

COMPARAISON DE LA FIBRINOLYSE SANGUINE SPONTANEE ET INDUITE PAR
LA VENOSTASE ET L'EXERCICE PHYSIQUE, CHEZ L'AMERINDIEN VIVANT EN
HAUTE ALTITUDE (3 600 m) ET CHEZ LE PARISIEN

A.M. DOSNE⁺, L. DROUET⁺, R. BREDOUX⁺, A. RODRIGUEZ-ZEBALLOS⁺⁺ et J. ERGUETA⁺⁺

⁺ Unité de Recherches sur la Thrombose expérimentale et l'Hémostase, INSERM U450
Hôpital Saint-Louis, 2 place du Dr A. Fournier 75475 Paris Cedex 10 - France

⁺⁺ Institut Bolivien d'Altitude, La Paz, Bolivie

La faible fréquence des thromboses et des thrombophlébites constatée chez les sujets boliviens (1) résidant en haute altitude nous a incités à comparer l'activité fibrinolytique sanguine de ces sujets avec celle de sujets vivant à Paris. En effet, on a constaté que les sujets présentant des thromboses répétitives ont un temps de lyse des euglobulines allongé, une faible réponse fibrinolytique à la venostase (2) et une teneur réduite de la paroi vasculaire en activateur du plasminogène (3). Ces données nous ont amenés à rechercher si, chez les boliviens vivant en altitude, l'absence de thromboses est liée à une augmentation du potentiel fibrinolytique.

MATERIEL ET METHODES

L'activité fibrinolytique sanguine a été appréciée par la mesure du temps de lyse des euglobulines. Des sujets boliviens et français ont été examinés respectivement à 3 600 m et au niveau de la mer, à l'état de repos et après deux épreuves : une vénostase et un exercice physique.

La venostase a été réalisée par l'application sur le bras d'une pression égale à la demi-somme des pressions diastolique et systolique, pendant une durée de 8 minutes.

L'épreuve d'exercice a été faite sur bicyclette ergométrique pendant 15 minutes. L'intensité du travail réalisé, qui selon les sujets a varié de 55 à 130 watts par m² de surface corporelle, a été contrôlée par la mesure de la consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$) exprimée en fonction de la surface corporelle.

L'expérimentation a porté sur plusieurs groupes de sujets différents par leur âge et par l'altitude de leur lieu de naissance :

- sujets français de moins de 25 ans examinés à Paris (n° 17, pour la détermination de l'activité spontanée ; n° 8, pour l'épreuve de vénostase ; n° 9, pour l'exercice).

- sujets français examinés à 3 600 m et résidant depuis moins de 5 ans à cette altitude (n° 4, soumis à la vénostase)

- sujets boliviens natifs de 3 600 m, examinés à 3 600 m
 - . 15 à 25 ans (n° 18, soumis à la vénostase, n° 35, soumis à l'exercice)
 - . 26 à 40 ans (n° 12, soumis à la vénostase)
 - . supérieur à 40 ans (n° 9, soumis à la vénostase)

- sujets boliviens originaires d'une altitude inférieure à 2 200 m et examinés à 3 600 m
 - . 15 à 25 ans et séjournant depuis moins de 1 an à 3 600 m (n° 7, soumis à la vénostase)
 - . supérieur à 40 ans et séjournant depuis plus de 5 ans à 3 600 m (n° 5, soumis à la vénostase)

RESULTATS

1) - Activité fibrinolytique spontanée

Le temps de lyse des groupes boliviens examinés à 3 600 m n'est pas significativement différent de celui des français examinés à Paris. Par contre, on note que les quatre français transplantés depuis moins de 5 ans en haute altitude présentent un temps de lyse nettement raccourci (fig. 1).

Le discret allongement du temps de lyse des euglobulines observé en fonction de l'âge des boliviens semble dû au hasard de l'échantillonnage et n'a pas de signification statistique.

2) - Activité fibrinolytique provoquée par la vénostase

Comparée aux valeurs obtenues au niveau de la mer, la réponse fibrinolytique de tous les sujets examinés à 3 600 m est nettement réduite (fig. 2).

De plus, en altitude l'importance de cette réponse varie selon que les sujets sont nés ou ont été transplantés sur les hauts plateaux, également en fonction du temps passé en altitude: ainsi les sujets de 15 à 25 ans originaires et résidant depuis moins de un an en haute altitude présentent une activation fibrinolytique à la vénostase supérieure à celle des sujets de même âge natifs de haute altitude. Une telle différence n'est plus constatée chez les sujets de plus de 40 ans résidant depuis plus de 5 ans à 3 600 m.

Il faut noter que dans l'ensemble des boliviens nés en haute altitude on n'observe pas de différence de réactivité en fonction de l'âge.

3) - Activité fibrinolytique provoquée par l'exercice

La figure 3 confirme la relation existant entre le travail demandé et la consommation d'oxygène, ce qui, nous a permis d'utiliser la consommation d'oxygène comme un indice fiable du travail réellement effectué.

La réponse fibrinolytique croît en fonction de la consommation d'oxygène chez les français et chez les boliviens, mais chez ces derniers le seuil de réaction correspond à une $\dot{V}O_2$ de 0,9 l/mn/m² (équivalent à un travail de 90 watts/m²) alors que la libération d'activateurs fibrinolytiques est manifestée chez les français pour une $\dot{V}O_2$ de 0,7 l/mn (équivalent à un travail de 65 watts/m², fig. 4). On observe donc une diminution de la réponse fibrinolytique chez les boliviens particulièrement nette lorsque la $\dot{V}O_2$ est inférieure à 1,2 l/mn/m².

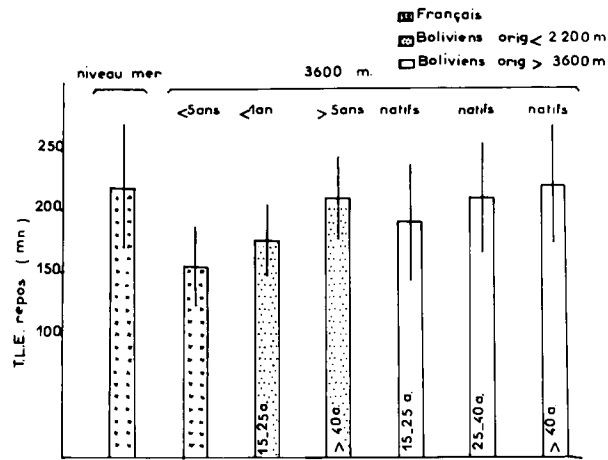


Fig. 1 : Activité fibrinolytique sanguine spontanée des différents groupes de sujets examinés au niveau de la mer et à 3 600 m

Les sujets étudiés à 3 600 m sont :

- des français résidant à La Paz depuis moins de 5 ans,
- des boliviens originaires d'une altitude inférieure à 2 200 m vivant à La Paz depuis moins de 1 an (âge 15 à 25 ans) et depuis plus de 5 ans (âge supérieur à 40 ans)

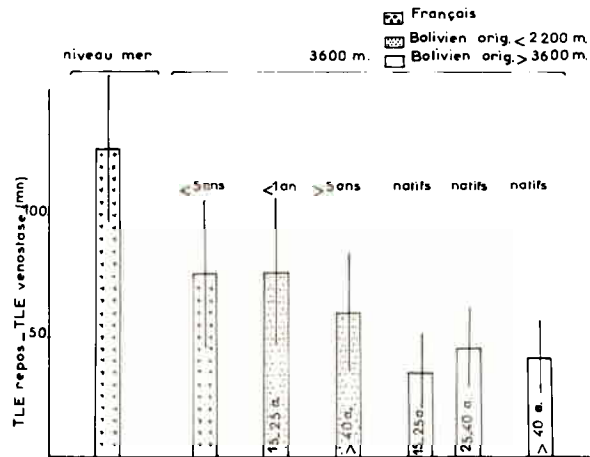


Fig. 2 : Réponse fibrinolytique à la vénostase dans différents groupes de sujets examinés au niveau de la mer et à 3 600 m. Se reporter à la légende de la figure 1.

La hauteur des colonnes représente la moyenne des différences entre le TLE repos et le TLE après vénostase. La barre correspond à l'écart type correspondant.

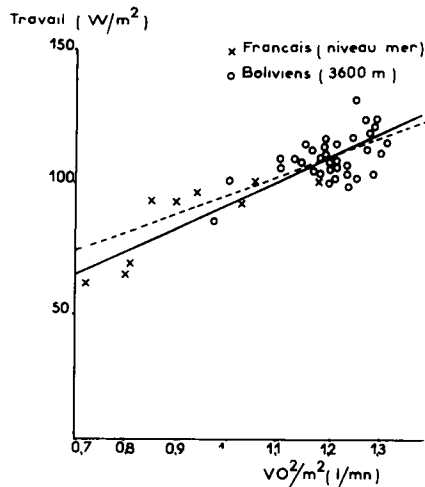


Fig. 3 : Relation entre le travail demandé et la consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$) au cours d'un exercice physique de 15 minutes sur bicyclette ergométrique, chez 9 sujets français étudiés au niveau de la mer et chez 35 sujets boliviens étudiés à 3 600 m.

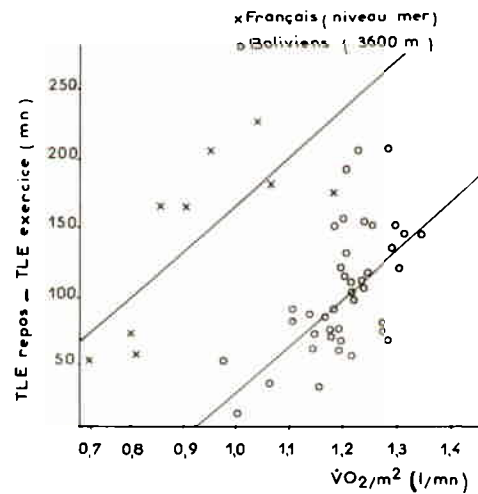


Fig. 4 : Réponse fibrinolytique à un exercice de 15 minutes analysé en fonction de la consommation d'oxygène ($\dot{V}O_2$) chez 9 sujets français étudiés au niveau de la mer et chez 35 sujets boliviens étudiés à 3 600 m.

DISCUSSION

L'hypothèse que nous avons formulée selon laquelle l'absence de thrombose en haute altitude pourrait être en relation avec un potentiel fibrinolytique augmenté ou plus aisément mobilisable se trouve démentie par les données expérimentales. En effet, l'activité fibrinolytique sanguine spontanée des sujets résidant à 3 600 m et acclimatés à cette altitude n'est pas différente de celle des français résidant au niveau de la mer. De plus, la libération d'activateurs fibrinolytiques provoquée par l'exercice et la vénostase est diminuée en altitude, ce qui concorde avec les résultats rapportés par CAEN et coll. (4). L'activation fibrinolytique observée au repos chez les sujets français récemment arrivés peut être rapprochée des observations de SINGH et CHOCHAN (5) sur l'hyperactivité fibrinolytique au cours de l'acclimatation de l'altitude.

L'interprétation de l'hyporéactivité fibrinolytique des sujets adaptés à l'altitude est malaisée, car on ignore quels sont les mécanismes responsables de la libération des activateurs du plasminogène, au cours de la vénostase et de l'exercice musculaire. On ne peut actuellement que proposer des hypothèses. CLARKE et CLIFFTON (6) considèrent que la baisse de la pression d'oxygène pourrait être le facteur déclenchant la libération d'activateurs fibrinolytiques dont la localisation est, selon TODD (7), essentiellement endothéliale. On peut donc penser que l'adaptation à l'hypoxie d'altitude entraîne une diminution de la sensibilité endothéliale à ce stimulus. On peut également se demander si la distension du lit vasculaire au cours de la vénostase n'affecte pas les fonctions de l'endothélium et ne contribue pas à la libération d'activateurs de la fibrinolyse et il peut être intéressant de rappeler qu'en altitude la distensibilité des vaisseaux cutanés est réduite (8). Enfin il n'est peut-être pas inutile d'insister sur le fait que la signification du test de vénostase généralement utilisé pour déceler les tendances latentes à la thrombose se trouve remise en cause chez les sujets vivant en altitude.

L'interprétation de la réponse fibrinolytique à l'exercice pose des problèmes similaires car depuis les premières observations de BIGGS et coll. en 1947 (9) les mécanismes n'en ont toujours pas été élucidés (10, 11, 12, 13). On sait que la libération d'activateurs du plasminogène dépend de l'intensité de l'exercice (14, 15) mais que pour un exercice donné il existe une variabilité assez notable de la réponse selon les sujets. Il est possible que cette variabilité soit liée, d'une part aux paramètres de poids et de taille des individus, d'autre part au fait que le travail réellement fourni ne correspond pas toujours au travail demandé. Etant donné qu'il existe une relation précise entre le travail fourni et la consommation d'oxygène (16, 17) relation que nous avons vérifiée afin de contrôler nos conditions expérimentales, il nous a semblé plus fiable d'analyser le raccourcissement du temps de lyse des euglobulines en fonction de la consommation d'oxygène rapportée à la surface corporelle.

Nous constatons que l'activation fibrinolytique est, au niveau de la mer et en altitude, fonction de la consommation d'oxygène considérée comme témoin de l'intensité de l'effort physique. Cependant en altitude, l'activation fibrinolytique se manifeste pour une consommation d'oxygène nettement plus élevée que chez les sujets étudiés au niveau de la mer. C'est donc une diminution de sensibilité que l'on observe au cours de l'exercice physique.

L'hyporéactivité fibrinolytique liée à l'altitude souligne la nécessité d'investigations plus précises sur les fonctions de l'endothélium vasculaire dans ce domaine.

BIBLIOGRAPHIE

1. HURTADO A. : Some clinical aspects of life at high altitude. Ann. Intern. Med., 1960, 53, 247
2. ISACSON S. et NILSSON I.M. : Defective fibrinolysis in blood and vein walls in recurrent "idiopathic" venous thrombosis. Acta Chirurg. Scand. 1972, 138, 313-319
3. PANDOLFI M. et ISACSON S. : Low fibrinolytic activity in the walls of veins in patients with thrombosis. Acta Med. Scand., 1969, 186, 1-5
4. CAEN J.P., DROUET L., BELLANGER R., MICHEL H. et HENON P. : Thrombosis, platelet behaviour fibrinolytic activity and diet on the Andes Plateau. Hemostasis, 1973/74, 2, 13-20
5. SINGH I. et CHOCHAN I.S. : Adverse changes in fibrinolysis, blood coagulation and platelet function in high altitude pulmonary oedema and their roles in its pathogenesis. Int. J. Biometeor., 1974, 18, 33-45
6. CLARKE R.L. et CLIFFTON E.E. : Oxygen saturation and spontaneous fibrinolytic activity. Am. J. Med. Sic., 1962, 244, 466-471
7. TODD A.S. : Histological localization of fibrinolysis activator. J. Path. Bact., 1959, 78, 281-286

8. SEROUSSI S., DURAND J., VERPILLAT J.M., PRADEL M. et MARTINEAUD J.P. : Débit et distensibilité vasculaires cutanés post-ischemiques chez l'homme. *J. Physiol. (Paris)*, 1968, 60, 545-546
9. BIGGS R., Mac FARLANE R.G. et PILLING G. : Observations on fibrinolysis. Experimental activity produced by exercise or adrenaline. *Lancet*, 1947, I, 402
10. OGSTON D. et FULLERTON H.W. : Changes in fibrinolytic activity produced by physical activity. *Lancet*, 1961, II, 730-733
11. CASH J.D. : Effect of moderate exercise on the fibrinolytic system in normal young men and women. *Brit. Med. J.*, 1966, 2, 502-506
12. MENON I.S., BURKE F.S., SMITH P.A., NEWELL D.J. et DEWAR H.A. : A study of possible causes of increased fibrinolytic activity during exercise. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 1969, 21, 287-293
13. COHEN R.J. et EPSTEIN S.E. : Alterations of fibrinolysis and blood coagulation induced by exercise and the role of beta-adrenergic-receptor stimulation. *Lancet*, 1968, II, 1284-1286
14. MENON I.S., BURKE F.D. et DEWAR H.A. : The effect of strenuous and graded exercise on fibrinolytic activity. *Lancet*, 1967, I, 700
15. ROSING D.R. : Blood fibrinolytic activity in man. Diurnal variation and the response to varying intensities of exercise. *Circ. Res.*, 1970, 27, 171-184
16. LEFRANCOIS R., GAUTIER H., PASQUIS P. et VARGAS E. : Factors controlling respiration during muscular exercise at altitude. *Fed. Proc.*, 1969, 28, 1296-1300
17. LEFRANCOIS R., GAUTIER H., PASQUIS P., CEVAER A.M. et HELLOT M.F. : Consommation maximale d'oxygène de l'homme à haute et basse altitude. *J. Physiol. (Paris)*, 1970, 62, suppl. 3, 400-401

SUMMARY

Blood fibrinolytic activity in bolivian people living at high altitude (3 600 m) and french people living at sea level, was compared at rest and after venostasis and physical exercise. This comparison was based on the euglobulin lysis time. At rest there was no significant difference between people living at sea level or at high altitude. However, the fibrinolytic response to venostasis and physical exercise was reduced at high altitude and more markedly in the highlands natives. This fibrinolytic hyporeactivity seemed to be an adaptative process to the life at high altitude.