

LES DEBITS HEPATOSPLANCHNIQUE ET RENAL DU RESIDENT
D'ALTITUDE

Zelter M., A. Capderou, J. Polianski et J. Mensch-Dechene

Département de Physiologie Humaine - C.C.M.L. -
Faculté de Médecine Paris-Sud, 129 rue de Tolbiac
75013 Paris et Institut Bolivien de Biologie d'Altitude
La Paz - Bolivie

L'altitude entraîne un certain nombre de changements physiques du milieu extérieur qui sont :

- 1) une pression barométrique réduite de l'ordre de 493 torr à 3.800 m, La Paz (Bolivie), ce qui entraîne l'inhalation réduite d'un mélange gazeux hypoxique par rapport au niveau de la mer
- 2) une baisse de la masse volumique de l'air, une température et un degré hygrométrique plus faibles.

Le facteur dominant pour ce qui est de l'aspect cardiocirculatoire de l'adaptation à l'altitude est bien entendu l'hypoxie.

Cette hypoxie a pour conséquence une polycythémie absolue à une érythropoïèse accrue ; l'hématocrite est de 50 % à 3.800 m, de 55 % à 4.350 m avec accroissement simultané du nombre de globules rouges et de la quantité d'hémoglobine par unité de volume de sang. Une unité de volume de sang de natif d'altitude devrait donc contenir davantage d'oxygène que celle d'un résident du niveau de la mer ; toutefois, la saturation est plus faible.

A ces mécanismes quantitatifs s'ajoutent des mécanismes qualitatifs à savoir :

- 1) le déplacement à droite de la courbe de dissociation de l'hémoglobine qui facilite la libération d'oxygène au niveau des tissus et que l'on relie à l'action du 2-3 DPG (1)
- 2) une hypocapnie due à l'hyperventilation et compensée par une concentration en ions bicarbonates plus faible à l'altitude qu'au niveau de la mer. La concentration en ions H⁺ est donc du même ordre de grandeur aux deux niveaux.

Les adaptations circulatoires, si elles existent, peuvent être recherchées à trois niveaux :

- 1) au niveau du volume sanguin
- 2) au niveau du débit cardiaque et de la distribution de ce débit aux différents organes
- 3) au niveau de la distribution intratissulaire. Les aspects enzymatiques de cette adaptation ne seront pas envisagés ici.

- TABLEAU I -

| | P02 | | PcO2 | | C02 | | DAV | [H ⁺] | Glucose | | Ac. lactique | |
|----------|------|------|------|------|-----------|-----------|-----------|-------------------|---------|------|--------------|------|
| | AH | VSH | AH | VSH | AH | VSH | | | AH | VSH | AH | VSH |
| | Torr | Torr | Torr | Torr | ml/100 ml | ml/100 ml | ml/100 ml | nEq/l | mM/l | mM/l | mM/l | mM/l |
| REPOS | m | 64 | 38 | 30 | 34 | 18.7 | 13.6 | 5.1 | 34.7 | 4.03 | 4.94 | 1.5 |
| | σ | 5 | 5 | 3 | 3 | 2.0 | 2.3 | 1.1 | 1.9 | 0.68 | 0.78 | 0.3 |
| | σ/√n | 2 | 2 | 1 | 1 | 0.7 | 0.8 | 0.4 | 0.6 | 0.24 | 0.28 | 0.1 |
| EXERCICE | m | 60 | 34 | 32 | 34 | 14.6 | 9.5 | 5.1 | 34.9 | 4.76 | 5.54 | 1.3 |
| | σ | 4 | 6 | 4 | 4 | 3.0 | 2.6 | 1.3 | 2.1 | 0.90 | 0.95 | 0.4 |
| | σ/√n | 2 | 2 | 2 | 2 | 1.2 | 1.1 | 0.5 | 0.9 | 0.40 | 0.43 | 0.2 |
| OXYGENE | m | 57 | 32 | 25 | 31 | 19.0 | 12.7 | 6.3 | 36.0 | 3.56 | 4.73 | 2.4 |
| | σ | 5 | 3 | 5 | 5 | 1.3 | 1.8 | 1.5 | 1.0 | 0.68 | 0.87 | 0.4 |
| | σ/√n | 2 | 1 | 2 | 2 | 0.5 | 0.7 | 0.6 | 0.4 | 0.26 | 0.33 | 0.2 |
| | m | 55 | 29 | 28 | 32 | 14.7 | 9.0 | 5.7 | 37.0 | 4.20 | 4.74 | 2.8 |
| | σ | 6 | 4 | 3 | 4 | 3.0 | 2.4 | 1.5 | 2.0 | 0.64 | 0.91 | 1.0 |
| | σ/√n | 3 | 2 | 1 | 2 | 1.3 | 1.1 | 0.7 | 1.0 | 0.32 | 0.46 | 0.5 |
| | m | 114 | 40 | 33 | 37 | 18.7 | 13.4 | 5.3 | 36.0 | 4.81 | 5.46 | 1.0 |
| | σ | 11 | 5 | 2 | 2 | 4.6 | 4.6 | 1.5 | 2.0 | 1.10 | 0.97 | 0.3 |
| | σ/√n | 4 | 2 | 1 | 1 | 1.6 | 1.6 | 0.5 | 1.0 | 0.34 | 0.34 | 0.1 |

Réponses hémodynamiques et concentrations artérielle et veineuse en [H⁺], glucose et lactate au cours des trois périodes (repos, exercice, O₂). La ligne du haut correspond dans chaque situation au groupe dont l'hématocrite est normal pour l'altitude, la ligne inférieure au groupe à hématocrite bas. n = nombre de sujets étudiés. AH = artère humérale. VSH = veine sus hépatique.

Le volume sanguin du sujet d'altitude est en moyenne supérieur à celui d'un sujet de même ethnie vivant au niveau de la mer. La différence provient uniquement du volume globulaire car les volumes plasmatiques sont identiques (2). La distribution intratissulaire se fait à l'altitude, en tout cas au niveau du myocarde, à travers des lits capillaires sensiblement plus denses (3). On ne possède pas d'informations sur les lits capillaires des autres organes. Cette plus grande densité capillaire ne peut pas être mise directement en rapport avec l'hypoxie, puisque le transport d'oxygène aux tissus à l'altitude est normal ou presque le \dot{M}_{O_2} (*) ayant approximativement la même valeur aux deux niveaux pour la plupart des organes.

L'index cardiaque des sujets amérindiens résidents d'altitude est légèrement inférieur à celui des sujets de même ethnie résidant depuis plusieurs générations au niveau de la mer (4), ainsi qu'à celui des sujets caucasiens. Les débits locaux mesurés dans les mêmes conditions et en particulier les débits sanguins ventriculaire gauche (4), cérébral (5) et musculaire (6) sont diminués à l'altitude, à la fois en valeur absolue et en pourcentage du débit cardiaque. Les débits hépatosplanchnique et rénal n'ont pas été étudiés au moins dans des conditions permettant une comparaison facile. Il convenait donc de les mesurer :

- 1) afin de mieux connaître la distribution du débit cardiaque à l'altitude, et
- 2) de mettre en évidence d'éventuelles différences entre les débits locaux à caractère surtout nutritionnel où l'apport d'oxygène est le facteur prédominant (coeur, cerveau) et ceux à caractère fonctionnel (rein, foie), où le rôle de synthèse et d'épuration plasmatique paraît prioritaire.

LE DEBIT HEPATOSPLANCHNIQUE DU RESIDENT D'ALTITUDE

Le débit plasmatique hépatosplanchnique a été mesuré au niveau de la mer sur des sujets au repos et en décubitus dorsal par BRADLEY et coll. (7), par la B.S.P. et par ROWEL et coll. (8), par le vert d'Indocyanine en perfusion continue. Il n'existe pas à notre connaissance de mesure du débit plasmatique splanchnohépatique chez le résident d'altitude.

Principe de la mesure

Les techniques de mesure du débit hépatique sont multiples et fondées, soit sur la dilution d'indicateurs non captés par le foie, soit sur la mesure des clairances et du coefficient d'extraction d'indicateurs excrétés par le foie. La perfusion continue de vert d'Indocyanine est la technique la plus fréquemment utilisée. Ses propriétés physiques, sa bonne tolérance et le fait qu'il soit exclusivement éliminé par voie

(*) \dot{M}_{O_2} : apport d'oxygène aux tissus.

- TABLEAU II -

| | Ca | CVSH | E | Qp1 | Qsh | Qsh | Ht | Hb | Fc | PVSH |
|----------|--------------------|--------------------|----|--------------------|--------------------|-------------------------------------|------|----------------------------------|-----|------|
| | mg.l ⁻¹ | mg.l ⁻¹ | % | l.mn ⁻¹ | l.mn ⁻¹ | l.mn ⁻¹ .m ⁻² | AH % | AH VSH 9.100 ml ⁻¹ | | mmHg |
| REPOS | m | 0.69 | 81 | 0.78 | 1.55 | 0.92 | 49 | 16.5 | 67 | 10 |
| | σ | 0.24 | 12 | 0.29 | 0.55 | 0.35 | 3 | 0.8 | 7 | 4 |
| | σ/√n | 0.08 | 4 | 0.10 | 0.18 | 0.12 | 1 | 0.3 | 2 | 1 |
| | m | 0.52 | 77 | 1.05 | 1.67 | 1.05 | 35 | 12.2 | 64 | 12 |
| | σ | 0.10 | 19 | 0.19 | 0.28 | 0.19 | 5 | 3.5 | 10 | 2 |
| | σ/√n | 0.04 | 8 | 0.08 | 0.12 | 0.08 | 2 | 1.7 | 4 | 1 |
| EXERCICE | m | 0.81 | 73 | 0.73 | 1.47 | 0.88 | 50 | 16.8 | 98 | 14 |
| | σ | 0.18 | 19 | 0.18 | 0.36 | 0.25 | 3 | 0.8 | 16 | 2 |
| | σ/√n | 0.07 | 7 | 0.07 | 0.14 | 0.10 | 1 | 0.4 | 6 | 1 |
| | m | 0.70 | 71 | 0.85 | 1.37 | 0.86 | 33 | 10.6 | 120 | 12 |
| | σ | 0.19 | 20 | 0.11 | 0.15 | 0.08 | 2 | 1.0 | 16 | 4 |
| | σ/√n | 0.09 | 9 | 0.05 | 0.07 | 0.04 | 1 | 0.6 | 7 | 2 |
| OXYGENE | m | 0.69 | 76 | 0.81 | 1.45 | 0.89 | 44 | 14.2 | 66 | 12 |
| | σ | 0.18 | 16 | 0.21 | 0.35 | 0.22 | 9 | 3.2 | 9 | 3 |
| | σ/√n | 0.06 | 6 | 0.03 | 0.12 | 0.08 | 3 | 1.2 | 3 | 1 |

Ca concentration artérielle en vert d'Indocyanine, CVSH concentration de la veine sus hépatique,
 E taux d'extraction, Qp1 débit plasmique, Qsh débit sanguin hépatosplanchnique, Ht hématocrite,
 Hb concentration en hémoglobine, Fc fréquence cardiaque, PVSH pression veineuse hépatique moyenne.

biliaire, font de ce colorant une substance non seulement employée pour déterminer le débit hépatosplanchnique, mais aussi pour tester la fonction hépatique au même titre que la bromo-sulfo-phtaléine. A l'état stationnaire, le débit massique d'indicateur perfusé est égal au débit massique excrété par le foie. Par conséquent, si \dot{m} est le débit perfusé d'indicateur, \dot{Q}_{sh} le débit sanguin hépatosplanchnique et C_a et C_{vsh} les concentrations artérielle et veineuse sur-hépatique de la substance

$$\dot{Q}_{sh} = \dot{m} / (C_a - C_{vsh})$$

Cette relation suppose que le débit hépatosplanchnique soit continu et constant.

Sujets et méthodes

Trente sujets payés et volontaires (âge 18-24 ans) ont été étudiés. Ils étaient tous originaires de La Paz ou de l'Altiplano et n'étaient jamais descendus au niveau de la mer. Chaque sujet a été soumis à un examen clinique général et à une radiographie thoracique. Leur fonction hépatique a été évaluée par le calcul du coefficient d'extraction de l'indicateur utilisé pour la mesure du débit splanchnique. Le cathétérisme a été pratiqué sur le sujet en décubitus dorsal, à jeun depuis au moins 12 heures. Une sonde radio-opaque 6 F de Cournand était introduite dans une veine basilique et poussée jusque dans une veine sus-hépatique (vsh), à mi-distance entre l'embouchure de la veine sus-hépatique dans la veine-cave inférieure et le lieu de blocage de la sonde. Une deuxième sonde 6 F de Cournand était introduite par voie transcutanée et montée jusque dans l'oreillette droite (O.D.). Les prélèvements de sang artériel étaient faits à travers une aiguille de Cournand intra-humérale. 25 ml de sang étaient prélevés dès la fin de la montée des sondes pour la gamme étalon de l'indicateur. La perfusion de vert d'Indocyanine était faite dans l'oreillette droite à un débit de $0,393 \text{ mg.mn}^{-1}$, à partir d'une solution d'indicateur à $0,778 \text{ mg.ml}^{-1}$. La stabilité de la solution dans de telles conditions a été vérifiée en effectuant des lectures espacées successives au spectrophotomètre, qui ont montré que la solution restait stable pendant au moins 90 minutes. La durée d'équilibration de la perfusion était de 25 minutes. Une expérience complète comportait trois séquences : une séquence de contrôle destinée à la mesure du débit sanguin splanchnique au repos ; une séquence d'exercice musculaire des membres inférieurs dont la puissance était réglée pour obtenir une fréquence cardiaque aux environs de 100 par minute ; une séquence de correction de l'hypoxie avec inhalation d'un mélange tel que la PIO_2 était de 150 torr, ce qui correspond à une valeur normale pour le niveau de la mer.

L'ordre des séquences a été, soit contrôle-hyperoxie-exercice, soit hyperoxie-contrôle-exercice. Chaque séquence de contrôle était séparée de la suivante par un intervalle de 15 minutes. Les mesures en hyperoxie commençaient

- TABLEAU III -

| | | Glucose mM.mn ⁻¹ | Acide lactique mM.mn ⁻¹ | $\dot{V}O_2$ hépatosplanchnique ml.mn ⁻¹ | $\dot{V}O_2$ générale ml.mn ⁻¹ |
|----------|-------|--------------------------------|---------------------------------------|--|--|
| REPOS | n = 9 | m | 0.41 | 76 | 294 |
| | | σ | 0.39 | 22 | 116 |
| | | σ/v_n | 0.15 | 7 | 39 |
| EXERCICE | n = 6 | m | 0.29 | 84 | 247 |
| | | σ | 0.09 | 26 | 82 |
| | | σ/v_n | 0.04 | 11 | 33 |
| OXYGÈNE | n = 7 | m | 0.19 | 89 | 278 |
| | | σ | 0.31 | 22 | 65 |
| | | σ/v_n | 0.12 | 8 | 24 |
| | n = 5 | m | 0.35 | 79 | 204 |
| | | σ | 0.08 | 27 | 54 |
| | | σ/v_n | 0.04 | 12 | 24 |
| | n = 8 | m | 0.25 | 74 | 274 |
| | | σ | 0.27 | 15 | 109 |
| | | σ/v_n | 0.10 | 5 | 38 |

Production de glucose, consommation d'acide lactique et consommations d'oxygène hépatosplanchnique et générale à l'altitude, au repos, à l'exercice, pendant l'inhalation d'un mélange hyperoxique.

15 minutes après le début de l'inhalation du mélange. Les mesures lors de l'exercice débutaient 10 minutes après le début de celui-ci.

Trois prélèvements de 7 ml de sang artériel et veineux sus-hépatiques étaient faits à 3 minutes d'intervalle et duraient chacun 1 minute. Les échantillons de sang étaient centrifugés à 3.000 tours.mn⁻¹. Les concentrations plasmatiques de vert d'Indocyanine étaient mesurées avec un spectromètre Jobin et Yvon à 810 nm. La gamme étalon était établie en ajoutant des quantités convenables d'indicateur pour obtenir des concentrations de 0,35 ; 0,70 et 1,00 mg.l⁻¹. PO₂ et PCO₂ étaient mesurés sur un appareil IL Meter type 113 et les contenus en oxygène sur un Lex O₂ Con. Les lactates et le glucose ont été dosés par méthode enzymatique (Boehringer).

Résultats

Les concentrations de vert d'Indocyanine dans les sangs artériel et veineux ont beaucoup varié au cours de chaque séquence chez de nombreux sujets, ce qui a entraîné de très fortes fluctuations du taux d'extraction du colorant. Tous les sujets dont le taux d'extraction a varié de plus de 10 % au cours d'une période de mesure, ont été éliminés. 15 sujets seulement ont donc pu être retenus, dont 9 avaient un hémocrite supérieur à 46 %, c'est-à-dire normal pour l'altitude et 6, qui étaient donneurs de sang, avaient un hémocrite inférieur à cette valeur. Ce dernier groupe, non représentatif des sujets normaux d'altitude, a été conservé afin d'étudier l'effet de l'hémocrite sur le débit splanchnique, 8 sujets ont réalisé les trois séquences et 12 ont fait deux d'entre elles seulement (contrôle-exercice). Les tests de Mann et Whitney ont montré que seules les valeurs de l'hémocrite, de la concentration en hémoglobine et de la fréquence cardiaque différaient au seuil de 1 % entre les sujets à hémocrite normal et à hémocrite bas, quelque soit la séquence considérée. Tous les sujets ont donc été rassemblés en une même population en ce qui concerne les autres valeurs étudiées.

L'ensemble des résultats est porté aux tableaux 1, 2 et 3.

Discussion

La valeur moyenne trouvée pour le débit hépatosplanchnique à l'altitude est la même pour les deux groupes étudiés (1,55 ± 0,55 l.mn⁻¹ pour les sujets à hémocrite normal ; 1,67 ± 0,28 l.mn⁻¹ pour les sujets à hémocrite bas). Elle ne diffère pas des valeurs observées au niveau de la mer (valeur moyenne 1,53 l.mn⁻¹ ; valeurs extrêmes 0,9 - 1,7 l.mn⁻¹) et ce, quelque soit la technique utilisée (7). Les taux d'extraction du vert d'Indocyanine sont comparables (79 ± 14 % pour les 15 sujets ; 62 % pour Bradley).

L'exercice musculaire entraîne une baisse du débit splanchnique au niveau de la mer (8). Cet effet n'a pas été retrouvé à l'al-

titude pour des exercices musculaires de puissance comparable (fréquence cardiaque 100) (fig. 1). Le débit splanchnique reste identique à sa valeur de repos ainsi que le taux d'extraction du vert d'Indocyanine ($1,43 \pm 0,28 \text{ l.mn}^{-1}$) ; ($E = 72 \pm 18 \%$) ; ce, indépendamment de l'hématocrite. La correction de l'hypoxie n'a pas entraîné de variation significative des valeurs des concentrations d'indicateurs, ni des débits, ni des taux d'extraction. Ceci lié au fait que l'hématocrite ne semble pas avoir eu d'effet, suggère que le débit hépatosplanchnique n'est pas réglé par des facteurs locaux comme l'oxygénation tissulaire. La consommation d'oxygène de ce lit vasculaire n'a pas varié au cours des différentes périodes. La concentration veineuse porte en lactate est très élevée.

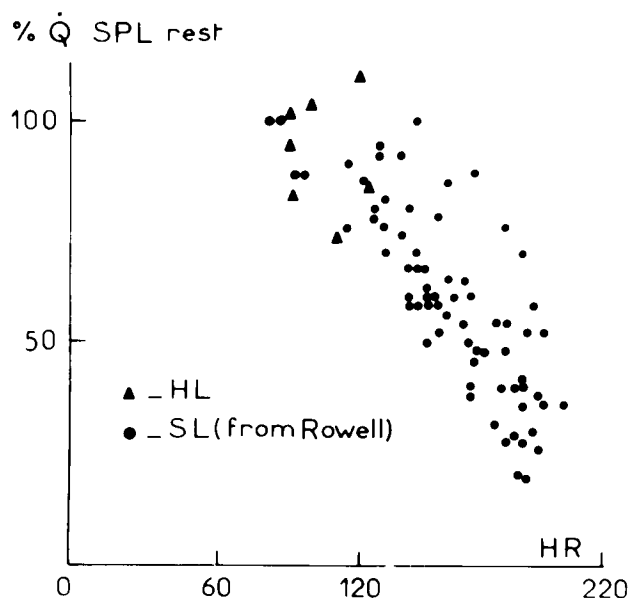


Fig. 1 - EFFETS COMPARATIFS DE L'EXERCICE SUR LE DEBIT HEPATOSPLANCHNIQUE DU RESIDENT D'ALTITUDE ET DU RESIDENT DU NIVEAU DE LA MER.
 En abscisse : fréquence cardiaque à l'exercice
 En ordonnée : débit à l'exercice exprimé en % du débit de repos du même sujet
 HL : résident d'altitude
 SL : résident du niveau de la mer
 On remarquera que le débit hépatosplanchnique du résident d'altitude n'a pas baissé à l'exercice de faible puissance.

La consommation de lactate est près de deux fois et demie supérieure à celle du niveau de la mer, ainsi que la production de glucose. La modification résultante du rapport

$$\dot{M}_{AL} / 2 / \dot{M}_{GL}$$

montre que 30 % du glucose proviendrait du lactate à l'altitude. Sous oxygène, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence. Toutefois, le taux de lactate est bien plus proche de celui du niveau de la mer et le rapport de la consommation de lactate à la production du glucose baisse en proportion. Le comportement du foie est donc le même pour le résident du niveau de la mer à la condition que l'apport d'oxygène soit suffisant. L'origine de l'hyperlactacidémie d'altitude n'a pas été expliquée.

LE DEBIT SANGUIN RENAL DU RESIDENT D'ALTITUDE

Principe de la mesure

Il est le même que celui de la mesure du débit splanchnique. Une solution d'indicateur à la fois excrété et sécrété par le rein est perfusée à l'état stationnaire. Les concentrations artérielles (Ca) et veineuses (Cv) rénales sont mesurées et le débit rénal (\dot{Q}_r) est obtenu par une relation identique :

$$\dot{Q}_r = m / (Ca - Cv)$$

Becker et coll. (9) et Lozano et coll. (10) ont trouvé par perfusion de P.A.H. un débit plasmatique effectif rénal diminué de respectivement 52 et 57 % chez des résidents à 4.375m. Ils ont fait l'hypothèse que le taux d'extraction du P.A.H. de leurs sujets était voisin de 1. Ils n'ont donc pas mesuré la concentration veineuse rénale en P.A.H. et ont assimilé \dot{Q}_p effectif à \dot{Q}_p vrai. Chavez (11) a mesuré le débit plasmatique effectif rénal à 3.750 m par injection de radio-hippuran et comptage externe. Il a trouvé des valeurs de débit comparables à celles du niveau de la mer. Ces résultats font appel à des techniques de mesure différentes. Les expériences ont été faites à des altitudes différentes. Nous avons donc été conduits à mesurer le débit plasmatique rénal vrai et le taux d'extraction du P.A.H. à 3.750 m (La Paz, IBBA).

Sujets et méthodes

Huit sujets payés et volontaires (âge 19-26 ans, poids 59-64 kg, taille 1,66-1,79 m) ont été étudiés. Ils étaient tous originaires de La Paz ou de l'Altiplano et n'étaient jamais descendus au niveau de la mer.

Chaque sujet a été soumis à un examen clinique général et à une radiographie pulmonaire. Le glucose et les protéines urinaires ont été recherchés systématiquement dans les urines la veille du cathétérisme.

Le sujet était allongé une demi-heure avant le début de l'expérience sur la table de cathétérisme après avoir absorbé 500 cm³ d'eau. Une sonde 7 F radio-opaque précoudée (*) était montée à travers une aiguille transcutanée par voie veineuse fémorale jusque dans la veine rénale droite. La position du cathéter était contrôlée sur écran fluoroscopique et par la mesure de la PO₂ du sang prélevé in situ.

Une sonde de Cournand 7 F était montée par une veine du pli du coude jusque dans l'oreillette droite. Elle servait dans un premier temps à la perfusion du P.A.H. Celle-ci se faisait par une pompe à débit continu (Braun). La solution de perfusion était préparée à partir d'une solution mère contenant 0,2 g.ml⁻¹ de P.A.H. dont 5 ml étaient dilués dans 45 ml de sérum physiologique (concentration finale 0,02 g.ml⁻¹). Le débit de la pompe était de 0,505 ml.mn⁻¹, soit de 0,01 g d'acide para-amino-hippurique par minute. La mise en place de la perfusion était immédiatement suivie de l'injection d'une dose de charge de 2 ml de solution mère soit 0,4 g. Ces doses ont été choisies après que des essais préliminaires sur trois sujets aient montré que les doses préconisées par Smith (12) étaient trop élevées pour les résidents d'altitude pour obtenir des taux d'extraction convenables (85-100 %). Les prélèvements de sang artériel étaient faits à l'aide d'une aiguille de Cournand introduite dans l'artère humérale. 30 ml de sang artériel étaient prélevés au début de la montée des sondes pour la gamme étalon et les blancs. La durée d'équilibration de la perfusion était d'environ trente minutes. Il sécoulait donc environ une heure entre le début de l'expérience et le début de la mesure du débit plasmatique rénal. Cinq prélèvements de 5 ml de sang artériel et veineux rénal étaient faits après l'équilibration de 5 minutes en 5 minutes. La durée de chaque prélèvement, contrôlée à l'aide d'un chronomètre, était de 1 minute. Le débit cardiaque a été mesuré en fin d'expérience par la méthode de l'injection unique de colorant. La perfusion était débranchée et le cathéter poussé dans le tronc de l'artère pulmonaire. Son extrémité libre était alors reliée par un robinet à trois voies à une seringue automatique Cornwall et à une seringue contenant une solution de vert d'Indocyanine à 2,5 mg.ml⁻¹. 1 ml de vert était poussé par 5 ml de sérum physiologique et la courbe de dilution était recueillie par un densitomètre Lexington et enregistrée sur un enregistreur potentiométrique Sefram. Le débit de la pompe de prélèvement (Harvard 902) était de 19 ml.mn⁻¹. Deux mesures successives ont été faites sur chaque sujet et la moyenne prise comme valeur du débit cardiaque.

L'étalonnage du densitomètre était fait par passage de trois solutions étalons de vert. L'étalonnage n'a pas varié d'un jour à l'autre. Les débits cardiaques ont été calculés par la méthode de Wood (13) et à l'aide d'un calculateur Waters (14). Les résultats des deux méthodes étaient identiques.

(*) Le modèle de cette sonde nous a été fourni très aimablement par le Professeur M. PAILLARD.

L'acide para-amino-hippurique a été dosé par la technique de Smith (12) modifiée. Les échantillons de sang étaient centrifugés 10 minutes à 3.000 tours par minute. 1 ml de plasma était ensuite dilué dans 2 ml d'eau distillée puis déprotéinisé par 2 ml d'acide trichloracétique à 20 % (Merck). A 1 ml de cette dilution étaient successivement ajoutés 0,2 ml de HCl 1,2 N, 0,1 ml de nitrite de sodium puis cinq minutes après 0,1 ml de sulfate d'ammonium et après encore cinq minutes 0,1 ml d'Amine de Tréfouel. La lecture était faite au spectromètre Beckman à 540 nm. Les dosages ont été faits en double. Les courbes d'étalonnage étaient établies de la même façon en ajoutant dans une série de blancs plasmatiques des dilutions convenables d'une solution étalon de P.A.H. en vue d'obtenir des concentrations de 0,8 ; 1, 2 ; 1,6 : 2 ; 2,8 et 4 $\mu\text{g.ml}^{-1}$. Les courbes d'étalonnage étaient remarquablement reproductibles d'un sujet à l'autre. Tous les dosages ont été faits à l'aide de pipettes automatiques Oxford à double trait. Les mesures de PO_2 , PCO_2 , des saturations et des contenus en oxygène ont été faits selon les techniques habituelles du laboratoire (15).

Résultats

Les valeurs moyennes, écart-type et écart-type à la moyenne du groupe sont portées sur le tableau 4. Le débit cardiaque moyen et la fréquence cardiaque sont un peu élevés. Les pressions artérielles humérales et pulmonaires ainsi que les pressions veineuses rénales et la concentration en hémoglobine sont normales pour l'altitude (9).

La dispersion des résultats est faible tant pour le débit rénal ($646 \pm 51 \text{ ml.mn}^{-1}$), que pour le taux d'extraction ($91 \pm 6 \%$) du P.A.H. La stabilité des mesures est excellente. Nous avons pris pour critère de stationnarité du débit cardiaque et du débit rénal, laquelle est nécessaire pour la validité du calcul du débit rénal, les critères suivants :

- 1) la stabilité de la fréquence cardiaque qui n'a pas varié de plus de 10 % pendant le temps des mesures
- 2) la stabilité des concentrations artérielles et veineuses rénales de P.A.H. au cours de la période de mesure.

Tableau 4

| | $\dot{Q}_{\text{rénal}} \text{ plasmatique}$ ml.mn^{-1} | $\dot{Q}_{\text{rénal}}$ ml.mn^{-1} | E % | \dot{Q} l.mn^{-1} | F c mn^{-1} | $\dot{Q}_{\text{rénal}}$ \dot{Q} | Ht % | $\dot{V}_{\text{O}_2 \text{ rénal}}$ ml.mn^{-1} |
|-------------------|---|---|--------|---------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|---------|---|
| m | 646 | 1192 | 91 | 7,00 | 69 | 17 | 46 | 26 |
| σ | 51 | 125 | 6 | 0,67 | 6 | 3 | 4 | 7 |
| σ/\sqrt{n} | 18 | 44 | 2 | 0,25 | 2 | 1 | 2 | 6 |

Discussion

Les caractéristiques morphologiques des sujets étudiés étaient identiques à celles du groupe de référence de l'I.B.B.A. (J. COUDERT, communication personnelle).

La légère élévation du débit et de la fréquence cardiaque pour l'altitude sont à mettre en rapport avec la P_{CO_2} très légèrement abaissée et le pH. Ces signes traduisent les effets d'une hyperventilation très modérée, probablement due à l'émotion. Les sujets ont été volontairement choisis avec un hémocrite un peu bas pour éliminer ce paramètre de la comparaison avec le niveau de la mer dans cette étude préliminaire.

La méthode de perfusion continue du P.A.H. et de mesure de la différence de concentration artério-veineuse rénale donne la valeur du débit plasmatique rénal vrai. Le résultat que nous avons obtenu à 3.750 m par cette méthode, est analogue aux valeurs données par Smith (12) et Wesson (16).

Chavez et coll. ont utilisé à 3.750 m une méthode de comptage externe avec pour indicateur le radio-hippuran qui mesure le débit plasmatique effectif rénal. (Q_E) et non pas le débit vrai (Q_V). Ces débits sont liés par la relation $Q_V = Q_E/E$ où E est le taux d'extraction rénal de l'indicateur utilisé. La méthode de Chavez ne permet pas de mesurer E. A elle seule, l'équation précédente montre que Q_E est toujours plus petit que Q_V pour un même indicateur. De plus, si Q_E et Q_V sont calculés avec des indicateurs différents, la sous-estimation de Q_E par rapport à Q_V sera d'autant plus importante que le taux d'extraction E de l'indicateur employé pour calculer Q_E est plus petit que le taux d'extraction de l'indicateur ayant servi au calcul de Q_V . Les mécanismes d'élimination rénaux du P.A.H. et du radio-hippurant sont les mêmes, mais la clairance urinaire du radio-hippuran est un peu moins élevée que celle du P.A.H., sans doute du fait de la présence de la molécule d'Iode (17). La clairance est définie comme étant le volume virtuel de plasma complètement épuré d'une substance donnée par le rein par unité de temps. Le taux d'extraction d'une substance sera d'autant plus élevé à Q_V constant que sa clairance sera plus grande. Il en résulte que le taux d'extraction du P.A.H. doit être un peu plus élevé que celui du radio-hippuran, ce qui a été confirmé expérimentalement (18). Le débit plasmatique effectif rénal mesuré par le radio-hippuran est donc toujours inférieur au débit plasmatique vrai mesuré par la méthode des différences artério-veineuses en P.A.H. Cette différence est de l'ordre de 15 % (19). Le débit plasmatique effectif mesuré par Chavez et coll. est inférieur d'environ 8 % au débit plasmatique vrai que nous avons mesuré à la même altitude. Cette différence va dans le sens attendu et est acceptable compte tenu de la dispersion des résultats de Chavez et coll. (+ 23 %). Deux techniques indépendantes de mesure faisant appel à des indicateurs très voisins ayant le même mode d'élimination rénal conduisent donc à des valeurs analogues à 3.750 m.

Les valeurs obtenues à 4.540 m (9 - 10) sont très significativement différentes de celles trouvées à 3.750 m. Ceci peut s'expliquer soit par les techniques de mesure, soit par l'effet de la différence d'altitude.

Lozano et coll. et Becker et coll. ont mesuré le débit plasmatique effectif rénal par perfusion de P.A.H. et dosage de sa concentration veineuse périphérique. Le débit plasmatique effectif mesuré dans ces conditions sera d'autant plus petit par rapport au débit plasmatique vrai, que le taux d'extraction sera plus faible. Chez le sujet normal au niveau de la mer $E = 0,9$. La sous-estimation est donc de 10 % environ, si on assimile le débit effectif du débit vrai. Le taux d'extraction que nous avons trouvé à 3.750 m était de 0,91. Il serait identique à 4.540 m (C. MONGE, communication personnelle). Toutefois, nous avons trouvé sur trois sujets au cours d'une étude préliminaire, des taux d'extraction de 0,45 pour des débits massiques de P.A.H. analogues à ceux donnés par Smith, ce qui nous a conduits à diminuer la quantité de P.A.H. perfusé pour éviter la saturation des mécanismes d'élimination. Un taux d'extraction de 0,45 entraîne une sous-estimation du débit effectif par rapport au débit vrai de l'ordre de 55 %, donc de l'ordre de la baisse de débit observé par Becker et Lozano par rapport au niveau de la mer et par rapport aux valeurs du débit vrai à 3.750 m. L'origine de cette hypothèse du taux d'extraction n'a pas été étudiée. Elle rend plausible l'hypothèse que le Q_{p1} rénal n'est pas sensiblement modifié à l'altitude. Il se pourrait que Lozano et Becker aient observé une diminution vraie du débit rénal, soit qu'il s'agisse d'un effet de l'hypoxie, soit de l'hypoxie associée à l'hypocapnie apparaissant pour une pression partielle atmosphérique en oxygène inférieure à 80 mmHg. On sait par exemple que le débit coronaire tend à diminuer de 3.750 m à 4.540 m (4). Toutefois, une série d'arguments suggèrent que le débit plasmatique rénal est peu modifié par l'hypoxie. Les mécanismes de transport du P.A.H. ne sont pas sensibles aux variations de PaO_2 chez les sujets normaux ou emphysémateux (20 - 21). L'hypoxie aiguë tend plutôt à accroître le débit plasmatique rénal de 2,5 à 27 % selon les auteurs (21 - 22). L'exposition de résidents du niveau de la mer à des altitudes simulées de 3.000 à 6.000 m, 6 heures par jour, pendant 4 à 6 semaines, n'entraîne aucune modification du débit plasmatique rénal effectif (23). Ce dernier n'est pas non plus modifié chez des sujets atteints d'affections respiratoires chroniques et ce pour des hémocrites allant de 47 à 65 (24).

Le débit plasmatique dépend assez peu de l'hématocrite dans une zone allant de 30 à 60 % (25 - 26). Le débit sanguin rénal tend à augmenter avec l'hématocrite. Le débit plasmatique rénal tend donc par conséquent à rester constant, sauf pour des valeurs extrêmes (27). Ces résultats vont donc dans le sens du maintien du débit plasmatique rénal à sa valeur de référence. On sait cependant que les états d'hypoxie aiguë et pathologique font appel à des mécanismes d'adaptation différents de ceux des résidents natifs d'altitude (28).

Les différences observées entre les deux niveaux d'altitude ne pourront donc être expliqués valablement qu'après mesure du coefficient d'extraction du P.A.H. à 4.350 m et de la filtration glomérulaire à ces deux niveaux.

CONCLUSION

La répartition en débits régionaux du débit cardiaque chez un sujet caucasien normal (70 kg ; 1,73 m² de surface corporelle), au niveau de la mer est montrée à la figure 2. On trouvera sur cette même figure la répartition en débits régionaux du débit cardiaque de sujets amérindiens résidant au niveau de la mer depuis plusieurs générations et de sujets amérindiens résidant à l'altitude.

Le débit cardiaque a été obtenu par dilution de vert d'Indocyanine (4) ; le débit rénal par perfusion continue d'acide para-amino-hippurique ; le débit splanchnique par perfusion continue de vert d'Indocyanine ou de Bromosulfophtaléine. Les débits coronaire (4), cérébral (29) et musculaire (30), exprimés conventionnellement en ml.mn⁻¹.100 g⁻¹ ont été évalués par des techniques de saturation ou de lavage de la masse perfusée par un indicateur. Le débit sanguin de la main considéré comme représentatif du débit cutané (31) a été mesuré par pléthysmographie occlusive. Peu de mesures ont été faites chez les amérindiens au niveau de la mer. Nous avons pris les valeurs des sujets caucasiens comme référence. Ceci revient à accepter l'hypothèse que la morphométrie des deux groupes est comparable. La comparaison des valeurs au niveau de la mer et à l'altitude nécessite que les populations indiennes étudiées des deux niveaux et à chaque niveau pour chacun des débits, soient statistiquement identiques. Il faut aussi admettre que chaque organe représente le même pourcentage du poids total dans les deux situations. Les sujets ont tous été pris de sexe masculin et appartenant à la même tranche d'âge. Les classes de poids et de taille sont identiques au sein des groupes amérindiens.

L'index cardiaque ainsi que les débits locaux connus des sujets amérindiens et caucasiens du niveau de la mer ne diffèrent pas. L'index cardiaque des sujets d'altitude (3.750 m) est très peu différent de celui du niveau de référence, bien qu'un peu plus faible. Les débits sanguins coronaire, cérébral cutané et musculaire sont plus faibles à l'altitude (4 - 32 - 33-6), alors que les débits sanguins splanchniques et rénaux sont maintenus ou très légèrement augmentés.

Le tableau 5 montre la répartition de ces débits régionaux en débits globulaires et plasmatiques. Le tableau 6 montre le débit massique d'oxygène artériel (\dot{M}_{O_2}) à l'entrée de chacune de ces circulations. Il est obtenu par le produit $CaO_2 \times Q$.

L'hématocrite et la concentration en hémoglobine qui lui est liée sont plus élevés à l'altitude. Le tableau 5 nous montre que le débit globulaire (\dot{Q}_g) de certaines circulations locales est peu diminué avec l'altitude. Les autres ont un débit plasmatique (\dot{Q}_p) conservé. Parmi les débits à \dot{Q}_g peu diminués, on retrouve les deux débits dont le \dot{M}_{O_2} est critique (coronaire et cérébral) et parmi ceux à \dot{Q}_p comparables, les débits splanchnique et rénaux dont on peut considérer que le rôle d'épuration plasmatique est prédominant.

Les circulations locales à l'altitude peuvent donc en première approximation se classer en deux groupes :

- 1) les circulations fonctionnelles, dont le débit plasmatique est maintenu (rein, foie)
- 2) les circulations nutritionnelles, dont la $\dot{M}O_2$ est maintenue autant que possible (coeur, cerveau), en partie aux dépens du débit plasmatique.

Cette classification satisfaisante, au moins pour l'esprit, n'implique bien entendu à ce stade, l'existence d'aucun mécanisme explicatif.

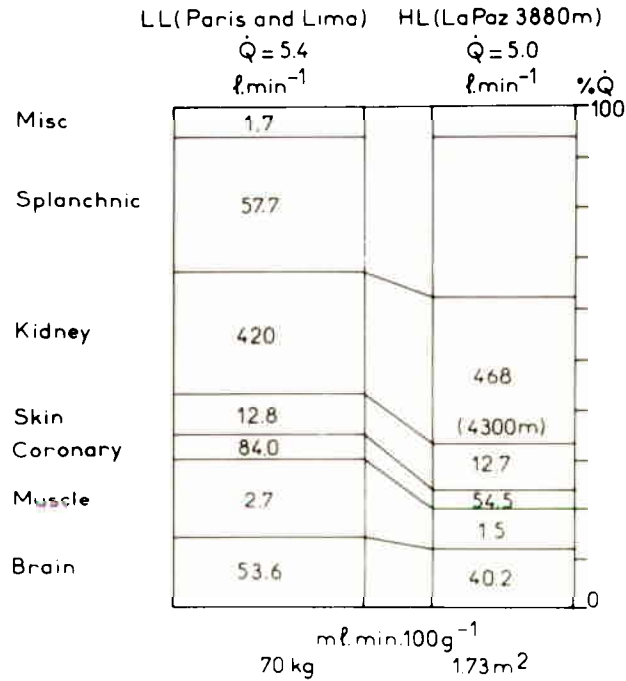


Fig. 2 - REPARTITION EN POURCENTAGE DU DEBIT CARDIAQUE DES DEBITS LOCAUX AU NIVEAU DE LA MER ET A L'ALTITUDE.
 Les valeurs figurant dans chacune des cases donnant le débit local en $ml.min^{-1}.100 g^{-1}$.

| | niveau de la mer | | 3.750 m | | 4.375 m | |
|-----------------------------|------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | \dot{Q}_p | \dot{Q}_g | \dot{Q}_p | \dot{Q}_g | \dot{Q}_p | \dot{Q}_g |
| Coeur | 39.5 | 31.2 | 27.4 | 27.1 | 22.7 | 26.5 |
| Cerveau | 28.1* | 22.0* | 20.1 | 20.0 | | |
| Peau | 0.84 | 0.66 | 0.5 | 0.5 | | |
| Muscle | 1.13 | 0.89 | 0.76 | 0.74 | | |
| Rein | 721.1 | 568.9 | 646 | | 461.0 | 539.0 |
| Circulation splanchnique | 855.3* | 674.7* | 860.1 | 849.9 | | |

Tableau 5 - DEBITS PLASMATIQUES (\dot{Q}_p) ET GLOBULAIRES (\dot{Q}_g) AU NIVEAU DE LA MER ET A L'ALTITUDE. Ces valeurs ont été calculées à partir de celles du tableau 1. (*) indiquent les valeurs des sujets caucasiens. Les débits sont exprimés en $ml.mn^{-1}.100 g^{-1}$ ou $ml.mn^{-1}$, selon la méthode de mesure.

| | Niveau de la mer (0 m) | La Paz (3.750 m) | Cerro de Pasco (4.375 m) |
|---|---------------------------|---------------------|-----------------------------|
| CaO ₂ (vol. %) | 18.3 | 19.9 | 20.9 |
| \dot{M}_{O_2} coeur (ml.mn ⁻¹) | 12.9 | 10.9 | |
| \dot{M}_{O_2} cerveau (ml.mn ⁻¹) | 9.1 | 8.0 | |

Tableau 6 : APPORT D'OXYGENE AU COEUR ET AU CERVEAU (\dot{M}_{O_2}). \dot{M}_{O_2} est obtenu par la relation :

$$\dot{M}_{O_2} = Ca_{O_2} \times \dot{Q}_{organe}$$

SUMMARY

Splanchnic blood flow was measured in fifteen young healthy subjects in La Paz, Bolivia (3.750 m) at rest, during mild exercise and under oxygen ($PIO_2 = 150$ mmHg). The hematocrit of 9 of the subjects was normal for altitude whereas 6 had a low hematocrit as they were blood donors. Values did not differ between the two groups neither at rest ($1,55 \pm 0,55$ l.min⁻¹; $1,67 \pm 0,28$ l.min⁻¹) nor during exercise ($1,43 \pm 0,28$ l.min⁻¹). Correction of hypoxia had no influence on blood flow. Oxygen consumption of the splanchnic vascular bed was similar to that at sea level. Lactate-glucose consumption-production ratio was higher at altitude and brought back to sea level values under oxygen. Liver function could therefore be considered similar to that at sea level providing that the inflow of oxygen was the same.

REFERENCES

- (1) Lenfant C., Torrance J. English E., Finch C.A., Reynafarge Reynafarge C., Ramos J. and Faura J. :
- (2) Hurtado A. : The influence of high altitude on physiology in High Altitude Physiology. Ciba Foundation Symposium, 3-13, Churchill Livingstone, London, 1971.
- (3) Arias-Stella J., Topilsky M. : Anatomy of the coronary circulation at high altitude in High Altitude Physiology. Ciba Foundation Symposium, pp. 49-157, Churchill Livingstone, London, 1971.
- (4) Moret P. : Coronary blood flow and myocardial metabolism in man at high altitude in High Altitude Physiology. Ciba Foundation Symposium, pp. 131-148, Churchill Livingstone, London, 1971.
- (5) Marc-Vergnes J.P. : Circulation et métabolisme du cerveau, équilibre acido-basique du liquide céphalo-rachidien chez le résident d'altitude. Thèse Doctorat d'Etat en Biologie Humaine, Paris, 1974.
- (6) Bidart Y., Drouet L. et Durand J. : Débit sanguin dans le muscle squelettique chez les sujets résidents et transplantés en altitude (3.800 m). J. Physiol. (Paris), 1975, 70 : 333-337.
- (7) Bradley S.E., Ingelfinger F.J., Bradley G.P., Curry J.J. : The estimation of hepatic blood flow in man. J. clin. Invest., 1945, 24 : 890-897.

- (8) Rowell L. : Indocyanine green clearance and estimated hepatic blood flow during mild to maximal exercise in upright man. *J. clin. Invest.*, 1964, 43 : 1677-1690.
- (9) Becker L., Schilling A. and Harvey R. : Renal function in man acclimatized to high altitude. *J. appl. Physiol.* 1975, 10 : 79-80.
- (10) Lozano R. and Monge C. : Renal function in high altitude natives and in natives with chronic mountain sickness. *J. appl. Physiol.*, 1965, 20 : 1026-1027.
- (11) Chavez C., Barragan M. and Mariaca J. : Determinacion del flujo plasmático renal en la Altura con Hippuran 1-131. *I.B.B.A.*, 1972, Vol. 4, 2 : 25-28.
- (12) Smith H.W. : The kidney, structure and function in health and disease. Oxford University Press, New York, 1951.
- (13) Warner H. and Wood E. : Simplified calculation of cardiac output from dye dilution curves recorded by oximeter. *J. appl. Physiol.*, 1952, 5 : 111.
- (14) Waters inc. Rochester, Minnesota, U.S.A.
- (15) Lockhart A., Zelter M., Mensch-Dechene J., Antezana G., Paz-Zamora M., Vargas E., and Coudert J. : Pressure-flow-volume relationships in the pulmonary circulation of normal highlanders. *J. appl. Physiol.*, in print.
- (16) Wesson L.G. : Physiology of the human kidney, 1969, chap. VI, pp. 96-108, Grune et Stratton.
- (17) Mailloux L. and Gagnon J.A. : Measurement of effective renal plasma flow in Blaufox M.D. *Progress in Nuclear Medicine. Evaluation of renal function and disease with radionuclides*, 1972, p. 54, Karger Basel.
- (18) Maker F.T., Strong C.G. and Elveback L.R. : Renal extraction ratios and plasma binding studies of radioiodinated, iodo-hippurate, iodopyracet and of para-amino-hippurate in Man. *Mayo clin. Proc.*, 1971, 46 : 189.
- (19) Grenlax R.H. and Hudgins N.D. : Correlation of renal clearance technique in dogs : para-amino-hippuric acid compared with radioiodinated hippuran. *J. Nucl. Med.* 1969, 5 : 453.
- (20) Fishman A.P., Maxwell M.H., Crowder C.H. and Morales P. : Kidney function in cor pulmonale. Particular consideration of changes in renal hemodynamics and sodium excretion during variation in level of oxygenation. *Cir.*, 1951, 3 : 703.
- (21) Fukuda I. : Clinical patho-physiological investigation on renal hemodynamics of normal individuals and patients with pulmonary tuberculosis, hypertension and nephrosclerosis in acute induced hypoxemia. *Jap. Circ.*, 1964, 28 : 266.

- (22) Berger E.Y., Gladston M. and Horowitz S. : The effect of anoxic anoxia on the human kidney. J. clin. Invest., 1949, 28 : 648.
- (23) Scott H.W. and Elliott II S.R. : Renal hemodynamics in congenital cyanotic heart disease. Bull. John Hopkins Hosp., 1950, 86 : 58.
- (24) Lewis C.S., Samuels A.J., Daines M.C. and Hecht H.H. : Chronic lung disease, polycythemia and congestive heart failure. Cardiorespiratory, vascular and renal adjustments in cor pulmonale. Circ., 1952, 6 : 874.
- (25) Spencer M.P. : Renal dynamics in experimental polycythemia. Am. J. Physiol., 1951, 165 : 399.
- (26) Spencer M.P. : Acute effects of moderate increases in the hematocrit on the hemodynamics of the normal and denervated kidney. Am. J. Physiol., 1954 : 178 : 462.
- (27) Dewardener H.E., Mc Swiney R.R. and Miles B.E. : Renal hemodynamics in primary polycythemia. Lancet, 1951, II : 204.
- (28) Blount G.S. and Vogel J.H.K. : Altitude and the pulmonary circulation. Advancers intern. Medicine, 1967, 13 : 11-31.
- (29) Kety S. and Schmidt C. : The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man : theory procedure, and normal values. J. clin. Invest., 1948, 27 : 476-483.
- (30) Lassen N.A., Hedt-Rasmussen K., Lindbjerg I., Pedersen F. and Munck O. : Muscle blood flow determined by use of Xenon¹³³. Lancet Scand. J. clin. Invest., 1963, 15 (suppl. 76)
- (31) Martineaud J.P., Seroussi S., Pannier C., Massoum M. et Durand J. : Propriétés mécaniques du lit vasculaire distensible de la main. J. Physiol. (Paris), 1966, 58, 6 : 687-716.
- (32) Durand J., Marc-Vergnes J.P., Coudert J., Blayo M.C., Pocidallo J.J. : Cerebral blood flow, brain metabolism and C.S.F. acid-base balance in highlanders. Krogh Centenary Symposium, Srinagar, 1975 (to be published).
- (33) Durand J. and Martineaud J.P. : Resistance and capacitance vessels of the skin in permanent and temporary residents at high altitude in High Altitude Physiology. Ciba Foundation Symposium, pp. 159-170, Churchill Livingstone, London 1971.