NATIFS de HAUTE ALTITUDE

6 MAN AT HIGH ALTITUDE

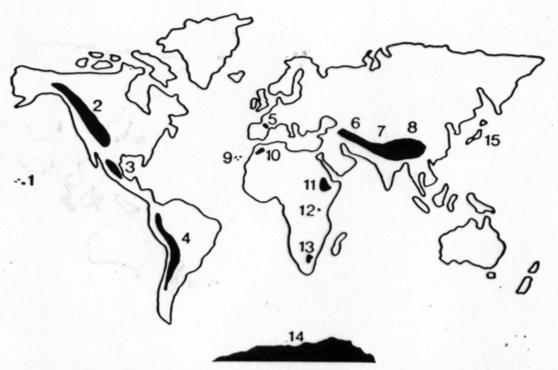


Fig. 2.2 The world distribution of areas of high altitude exceeding 3000 m. (1) Mauna Kea and Mauna Loa (volcanoes on Hawaii); (2) Rocky Mountains; (3) Sierra Madre; (4) Andes; (5) Pyrenees; (6) Mountain ranges of Eastern Turkey, Persia, Afghanistan and Pakistan; (7) Himalayas; (8) Tibetan Plateau and Southern China; (9) Mount Teide (volcano on Tenerife); (10) Atlas Mountains; (11) High Plains of Ethiopia; (12) Kilimanjaro; (13) Basutoland; (14) Antarctica; (15) Mount Fuji (volcano in Japan).

Acclimatation réussie > 2500m pour > 150 millions de personnes?



Natif de haute altitude

- L'adaptation fonctionnelle dans un milieu hypoxique est *acquise* et paraît *excellente* : performances physiques extraordinaires des Sherpas et Tibétains.
- Le rendement physiologique du système de transport d'oxygène est *optimal*.

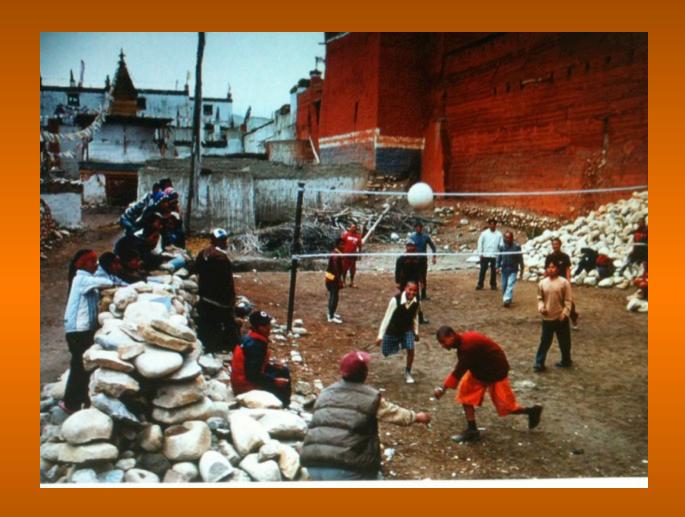
Remarquable adaptation énergétique



Métabolisme basal normal, faible coût énergétique

Puissance aérobie en HA comparable aux individus au n.m.





Extraction maximale d'O2 adaptée au niveau d'entraînement.

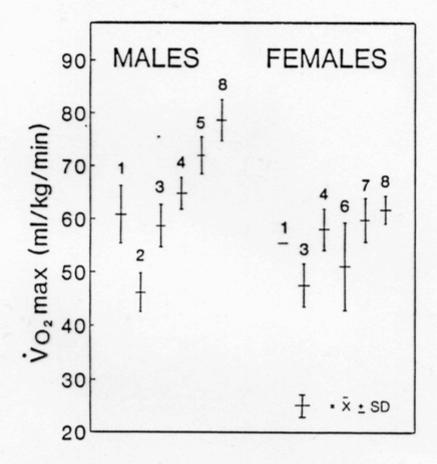
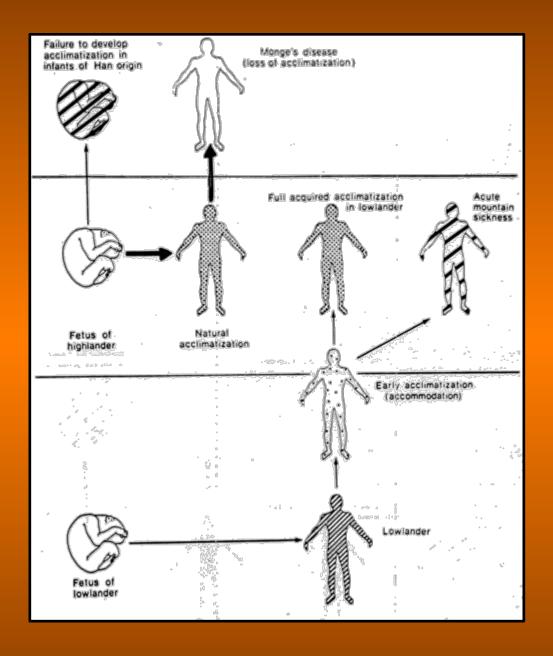


Figure 1. \dot{V}_{02} max in selected samples of high- and low-altitude athletes. (Sample 1 = La Paz runners; Sample 2 = highland runners of European ancestry; Samples 3, 4, and 6 = low-altitude recreational runners; Samples 5, 7, and 8 = low-altitude elite runners; see text for details.)

values, declined by 11% for every 1000 m (3000 feet) ascended beyond 1500 m (5000 feet). Similarly, studies among sea level newcomers to high altitude demonstrated a reduction in aerobic capacity of 13% to 22% (8). It must also be noted that the observed decreases in aerobic capacity at high altitude are influenced very little by physical conditioning.

Table 1. Comparison of maximum aerobic power (VO₂ max: ml/kg/min) attained by samples tested at high and low altitudes (LA).

			VO ₂ max (ml/kg/min)			
					Attained or	
		Tested at			expected at	D
Sample	N	Altitude (m)	Altitude	Altitude	Sea Level	(%)
		Sedentar	y or Untrain	ed		
Sedentary-U.S.	12	4000	4 weeks	38.1	50.4	24.4
Urban-Bolivia	28	3600	Life	46.0	40-50	0.0
Rural-Chile	37	3650	Life	46.4	40-50	0.0
Rural-Peru	8	4000	Life	51.8	40-50	0.0
Rural-Peru	5	4000	10 years	49.2	40-50	0.0
Urban-Peru	20	3400	2-15 years	46.3	(40-50)	0.0
Urban-Peru	8	4350	2 weeks	49.0	53.6	8.6
Urban-Peru	5	4540	23 weeks L	A 50.0	50.2	0.4
			Active			
Urban-Bolivia	29	3700	Life	37.7	50-60	0.0
Urban-Peru	28	4500	Life	51.2	50-60	0.0
Urban-Peru	20	3750	Life	50.9	50-60	0.0
		Traine	d or Athletes		•	
Athletes-U.S.	6	4000	7 weeks	49.0	63.0	22.2
Athletes-U.S.	6	3090	2 weeks	59.3	72.0	17.6
Athletes-U.S.	5	3100	4 weeks LA	45.5	61.7	26.3
Athletes-Peru	10	3700	6 months	55.0	70.0	21.4

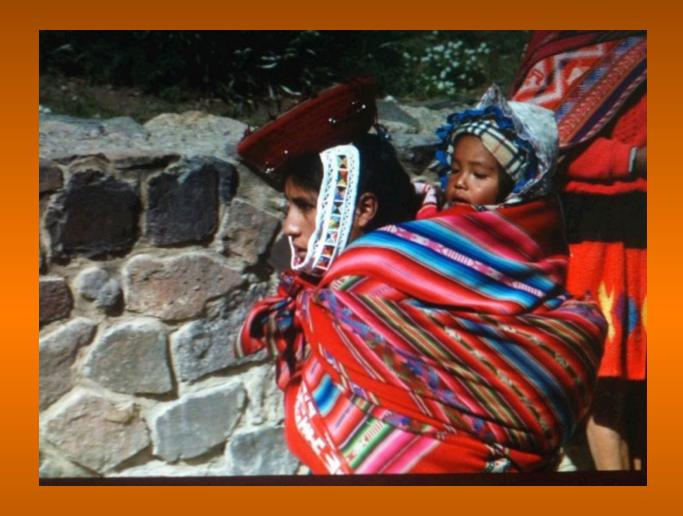


Réponses d'adaptation à la Haute Altitude :

- Progressives
- Plusieurs générations

Développement fœtal..

- -Adaptation de la réponse vasculaire et structurale du placenta, coté maternel : > flux A.Utérines, > calibre, production de NO augmentée /Tibetans à 4,200 m vs controls, >apport O2...But : »protection fœtale »
- Incidence accrue <u>de pré éclampsie</u>: par un déficit circulatoire utéro placentaire:
- <Flux A.U. >VC° plus marquée, > résistances vasculaire
- -Incidence > USA, 3100m » sévère » et selon condition socio-économique dans les Andes.



Aucune différence de la durée de gestation ni du taux de prématurité.

Naissances en altitude > 3500m

- Pas plus de malformations congénitales en général.
- CIA PCA
- CIV



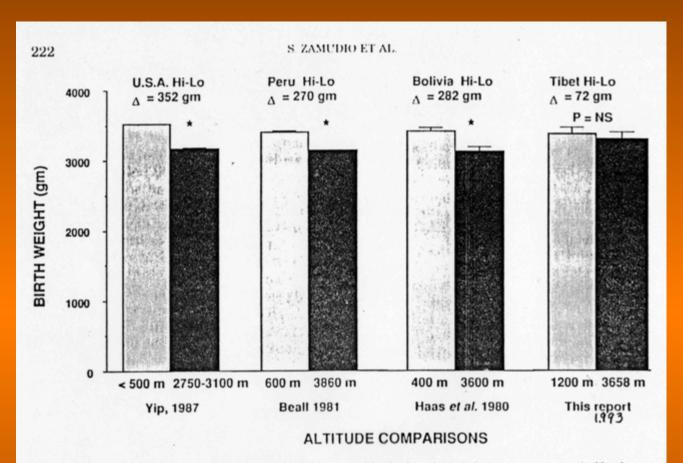
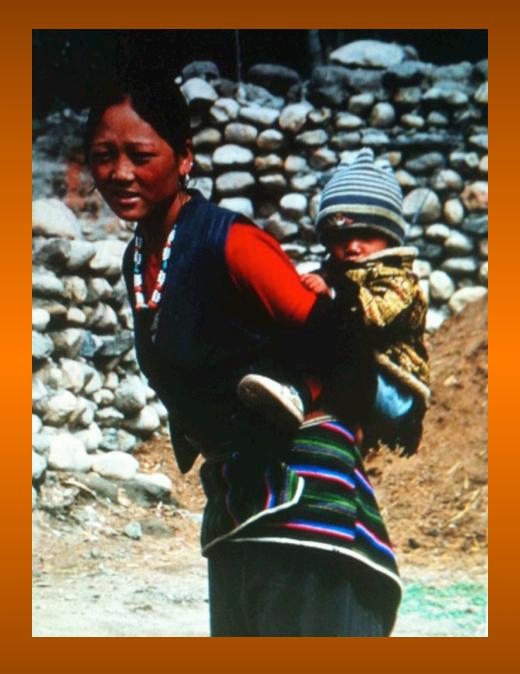


Fig. 5. Differences in birth weight between low- and high-altitude populations are greater in North Americans, intermediate in South Americans, and smaller in Tibetans. The differences in birth weight are significant (*P < .01) among North and South Americans but not among Tibetans.

Poids du nouveau-né inférieur en altitude



Poids inférieur de 200-300 g chez les résidents andins d'origine européenne et chinoise Han, comparés aux natifs Andins et Tibetains, 3600 - 4000m.

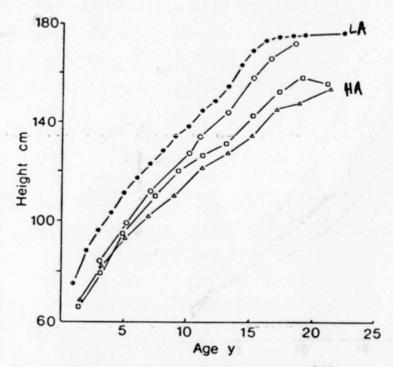


Figure 3.9 Height (in cm) of white American children at low altitude (●) in comparison with that of children at high altitude in Ethiopia (○), of Quechua children in the Andes (□), and of Sherpa children in Nepal (△). (After Pawson, 1976)

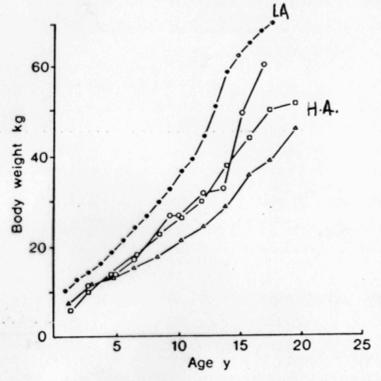


Figure 3.10 Body weight (in kg) of white American children at low altitude (●) in comparison with that of children at high altitude in Ethiopia (O), of Quechua children in the Andes (□), and of Sherpa children in Nepal (△). (After Pawson, 1976)

Retard de <u>croissance</u> modéré chez les Andins à 3600m, moyen chez les HAN et chez natifs nord-américains.

Adaptation hématologique

- *Concentration d' Hémoglobine augmentée
- *Concentration d' EPO peu augmentée
- *Contenu artériel O2 augmenté ou « normalisé »
- *Déterminée par la régulation du HIF/EPO

Adaptation hématologique



Variable selon l'age, sexe, altitude,

ethnie: andins > tibétains

Han = Tibétains durant l'enfance,

mais > Hb et Hto à l'âge adulte.

Hemoglobin, hematocrit and red cells in normal males at 3600 m.

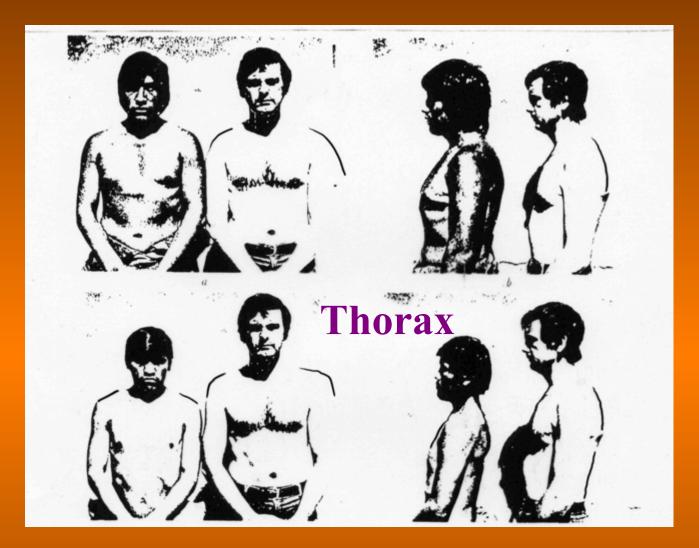
(yrs)	(n)	Hb (g/dl)	Ht (%)	Red cells (mill/mm3)
21-30	110	16.91±1	53.3±2.6	5.8±0.270
31-40	97	17.43±1.3	53.54±4	5.8±0.422
41-50	125	17.07±1.4	53.77±2.9	5.7±0.431

from Hematological Dep. I.B.B.A. La Paz



Adaptation respiratoire

- Anatomique: Thorax « élargi « chez les natifs HA: développement rapide durant l'enfance (andins, sherpas, éthiopiens, indiens), non retrouvé chez les Han en altitude vs Han basse altitude.
- Expansion thoracique moins nette chez l'adulte résident à 3600m d'origine européenne, vs natif aymara.
- Physiologique : capacité vitale forcée et volume expiratoire aussi augmentés , entre 3200 -4300m.
- *Autres* : recrutement *capillaire pulmonaire* accru/ meilleure diffusion alvéolo-capillaire
- prolifération alvéolaire > surface d'échange/ meilleure diffusion O₂



Contribution des facteurs ethniques: aymara vs européen.

Confirmé chez les Tibétains vs Han, > circonférence et profondeur

CV et Volume résiduel augmentés

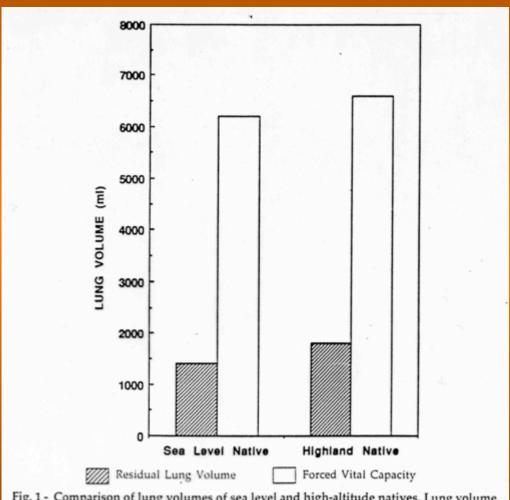


Fig. 1 - Comparison of lung volumes of sea level and high-altitude <u>natives</u>. Lung volume, especially residual lung volume, is increased among highland natives (29).

Adaptation respiratoire: CV

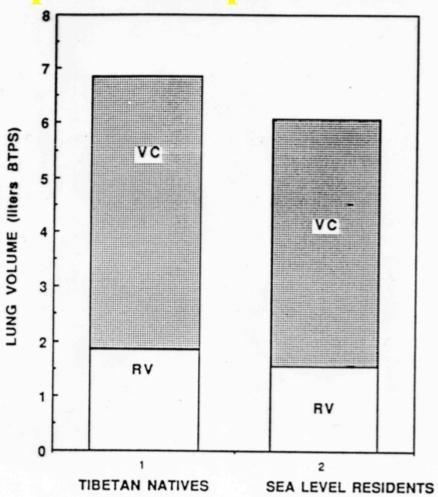


Fig. 2 - Comparison of lung volumes of high altitude natives (Tibetans) and sea-level natives (Hans) residing at high altitudes in the Himalayas. Adapted from ref. 3.

Réponse ventilatoire à l'hypoxie

ETIOPATOGENIA DE LA EPA. LA PAZ, BOLIVIA

275

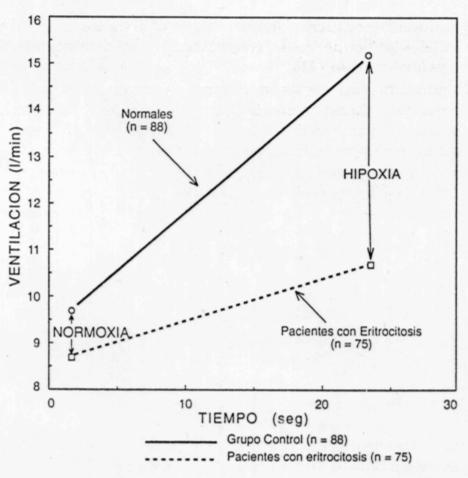
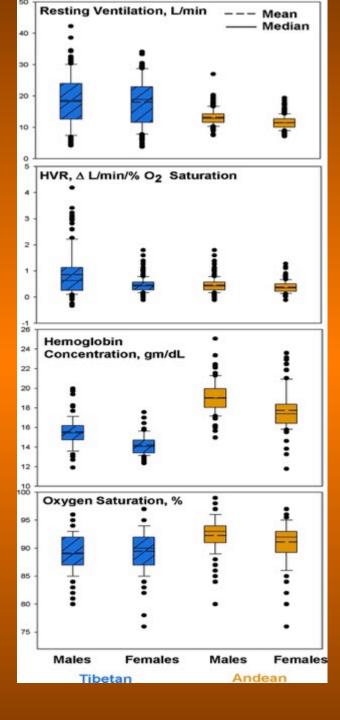


Fig. 4 - Respuesta ventilatoria a la hipoxia (FIO₂=8%) en función del tiempo de respuesta. VE: ventilación minuto en litros.

Ventilation au repos

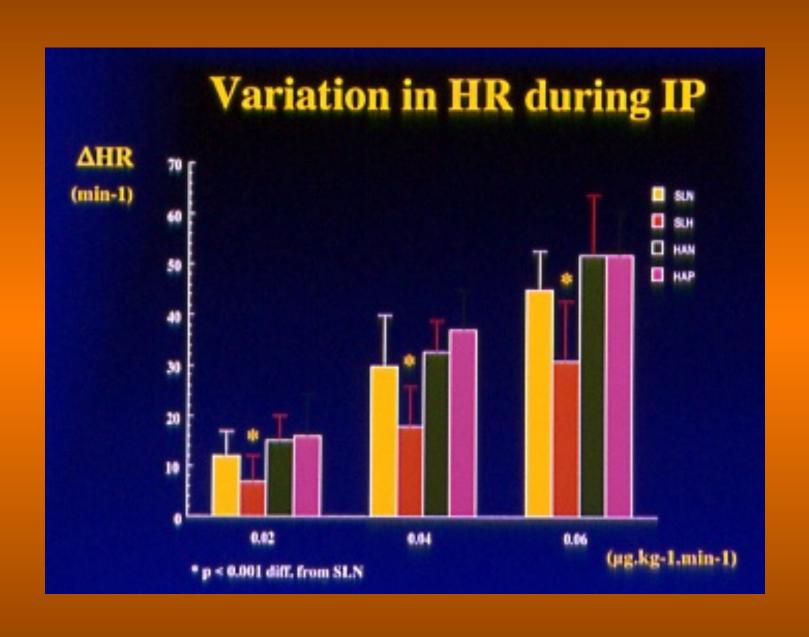
supérieure chez les Tibetans vs Andins à 4,000 m.

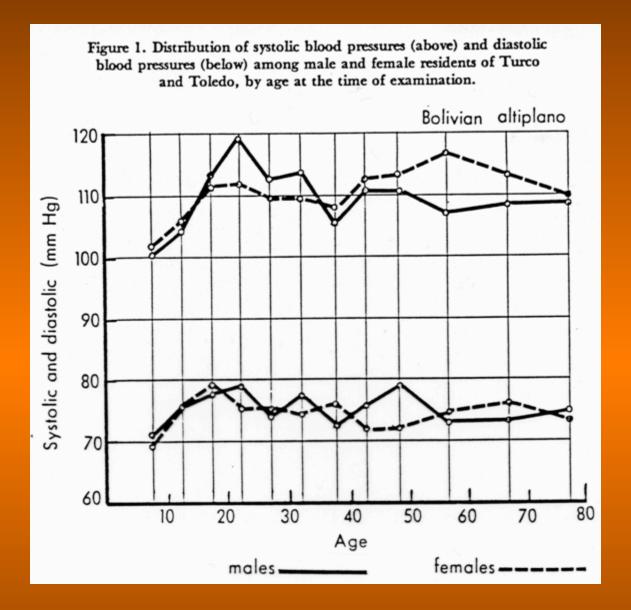
- < SaO2, au repos comme à l'effort
 - > RVH chez les Tibétains



Adaptation circulatoire

- Débit cardiaque et coronarien diminués chez les natifs HA
- Coefficient d'extraction d'O2 est maximal, stable entre n.m. et 3600 et 4375 m.
- -Fonctions inotrope, chronotrope et bathmotrope conservées
- Adaptation des béta-récepteurs « intermédiaire », pas de down-regulation des B2AR comme chez natifs SL

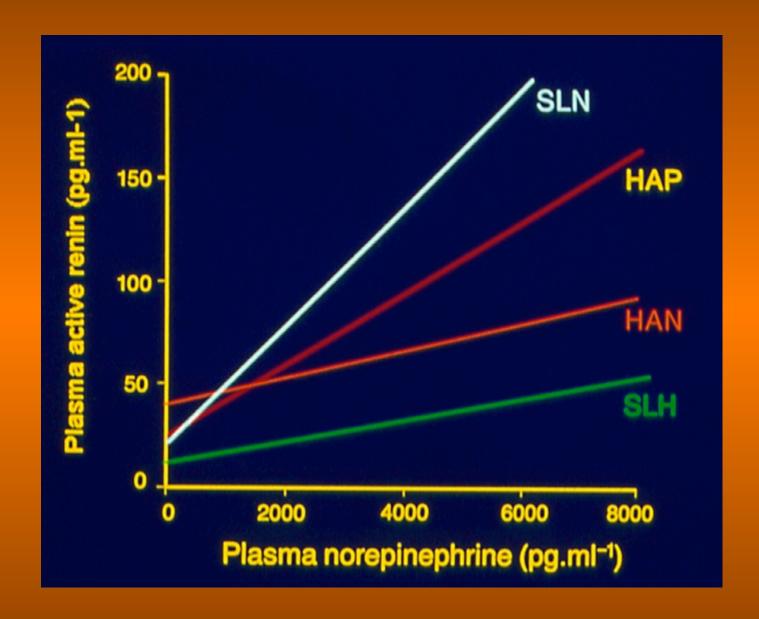




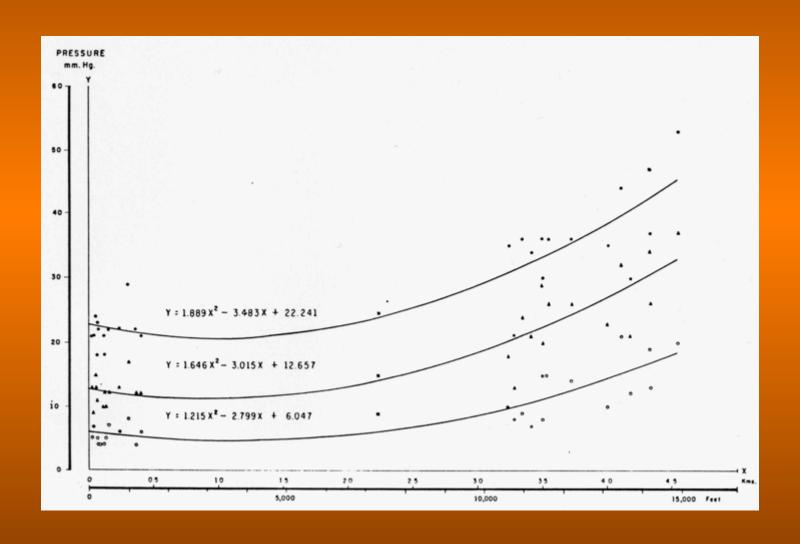
- •Peu d'hypertension artérielle chez les natifs HA
- •Rôle du NO?



Faible incidence de cardiopathie ischémique chez les natifs de HA,. Facteurs de risque similaires.

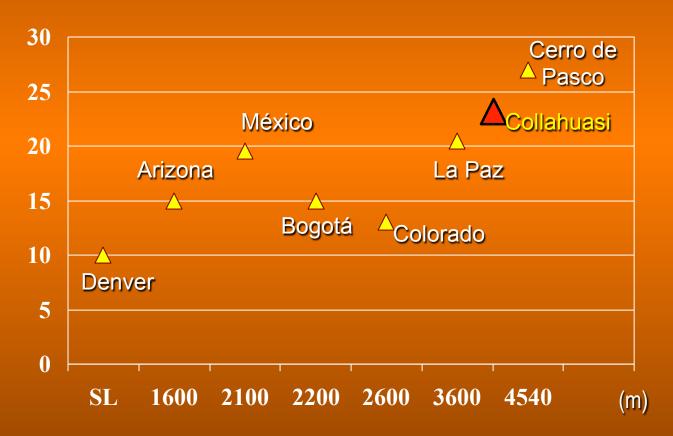


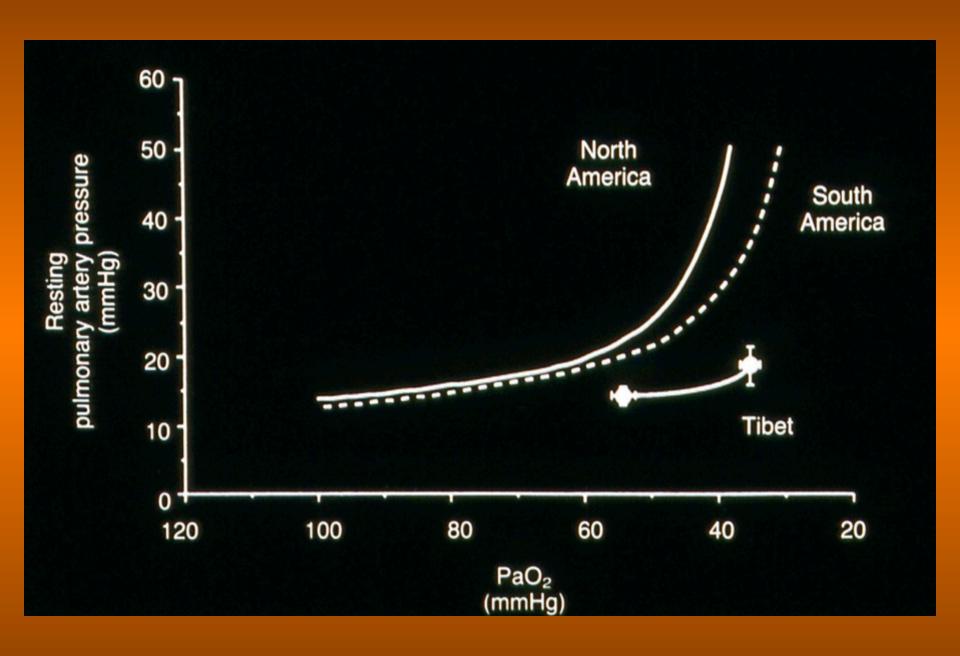
Élévation de la PAP avec 1' altitude



Pression arterielle pulmonaire moyenne à differentes altitudes

(mmHg)







> Durée de QRS, HAG, BID en rapport avec l'HVD et dilatation VD, HTAP.

Réserve de vasodilatation et vasoconstriction au niveau de la circulation pulmonaire :

- Démontrée lors d'une occlusion temporaire d'une AP par cathetérisme cardiaque.
- Vasodilatation et désaturation à l'exercice.
- Réversibilité lors de l'inhalation d'oxygène
- Réponse au DHP, IEC et aux donneurs de NO,...

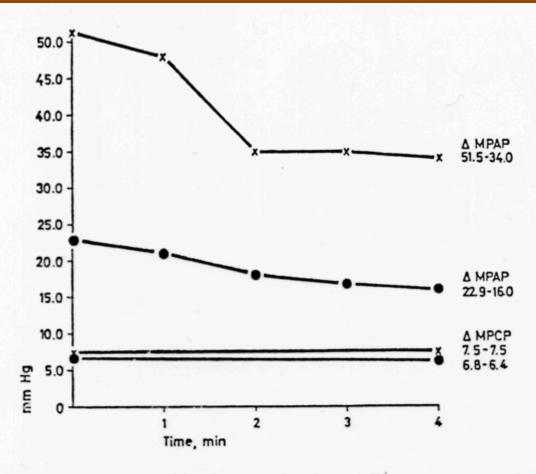
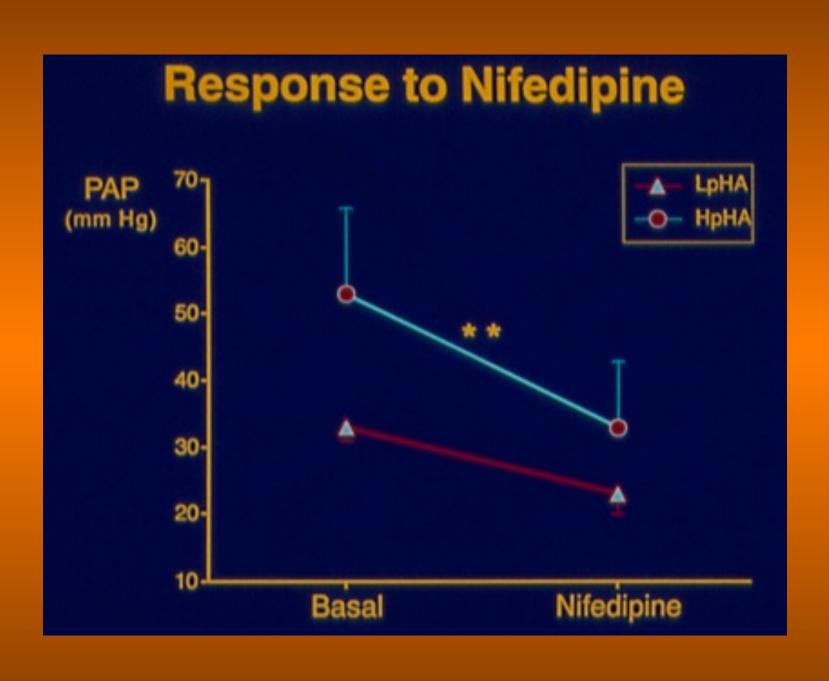
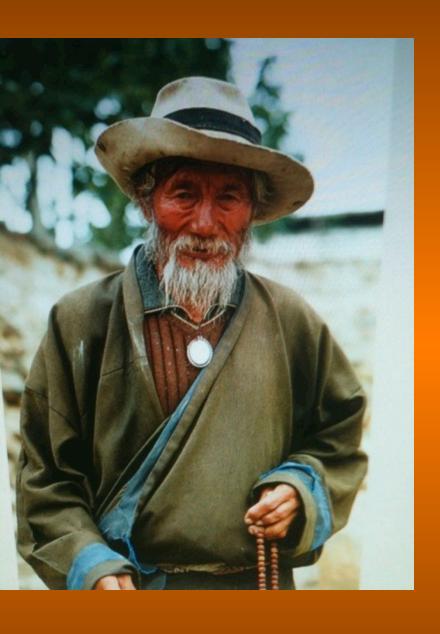


Fig. 1. The effect of oxygen breathing on MPAP and PCP is shown over 4 min. In the normal native males (•), MPAP falls steadily by 30% from the resting mean. In the Monge group (×), the mean drop in MPAP took place at 2 min of O₂ breathing and amounted to 33%. No change was demonstrable in respect of MPCP.

Réversibilité lors de l'inhalation d'O2





Meilleure adaptation respiratoire chez les
Tibétains?
maintien indéfini des mécanismes vs réponse temporaire chez les Andins

diffusion d' O2»?

car SaO₂ et Ca O₂ inférieurs

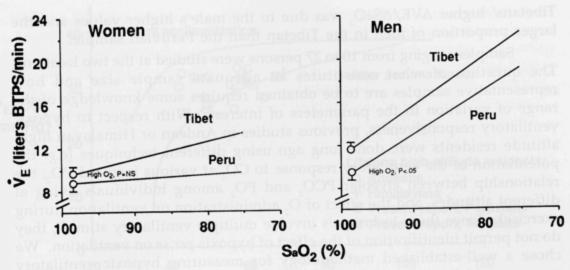


Fig. 2 - The slope of the change in minute ventilation (VE) in response to the change in arterial O_2 saturation (Sa O_2) was similar in Peruvians and Tibetans when data are compared by gender. The response slope was greater in men than women at both locations. Hyperoxic ventilation (open circles) was similar in the two groups of women, but was higher in Tibetan compared with Peruvian men.

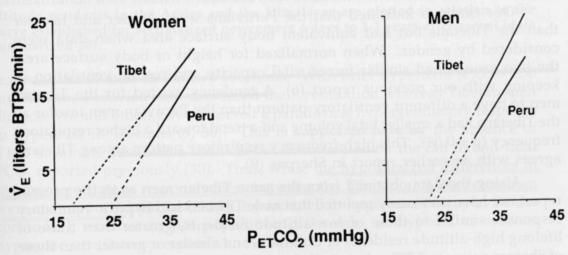


Fig. 3 The slope of the change in minute ventilation (VE) in response to the change in end-tidal PCO₂ (PETCO₂) was similar in Peruvians and Tibetans, and in men compared with women at each location.

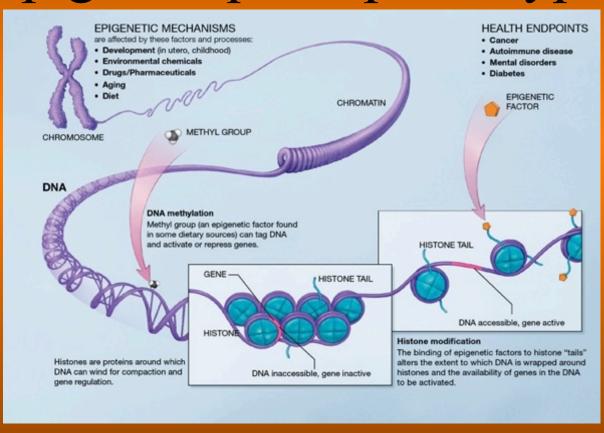
Adaptation fonctionnelle différente entre Tibétains et Andins

- Adaptation <u>hématologique</u> « *insuffisante* » chez les Tibétains (<Hb, <EPO), ou plutôt *excessive* chez les Andins , Han....Mongoles?
- RVH et >VE, réponse de vasoconstriction atténuée, < HTAP chez les Tib.. vs Andins,
- > niveau de NO exhalé
- < désaturation la nuit, avec < troubles du sommeil.

Effets épigénétiques possibles sur l'être humain

- Présence de gènes avec augmentation de la fréquence d'allèles pour le maintien de la SaO₂
- Présence d'un locus majeur/ allèle *dominant* pour diverses fonctions : VE,RVH, PAP, EPO/Hb...
- Des nouveaux gènes candidats, commun aux Tibetains, Han, et Mongoles au plateau de Qinghai-Tibetan depuis 500 ans

Héritage génétique et programmation par des processus épigénétiques /phénotype.



Plusieurs voies d'adaptation fonctionnelle



Il existerait une réserve génétique pour l'adaptation des réponses/ expressions phénotypiques (élévation modérée de l'Hb, fonction endothéliale).

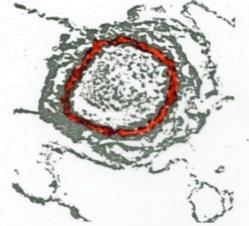


Figure 10.4 Transverse section of a palmonary arteriole, of mean diameter 95 μm, from a male Quechua Indian who lived at Cerro de Pasco (4330 m in the Peruvian Andes. There is a distinct muscular media sandwiched between internal and external elastic laminae. This muscularization of the terminal portion of the pulmonary arterial tree is in striking contrast to the normal pulmonary arteriole in lowlanders which has a wall consisting of a single elastic lamina (EVG, × 375)

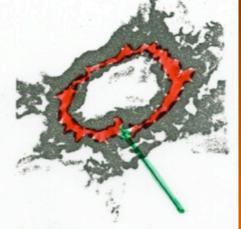


Figure 10.5 Transverse section of a pulmonary arteriole from a rat exposed for 5 weeks to a simulated alitingle of 5500 m. The normal pulmonary arteriole in the rat, as in man, has a wall consisting of a single elastic lamina. The vessel shown here is abnormal, a distinct media of circularly orientated smooth muscle (arrow) having formed internal to the original thick elastic lamina. On the inner aspect of the muscle layer a new thin internal elastic lamina has been laid down. The vessel now resembles a systemic arteriole and is capable of elevating pulmonary vascular resistance to give rise to pulmonary arterial hyper tension and right ventricular hypertrophy (EVG, ×1125)

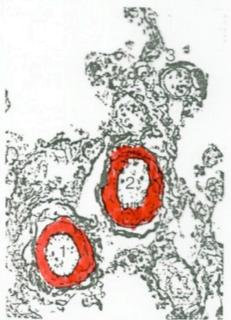


Figure 15.14 Sections of terminal portion of pulmonary artery from an infant of Han origin aged 9½ months dying from congestive heart failure after failing to acclimatize to high altitude at Lhasa (8600 m . The pulmonary artery (cut in transverse section at 1 and 2) shows medial hypertrophy. The pulmonary arteriole (3) shows muscularization (EVG, x600)

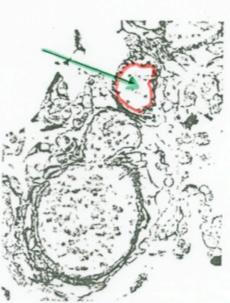
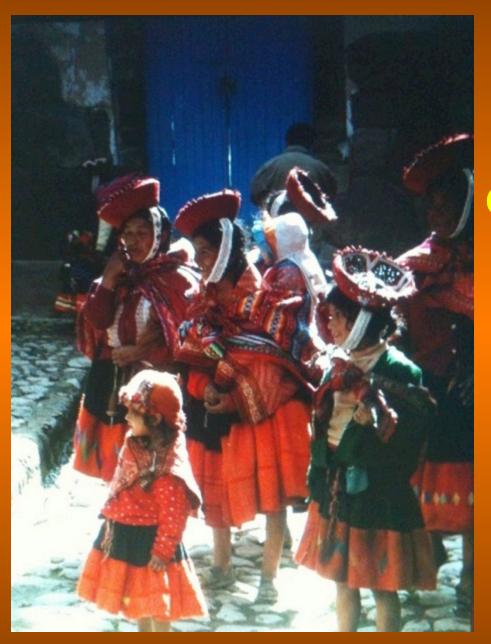


Figure 15.16 Transverse section of a pulmonary artery from a control Tibetan infant of 2 years. The media is thin. An arteriolar branch 'arrow' has a wall consisting of a single clastic lamina. EVG, x 600.

Modifications de *l'expression génétique* selon la durée d'exposition en hypoxie chronique pour expliquer?

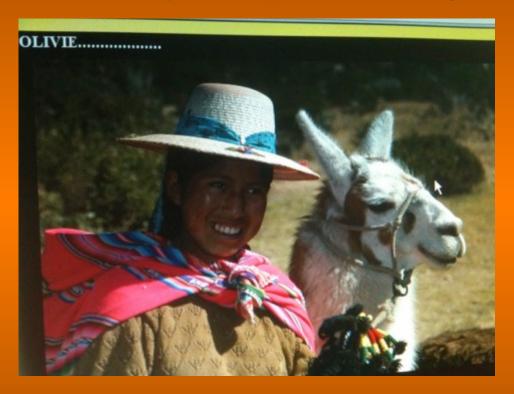




Perte de 1' acclimatation en haute altitude

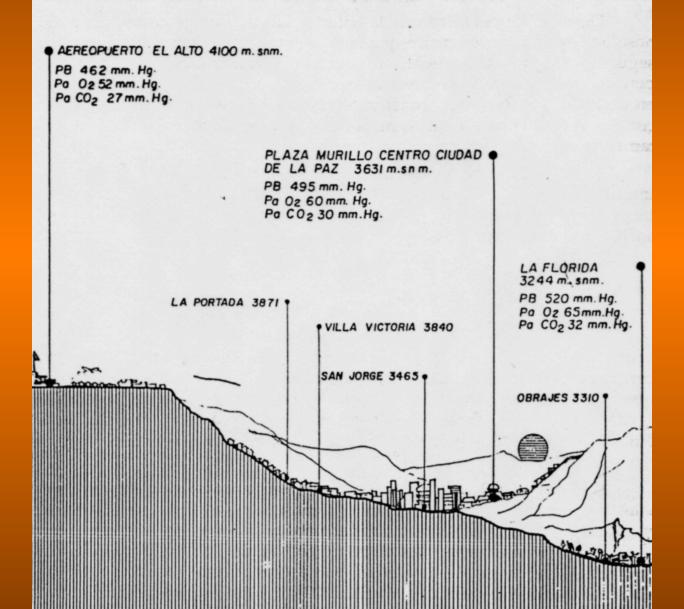
- aiguë
- chronique
- « sub-aiguë »

Physiopathologie



Réponse pressive pulmonaire exagérée: HTAP.

ALTURAS SOBRE EL NIVEL DEL MAR EN LA CIUDAD DE LA PAZ.



TABLAA-2
PARAMETROS CIRCULATORIOS EN EDEMA AGUDO PULMONAR DE ALTURA

		200	100		*1	PRESIONES EN mm Hg										
CASO	EDAD	SC	FC ·	VS	IC	AD		VD		34.0	AP	P	Pw	130	No.	10/60
No.	AÑOS	M2	L/MIN	ML	L/MIN/M2	М	5	D1	D2	S	D	М	м	S	D	
1	19	1.70	120		-	. 2	. 82	0	201	- 82	53	62				. 80
2	• 35	1.80	110	29	1.21	3	. 72	0	.,3				7	110	67	80
3	. 17	1.74	130	86	3.34	4	80	0	4			64	9			100
4	22	1.55	100	68	2.86	6	87	1	5	87	56	70	2	98	80	87
5		1.62	115	30	1.33	10	83	0	. 7	83	45	54	-	113	70	86
X	22.3	1.68	117	52	2.1	5	81	0.2	4	81	49	62	5	113	72	87
No.	2	5	5	4	4	5	5	5	5	5	5	5	4	5	5	5

SC = Superficie corporal: FC - Frecuencia cardíaca: VS = Volumen sistólico: IC = Indice Cardíaco: AD - Aurícula derecha: VD - Ventriculo Derecho: AP - Arteria Pulmonar: P_W = Presión capilar enclavada: AH = Arteria humoral: S = sistólico: D = Diastólica: M = Media.

TABLA C - 1

PARAMETROS CARDIORESPIRATORIOS EN SUJETOS CON HISTORIA PREVIA

DE EDEMA AGUDO PULMONAR DE ALTURA

_												
	EDAD AÑOS	SC m2	FC /min	VO2 cc/min	рН	PaO2 mm	PaCO2 Hg	SaO2	IC L/min/m2	P _w	PAP MHg	RVPT D.S. cm -5
R	8	0.94	86	262	7.49	79	29.5	97	3.7	9	19	562
E			150	345	7.45	58	27	92	4.7	10	40	705
R	R	0.81	90	160	7.43	41	36	78	7.4	7	30	372
É	11		125	-	7.41	49	32	85	9.8	14	52	-
R		1.55	50	252	7.41	31	34	61	3.8 -	-	23	306
3 E	22		120	884	7.39	46	35	81	5.7	-	90	758
R		1,71	59	176	7.45	57	31	92	2.4	7	19	361
4 E	19		150	1221	7.30	70	36	93	9.3	12	75	354

PAP = Presión arterial pulmonar: RVPT = Resistencias Vascular Pulmonar total



Œdème pulmonaire « de réentrée »



Intolérance en hypoxie chronique d'altitude

 « Mal Chronique des Montagne » , Maladie de Monge



Incidence de MCM: variable 5% Han, Kirghizstan, Inde, 5-15% Andes, 6% à La Paz, 1.2% Tibétains.

Mal chronique des montagnes

- Hyperplasie des corps carotidiens
- Régulation cérébro- vasculaire altérée par l'hyperviscosité
- Erythrocytose excessive
- HTAP, HVD ou dilatation VD, sans dysfonction VG au début
- Clinique: céphalées, fatigue, bourdonnements d'oreille, cyanose, etc..

Facteurs de risque MCM

- Sexe (Homme + femme ménopausée)
- Age
- Surpoids
- Pollution



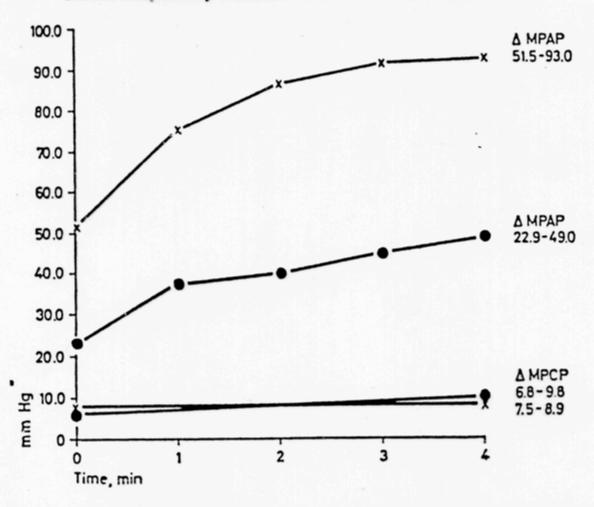


Fig. 2. Exercise, consisting of straight <u>leg raising</u> over 4 min, shows a 109% increase in mean MPAP in the normals (•) and an 81% elevation in MPAP in the Monge patients (×). The MPCP rose by 44% in the controls and by only 20% in the Monge group.

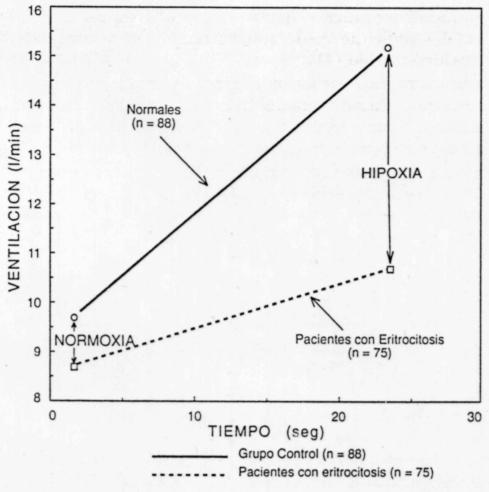


Fig. 4 - Respuesta ventilatoria a la hipoxia (FIO₂=8%) en función del tiempo de respuesta. VE: ventilación minuto en litros.

Réponse ventilatoire à l'hypoxie atténuée

