Modifications physiologiques en haute altitude

Jean-Paul Richalet

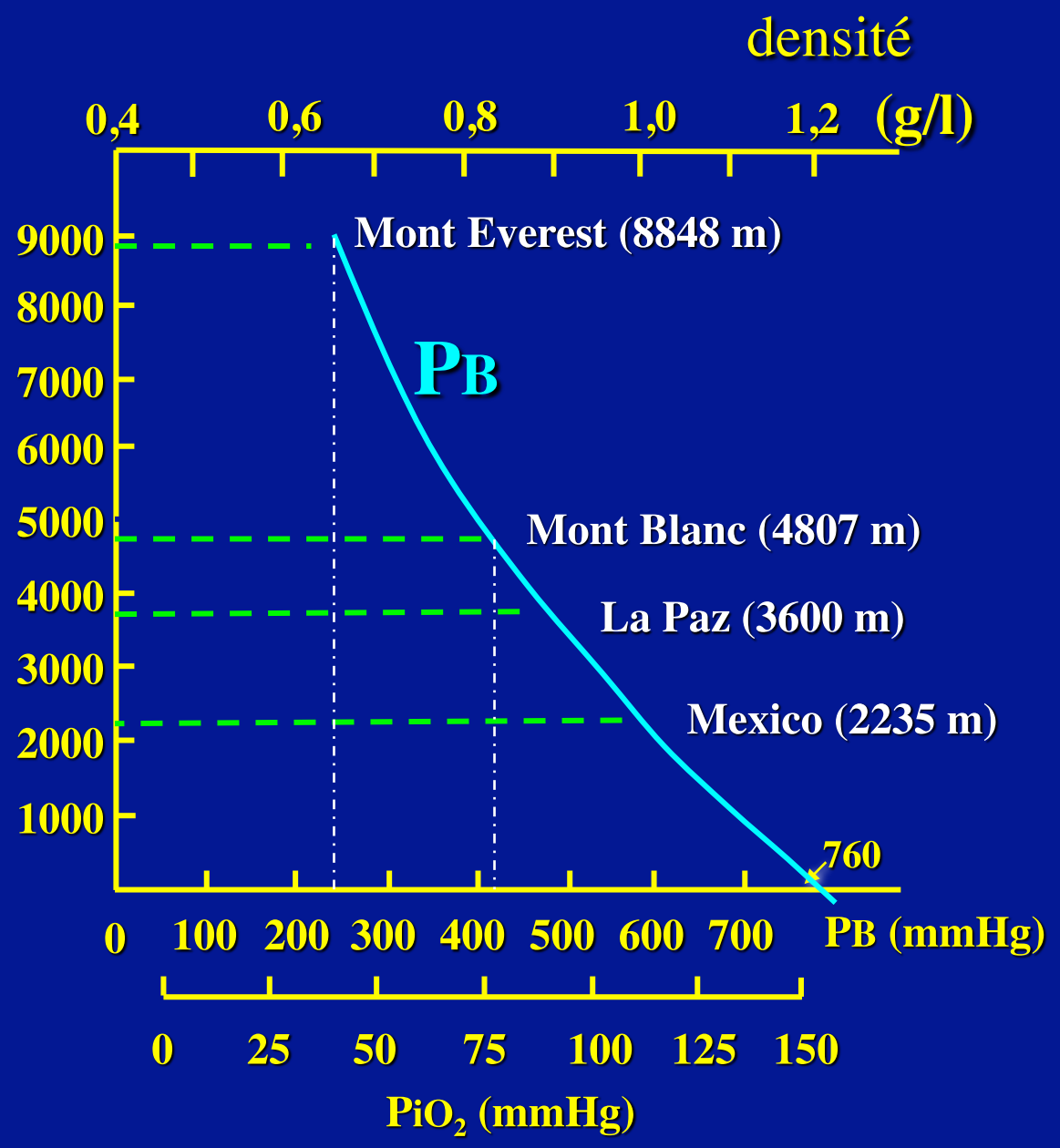
Université Paris 13

DEFINITION BIOLOGIQUE DE L'ALTITUDE

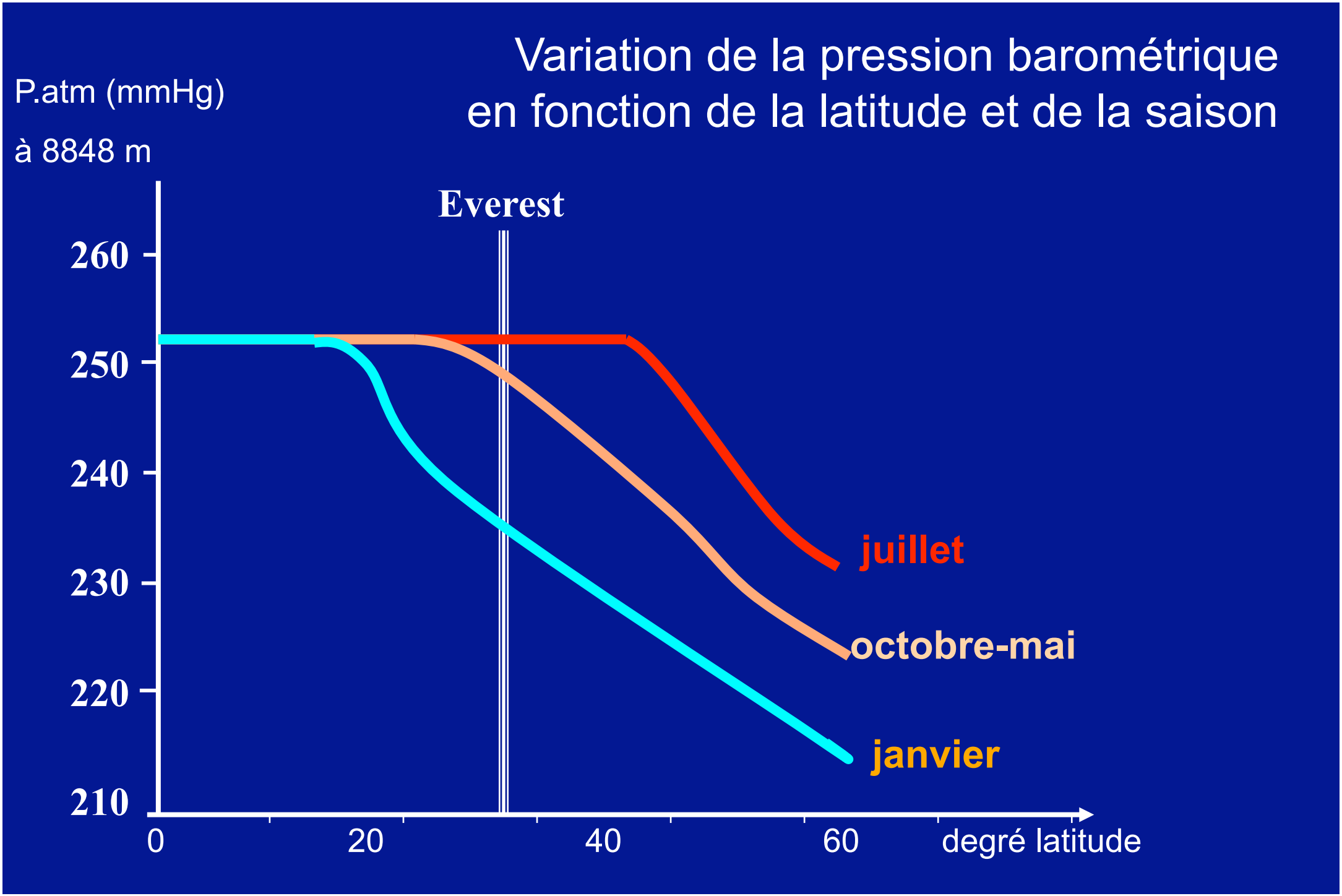
Baisse de la pression barométrique et de la densité de l'air en fonction de l'altitude

HYPOXIE = Manque d'oxygène

$PiO_2 = FiO_2 \times (PB - PH_2O)$



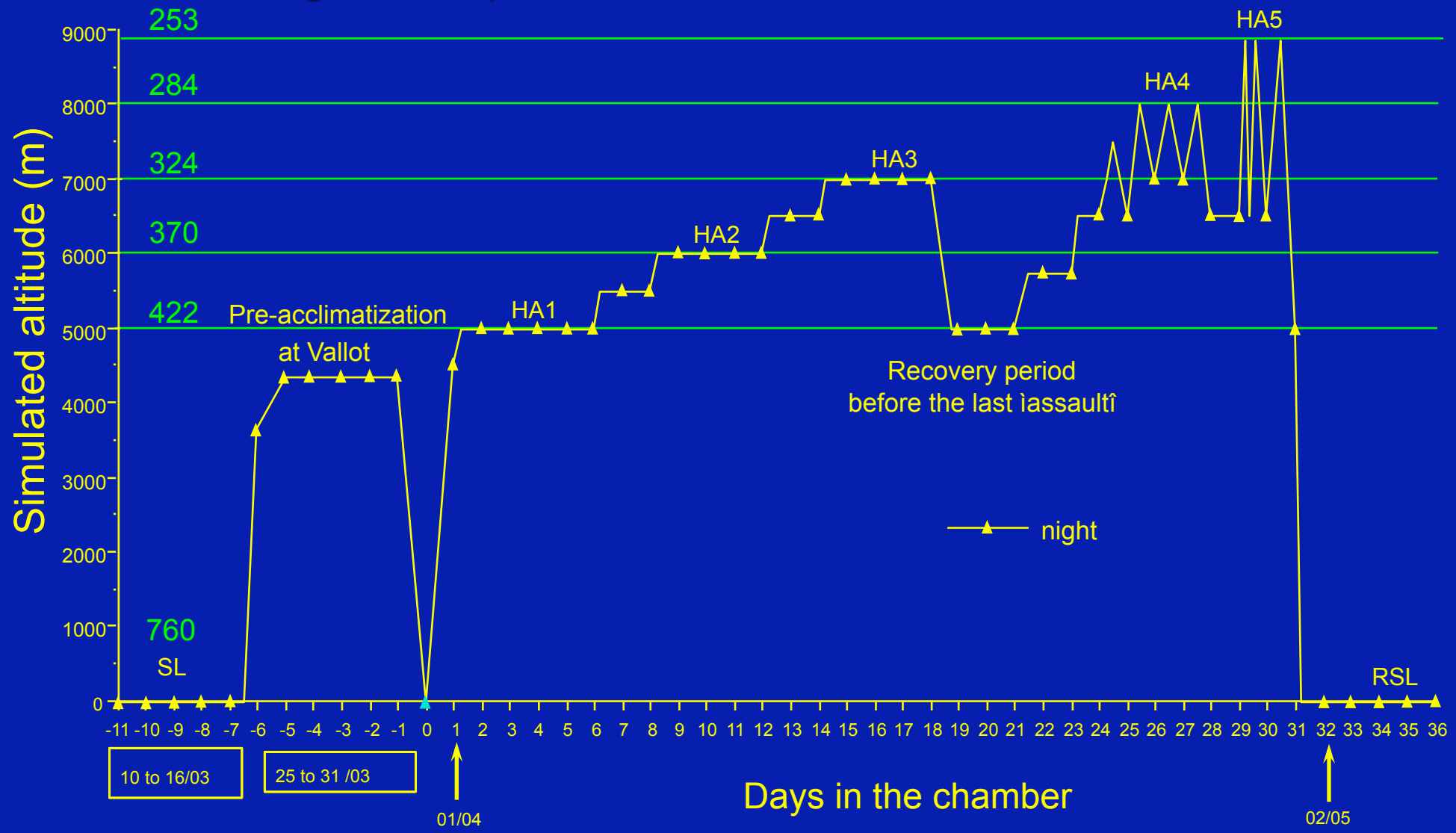
Variation de la pression barométrique en fonction de la latitude et de la saison



Operation EVEREST III (COMEX 97)

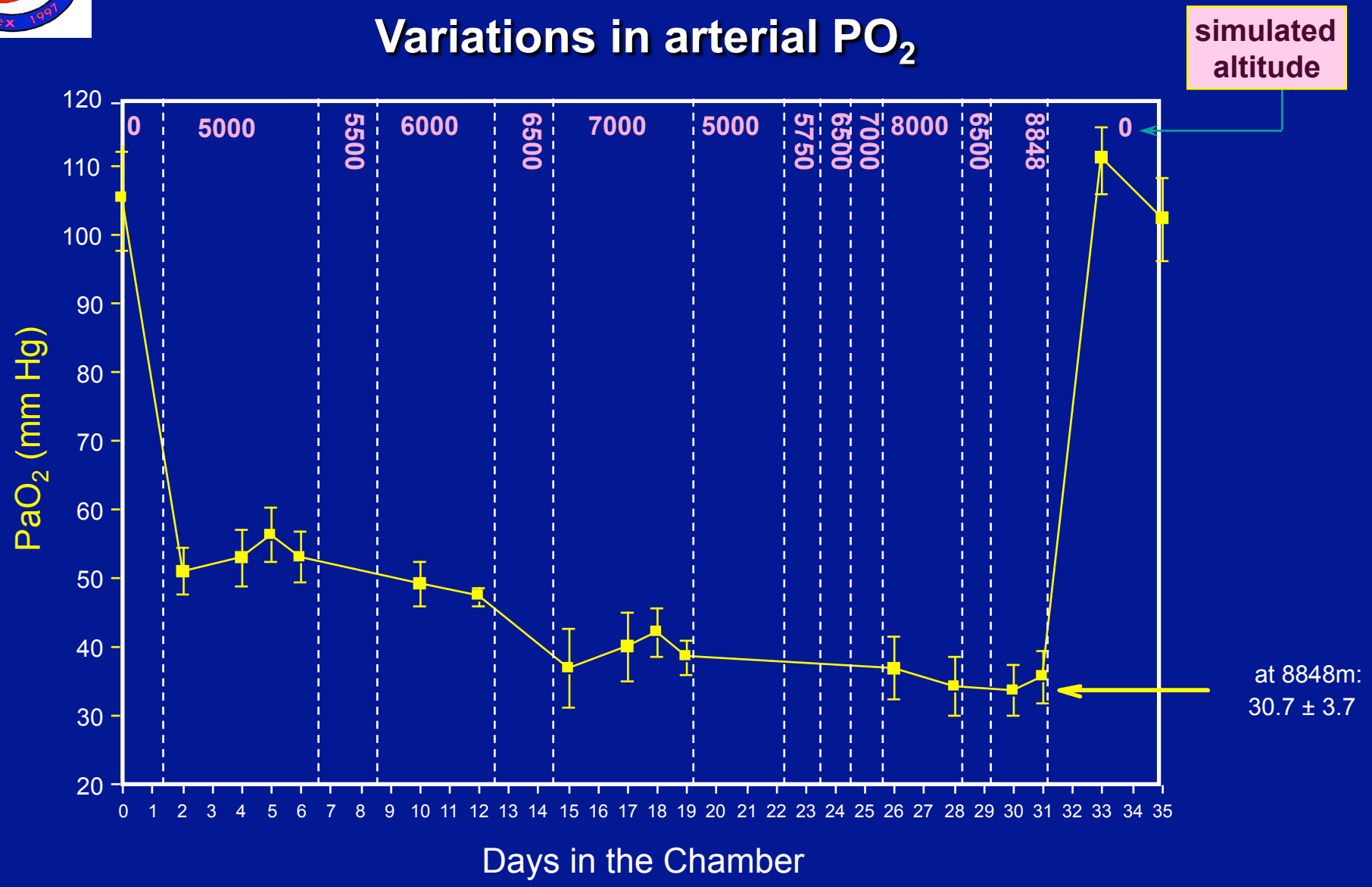
Progression profile

Experimental periods
SL: sea level
HA1 to HA5: high altitude
RSL: return to sea level



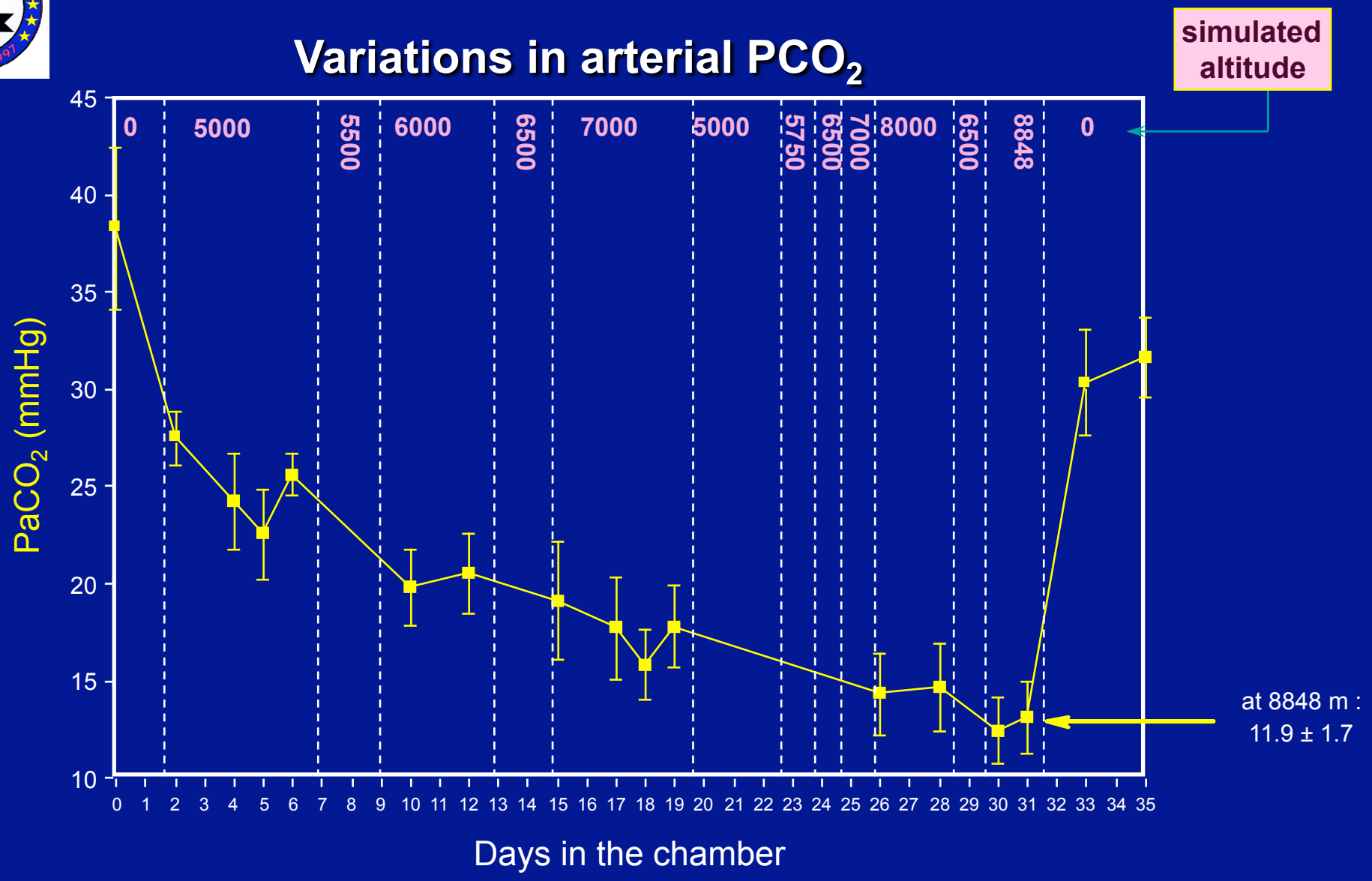
Operation EVEREST III (COMEX 97)

Variations in arterial PO_2



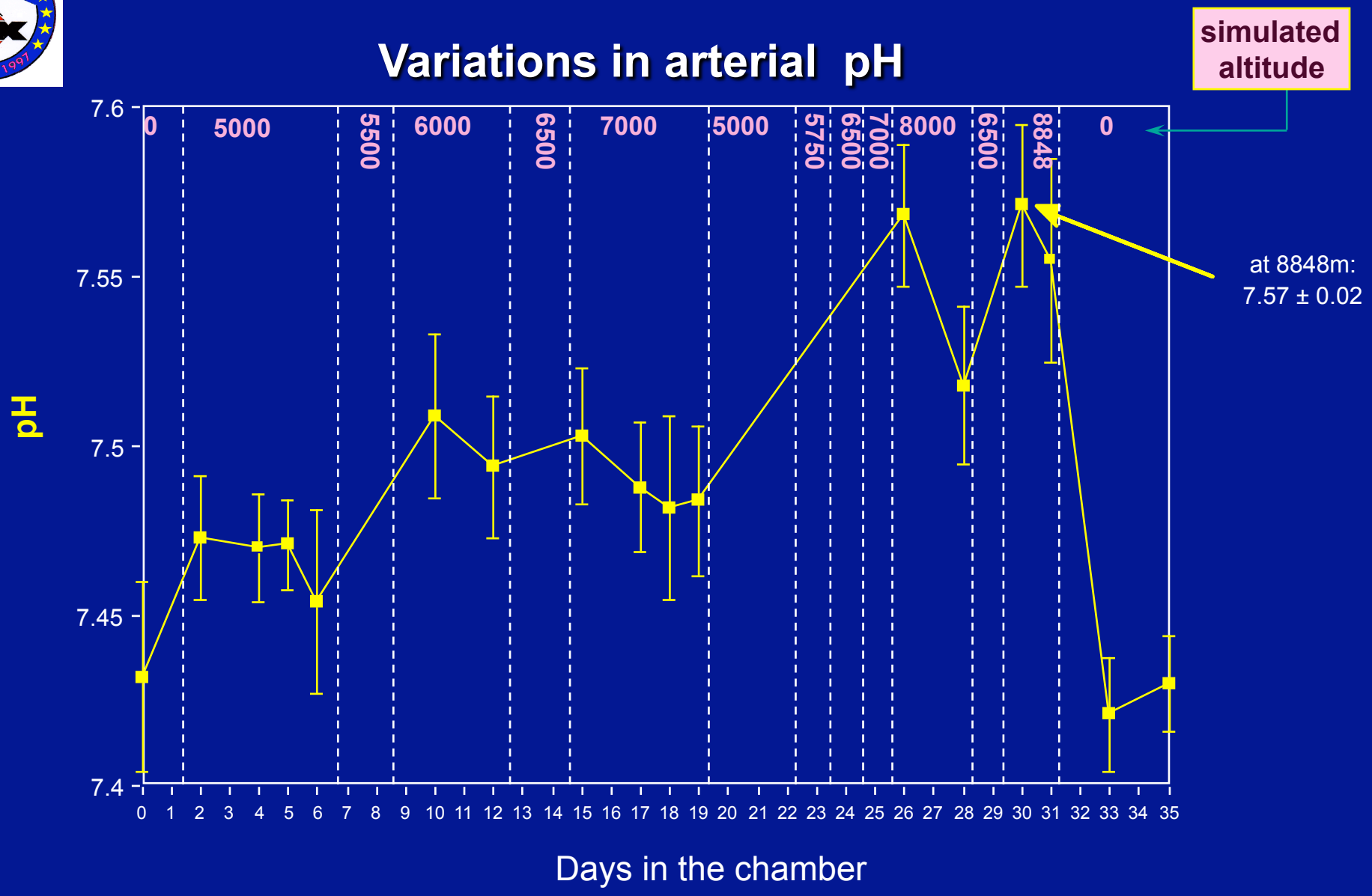
Operation EVEREST III (COMEX 97)

Variations in arterial PCO_2



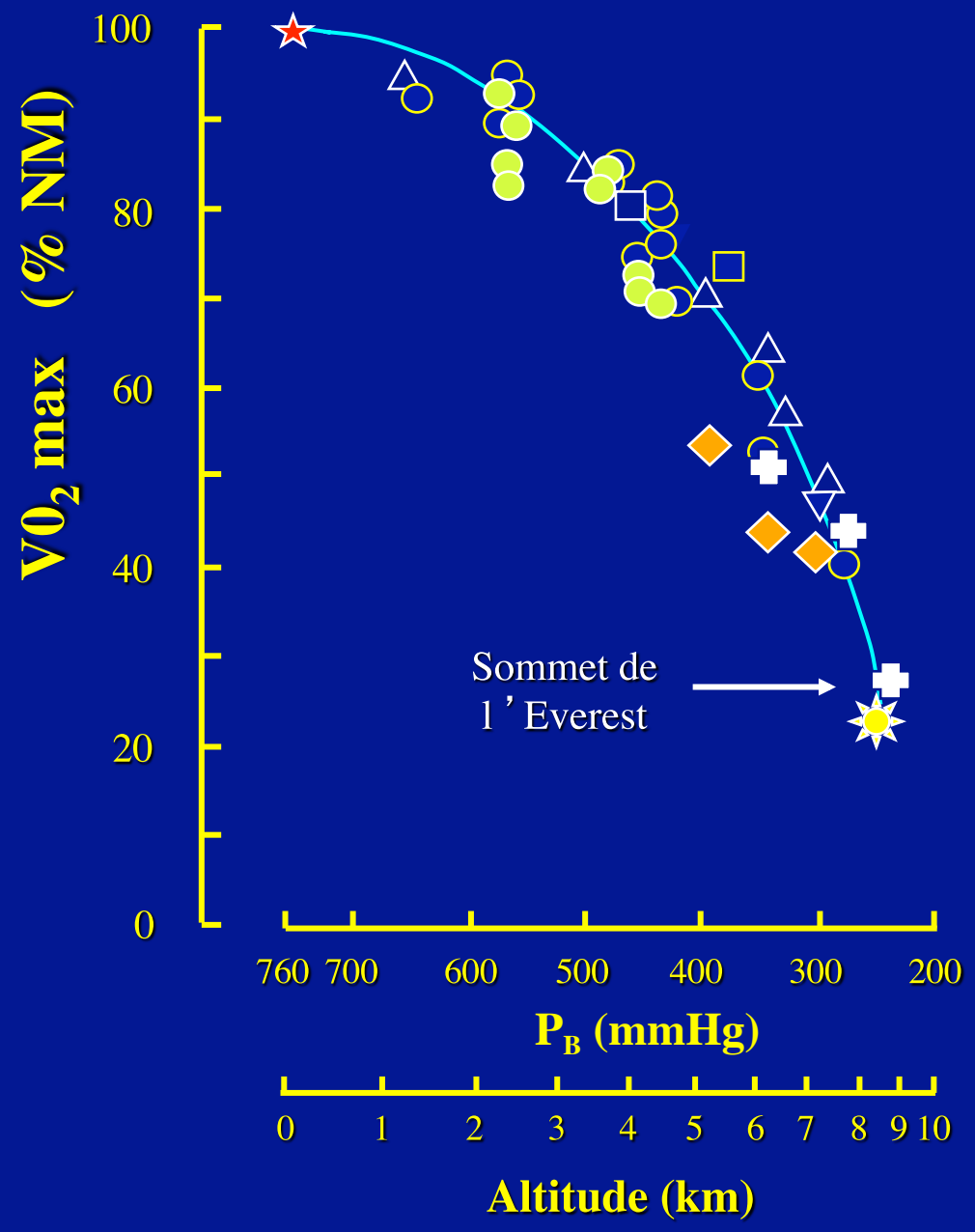
Operation EVEREST III (COMEX 97)

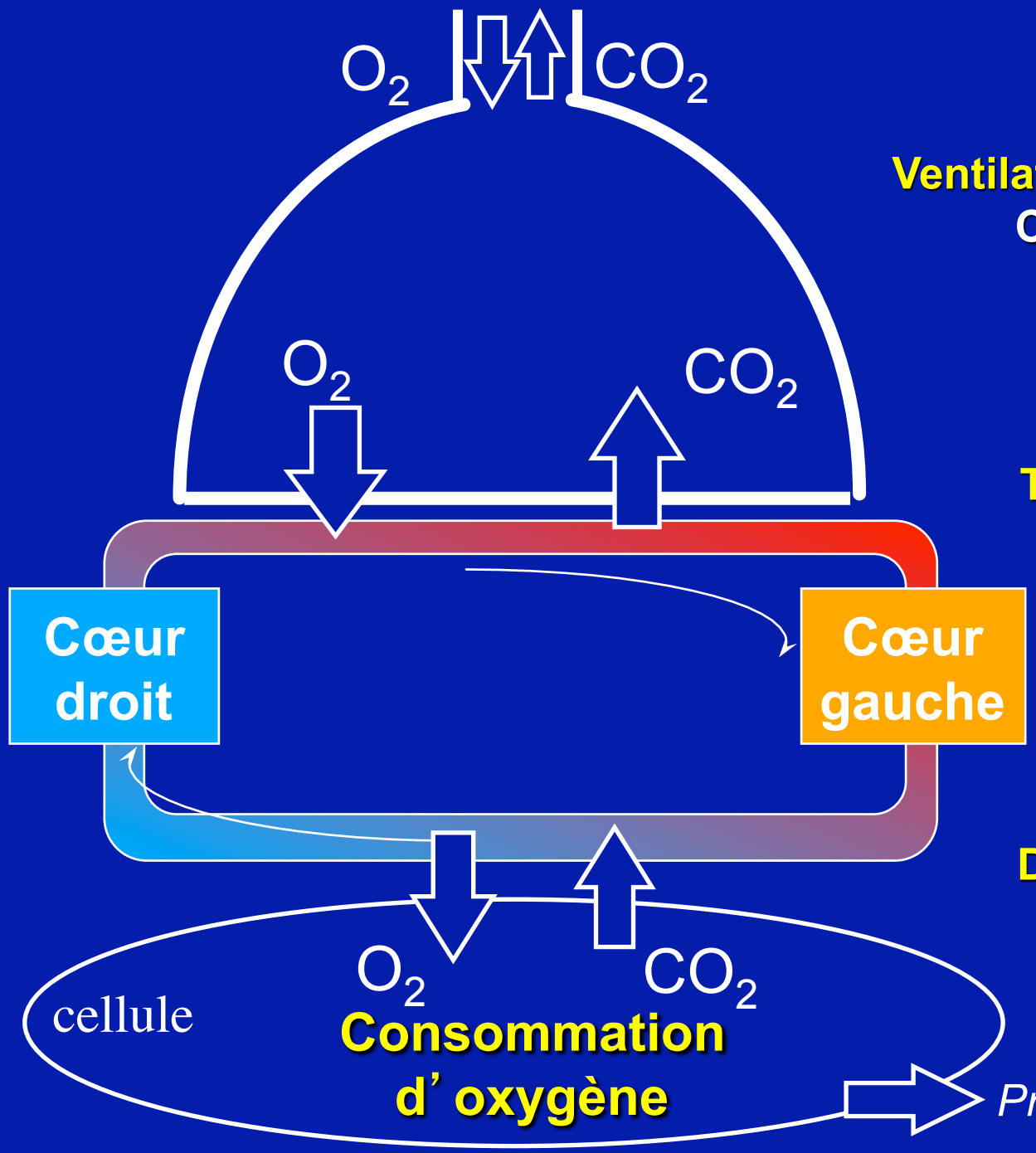
Variations in arterial pH



La puissance maximale aérobie (VO_2max) diminue avec l'altitude

Quels sont les facteurs limitants de la performance ?





Ventilation pulmonaire : **CONVECTION**

Transfert alvéolo-capillaire en oxygène : **DIFFUSION**

Transport de l'oxygène par le sang : **CONVECTION**

Diffusion de l'oxygène vers les tissus : **DIFFUSION**

Production d'énergie aérobie

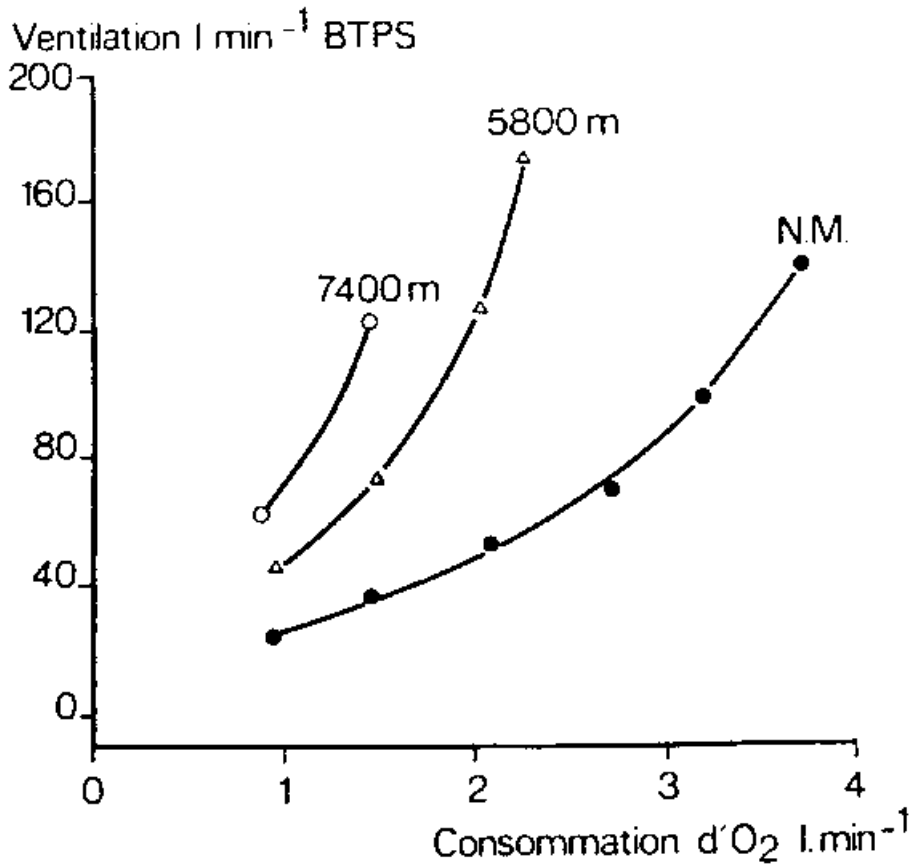
L'action immédiate de l'hypoxie d'altitude :

La stimulation des chémorécepteurs carotidiens

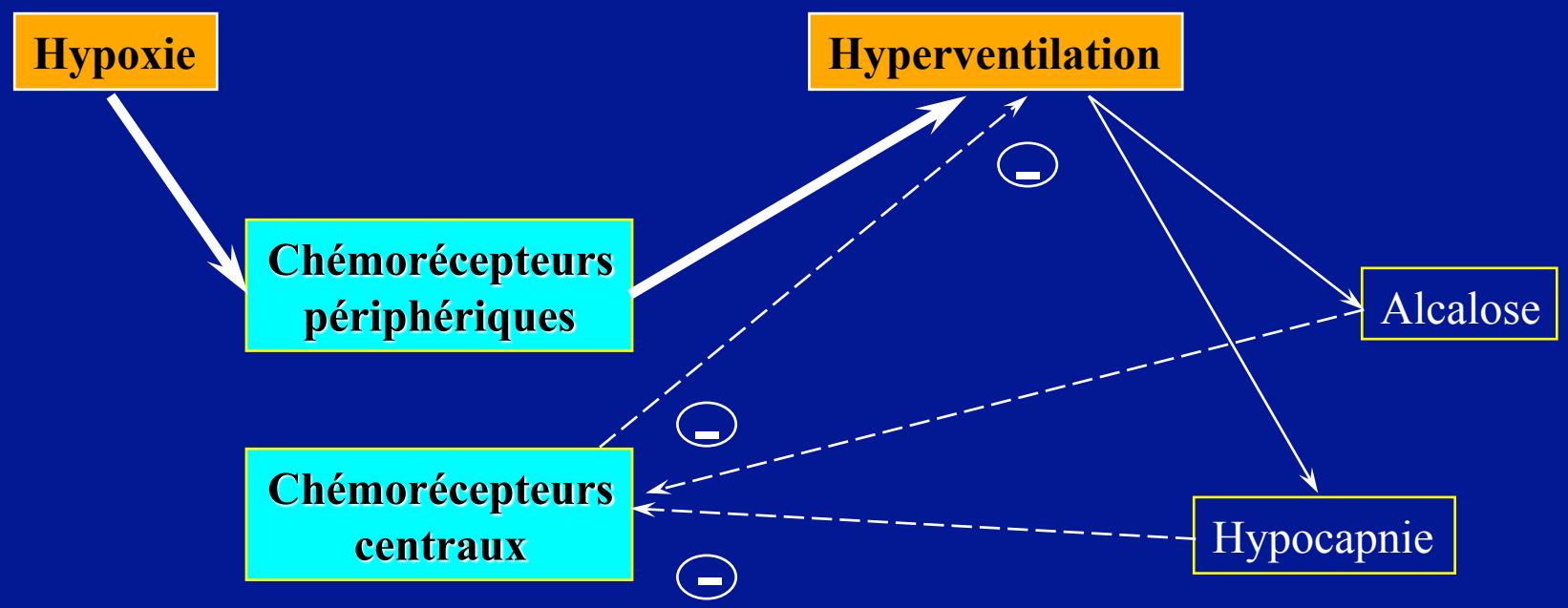
avec deux conséquences ...

- l'hyperventilation
- l'activation du système adrénergique

La ventilation augmente au repos et pour chaque niveau d'exercice

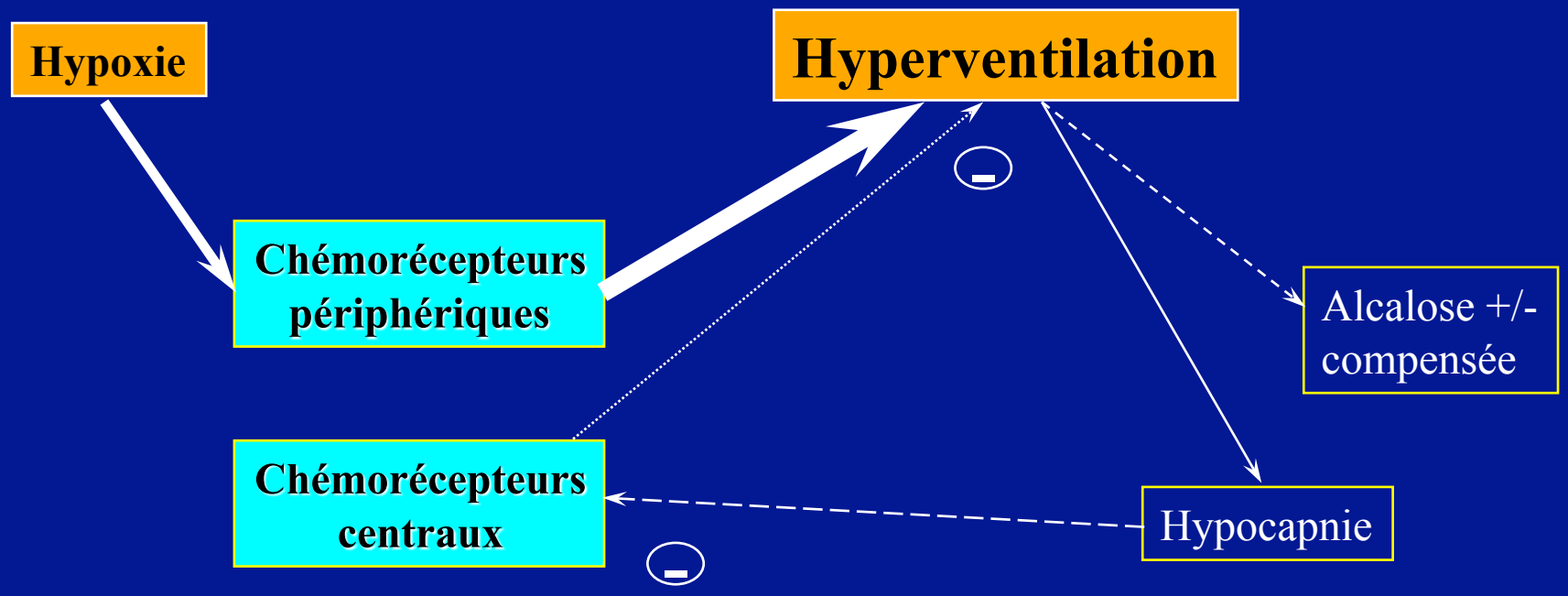


La ventilation augmente de façon instantanée, mais est limitée par l'inhibition centrale :



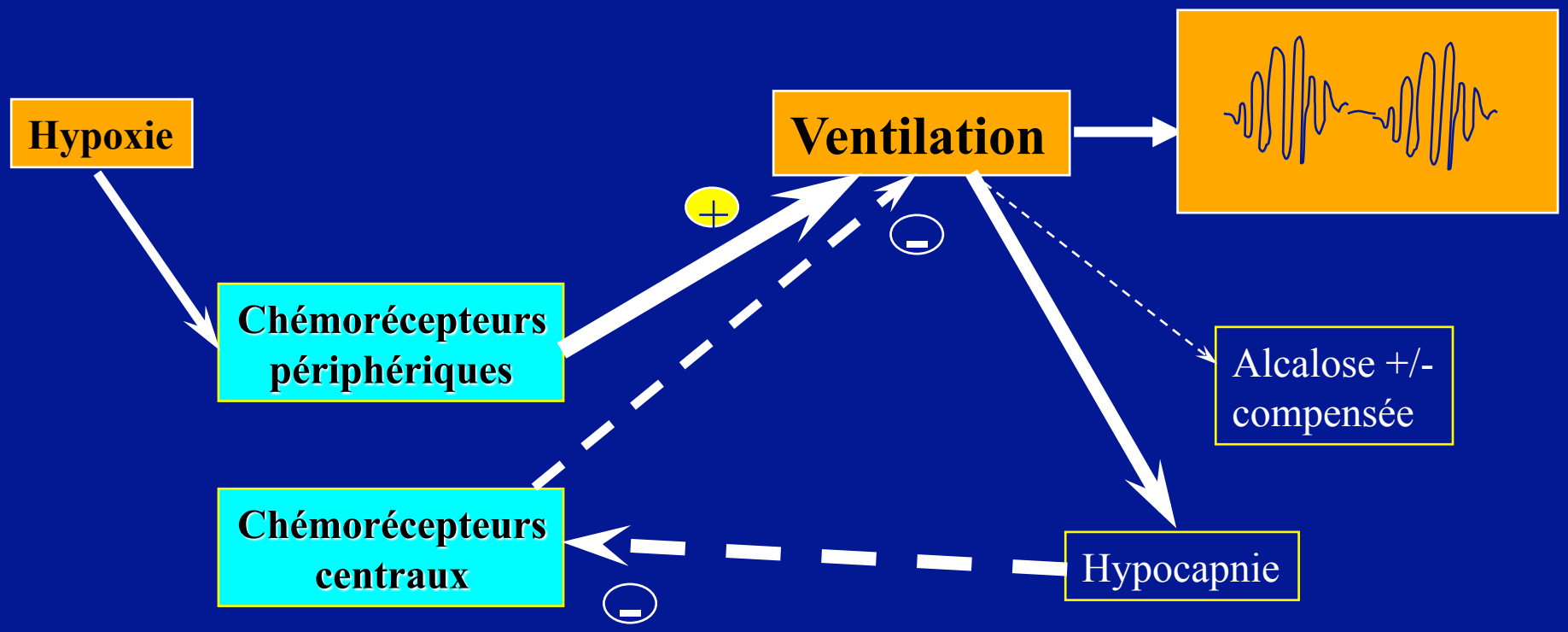
La ventilation continue d'augmenter pendant tout le séjour: *c'est le phénomène d'acclimatation ventilatoire.*

- par compensation rénale de l'alcalose et levée de l'inhibition centrale
- par augmentation de la chémosensibilité périphérique

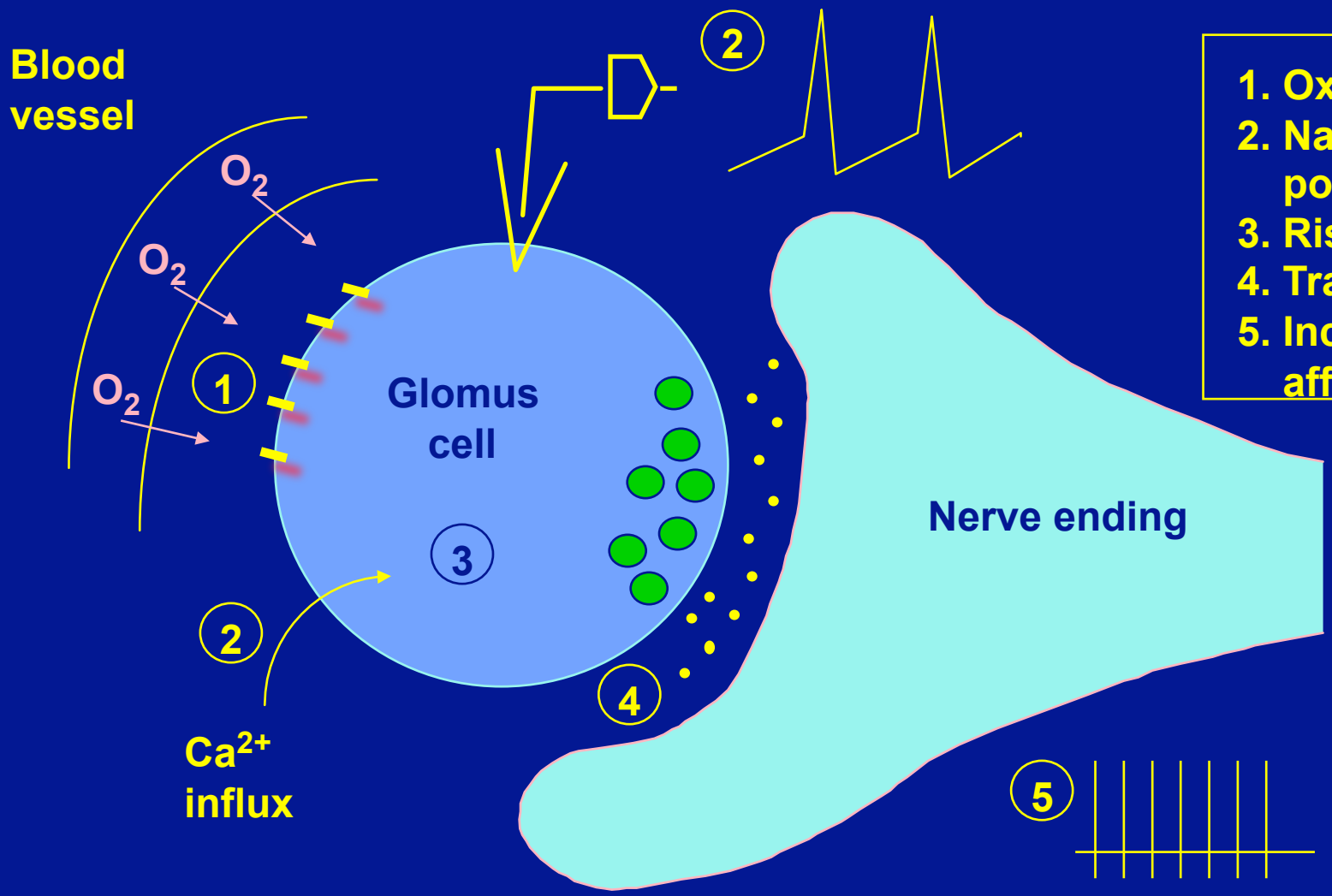


Pendant le sommeil...

L'interaction des stimuli peut conduire à une respiration de type périodique



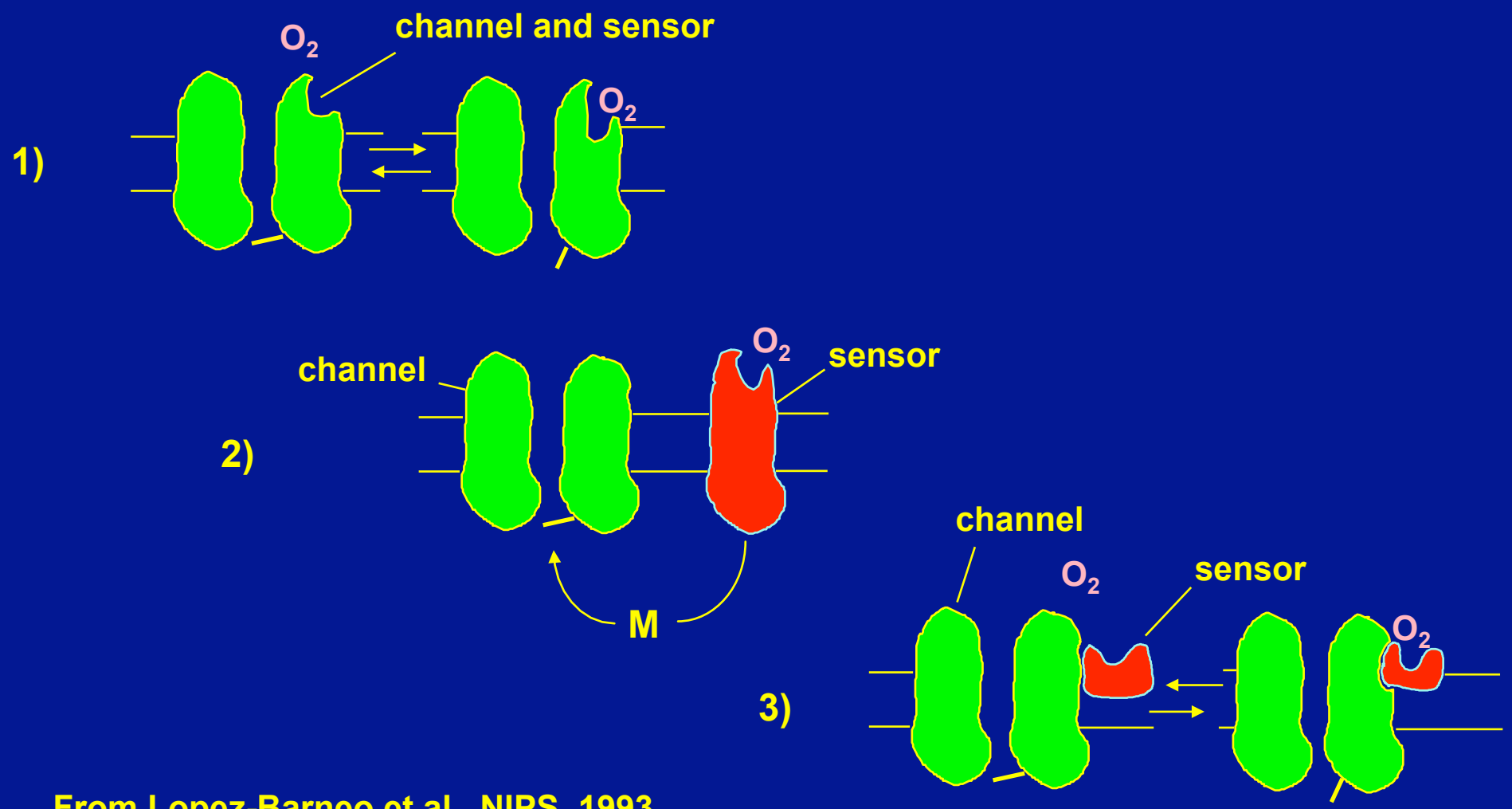
Sensory transduction in the carotid body



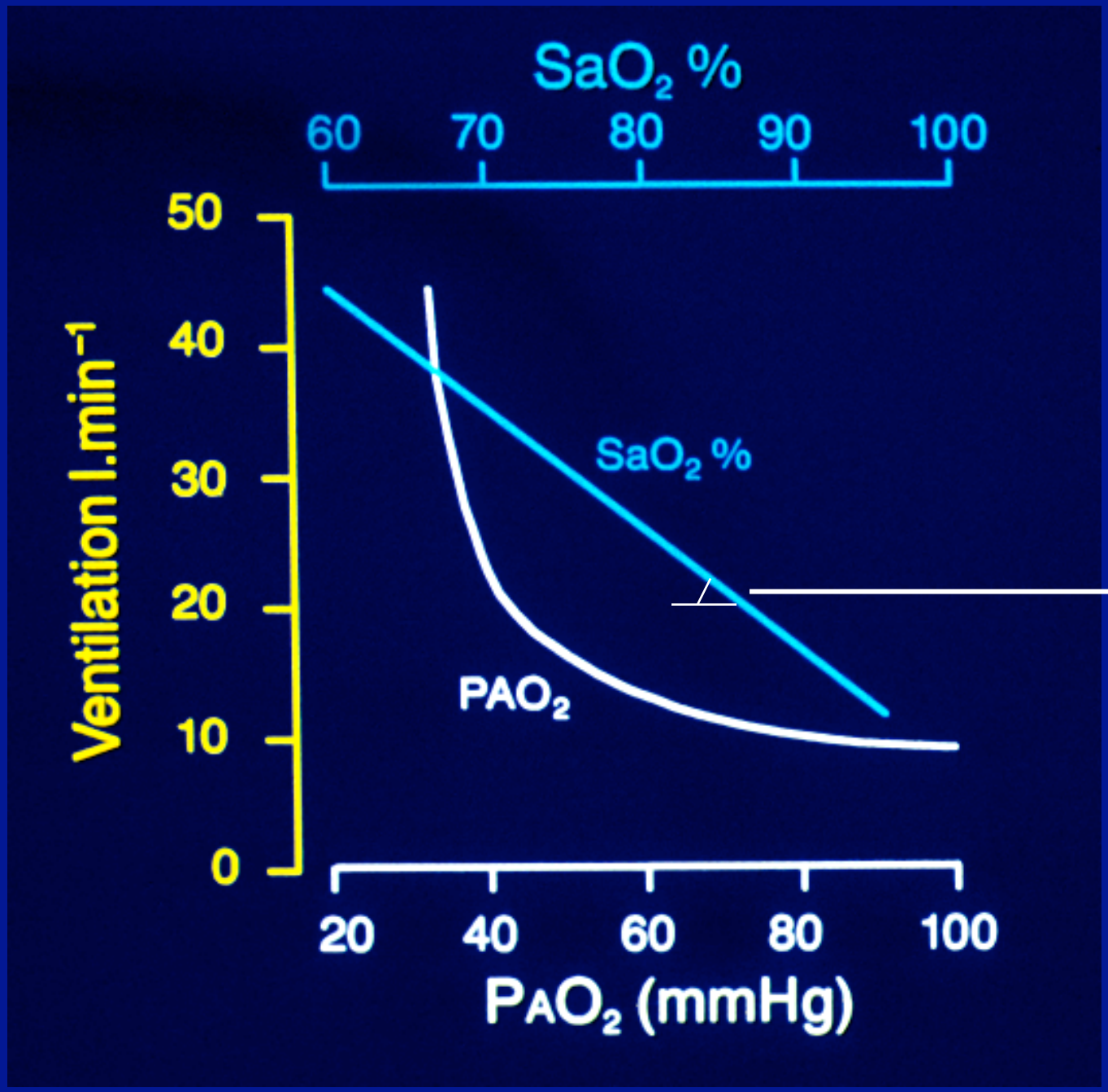
1. Oxygen detection
2. Na and Ca action potential (Ca influx)
3. Rise in cytosolic Ca
4. Transmitter release
5. Increase of firing in afferent fibers

From Lopez-Barneo et al., NIPS, 1993

Oxygen - K^+ channel interaction



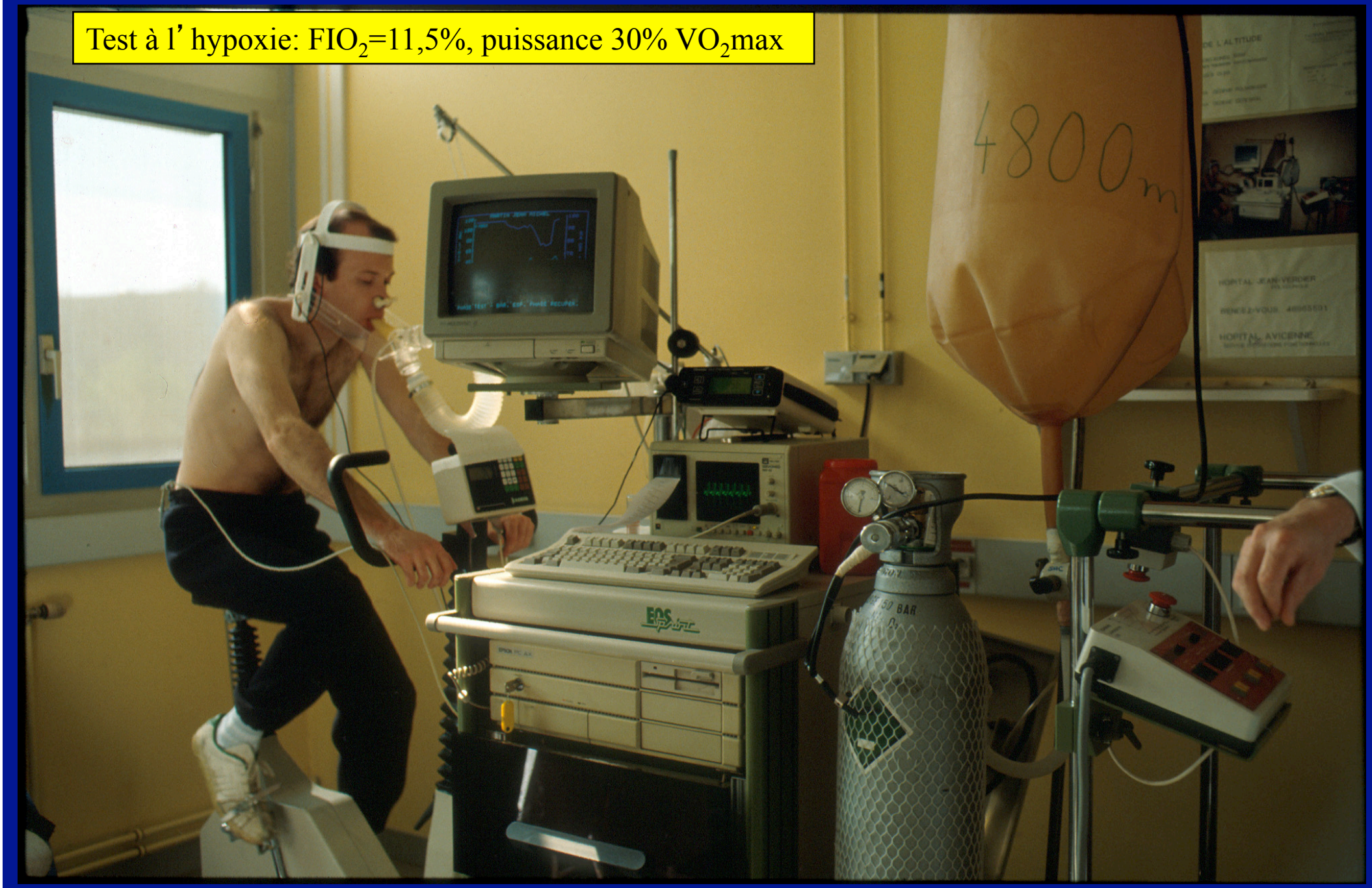
From Lopez-Barneo et al., NIPS, 1993



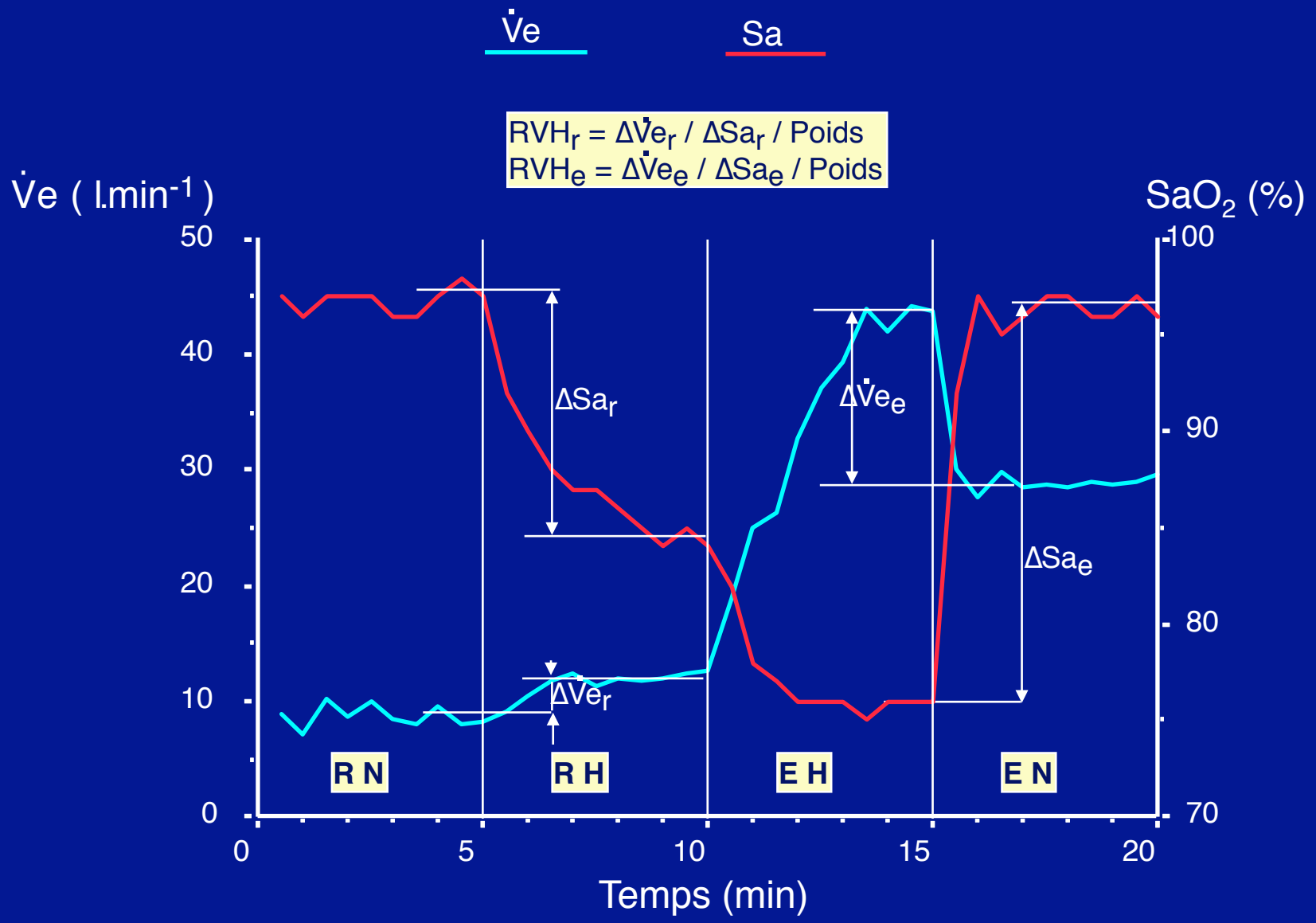
Réponse ventilatoire à l'hypoxie

$RVH = \Delta \dot{V}e / \Delta Sa$

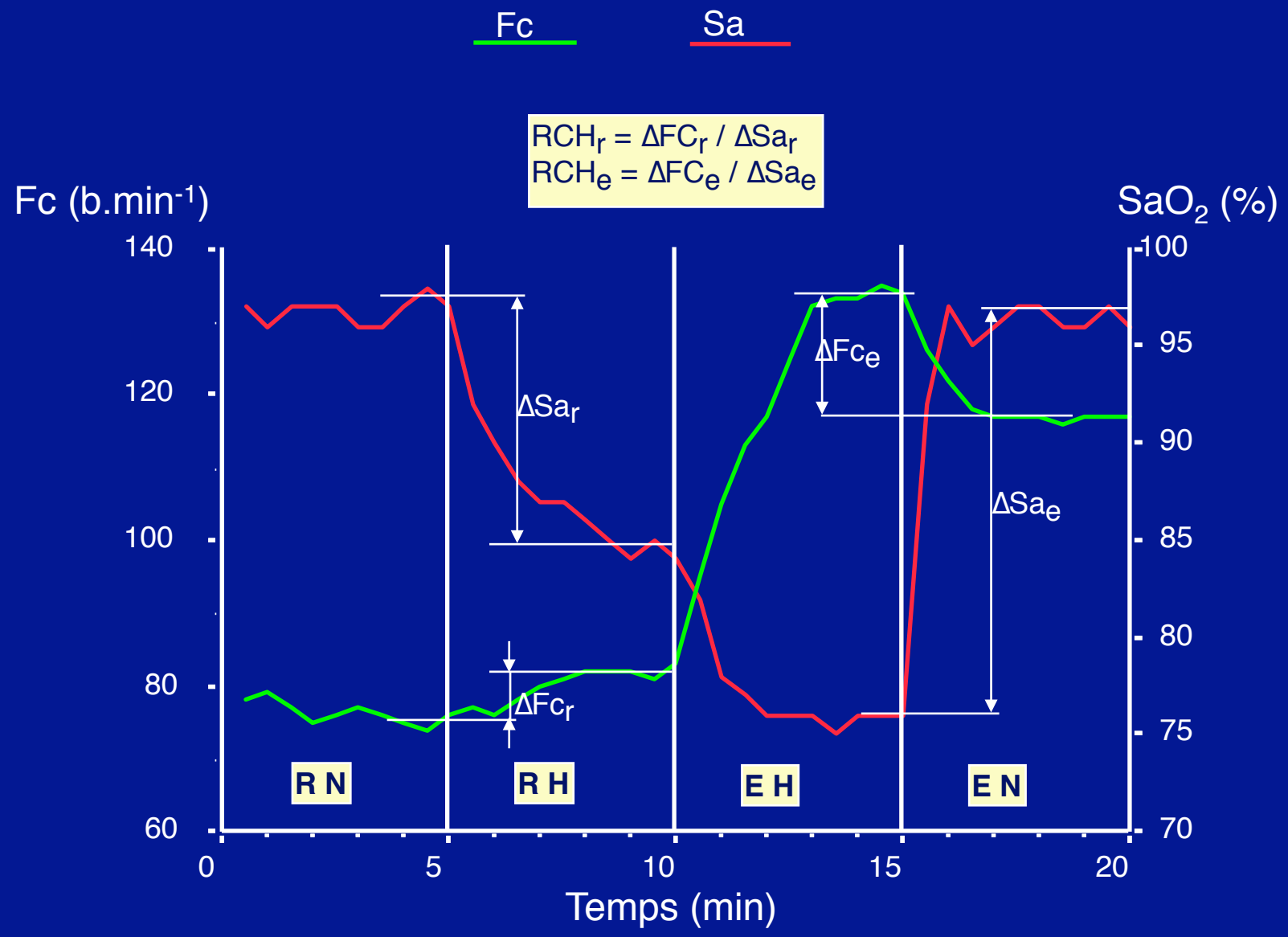
Test à l' hypoxie: FIO_2=11,5%, puissance 30% VO_2max



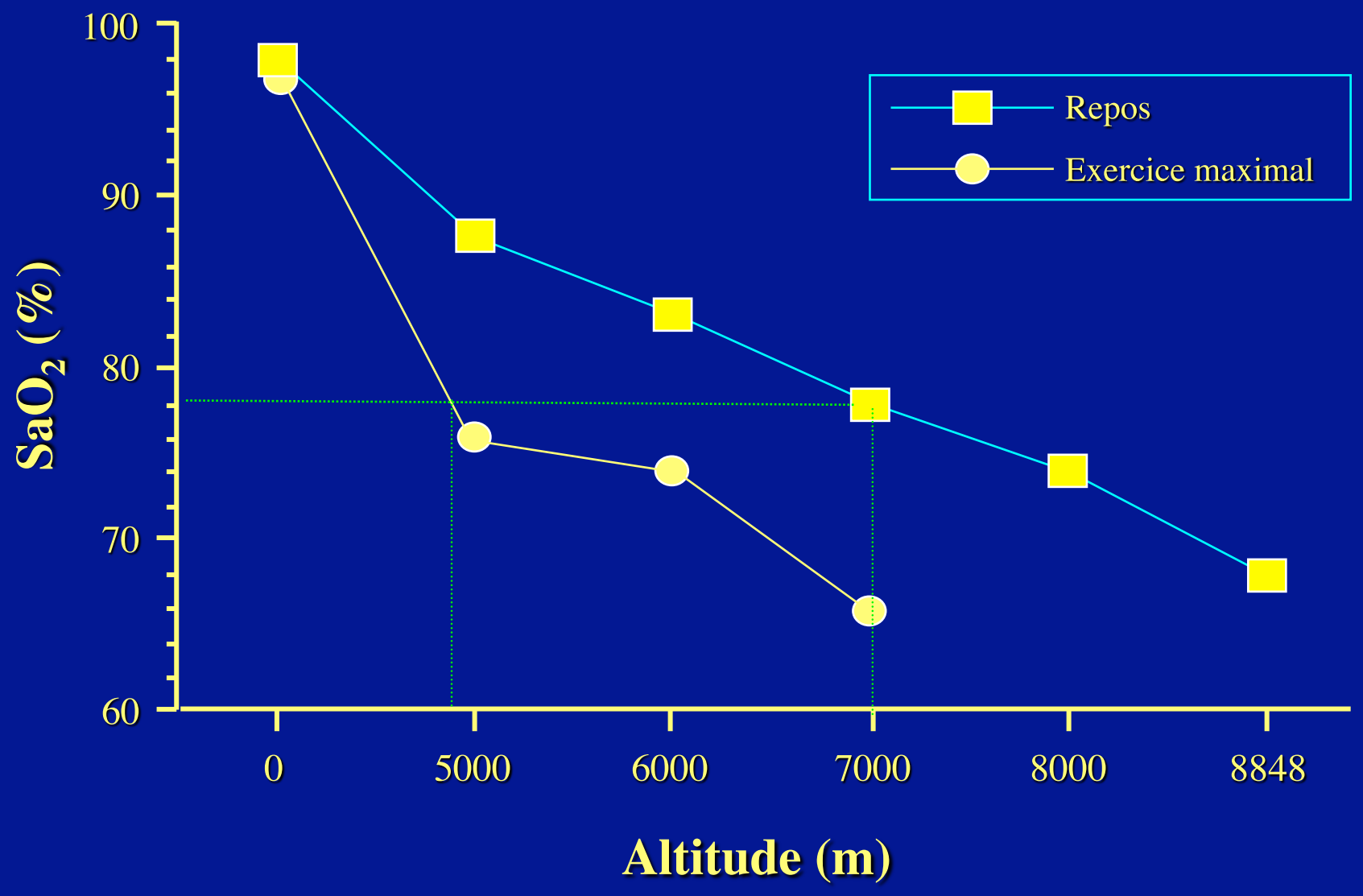
Test à l' hypoxie



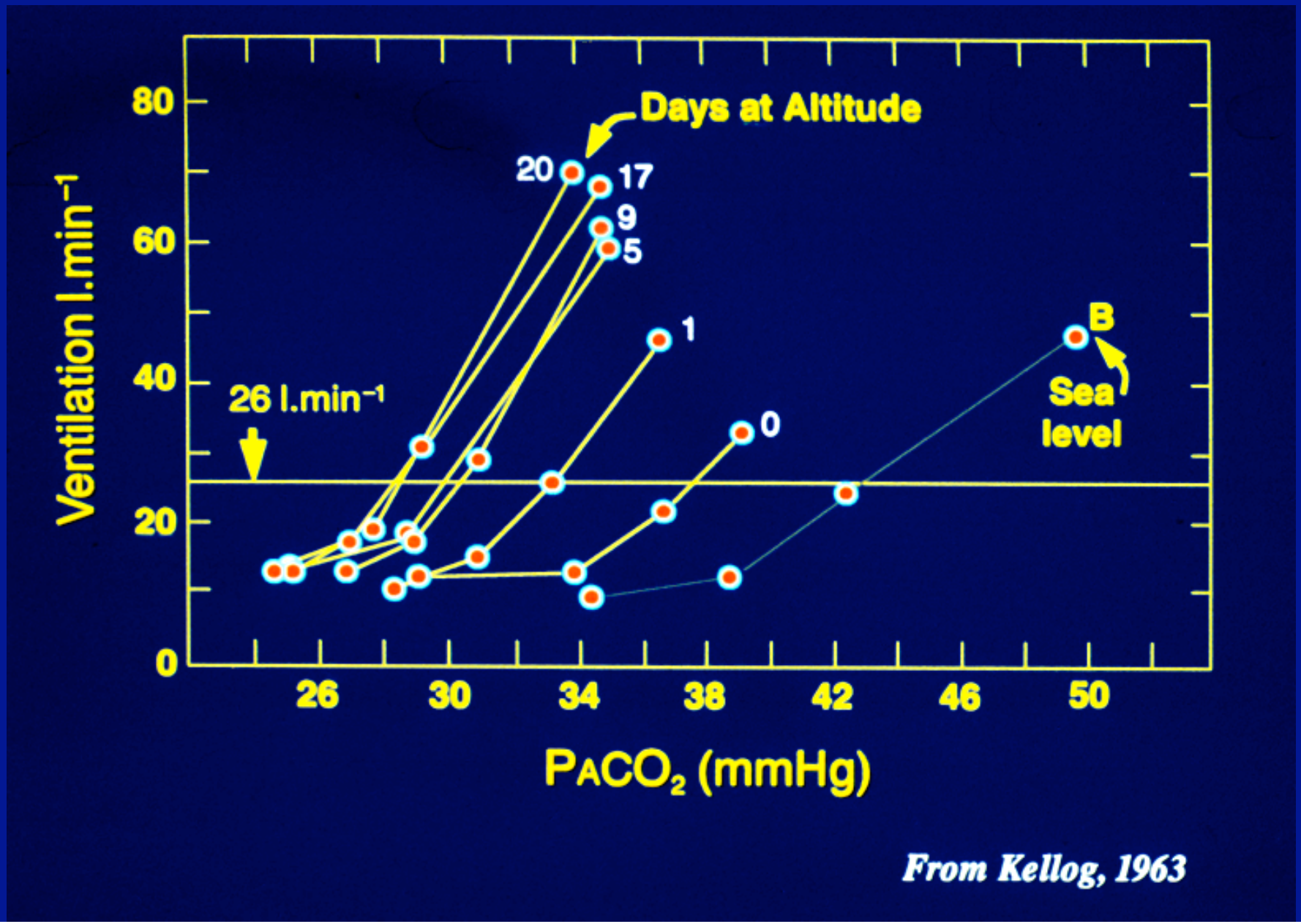
Test à l' hypoxie



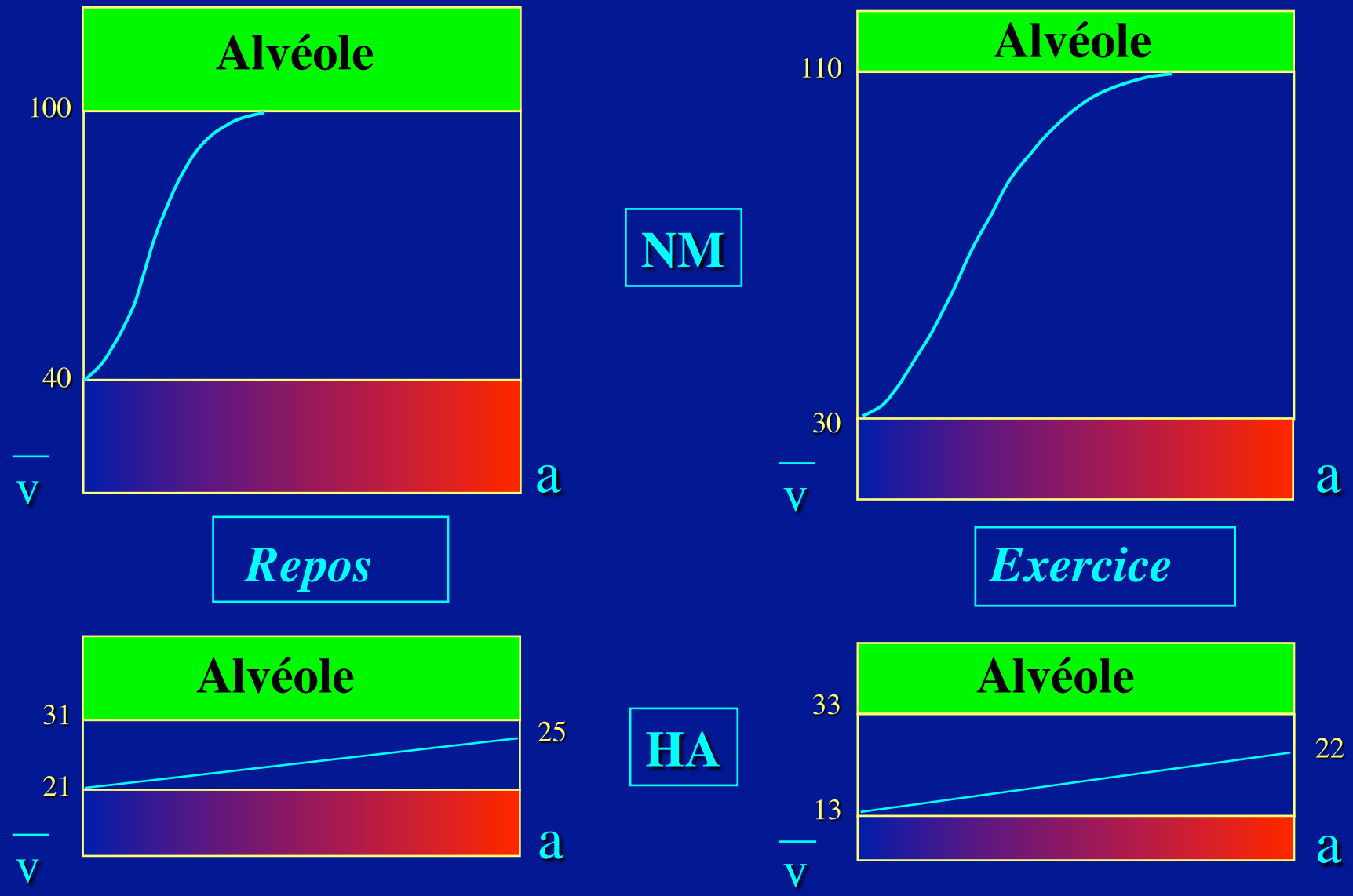
Saturation artérielle en O_2 en haute altitude



Réponse ventilatoire au CO_2

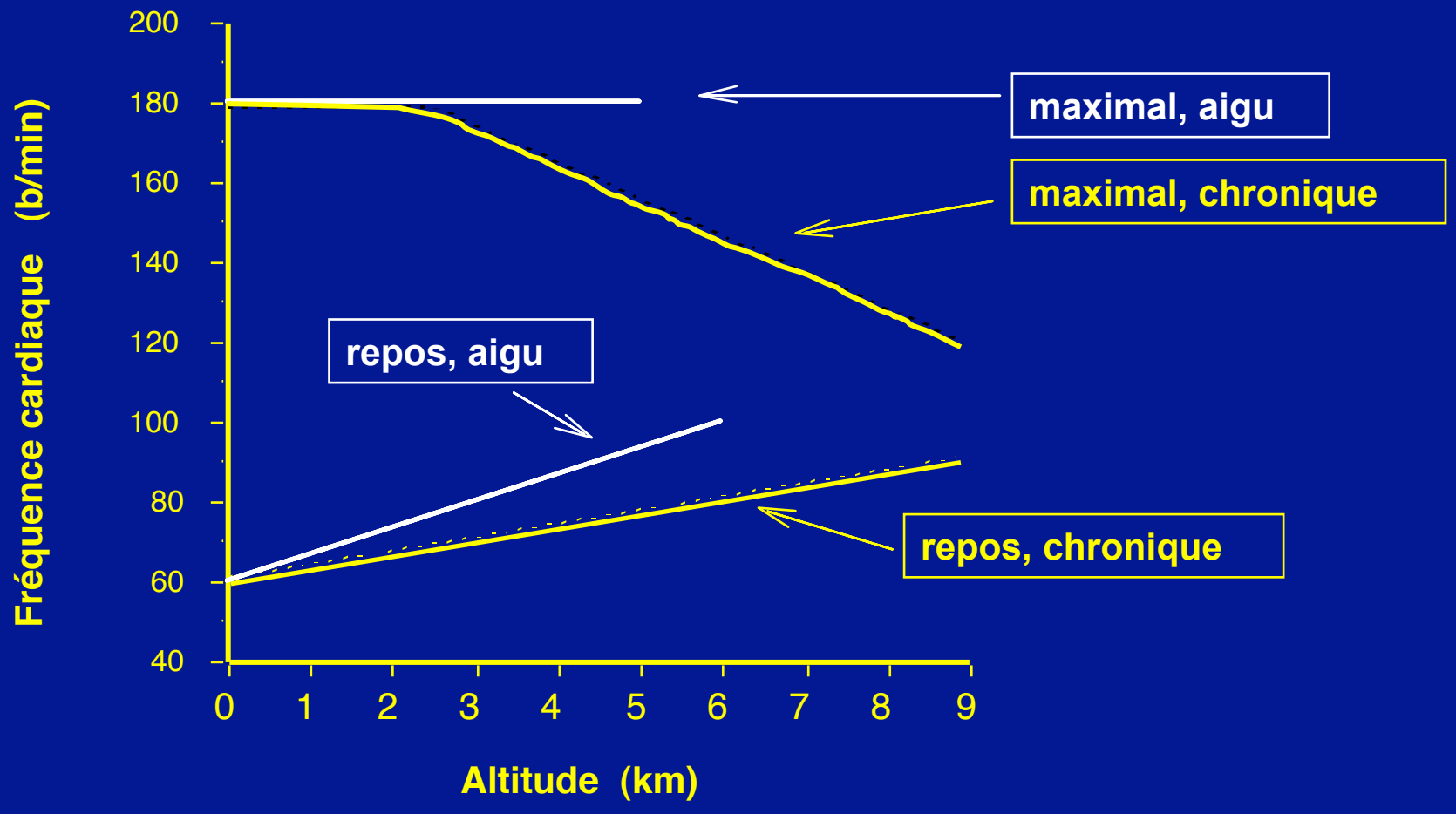


Transfert alvéolo-artériel de l'oxygène en altitude



Apparition d'une différence alvéolo-artérielle en O_2 en altitude, majorée à l'exercice

Fréquence cardiaque au repos et à l'exercice en hypoxie aiguë et chronique



L'exposition à l'hypoxie d'altitude …

- **augmente l'activité adrénergique**
  - **catécholamines dans le plasma et les urines: augmentés**
  - **activité dans les fibres nerveuses adrénergiques: augmentée**

(Cunningham et al., 1965; Escourrou et al., 1984; Richalet, 1990)

- **diminue la réponse cardiaque à la stimulation adrénergique endogène ou exogène**
  - **endogène, exercice: Fc max diminue**
  - **exogène, perfusion d'isoprénaline: réponse Fc diminuée**

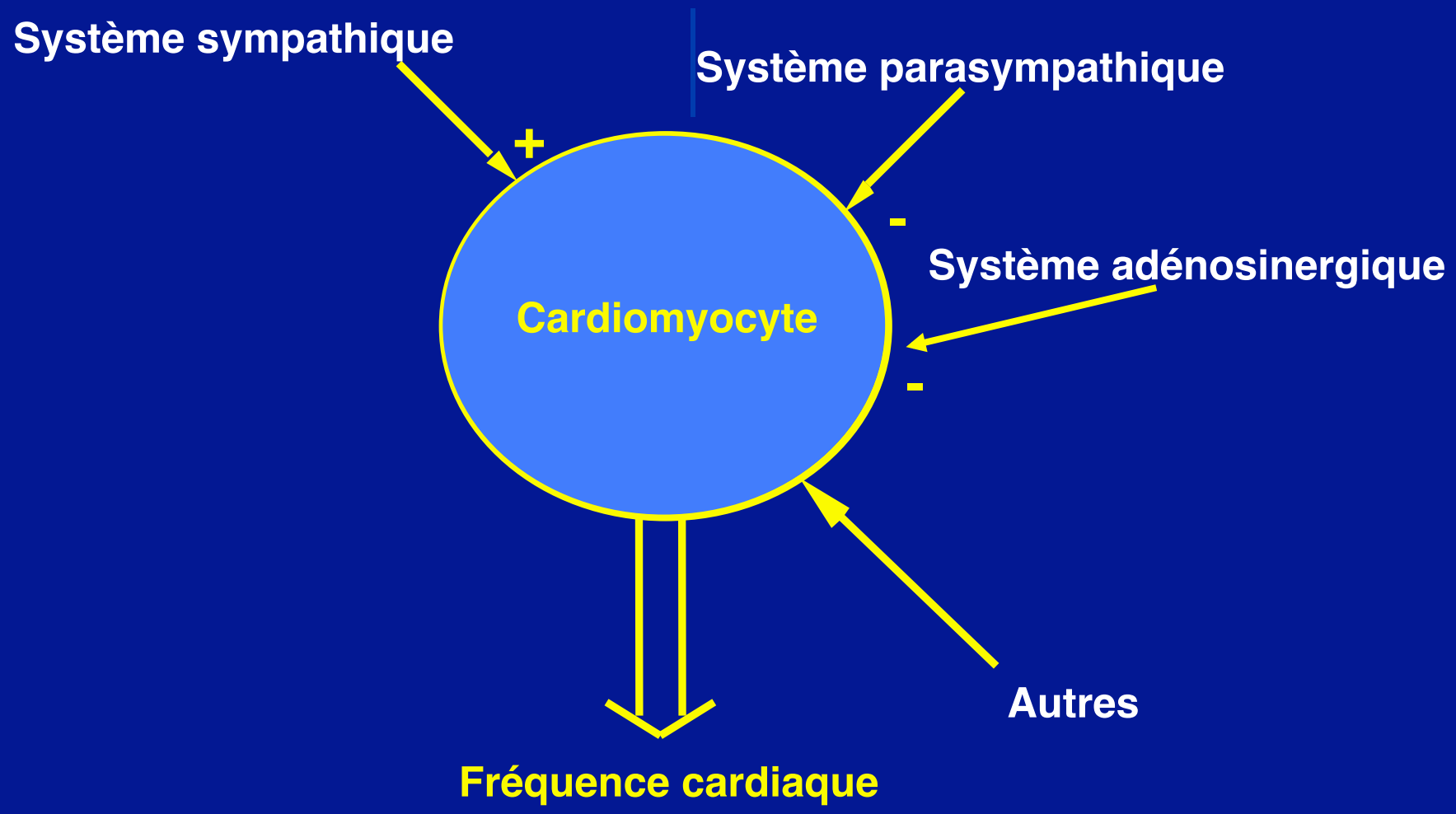
(Richalet et al., 1988; 1989; Antezana et al., 1994)

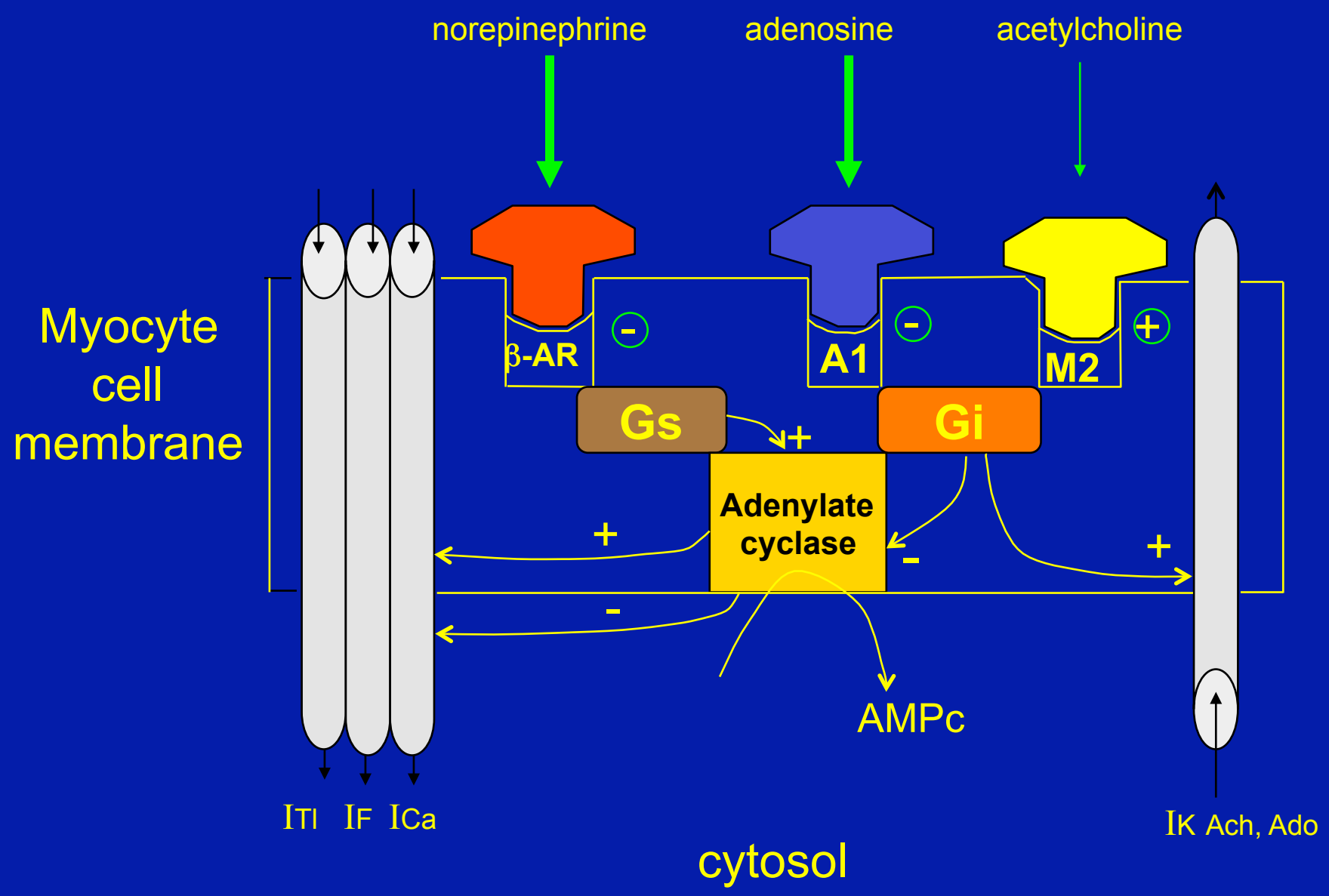
- **augmente la réponse à la stimulation parasympathique**
  - **blocage par l'atropine** *(Hartley et al., 1974; Savard et al., 1995)*
- **n'altère pas la fonction inotrope cardiaque**
  - **études échographiques en altitude extrême (au repos)**

(Suarez at al., 1987; Boussuges et al., 2000)

Au niveau cellulaire :

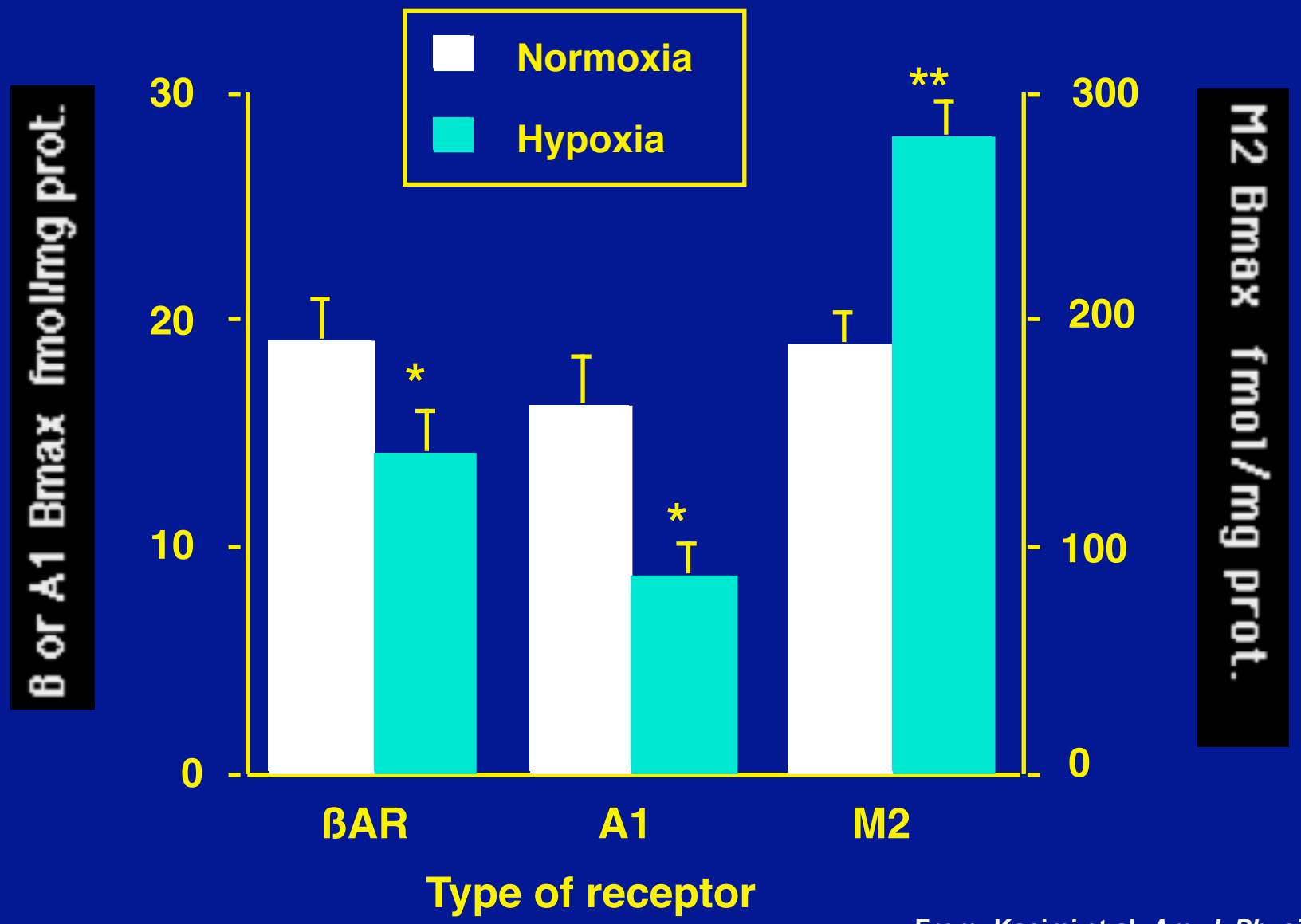
Comment se comportent les récepteurs impliqués dans le contrôle de la fonction cardiaque ?





From: Lerman and Belardinelli, Circulation, 1991

Densité des récepteurs (VG, rats 30 j à 380 mmHg)



From: Kacimi et al. *Am. J. Physiol. 1995*

Régulation différentielle de l'expression de Gαi2 et Gαs dans des cœurs de rats en hypoxie chronique

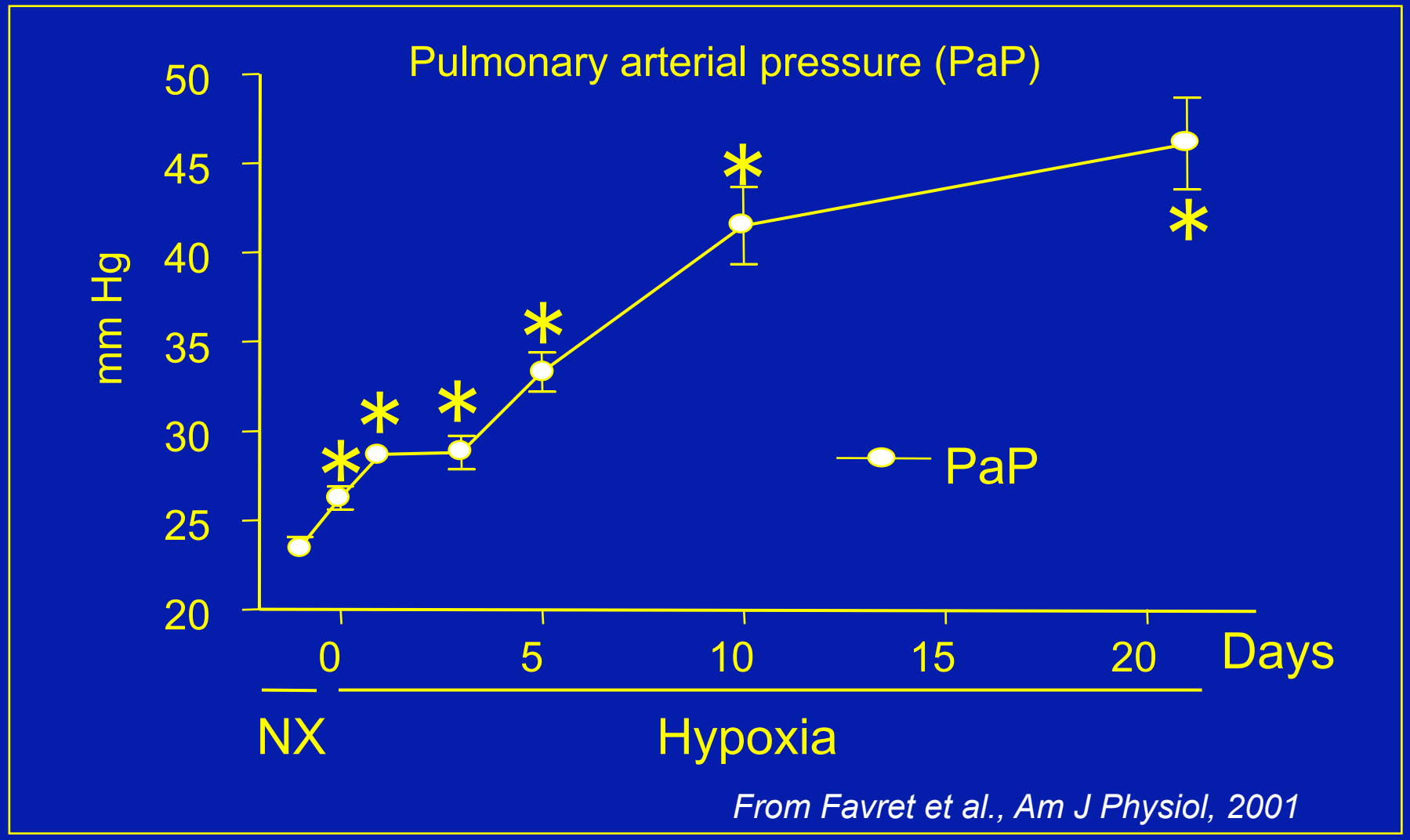
Rats exposed for 30 days to hypobaric hypoxia (380 mmHg)

	Right ventricle hypoxia hyper adrenerg. hypertrophy	Left ventricle hypoxia hyper adrenerg. 0
Gαs gene expression (mRNA) Gαi2 gene expression (mRNA)	= increased	= =
Gαs concentration (immunoblotting) Gαi2 concentration (immunoblotting)	= =	= =
Gαs functional activity (reconstitution)	decreased	decreased

From: Kacimi, Moalic, Aldashev, Vatner, Richalet and Crozatier. *Am. J. Physiol.* 1995

L'exposition à l'hypoxie d'altitude ...

induit une vasoconstriction pulmonaire qui retentit sur le ventricule droit



From Favret et al., Am J Physiol, 2001

Au total :

L'exposition à l'hypoxie d'altitude ...

- **desensibilise la voie adrénergique**
  - down regulation des beta-récepteurs
  - diminution de l'activité de Gs
  - diminution de l'activité de l'adénylate cyclase

  (Kacimi et al., 1992; 1995; Antezana et al., 1994)

- **sensibilise la voie cholinergique**
  - up regulation des récepteurs cholinergiques (M2)
  - augmentation de l'ARNm de Gi
  - diminution de l'activité de l'adénylate cyclase

  (Kacimi et al., 1993; Richalet, 1990)

- **desensibilise la voie adénosinergique**
  - down regulation des récepteurs à l'adénosine
  - augmentation de l'ARNm de Gi
  - diminution de l'activité de l'adénylate cyclase

  (Kacimi et al., 1993; 1995)

L'exposition à la hypoxie d'altitude ...

- **a un effet variable sur le système alpha -adrénergique**
  - **up regulation initiale des récepteurs alpha**
  - **down regulation à plus long terme**

(Leon-Velarde et al., 2001 ; Favret et al., 2001)

Fonction cardiovasculaire normale en altitude

- **Stimulation adrénergique permanente, mais protection progressive par désensibilisation des ß -récepteurs adrénergiques**
- **Fonction systolique préservée, même à des altitudes extrêmes**
- **Vasodilatation coronaire**
- **Augmentation de la pression artérielle pulmonaire**
- **Pas ou peu d'augmentation de la pression artérielle systémique**

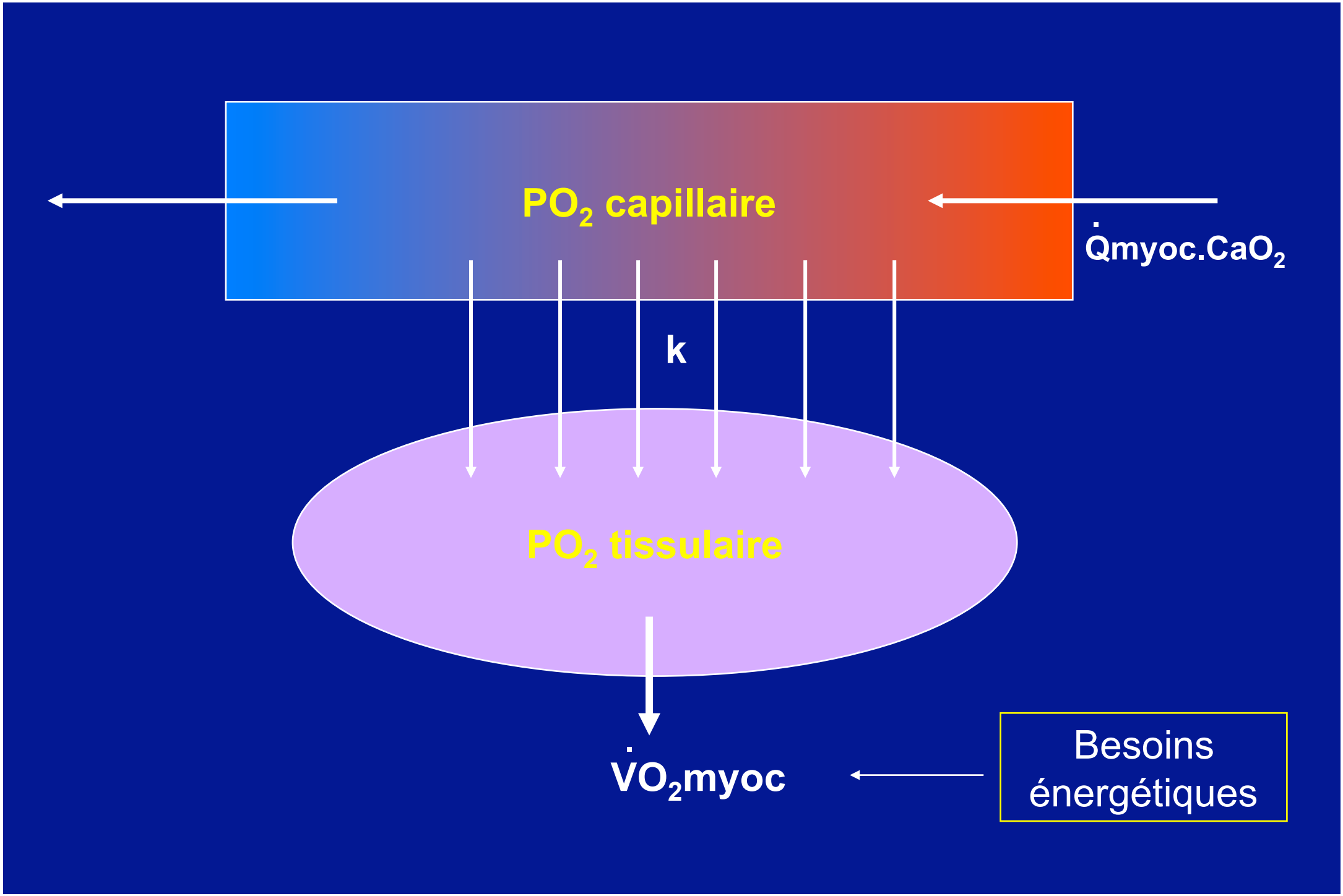
Implications de ces mécanismes dans les processus de contrôle de la fonction cardiaque ?

Hypothèse 1 : Protection du myocarde en limitant sa consommation d'O_2 pour de forts niveaux énergétiques ?

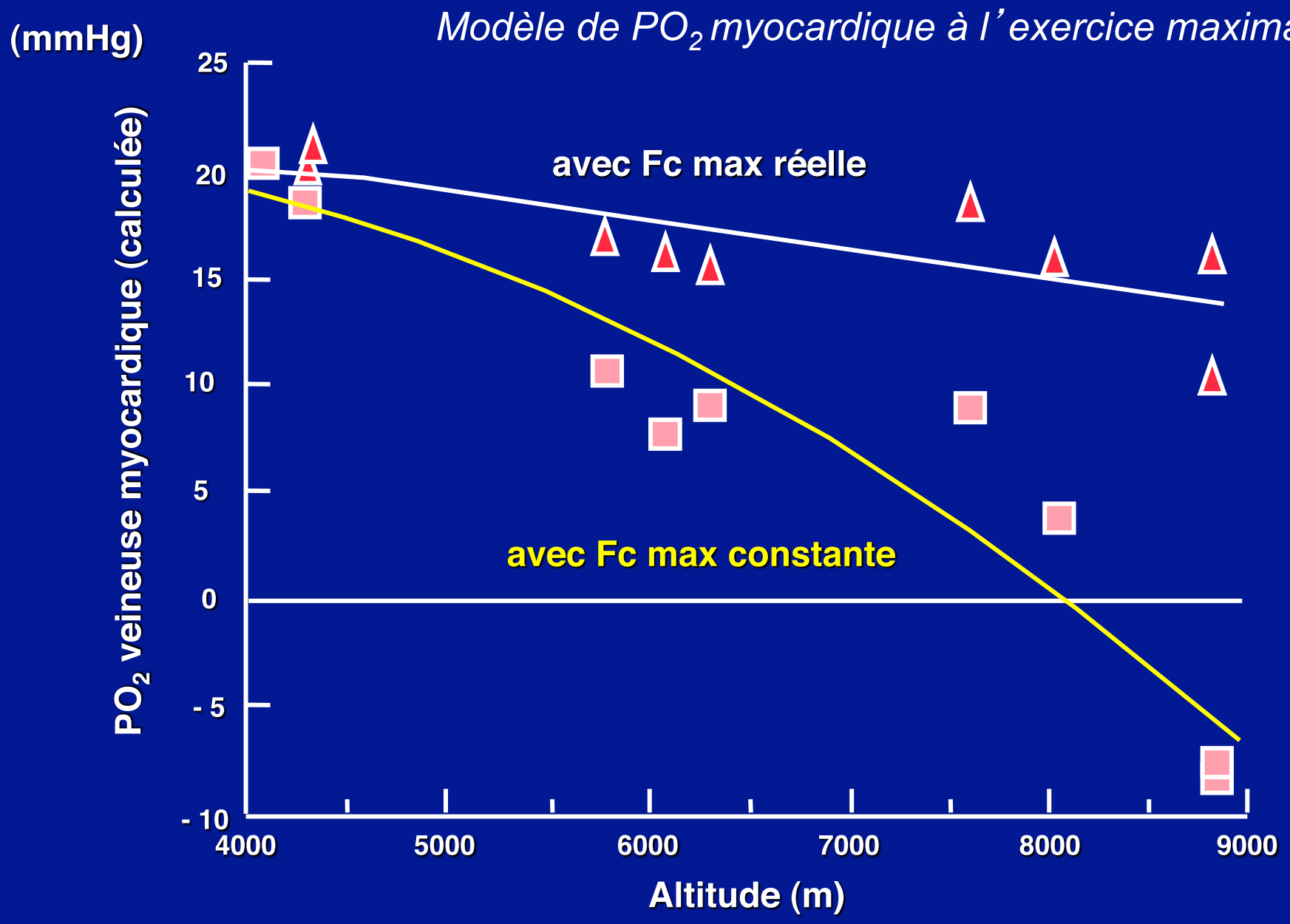
- Modèle de transport de l'O_2 dans le myocarde:

Faible apport d'O_2 / forte activation adrénergique

= potentiellement dangereux pour le cœur: nécessité d'un contrôle de la PO_2 tissulaire


PO2 capillaire
Q̇myoc.CaO2
k
PO2 tissulaire
V̇O2myoc
Besoins énergétiques

Modèle de PO_2 myocardique à l'exercice maximal

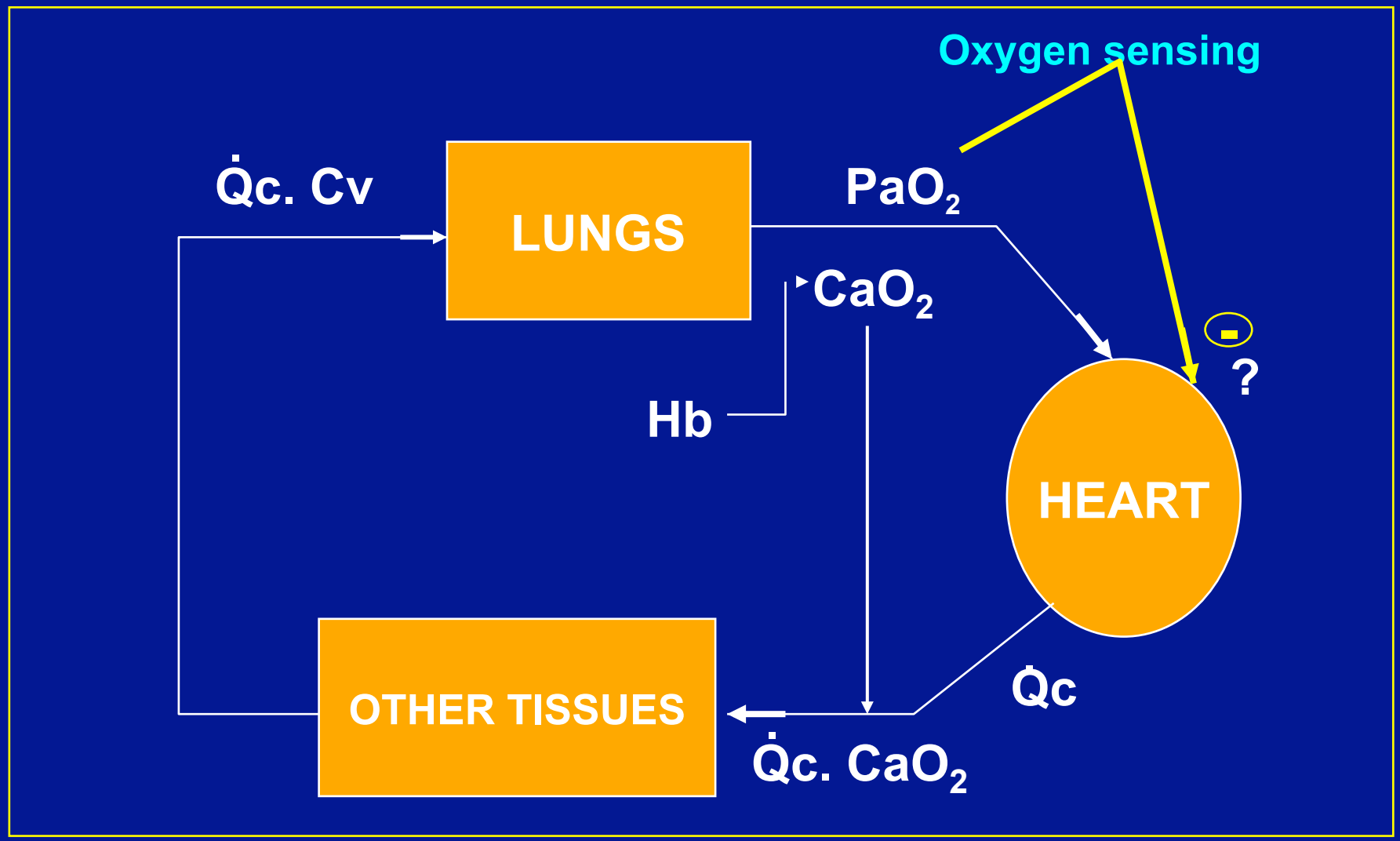


From: Richalet, 1990

Implications de ces mécanismes dans les processus de contrôle de la fonction cardiaque ?

Hypothèse 2.

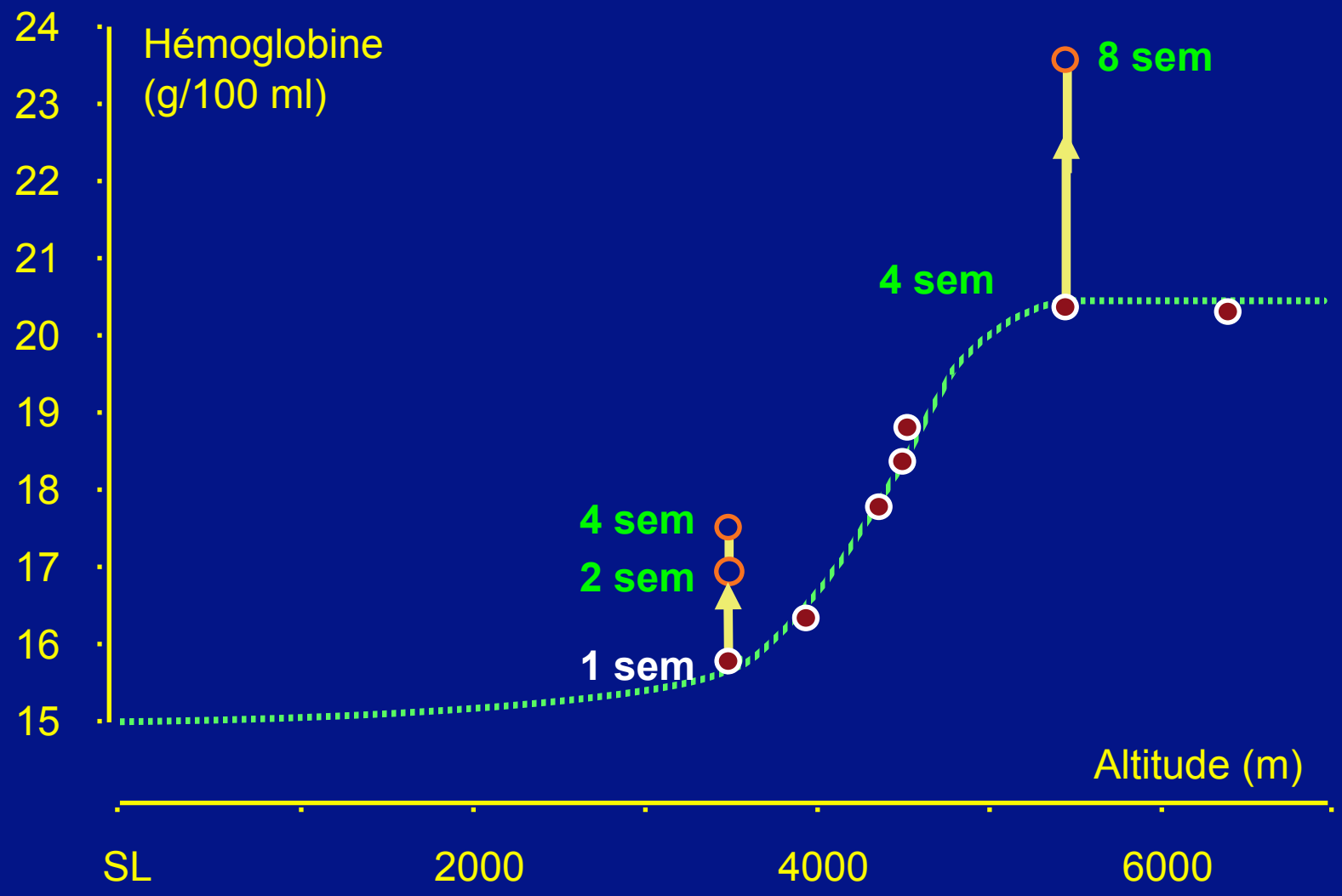
Limitation de la désaturation en O_2 à l'exercice, par l'augmentation du temps de transit pulmonaire ?



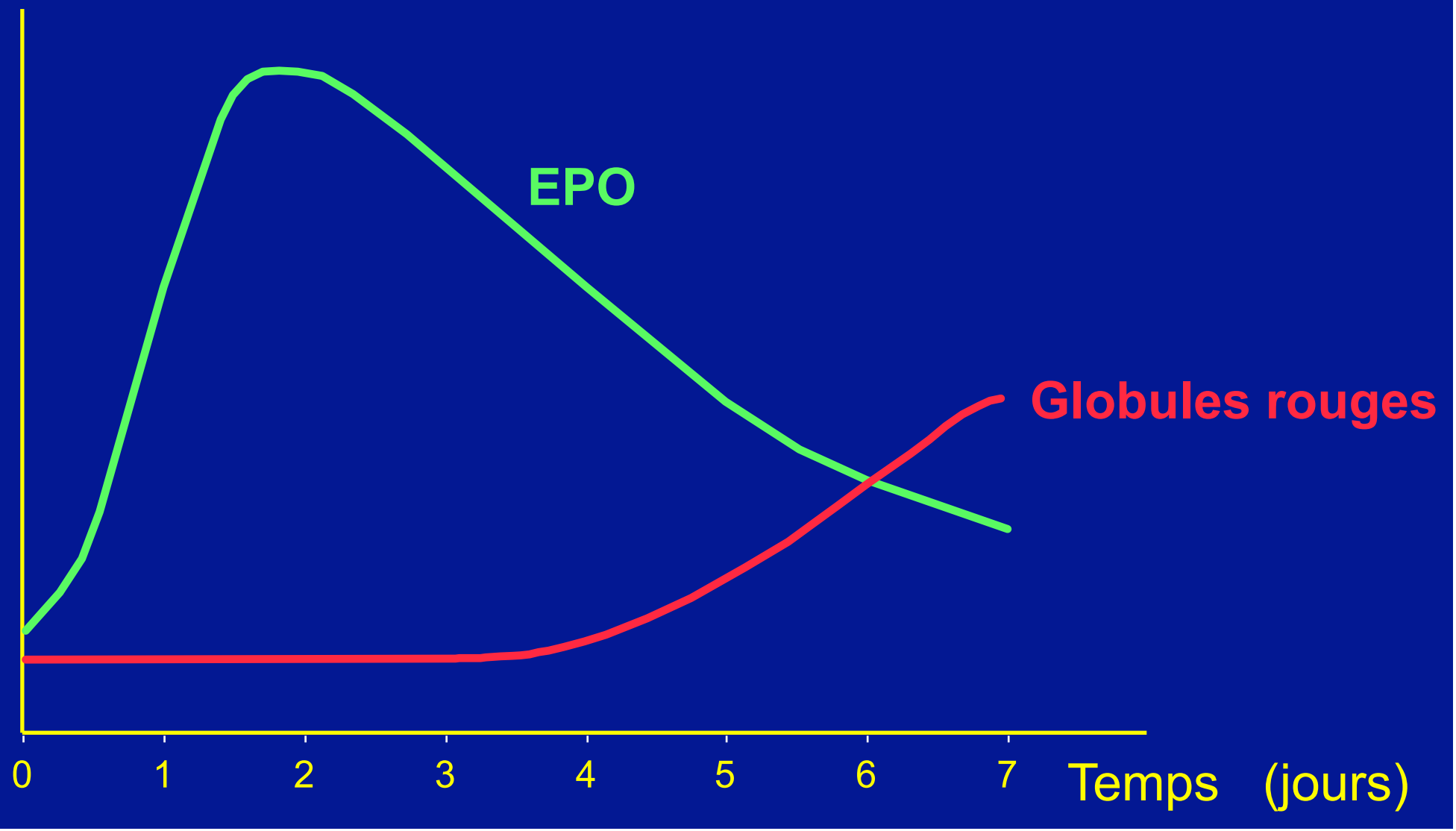
Limiter la désaturation à l'exercice, en augmentant le temps de transit intra -pulmonaire ?

- *Il n'existe pas de boucle de régulation connue permettant un tel contrôle*
- *cœur = organe vital versus performance aérobie maximale = état extrême.*

Concentration d'hémoglobine en fonction de l'altitude et de la durée du séjour



Evolution de la concentration sérique d ' EPO et du nb de globules rouges au cours d ' un séjour à 4350 m.



Erythropoïèse et facteurs nutritionnels

Des facteurs nutritionnels interfèrent avec la production de globules rouges, car des substrats sont nécessaires pour l'érythropoïèse :

fer et folates

- Le nb de GR et les stocks de fer doivent être vérifiés avant un séjour prolongé en altitude (3 semaines ou plus au delà de 3500 m):
  - hematocrite > 40 %
  - hemoglobine > 14 g/dl
  - ferritine sérique > 50 µg/l
- Les femmes sont plus à risque car elles ont des stocks de fer plus limités

Altitude et globules rouges

De combien de globules rouges avons-nous besoin en altitude ?

.... suffisamment mais pas trop !

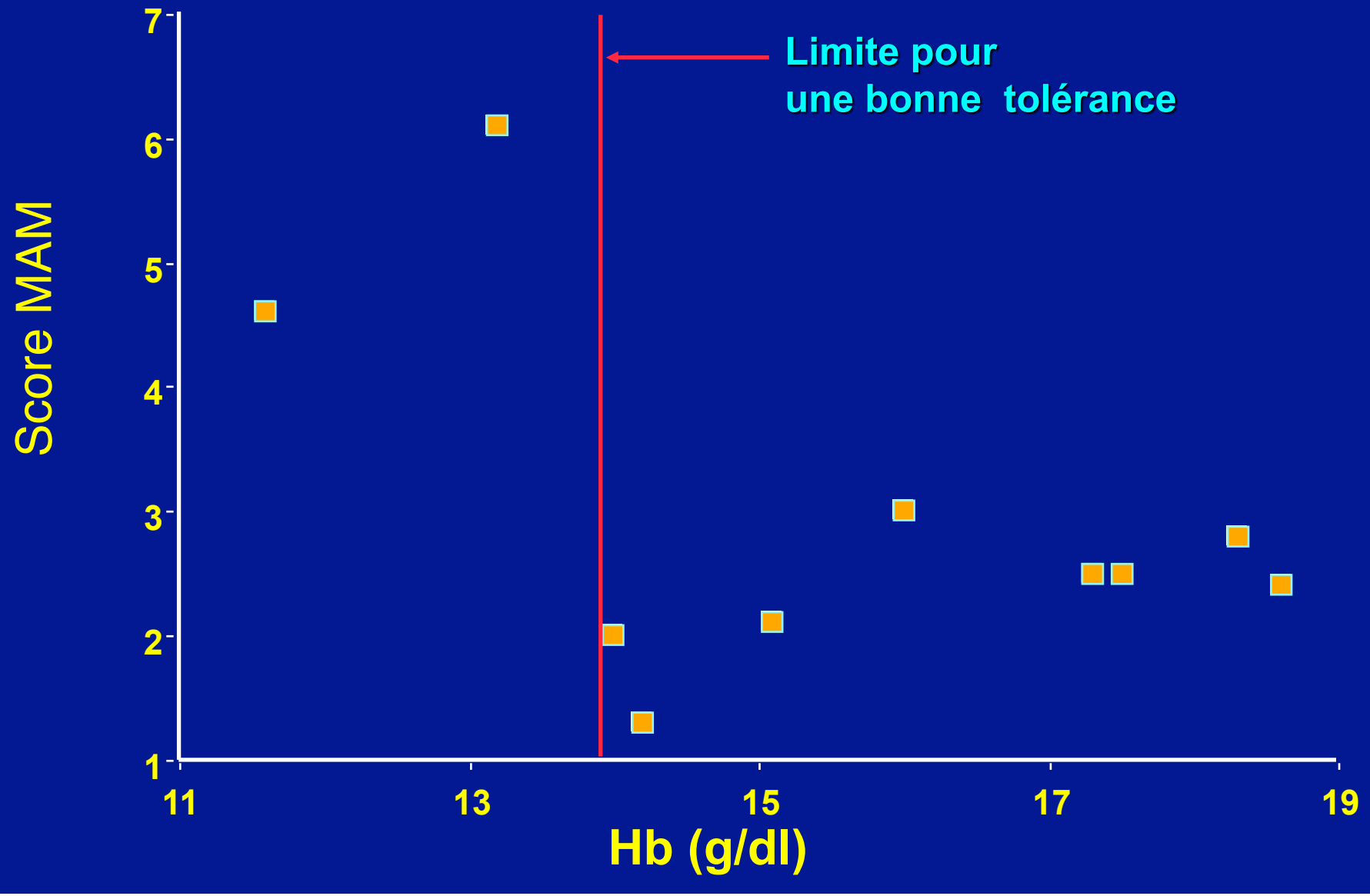
Une anémie prédispose à une acclimatation difficile

mais...

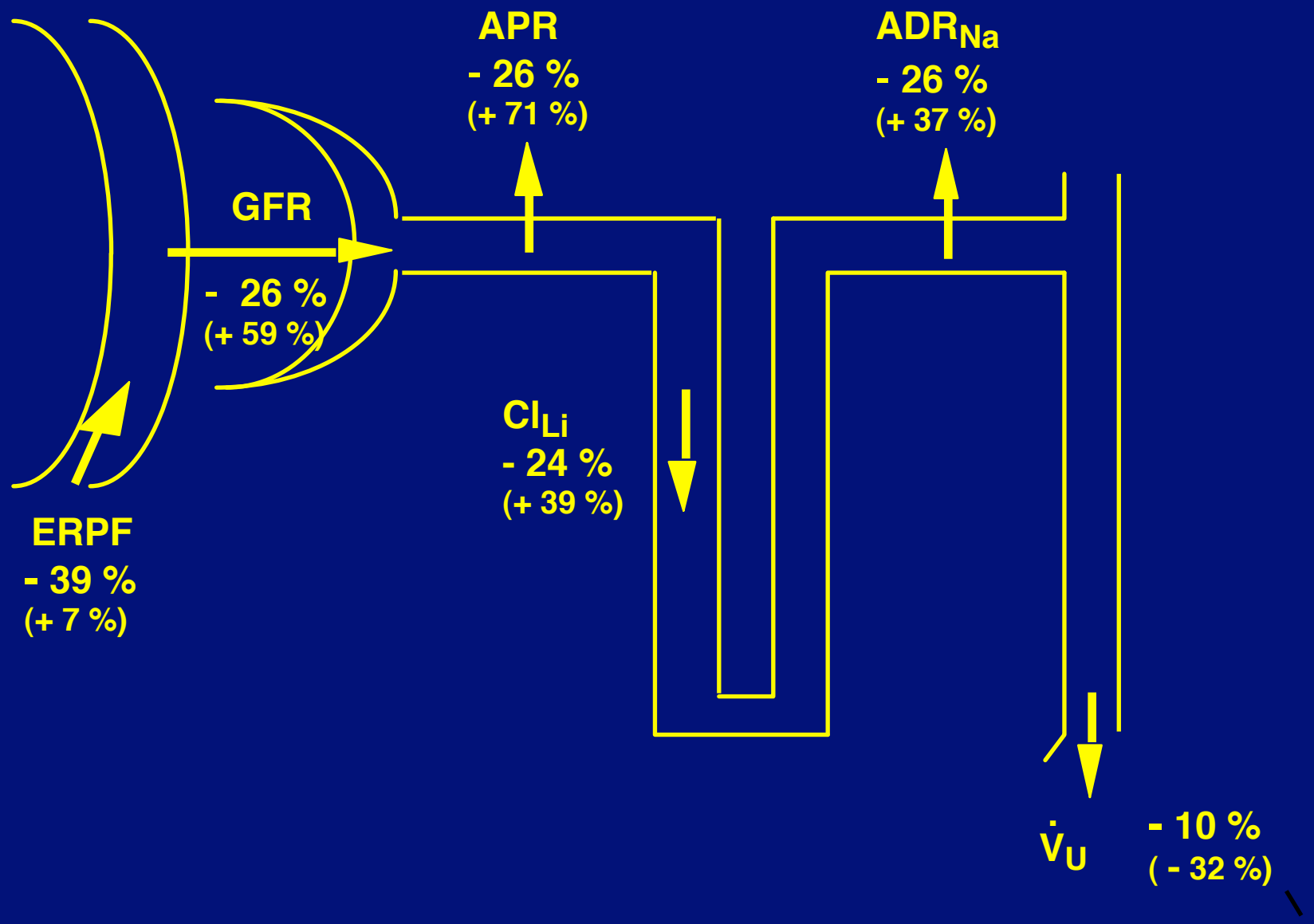
une polyglobulie excessive est un facteur de thrombose et d'altération de la microcirculation.

La concentration optimale est entre 14 et 18 g Hb / 100 ml.

Relation entre le score de MAM et la concentration d ’ hémoglobine pendant un séjour de 3 sem. à 6542 m.

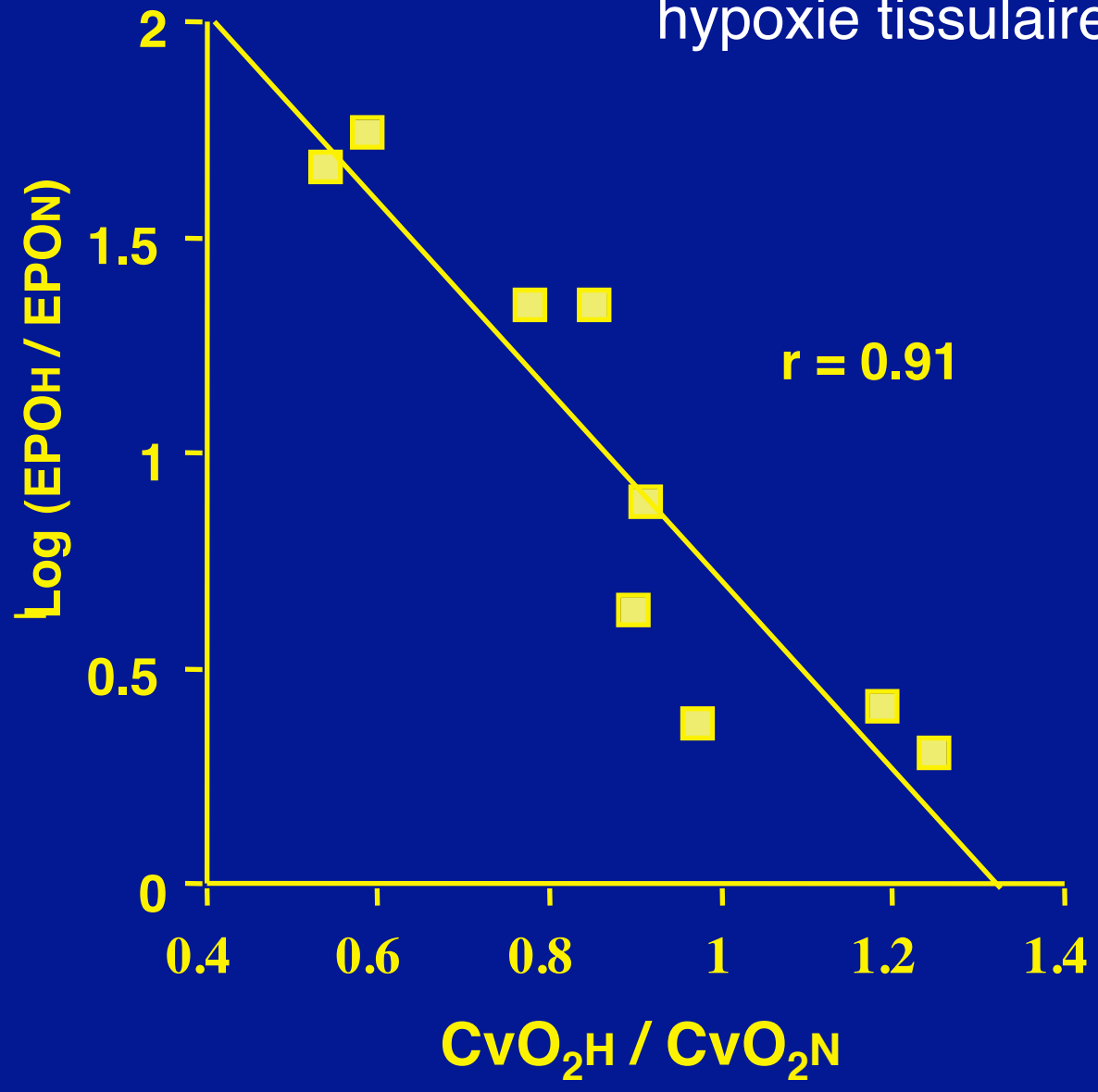


Saj-rein/2

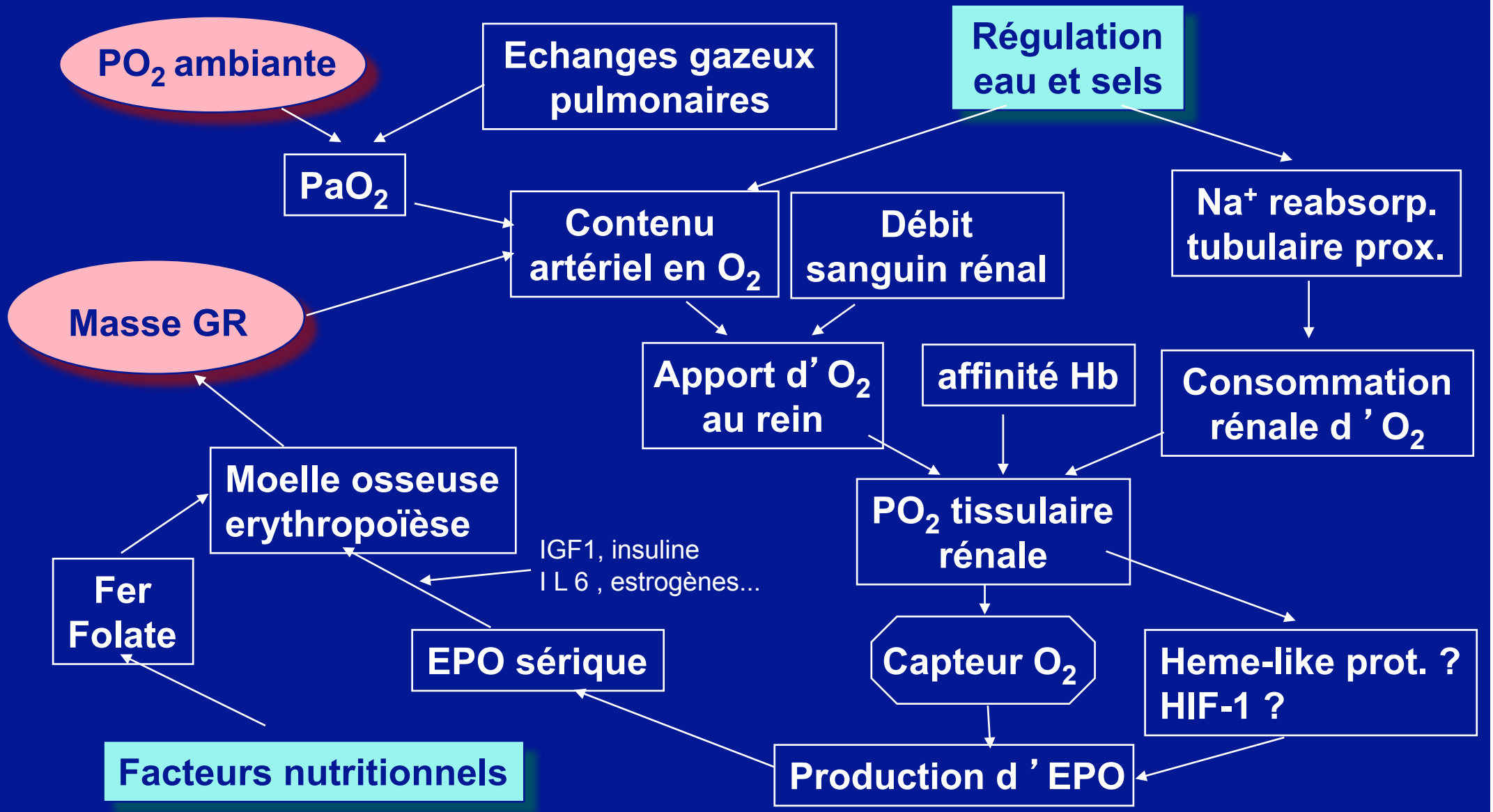


Sajama 91

Relation entre production d ' EPO et hypoxie tissulaire rénale



Regulation de l ' érythropoïèse en altitude



REPONSE HYDROELECTROLYTIQUE A L'HYPOXIE

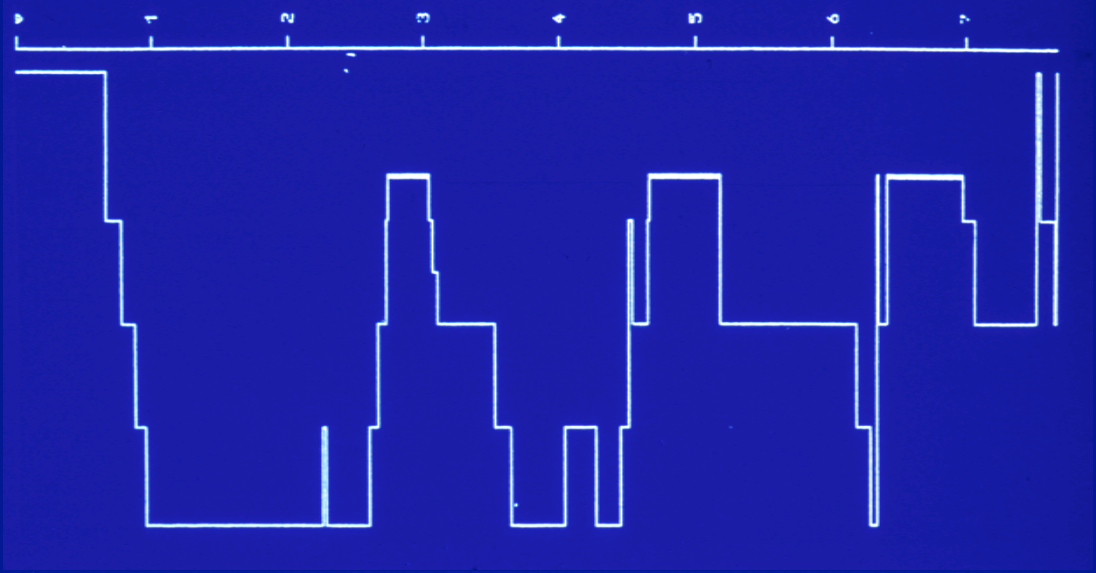
ACCLIMATATION NORMALE

- ⇓ du volume plasmatique
- volume sanguin total = cte
- ⇓ de la rénine
- ⇓ de l'aldostérone
- HAD ≡
- FAN ⇑ ou ≡

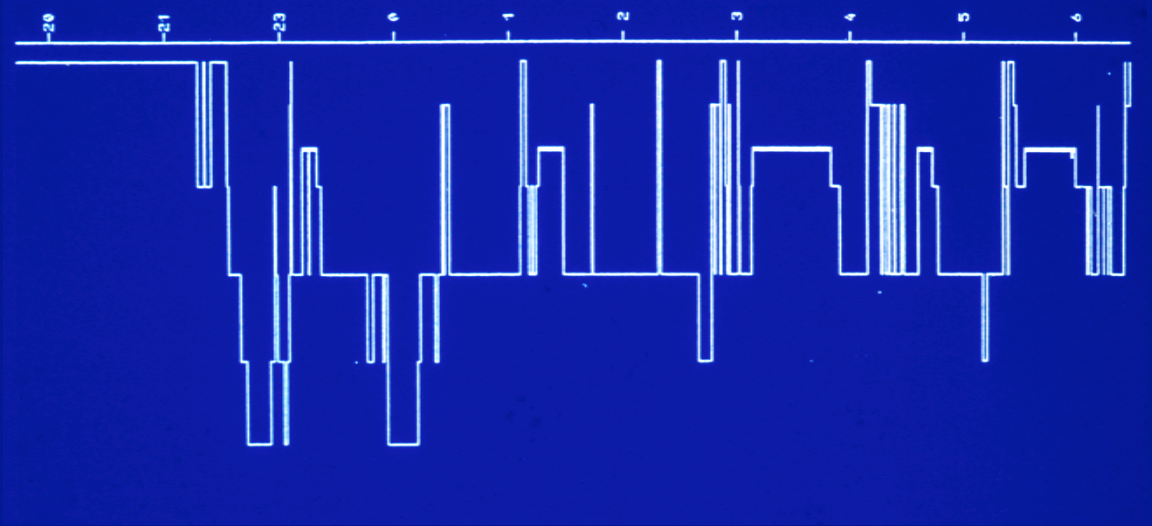
MAM

- ⇑ du volume plasmatique
- ⇑ du volume sanguin total
- rénine =cte
- aldostérone = cte
- HAD ⇑
- FAN ⇑

Hypnogramme, niveau de la mer



Hypnogramme, haute altitude



Modifications du sommeil en altitude

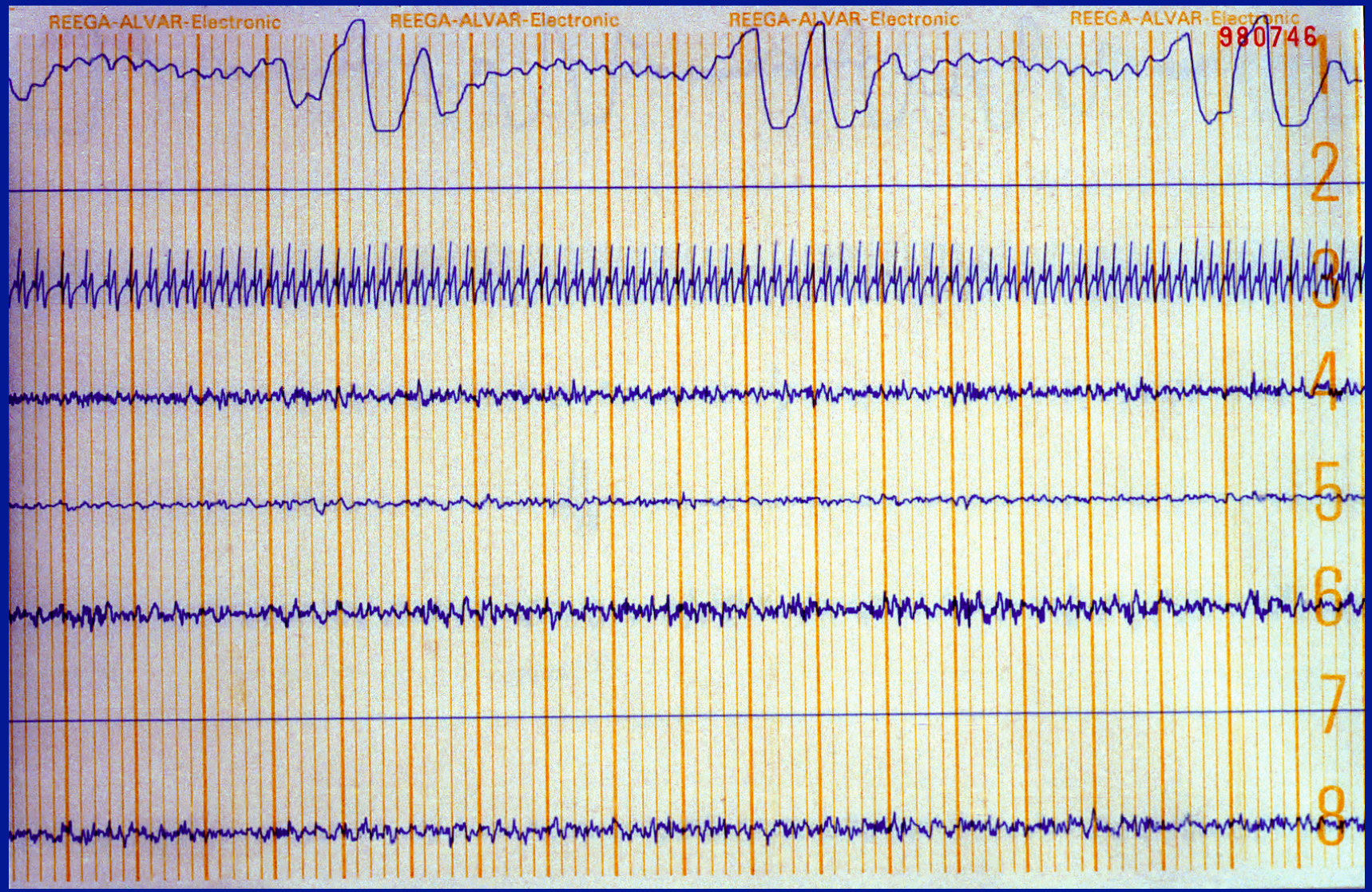
Augmentation de la latence d'endormissement

Sommeil lent profond diminué

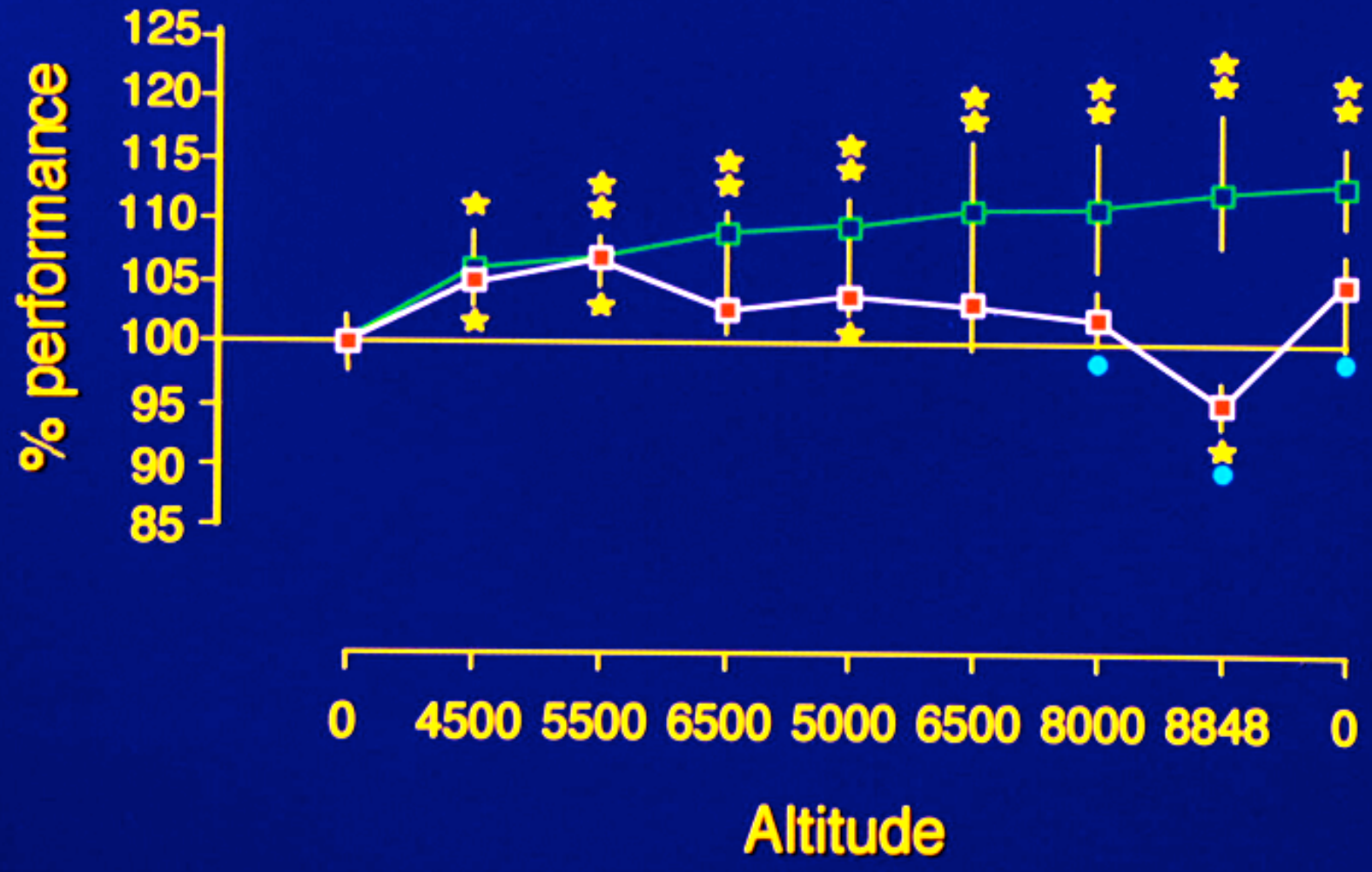
Réveils intercurrents plus fréquents

Conservation du sommeil paradoxal

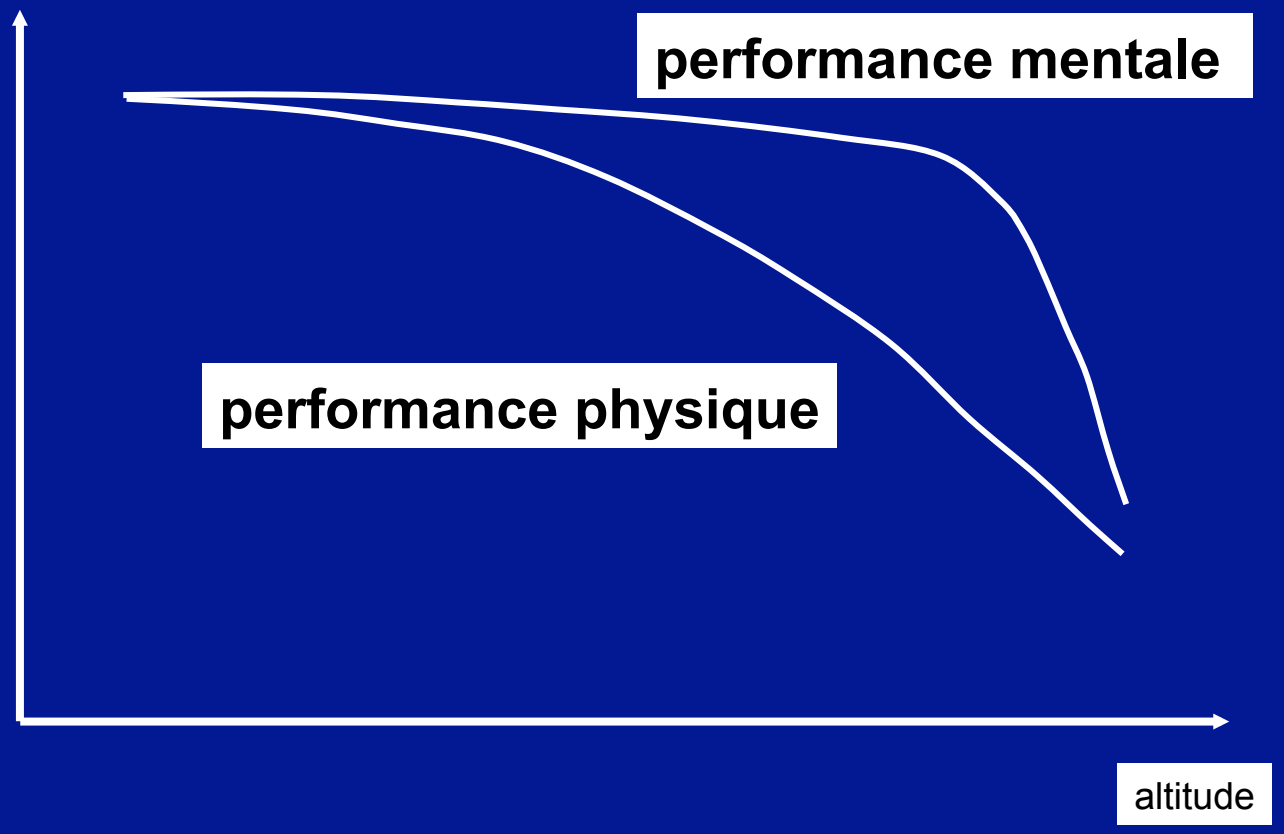
Respiration périodique en altitude

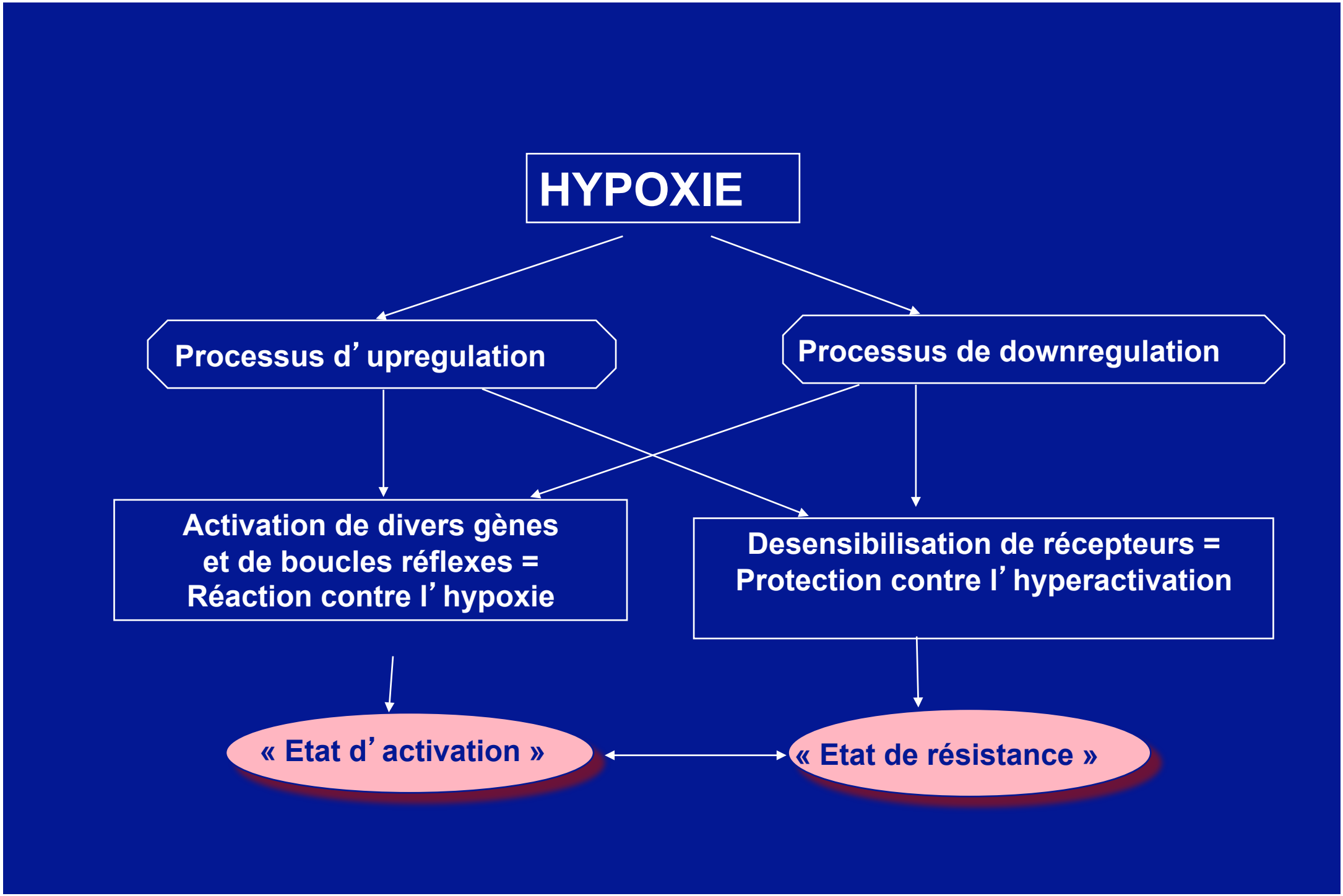


Psychomotor ability



Déclin de la performance mentale et physique en haute altitude




HYPOXIE
Processus d' upregulation
Processus de downregulation
Activation de divers gènes
et de boucles réflexes =
Réaction contre l' hypoxie
Desensibilisation de récepteurs =
Protection contre l' hyperactivation
« Etat d' activation »
« Etat de résistance »

Problèmes méthodologiques posés par les études de physiologie humaine en haute altitude

Pr. Jean-Paul Richalet

Faculté de Médecine de Bobigny, Université Paris XIII

Objectifs scientifiques : hypoxie = contrainte
hypoxie = modèle

Contraintes éthiques : volontaires sains
Loi Huriet
isolement

Contraintes techniques : froid
hypobarie, hypoxie
poids, encombrement

Objectifs scientifiques

- Hypoxie aiguë : séjours courts en altitude
  - Alpinistes, trekkeurs, travailleurs, touristes
- Hypoxie chronique : résidents de haute altitude
- Hypoxie intermittente : travailleurs (mineurs)

- Hypoxie = modèle
  - Aiguë : ischémie myocardique,
  - Chronique : insuffisance respiratoire
  - Intermittente : syndrome d'apnées du sommeil

Contraintes éthiques

Volontaires sains

- Loi Huriet, risques liés à l'environnement
- isolement par rapport à une structure d'urgences
- Effectif souvent limité
- Mais : sujets motivés, souvent impliqués eux-mêmes dans la recherche effectuée

Contraintes techniques

- Froid et condensation : écrans
- Hypobarie : appareils avec systèmes isolés, subissant des variations de pression (pompe, interrupteur)
- Hypoxie : systèmes de dosage avec enzymes oxygène - dépendant (glucomètres)
- Poids et encombrement : portage à dos d'homme ou par hélicoptère
- Chaîne du froid : azote liquide, carboglace

Perspectives

- Ethique : difficultés croissantes, mythe du risque zéro
- Miniaturisation des appareillages
- Transmission des données par internet, satellite, etc…
- Simulation ?