

“Importance des chémorécepteurs dans l’adaptation à la haute altitude”

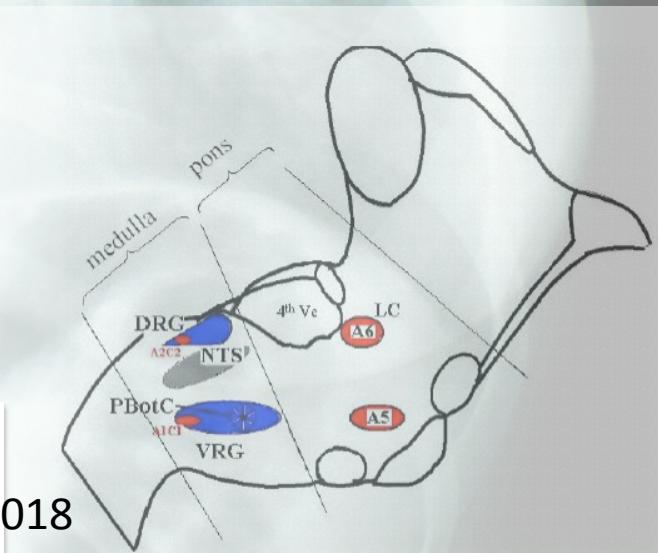
Jean-Paul Richalet

Université Paris 13, Sorbonne Paris Cité,
Laboratoire “Hypoxie et poumon”, EA2363

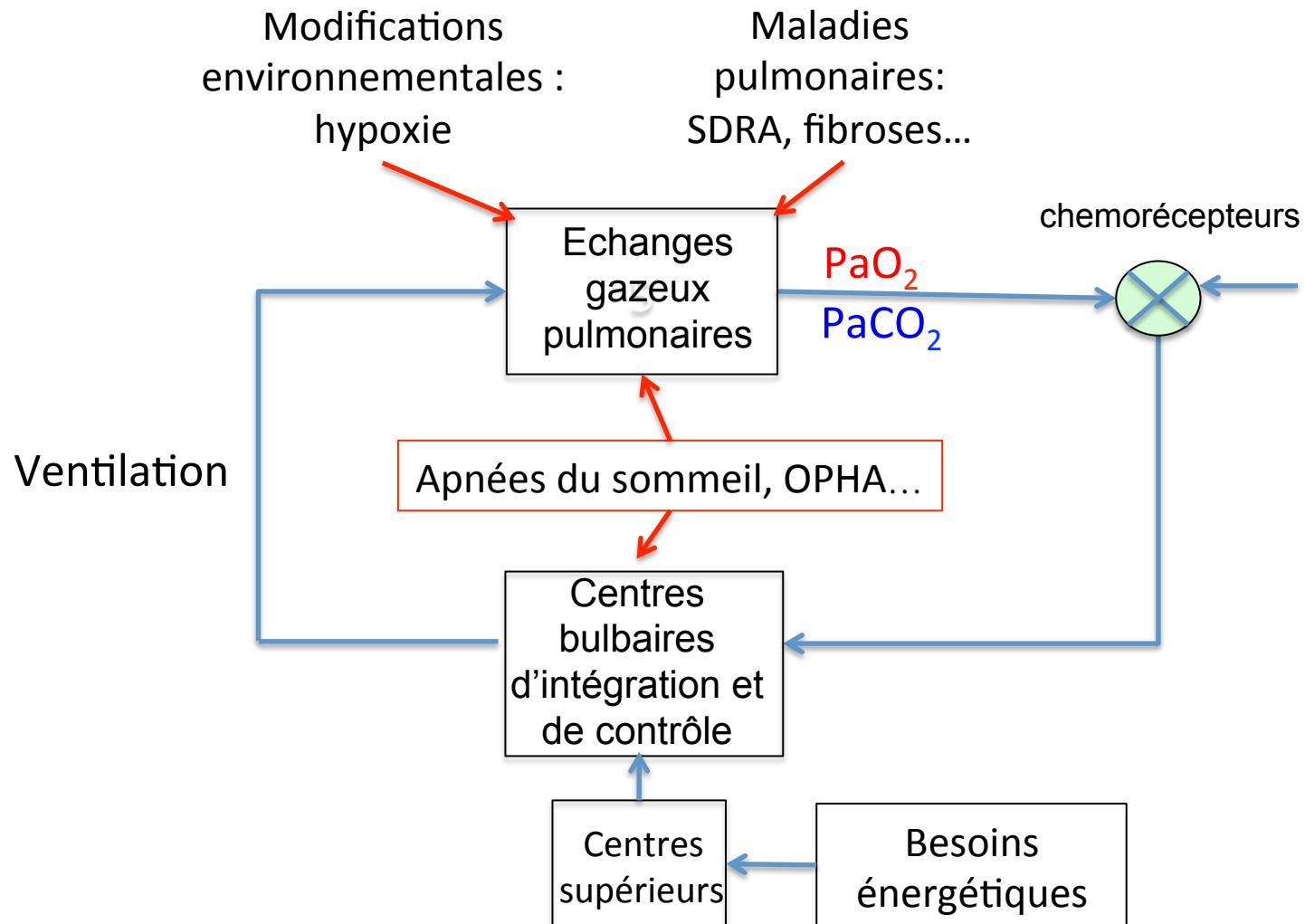
Institut National des Sports, de l’Expertise et de la Performance (INSEP)



Médecine & Montagne, Champéry, 2018



Contrôle de la ventilation



HYPOXIE

Détection de l'hypoxie

Toutes les cellules

Métabolisme aérobie
Métabolisme anaérobie

Capteurs O₂ - sensibles

HIF1- α : activation d'environ 1500 gènes avec HRE

Chémorécepteurs

NMDA, NOS, **EPO**, SDH

Cellules produisant de l'EPO

HIF

Pneumocytes PII

Cellules musculaires lisses

Cellules endothéliales

Cellules sécrétoires avec/sans enzyme O₂ sensible

Cortex surrénal (18-OHase)
rein (1a-OHase)
poumon (conv. enz.)
coeur

Central

Périphérique

Muscles ventilatoires

Système nerveux autonome

Système respiratoire

Système cardiovasculaire

Capacité de transport de l'O₂

EPO

Hypophase alvéolaire

vasomotricité pulmonaire

Endoth.

Système respiratoire

NOS

Système cardiovasculaire

médiateurs VEGF

vasomotricité hemostase
Prolifération cell.
Perméabilité cap.

Eau/
électrolytes

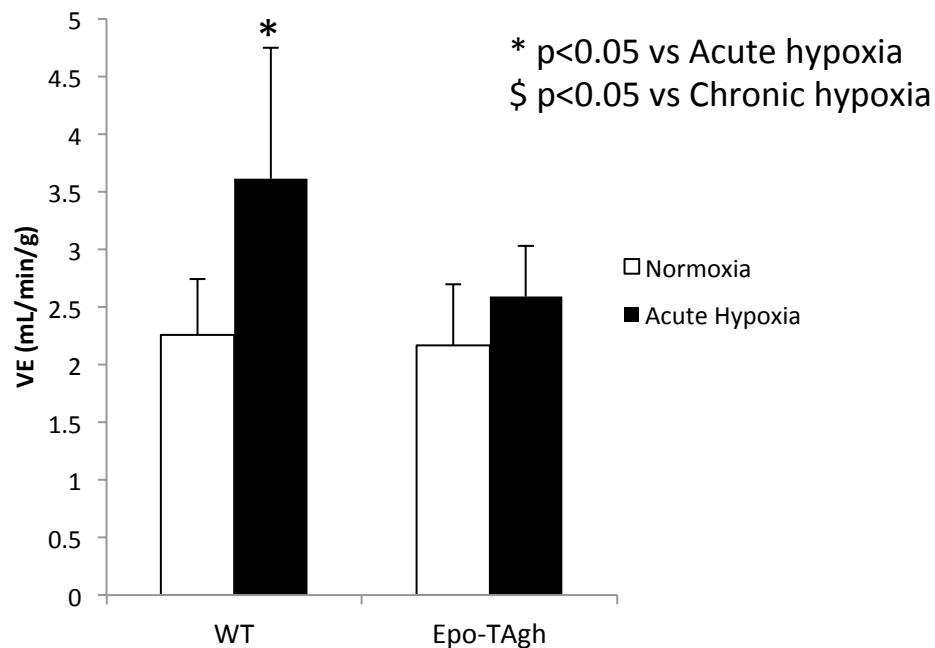
PO₄/ Ca metabolisme

rénine/aldosterone
vit-D3
angio II
ANP

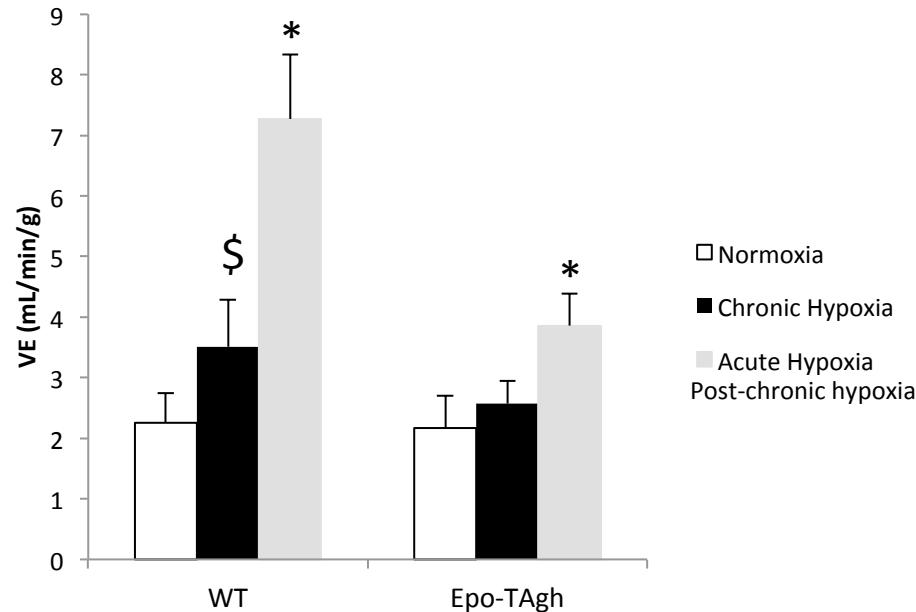
Modèle transgénique de souris sous-exprimant Epo : Epo-Tagh

Epo-Tag^h = souris déficientes en Epo Hb = 7g /dl ; Hct ≈ 20%

Epo-deficiency and acute response to hypoxia



Epo-deficiency and acclimatization to hypoxia



- No ventilatory response to hypoxia in Epo-TAgh mice.

- No acclimatization to chronic hypoxia in Epo-TAgh mice.

L'Epo est nécessaire pour l'acclimatation ventilatoire à l'hypoxie

(Voituron N, Jeton F,, Richalet JP, Pichon A. *Physiol. Reports*, 2014)

Pika: un animal génétiquement adapté à la haute altitude

Xining

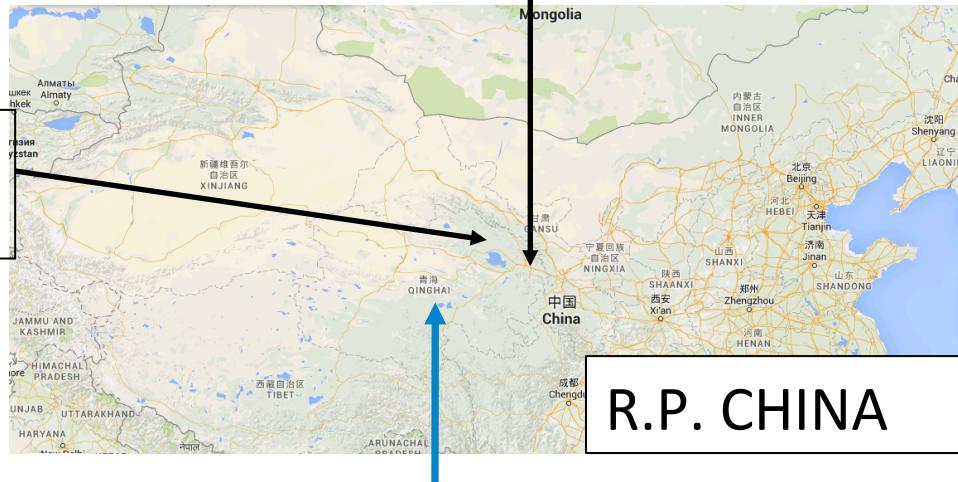
(2262m, P_O_2 111mmHg)

Plateau Pika (*Ochotona curzonae*)



Tianjun area

5100 m



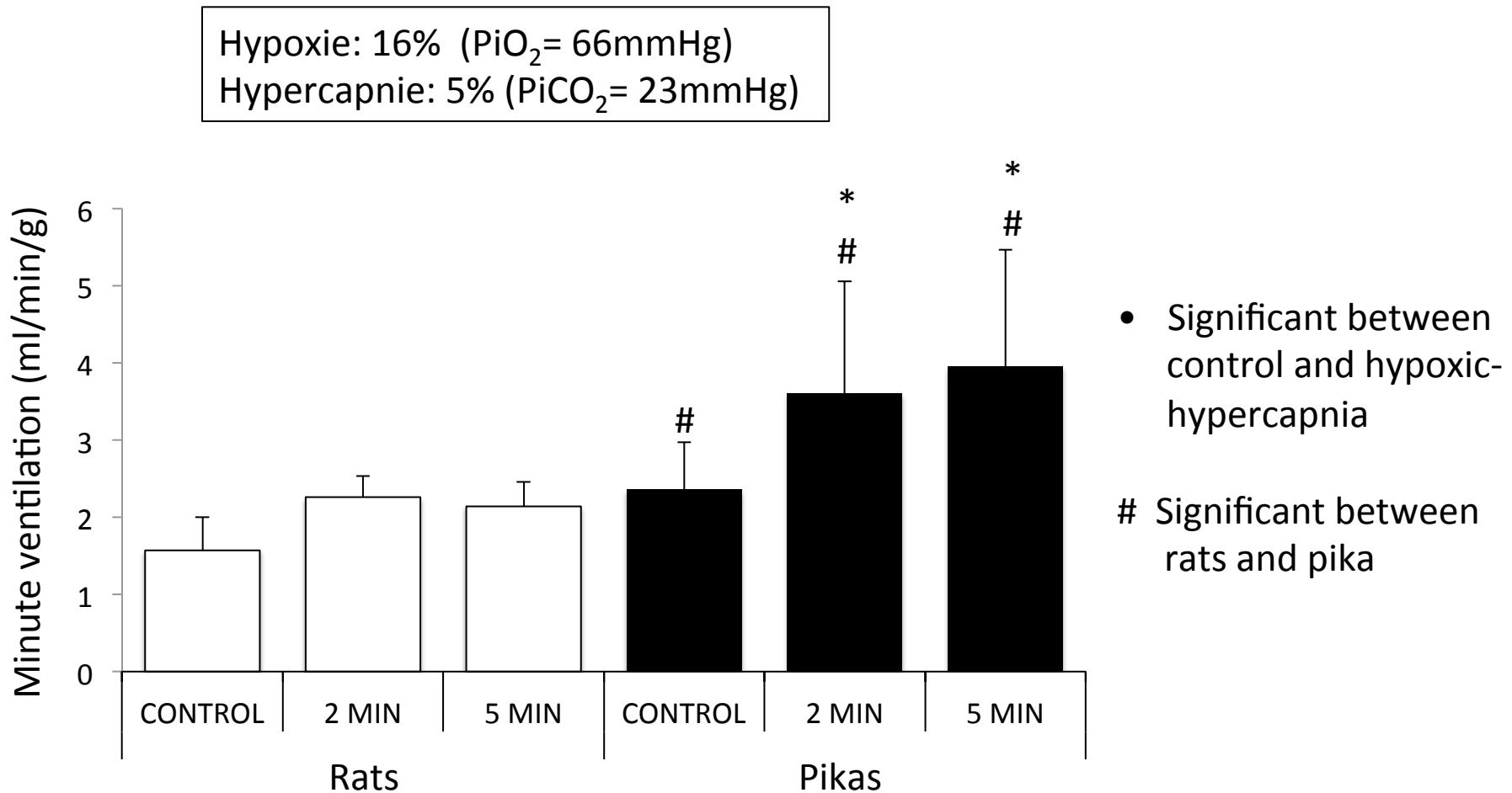
Country of Qinghai province.

R.P. CHINA

Qinghai province

| À 4100m | Rats | Pikas |
|-----------------------|-----------|-----------|
| Hématocrite (%) | 54,0±4,5 | 41,0±6,7 |
| SaO ₂ (%) | 78,0±7,0 | 87,7±4,5 |
| VD/Poids corp. (mg/g) | 0,90±0,23 | 0,67±0,15 |

Pika : réponse ventilatoire à l'hypoxie-hypercapnie

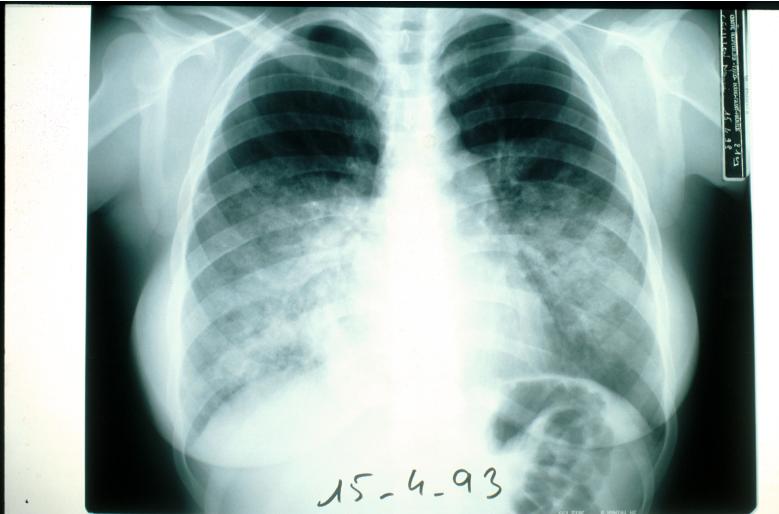


La réponse V_E à l'hypoxie-hypercapnie est + élevée chez les pikas

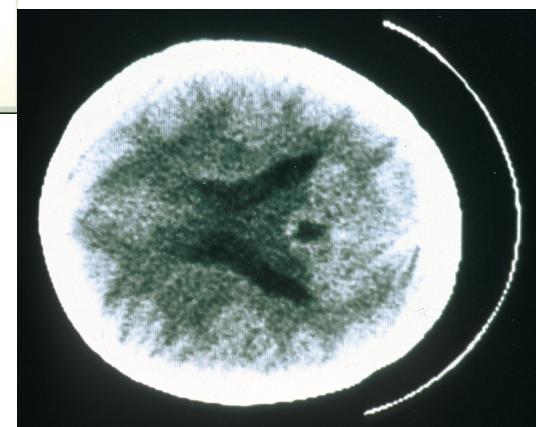
Chémosensibilité et tolérance à l'hypoxie, chez l'Homme



MAM +
oedème périphérique



Oedème pulmonaire



Oedème cérébral

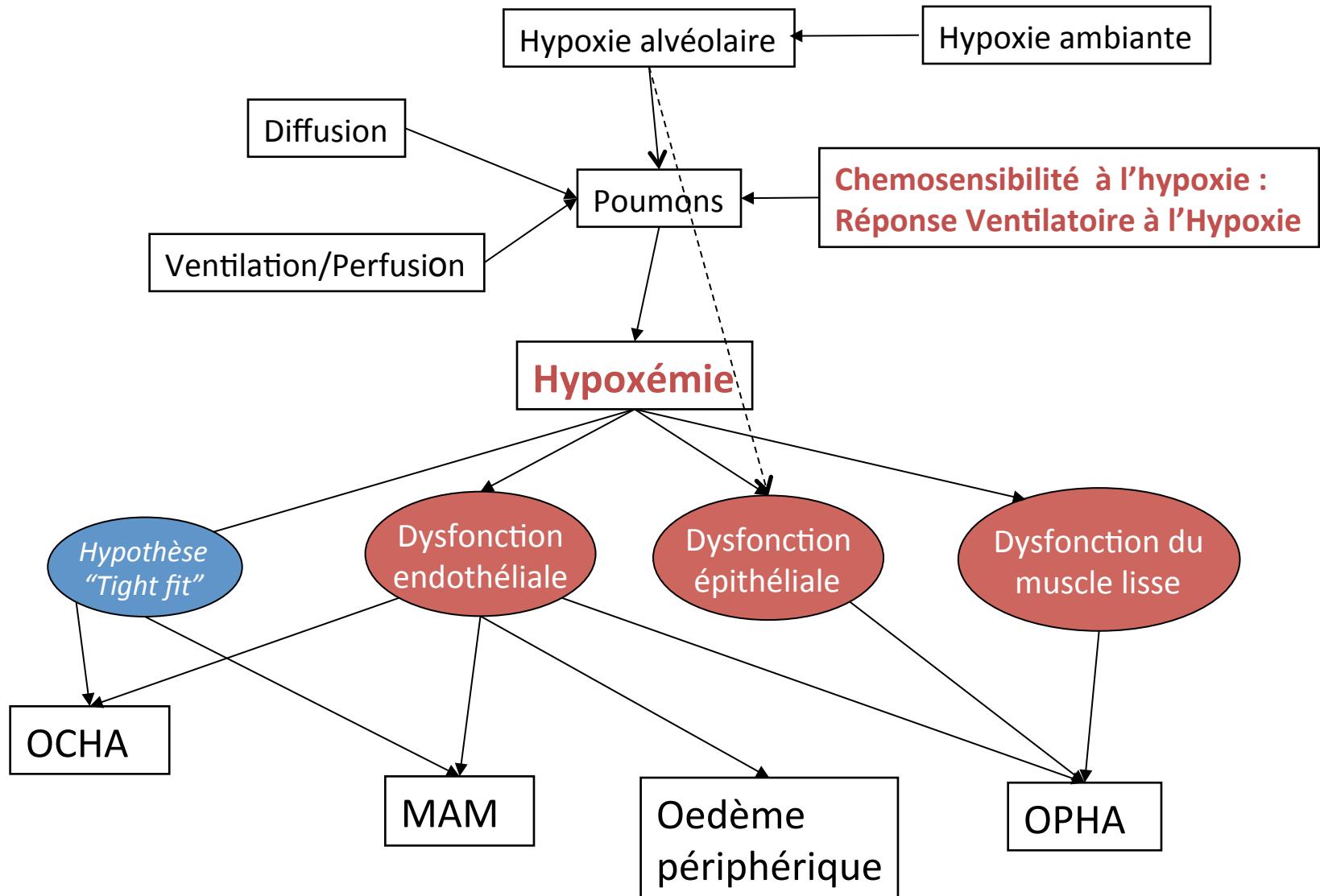
Evaluer les risques ?

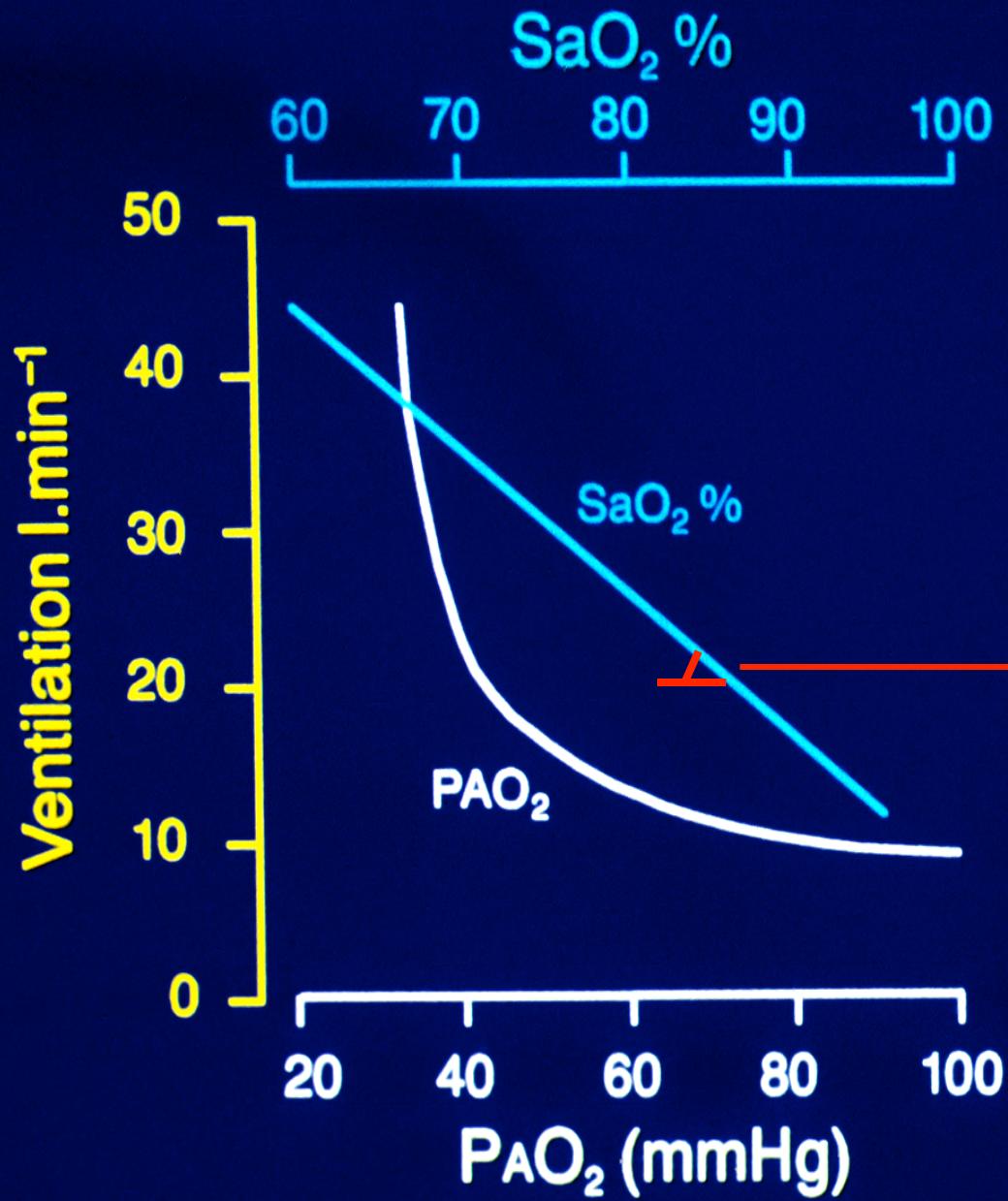
3 approches

- **Physiopathologique**: explorer les mécanismes d'une maladie utilisant un modèle animal ou humain
- **Observationnelle**: 2 groupes (malade et sain) avec un nombre limité de sujets (10 à 20), rechercher des différences significatives entre les groupes
- **Préditive**: établir un score clinico-physiologique, nécessite de grandes cohortes

- **Favoring factors**
 - High altitude
 - Speed of ascent (Hackett, 1976; etc..)
(> 400m between 2 consecutive nights, above 3000m, at the begining of exposure)
 - Intense exercice, through greater desaturation at exercise (Rupp et al., 2013), not at moderate exercise (Schommer, 2012)
 - Anxiety (Missoum, 1992; Waanders, 2010; Dong, 2013)
- **Predisposing Factors**
 - History of severe AMS during significant previous exposures at high altitude
 - Low chemosensitivity to hypoxia
 - Gender (women more prone to localized edema)
 - Obesity (Hirata, 1989; Kayser, 1989; Ri-Li, 2003)
 - Migraine (Richalet, 2012)
 - Regular endurance training (Richalet, 2012; Canoui-Poitrine, 2014)
 - Disregulation of cerebral blood flow (Van Osta, 2005; Hackett, 1998)
 - Compression of profound cerebral veins (Sagoo, 2017)
 - « Tight Fit » (Ross, 1985; Hackett, 1999; Wilson, 2008)
 - Heart rate variability (Sutherland et al., 2017)
 - etc.....

Physiopathologie des maladies d'altitude

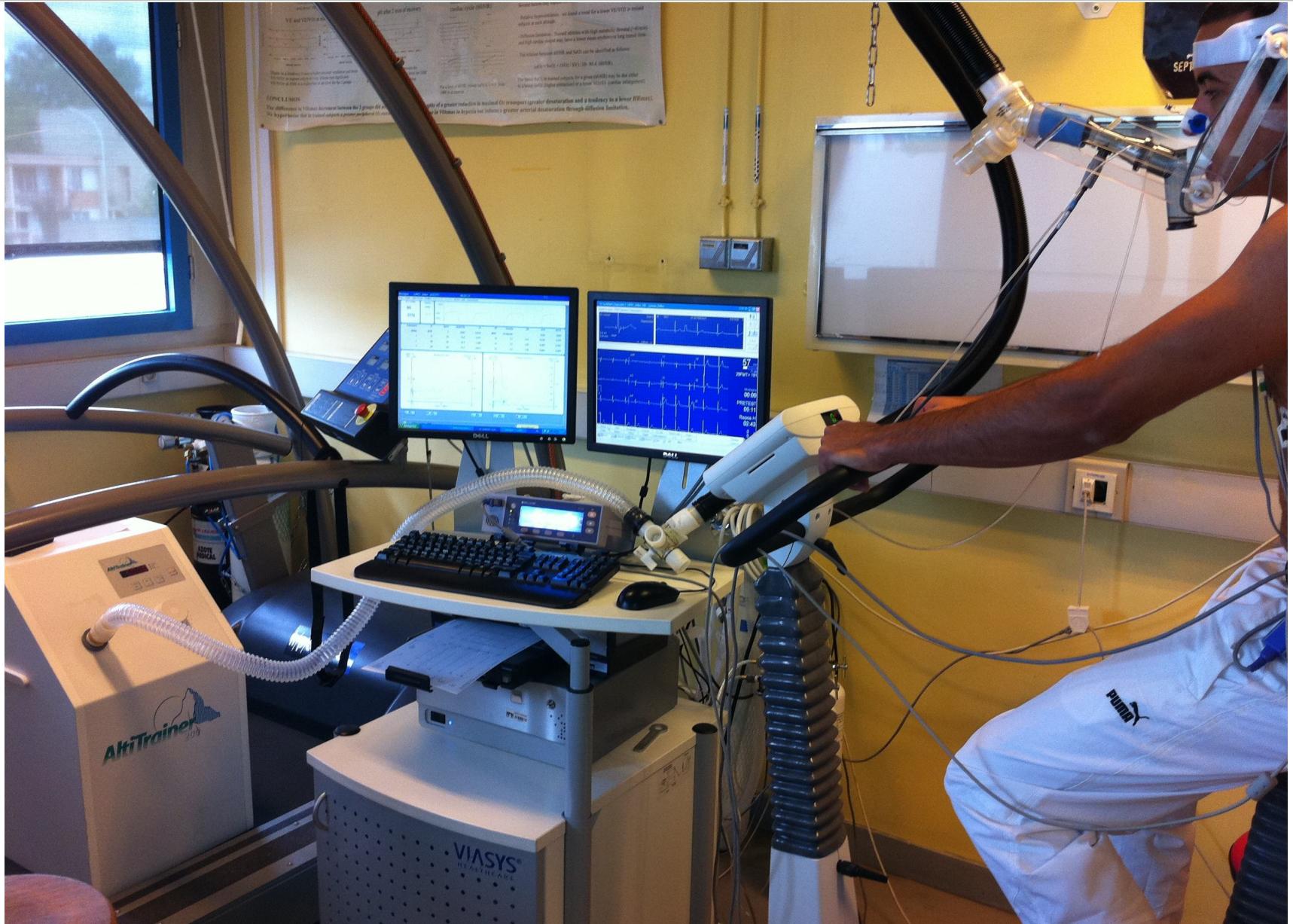




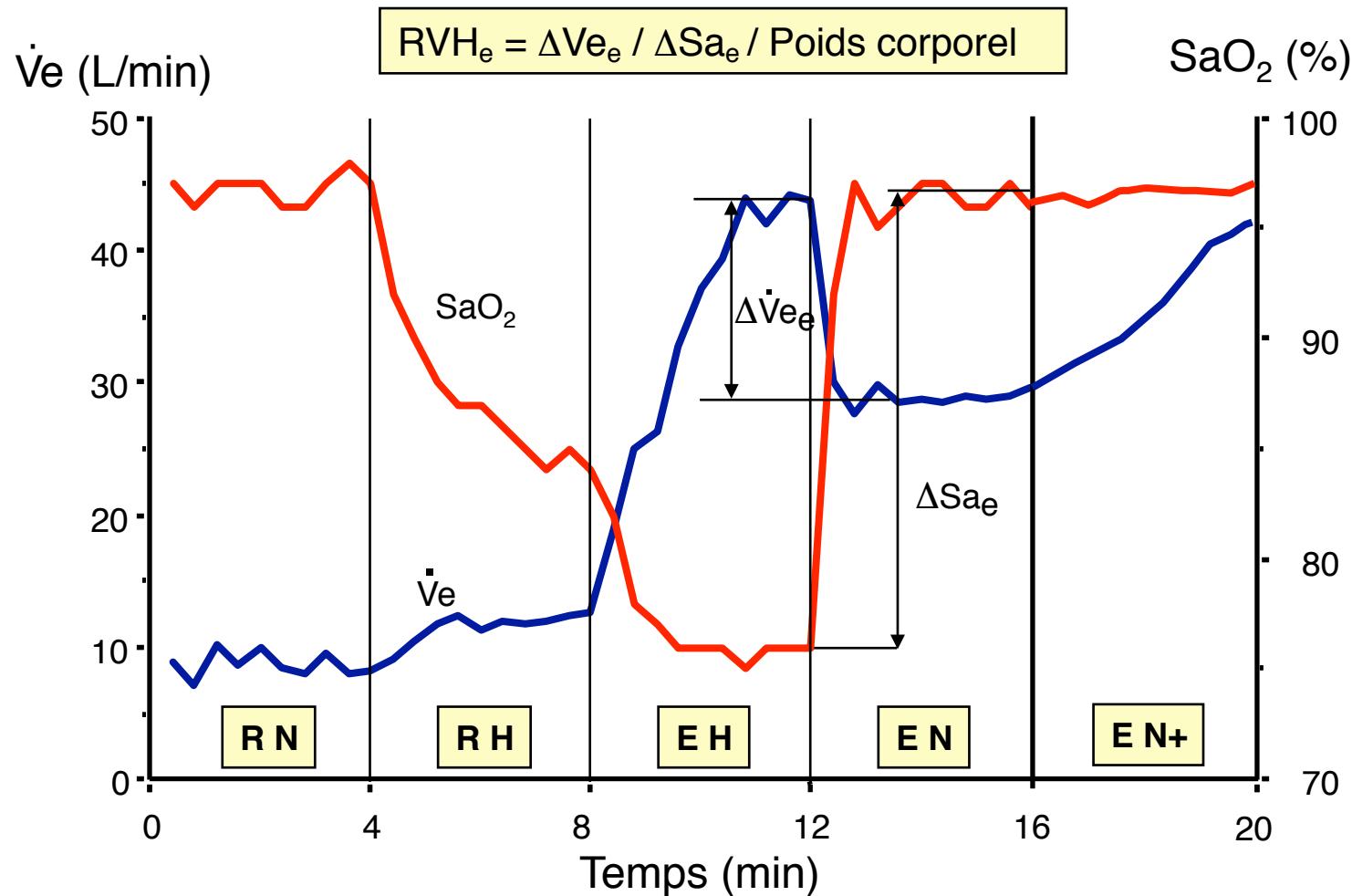
Réponse
ventilatoire
à l' hypoxie

$$\text{RVH} = \frac{\Delta \dot{V}_{\text{e}}}{\Delta \text{Sa}}$$

Hypoxia exercise test: $\text{FIO}_2 = 11.5\%$. Power $\approx 30\% \text{ VO}_{2\text{max}}$ SL
HR= 40% to 50% of reserve HR =HRmax-HRrest



Le test d'effort en hypoxie permet d'évaluer la chémosensibilité et de détecter les « mauvais » répondeurs à l'hypoxie (cohorte Avicenne 5000 patients)



Richalet JP, Larmignat P et al., *AJRCCM*, 2012 Lhuissier F,... Richalet JP. *J Appl Physiol*, 2012
 Canouï-Poitrine F,... Richalet JP. *PlosOne*, 2014
 Coustet B, Lhuissier FJ,... Richalet JP. *Circulation*, 2015

Exemples de scores clinico-physiologiques

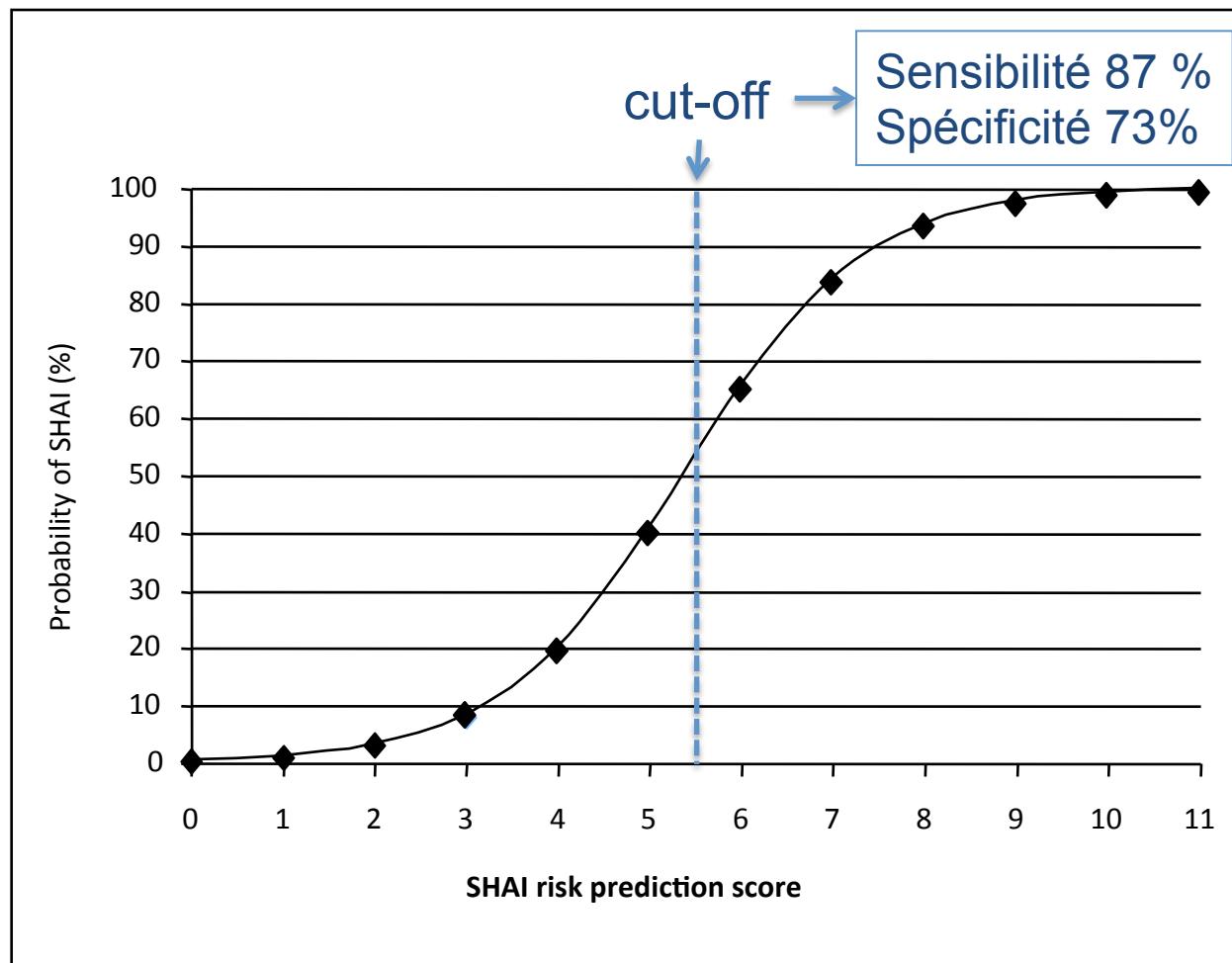
- [ABCD² score](#)
- [ACR score for rheumatoid arthritis](#)
- [Aldrete's scoring system](#)
- [Alvarado score](#)
- [CHA2DS2–VASc score](#)
- [Child–Pugh score](#)
- [Communication Function Classification System](#)
- [Cormack-Lehane classification system](#)
- [Eagle score](#)
- [Framingham Risk Score](#)
- [Geneva score](#)
- [Glasgow-Blatchford score](#)
- [Gleason grading system](#)
- [Gross Motor Function Classification System](#)
- [HAS-BLED](#)
- [Radiographic classification of osteoarthritis](#)
- [Krenning score](#)
- [Mallampati score](#)
- [Manual Ability Classification System](#)
- [Model for End-Stage Liver Disease](#)
- [Modified Maddrey's discriminant function](#)
- [Oswestry Disability Index](#)
- [Pediatric end-stage liver disease](#)
- [Performance status](#)
- [QRISK](#)
- [Ranson criteria](#)
- [REM Sleep Behavior Disorder Screening Questionnaire](#)
- [Risk score](#)
- [Rockall score](#)
- [SAPS III](#)
- [SHA1 score](#)
- [Simplified Airway Risk Index](#)
- [United Kingdom Model for End-Stage Liver Disease](#)
- [Waterlow score](#)
- [Wells score](#)
- [WOMAC](#)

| Score de prédition de la susceptibilité à la pathologie sévère d'altitude (SHAI) | Avec séjours documentés précédents en haute altitude | Sans séjours documentés précédents en haute altitude |
|--|--|--|
| Antécédents de MAM sévère | 2,5 | |
| Montée rapide (>400m/nuit) | 2 | 2 |
| Antécédents de migraine vraie | 1,5 | |
| Localisation géographique (Ladakh, Aconcagua, Mt Blanc) | 1 | 0,5 |
| Entraînement régulier en endurance | 0,5 | 1 |
| Age < 46 ans | 0,5 | |
| Sexe féminin | | 0,5 |
| RVHe < 0,68 L/min/kg | 3 | 3 |
| 0,68 ≤ RVHe < 0,95 L/min/kg | 1 | 1 |
| RCHe < 0,72 b/min/% | 1 | |
| RCHe < 0,95 b/min/% | | 1 |
| ΔSae ≥ 24% | | 2 |
| 24 > ΔSae ≥ 19% | | 1 |
| Seuil du score | 5 | 5,5 |

RVH= réponse ventilatoire à l'hypoxie
 $= \Delta VE / \Delta SaO_2$

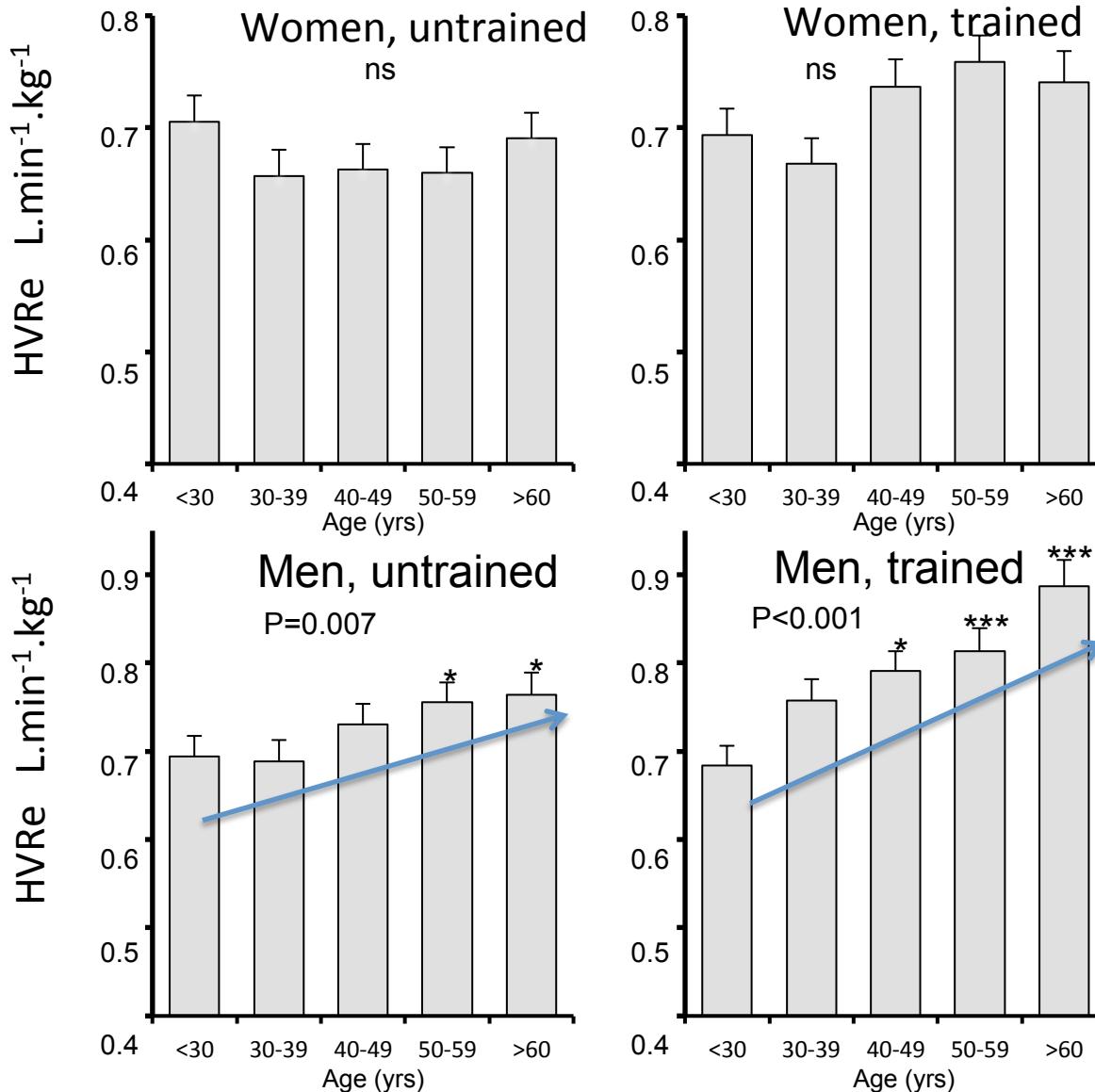
RCH=réponse cardiaque à l'hypoxie
 $= \Delta Fc / \Delta SaO_2$

Probabilité de « Severe High Altitude Illness » (%)



Sujets sans expérience préalable en haute altitude

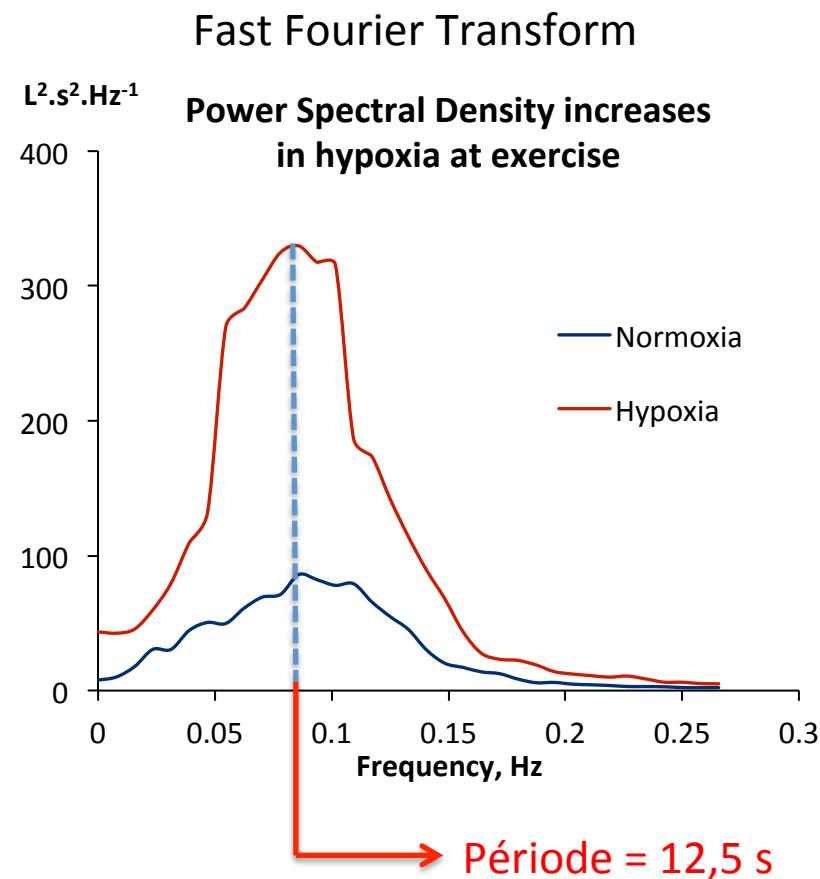
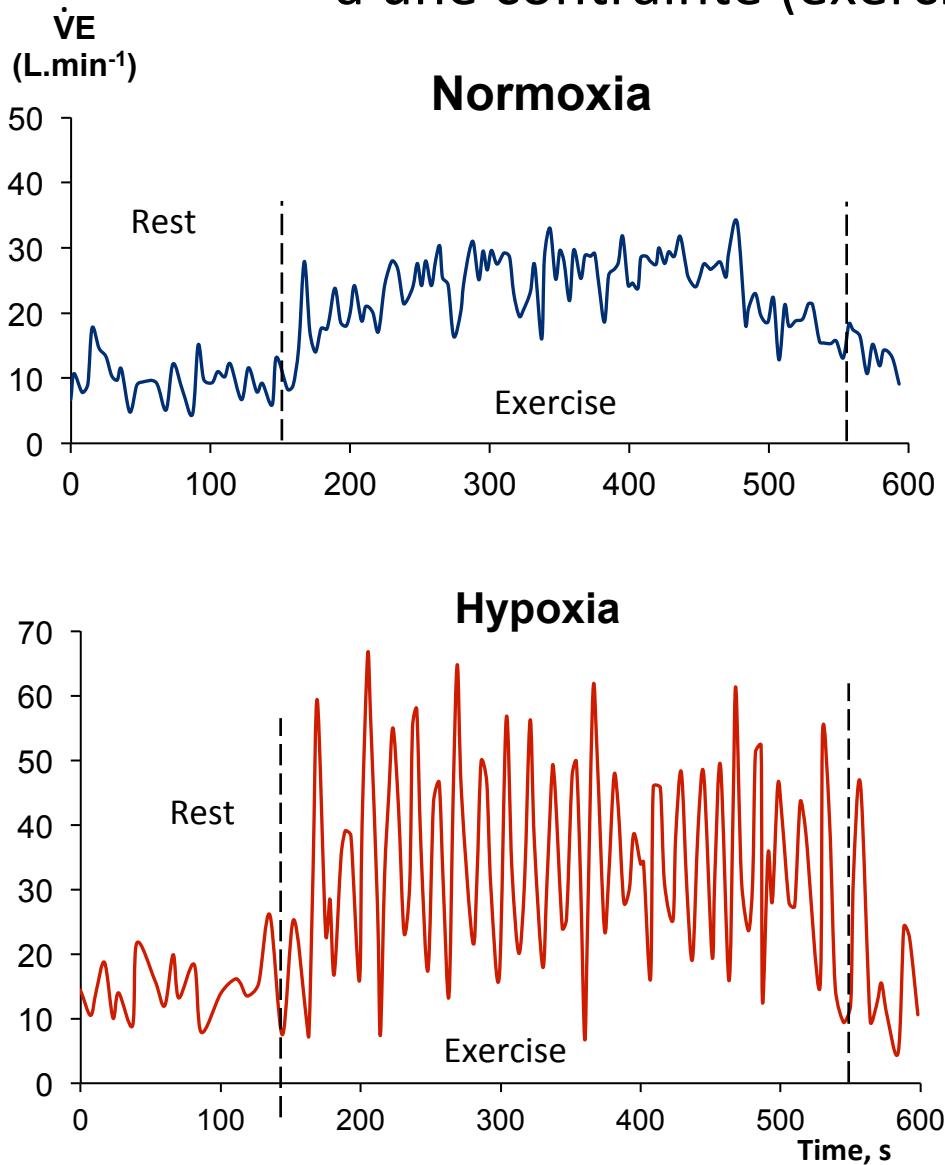
La chémosensibilité à l'hypoxie s'améliore avec l'âge peut-être du fait de l'hypoxie intermittente nocturne des apnées (cohorte Avicenne 5000 patients)



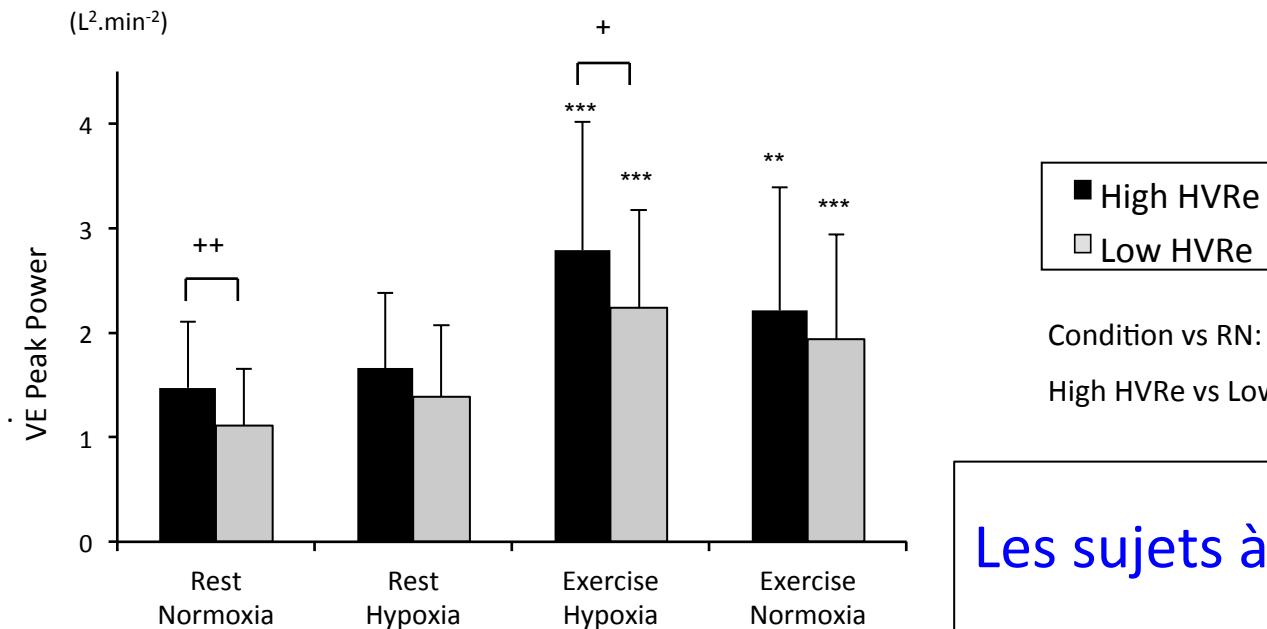
Lhuissier FJ, Canoui-Poitrine F,
Richalet JP. *J. Physiol*, 2012.

Richalet JP and Lhuissier FJ,
HAMB, 2015

Le double système de contrôle de la ventilation par O₂ et CO₂
peut rendre la ventilation **instable** quand le système est soumis
à une contrainte (exercice, hypoxie, sommeil)



High HVRe vs. Low HVRe

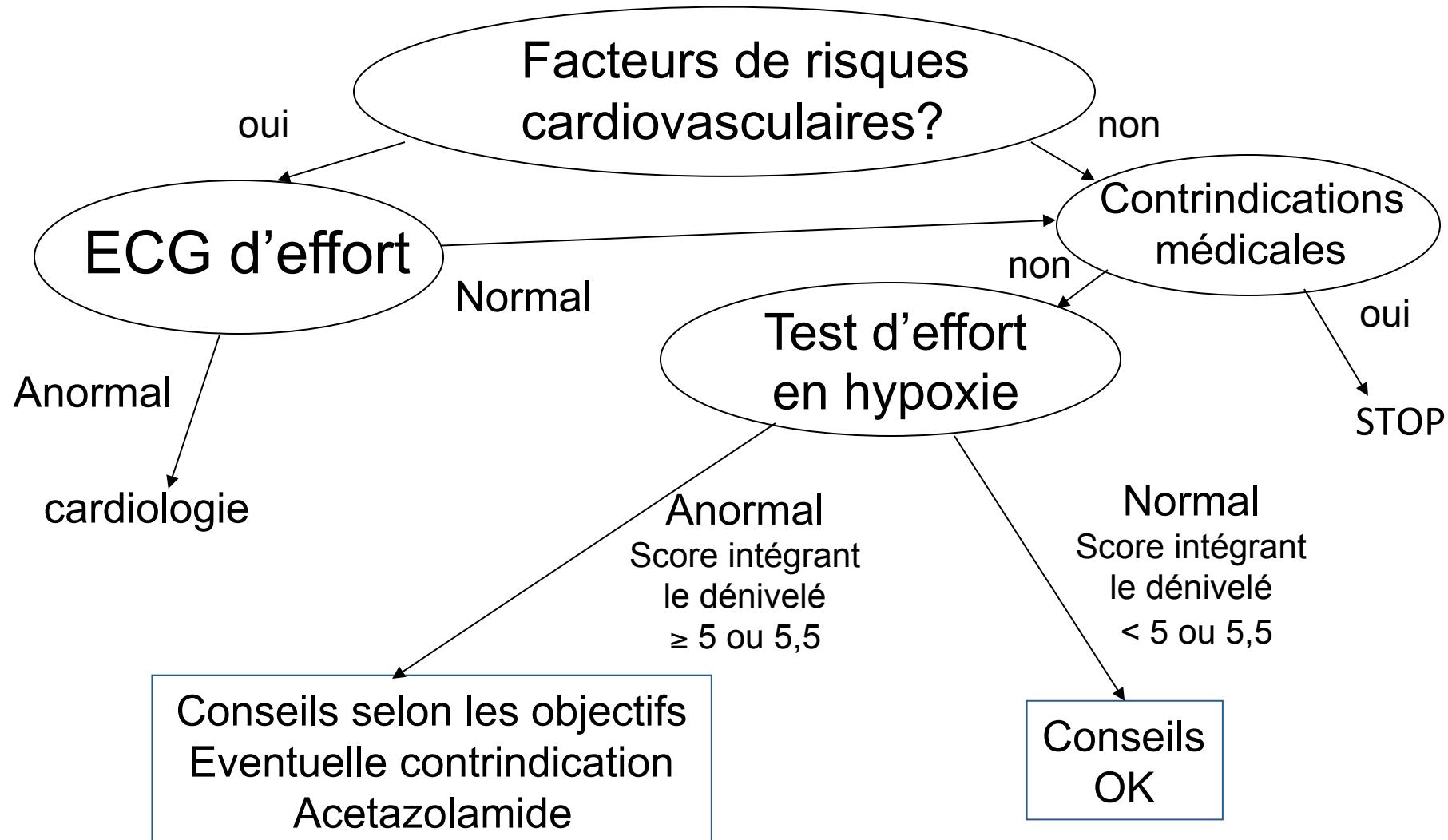


Condition vs RN: *, P<0.05 **, P<0.01 ***, P<0.001.

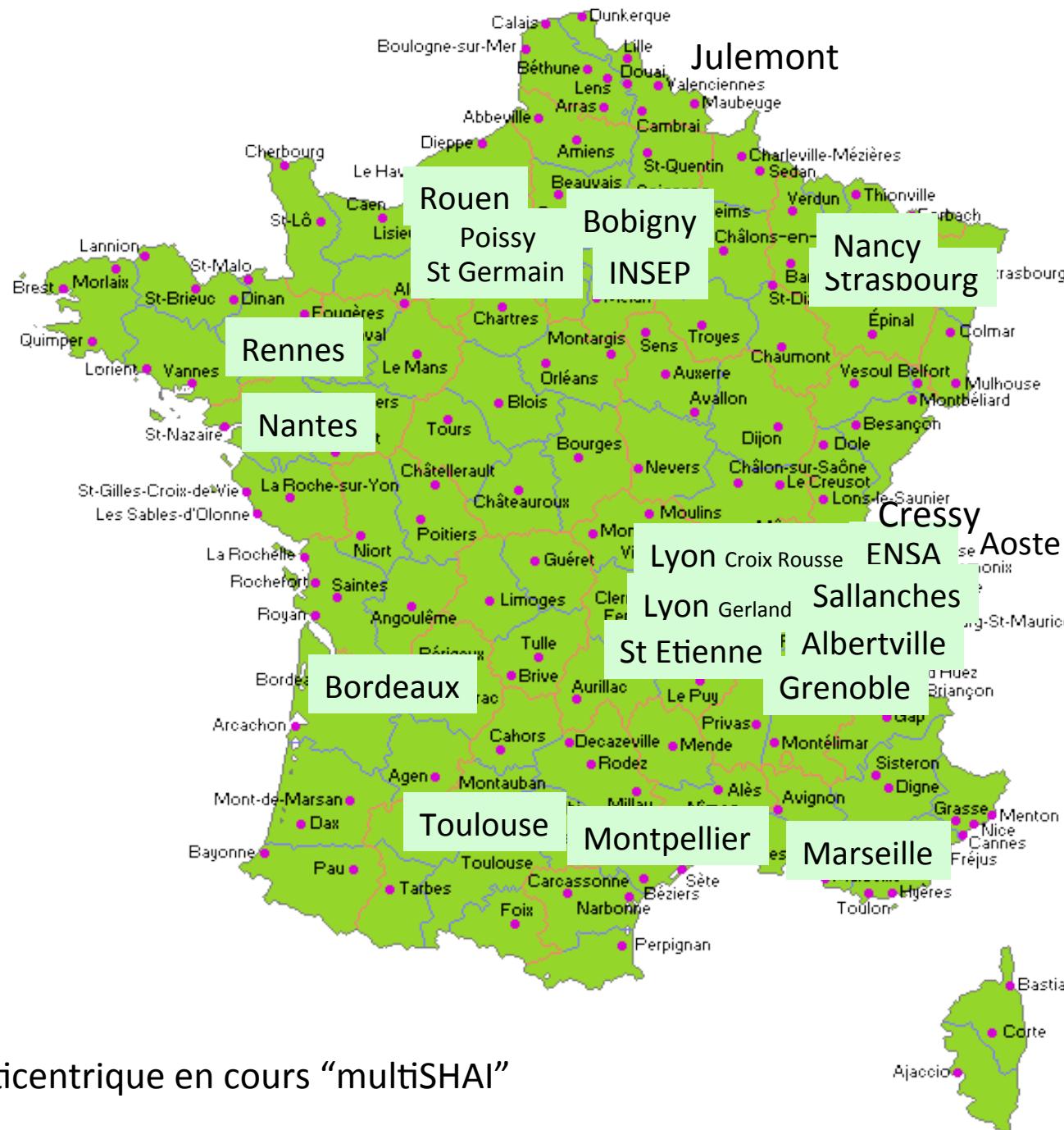
High HVRe vs Low HVRe: +, P<0.05 ++, P<0.01.

Les sujets à plus grande réponse
ventilatoire à l'hypoxie à
l'exercice présentent de plus
grandes oscillations ventilatoires.

Consultation de médecine d'altitude



22 centres de consultations de médecine de montagne avec un test d'effort en hypoxie



Etude multicentrique en cours "multiSHAI"

Conclusions

1. Les **chémorécepteurs** sont indispensables à la réponse physiologique à l'hypoxie
2. Il existe une **susceptibilité** individuelle aux manifestations sévères en altitude: MAM sévère/ OPHA/ OCHA
3. Cette susceptibilité est associée à des caractéristiques physiologiques particulières (RVH en particulier)
4. L'évaluation de la **réponse à l'hypoxie à l'exercice** est utile pour déterminer le risque individuel de "SHAI", spécialement chez les personnes sans expérience préalable de la haute altitude
5. Comme dans de nombreux autres domaines de la médecine, un **score clinico-physiologique** aide à la prise de décision.

Brochure

« Santé et altitude », 7^{ème} édition
disponible sur le site: www.arpealtitude.org

7^{EME} EDITION

SANTÉ & ALTITUDE



CETTE BROCHURE A ETÉ REALISÉE PAR
L'ASSOCIATION POUR LA RECHERCHE EN
PHYSIOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT (ARPE).



Collection dirigée par
Frédéric Depiesse

Jean-Paul Richalet
Jean-Pierre Herry

18 fiches
pratiques à
télécharger

Médecine de montagne Alpinisme et sports de montagne



5^e édition

ELSEVIER

Elsevier Masson

Médecine de Montagne
Elsevier-Masson , 5^{ème} édition, 2017