l'oxygène pur n'améliore que très peu (par le biais de l'oxygène dissous dans le plasma) l'hypoxémie artérielle due à un shunt droit-gauche vrai.

Les disparités entre ventilation et perfusion pulmonaires ont été reconnues tardivement comme un important mécanisme générateur d'hypoxémie. *L'effet shunt* est le nom donné à la conséquence des nombreuses situations où une partie du sang passe par des zones mal ventilées dans les poumons. En caricaturant, le sang passant par une zone ne recevant aucune ventilation peut se comparer au sang veineux passant directement des cavités droites du cœur à la circulation systémique sans être passé par les poumons, d'où le nom d'effet shunt. La comparaison est

cependant imparfaite. D'une part il est rare que coexistent des zones parfaitement ventilées et d'autres totalement dépourvues de ventilation (le cas d'école en anesthésie est l'intubation bronchique sélective) : il existe le plus souvent un continuum de rapports ventilation/perfusion allant des alvéoles atelectasiées, aux alvéoles saines et bien ventilées, en passant par une variété d'alvéoles plus ou moins malades. Augmenter la Fi_{O_2} permet d'améliorer la Pa_{O_2} dans la majorité de ces cas en remplaçant progressivement l'azote des alvéoles ventilées. D'autre part il existe un mécanisme physiologique qui amortit l'impact de l'exclusion ventilatoire d'un segment pulmonaire en provoquant la vasoconstriction des branches correspondantes de l'artère pulmonaire. Cette *vasoconstriction pulmonaire hypoxique* est déclenchée par la diminution de la Pa_{O_2} au niveau alvéolaire ; elle peut réduire au tiers de la normale le débit sanguin local.

L'embolie pulmonaire entraîne une hypoxémie immédiate dont le mécanisme n'est pas l'exclusion circulatoire d'une plus ou moins grande partie de la surface d'hématose, mais bien l'importante disparité entre ventilation et perfusion qui en résulte. D'une part, toute zone mal ventilée dans les parties normalement perfusées acquiert une importance critique, d'autre part il persiste le plus souvent une faible perfusion dans les zones embolisées. L'hypoxémie et l'existence d'un espace mort physiologique augmenté par de vastes zones à ventiler en pure perte (car à peine perfusées) entraînent habituellement une hyperventilation parfois spectaculaire contrastant avec une normocapnie ou une hypocapnie modérée.

Les perturbations du rapport ventilation-perfusion constituent la cause la plus fréquente d'hypoxémie en anesthésie-réanimation.

L'hypoventilation appauvrit progressivement en O_2 le mélange gazeux présent dans les alvéoles par diminution de l'apport d' O_2 face à une consommation constante, par accumulation de CO_2 excrété, et par accumulation d'azote qui n'est ni excrété ni consommé. C'est une situation extrêmement fréquente durant la période de réveil qui suit une anesthésie générale ou une sédation médicamenteuse, que la cause soit la *douleur*, une *obstruction des voies aériennes supérieures*, un effet résiduel des *myorelaxants*, ou une *dépression respiratoire* induite par des narcotiques. Ces quatre mécanismes agiront aussi dans de nombreuses situations rencontrées en réanimation comme le volet thoracique, les apnées du sommeil, les pathologies neuro-musculaires et les intoxications aiguës volontaires ou non. Dans tous ces cas augmenter la Fi_{O_2} permet d'améliorer la Pa_{O_2} . La fréquence prévisible de l'hypoventilation après une narcose fournit un des arguments majeurs en faveur de l'obligation de surveiller ces patients dans une structure de soins spécifique (Unités de Soins Post-Anesthésiques, encore nommées salles de réveil) et pour leur administrer d'office des suppléments d'oxygène pendant la période initiale de la phase post-anesthésique.

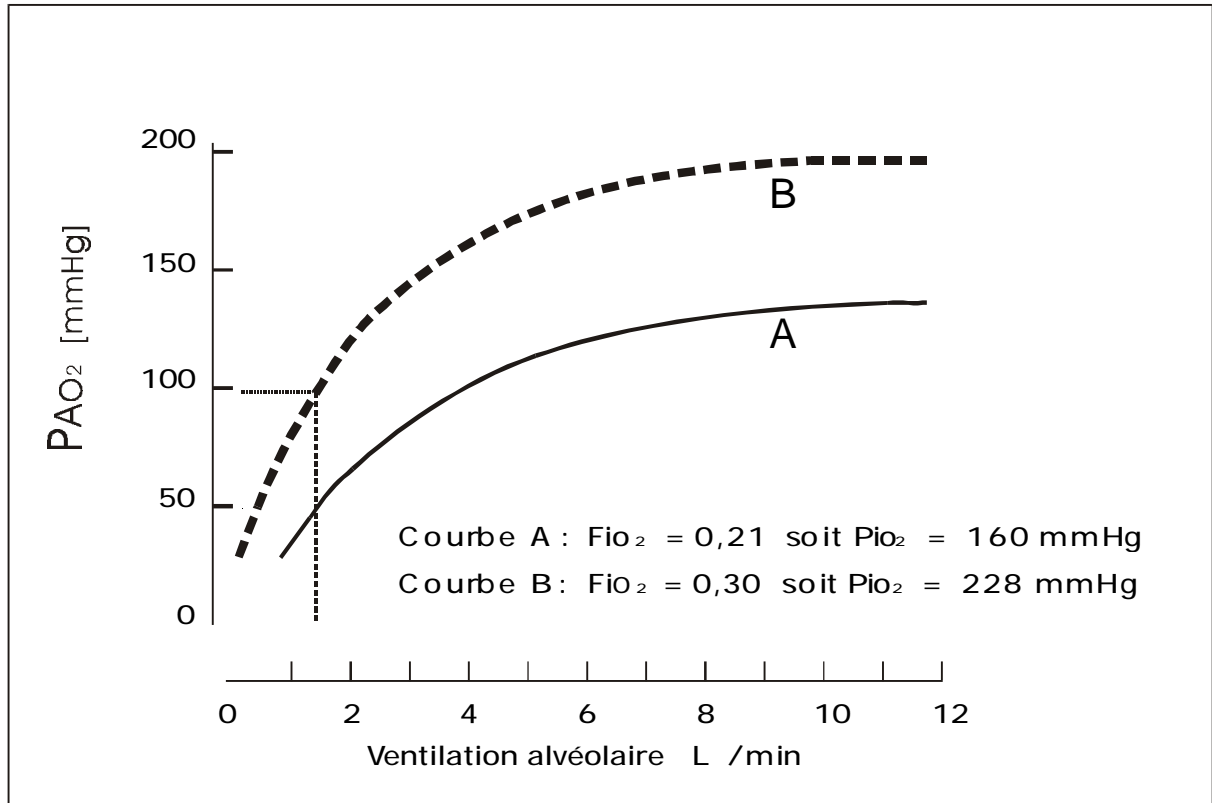


Figure 12. Effets de l'hypoventilation alvéolaire, telle qu'elle peut se manifester en postopératoire, sur la pression partielle en oxygène dans les alvéoles (PAO₂) selon que le patient respire de l'air (courbe A) ou un mélange contenant 30% d'oxygène (courbe B). On constate qu'une ventilation diminuée à 1,5 L/min résultera en une PAO₂ dangereusement basse et inférieure à 50 mmHg (6,65 kPa) si le patient ne reçoit pas de suppléments d'oxygène.

(Illustration adaptée de Nunn, ch 11 in: Nunn's applied physiology, 4th edition. ISBN 0-7506-1336-X. Butterworth-Heinemann, 1993)

Les troubles de la diffusion des gaz à travers la membrane alvéolo-capillaire ont longtemps été tenus pour responsables de nombreuses hypoxémies rencontrées en réanimation, avant que les inégalités de distribution entre ventilation et perfusion ne soient reconnues comme mécanisme principal. Théoriquement la diffusion des gaz de l'alvéole aux capillaires dépendrait de la vitesse d'homogénéisation du mélange gazeux dans l'alvéole, de la distance entre la cavité alvéolaire et la lumière vasculaire (0,5 microns), du diamètre du capillaire déterminant à son tour la distance séparant l'endothélium vasculaire des globules rouges, et enfin du temps de passage de ces derniers dans les capillaires pulmonaires. Le diamètre moyen des capillaires est de 7 à 8 microns, soit la taille moyenne d'un globule rouge. Les érythrocytes doivent donc se déformer pour s'y faufiler, pétrissant leur contenu d'hémoglobine dont les molécules sont ainsi rapprochées de leur surface. Le temps moyen de passage a été calculé à 800 msec, avec de considérables variations. Il est possible qu'à l'exercice et/ou dans une atmosphère pauvre en oxygène le temps de contact puisse devenir un facteur déterminant l'efficacité du processus de transfert de l'oxygène de l'alvéole à l'érythrocyte. Il n'a pas été possible de découvrir de substrat cytologique ou histologique aux théories qui postulaient l'existence d'un véritable "bloc alvéolo-capillaire" pour expliquer l'hypoxémie précédant l'œdème aigu du poumon, ou celle rencontrée dans les fibroses pulmonaires. Pour toutes ces raisons, on rassemble aujourd'hui sous le concept de *transfert* de l'oxygène tous les facteurs déterminant le passage de ce gaz de l'alvéole vers l'érythrocyte (ou de l'érythrocyte vers les cellules des tissus utilisateurs) plutôt que de parler seulement de diffusion pour caractériser cette étape.

L'existence de *shunts intra-pulmonaires* est l'explication retenue pour expliquer l'hypoxémie des insuffisants hépatiques terminaux. Sous l'effet du NO produit par la NO-synthase induite, ces patients développent un état de vasoplégie chronique avec débit cardiaque augmenté. Un temps de passage raccourci dans des capillaires pulmonaires très dilatés (12 microns et plus) expliquent que l'oxygénation des érythrocytes ne puisse plus se faire de façon correcte. Ces derniers tendant à adopter une position centrale dans les capillaires, la distance qui les sépare de l'endothélium vasculaire et donc des alvéoles devient critique. Ils se retrouvent alors écartés du processus d'hématose normal malgré qu'il n'y ait pas de shunt vasculaire au sens propre du terme : les alvéoles ne souffrent pas d'un manque de vascularisation, au contraire. La nature particulière de ce 'shunt droit-gauche' est attestée par le fait que l'hypoxémie induite est réversible en augmentant la Fi_{O_2} . La transplantation hépatique permet le retour à une oxygénation normale.

La destruction pulmonaire peut évidemment aboutir à une réduction telle de la surface d'hématose qu'il en résultera une hypoxémie. Ces situations pures sont rares en pathologie, mais l'ablation chirurgicale (ou physiologique) d'une partie de poumon chez un sujet déjà compromis peut précipiter une hypoxémie.

Causes d'hypoxies anémiques.

Une diminution de la quantité d'hémoglobine fonctionnelle en circulation peut provoquer l'hypoxie tissulaire par inadéquation entre besoins et apport en oxygène. La concentration normale d'hémoglobine est de 145 ± 10 grammes par litre de sang pour l'homme, et 135 ± 10 pour la femme en âge de procréer. Des taux inférieurs aux taux normaux définissent l'anémie. Une autre façon d'exprimer le contenu du sang en hémoglobine est l'hématocrite (Hct), c'est à dire la proportion du volume sanguin occupée par les érythrocytes ; l'Hct est exprimé en pourcent. Si les globules rouges ont une taille normale, au taux d'hémoglobine de 100 g/L équivaut un Hct de 30 %.

L'anémie aiguë par hémorragie est certainement celle à laquelle l'anesthésiste-réanimateur est le plus souvent confronté. Son influence sur le transport de l'oxygène et l'efficacité des mécanismes de compensation seront détaillées plus loin. En cas d'hémorragie très rapide le sang restant en circulation n'a pas le temps d'être dilué et l'Hct peut être normal malgré une perte importante de pouvoir oxyphorique. Les manifestations cliniques seront dues à l'hypovolémie avant que ne se manifestent les conséquences de l'anémie.

L'anémie chronique affecte une partie importante de la population mondiale, que ce soit par hémorragies occultes (cancers, ulcères digestifs, parasitoses intestinales, bilharziose), par hémolyses itératives (paludisme), par déficience nutritionnelle en protéines, en fer ou en vitamines, ou suite à une maladie inflammatoire de longue durée.

Sauf pathologie pulmonaire concomitante, la saturation artérielle est normale chez le patient anémique, et le contenu artériel en O_2 est réduit proportionnellement au déficit en hémoglobine fonctionnelle.

L'insuffisance rénale chronique s'accompagne d'une anémie profonde liée à l'incapacité des reins malades de sécréter l'érythropoïétine. L'administration d'érythropoïétine recombinante a transformé la qualité de vie de ces patients et a simplifié leur prise en charge péri-opératoire.

Les hémoglobinopathies congénitales sont multiples. Beaucoup affectent la relation géométrique particulière qui lie les chaînes du tétramère et sont de ce fait létales in utero ou dès la naissance. Parmi celles qui permettent la survie, certaines se caractérisent par une affinité de l'hémoglobine anormale plus élevée (CDO déviée à gauche) ou plus basse (CDO à droite) que celle de l'HbA. Toutes ne s'accompagnent pas d'anémie au sens strict du terme mais toutes entraînent une diminution de la capacité oxyphorique fonctionnelle. Certaines compensent ce handicap par une polyglobulie ou par la persistance d'Hbf à l'âge adulte. Certaines sont associées à une fragilité anormale des globules rouges dont la durée de vie s'en trouve raccourcie.

Une hémoglobinopathie mérite une attention particulière de la part de l'anesthésiste-réanimateur, il s'agit de l'hémoglobinose S, responsable de l'anémie falciforme. L'hémoglobine S (HbS) est surtout répandue parmi les populations noires d'Afrique, et parmi leurs descendants américains. Liée géographiquement au paludisme, il pourrait s'agir d'une adaptation évolutive au plasmodium. L'affinité de la molécule d'HbS pour l'oxygène est semblable à celle de l'HbA, mais les érythrocytes contenant de l'HbS présentent aussi une concentration anormalement élevée de 2,3-DPG, ce qui dévie la CDO vers la droite et permet aux tissus de fonctionner à des P_{O_2} légèrement augmentées. L'HbS cristallise en faisceaux lorsque la concentration d'ions H^+ augmente, ou lorsque la P_{O_2} baisse, ce qui donne une forme de faucille aux globules. La falciformation rend les érythrocytes indéformables et entraîne l'occlusion de petits vaisseaux, et parfois l'infarctissement des tissus dépendants, provoquant des douleurs intenses. La répétition de ces crises douloureuses peut justifier la prise en charge par une équipe d'algologie. Les globules déformés ont une survie raccourcie, ce qui provoque l'anémie. Les fréquentes crises dont sont affligés les sujets homozygotes réduisent leur longévité. Le sang aspiré de la plaie chirurgicale en vue de récupération et retransfusion autologue périopératoire (avec ou sans lavage) subit une falciformation massive, même chez le sujet hétérozygote. Dans l'état actuel de leur développement, ces techniques doivent donc être évitées chez tous les porteurs d'HbS.

La présence de méthémoglobine, forme oxydée (ferrique) de l'hémoglobine incapable de fixer l'oxygène, réduit d'autant la fraction fonctionnelle de l'hémoglobine. La metHb est normalement rapidement réduite par la diaphorase, une réductase à $NADH_2$. A doses suffisantes, certains toxiques (dérivés nitrés, aniline, certains solvants) et certains médicaments (prilocaine, dapsonne, phénacétine, acétanilide...) peuvent dépasser les capacités de cette enzyme et provoquer une méthémoglobinémie acquise. L'arrêt de l'exposition au toxique suffit en général pour rétablir la situation. Il existe des méthémoglobinémies familiales caractérisées soit par la présence d'une hémoglobine anormale (HbM), soit par un déficit en diaphorase. Dans la plupart des cas, l'affection est asymptomatique et ne diminue pas la durée de vie. La coloration particulière de la MetHb interfère avec l'oxymétrie pulsée : plus il y en a, plus la lecture proposée se rapproche de '85%'. L'analyse spectrophotométrique à l'aide d'un co-oxymètre à multiples longueurs d'ondes est nécessaire pour déterminer la saturation fractionnelle de l'hémoglobine chez ces individus. Des taux de MetHb inférieurs à 20% sont habituellement asymptomatiques, mise à part la cyanose.

L'intoxication au CO a été détaillée plus haut. Rappelons que sa gravité provient du fait que cette molécule exerce sa toxicité à plusieurs niveaux. Ses effets dépassent de loin ceux qui pourraient être liés à l'exclusion fonctionnelle d'une partie de l'hémoglobine. Le CO se fixe sur la

myoglobine musculaire et myocardique ; il se fixe au cytochrome c , enzyme de la chaîne respiratoire de toute cellule ; il est fixé avec avidité par l'hémoglobine sous forme d'HbCO ; la présence d'HbCO déplace vers la gauche la CDO de l'HbO₂ résiduelle, et compromet sa capacité de délivrer de l'oxygène aux tissus. Rappelons enfin que l'HbCO est lue comme de l'HbO₂ par les pulse-oxymètres.

Causes d'hypoxies stagnantes

Toute défaillance circulatoire globale ou locale peut compromettre la survie tissulaire par insuffisance d'oxygène malgré la présence d'hémoglobine fonctionnelle en quantité suffisante. Les défaillances circulatoires globales peuvent être de nature cardiogénique ou hypovolémique. Les chocs anaphylactique et septique empruntent certaines de leurs caractéristiques à chacun de ces deux mécanismes.

Causes d'hypoxies histotoxiques

Dans certaines circonstances les tissus ne peuvent utiliser valablement l'oxygène qui est transporté en quantité suffisante par l'hémoglobine circulant à débit satisfaisant. L'exemple-type de ces cas d'intoxication cellulaire est l'empoisonnement par l'ion *cyanure* qui bloque les cytochromes de la chaîne respiratoire. L'administration de *nitroprussiate de soude* à une dose excédant 7 microgrammes par kg par minute pendant plus de 20 minutes chez le sujet sain peut provoquer une intoxication au cyanure. Chez l'insuffisant rénal la dose toxique est plus faible.

Certains *chocs septiques* s'accompagnent d'une incapacité tissulaire à utiliser correctement l'oxygène proposé : la $S\bar{v}_{O_2}$ s'élève de façon paradoxale alors que l'état du patient se dégrade, que sa tension artérielle chute, son cœur accélère, sa température monte, le tout en présence d'une production d'acide lactique.

V Mécanismes d'adaptation à l'hypoxémie.

L'hypoxémie provoque de nombreuses réponses physiologiques. Certaines sont immédiates, d'autres requièrent des semaines ou des mois pour se développer. Les stimuli et niveaux d'hypoxémie qui les déclenchent sont différents. Leurs effets ne sont pas uniformément favorables une fois passé le moment de la réponse initiale. Tous sont importants à connaître pour l'anesthésiste-réanimateur.

L'hyperventilation

La ventilation est essentiellement régulée par les modifications de P_{CO_2} , mais il existe un mécanisme sous-jacent, plus grossier, réglant la ventilation en fonction de l'adéquation de l'apport d'oxygène. Les senseurs de la réponse ventilatoire hypoxique sont situés dans le glomus carotidien ; le stimulus est une baisse de la P_{O_2} des *tissus* glomiques. Celle-ci dépend à son tour de la consommation tissulaire d' O_2 ainsi que de l'ensemble des facteurs déterminant le transport de l'oxygène : Pa_{O_2} , débit cardiaque, Hct et Sa_{O_2} . La réponse ventilatoire est surtout marquée lorsque la Pa_{O_2} descend en-dessous de 60 mmHg (8 kPa). L'hyperventilation entraîne une hypocapnie. L'équation des gaz alvéolaires permet de calculer l'avantage d'une baisse de Pa_{CO_2} en termes de PA_{O_2} (équation 16). L'avantage est particulièrement important en altitude où la part prise par le CO_2 dans le mélange gazeux alvéolaire est proportionnellement plus importante qu'au niveau de la mer. Cette réaction a cependant ses limites. Premièrement, il n'est pas possible d'abaisser indéfiniment la Pa_{CO_2} en hyperventilant : une limite physiologique empirique a été constatée à 15 mmHg (2 kPa) ; les cas décrits avec une Pa_{CO_2} plus basse hyperventilaient à cause d'une atteinte neurologique centrale. Deuxièmement, l'hypocapnie provoque une alcalose et donc un déplacement vers la gauche de la CDO, déterminant un faible avantage en termes de capture de l' O_2 par Hb au niveau pulmonaire, mais aussi un problème de distribution par HbO_2 dont l'affinité pour l' O_2 est augmentée. Cet effet immédiat est progressivement neutralisé par la synthèse d'un excès de 2,3DPG. Remarquons cependant que l'avantage de la déviation gauche au niveau de la capture de l' O_2 cesse d'être négligeable lorsque la Pi_{O_2} est très basse, par exemple en très haute altitude. Troisièmement, l'alcalose amortit la réponse ventilatoire par une action au niveau des récepteurs situés dans le tronc cérébral. L'élimination lente de cet excédent d'ions HCO_3^- du liquide céphalo-rachidien explique le renforcement de la réponse ventilatoire après quelques jours ou semaines d'acclimatation en altitude.

Les réactions cardio-vasculaires

Une *réponse cardiovasculaire* biphasique sera déclenchée par les chémorécepteurs localisés au niveau de la croisse aortique et des glomus carotidiens : une stimulation suivie d'une inhibition lorsque l'hypoxie devient profonde. Ces récepteurs répondent aussi aux modifications de la Pa_{CO_2} . Ils bénéficient d'un débit sanguin pléthorique par rapport à leurs besoins en oxygène (environ 40 fois) de sorte que leur P_{vO_2} se rapproche fort de leur Pa_{O_2} . Leur P_{O_2} tissulaire est donc très proche de leur Pa_{O_2} ce qui en fait de bons organes de détection des pressions partielles des gaz sanguins. La réponse cardiovasculaire à l'hypoxie modérée à sévère est modulée par les catécholamines et comprend une augmentation du débit cardiaque, une tachycardie et une vasoconstriction. Le prix à payer est évidemment une augmentation du travail cardiaque et une augmentation des besoins du cœur en oxygène.

La circulation cérébrale n'est normalement pas affectée par des modifications de Pa_{O_2} tant que cette dernière reste au-dessus de 60 mmHg (8kPa). En dessous de cette valeur, le flux sanguin cérébral augmente de façon exponentielle pour doubler à des Pa_{O_2} situées entre 20 et 25 mmHg (entre 2,66 et 3,33 kPa). Cette tentative d'augmenter l'apport d'oxygène au cerveau peut aussi provoquer ou aggraver un œdème cérébral, par exemple dans le mal aigu des montagnes. Ce mécanisme de compensation est particulièrement délétère lorsque l'hypoxémie résulte d'un traumatisme affectant aussi le cerveau.

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est provoquée par une vasoconstriction pulmonaire hypoxique combinée à une augmentation de débit cardiaque. Son rôle bénéfique pourrait être de répartir plus également la circulation pulmonaire sur toute la hauteur de l'organe. Sous sa forme aiguë elle peut cependant aboutir à l'œdème pulmonaire du mal des montagnes qui se rencontre surtout chez des individus vigoureux pratiquant un sport en altitude avant de s'être suffisamment acclimatés. Chroniquement l'hypertension pulmonaire provoquera une fibrose des vaisseaux pulmonaires : on dira que l'on a affaire à une HTAP fixée lorsque l'augmentation de la Pa_{O_2} en faisant respirer de l'oxygène pur ne corrige pas les valeurs de pressions pulmonaires. Une HTAP chronique ou fixée peut retentir sur la fonction du ventricule droit. L'HTAP fixée se rencontre par exemple lorsqu'une cardiopathie cyanogène n'est pas corrigée précocement.

Augmentation du 2-3DiPhosphoGlycérate

La concentration de 2-3DPG intra-érythrocytaire augmente en quelques heures en réponse à la désaturation ou à la dilution de l'hémoglobine, ainsi qu'à l'alcalose. Ceci déplace la CDO vers la droite ; dans la majorité des cas cependant cet effet ne fait qu'amortir un déplacement préalable de la CDO vers la gauche résultant d'une alcalose d'hyperventilation.

Réponses tissulaires

Au niveau tissulaire la différence entre les P_{O_2} artérielle et tissulaire s'amenuise. On assiste alors à une *augmentation du contenu musculaire en myoglobine* et à une néoangiogénèse visant à raccourcir la distance entre les capillaires et les cellules à desservir. *L'augmentation du nombre de petits vaisseaux* diminue légèrement les résistances vasculaires périphériques.

Synthèse de globules rouges

L'érythropoïétine (EPO) est une glycoprotéine de 30.400 daltons produite chez l'adulte essentiellement au niveau du cortex rénal par des cellules endothéliales vasculaires ou interstitielles, et éliminée par le foie. (Chez le fœtus la synthèse de l'EPO se déroule essentiellement dans le foie, organe qui conserve par la suite la possibilité de la produire dans certaines circonstances). La sécrétion de cette hormone dépend de l'apport d'oxygène aux reins : la P_{O_2} et l'Hct ont tous deux leur influence. L'anémie et l'hypoxémie déclenchent sa production. Le cortex rénal partage avec les chémorécepteurs glomériques et aortiques la particularité de bénéficier d'une vascularisation pléthorique, ce qui en fait un endroit "stratégique" pour percevoir des variations de P_{O_2} . Il semble que ce soit la concentration locale de radicaux oxygène qui en constitue le stimulus régulateur. Cette régulation est très fine, car les taux d'hémoglobine sont normalement très stables. L'isolement de l'hormone, puis la production d'EPO recombinante a permis d'étudier dans le détail les propriétés de ce facteur de croissance. L'EPO accélère la multiplication et la différenciation de cellules souches propres à la lignée rouge (appelées Erythroid-Burst-Forming-Units matures et Erythroid-Colony-Forming-Units) de la moelle osseuse successivement en progéniteurs, puis en érythroblastes et enfin en globules rouges. L'action de l'EPO sur la moelle débute rapidement, mais son plein effet ne sera apparent qu'après mise en circulation des nouvelles générations d'érythrocytes. La durée normale des étapes du processus hématopoïétique sensibles à l'EPO est de 10 à 12 jours. L'EPO ne peut être pleinement efficace que si les précurseurs sont présents en quantités suffisantes pour assurer la synthèse des constituants érythrocytaires : acides aminés, fer, acide folique et vitamine B12. L'érythropoïétine peut multiplier de cinq à sept fois la production

d'érythrocytes au bout de plusieurs semaines. L'augmentation d'Hct qui en résulte n'a pas que des effets favorables. La viscosité du sang augmente de façon exponentielle avec l'Hct, l'augmentation devenant cliniquement significative pour des Hcts supérieurs à 50%. La viscosité intervient dans le calcul des résistances circulatoires selon la loi de Poiseuille :

$$R = \frac{\Delta P}{Q} = \frac{8 \eta l}{\rho \cdot r^4}$$

où R représente la résistance à l'écoulement d'un liquide de viscosité η à l'intérieur d'un tuyau de rayon r et de longueur l ; ΔP représente la différence de pression générée par cette résistance pour un débit Q .

L'augmentation de pression sera surtout perceptible au niveau pulmonaire où elle s'ajoutera aux autres mécanismes induits par l'hypoxémie pour provoquer une HTAP. L'augmentation des résistances à l'écoulement du sang accroît le travail cardiaque et peut –paradoxalement– compromettre l'oxygénation tissulaire lors de polyglobulies importantes. Cliniquement l'augmentation de viscosité peut favoriser des phénomènes thromboemboliques au niveau veineux. On lui attribue aussi le mal chronique des montagnes qui se traduit par des maux de tête, de la fatigue, une tolérance diminuée à l'effort, et même un état de conscience altéré. Un état semblable peut être rencontré dans certaines cardiopathies cyanogènes avancées avec polycythémie. Ces patients sont améliorés par des saignées répétées.

VI. Physiologie de la relation Transport – Consommation d’oxygène : le concept de transport critique.

Introduction

La production d’énergie par les cellules, indispensable au maintien de leur fonctionnement et de leur intégrité, dépend étroitement d’un apport constant en oxygène. En effet les cellules ne disposent pas de mécanismes permettant de mettre cet oxygène en réserve. Le transfert de l’oxygène depuis l’environnement ambiant jusqu’à la mitochondrie où il est utilisé requiert la combinaison de phénomènes de convection et de diffusion.. L’ajustement de cet apport d’oxygène via le contrôle de la ventilation et l’adaptation du débit cardiaque a pour résultat que la quantité d’oxygène consommée coïncide aux besoins déterminés par l’activité métabolique des tissus. Dès lors, l’analyse de la relation entre transport et consommation d’oxygène permet d’évaluer l’efficacité avec laquelle les systèmes cardiovasculaire et respiratoire transfèrent l’oxygène aux différents tissus en fonction de leurs besoins métaboliques.

Tout déséquilibre entre apport et demande en oxygène conduit à l’apparition d’une hypoxie tissulaire, laquelle s’accompagne du développement d’un métabolisme anaérobie avec production accrue d’acide lactique. Ce déséquilibre peut résulter d’une réduction de l’apport et, ou, d’une augmentation de la demande en oxygène. La réduction de l’apport d’oxygène aux tissus peut être secondaire à un transport en oxygène inadéquat ou à un défaut d’extraction en oxygène par les tissus ou les cellules. La période périopératoire d’une chirurgie majeure constitue un terrain particulièrement favorable au développement d’une hypoxie tissulaire : l’hypovolémie, l’anémie, les stimulations nociceptives, l’hypothermie et enfin les agents anesthésiques eux-mêmes modifient considérablement l’apport d’oxygène aux tissus, mais aussi leurs besoins métaboliques. Le développement d’une hypoxie tissulaire dans la période périopératoire s’accompagne d’une augmentation de la mortalité et de la morbidité postopératoire. L’optimisation du transport d’oxygène aux tissus dès la période préopératoire s’accompagne d’une réduction significative de ces complications majeures. Cette approche thérapeutique repose sur une connaissance approfondie de la relation physiologique liant le transport et la consommation d’oxygène ainsi que des modifications de celle-ci liées à l’intervention chirurgicale et aux différents événements qui y sont associés.

A. Transport d'oxygène aux tissus

Définitions

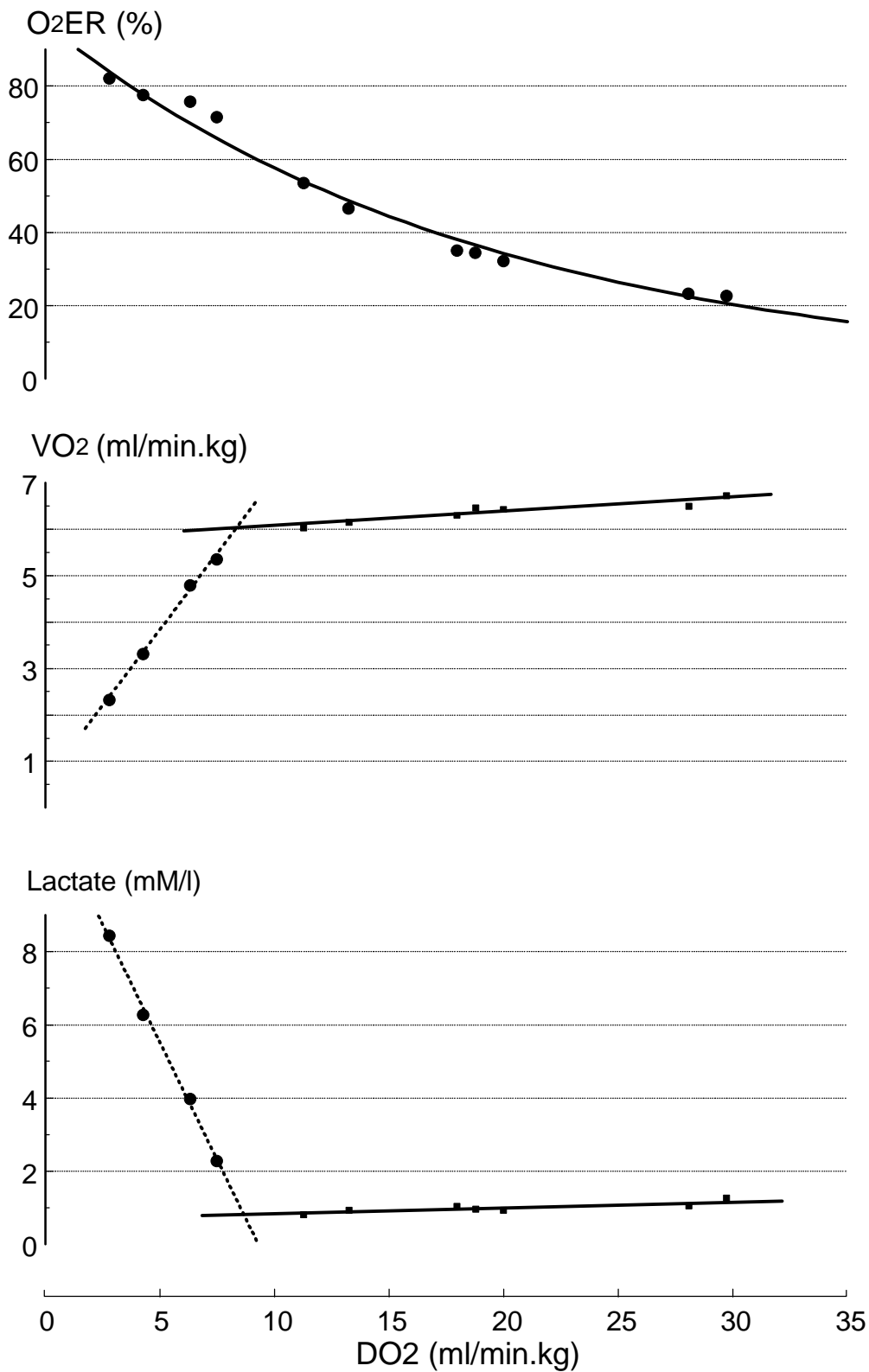
Le transport d'oxygène depuis les poumons jusqu'aux tissus requiert la juxtaposition de différents processus, les uns dits de « convection », les autres de « diffusion » (54). Le transport d'oxygène par convection réfère aux mouvements globaux de l'oxygène dans le sang. Il implique les mécanismes contrôlant la distribution du débit cardiaque entre les organes et au sein de ceux-ci. Dans les conditions physiologiques normales, il dépend donc essentiellement du débit cardiaque. Le transport d'oxygène par diffusion se rapporte au transfert de l'oxygène du sang jusque aux cellules. Ce transfert est fonction du gradient de pression partielle en oxygène existant entre le capillaire et l'intérieur de la cellule. Dans les conditions physiologiques habituelles, il dépend essentiellement de la pression artérielle en oxygène (P_{aO_2}).

La contribution relative des processus de convection et de diffusion dans la limitation de la consommation d'oxygène par les tissus semble déterminée par la densité capillaire, laquelle varie en fonction des organes mais dépend également de l'état de ceux-ci et notamment de l'œdème interstitiel (25).

Régulation

Dans les conditions physiologiques, au repos, la consommation d'oxygène (\dot{V}_{O_2}), déterminée par les besoins métaboliques des tissus est indépendante du transport d'oxygène (\dot{D}_{O_2}), défini comme le produit du débit cardiaque par le contenu artériel en oxygène. Lorsque celui-ci diminue, plusieurs mécanismes interviennent afin d'accroître le taux d'extraction en oxygène (O_{2ER}) et de maintenir la \dot{V}_{O_2} . Néanmoins, en-dessous d'une certaine valeur de \dot{D}_{O_2} , appelée \dot{D}_{O_2} critique, l'augmentation du taux d'extraction devient insuffisante pour maintenir \dot{V}_{O_2} et celle-ci devient dépendante de \dot{D}_{O_2} (Figure 12) (43). Cette valeur critique de \dot{D}_{O_2} correspond également au moment où la concentration d'acide lactique dans le sang circulant commence à augmenter, témoin du développement d'une hypoxie tissulaire (Figure 12).

Figure 12. Relations transport d'oxygène – extraction d'oxygène ($\dot{V}O_2-O_2ER$), transport d'oxygène – consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2-V\dot{O}_2$), transport d'oxygène – lactate sanguin ($\dot{V}O_2$ -lactate) obtenues chez un animal sous anesthésie en utilisant un modèle de choc hémorragique.



D'un point de vue expérimental, lorsque l'apport d'oxygène aux tissus est réduit que ce soit par diminution du débit cardiaque, de la concentration d'hémoglobine ou de la P_{aO_2} , le seul paramètre qui puisse être corrélé à la baisse de \dot{V}_{O_2} est le produit du débit cardiaque par le contenu artériel en oxygène, c'est à dire la \dot{I}_{O_2} . Le paradoxe de cette observation réside dans le fait qu'une même valeur critique de \dot{I}_{O_2} est atteinte pour des valeurs très différentes de P_{O_2} dans le sang veineux mêlé en fonction du modèle utilisé. Ceci s'expliquerait par les modifications microcirculatoires de la perfusion tissulaire en rapport avec les besoins métaboliques locaux. En tout état de cause, la valeur du taux d'extraction atteinte au moment où la \dot{V}_{O_2} devient dépendante de \dot{I}_{O_2} représente un index de l'efficacité avec laquelle les tissus utilisent l'oxygène, index qui est indépendant du niveau de l'activité métabolique. De même, la pente de la relation liant \dot{V}_{O_2} à \dot{I}_{O_2} dans sa partie dépendante reflète l'importance de l'augmentation de O_2ER lorsque la \dot{V}_{O_2} est limitée. La pente de la relation liant \dot{V}_{O_2} à \dot{I}_{O_2} dans sa partie indépendante représente le niveau de la demande en oxygène (45). Cette pente n'est pas tout à fait nulle, elle peut atteindre 10% en cas de larges variations physiologiques de \dot{I}_{O_2} (39). L'augmentation de la demande en oxygène en rapport avec un accroissement de l'apport d'oxygène sur la partie \dot{V}_{O_2} -indépendante de la relation peut correspondre à différents processus. Lorsque \dot{I}_{O_2} est très élevé, le débit cardiaque et donc le travail du cœur sont accrus, impliquant une augmentation de la consommation d'oxygène myocardique. Au niveau du rein la \dot{V}_{O_2} est également dépendante du débit sanguin, puisque celui-ci détermine le taux de filtration et le degré de réabsorption du sodium (38). De même, la clearance hépatique de certains substrats peut induire une dépendance de la demande en O_2 en rapport avec son débit (24).

L'ajustement du taux d'extraction en oxygène en fonction des modifications de \dot{I}_{O_2} requiert l'interaction de deux mécanismes (43). Le premier agit au niveau systémique et implique une augmentation généralisée du tonus vasculaire secondaire à la mise en jeu de systèmes réflexes autonomes. Cette augmentation du tonus vasculaire tend à réduire le flux sanguin au niveau d'organes ayant une demande métabolique basse au profit d'autres ayant des besoins en oxygène plus élevés. Cette redistribution régionale du débit sanguin semble en partie liée à l'activation du système alpha-adrénergique. En effet, le blocage des récepteurs alpha par la phénoxybenzamine s'accompagne d'une réduction des capacités d'extraction en oxygène chez l'animal soumis à une hémorragie ou à une hypoxie (7). Le second mécanisme agit au sein même des tissus, où la diminution de l'apport d'oxygène entraîne une réponse microcirculatoire permettant un accroissement de l'extraction tissulaire en oxygène. La baisse de la P_{O_2} au niveau pré-capillaire provoque un réflexe métabolique issu des cellules parenchymateuses, responsable d'une vasodilatation des artérioles terminales, aboutissant à une augmentation du nombre de capillaires

perfusés. Ce phénomène de recrutement capillaire en réponse à une hypoxie locale réduit efficacement les distances inter-capillaires et augmente le temps de transit des globules rouges dans les capillaires. L'optimisation de la diffusion de l'oxygène au niveau des tissus facilite dès lors l'extraction d'oxygène par ceux-ci.(18).

Ces mécanismes permettant un couplage optimal entre l'apport et la demande en oxygène au niveau local protègent les tissus d'une atteinte hypoxique lorsque \dot{D}_{O_2} est réduit. Néanmoins, même les tissus sains présentent une valeur critique de \dot{D}_{O_2} , en-dessous de laquelle toute diminution supplémentaire d'apport s'accompagnera d'une baisse de \dot{V}_{O_2} . Bien que le taux d'extraction en oxygène continue à augmenter au-delà de ce seuil critique, celui-ci devient insuffisante pour maintenir la \dot{V}_{O_2} . Cette dépendance « physiologique » de \dot{V}_{O_2} vis-à-vis de \dot{D}_{O_2} s'accompagne du développement d'une hypoxie tissulaire avec stimulation du métabolisme anaérobie et apparition d'une acidose lactique (3).

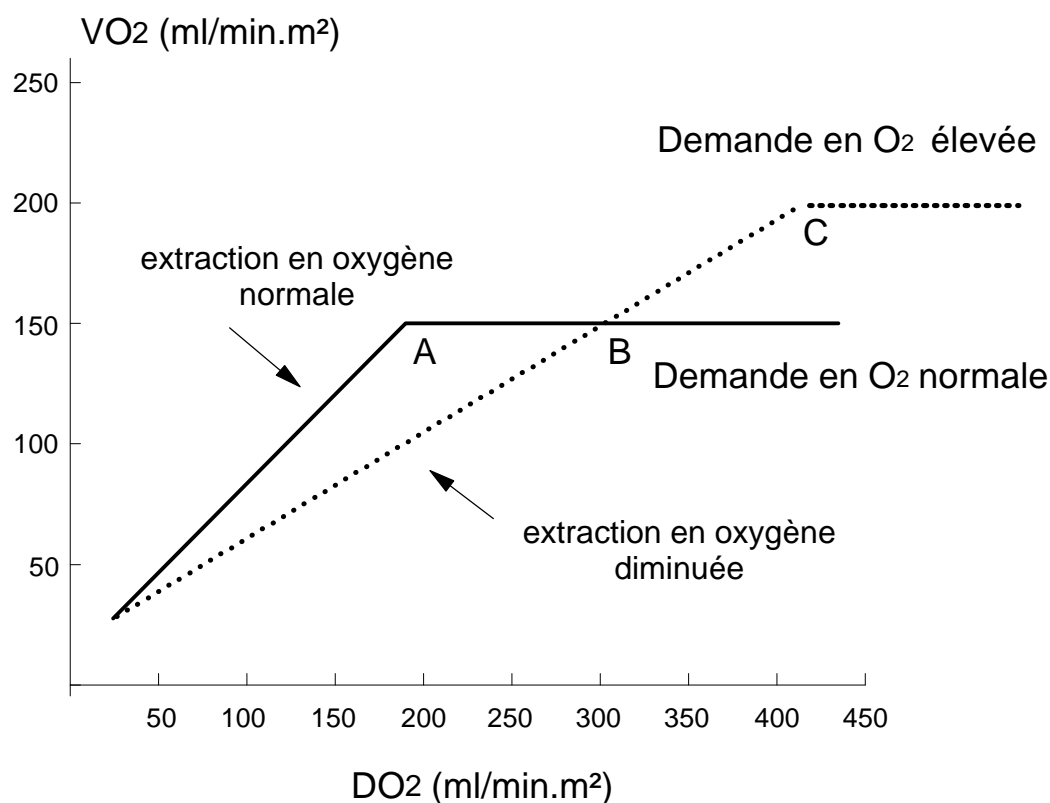
Chez l'animal, de très nombreuses études expérimentales démontrent l'existence d'une relation biphasique entre \dot{V}_{O_2} et \dot{D}_{O_2} tant au niveau de l'animal entier qu'au niveau d'organes isolés (46),(54). De manière surprenante, la plupart des tissus démontrent un taux d'extraction critique relativement comparable, entre 60 et 70% (46). Chez l'être humain, la mise en évidence de la relation \dot{V}_{O_2} - \dot{D}_{O_2} expose à des problèmes éthiques et méthodologiques. Deux travaux signalent néanmoins l'existence d'une relation biphasique entre \dot{V}_{O_2} et \dot{D}_{O_2} chez des patients sous anesthésie. Le premier rapporte l'histoire d'un patient de Jéhovah décédé suite à une anémie aiguë secondaire à une hémorragie. Le taux d'extraction critique de ce patient au point critique était de 44% (62). Le second étude rapporte l'évaluation de la relation \dot{V}_{O_2} - \dot{D}_{O_2} chez 18 patients pour lesquels un arrêt de la thérapeutique avait été décidé (36). Le taux d'extraction critique chez ces patients était de l'ordre de 60%.

B. Le concept de dépendance « pathologique » de la $\dot{V}O_2$

Quel que soit le niveau de la demande métabolique, toute altération des capacités d'extraction tissulaires en oxygène s'accompagnera d'une augmentation de la valeur critique de $\dot{D}O_2$ aboutissant au phénomène de dépendance « anormale » ou « pathologique » de $\dot{V}O_2$ (Figure 13).

Figure 13. Dépendance pathologique de la consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$) :

L'augmentation de la valeur critique de transport ($\dot{D}O_2$) résulte soit d'une altération des capacités d'extraction en oxygène (du point A vers le point B) soit d'une altération des capacités d'extraction en oxygène et d'une augmentation de la demande en oxygène des tissus (du point A vers le point C).



Mécanismes

Différents modèles expérimentaux de dépendance pathologique de $\dot{V}\dot{O}_2$ ont été développés afin d'identifier les mécanismes potentiellement responsables de ce processus. Cette approche expérimentale offre des avantages méthodologiques et statistiques évidents. Néanmoins, l'interprétation des résultats de ces travaux et l'extrapolation clinique de ceux-ci restent difficiles et controversés.

Tableau 5. Altération des capacités d'extraction tissulaires en oxygène

1. Au niveau systémique : perte du contrôle vasculaire
 - Atteinte du système sympathique
 - Développement de shunts artério-veineux
2. Au niveau microcirculatoire : hétérogénéité de la perfusion tissulaire
 - Lésion endothéliales
 - Micro-embolies
3. Au niveau cellulaire : défaut d'utilisation de l'oxygène
 - Atteinte mitochondriale
 - Poisons (monoxyde de carbone...)

D'un point de vue théorique, l'altération des capacités d'extraction tissulaires en oxygène peut résulter de dysfonctionnements apparaissant à différents niveaux (Tableau 5). Au niveau systémique, toute altération du contrôle de la distribution du flux sanguin, secondaire par exemple à la perte du tonus vasoconstricteur aboutit à la perfusion exagérée de certains organes à demande métabolique basse aux dépens d'organes à besoins élevés. Il en résulte une baisse de l'extraction périphérique d'oxygène par un mécanisme comparable à celui du shunt artério-veineux. Schlichtig et coll. (41) ont pu démontrer que la redistribution flux sanguin entre les organes constituait, au cours de l'hémorragie, un facteur déterminant de la $\dot{V}\dot{O}_2$ critique. L'administration d'un agent bloquant les récepteurs alpha-adrénergiques comme la phénoxybenzamine s'accompagne d'une diminution significative du taux d'extraction en oxygène au point critique (7). L'ouverture de shunts artério-veineux a également été évoquée pour expliquer la baisse des capacités d'extraction tissulaire en oxygène. Bien que la présence de telles anastomoses ait été démontrée expérimentalement, le débit au travers celles-ci ne permet pas à lui seul d'expliquer le déficit d'extraction observé dans certains états pathologiques comme le sepsis (2).

L'impossibilité de recruter des capillaires face à une diminution de $I\dot{V}_{O_2}$ limite certainement la capacité des tissus à maintenir leur taux d'extraction au niveau requis. Drazenovic et coll. (13) observent chez le chien l'administration d'endotoxine s'accompagne d'une diminution de la capacité des tissus à augmenter le nombre de capillaires perfusés face à une baisse de $I\dot{V}_{O_2}$. La régulation locale du débit de perfusion participerait également à la redistribution globale du débit cardiaque, même en l'absence de contrôle central (49). Plusieurs travaux mettent en lumière le rôle joué par l'endothélium et les fibres musculaires lisses dans le contrôle vasculaire du flux sanguin local (40). L'altération de la réponse endothéliale nécessaire à ce contrôle pourrait dès lors contribuer à l'altération des capacités d'extraction tissulaires en oxygène. La formation d'agrégats de neutrophiles ou de micro-embolies plaquettaires observés notamment dans le syndrome de détresse respiratoire de l'adulte pourrait également contribuer à la baisse des capacités d'extraction en oxygène rapportée dans certains états pathologiques. Il semble néanmoins que les effets potentiels de ces micro-embolies soient liés aux modifications vasculaires qu'ils induisent plutôt qu'à l'obstruction capillaire proprement dite (14).

Le défaut d'extraction, observé dans les situations caractérisées par une dépendance pathologique de $V\dot{V}_{O_2}$, peut résulter d'un transport en oxygène inadéquat, mais aussi d'une atteinte cellulaire directe. Si le dommage primaire se situe au niveau de la cellule elle-même, plusieurs mécanismes sont possibles. Il peut s'agir soit d'une limitation de la diffusion de l'oxygène dans le cytoplasme, soit d'une détérioration des oxydases mitochondriales, soit enfin d'une atteinte des oxydases non mitochondriales (40). Plusieurs travaux ont ainsi exploré directement la consommation d'oxygène cellulaire après administration de bactéries ou d'endotoxines. Aucun d'entre eux n'a pu exclure formellement un effet indirect de l'endotoxine administrée ou libérée par les bactéries sur la mitochondrie. Tous suggèrent néanmoins que les principaux bouleversements observés au niveau cellulaire résulteraient essentiellement de modifications de l'apport local d'oxygène (40).

Approche clinique

Il y a près de trente ans, Powers et coll. (33) évoquaient pour la première fois l'existence d'une dépendance pathologique de \dot{V}_{O_2} chez des patients présentant un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). Depuis, de très nombreux travaux ont soit confirmé, soit réfuté l'existence de ce phénomène chez des patients en état critique. Le manque d'homogénéité de la littérature en particulier dans la modélisation des études et dans l'application des critères d'inclusion complique singulièrement une analyse critique de celle-ci. Bien que surestimé dans les premiers travaux traitant du sujet, le phénomène de dépendance pathologique de \dot{V}_{O_2} peut apparaître chez le patient en état critique dans certaines circonstances. L'identification du phénomène est cependant difficile, en raison de son caractère spécifique mais aussi de la présence de nombreux écueils méthodologiques.

Spécificité de la dépendance pathologique de \dot{V}_{O_2}

La dépendance pathologique de \dot{V}_{O_2} par rapport à \dot{D}_{O_2} est avant tout un événement transitoire, associé au développement d'une défaillance circulatoire aiguë. Un certain nombre d'études ont associé l'existence de ce phénomène au développement d'une hypoxie tissulaire suggérée par l'apparition d'une acidose lactique ou la chute du pH de la muqueuse gastrique (11). D'autres études observent une indépendance de \dot{V}_{O_2} par rapport à \dot{D}_{O_2} chez des patients septiques présentant un état hémodynamique stable. Chez ceux-ci, l'existence éventuelle d'un taux de lactate élevé pourrait être attribuée à une autre étiologie que le développement d'une hypoxie tissulaire, comme la présence d'une insuffisance hépatique ou d'une néoplasie en voie de généralisation (65). Un taux de lactate élevé ne doit faire suspecter le développement d'une hypoxie tissulaire qu'en présence d'une acidose métabolique et d'autres signes de défaillance circulatoire (hypotension, oligo-anurie, troubles de la conscience...).

La relation \dot{V}_{O_2} - \dot{D}_{O_2} globale, mesurée au niveau systémique, représente en fait la somme des relations existant au niveau des différents tissus de l'organisme. Une diminution, même modérée du transport d'oxygène au niveau systémique peut s'accompagner d'une baisse de l'apport d'oxygène au niveau régional en-dessous de la valeur critique, avec développement d'une hypoxie cellulaire à ce niveau. L'existence d'une dépendance pathologique régionale aboutissant au développement d'une hypoxie tissulaire localisée dérive de travaux portant notamment sur la tonométrie gastrique (19). L'étude de Ronco et coll. (36) étudiant la relation \dot{V}_{O_2} - \dot{D}_{O_2} chez des patients en état critique chez lesquels un arrêt thérapeutique avait été décidé semble également confirmer cette hypothèse.

Dans cette étude, l'analyse de la partie indépendante de la relation \dot{V}_{O_2} - \dot{D}_{O_2} obtenue chez chacun des patients révèle l'existence d'une pente relativement importante. Une telle pente pourrait suggérer l'apparition d'une dépendance de \dot{V}_{O_2} par rapport à \dot{D}_{O_2} au niveau de certaines zones, la majorité des organes étant encore adéquatement perfusés (42). La diminution de \dot{V}_{O_2} dans certaines zones hypoperfusées suite à la baisse de \dot{D}_{O_2} globale aboutirait à une diminution de la \dot{V}_{O_2} systémique, alors que la valeur du taux d'extraction en oxygène pour lequel la majorité des organes deviennent \dot{D}_{O_2} dépendants restait inchangée.

Écueils méthodologiques

L'approche expérimentale a clairement souligné la difficulté de démontrer l'existence d'une atteinte des capacités d'extraction en oxygène dans différentes situations physiopathologiques. Une diminution de ces capacités peut conduire au développement d'une hypoxie tissulaire locale responsable d'une défaillance organique multisystémique sans que nécessairement des variations modérées de \dot{D}_{O_2} n'entraînent de grandes variations de \dot{V}_{O_2} globale. Les écueils méthodologiques rencontrés afin d'évaluer \dot{V}_{O_2} - \dot{D}_{O_2} chez le patient en état critique renforcent encore la difficulté de démontrer l'existence d'une dépendance pathologique de \dot{V}_{O_2} en pratique clinique (Tableau 6).

Tableau 6. Problèmes méthodologiques associés à l'évaluation clinique de \dot{V}_{O_2} - \dot{D}_{O_2}

1. Variations spontanées de la demande en oxygène
2. Globalisation des données
3. Couplage mathématique
4. Interprétation du test utilisé pour faire varier \dot{D}_{O_2}

Sur le plan physiologique, toute modification de la demande en oxygène s'accompagne d'un changement parallèle de \dot{D}_{O_2} . Dès lors, toute modification du niveau d'activité métabolique chez un individu peut suggérer l'existence d'une dépendance, physiologique ou non, de \dot{V}_{O_2} . Les modifications du niveau de sédation, le réveil d'une anesthésie, le sevrage de la ventilation mécanique et certains gestes thérapeutiques comme la kinésithérapie peuvent induire des modifications importantes de la demande en oxygène des patients. L'analyse de la relation \dot{V}_{O_2} - \dot{D}_{O_2} chez les malades en état critique doit tenir compte de ces variations possibles de la demande en oxygène (64).

Un problème de couplage mathématique des données peut apparaître lorsque une même variable est introduite dans les deux termes d'une régression. En effet, l'erreur sur la mesure de cette variable force une association entre les deux paramètres (32). De nombreuses études cliniques sont confrontées à ce type de problème, étant donné que \dot{V}_{O_2} et \dot{D}_{O_2} sont déterminés à partir des mêmes valeurs de débit cardiaque, de saturation artérielle en oxygène et de concentration d'hémoglobine. L'utilisation de paramètres couplés dans l'analyse, particulièrement la mesure du débit cardiaque par thermodilution, tendrait donc à augmenter artificiellement la pente de la relation entre \dot{V}_{O_2} et \dot{D}_{O_2} (1). Plusieurs facteurs limitent néanmoins l'importance du biais méthodologique dans la mise en évidence d'une éventuelle dépendance pathologique de \dot{V}_{O_2} . Le risque de couplage mathématique des données est d'autant plus faible que les variations induites de \dot{D}_{O_2} sont importantes. Il existe une correction statistique permettant de réduire le risque d'erreur lié à ce couplage (53). En outre, les erreurs liées aux mesures du débit cardiaque pourraient tout aussi bien cacher l'existence d'une dépendance pathologique de \dot{V}_{O_2} plutôt que d'en renforcer l'importance (11). Enfin, le biais méthodologique incriminé ne permet d'expliquer l'existence d'un phénomène de dépendance pathologique de \dot{V}_{O_2} dans certains sous-groupes de patients et pas dans d'autres, alors que tous démontrent des variations comparables de débit cardiaque et de \dot{D}_{O_2} . Plusieurs auteurs observent une dépendance pathologique de \dot{V}_{O_2} lorsque celle-ci est calculée à partir de l'équation de Fick (\dot{V}_{O_2} indirecte : mesure du débit cardiaque et des contenus artériel et veineux mêlés en oxygène) alors que cette dépendance n'apparaît pas lorsque \dot{V}_{O_2} est calculée par calorimétrie indirecte (\dot{V}_{O_2} directe : analyse des mélanges gazeux). En théorie, les deux techniques ne diffèrent que par le fait que la méthode de Fick ne tient pas compte de la \dot{V}_{O_2} pulmonaire. En pratique, il existe une bonne concordance entre les deux méthodes, même chez les patients en état critique (10),(12). L'absence de concordance entre les deux techniques doit donc faire rechercher

des problèmes de mesure non seulement au niveau de la détermination indirecte de \dot{V}_{O_2} mais aussi au niveau de la détermination directe de \dot{V}_{O_2} (Tableau 7).

Tableau 7. Sources d'erreurs potentielles liées à la détermination de \dot{V}_{O_2}

1. Mesure directe (calorimétrie indirecte)
 - 1.1. Echanges gazeux instables
 - 1.1.1. Variations des conditions de ventilation
 - 1.1.2. Administration de bicarbonate
 - 1.1.3. Modifications des réserves en CO₂ sous l'effet de changements brutaux du débit cardiaque
 - 1.2. Hautes FiO₂
 - 1.3. Fuites dans le circuit de ventilation
 - 1.4. Interférences avec d'autres gaz (halogénés, monoxyde d'azote)
 - 1.5. Humidité
2. Mesure indirecte (à partir de l'équation de Fick inversée)
 - 2.1. Mesure du débit cardiaque par thermodilution
 - 2.1.1. Non fiable en cas de très bas débit, régurgitation tricuspide sévère, shunt intra cardiaque
 - 2.1.2. Injection inadéquate ou irrégulière, température de l'injecta élevée
 - 2.1.3. Constante de temps inadéquate
 - 2.2. Mesure du taux d'hémoglobine et des saturations artérielle et veineuse mêlée
 - 2.2.1. Prélèvement inadéquat ou contaminé

Cette dernière technique présente certaines limitations méthodologiques qui rendent notamment son utilisation difficile chez les patients hémodynamiquement instables, pour lesquels justement une dépendance pathologique de \dot{V}_{O_2} pourrait être suspectée (12).

La mise en évidence d'un phénomène de dépendance de \dot{V}_{O_2} par rapport à \dot{D}_{O_2} requiert une intervention thérapeutique entraînant une variation aiguë de \dot{D}_{O_2} . Le remplissage vasculaire, la transfusion sanguine, l'administration d'agents vaso-actifs et l'utilisation d'une PEP (pression expiratoire positive) ont été utilisés. Les limitations propres à chacune de ces interventions doivent être prises en compte dans l'interprétation du test thérapeutique. Quel que soit le mécanisme impliqué, l'accroissement du débit cardiaque peut s'accompagner d'une augmentation de la demande en oxygène de certains organes comme le cœur, les reins et le foie. Les catécholamines peuvent également être responsable d'une augmentation de la demande en oxygène de l'organisme par leurs effets stimulants directs du métabolisme cellulaire (8). Cet effet, lié à la dose, et dépend de la sensibilité des récepteurs α -adrénergiques et du niveau d'activité sympathique propre du patient.

C. Relation \dot{V}_{O_2} - \dot{I}_{O_2} dans la période périopératoire

De nombreux facteurs vont modifier les apports et la demande en oxygène des tissus dans la période périopératoire. L'activation des réflexes neuro-humoraux liée aux stimulations nociceptives, les variations de la concentration d'hémoglobine liées aux pertes et aux transfusions sanguines, les modifications de volémie, de température et l'anesthésie elle-même vont interférer diversement avec \dot{V}_{O_2} et \dot{I}_{O_2} . Plusieurs études ont tenté d'évaluer la relation \dot{V}_{O_2} - \dot{I}_{O_2} au cours d'interventions chirurgicales lourdes (50),(26), (66). Toutes rapportent une diminution des capacités d'extraction tissulaires en oxygène, pouvant aboutir dans certains cas au développement d'une hypoxie tissulaire (66),(51). Bien que parfois limitées par de sérieux biais méthodologiques, ces observations démontrent néanmoins la nécessité d'évaluer l'adéquation de \dot{I}_{O_2} en rapport avec la demande métabolique, en tenant compte des facteurs spécifiques à l'acte opératoire.

Effets des lésions tissulaires

La chirurgie « lourde » se caractérise par l'association de pertes sanguines importantes et de lésions tissulaires liées à l'acte opératoire proprement dit. Il a été bien démontré expérimentalement qu'en cas d'hémorragie, l'existence de lésions tissulaires et la stimulation des terminaisons nerveuses sensibles périphériques précipitent l'apparition d'un état de choc (35). Les mécanismes responsables du développement précoce d'un état de défaillance circulatoire aiguë en présence d'un traumatisme impliquent une altération de la performance cardiaque, une augmentation de la \dot{I}_{O_2} critique et, dans une moindre mesure, une majoration de l'hypovolémie par perte du volume plasmatique (34). L'augmentation de la \dot{I}_{O_2} critique démontrée dans différents modèles expérimentaux résulte à la fois d'une augmentation de la demande en oxygène des tissus et d'une diminution des capacités d'extraction d'oxygène. En effet, les lésions tissulaires induisent une réponse inflammatoire locale et systémique responsable d'une augmentation de la demande métabolique et d'une altération de la distribution du flux sanguin de régions métaboliquement actives comme le tube digestif vers des zones moins actives comme les muscles (27). L'hypoperfusion splanchnique et l'ischémie intestinale qui en résulte amplifieraient la production de médiateurs de l'inflammation. Ceux-ci vont majorer le phénomène de maldistribution du flux sanguin au niveau systémique et microcirculatoire par leurs effets délétères sur le contrôle du tonus vasomoteur (48).

Effets des variations du taux d'hémoglobine

Au cours de l'anémie aiguë, la réduction des capacités de transport de l'oxygène secondaire à la baisse du taux d'hémoglobine déclenche une réponse physiologique tant au niveau systémique qu'au niveau microcirculatoire, aboutissant à une augmentation du débit cardiaque et du taux d'extraction en oxygène. L'efficacité de ces mécanismes dépend de plusieurs facteurs dont le plus important est le maintien d'un volume circulant adéquat. L'augmentation des capacités d'extraction en oxygène au cours de l'anémie « iso » volémique résulte d'ajustements physiologiques au niveau systémique et microcirculatoire. Au niveau systémique, la baisse de viscosité associée à l'hémodilution s'accompagne d'une redistribution du flux sanguin vers le cœur et le cerveau, qui dépend notamment de la région splanchnique (55). Cette redistribution du flux résulterait, du moins en partie, d'une activation du système sympathique. Au niveau microcirculatoire, l'hémodilution aboutit à une accélération de la vitesse de passage des globules rouges secondaire à une élévation de la pression au niveau des artérioles terminales, elle-même stimulant la vasomotricité artériolaire (30). Ces deux effets se conjuguent pour améliorer la distribution des globules rouges dans le réseau capillaire (63). L'amélioration des capacités d'extraction en oxygène liée à la mise en jeu de ces mécanismes a été mise en évidence dans un travail expérimental réalisé chez le chien anesthésié soumis à un choc hémorragique (59). Il a été confirmé très récemment au cours du sepsis, dans une autre étude utilisant un tout autre modèle expérimental (9).

De nombreux travaux ont exploré les effets de la transfusion sanguine sur la relation V_{O_2} - I_{O_2} chez le patient en état critique (22). Bien que la plupart d'entre eux démontrent une augmentation de I_{O_2} , peu observent une augmentation de V_{O_2} . Néanmoins, l'accroissement de V_{O_2} ne doit être attendu que chez les patients chez lesquels existe une dépendance de V_{O_2} par rapport à I_{O_2} , laquelle est difficile à démontrer en pratique clinique. Deux travaux expérimentaux ont étudié ce problème dans un modèle de dépendance de V_{O_2} obtenu par hémodilution isovolémique chez des rongeurs (16),(52). Les auteurs observent que la transfusion de sang frais restaure la V_{O_2} alors que la transfusion de sang de banque âgé de plus de 28 jours ne la restaure pas. Cette observation a été attribuée aux effets de la conservation sur les globules rouges, à savoir une chute du taux de 2,3 diphosphoglycérate ce qui accroît l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, et une diminution de la déformabilité des globules rouges par perte de leur pouvoir anti-oxydant, ce qui entrave leur passage dans les capillaires (29),(22). Un travail expérimental récent compare les effets sur la V_{O_2} de la transfusion de sang frais et de l'augmentation du débit sanguin dans un modèle de dépendance

de \dot{V}_{O_2} obtenu par circulation extra-corporelle (57). A augmentation identique de \dot{I}_{O_2} , les deux traitements accroissent de manière similaire la \dot{V}_{O_2} .

Effets de l'hypothermie

L'hypothermie est fréquemment rencontrée au cours d'interventions chirurgicales longues associées à des pertes sanguines et liquidiennes significatives. L'hypothermie diminue la demande métabolique des tissus. Ainsi, pour une température de 30-32°C, la demande en oxygène des tissus est réduite d'environ 45%, sans effet majeur sur la fonction cardiaque (31). Néanmoins, l'hypothermie altère la distribution du flux sanguin accroît la viscosité sanguine et augmente l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. Ces effets pourraient avoir comme conséquence une diminution des capacités d'extraction en oxygène par les tissus ainsi que le suggèrent plusieurs travaux (44),(56). L'effet bénéfique de l'hypothermie sur la demande métabolique des tissus doit donc être nuancé par ces effets sur les capacités d'extraction en oxygène ainsi que par ses autres effets secondaires, notamment sur l'hémostase.

Effets des agents anesthésiques

L'anesthésie affecte la relation \dot{V}_{O_2} - \dot{I}_{O_2} de différentes manières. D'une part les agents utilisés affectent directement la balance en O_2 de l'organisme. D'autre part ils interfèrent avec plusieurs mécanismes compensateurs mis en jeu en cas d'anémie et ou d'hypovolémie. En outre, l'anesthésie inhibe les centres thermorégulateurs, augmentant ainsi la susceptibilité du patient à développer une hypothermie au cours d'une intervention chirurgicale (4).

L'étude des effets des agents anesthésiques sur la relation \dot{V}_{O_2} - \dot{I}_{O_2} est rendue complexe par le fait que la plupart d'entre eux réduisent à la fois \dot{I}_{O_2} et \dot{V}_{O_2} . D'un côté, ils diminuent le transport d'oxygène essentiellement en réduisant le débit cardiaque par leurs propriétés vasodilatatrices et inotropes négatives. De l'autre, ils réduisent la \dot{V}_{O_2} directement par leurs effets sur certains organes comme le cœur et indirectement en réduisant l'activité du système sympathique et en supprimant le travail des muscles respiratoires (61). Rouby et coll. (37) observent chez les patients en état critique que l'administration de morphine s'accompagne d'une diminution simultanée de \dot{V}_{O_2} et de \dot{I}_{O_2} sans modification du taux d'extraction, suggérant que la baisse de \dot{V}_{O_2} est liée à une diminution de la demande en oxygène des tissus plus qu'à la baisse de \dot{I}_{O_2} .

Cette observation est confirmée par Boyd et coll. (6) qui remarquent également que les effets de la sédation sur la \dot{V}_{O_2} et la \dot{D}_{O_2} dépendent étroitement de la profondeur de celle-ci. Le fait que les effets sur la \dot{V}_{O_2} soient plus importants que ceux sur la \dot{D}_{O_2} tendent à indiquer l'absence d'effet délétère de la sédation sur la balance globale en O_2 de l'organisme. D'autres auteurs (66),(15) rapportent au cours d'interventions chirurgicales lourdes l'apparition d'une acidose lactique, témoin du développement d'une hypoxie tissulaire. Selon ces auteurs, ce phénomène s'expliquerait par une diminution de \dot{V}_{O_2} plus importante que la diminution de la demande en O_2 des tissus, impliquant un défaut d'utilisation de l'oxygène par les tissus au cours de l'anesthésie. Schweizer et coll. (47) suggèrent un effet toxique des agents anesthésiques sur les mitochondries, mais cette hypothèse n'a jamais été confirmée. Shibusaki et coll. (50) supposent quant à eux que les anesthésiques pourraient diminuer les capacités d'extraction tissulaires en oxygène. Cette dernière hypothèse a été confirmée par deux études expérimentales évaluant l'effet des principaux agents anesthésiques sur la relation \dot{V}_{O_2} - \dot{D}_{O_2} dans un modèle de choc hémorragique (58),(60). A l'exception de la kétamine tous les agents anesthésiques testés réduisent de manière dose-dépendante les capacités d'extraction en oxygène des tissus, aboutissant à une augmentation de \dot{D}_{O_2} critique. Ce phénomène s'expliquerait notamment par les propriétés vasodilatatrices des agents testés, mais aussi par leurs effets dépresseurs sur le système sympathique dont le rôle dans la redistribution du flux lorsque \dot{D}_{O_2} est réduit a été bien démontré (28). L'agent ayant le moins d'effet délétère sur les capacités d'extraction en O_2 , la kétamine, est aussi le seul à présenter des propriétés sympathicomimétiques (23).

Implications cliniques

Le concept d'une dépendance pathologique de $\dot{V}\&_{O_2}$ et donc la possibilité de voir se développer une dette en oxygène dans la période périopératoire a conduit certains experts à proposer d'augmenter $\dot{D}\&_{O_2}$ jusqu'à des valeurs supra-physiologiques dans la période postopératoire afin de réduire la morbidité et la mortalité postopératoire. Depuis, plusieurs auteurs ont remis en question cette pratique, arguant du fait que celle-ci n'est probablement pas bénéfique chez tous les patients subissant une chirurgie lourde étant donné que le niveau de la demande en oxygène, le degré d'altération de la fonction cardiaque et des capacités d'extraction en oxygène peuvent varier grandement au sein de cette population. Une méta-analyse récente ne retrouve pas une diminution significative de la mortalité des patients en état critique bénéficiant d'interventions visant à atteindre ces valeurs supra-physiologiques (21). En outre, l'obtention de ces valeurs par le remplissage vasculaire ou par l'administration d'agents adrénérgiques comporte un risque de complications non négligeable, responsables d'une éventuelle augmentation de la mortalité (20). Plusieurs travaux semblent néanmoins démontrer que l'optimisation de $\dot{D}\&_{O_2}$ réalisée préventivement, en pré- et per-opératoire, afin d'éviter l'apparition d'une dette en oxygène, pourrait s'avérer bénéfique en terme de mortalité et de morbidité postopératoire dans certains groupes de patients à haut risque (5). C'est dans ce cadre que l'évaluation de la relation $\dot{V}\&_{O_2}$ - $\dot{D}\&_{O_2}$ peut représenter un outil complémentaire à l'évaluation clinique et hémodynamique des patients à risque afin d'adapter au mieux la thérapeutique. Le dosage répété du lactate sanguin pourrait également y trouver place. Enfin, l'efficacité d'une telle approche devrait être mesurée non seulement au niveau systémique, mais aussi au niveau régional, en utilisant des paramètres locaux d'évaluation de la perfusion et de l'oxygénation tissulaire (17).

Bibliographie des chapitres I à V.

Ouvrages de référence

1. Bakker J. Tissue oxygen delivery in the critically ill. ISBN 90-6746-014-1; 1995.
2. Bunn F, Forget B. Hemoglobin : molecular, genetic and clinical aspects; Saunders; 1986. ISBN 0-7216-2181-3.
3. Chiche J-D, Lamy M. Production et élimination du gaz carbonique : chap 9 in Physiologie en anesthésiologie. FEEA-Pradel; 1995. ISBN 2-907516-69-8.
4. Even P. La respiration : chap XIV in Physiologie humaine, Meyer P, 2^{ème} édition. Médecine-Sciences Flammarion; 1983. ISBN 2-257-12243-7.
5. Fahey P. Continuous measurement of blood oxygen saturation in the high risk patient. (Vol 2); 1987. ISBN 0-942210-21-2.
6. Guyton A, Hall J. Textbook of medical physiology 10th edition, Saunders C°; 2001.
7. Lehninger A, Nelson D, Cox M. The three-dimensional structure of proteins : part II chap 7 in Principles of Biochemistry, 2nd edition. Worth Publishers; 1993. ISBN 0-87901-500-4.
8. Moffett D, Moffett S, Schauf C. Gas exchange and Gas transport in the blood : chap.17 in Human Physiology, foundations and frontiers. Mosby; 1993.
9. Moyle J. Pulse Oximetry. Principles and Practice Series (editors Hahn and Adams), BMJ publishing group, 1994. ISBN 0 7279 0831 6.
10. Nunn J. Nunn's applied physiology, 4th edition. Butterworth-Heinemann; 1993. ISBN 0-7506-1336-X.
11. Schweiss J. Continuous measurement of blood oxygen saturation in the high risk patient (vol 1) 1986. ISBN 0-942210-20-4.
12. Silverthorn Human physiology, an integrated approach : an integrated approach. Prentice Hall, Upper Saddle River, New Jersey 1998.
13. Staub N. The respiratory system: section V in Physiology, Berne R, Levy M, Koeppen B, Stanton B, 4th edition. Mosby, 1998. ISBN 0-8151-0952-0.
14. Steinberg M, Forget B, Higgs D, Nagel R. Disorders of Hemoglobin : genetics, pathophysiology, and clinical management. Cambridge University Press, 2001. ISBN 0 521 63266 8.
15. Taylor A, Rehder K, Hyatt R, Parker J. Clinical Respiratory Physiology. Saunders, 1989. ISBN 0-7216-2484-7.
16. West J. Pulmonary pathophysiology : the essentials, 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, 1998. 0-683-30225-6.
17. West J. Respiratory physiology : the essentials; 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2000. ISBN 0-683-30734-7.

Articles

1. Andersen M, Clewell H, Gargas M, MacNaughton M, Reitz R, Nolan R, McKenna M. Physiologically based pharmacokinetic modeling with dichloromethane, its metabolite, carbon monoxide, and blood carboxyhemoglobin in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 108(1):14-27; 1991.
2. Bauer C, Kurtz A. Oxygen-linked CO₂ binding to isolated beta subunits of human hemoglobin. *J Biol Chem* 252(9):2952-2955; 1977.
3. Benignus VA, Hazucha MJ, Smith MV, Bromberg PA. Prediction of carboxyhemoglobin formation due to transient exposure to carbon monoxide. *J Appl Physiol*;76(4):1739-45; 1994.
4. Breepoel P, Kreuzer F, Hazevoet M. Interaction of organic phosphates with bovine hemoglobin. *Pflugers Arch* 389(3):219-225; 1981.
5. Burmester T, Welch B, Reinhardt S, Hankeln T. A vertebrate globin expressed in the brain. *Nature* 407:520-523; 2000.
6. Chang TM, D'Agnillo F, Yu WP, Razack S. Two future generations of blood substitutes based on polyhemoglobin-SOD-catalase and nanoencapsulation. *Adv Drug Deliv Rev* 40(3):213-8; 2000.
7. Chang TM. Artificial cell biotechnology for medical applications. *Blood Purif* 18(2):91-6; 2000.
8. Chang TM. Modified hemoglobin-based blood substitutes : crosslinked, recombinant and encapsulated hemoglobin. *Vox Sang* 74 Suppl 2:233-41; 1998.
9. Chang TM. Red blood cell substitutes. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 13(4):651-67; 2000.
10. Chuang ML, Ting H, Otsuka T, Sun XG, Chiu FY, Beaver WL, Hansen JE, Lewis DA, Wasserman K. Aerobically generated CO₂ stored during early exercise. *J Appl Physiol* 87(3):1048-58; Sep 1999.
11. Clegg JB, Weatherall DJ. Thalassemia and malaria: new insights into an old problem. *Proc Assoc Am Physicians* 111(4):278-82; Jul-Aug 1999.
12. Cooper CE, Springett R. Measurement of cytochrome oxidase and mitochondrial energetics by near-infrared spectroscopy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352(1354):669-7630; 1997 Jun.
13. Cuiquet OY, Baele PM, Van Obbergh LJ. A second generation blood substitute (perflubron emulsion) increases blood solubility of modern volatile anesthetics in vitro. *Anesth Analg*, accepté pour publication, 2002.
14. Deby-Dupont G, Deby C, Lamy M. Données actuelles sur la toxicité de l'oxygène. *Réanimation*, accepté pour publication, 2002.
15. Di Cera E, Doyle ML, Morgan MS, De Cristofaro R, Landolfi R, Bizzi B, Castagnola M, Gill SJ. Carbon monoxide and oxygen binding to human hemoglobin. *Biochemistry* 28(6):2631-8; 1989.
16. Ernst A, Zibrak J. Carbon monoxide poisoning. Review article. *N Engl J Med* 339 (22):1603-1608, 1998.
17. Frietsch T, Lenz C, Waschke KF. Artificial oxygen carriers. *Eur J Anaesthesiol* 15(5):571-84. Sep 1998.
18. Gayeski T, Honig C. Direct measurement of intracellular O₂ gradients; role of convection and myoglobin. *Adv Exp Med Biol*. 159:613-621; 1983.

19. Giardina B, Ascenzi P, Clementi ME, De Sanctis G, Rizzi M, Coletta M. Functional modulation by lactate of myoglobin. A monomeric allosteric hemoprotein. *J Biol Chem* 271(29):6999-7001; Jul 1996.
20. Giovannini I, Chiarla C, Boldrini G, Nuzzo G. Computer-assisted analysis of the impact of respiratory quotient on blood CO₂ tension and pH changes. *Comput Biomed Res* 31(2):90-99; Apr 1998.
21. Giovannini I, Chiarla C, Boldrini G, Terzi R. Quantitative assessment of changes in blood CO₂ tension mediated by the haldane effect. *J Appl Physiol* 87(2):862-6; Aug 1999.
22. Gould S, Sehgal L, Sehgal H, Moss G. Artificial blood : current status of hemoglobin solutions. *Crit Care Clin* 8(2):293-309; 1992.
23. Gronlund J, Garby L. Numerical values of the classical Haldane coefficient. *J Appl Physiol* 57(3):850-9; Sep 1984.
24. Hardison R. A brief history of hemoglobins : plant, animal, protist, and bacteria. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:5675-5679, 1996.
25. Hoffmann BH, Bohm SH, Morris AH, Simon B, Mottaghy K. In vivo demonstration of the Haldane effect during extracorporeal gas exchange. *Int J Artif Organs* 14(11):703-6; Nov 1991.
26. Holt JM, Ackers GK. The pathway of allosteric control as revealed by hemoglobin intermediate states. *FASEB J* 9(2):210-8; Feb 1995.
27. Honig C, Connett R, Gayeski T. O₂ transport and its interaction with metabolism; a systems view of aerobic capacity. *Med Sci Sports Exerc* 24(1):47-53; 1992.
28. Jensen FB, Wang T, Jones DR, Brahm J. Carbon dioxide transport in alligator blood and its erythrocyte permeability to anions and water. *Am J Physiol* 274(3 Pt 2):R661-71; Mar 1998.
29. Kalhoff H, Werkmeister F, Kiwull-Schone H, Diekmann L, Manz F, Kiwull P. The Haldane effect under different acid-base conditions in premature and adult humans. *Adv Exp Med Biol* 361:353-61 1994.
30. Kiwull-Schone H, Werkmeister F, Kiwull P. The Haldane effect of rabbit blood under different acid-base conditions. *Adv Exp Med Biol* 316:11-20; 1992.
31. Labie D, Elion J. Molecular and cellular pathophysiology of sickle cell anemia. *Pathol Biol (Paris)* 47(1):7-12; Jan 1999.
32. Lanza V, Pignataro A, Sapio M, Cottone A, De Michele P, Schutze-Balin C. Les effets du propofol sur la courbe de dissociation. *Ann Fr Anesth Reanim* 13 (2), 169-171; 1994.
33. Lapennas GN. The magnitude of the Bohr coefficient: optimal for oxygen delivery. *Respir Physiol* 54(2):161-72; Nov 1983.
34. Loeppky JA, Fletcher ER, Roach RC, Luft UC. Relationship between whole blood base excess and CO₂ content in vivo. *Respir Physiol* 94(1):109-20; Oct 1993.
35. Loeppky JA, Luft UC, Fletcher ER. Quantitative description of whole blood CO₂ dissociation curve and Haldane effect. *Respir Physiol* 51(2):167-81; Feb 1983.
36. Luft UC, Mostyn EM, Loeppky JA, Venters MD. Contribution of the Haldane effect to the rise of arterial PCO₂ in hypoxic patients breathing oxygen. *Crit Care Med* 9(1):32-7. Jan 1981.

37. Marcinek D, Bonaventura J, Wittenberg J, Block B. Oxygen affinity and amino acid sequence of myoglobins from endothermic and ectothermic fish. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280(4):R1123-1133; 2001.
38. Mairbaurl H. Red blood cell function in hypoxia at altitude and exercise. *Int J Sports Med* 15(2):51-63. Feb 1994.
39. Mertzlufft FO, Brandt L, Stanton-Hicks M, Dick W. Arterial and mixed venous blood gas status during apnoea of intubation—proof of the Christiansen-Douglas-Haldane effect in vivo. *Anaesth Intensive Care* 17(3):325-31; Aug 1989.
40. Prange HD, Shoemaker JL Jr, Westen EA, Horstkotte DG, Pinshow B. Physiological consequences of oxygen-dependent chloride binding to hemoglobin. *J Appl Physiol* 91(1):33-38; Jul 2001.
41. Rodriguez M, Baele P, Marsh M, Okasaki H. Central neurogenic hyperventilation in an awake patient with brainstem astrocytoma. *Ann Neurol* 11: 625-628 ; 1982.
42. Schenkman KA, Marble DR, Burns DH, Feigl EO. Myoglobin oxygen dissociation by multiwavelength spectroscopy. *J Appl Physiol* 82(1):86-92; Jan 1997.
43. Scott M, Kucik D, Goodnough L, Monk T. Blood substitutes: evolution and future applications. *Clinical Chemistry* 43: 1724-1731; 1997.
44. Seiyama A, Shiga T, Maeda N. Temperature effect on oxygenation and metabolism of perfused rat hindlimb muscle. *Adv Exp Med Biol* 277: 541-547; 1990.
45. Spiess BD. Perfluorocarbon emulsions : one approach to intravenous artificial respiratory gas transport. *Int Anesthesiol Clin* 33(1):103-13; 1995.
46. Tyuma I. The Bohr effect and the Haldane effect in human hemoglobin. *Jn J Physiol*, 34 , 205-216, 1984.
47. Van Obbergh LJ. Hypoxemia and hemodynamic modifications in pediatric liver transplantation. Thèse de doctorat en sciences médicales. Université catholique de Louvain; 1997.
48. Van Obbergh LJ, Carlier M, Clément de Cléty S, Sokal E, Rennotte MT, Veyckemans F, De Kock M, Frans A, Otte JB. Liver transplantation and pulmonary gas exchanges in hypoxemic children. *Am Rev Respir Dis* 148:1408-10; 1993.
49. Weiner M. Concepts of “tissue PO₂” in relation to O₂ delivery. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol* 22(3):763-8; 1994.
50. Zanjani E, Ascensao J. Erythropoietin: a review. *Transfusion*, 29 (1):46-57; 1989.
51. Zock JP. Carbon monoxide binding in a model of hemoglobin differs between the T and the R conformation. *Adv Exp Med Biol* 277:199-207; 1990.
52. Zwart A, Kwant G, Oeseburg B, Zijlstra WG. Human whole-blood oxygen affinity: effect of temperature. *J Appl Physiol* 57(2):429-34; Aug 1984.

Bibliographie du chapitre VI.

1. Archie JJ. Mathematical coupling of data: a common source of error. *Ann Surg* 1981;193:296-303.
2. Archie JP. Anatomic arterio-venous shunting in endotoxic and septic shock on dogs. *Ann Surg* 1977;186:171-176.
3. Arieff AI, Graf H. Pathophysiology of type A hypoxic lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol* 1987;253:271-276.
4. Bissonnette B, Nebbia SP. Hypothermia during anesthesia: physiology and effects of anesthetics on thermoregulation. *Anesthesiol Clin North Am* 1994;12:409-424.
5. Boyd O. The high risk surgical patient - where are we now ? *Clin Intens Care* 2000;3-10.
6. Boyd O, Grounds M, Bennett D. The dependency of oxygen consumption on oxygen delivery in critically ill postoperative patients is mimicked by variations in sedation. *Chest* 1992;101:1619-1624.
7. Cain SM. Effects of time and vasoconstrictor tone on O₂ extraction during hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 1978;45:219-224.
8. Chiolero RL, Flatt JP, Revelly JP, Jequier E. Effects of catecholamines on oxygen consumption and oxygen delivery in critically ill patients. *Chest* 1991;100:1684
9. Creteur J, Sun Q, Abid O, De Backer D, Van der Linden P, Vincent J-L. Normovolemic hemodilution improves oxygen extraction capabilities in endotoxic shock. *J Appl Physiol* 2001;91:1701-1707.
10. De Backer D, Moraine JJ, Berre J, Kahn RJ, Vincent J-L. Effects of dobutamine on oxygen consumption in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:95-100.
11. De Backer D, Vincent J-L. VO₂-DO₂ relationships are altered in some critically ill patients. *Sem Respir Crit Care Med* 1995;16:394-402.
12. De Backer D, Vincent J-L. Determinations of oxygen consumption in critically ill patients: practical aspects. *Clin Intens Care* 1997;8:22-26.
13. Drazenovic R, Samsel RW, Wylam ME, Doerschuk CM, Schumacker PT. Regulation of perfused capillary density in canine intestinal mucosa during endotoxemia. *J Appl Physiol* 1992;72:259-265.
14. Ellsworth ME, Goldfarb RD, Alexander RS, et al. Microembolization induced oxygen utilization impairment in the canine gracilis muscle. *Adv Shock Res* 1981;5:89-99.
15. Falk JL, Rackow EC, Weil MH. Impaired oxygen utilization during anesthesia and surgery. *J Crit Care* 1986;1:150-153.
16. Fitzgerald RD, Martin CM, Dietz GE, Doig GS, Potter RF, Sibbald WJ. Transfusing red blood cells stored in citrate phosphate dextrose adenine-1 for 28 days fails to improve tissue oxygenation in rats. *Crit Care Med* 1997;25:726-732.
17. Girbes AR, Groeneveld AB. Circulatory optimization of the patient with or at risk for shock. *Clin Intens Care* 2000;11:77-88.
18. Granger HJ, Goodman AH, Cook BH. Metabolic models of microcirculatory regulation. *Fed Proc* 1975;34:2025-2030.

19. Gutierrez G, Bisman H, Dantzker DR, Silva S. Comparison of gastric intramucosal pH with measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992;20:451-457.
20. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-1722.
21. Heyland DK, Cook DJ, King D, Kenerman P, Brun-Buisson C. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. *Crit Care Med* 1996;24:517-524.
22. Hébert PC, Chin-Yee IH. Clinical consequences of prolonged blood storage: should old red blood cells be transfused in critically ill patients ? *TATM* 2001;3:19-25.
23. Ivankovitch AD, Miletich DJ, Reimann C. Cardiovascular effects of centrally administered ketamine in goats. *Anesth Analg* 1974;53:924-933.
24. Lassen NA, Munck O, Thaysen JH. Oxygen consumption and sodium reabsorption in the kidney. *Acta Physiol Scand* 1961;51:371-384.
25. Leach RM, Treacher DF. Oxygen transport: the relation between oxygen delivery and consumption. *Thorax* 1992;47:971-978.
26. Lugo G, Arizpe D, Dominguez G, Ramirez M, Tamariz O. Relationship between oxygen consumption and oxygen delivery during anesthesia in high risk surgical patients. *Crit Care Med* 1993;21:64-69.
27. Mackway-Jones K, Foëx BA, Kirkman E, Little RA. Modification of the cardiovascular response to hemorrhage by somatic afferent nerve stimulation with special reference to gut and skeletal muscle blood flow. *J Trauma* 1999;47:481-485.
28. Maginniss LA, Connolly H, Samsel RW, Schumacker PT. Adrenergic vasoconstriction augments tissue O₂ extraction during reductions in O₂ delivery. *J Appl Physiol* 1994;76:1454-1461.
29. Marik PE, Sibbald WJ. Effects of stored blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993;269:3024-3029.
30. Messmer K. Blood rheology factors and capillary blood flow. In: Gutierrez G, Vincent J-L, eds. *Tissue oxygen utilization*. Berlin, Heidelberg, New-York: Springer-Verlag, 1991:103-113.
31. Michenfelder JD, Uihlein A, Daw EF, Theye RA. Moderate hypothermia in man: haemodynamic and metabolic effects. *Br J Anaesth* 1965;37:738-745.
32. Moreno LF, Stratton HH, Newell JC, Feustel PJ. Mathematical coupling of data: correction of a common error for linear calculations. *J Appl Physiol* 1986;60:335-343.
33. Powers SR, Mannal R, Neclerio M, English M, Marr C, Leather R, Ueda H, Williams G, Custead W, Dutton R. Physiological consequences of positive end-expiratory pressure (PEEP) ventilation. *Ann Surg* 1973;78:265-271.
34. Rady MY. Possible mechanisms for the interaction of peripheral somatic nerve stimulation, tissue injury and hemorrhage in the physiopathology of traumatic shock. *Anesth Analg* 1994;78:761-765.
35. Rady MY, Kirkman E, Little RA. A comparison of the effects of skeletal muscle injury and somatic afferent stimulation on the response to hemorrhage in anesthetized pigs. *J Trauma* 1993;35:756-761.
36. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs B, Phang PT, Cooper DJ, Cunningham KF, Russel JA, Walley KR. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993;270:1724-1730.

37. Rouby JJ, Eurin B, Glaser P, Guillosson JJ, Nafziger J, Guesde R, Viars P. Hemodynamic and metabolic effects of morphine in the critically ill. *Circulation* 1981;64:53-59.
38. Samsel RW, Cherqui D, Pietrabissa A, Sanders WM, Edmond JC, Schumacker PT. The limits of oxygen extraction in the isolated canine liver. *J Appl Physiol* 1991;70:186-193.
39. Samsel RW, Schumacker PT. Determination of the critical O₂ delivery from experimental data: sensitivity to error. *J Appl Physiol* 1988;64:2074-2082.
40. Samsel RW, Schumacker PT. Oxygen delivery and uptake: insights from animal studies. In: Vincent J-L, ed. *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin, Heidelberg.: Springer-Verlag, 1992:271-280.
41. Schlichtig R, Kramer DJ, Pinsky MR. Flow redistribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical O₂ delivery. *J Appl Physiol* 1991;70:169-178.
42. Schumacker PT. Oxygen supply dependency in critical illness: an evolving understanding. *Intensive Care Med* 1998;24:97-99.
43. Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Intensive Care Med* 1987;13:223-229.
44. Schumacker PT, Rowland J, Saltz S, Nelson DP, Wood LDH. Effects of hyperthermia and hypothermia on oxygen extraction by tissues during hypovolemia. *J Appl Physiol* 1987;63:1246-1252.
45. Schumacker PT, Samsel RW. Analysis of oxygen delivery and uptake relationships in the Krogh tissue model. *J Appl Physiol* 1989;67:1234-1244.
46. Schumacker PT, Samsel RW. Controversies in oxygen supply dependency. In: Edwards JD, Shoemaker WC, Vincent J-L, eds. *Oxygen Transport: Principles and Practice*. London: W.B. Saunders, 1993:341-353.
47. Schweizer O, Howland W, Sullivan C, et al. The effect of ether and halothane on blood levels of glucose, pyruvate, lactate and metabolites of the tricarboxylic cycle in normotensive patients during operation. *Anesthesiology* 1967;28:814-822.
48. Shah DM, Newell JC, Saba TM. Defects in peripheral oxygen utilization following trauma and shock. *Arch Surg* 1981;116:1277-1281.
49. Shepherd AP, Granger HJ, Smith EE, Guyton AC. Local control of tissue oxygen delivery and its contributions to the regulation of cardiac output. *Am J Physiol* 1973;225:747-755.
50. Shibutani K, Komatsu T, Kubai K, Sarchala V, Kumar V, Bizarri DV. Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit Care Med* 1983;11:640-643.
51. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Tissue oxygen debt as a determinant of lethal and non lethal postoperative organ failure. *Crit Care Med* 1988;16:1118-1120.
52. Sielenkämper AW, Chin-Yee IH, Martin CM, Sibbald WJ. Diaspirin crosslinked hemoglobin improves systemic oxygen uptake in oxygen supply-dependent septic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1066-1072.
53. Stratton HH, Feustel PJ, Newell JC. Regression of calculated variables in the presence of shared measurement error. *J Appl Physiol* 1987;62:2083-2093.
54. Van der Linden P. Transport, distribution et extraction d'oxygène. In: *Anonymous Encycl Med Chir*. Paris: Elsevier, 1996:36-375-A-10, 8p.

55. Van der Linden P. Anemic hypoxia. In: Sibbald WJ, Messmer K, Fink MP, eds. *Tissue Oxygenation in Acute Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 1998:116-127.
56. Van der Linden P, De Groot F, Bélisle S, Mathieu N, Willaert P. Effects of hypothermia on tissue O₂ extraction capabilities in dogs. *Anesth Analg* 1998;86:S112
57. Van der Linden P, De Hert S, Bélisle S, De Groot F, Mathieu N, D'Eugenio S, Julien V, Huynh C, Melot C. Comparative effects of red blood cell transfusion and increasing blood flow on tissue oxygenation in oxygen supply-dependent conditions. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1605-1608.
58. Van der Linden P, Gilbert E, Engelman D, Schmartz D, Vincent J-L. Effects of anesthetic agents on systemic critical O₂ delivery. *J Appl Physiol* 1991;71(1):83-93.
59. Van der Linden P, Gilbert E, Paques P, Simon C, Vincent J-L. Influence of hematocrit on tissue O₂ extraction capabilities in anesthetized dogs during acute hemorrhage. *Am J Physiol* 1993;264:H1942-H1947
60. Van der Linden P, Schmartz D, Gilbert E, Engelman E, Vincent J-L. Effects of propofol, etomidate, and pentobarbital on critical oxygen delivery. *Crit Care Med* 2000; 28:2492-2499.
61. Van der Linden P, Vincent J-L. The Effects of Sedative Drugs. In: Edwards JD, Shoemaker WC, Vincent J-L, eds. *Oxygen transport: principles and practice*. London: Saunders, W.B., 1993:209-225.
62. van Woerkens ECSM, Trouwborst A, van Lanschot JJB. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human ? *Anesth Analg* 1992;75:818-821.
63. Vicaut E, Trouve R, Stucker O, Duruble M, Duvelleroy M. Effect of changes in hematocrit in red cells flows at capillary bifurcation. *Int J Microcirc Clin Exp* 1985;4:351-362.
64. Villar J, Slutsky AS, Hew E, Aberman A. Oxygen transport and oxygen consumption in critically ill patients. *Chest* 1990;98:687-692.
65. Vincent J-L. Measuring Tissue Oxygenation: the available clinical tools - oxygen-derived variables, lactate, and pHi. In: Sibbald WJ, Messmer K, Fink MP, eds. *Tissue Oxygenation in Acute Medicine*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1998:193-203.
66. Waxman K, Nolan LS, Shoemaker WC. Sequential perioperative lactate determination : physiological and clinical implications. *Crit Care Med* 1982;10:96-99.

ANNEXE : NOTATION DE WANDRUP.

Les ambiguïtés de notation restent fréquentes, et la typographie n'est pas vraiment standardisée. Ainsi certains imprimeurs contribuent-ils à la confusion en écrivant tout à même la ligne : C_{O_2} (le contenu en oxygène) devient alors CO_2 , comme le dioxyde de carbone. CO (cardiac output), utilisé à la place de \mathcal{Q} , se confond avec le monoxyde de carbone. Pour pallier ces inconvénients, Wandrup a proposé une nouvelle notation débarrassée de ces ambiguïtés et dont l'ordre d'écriture peut sembler plus logique. Elle indique en premier lieu et en italiques l'abréviation de la variable [p pour pression, etc], suivie du symbole de la molécule ou du nom du produit [CO_2 , B pour 'blood', le sang, ...], et termine par mentionner entre parenthèses le lieu du prélèvement ou de la mesure [(A) pour l'alvéole, (\bar{v}) pour le sang veineux mélangé, etc]. La notation J représente une quantité par unité de temps, ce qui évite les difficultés typographiques liées aux représentations des dérivées. Le contenu (concentration totale) s'indique *ct*. La liste ci-dessous compare les deux notations pour certaines variables fréquemment utilisées.

Notation Courante	Description	Notation Wandrup
Pa_{O_2}	Pression partielle en O_2 , dans les artères	$pO_2(a)$
Fi_{O_2}	Fraction en O_2 , dans l'air inspiré	$FO_2(I)$
Pv_{O_2}	Pression partielle en O_2 , en veineux	$pO_2(v)$
$P\bar{v}_{O_2}$	Pression partielle en O_2 dans l'artère pulmonaire	$pO_2(\bar{v})$
PA_{CO_2}	Pression partielle en CO_2 dans l'alvéole	$pCO_2(A)$
PET_{CO_2}	idem, dans le tube endotrachéal (end-tidal)	$pO_2(ET)$
\mathcal{Q}	Débit cardiaque	$JB(a)$
$\mathcal{I}\mathcal{Q}_{O_2}$	Quantité d' O_2 transportée par minute	$JO_2(a)$
P_{50}	Pression partielle d' O_2 saturant à 50%	$p50$
C_{O_2}	Concentration totale en O_2	ctO_2
CO_2	Dioxyde de carbone	CO_2
Sa_{O_2}	Saturation en O_2 , dans les artères	$sO_2(a)$
FHbCO	Fraction en carboxyhémoglobine	$FHbCO$
Pamb	Pression atmosphérique ambiante	$p(amb)$
PCWP	Pression dans un capillaire pulmonaire bloqué	$pB(pcw)$

D'après : Wandrup J H Analytical notes – Physicochemical logic and simple terminology of oxygen status. Blood Gas News 2: 9-11, 1993.

