

CIRCULATION ET ENERGETIQUE DU CERVEAU

EQUILIBRE ACIDO-BASIQUE DU L.C.R.

CHEZ LE RESIDENT D'ALTITUDE

J.P. MARC-VERGNES (°)

Groupe d'Etudes Circulatoires

CHU Purpan - 31052 Toulouse Cedex

et

Institut Bolivien de Biologie d'Altitude

La Paz (Bolivie)

De tous les organes, le cerveau est un des plus sensibles, sinon le plus sensible, à l'hypoxie. A son niveau se situe donc vraisemblablement l'un des facteurs limitants les plus importants de l'acclimatation à l'altitude.

On sait que l'énergétique cérébrale est étroitement liée à l'apport artériel en oxygène et en glucose, aux caractéristiques hémodynamiques de la circulation cérébrale ainsi qu'à la pression et à l'équilibre acido-basique du liquide céphalo-rachidien. Sa compréhension nécessite donc l'étude de ces différents paramètres.

Le premier objectif de cette communication est de présenter l'ensemble des travaux réalisés par notre groupe sur ce thème dans le cadre de l'Institut Bolivien de Biologie d'Altitude.

Son deuxième objectif est d'en discuter les résultats en relation avec ceux obtenus par J.W. Severinghaus et coll(1) et par S.B. Roy (2) au cours de la phase aiguë d'acclimatation.

1 - Matériel - Méthodes et résultats

Les résultats détaillés recueillis à l'Institut Bolivien de Biologie d'Altitude ont été rapportés par ailleurs (3).

Ne seront données ici que les valeurs moyennes et les relations concernant (1) le débit sanguin et la consommation d'oxygène du cerveau, (2) l'hématocrite et le temps moyen de transit cérébral, (3) l'équilibre acido-basique du L.C.R., et (4) les réponses hémodynamiques aux changements aigus de PaO₂ et de PaCO₂.

Toutes ces mesures, à l'exception de celles qui concernent les relations entre hématocrite et temps moyen de transit cérébral, ont été faites dans une population de 77 sujets, volontaires de sexe masculin, amérindiens purs ou métis de races quechua ou aymara, nés et ayant toujours vécu à

(°) Chargé de Recherche à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

haute altitude (entre 3800 et 4800 mètres). Dans tous les cas, il s'agissait d'adultes jeunes, puisque l'âge moyen du groupe est de 25 ans et les âges extrêmes de 18 et 45 ans. Aucun de ces sujets ne présentait de signe apparent de maladie.

1.1. Débit sanguin et consommation d'oxygène du cerveau (4, 5, 6)

Cette étude a porté sur seize sujets. Six sujets témoins ont été examinés à basse altitude par la même équipe et avec la même méthodologie.

Le débit sanguin cérébral (\dot{Q}_{cb}) a été mesuré au moyen d'une technique dérivée de celle de Kety et Schmidt (7). Une solution de Krypton Kr85 a été perfusée dans la crosse de l'aorte, juste au-dessus des valvules sigmoïdes, pendant 15 minutes. Des échantillons de sang artériel et veineux jugulaire ont été prélevés en fin de perfusion, pour s'assurer que les concentrations en Krypton y sont en équilibre, puis pendant les 15 minutes qui suivent l'arrêt de la perfusion.

La formule de calcul :

$$\dot{Q}_{cb} = \frac{\lambda(C_{vo} - C_{vt}) 100}{\int_0^t C_a - C_v dt} \text{ ml/mn/100g}$$

fait intervenir le coefficient de partage sang-cerveau du Krypton (λ), la différence entre les concentrations veineuses en Krypton au temps 0 (C_{vo}) et au temps t (C_{vt}) et l'intégrale de la différence entre la concentration artérielle (C_a) et la concentration veineuse (C_v) pendant le temps t.

Des prélèvements de sang artériel et veineux jugulaire ont été effectués entre les 3ème et 5ème minutes qui suivent l'arrêt de la perfusion pour la mesure des contenus et des pressions partielles en oxygène et gaz carbonique.

Le tableau I donne les valeurs moyennes obtenues dans nos deux séries de mesures.

	Sujets du niveau de la mer (n = 6)	Résidents de haute altitude (n = 6)
PaO2 (mmHg)	92,3 ± 2,6	59,7 ± 1,18**
PaCO2 (mmHg)	39,0 ± 1,4	28,9 ± 0,54**
\dot{Q}_{cb} (ml/mn/100 g)	50,1 ± 1,0	40,2 ± 1,37**
CaO2-CvO2 (ml O2 / 100ml)	6,23 ± 0,21	8,48 ± 0,39*
VcbO2 (ml/mn/100 g)	3,12 ± 0,17	3,36 ± 0,12 NS
Rcb	0,99 ± 0,07	0,94 ± 0,05 NS

* Différence statistiquement significative (p < 0,01)
 ** Différence statistiquement très significative (p < 0,001)
 NS Différence statistiquement non significative.

Tableau I : Valeurs moyennes et erreurs standard de la pression partielle de l'oxygène (PaO2) et du gaz carbonique (PaCO2) dans le sang artériel, du débit sanguin cérébral (\dot{Q}_{cb}), de la différence des contenus en oxygène du sang artériel (CaO2) et du sang du golfe de la veine jugulaire (CvjC2) et de la consommation d'oxygène cérébrale (VcbO2) et du quotient respiratoire (Rcb) chez 6 sujets du niveau de la mer et chez 16 sujets nés et résidant au voisinage de 4000 m.

Les résultats concernant les témoins sont tout à fait conformes aux données de la littérature (7, 8).

Chez le résident d'altitude, on constate un abaissement de PaCO₂ et de PaO₂ qui n'atteignent respectivement que 65% et 74% des valeurs de contrôle. Pour l'altitude de La Paz, on peut considérer que PaO₂ est trop élevée et PaCO₂ trop basse, l'écart par rapport aux valeurs habituelles étant cependant peu important. Cette différence peut s'expliquer par le fait que les sujets ont présenté une légère hyperventilation émotionnelle.

Le débit sanguin cérébral est lui aussi diminué (-20%). Toutes ces différences sont statistiquement très significatives. La différence artério-veineuse cérébrale en oxygène est augmentée de 36% (résultat statistiquement significatif) de telle sorte que la consommation d'oxygène du cerveau est légèrement augmentée (+8%). Mais ce résultat n'est pas statistiquement significatif et la valeur de la consommation d'oxygène ainsi obtenue chez le résident d'altitude doit être considérée comme étant du même ordre que celles qui ont été mesurées au niveau de la mer (8).

1.2. Temps moyen de transit cérébral et hématoците (9).

Par temps moyen de transit cérébral (\bar{t}), nous entendons le temps moyen mis par un embol de particules radioactives non diffusibles, pour franchir la distance qui sépare les artères carotides des veines de drainage du cerveau.

Cette valeur est liée au débit sanguin cérébral, \dot{Q}_{cb} , par la formule :

$$\bar{t}_{cb} = V / \dot{Q}_{cb}$$

où V est le volume du lit vasculaire cérébral.

Sa mesure est extrêmement simple. Un traceur radioactif non diffusible, Technécium 99^m dans le cas présent, est injecté par voie intraveineuse. On enregistre le passage de l'embol au niveau d'une artère carotide, ou mieux d'une artère sous-clavière, et au niveau du confluent veineux postérieur ou torcular. Le temps moyen de transit cérébral est égal à la différence entre le temps moyen de transit veineux et le temps moyen de transit artériel, ces deux temps étant calculés à partir de la même origine.

Notre étude a porté sur 45 sujets.

Afin d'établir non seulement la valeur moyenne du temps moyen de transit cérébral chez le résident d'altitude bien acclimaté, mais surtout ses relations avec l'hématocrite, les sujets ont été recrutés de manière à ce que les valeurs de ce dernier paramètre représentent l'éventail le plus large possible. Ces valeurs s'échelonnent de 35 à 84% et ont une moyenne de 61%. Ceci est anormalement élevé pour l'altitude de La Paz. De ce fait, il n'est pas possible d'accorder une signification physiologique de référence à la moyenne de 11,8 secondes obtenue pour le temps moyen de transit cérébral dans notre échantillon.

Par ailleurs, cet échantillon comprend 32 hommes et 13 femmes pouvant également se répartir en 25 non-obèses (19 hommes et 6 femmes) et 20 obèses (13 hommes et 7 femmes). L'âge moyen du groupe est de 50,7 ans avec des âges extrêmes allant de 18 à 71 ans. Cependant, il n'a été constaté aucune différence statistiquement significative en fonction de l'âge, du sexe

et de l'existence ou non d'une obésité. Tous les résultats ont donc été confondus pour l'étude de la relation unissant hématoците et temps moyen de transit.

La figure 1 montre que cette relation est de type curvilénaire ; la liaison entre les deux grandeurs étant statistiquement significative ($P < 0,001$) et le coefficient de corrélation calculé par le test de Spearman est de 0,84.

Cette courbe permet de calculer différentes valeurs de temps moyen de transit. Pour un hématoците de 44% (niveau de la mer), cette valeur est de 7,8 secondes, ce qui correspond exactement aux résultats obtenus expérimentalement avec la même méthode (10). Pour un hématoците de 51% (altitude de La Paz), le temps moyen de transit cérébral est de 9,2 secondes. Il est donc augmenté de 18%.

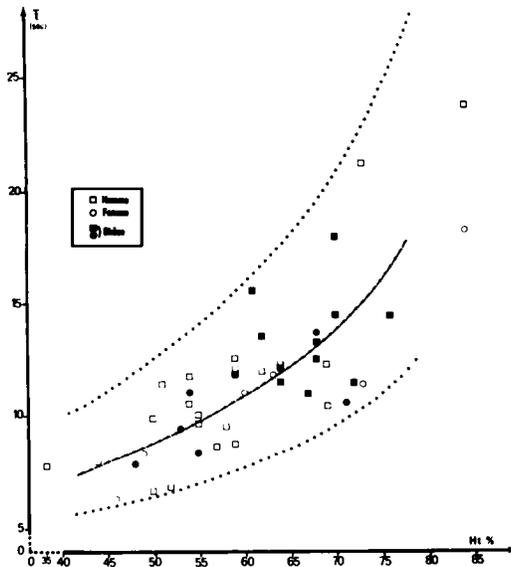


Figure 1 :

Variations du temps moyen de transit cérébral (\bar{t}) en fonction de l'hématoците (Ht) chez le résident d'altitude.

1.3. Pression et équilibre acido-basique du liquide céphalo-rachidien (LCR) (3, 11, 12)

Cette étude a porté successivement sur le LCR cisternal (9 sujets) et sur le LCR lombaire (11 sujets). Dans tous les cas, les sujets appartenant à la population définie au début de ce chapitre étaient examinés en position assise.

La pression du liquide a toujours été normale, voisine de 0cm d'eau par voie occipitale, inférieure à 40 cm d'eau par voie lombaire.

Le tableau 2 Présente les valeurs moyennes des principales caractéristiques de l'équilibre acido-basique.

	SANG ARTERIEL			SANG VEINEUX JUGULAIRE			LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN		
	Série "c" (n=9)	Série "l" (n=11)	P	Série "c" (n=9)	Série "l" (n=11)	P	Série "c" (n=9)	Série "l" (n=11)	P
PO ₂ (mmHg)	m : 56,6 s : 2,9	m : 59,4 s : 2,8	: 0,05	m : 28,0 s : 1,9	m : 32,1 s : 4,6	: 0,05	m : 32,0 s : 2,3	m : 25,0 s : 1,6	: 0,001
PCO ₂ (mmHg)	m : 31,0 s : 1,5	m : 32,7 s : 2,1	: NS	m : 41,8 s : 2,6	m : 41,1 s : 2,0	: NS	m : 37,3 s : 2,3	m : 44,0 s : 2,8	: 0,001
pH	m : 7,413 s : 0,024	m : 7,414 s : 0,017	: NS	m : 7,349 s : 0,029	m : 7,370 s : 0,014	: 0,05	m : 7,366 s : 0,024	m : 7,317 s : 0,019	: 0,001
HCO ₃ ⁻ (meq/L)	m : 20,0 s : 1,6	m : 21,1 s : 1,2	: NS	m : 23,2 s : 2,0	m : 23,9 s : 1,1	: NS	m : 20,5 s : 2,0	m : 21,4 s : 1,2	: NS

Tableau 2 : Comparaison des pressions partielles en oxygène (PO₂) et en gaz carbonique (PCO₂), des pH et des bicarbonates (HCO₃⁻) dans le sang artériel, dans le sang veineux jugulaire et dans le liquide céphalo-rachidien (dans deux séries de mesures, au cours desquelles les prélèvements de liquide céphalo-rachidien sont effectués au niveau de la grande citerne (série "c") et au niveau de la région lombaire (série "l"))

Sans entrer dans le détail de la discussion, on peut remarquer que, comme au niveau du sang, la chute de PCO₂ est compensée par une diminution du taux des bicarbonates, de telle sorte que le pH du LCR est identique à ce qu'il est au niveau de la mer, et ceci aussi bien dans le liquide cisternal que dans le liquide lombaire.

1.4. Réponses hémodynamiques aux changements aigus de PaO₂ et de PaCO₂ (3, 5)

Les réponses de la circulation cérébrale aux changements de PaO₂ et de PaCO₂ ont été étudiées à l'aide des modifications de la différence artério-veineuse cérébrale en oxygène. Il s'agit d'un procédé, très fréquemment utilisé, basé sur le fait que la consommation d'oxygène du cerveau reste constante dans de très larges limites. Cette consommation étant égale au produit de la différence artério-veineuse par le débit sanguin cérébral, toute variation de l'un de ces deux paramètres traduit une variation inverse et proportionnelle de l'autre. Les changements de PaO₂ et de PaCO₂ ont été obtenus soit par hyperventilation, soit par inhalation de mélange gazeux de composition variée.

Le tableau III rassemble les indications concernant les conditions respiratoires et les différents résultats obtenus.

	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	PvjO ₂ (mmHg)	CaO ₂ -CvjO ₂ (mlO ₂ /100ml)	Qcb (ml/mm/100g)
Contrôle (n=16)	28,9±1,2	59,7±1,2	29,0±1,1	8,48±0,39	40,2±1,4
1. Hyperventilation (n=12)	13,3±0,6	68,5±1,6	21,0±1,5	10,52±1,02	33,1±2,8
2. Fi CO ₂ = 0,09 (n=13)	43,2±1,7	79,2±1,9	48,4±1,7	5,67±0,71	68,2±9,1
3. FiO ₂ = 0,33 FiCO ₂ = 0,09 (n=7)	42,2±2,7	110,8±3,9	45,1±2,9	7,43±0,67	45,0±4,2
4. FiO ₂ = 0,33 (n=17)	24,6±1,9	90,4±2,3	25,3±2,1	10,59±0,41	30,8±1,4
5. FiO ₂ = 0,16 (n=13)	22,2±1,6	42,4±1,8	21,6±1,5	7,16±1,18	47,1±3,1
6. FiO ₂ = 0,75 (n=27)	23,5±1,2	294,0±8,7	29,3±1,8	12,09±0,43	27,3±1,0

Tableau III - Valeurs moyennes et erreurs standard de la pression artérielle du gaz carbonique dans le sang artériel (PaCO₂), de la pression partielle de l'oxygène dans le sang artériel (PaO₂) et dans le sang veineux jugulaire (PvjO₂), de la différence artérioveineuse cérébrale en oxygène (CaO₂-CvjO₂) et du débit sanguin cérébral (Qcb) chez des sujets résidant au voisinage de 4000 mètres, respirant l'air ambiant (contrôle), pratiquant une hyperventilation volontaire ou inhalant des mélanges gazeux variés.

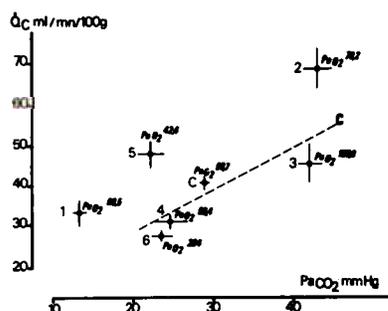


Figure 2 : Variations du débit sanguin cérébral (Qc) en fonction de la pression artérielle du gaz carbonique dans le sang artériel (PaCO₂) chez des sujets nés et résidant à 4000 m. La ligne pointillée représente la courbe de Qc en fonction de PaCO₂ chez les sujets vivant au niveau de la mer. La lettre C désigne le point correspondant aux valeurs de contrôle. Les numéros renvoient aux résultats figurant au tableau 3. Les valeurs de PaO₂ sont portées en regard de chaque point.

La figure 2 représente les variations du débit sanguin cérébral (\dot{Q}_{cb}) en fonction de P_{aCO_2} . La courbe pointillée est celle des sujets du niveau de la mer établie d'après la formule de Reivich (13). Chez les résidents de haute altitude, tant que P_{aO_2} , reste voisin de la valeur de contrôle, \dot{Q}_{cb} est, à P_{aCO_2} égale, plus élevé que chez les sujets de basse terre. Lorsque la P_{aO_2} est ramenée aux environs de 90-100 mmHg, \dot{Q}_{cb} est plus bas. Dans l'un est l'autre cas, il est probable que la courbe du débit sanguin cérébral en fonction de P_{aCO_2} a une pente comparable à celle du niveau de la mer.

Sur la figure 3, \dot{Q}_{cb} est porté en fonction de P_{aO_2} . Pour des valeurs comparables de P_{aCO_2} , que ces valeurs soient de l'ordre de 25 mmHg ou de l'ordre de 40 mmHg, \dot{Q}_{cb} augmente quand P_{aO_2} diminue.

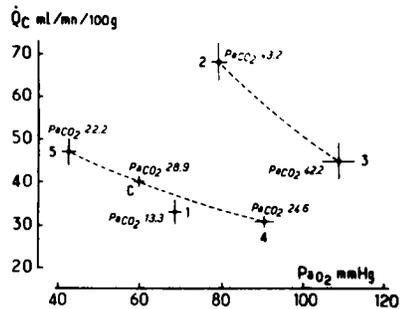


Figure 3 : Variations du débit sanguin cérébral (\dot{Q}_c) en fonction de la pression partielle de l'oxygène dans le sang artériel (P_{aO_2}) chez des sujets nés et résidant à 4000 m. La lettre C désigne le point correspondant aux valeurs de contrôle. Les numéros renvoient aux résultats figurant au tableau 3. Les lignes discontinues relient les points correspondant aux séries de sujets ayant des valeurs de P_{aCO_2} du même ordre.

2 - Discussion

Tous ces résultats sont en bon accord avec ceux de la littérature

En ce qui concerne la différence artério-veineuse en oxygène, Milledge et Sørensen (14) trouvent une valeur de 7,89 ml/100ml à une altitude de 4300 mètres et pour une P_{aCO_2} de 34 mmHg. Dans le même laboratoire de La Paz à 3800 mètres, Sørensen, Lassen, Severinghaus et coll. (15) obtiennent une moyenne de 7,09 ml/100ml pour une P_{aO_2} de 33,5 mmHg. Ces résultats sont inférieures à la valeur de 8,48 ml/100ml, observée dans la présente étude. Ceci peut s'expliquer par les différences de P_{aCO_2} ; comme nous l'avons vu plus haut, celle-ci n'atteint que 28,8 mmHg dans notre travail, en raison très vraisemblablement d'une hyperventilation émotionnelle. Quoiqu'il en soit, l'augmentation de la différence artério-veineuse cérébrale traduit bien une diminution du débit sanguin cérébral, diminution également retrouvée par Sørensen, Lassen et Severinghaus et coll dans le travail indiqué ci-dessus.

Quant à la consommation d'oxygène, la même étude de Sørensen, Lassen, Severinghaus et coll. a retrouvé qu'elle était normale. Elle montre en outre qu'il en est de même pour la consommation de glucose et les rapports glucose/oxygène et lactate/glucose, traduisant le maintien du métabolisme énergétique du cerveau au même niveau qu'à basse altitude.

Il est difficile de situer nos résultats concernant le temps moyen de transit. A notre connaissance, ce paramètre n'a jamais été mesuré à haute altitude, ni au niveau du cerveau, ni au niveau de la circulation générale. On peut cependant faire une estimation indirecte du temps de transit général du résident d'altitude à partir du volume sanguin circulant dont on sait qu'il est augmenté (16) et du débit cardiaque qui peut être considéré comme conservé (17,18). Il est donc permis de penser que le temps moyen de transit général est augmenté et que l'augmentation du temps moyen de transit cérébral que nous avons observé n'est qu'un aspect localisé d'un phénomène qui intéresse l'ensemble de l'organisme.

De toute manière, l'augmentation du temps moyen du transit cérébral (+18%) est à peu près de même ordre que la diminution du débit sanguin cérébral (-20%) et suffit donc à expliquer celle-ci. Il n'y aurait donc pas de changement du volume du lit vasculaire cérébral. Ceci est en contradiction avec les données morphologiques (19) et demande donc à être précisé.

Un autre problème posé par nos résultats est celui de la contradiction des différents débits d'organe et la conservation de l'index cardiaque. Une explication possible peut être recherchée dans une modification des poids relatifs des différents organes, ceux qui ont un débit sanguin élevé ayant un poids proportionnellement plus important que ceux qui ont un faible débit.

Nos données sur l'équilibre acido-basique du LCR appellent quelques remarques.

En premier lieu, on constate que, selon le lieu de son prélèvement le LCR a un équilibre acido-basique différent. Par rapport au LCR cisternal, le LCR lombaire a une PO₂ plus basse, une PCO₂ augmentée et un pH plus acide. Toutes ces différences sont statistiquement très significatives. Seul le taux des bicarbonates est le même dans le LCR lombaire et dans le LCR cisternal. Cette constatation n'est pas invalidée par les quelques écarts observés dans le sang entre les deux séries de mesures : abaissement du pH veineux jugulaire et des PO₂ artérielle et veineuse jugulaire dans la série "liquide cisternal" par rapport à la série "liquide lombaire". D'un côté, bien que statistiquement significatives, ces différences sont petites devant celles observées dans le LCR et, ce qui est de PO₂, vont en sens inverse de ces dernières. D'un autre côté, des différences de même nature entre LCR lombaire et LCR cisternal, ont également été rapportées au niveau de la mer (20,21).

Si l'on admet cette différence de composition du LCR en fonction du lieu de prélèvement, nos résultats concordent avec ceux de la littérature. En ce qui concerne le LCR lombaire, les valeurs de pH obtenues sont de 7,327 pour Severinghaus et Carcelen (22) à 3720 m., de 7,328 pour Lahiri et Milledge (23) à 4880 m. et de 7,317 dans le présent travail. Ces valeurs peuvent être considérées comme identiques aux valeurs que l'on observe au niveau de la mer. Il en est de même pour ce qui est du LCR cisternal où le pH est de 7,350 dans l'étude de Van Heijst et coll. (20) au niveau de la mer, et de 7,366 dans le présent travail.

Ainsi, alors que PO₂ et PCO₂ sont nettement abaissés dans le LCR du résident d'altitude, le pH y est normal. Comme dans le sang, la chute de PCO₂ est compensée par une diminution du taux de bicarbonate.

Ces différentes constatations faites chez le résident d'altitude peuvent être résumées par les trois points suivants :

Premièrement, les paramètres "métaboliques" (consommations cérébrales en oxygène et en glucose, pH du LCR) se maintiennent à leur valeur du niveau de la mer.

Deuxièmement, les paramètres "hémodynamiques" sont nettement modifiés : abaissement du débit sanguin cérébral, augmentation du temps moyen de transit.

Troisièmement, les réponses circulatoires aux changements de PaO₂ et de PaCO₂ sont conservées, mais les seuils et les courbes de réponses à ces deux stimuli sont déplacés.

Des constatations analogues, bien que diamétralement opposées en ce qui concerne l'hémodynamique, peuvent être faites au cours de l'acclimatation aiguë. (Figure 4).

En effet, Severinghaus et Coll (1) ont montré que la consommation d'oxygène et le pH du LCR restaient pratiquement inchangés au cours des premières heures et des premiers jours d'un séjour à l'altitude. Ces mêmes auteurs et J.B.Roy et Coll (2) ont établi que le débit sanguin cérébral était nettement augmenté, atteignant 20 à 40 % de sa valeur de contrôle. Enfin, le rétablissement de Pa O₂ à sa valeur du niveau de la mer entraîne un retour du débit sanguin cérébral à sa valeur de contrôle malgré la persistance d'une PaCO₂ abaissée (1). Si on corrige en outre la PaCO₂, on observe une augmentation importante (+ 33,8%) du débit sanguin cérébral.

Ces faits complètent les données recueillies chez le résident d'altitude et permettent de mieux discuter les différents mécanismes mis en jeu.

En premier lieu, le maintien de la consommation cérébrale en oxygène à sa valeur de basse altitude, mérite d'être soulignée tout particulièrement. Que ce soit en phase aiguë ou en phase chronique, l'écart par rapport à la valeur de contrôle ne dépasse jamais 8%, ce qui entre dans les limites de précision des méthodes de mesure. On retrouve donc la remarquable et bien connue stabilité de ce paramètre dans la plupart des conditions physiologiques. Cette constatation est un nouvel argument en faveur de l'hypothèse qui considère que la circulation cérébrale est asservie au métabolisme énergétique du cerveau, s'adaptant aux conditions d'oxygénation du sang de manière à maintenir constante la consommation d'oxygène du cerveau.

Sur un plan pratique on peut admettre que, chez le sujet normal à 3800 mètres, il n'y a pas d'hypoxie cérébrale.

La deuxième constatation concerne le pH du LCR qui reste lui aussi remarquablement constant au cours des différentes phases de l'acclimatation à l'altitude. Au cours de la période aiguë, on aurait pu s'attendre à ce que la baisse de PCO₂, que l'on observe dans le sang et dans le LCR, entraîne la même élévation de pH que dans le sang. La diminution extrêmement rapide des bicarbonates du LCR a permis de parler de "transport actif" des bicarbonates à travers la barrière hémato-méningée (1). Il sera revenu sur cette hypothèse lors de la discussion du rôle de la PaCO₂. Ainsi, la remarquable stabilité de la consommation cérébrale en oxygène et du pH du LCR pose le problème des mécanismes de régulation du débit sanguin cérébral.

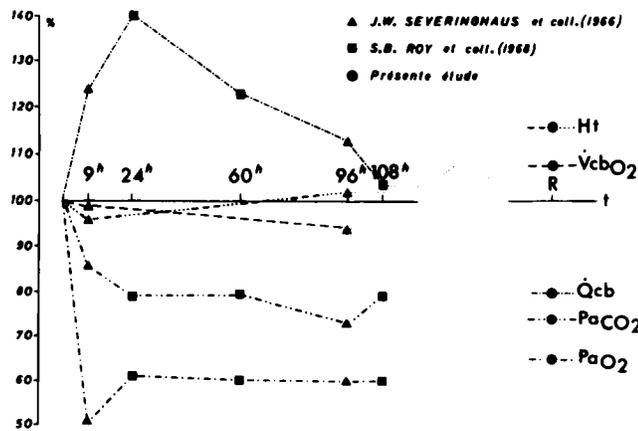


Figure 4 - Hématocrite (Ht) - Pressions partielles en oxygène (PaO₂) et en gaz carbonique (PaCO₂), débit sanguin cérébral (Q_{cb}) et consommation cérébrale en oxygène (V̇cbO₂) chez le résident d'altitude (R) et au cours des différentes phases de l'acclimatation aiguë.

En période aiguë, le facteur principal semble être la PaO₂. On sait en effet depuis longtemps que l'hypoxie cérébrale provoquée par l'inhalation de mélanges gazeux pauvres en oxygène entraîne une vasodilatation pie-mérienne et une augmentation du débit sanguin cérébral aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

Chez l'arrivant à haute altitude, les variations du débit sanguin cérébral suivent en sens inverse celles de PaO₂. En outre, pour les valeurs de PaO₂ considérées, la réponse circulatoire est à peu près du même ordre que celle que l'on observe chez l'animal hypoxique et normocapnique. Enfin, le rétablissement isolé de PaO₂ entraîne le retour du débit sanguin cérébral à sa valeur de contrôle.

Tous ces faits suggèrent que, dans le cas qui nous intéresse, l'hypocapnie n'exerce aucune action. On sait cependant que, lorsqu'elle est isolée, l'hypocapnie provoque une vasoconstriction pie-mérienne et une augmentation du débit sanguin cérébral. Toutefois, pour Severinghaus et coll (1), la PaCO₂ n'agirait sur les vaisseaux cérébraux que par l'intermédiaire de changement du pH des liquides extra-cellulaires cérébraux, dont le pH du LCR serait un reflet. La diminution du taux des bicarbonates du LCR entraînerait le retour de ce dernier à la normale et l'épuisement de l'effet d'une diminution stable de la PaCO₂. Par contre, les modifications rapides de PaCO₂ restent efficaces comme le montre l'augmentation importante (+33,8%) du débit sanguin cérébral chez le sujet vivant depuis 3 à 5 jours à l'altitude lorsqu'on rétablit simultanément PaO₂ et PaCO₂ à leurs valeurs au niveau de la mer. Des faits analogues ont été rapportés par Pannier et Lausen (24) ; des animaux maintenus en hypoxie pendant 24 heures ont, à PaCO₂ égale et quelque soit la valeur de PaCO₂ un débit sanguin cérébral plus élevé que les animaux normoxiques. La courbe de réponse de Q_{cb} en fonction de PaCO₂ est donc décalée vers le haut et vers la gauche et le décalage de cette courbe est attribuée à la chute des bicarbonates du LCR et au retour du pH à sa valeur normale.

S'il est donc vraisemblable que l'hypoxie est la seule responsable des modifications du débit sanguin cérébral, lors de la phase aiguë de l'acclimatation à l'altitude, la discussion qui vient d'être faite amène à penser que l'action de PaO₂ ne se fait pas par l'intermédiaire d'une modification du pH des espaces extra-cellulaires cérébraux. Par contre, il est difficile de dire si cette action s'exerce par l'intermédiaire du système nerveux après mise en jeu de chémorécepteurs (25) ou s'il s'agit d'une action directe sur la fibre musculaire lisse des parois vasculaires (26,27).

En période d'adaptation chronique et par rapport à la situation observée en phase aiguë, après 3 à 5 jours, on ne relève pas de différence notable en ce qui concerne, d'une part, les pressions partielles en oxygène et en gaz carbonique dans le sang artériel et, d'autre part, le pH et le taux des bicarbonates dans le LCR. La seule différence concerne l'hématocrite.

Bien que le débit sanguin cérébral soit abaissé, on peut à nouveau penser que la PaCO₂ n'intervient pas dans la régulation de la circulation cérébrale. En effet, comme nous l'avons déjà vu (Figure 2) et comme Pannier et Lausen (24) l'ont observé par ailleurs sur l'animal, à PaCO₂ égale et quelque soit la valeur de PaCO₂, le débit sanguin cérébral du résident d'altitude est plus élevé que celui du sujet du niveau de la mer, sans que la comparaison des données expérimentales permette de dire si cette élévation est plus marquée en phase aiguë ou en phase chronique.

L'hématocrite joue un rôle important; il existe une liaison étroite entre son augmentation et celle du temps de transit cérébral. Or, pour un hématocrite ayant une valeur égale à celle qui est normalement observée à l'altitude de La Paz, l'augmentation du temps de transit (+18%) est à peu près du même ordre que la diminution du débit sanguin cérébral (-20%). D'autre part, le rétablissement simultané de PaO₂ et de PaCO₂ à leurs valeurs du niveau de la mer entraîne bien une augmentation du débit sanguin cérébral; mais celui-ci reste au-dessous (-10%) de la valeur de contrôle alors qu'il la dépassait de 33,8% dans les mêmes conditions chez les sujets étudiés après 3 à 5 jours d'altitude.

Si l'hématocrite est donc le principal facteur de diminution du débit sanguin cérébral, il n'est peut-être pas le seul facteur intervenant dans la régulation de la circulation cérébrale du résident d'altitude. En effet, le retour de PaO₂ à sa valeur du niveau de la mer accentue l'abaissement du débit sanguin cérébral. On ne peut donc exclure la persistance d'une action vasodilatatrice de l'hypoxie.

Finalement, on peut admettre qu'il existe une adaptation de la circulation cérébrale aux conditions d'oxygénation du sang mais que les mécanismes impliqués diffèrent selon que l'on se trouve en phase aiguë ou en phase chronique de l'acclimatation. Dans le premier cas, c'est l'hypoxie qui intervient presque exclusivement. Dans le second, l'hématocrite est le facteur dominant mais une action de l'hypoxie ne peut être entièrement exclue.

Summary

In the altitude resident, three essential characteristics can be seen in the cerebral circulation and metabolism.

Firstly, the fundamental "metabolic" parameters such as the pH of the CSF and the cerebral oxygen and glucose consumptions are the same as those at sea level. Up to an altitude of 4000 m (13 000 ft) there is no cerebral ischemia.

Secondly, the "haemodynamic" parameters are modified, the cerebral blood flow is lowered by 20% and the mean cerebral transit time is increased by 18% ; there would not therefore seem to be any change in the vascular cerebral bed volume. The comparison with results obtained during the acute phase of altitude acclimatization suggest, that the principal factor involved in these modifications is the rise in the hematocrit. This rise does not have as sole consequence the increase of oxygen fixation in the arterial blood. By the intermediate of the slowing down of the circulation that it causes, it favors the liberation of this gas to the tissues, acting in the same way as the deviation towards the right of the haemoglobin dissociation curve and the decrease of the intercapillary distance, thus making up one of the mechanisms of tissue adaptation to chronic hypoxia.

In the acute phase, however, hypoxia brings with it an increase in the cerebral blood flow. This increase in the flow compensates for the drop in the arteriovenous difference which results from the parallel drop in the oxygen content of the arterial blood and from the tissue-capillary oxygen gradient pressure.

In both cases, the C.S.F. pH value is maintained at that found at sea level, this would suggest that the hypocapnia caused by altitude has no effect on the cerebral vessels.

Finally, the third characteristic of altitude residents, the responses of the cerebral circulation to fast changes of PaO₂ and of PaCO₂ are preserved but the thresholds and response curves are displaced compared with those at sea level. In the case of the Pa O₂, the mechanisms are as yet unknown.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - SEVERINGHAUS J.W., CHIODI H, EGER E.I., BRANDSTATER B. and HORNBEIN T.F. Cerebral blood flow in man at high altitude. Role of cerebrospinal fluid pH in normalization of flow in chronic hypocapnia. *Circulation Res.* 1966, 20, 272-276.
- 2 - ROY S.B., GULERIA J.S., KHANNA P.K., TALWAR J.R., MANCHANCA S.C. and WOOD J.E. : Immediate circulatory response to high altitude hypoxia in man. *Nature*, 1968, 217, 1177-1178.
- 3 - MARC-VERGNES J.P. : Circulation et métabolisme du cerveau, équilibre acido-basique du LCR chez le résident d'altitude. Thèse pour le Doctorat d'Etat en Biologie Humaine, Paris, 1974.
- 4 - DURAND J., MARC-VERGNES J.P., OLESEN J., COUDERT J. : Cerebral blood flow in high altitude residents. IXth Interamerican Cardiology Meeting San Francisco, April 1972.
- 5 - MARC-VERGNES J.P., BLAYO M.C., COUDERT J., ANTEZANA G., DEDIEU P., DURAND J. : Cerebral blood flow and metabolism in high altitude residents *Stroke*, 1973, 4, 345.
- 6 - DURAND J., MARC-VERGNES J.P., COUDERT J., BLAYO M.C. and POCIDALO J.J. : Cerebral blood flow, brain metabolism and CSF acid-base balance in highlanders. KROCH Symposium - SRINAGER (India) 14-16 octobre 1974.
- 7 - KETY S.S., SCHMIDT C.F. : 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.
- 8 - LASSEN N.A. : Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol. Rev.* 1959, 39, 183-238.
- 9 - MARC-VERGNES J.P., DROUET L., COUDERT J., BRIANCON L. : Temps de transit cerebral et hématocrite chez le résident d'altitude. Communication à la 43ème réunion de l'Association des Physiologistes. Dijon, 26-29 juin 1975.
- 10 - CHARLET J.P. : Exploration de la circulation sanguine cérébrale, Mise au point de deux méthodes atraumatiques. Thèse Médecine, Toulouse, 1968.
- 11 - BLAYO M.C., MARC-VERGNES J.P. and POCIDALO J.J. : pH, PCO₂ and PO₂ of cisternal cerebrospinal fluid in high altitude natives. *Respiration Physiology*, 1973, 19, 298-311.
- 12 - BLAYO M.C., COUDERT J. et POCIDALO J.J. : pH, PCO₂ and PO₂ of the lumbar cerebrospinal fluid in high altitude natives. *Pflügers Arch.*, 1974.
- 13 - REIVICH M. : Arterial PCO₂ and cerebral hemodynamics. *Amer. J. Physiol.* 1964, 206, 25-35.

- 14 - MILLEDGE J.S., SØRENSEN S.C. : Cerebral arteriovenous oxygen difference in man native to high altitude. *J. Appl. Physiol.* 1972,32,687-689.
- 15 - SØRENSEN S.C., LASSEN N.A., SEVERINGHAUS J.W., COUDERT J.Y., PAZ-ZAMORA M. : Metabolismo de la glucosa cerebral y debito sanguineo cerebral en los residentes de la grandes alturas. *Revista del Instituto Boliviano de Biologia de la Altura.* 1973, 2, 20-28.
- 16 - HURTADO A. : Animals in high altitudes : resident man. In "Handbook of Physiology, Section 4, Adaptation to environment" 1964, pp.843-860; Washington, American Physiological Society.
- 17 - HARTLEY H., ALEXANDER J.K., MODELSKI M. and al : Subnormal cardiac output at rest and during exercise in residents at 3100 m. altitude. *J. Appl. Physiol.* 1967, 23, 839-848.
- 18 - MORET P., COVARRUBIAS E., COUDERT J. et DUCHOSAL F. : Cardiocirculatory adaptation at chronic hypoxia. III Comparative study of cardiac output, pulmonary and systemic circulation between sea level and high altitude residents. *Acta Cardiologica,* 1972, 27, 569-619.
- 19 - BECKER E.C., COOPER R.G. and HATAWAY G.D. : Capillary vascularisation in puppies born at simulated altitude of 20 000 feet. *J.appl. Physiol.* 1955, 8, 166-168.
- 20 - VAN HEIJST AMP., MASS A.H.J., VISSER B.F. : Comparison of the acid base balance in cisternal and lumbar cerebrospinal fluid. *Pflügers Arch.* 1966, 287, 242-246.
- 21 - PLUM F. and PRICE R.W. : Acid-base balance of cisternal and lumbar cerebrospinal fluid in hospital patients. *New Eng. J. Med.* 1973,89, 1346-1951.
- 22 - SEVERINGHAUS J.W. , CARCELEN E.B : Cerebrospinal fluid in man native to high altitude. *J. Appl. Physiol.* 1964, 19, 319-321.
- 23 - LAHIRI S., MILLEDGE J.S. : Acid-base in sherpa altitude residents and low-landers at 4880 m. *Res. Physiol.* 1967, 2, 323-334.
- 24 - PANNIER J.L. , LEUSEN I. : Circulation to the brain of the rat during acute and prolonged respiratory changes in the acid-base balance. *Pflügers Arch.* 1973, 338, 347-359.
- 25 - PONTE J., PURVES M.J. : *J. Physiol.* 1974, 237, 315-340.
- 26 - SCHMIDT D.T., VANE J.R. : Effects of oxygen on vascular and other smooth muscle. *J. Physiol. London.* 1966, 86, 284-294.
- 27 - DETAR R., BOHR D.F. : Oxygen and vascular smooth muscle contraction. *Amer. J. Physiol.* 1968, 214, 241-244.