

COMPARAISON DE L'EFFET DE L'EXERCICE PHYSIQUE SUR LES FONCTIONS PLAQUETTAIRES  
ET LE FACTEUR VIII CHEZ LES AMÉRINDIENS VIVANT EN HAUTE ALTITUDE (3 600 m) ET  
CHEZ LES PARISIENS

L. DROUET <sup>1</sup>, A.-M. DOSNE <sup>1</sup>, A. RODRIGUEZ-ZEBALLOS <sup>2</sup> et J. ERGUETA <sup>2</sup>

1 Unité de Recherches sur la Thrombose expérimentale et l'Hémostase, INSERM U 150  
Hôpital Saint-Louis, 2 place du Dr A. Fournier 75475 Paris Cedex 10 - France

2 Institut Bolivien d'Altitude, La Paz, Bolivie

I - INTRODUCTION

Nous avons montré que l'adaptation à la vie en hypoxie chronique s'accompagnait de modifications importantes, des plaquettes sanguines (thrombocytose, hypoagréabilité plaquettaire) et d'un facteur intervenant dans la coagulation intrinsèque (augmentation du rapport F. VIII C/F. VIII RA).

A l'origine de ces modifications des hypothèses métaboliques et neuro-hormonales peuvent être émises. Pour tenter de préciser ces hypothèses nous avons réalisé une étude des variations des facteurs plaquettaires et de coagulation au cours de l'exercice musculaire, cette condition physiologique se caractérisant en effet par un nouvel état d'équilibre métabolique et neuro-hormonal.

II - MATERIEL ET METHODES

A - Définition des échantillons de population

- 65 jeunes amérindiens (âge moyen 21 ans  $\pm$  4 ans), natifs et résidant en permanence en haute altitude (H. A.), effectuant leur service militaire, se sont portés volontaires pour accomplir notre protocole à La Paz (3 600 m). Les résultats obtenus ont été comparés à ceux de 12 étudiants parisiens (âge moyen 23 ans  $\pm$  2) étudiés par la même équipe dans les mêmes conditions techniques et matérielles.

B - Protocole d'Etude

Les sujets ont tous été étudiés en début de matinée après avoir reçu un petit déjeuner très léger, sans matières grasses.

Chaque sujet n'a pu être étudié qu'une fois, la durée d'exercice qu'il devait effectuer a donc été déterminée par tirage au sort.

L'exercice s'est déroulé sur bicyclette ergométrique (Monarck).

Chaque sujet a subi :

- deux mesures de la consommations d'oxygène : une avant le début de l'exercice, après 10 minutes en position de repos sur la bicyclette ; une durant les dernières minutes de l'exercice.

Les sujets respiraient à travers un embout buccal, les narines étant obstruées. La valve expiratoire était connectée à un robinet à deux voies de façon à ce que le gaz expiré puisse être intégralement recueilli dans un sac de Douglass. Le volume des gaz recueillis était mesuré grâce à un spiromètre de Tisot. L'analyse des gaz était réalisée en utilisant un analyseur à infrarouge pour le gaz carbonique (Cosma type 80) et un analyseur paramagnétique pour l'oxygène (Servomex). La consommation d'oxygène ( $\dot{V}O_2$ ) a été calculée par la méthode en circuit ouvert. L'electrocardiogramme (ECG) était enregistré en permanence.

- deux veino ponctions : une avant le début de l'exercice (après 10 minutes de repos, pieds sur les pédaliers) ; une immédiatement à l'arrêt de l'exercice.

Les ponctions veineuses ont été pratiquées sur une veine antébrachiale en utilisant un dispositif à usage unique (Exoset 12/10), le sang étant immédiatement recueilli sur anticoagulant ou non en fonction de l'examen à réaliser.

Pour les dosages s'effectuant sur plasma, les tubes étaient rapidement centrifugés grâce à une centrifugeuse thermorégulée (Jouan E95), centrifugation 25 minutes à 3 500 R.P.M. à 4° C pour obtention du plasma pauvre en plaquettes (PPP) ; 10 minutes à 1 000 R.P.M. à 12° C pour obtention du plasma riche en plaquettes (PRP).

#### C - Tests pratiqués

##### a) hématocrite

Il a été déterminé par micro-méthode : centrifugation 15 minutes en microtubes capillaires pré-héparinés sur centrifugeuse ultra-rapide (Clay-Adams)

##### b) numération plaquettaire

Selon une technique manuelle (1). Dilution en dispositifs pré-conditionnés (unopette Becton-Dickinson). Numération optique, par contraste de phase, en cellules hématimétrique de Malassez ; les résultats sont exprimés en nombre de plaquettes par mm<sup>3</sup> de sang total, en tenant compte des diverses dilutions.

##### c) fonctions plaquettaires

Pour l'étude des fonctions plaquettaires tout le matériel utilisé était en plastique à usage unique.

Les agrégations plaquettaires ont été réalisée en PRP selon la technique turbidimétrique de BORN (2) grâce à un agrégomètre, 2 canaux, thermostaté (Icare) couplés à un enregistreur mécanique 2 pistes (Guerpillon).

Les inducteurs d'agrégation utilisés ont été :

- adénosine diphosphate (ADP) (Stago)
- collagène préparé selon la technique propre à notre laboratoire (3)
- ristocétine (Lundbeck)

Les doses sont toujours exprimées en concentration finale. La présentation chiffrée des courbes d'agrégation se fait en utilisant 3 paramètres :

- la vélocité à 30" qui est la pente de la tangente à la courbe à son départ, exprimée en pourcentage de déviation maxima théorique.
- l'intensité maxima qui est la déflexion maxima mesurée de la courbe, exprimée en pourcentage de déviation maxima théorique
- le temps de latence, c'est à dire le temps exprimé en secondes séparant l'adjonction instantanée de l'inducteur d'agrégation, du départ effectif du phénomène d'agrégation plaquettaire.

#### d) détermination des activités facteur VIII

- le dosage du facteur VIII, activité coagulante (F. VIII C) selon la méthode en un temps (1).
- le dosage immunologique du facteur VIII antigénique (F. VIII RA) selon la méthode d'électroimmunodiffusion de Laurell adaptée au F. VIII RA par Y. SULTAN et J. SIMEON (1).
- mesure du cofacteur d'agrégation des plaquettes en présence de ristocétine (F. VIII RIPA) selon la technique de H. WEISS modifiée (1).

Le dosage des activités F. VIII ont été obtenues par comparaison avec un seul et même pool de plasma témoin conservé congelé et dont une partie a été transportée à La Paz pour le dosage immédiat des activités F. VIII C. Les autres études du F. VIII ont été réalisées à Paris sur les échantillons recueillis sur place ou rapportés congelés de La Paz.

e) la glycémie a été dosée à partir d'un échantillon de sang instantanément déféqué sur acide perchlorique à 4° C. Dosage effectué par méthode enzymatique à l'hexokinase (coffret Boehringer, Mannheim) en U. V. sur spectrophotomètre (Beckman).

f) la lactacidémie dosée selon la même technique générale par la méthode enzymatique à la lacticodeshydrogénase (coffret Boehringer, Mannheim).

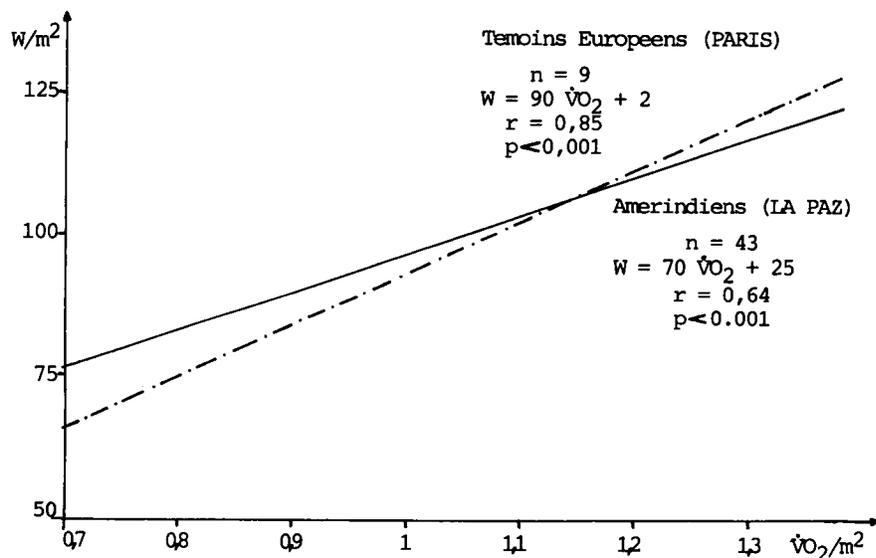
### III - RESULTATS

#### a) Consommation d'oxygène par rapport à la puissance effectuée

Les corrélations entre la consommation d'oxygène rapportée à l'unité de surface corporelle ( $\dot{V}O_2/m^2$ ) et la puissance exercée, elle aussi rapportée à la surface corporelle ( $W/m^2$ ), montrent l'absence de différence significative entre les amérindiens étudiés en H. A. et nos témoins européens étudiés à Paris (fig. 1).

#### b) Variation de l'hématocrite

15 minutes d'un exercice musculaire de 180 watts entraînent une augmentation d'environ 4 % de l'hématocrite. Ce pourcentage de variation est le même qu'il s'agisse des amérindiens étudiés en H. A. ou des témoins européens étudiés à Paris (fig. 2b).



**Fig. 1** : Corrélation entre la consommation d'oxygène rapportée à la superficie corporelle ( $\dot{V}O_2/m^2$ ) et le travail effectué à la superficie corporelle (Watts/m<sup>2</sup>)

Comparaison entre 43 amérindiens étudiés à La Paz (3 600 m) et 9 témoins européens étudiés à Paris ayant effectué un exercice musculaire de 15 minutes

Nous avons essayé d'en déterminer la cinétique de variation en comparant 3 groupes de sujets exerçant la même puissance mais pendant des durées différentes (5, 10 et 15 minutes) (fig. 3b), (tableau I). En H. A. il semble que ce phénomène d'hémoconcentration soit très rapide puisqu'il existe déjà à 5 minutes.

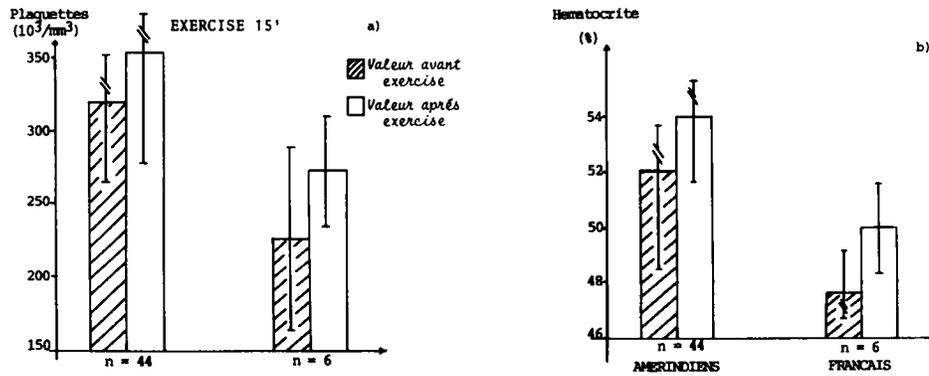
#### c) Variation de la numération plaquettaire

Les amérindiens présentent comme nos témoins parisiens une augmentation modérée et à la limite de la signification pour un effort de 180 watts, soutenu pendant 15 minutes (fig. 2a).

L'étude de 2 groupes d'amérindiens effectuant la même puissance pendant deux temps différents (5 et 15 minutes) montre que l'augmentation du chiffre des plaquettes circulantes est rapide (fig. 3a), avec peut-être existence d'un pic très précoce comme peut le laisser supposer le fait qu'à la 5ème minute l'augmentation soit le double de ce qu'elle est à la 15ème minute (mais cette différence n'est pas statistiquement significative).

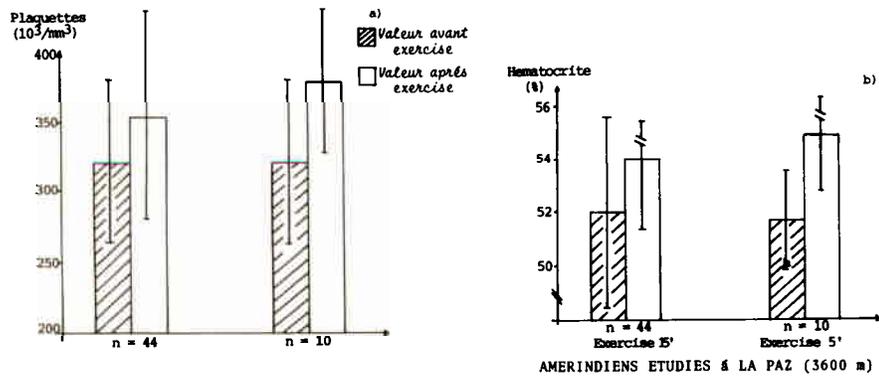
#### d) Modifications des fonctions plaquettaires

Tant à Paris qu'à La Paz, l'exercice musculaire entraîne une hyper-agrégabilité mais modérée, à la limite de la significativité (fig. 4).



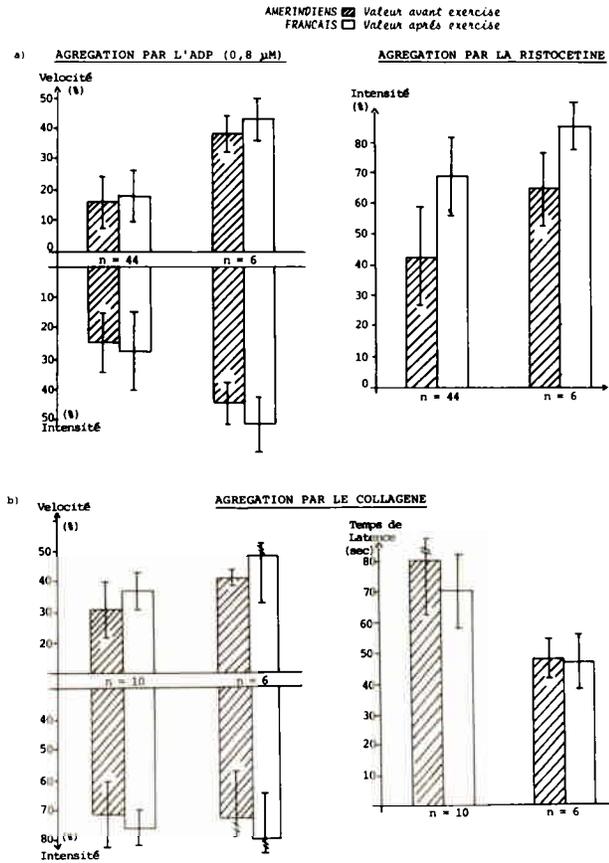
**Fig. 2a et 2b :** Variation de la numération plaquettaire et de l'hématocrite au cours d'un exercice de 180 watts effectué pendant 15 minutes.

Comparaison entre un groupe d'amérindiens étudiés à La Paz (3 600 m) et un groupe témoins, du niveau de la mer, étudiés à Paris



**Fig. 3a et 3b :** Variation de la numération plaquettaire et de l'hématocrite au cours d'un exercice de 180 watts effectué par un groupe d'amérindiens volontaires étudiés à La Paz (3 600 m).

Comparaison entre un exercice de 15 minutes et un exercice de 5 minutes



**Fig. 4a et 4b** : Variations de l'agrégabilité plaquettaire au cours d'un exercice de 180 watts effectué pendant 15 minutes.

Comparaison entre un groupe d'amérindiens étudiés à La Paz (3 600 m) et un groupe témoins, du niveau de la mer, étudiés à Paris (colonnes de droite)

- Agrégation par l'ADP

Sur notre échantillon amérindien, la cinétique d'apparition de cette hyperagrégabilité semble très précoce, en effet, si nous jugeons surtout les faibles doses d'ADP, les plus discriminatives, il semble que pour un exercice de 180 watts le pic d'hyperagrégabilité soit précoce (avant la 15ème minute) (fig. 5a et 5b).

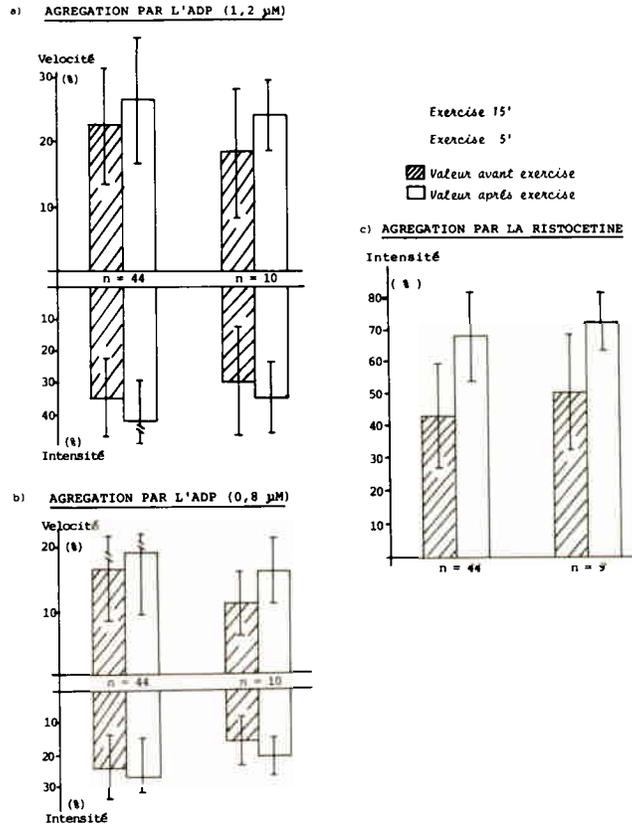


Fig. 5a, 5b, 5c : Variations de l'agrégabilité plaquettaire au cours d'un exercice de 180 watts effectué par un groupe d'amérindiens étudiés à La Paz (3 600 m)

Comparaison entre un exercice de 15 minutes (colonnes de gauche) et un exercice de 5 minutes (colonnes de droite).

- Agrégation par le collagène

Un exercice musculaire de 180 watts entraîne tant au niveau de la mer qu'en H. A., une hyperagrégabilité modérément marquée par le raccourcissement du temps de latence, plus significative sur l'augmentation de la vélocité d'agrégation (fig. 4b).

- Agrégation par la ristocétine

Après exercice musculaire, il existe chez les boliviens comme chez les français une hyperagrégabilité plaquettaire ; chez les boliviens cette modification est précoce, car elle existe dès la 5ème minute (fig. 5c).

Connaissant le mode d'action de la ristocétine qui implique l'interaction plaquettes - facteur VIII - ristocétine, ces résultats sont à rapprocher des variations du facteur VIII que nous allons voir. Mais notons déjà qu'en étude corrélative multifactorielle l'augmentation de l'agrégabilité plaquettaire à la ristocétine au décours d'un exercice musculaire est mieux corrélée à l'augmentation de l'agrégabilité à l'ADP qu'à l'élévation du F. VIII RA ce qui nous permet de supposer que cette hyperagrégabilité est à la fois d'origine plasmatique et plaquettaire.

e) Variations du facteur VIII

Un exercice musculaire de 180 watts effectué 15 minutes entraîne tant chez les amérindiens étudiés à La Paz que chez nos témoins parisiens une augmentation du F. VIII C et du F. VIII RA (fig. 6).

L'augmentation du F. VIII C est similaire dans nos deux échantillons de population, mais le F. VIII RA qui est à un taux de base significativement plus faible chez les amérindiens que chez les européens, augmente en pourcentage de manière plus importante chez les boliviens que chez les français. Ce qui s'exprime aussi par le fait que le rapport F. VIII C/F. VIII RA reste supérieur chez les amérindiens étudiés à La Paz par rapport à nos témoins parisiens

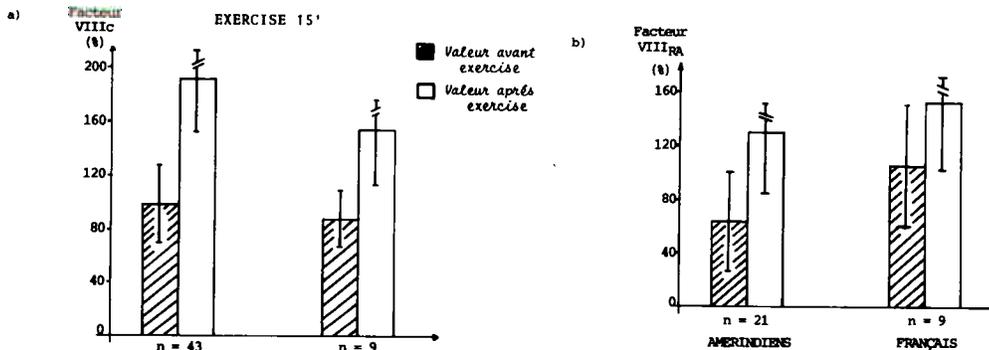


Fig. 6a et 6b : Variations du facteur VIII (F. VIII C et F. VIII RA) au cours d'un exercice de 180 watts effectué pendant 15 minutes

Comparaison entre un groupe d'amérindiens étudiés à La Paz (3 600 m) et un groupe témoins du niveau de la mer étudiés à Paris

Sur les sujets boliviens l'étude de la variation en fonction de la durée de l'exercice (fig. 7) semble indiquer (bien que, du fait du petit effectif de nos échantillons, les valeurs ne soient pas statistiquement significatives) que si l'augmentation est déjà nette à la 10ème minute, elle continue de s'accroître entre 10 et 15 minutes d'exercice. L'étude dans un système de corrélations multiples des modifications du facteur VIII au cours de l'exercice nous entraîne à plusieurs constatations.

- dans nos deux groupes de sujets d'étude, l'augmentation du F. VIII C est corrélée à l'augmentation du F. VIII RA (fig. 8) avec un presque parallélisme entre les deux droites de régression.

La pente de ces droites, nettement inférieure à l'unité, indique que dans nos deux échantillons de population ; l'activité coagulante (F. VIII C), s'accroît à l'effort plus rapidement que la molécule (F. VIII RA) dosée immunologiquement. La distance entre les deux droites exprimant que le rapport F. VIII C/ F. VIII RA est plus élevé chez les amérindiens que chez les européens.

- chez les français comme chez les amérindiens, la valeur de F. VIII RA après un exercice de 15 minutes est corrélée à la valeur de repos (fig. 9a). La Pente de la droite de régression significativement plus forte chez les amérindiens que chez les français, n'est que la traduction du fait que, le F. VIII RA des amérindiens ayant une valeur de base plus faible, augmente proportionnellement plus à l'effort que celui des européens.

#### f) Glycémie

Il n'existe pas de modification significative de la glycémie entre le prélèvement de repos et la 10ème minute d'exercice (tableau II) mais il existe une franche réponse hyperglycémique au tout début de la période de récupération.

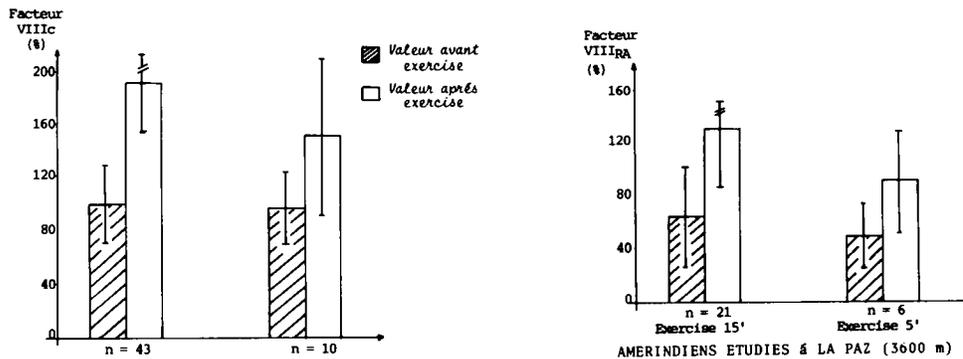


Fig. 7 : Variations du facteur VIII (F. VIII C et F. VIII RA) au cours d'un exercice de 180 watts effectué par un groupe d'amérindiens étudiés à La Paz (3 600 m)

Comparaison entre un exercice de 15 minutes et un exercice de 5 minutes

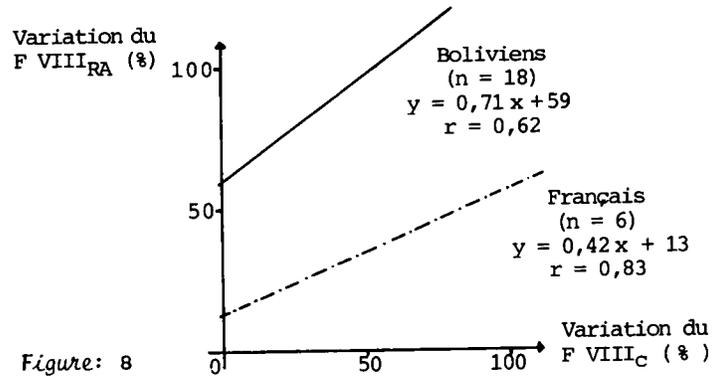


Fig. 8 : Variation corrélative du facteur VIII RA et du facteur VIII C au cours d'un exercice musculaire de 180 watts.

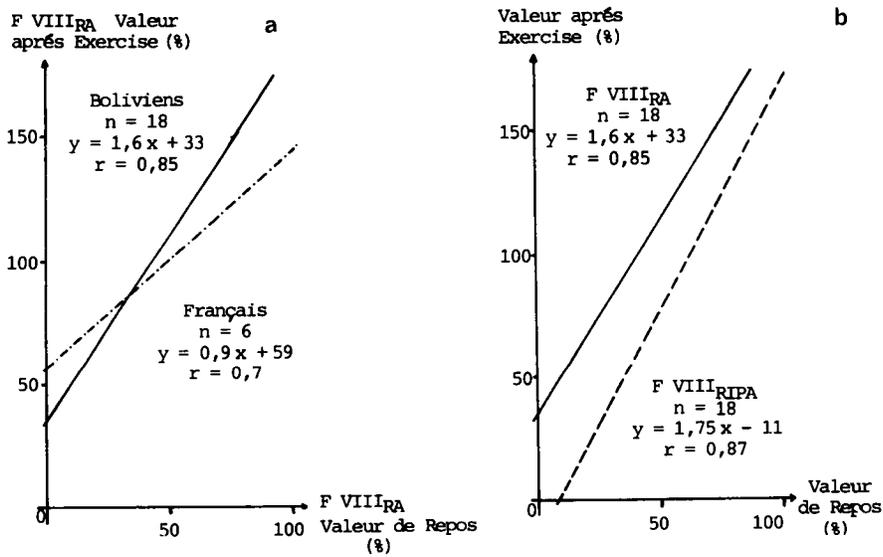


Fig. 9 : Variation du facteur VIII au cours d'un exercice musculaire de 180 watts pratiqué pendant 15 minutes.

a) : étude comparative de la variation du facteur VIII RA entre 18 amérindiens étudiés à La Paz (3 600 m) et 6 témoins français étudiés à Paris.

b) : étude comparative de la variation du facteur VIII RA et du facteur VIII RIPA chez 18 amérindiens étudiés à La Paz (3 600 m)

La comparaison entre les amérindiens étudiés à La Paz et les français étudiés à Paris met en évidence que la réponse hyperglycémique est plus importante chez les amérindiens que chez les européens. (tableau III).

En outre l'énorme déviation standard accompagnant la moyenne des résultats des français traduit le fait que cette réponse est inconstante.

L'étude comparative effectuée chez les amérindiens suivant la durée de l'exercice montre que l'importance de la réponse hyperglycémique croît avec la durée de l'exercice ( 5, 10 et 15 minutes) (tableau I).

g) Variation de la lactacidémie au cours d'un exercice musculaire submaximal

Chez les amérindiens effectuant cet exercice à La Paz, il n'existe pas de différence dans l'hyperlactacidémie à la 10ème minute d'exercice et à la 2ème, 3ème minute de récupération (tableau II).

Par contre la comparaison des amérindiens avec les témoins européens montre que l'acidose lactique est plus importante au niveau de la mer qu'en H. A. à la 2ème, 3ème minute de récupération après un exercice de 15 minutes.

Statistiquement il n'y a pas de différence dans la lactacidémie réactionnelle après un exercice de 5, 10 ou 15 minutes, pratiquée en H. A.. (tableau I)

#### IV - DISCUSSION

Nous mettons en évidence une thrombocytose réactionnelle à l'exercice sub-maximal, ce qui est conforme aux données de la littérature (4, 5 ). Le mécanisme habituellement évoqué est celui de la mise en circulation, d'une partie du pool plaquettaire marginant vasculaire des plaquettes, en particulier du lit vasculaire pulmonaire (6).

L'augmentation proche en valeur absolue chez les amérindiens et chez nos contrôles européens nous permet de penser que la vie en hypoxie chronique, bien qu'entraînant une thrombocytose réactionnelle (que nous avons discutée par ailleurs (7), ne semble pas induire chez le sujet normal d'augmentation du pool marginant vasculaire.

L'hyperagréabilité modérée apparaissant après un exercice musculaire a déjà été décrite (8). La rapidité d'installation des phénomènes, nous porte à leur conférer une origine adrénérgique et en cela nous retrouvons les conclusions d'autres auteurs qui pour le démontrer ont utilisé l'action des drogues bêtabloquantes (9).

Si certains auteurs (10) ont rapporté une diminution de l'adhésivité plaquettaire après exercice physique modéré, même prolongé accompagnant alors d'une numération plaquettaire stable, par contre ROSING et coll. (11) a décrit une thrombocytose réactionnelle aux exercices brefs mais violents. Ces faits peuvent aussi s'intégrer dans notre conception des phénomènes : de nombreux auteurs ont montré que la réponse adrénérgique n'était constante que pour les exercices sub-maximaux. (12).

Il nous faut noter un point particulier à la vie en hypoxie : l'importance de la réponse adrénérgique des sujets non adaptés à l'exercice hypoxique.

**Tableau n° I** : Effets d'un exercice musculaire pratiqué en haute altitude par des volontaires amérindiens natifs et résident

Variations suivant la durée de l'exercice

Durée de l'exercice (minutes)	15	10	5
Puissance mesurée (watts)	180	180	180
Nombre de volontaires étudiés	44	7	10
<b>Ématurité (%)</b>			
valeur moyenne avant exercice (SD)	52,0 <sup>a</sup> (3,5)	51,0 <sup>b</sup> (4,2)	51,7 <sup>b</sup> (1,8)
valeur moyenne après exercice	34 <sup>a,i,m</sup>	53,3 <sup>d,e</sup> (3,2)	34,7 <sup>a,m</sup> (2,1)
<b>Glycémie (mg/100 ml)</b>			
valeur moyenne avant exercice	78,3 <sup>b</sup> (5)	74,3 <sup>e</sup> (6)	76,9 <sup>b</sup> (6)
valeur moyenne après exercice	92,3 <sup>b,j,k</sup> (10)	87,9 <sup>a,k</sup> (9)	83,6 <sup>b,l</sup>
<b>Lactacidémie (mg/100 ml)</b>			
valeur moyenne avant exercice	9,8 <sup>c</sup> (3)	12,2 <sup>f</sup> (5)	12,3 <sup>f</sup> (3)
valeur moyenne après exercice	54,6 <sup>c,n,o</sup> (10)	60,6 <sup>e,n</sup> (9)	58,1 <sup>i,o</sup> (10)

b, c, f, i : p < 0,001 ; a, e, g : 0,01 > p > 0,001

h : 0,05 > p > 0,02 ; d, k, l, m, n, o : NS

**Tableau n° II** : Variation de la glycémie et de la lactacidémie au cours d'un exercice musculaire de 180 watts pratiqué en haute altitude (3 600 m) par douze jeunes amérindiens

Temps de prélèvement (minutes)	0	10	20, 30 minutes de récupération
Glycémie (mg/100 ml)	78,1 <sup>a,b</sup> (8)	77,7 <sup>a,c</sup> (6,5)	91 <sup>b,c</sup> (2,5)
Lactacidémie (mg/100 ml)	9,9 <sup>d,e</sup> (1,5)	52,3 <sup>d,f</sup> (7)	57,5 <sup>e,f</sup> (8)

b, c, d, e : p < 0,001 a, f : NS

**Tableau n° III** : Effets d'un exercice musculaire de 15 minutes

échantillons comparatifs	amérindiens natifs de haute altitude	témoins européens
lieu d'étude	Le Paz (3 600 m)	Paris
sexe	masculin	masculin
âge (années)	21 ± 4	21 ± 2
puissance mesurée (watts)	180	180
nombre de volontaires étudiés	44	6
<b>Glycémie</b>		
valeur moyenne avant exercice (mg/100 ml)	78,3 <sup>a,h</sup> (5)	104,5 <sup>a,h</sup> (9)
valeur moyenne après exercice (mg/100 ml)	92,3 <sup>a,i</sup> (10)	115,1 <sup>a,i</sup> (30)
<b>Lactacidémie</b>		
valeur moyenne avant exercice (mg/100 ml)	9,8 <sup>b,f</sup> (3)	9,3 <sup>b,f</sup> (2)
valeur moyenne après exercice (mg/100 ml)	54,6 <sup>b,g</sup> (10)	71,2 <sup>b,h</sup> (21)

a, b, d, e, g, h : p < 0,001 c, f : NS

On doit donc admettre que de même que l'entraînement physique diminue la réponse adrénergique à l'exercice musculaire (13), l'adaptation à la vie en H. A. diminue la susceptibilité à l'hypoxie dans la réponse adrénergique, ou que la réponse adrénergique se maintienne, mais que ce soient les adrénorécepteurs des sujets adaptés à l'hypoxie chronique qui deviennent progressivement réfractaires à ce type de stimulation. Cette dernière hypothèse permettait à MAHER et coll. (14) d'expliquer les modifications fonctionnelles du système cardiovasculaire au cours de l'acclimatation à la vie en hypoxie chronique.

Nous mettons en évidence une augmentation du facteur VIII au cours de l'exercice musculaire. Son étude dans un système d'analyse en corrélation multiple avec la variation de plusieurs paramètres biologiques, au cours de l'exercice musculaire nous fait noter que d'une façon générale les corrélations sont meilleurs pour le F. VIII C que pour le F. VIII RA.

La variation du facteur VIII est corrélée à la puissance de l'exercice musculaire exprimée par la consommation d'oxygène rapportée à l'unité de surface corporelle ( $\dot{V}O_2/m^2$ ).

L'augmentation du F. VIII C est parallèle chez les français et chez les boliviens (Fig. 10a) mais le seuil critique d'activation exprimé par la  $\dot{V}O_2/m^2$  est plus élevé chez les boliviens que chez les français.

Chez les français où F. VIII C et F. VIII RA sont comparablement corrélés à la  $\dot{V}O_2/m^2$  (fig. 10b) le seuil d'activation est strictement le même pour ces deux expressions du F. VIII. Mais la pente de la droite de régression pour le F. VIII C est supérieure à celle du F. VIII RA, ce qui traduit encore l'augmentation plus rapide de l'activité biologique par rapport à la présence de la molécule.

Le F. VIII C est parfaitement corrélé tant chez les amérindiens que chez nos témoins européens, à la réponse hyperglycémique quel que soit son mode d'expression (fig. 11), à l'augmentation du chiffre des plaquettes circulantes.

Le F. VIII RA présente les mêmes corrélations, mais avec un degré de signification moins net.

Pour le F. VIII RA l'étude corrélatrice pratiquée chez les amérindiens avec le F. VIII RIPA semble corroborer les hypothèses selon lesquelles il s'agit de deux modes d'expression de la même entité moléculaire : il existe une parfaite corrélation entre les valeurs de repos et après exercice de ces deux modes d'expression du F. VIII moléculaire dont les droites de régression sont presque confondues (fig. 9b), alors que le F. VIII C n'est pas corrélé dans ce système de représentation.

Pour deux durées différentes d'exercice (10 et 15 minutes) les corrélations obtenues chez les amérindiens sont strictement parallèles.

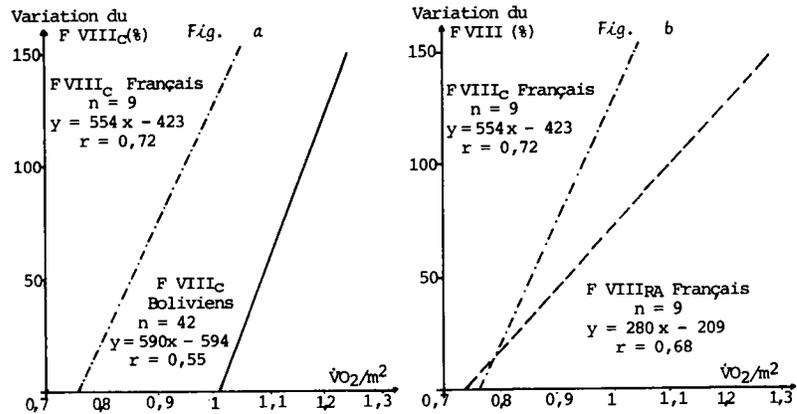


Fig. 10 : Variation du facteur VIII en fonction de la consommation d'oxygène au cours d'un exercice de 180 watts pendant 15 minutes

- a) Etude comparative de la variation du F. VIII C entre 42 amérindiens étudiés à La Paz et 9 témoins français étudiés à Paris
- b) Etude comparative de la variation du F. VIII RA et du F. VIII C chez 9 témoins français étudiés à Paris

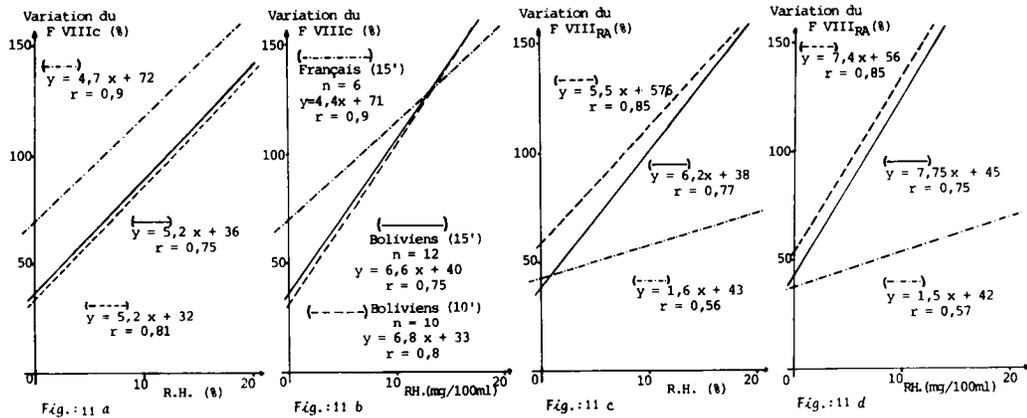


Fig. 11 : Etude corrélative de la variation du facteur VIII en fonction de la réponse hyperglycémique au cours d'un exercice musculaire de 180 watts

Comparaison entre : 12 amérindiens étudiés à La Paz au cours d'un exercice de 15 minutes

10 amérindiens étudiés à La Paz au cours d'un exercice de 10 minutes

6 témoins français étudiés à Paris au cours d'un exercice de 15 minutes

- a) Corrélation variation du F. VIII C , réponse hyperglycémique exprimée en % R. H. (%)
- b) Corrélation variation du F. VIII C, réponse hyperglycémique exprimée en mg/100 ml de sang R. H. (mg/100 ml)
- c) Corrélation variation du F. VIII RA, réponse hyperglycémique exprimée en % R. H. (%)
- d) Corrélation variation du F. VIII RA, réponse hyperglycémique exprimée en mg/100 ml de sang R. H. (mg/100 ml)

Nous devons noter l'absence de corrélation existant entre les variations du temps de lyse des euglobulines plasmatiques, reflet, au moins partiel de la libération par la cellule endothéliale vasculaire d'activateurs du plasminogène et l'augmentation du F. VIII RA, (lui aussi libéré par la cellule endothéliale). Grâce à ce modèle, qu'est l'exercice musculaire, nous pouvons donc émettre l'hypothèse que les facteurs de libération par la cellule endothéliale du F. VIII RA et des activateurs de la fibrinolyse sont différents.

Les variations différentes du F. VIII C et du F. VIII RA peuvent n'être que la traduction d'une loi générale de croissance exponentielle de l'activité biologique par rapport à la croissance linéaire de la présence moléculaire, mais peuvent aussi impliquer l'existence de facteurs hormonaux différents, mais peut-être liés, à l'origine de la libération du facteur VIII (F. VIII RA) et de son activation (F. VIII C).

Le premier de ces facteurs conformément aux données de la littérature serait de nature adrénérgique. Il pourrait être, en outre, responsable de la réponse hyperglycémique et de la démargination des plaquettes. Quant à un possible deuxième facteur, si MANNUCCI et coll. (15) a soulevé l'hypothèse de l'action des hormones vasoactives, en particulier, la vasopressine, pour notre part nous émettons l'hypothèse du rôle possible de la somathormone (G. H.).

Nous connaissons la libération de l'hormone de croissance au cours de l'exercice musculaire (16), la libération de cette hormone, tout comme celle des catécholamines, étant diminuée par l'entraînement physique. Les rapports entre les deux sécrétions étant difficile à cerner, car la libération de G. H. est potentialisée par le propanolol et peu modifiée par la phentolamine (17). Les corrélations entre catécholamines et libération de facteur VIII peuvent donc s'appliquer à une corrélation possible entre G. H. et F. VIII. D'autant que nous savons que chez le diabétique, atteint de rétinopathie, le taux de base élevé de G. H. s'accompagne d'un taux de F. VIII supérieur à celui des témoins et qu'à l'exercice l'augmentation particulièrement importante de G..H. (19) s'accompagne d'une forte élévation du facteur VIII.

Nos hypothèses sont confortées par nos données recueillies à La Paz, en effet nous avons montré que les amérindiens, que l'on sait élever à un taux particulièrement haut leur G. H. à l'exercice, voient leur facteur VIII RA croître significativement plus que chez les européens.

L'élévation de la G. H. étant retardée dans l'exercice musculaire (16), notre hypothèse permettrait d'expliquer que certains auteurs n'aient pas trouvé d'augmentation du facteur VIII pour des exercices intenses mais de courte durée (19).

Enfin, la mise en évidence d'une corrélation entre la réponse hyperglycémique (dans la genèse de laquelle intervient la G. H.) et la libération de F. VIII vient encore corroborer notre hypothèse.

La G. H. pourrait aussi jouer un rôle sur l'activation des fonctions plaquettaires à l'exercice. En effet les constatations sur une augmentation du taux de base de G. H. chez le diabétique s'accompagnent aussi d'une hyper-agrégabilité plaquettaire. L'hypophysectomie entraîne une normalisation des fonctions plaquettaires, ou à contrario, chez le sujet sain, l'inhibition de la G. H. induit une altération des fonctions plaquettaires (20).

## V - CONCLUSIONS

Grâce aux modifications rencontrées au cours de l'exercice musculaire nous montrons que la thrombocytose des sujets adaptés à la vie en H. A. n'est pas due à une redistribution des pools plaquettaires, en particulier que le pool marginal vasculaire est normal. Contrairement aux sujets en cours d'acclimatation à la vie en hypoxie, la réponse adrénérgique des sujets adaptés est subnormale soit par normalisation des sécrétions, soit par hypo-réactivité à une sécrétion exagérée.

Nous émettons l'hypothèse qu'en dehors des phénomènes adrénérgiques d'autres facteurs hormonaux peuvent être impliqués dans la libération et dans l'activation du facteur VIII pouvant expliquer la dissociation F. VIII C/ F. VIII RA - F. VIII RIPA mise en évidence chez les amérindiens adaptés à la vie en hypoxie chronique.

## REFERENCES

1. CAEN J., LARRIEU M.J. et SAMAMA M. : L'hémostase. Méthodes d'exploration et diagnostic pratique (2ème édition). Expansion Scientifique Française Ed.. Paris, 1975
2. BORN G.V.R., CROSS M.J. : The aggregation of blood platelets. J. Physiol. (Lond.) 1963, 168, 178
3. CAEN J., LEGRAND Y. : L'analyse des fonctions plaquettaires. Adhésion et agrégation des plaquettes au collagène purifié. Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 1968, 13, 1028-1030
4. SARAJAS H.S.S., KONTTINEN A., FRICK M.H. : Thrombocytosis evoked by exercise. Nature, 1961, 192, 721
5. DAWSON A.A., OGSTON D. : Exercice induced thrombocytosis. Acta Haemat., 1969, 42, 241
6. PRENTICE C.R.M., HASSANEIN A.A., Mac NICOL E.P., DOUGLAS A.S. : Studies on blood coagulation, fibrinolysis and platelet function following exercise in normal and splenectomized people. Brit. J. Haemat., 1972, 23, 541
7. CAEN J. P., DROUET L., MICHEL H. : Etudes des fonctions plaquettaires et de coagulation chez les amérindiens vivant en haute altitude (3 600 m). Colloque INSERM, Anthropologie et Biologie des Populations Andines, 1976
8. POLLER L., PRIEST C.M., THOMPSON J.M. : Platelet aggregation and strenuous exercise. J. Physiol (Lond.), 1971, 213, 525
9. RUBEGNI M., PROUEDI D., BELLINI P.G., BANDINELLI C., de MAURO , FRISHMAN W., WEKSLEY B., CHRISTODOULOS J., SMISTHEN C., LILIP T. : Propranolol and platelet aggregation. Circulation, 1975, 52, 964
10. BENETT P.M. : Effect of physical exercise on platelet adhesiveness. Scand. J. Haemat., 1972, 9, 138

11. ROSING D.R., BRAKMAN M.D., REDWOOD D.R., GOLDSTEIN R.E., BELSER G.D., ASTRUP T., EPSTEIN S.E.: Blood fibrinolytic activity in man diurnal variation and the response to varying intensities of exercise. *Cir. Res.*, 1970, 27, 171
12. VENDSALU A. : Plasma concentrations of adrenaline and noradrenaline *Acta. Physiol. Scand.*, 1960, 49,(suppl. 173), 57
13. BROUSTET J.P., BOISSEAU M., BOULOU MIE J., EMERIAU J.P., BRICAUD H.: Influence de l'effort aigu et de l'entrainement physique sur la fonction plaquettaire du coronarien. *Arch. Mal. Coeur*, 1976, 69, 305
14. MAHER J.T., MANCHANDA S.C., CYMERMAN A., WOLFE D.L., HARTLEY L.H. : Cardiovascular responsiveness to beta adrenergic stimulation and blockade in chronic hypoxia. *Am. J. Physiol.*, 1975, 228, 477
15. MANNUCCI P.M., ABERG M., NILSSON I.M., ROBERTSON B. : Mechanism of plasminogen activator and factor VIII increase after vasoactive drugs. *Brit. J. Haemat.*, 1975, 30, 81
16. LASSARE C., GIRARD F., DURAND J., RAYNAUD, J. : Kinetics of human growth hormone during sub maximal exercise. *J. Appl. Physiol.*, 1974, 37, 826
17. SUTTON J., LAZARUS L. : Effect of adrenergic blocking agents on growth hormone responses to physical exercise. *Horm. Met. Res.*, 1974, 6, 428
18. GARLASCHI C., DINATALE B., DEL GUERCIO M.J., CACCAMO A., GARGANTINIG CHIUMELLO G. : Effect of physical exercise on secretion of growth hormone. *Diabetes*, 1975, 24, 758
19. BRITTON B.J., WOOD, W.G., SMITH M., HAWKEY C., IRUING M.H. : The effect of beta adrenergic blockade upon exercise-induced changes in blood coagulation and fibrinolysis. *Thromb. Haemost. (Stuttgart)*, 1976, 35, 396
20. BESSER G.M., PAXTON A.M., JOHNSON, S.A.M., MOODY E.J., MORTIMER C., HALL R., GOMEZ-PAM A., SCHALLY A.V., KASTIN A.J., COY D.H. : Impairment of platelet function by growth-hormone release inhibitory hormone. *Lancet*, 1975, I, 1166

#### SUMMARY

Highlanders natives studied at high altitude (La Paz, 3 600 m) were compared with europeans studied at sea level (Paris), using physical exercise as a dynamic model for the investigation of hemostatic and coagulation functions.

It was concluded that the thrombocytosis found in men living in chronic hypoxia is not due to a particular redistribution of the platelet vascular pool :

- that the thrombocytosis and hyperaggregability following a sub maximal exercise depend on an adrenergic mechanism as at sea level
- that the release of factor VIII from the vascular endothelial cell is independant from the liberation of plasminogen activators
- that the liberation of F. VIII RA and his activation in F. VIII C could be depending in two different hormonal mechanisms which one possibly linked.