

L'EXERCICE PHYSIQUE EN ALTITUDE

3. Les adaptations enzymatiques

C. Y. GUEZENNEC et P. BOUISSOU

Dans le précédent article de cette série, le Dr GUEZENNEC évoquait les adaptations du métabolisme énergétique de l'athlète en altitude, adaptations destinées à répondre à une situation d'hypoxie. L'auteur aborde dans ce numéro la "mécanique intime" de ces adaptations, en présentant cette fois les modifications de l'activité des enzymes du métabolisme énergétique, au repos et à l'exercice.

ADAPTATIONS AU REPOS

Le débit des voies métaboliques dépend principalement de deux facteurs que sont la disponibilité en substrats et l'activité enzymatique dans la cellule. La quantité d'enzymes présents dans la cellule va donc jouer un rôle important dans la régulation d'une voie métabolique.

Plusieurs travaux se sont attachés à décrire les effets de l'hypoxie aiguë ou chronique sur des organismes au repos, les don-

nées concernant les effets combinés de l'hypoxie et de l'exercice étant beaucoup plus restreintes. Toutefois les observations faites sur le myocarde méritent une place particulière, car il s'agit d'une structure musculaire en per-

pétuelle activité. Il est donc possible d'effectuer un rapprochement entre les données obtenues sur le myocarde d'animaux au repos et celles obtenues sur le muscle en activité.

Une attention particulière a été portée sur les enzymes de la mitochondrie, siège de la respiration cellulaire. Les résultats des études montrent une augmentation générale de l'activité de ces enzymes. Un accroissement du contenu enzymatique total lié à une augmentation du nombre de mitochondries a été également observé dans le cœur de boeuf vivant à 4250 m, comparé à la même espèce vivant au niveau de la mer. Ces données montrent que l'hypoxie déclenche une série de mécanismes qui stimulent la synthèse des protéines mitochondriales et qui aboutissent à une augmentation de la respiration cellulaire. Au niveau du myocarde, l'évolution simultanée de l'activité des enzymes cytoplasmiques

de la glycolyse et de celle des enzymes mitochondriales a été étudiée chez des rats soumis à une altitude de 3500 m pendant 12 semaines. L'activité de plusieurs enzymes a été évaluée, après 3 jours et 2, 7 et 12 semaines en altitude, et comparée aux valeurs observées sur des rats témoins vivant en plaine.

A l'issue de 3 jours en hypoxie, on note une élévation de l'activité des enzymes intramitochondriales ainsi que celle de la lactico-déshydrogénase (LDH) et de l'aldolase alors que l'activité de l'hexokinase est réduite. Après 7 semaines, on observe une dépression de l'ensemble des activités enzymatiques mesurées. Enfin, au bout de 12 semaines, une accentuation généralisée des enzymes de la voie des hexoses et des trioses phosphates, ainsi que celles du métabolisme oxydatif, est rapportée.

Cette évolution, marquée par une stimulation initiale des activi-

LE MYOCARDE : un bon modèle de muscle en activité

tés enzymatiques suivie d'une dépression puis d'une seconde stimulation, à l'issue de 12 semaines, permet peut-être d'expliquer des résultats paradoxaux recueillis sur le muscle squelettique chez l'Homme.

Parmi l'ensemble de ces données, une place particulière peut être faite à l'étude de la LDH qui présente, lors de l'adaptation à l'altitude, des propriétés nouvelles. On a constaté, sur des organes de rats maintenus pendant 30 jours à des altitudes comprises entre 2500 et 7600 m, en plus de l'élévation de l'activité globale de la LDH, une augmentation du pourcentage de ses sous-unités M dans la plupart des tissus. Ces sous-unités, qui prédominent dans le foie et le muscle squelettique, orientent la réaction dans le sens pyruvate → lactate. Les résultats recueillis sur le muscle squelettique humain n'ont cependant pas confirmé totalement ces données.

En résumé, ces résultats obtenus sur le myocarde montrent une accélération de la glycolyse, liée à l'augmentation de la voie des hexoses et des trioses. Cependant, le rendement de la glycolyse est faible comparé à celui du métabolisme oxydatif mitochondrial. Cette augmentation de la glycolyse en hypoxie ne représentera donc qu'un **processus d'appoint, comparé aux mécanismes respiratoires**. Par ailleurs, ces données montrent l'existence de mécanismes adaptatifs à court et à long terme. Le fait que l'augmentation des synthèses protéiques n'intervienne qu'après une acclimatation prolongée à l'hypoxie (de plusieurs semaines à plusieurs mois) suggère que l'adaptation à court terme reflète une autorégulation

de type allostérique des enzymes régulatrices des voies métaboliques. Dans ce cas, l'activité des enzymes varie sans que leur concentration ou leurs structures changent. L'adaptation à plus long terme repose sur des phénomènes d'induction de la synthèse protéique qui vont aboutir à une augmentation de la quantité d'enzymes et éventuellement modifier leur structure (c'est le cas pour les isoenzymes de la LDH).

Toutefois, ces mécanismes d'adaptation ne sont plus observés au-delà d'un certain degré d'hypoxie. Ainsi, un séjour de 7 jours, à 8000 m d'altitude, entraîne une baisse importante de l'activité des enzymes mitochondriales. Cela est attribué en partie à la dénutrition et à la perte pondérale qui accompagnent généralement une exposition prolongée à une altitude extrême. Ces résultats ont été confirmés par les observations faites sur des alpinistes, de retour d'une expédition himalayenne (Mt Lhoste Shaz, 8398 m) et pour lesquels une réduction de 15% de la masse musculaire était associée à une baisse de 45% de l'activité de la SDH musculaire. Bien que les modifications des apports nutritionnels liées à ce type d'exposition jouent un rôle important dans cette évolution, les mécanismes de cette perte protéique pourraient dépendre des effets de l'hypoxie proprement dite et du niveau de la dépense énergétique des alpinistes, dans la mesure où l'exercice aggrave l'hypoxie tissulaire.

ADAPTATIONS A L'EXERCICE

L'étude du myocarde de rats soumis à un entraînement physique à 3200 m d'altitude a montré que les processus d'adaptation à l'hypoxie se produisent en deux étapes. La période initiale corres-

pond à une destruction des mitochondries et de différents organelles intracellulaires. Les effets prolongés de l'hypoxie et de l'entraînement aboutissent ensuite à une augmentation des synthèses protéiques et un accroissement des activités enzymatiques intra-mitochondriales. Ces effets, combinés à une exposition prolongée à une altitude moyenne et à l'entraînement physique, se retrouvent au niveau du muscle et du foie. Des rats entraînés pendant 11 semaines, à une altitude de 1800 m, présentent une élévation importante de l'activité de la citrate-synthase musculaire et hépatique, comparés à des animaux ayant suivi le même entraînement au niveau de la mer. Par ailleurs, les animaux étudiés à l'issue du même séjour, mais sans entraînement physique, ne montrent aucune modification de l'activité de cette enzyme. Cette élévation de l'activité d'un marqueur du Cycle de Krebs est associée à une amélioration de l'endurance pour les efforts prolongés en altitude, comparé aux animaux entraînés en plaine. Toutefois ces résultats n'ont pu être confirmés chez l'Homme. On n'a observé finalement qu'un minime effet de l'hypoxie sur plusieurs enzymes du métabolisme oxydatif et de la glycolyse, chez des athlètes finlandais s'entraînant à 2600 m d'altitude comparés à des athlètes suivant le même entraînement en plaine. Cela pourrait être dû, en partie, à la durée insuffisante du séjour en altitude (11 jours) auquel étaient soumis les sujets de cette étude. On peut en conclure que **les adaptations enzymatiques, sous l'effet combiné de l'entraînement physique et de l'hypoxie, ne s'observent qu'après de nombreuses semaines, voire plusieurs mois passés en altitude.**

L'adaptation des systèmes enzymatiques à l'hypoxie pose de façon plus générale le problème de l'adaptation à l'environnement, par le biais des synthèses protéiques. Ce phénomène est complexe car les éléments déclenchants sont multiples et se situent aussi bien à l'intérieur des cellules, où les facteurs permettant de stimuler les synthèses protéiques sont nombreux, qu'à l'extérieur de la cellule où les facteurs neuro-endocriniens jouent un rôle prépondérant. Ces derniers constituent un système actif sur la transcription du génome. L'interaction du génome et de la régulation des synthèses enzymatiques, en fonction des conditions du milieu, est maintenant bien établie, à la suite des travaux de Jacob et Monod (1961). De manière très schématique, on peut dire que le système neuro-humoral agit sur le gène régulateur, certainement en levant une inhibition, qui permet l'expression d'un gène de structure mutant en jeu le système de synthèse. Cela amène deux considérations :

- d'une part, la notion de gène de structure, dont l'expression est indépendante du milieu et qui détermine la synthèse de protéines écostables (insensibles aux conditions environnementales).

- d'autre part, la notion de gène silencieux, dont l'expression se révèle sous l'influence d'un environnement nouveau et qui détermine la synthèse de protéines écosensibles.

On peut alors concevoir que la restructuration de certaines propriétés enzymatiques serait un retour à des propriétés ancestrales. Ceci est étayé par des observations de physiologie comparée et, chez l'Homme, par l'exemple de la biosynthèse des chaînes d'hémoglobine foetale. On peut

considérer ces gènes silencieux comme un des facteurs fondamentaux de l'évolution des protéines dans les espèces vivantes. La dérépression de ces gènes dormants pourrait être envisagée comme un des mécanismes régissant la synthèse des protéines écosensibles (Figure 1).

EFFETS DE L'HYPOXIE SUR LES CONCENTRATIONS PLASMATIQUES D'ENZYMES MUSCULAIRES

Les modifications des concentrations plasmatiques des enzymes musculaires, sous l'effet combiné de l'exercice physique et de l'altitude, ne reflètent pas des changements dans la concentration intramusculaire de ces enzymes. Elles témoignent d'une augmentation de la perméabilité membranaire et/ou d'une destruction cellulaire. Parmi les éléments susceptibles soit d'augmenter la perméabilité membranaire, soit de léser les cellules, on peut citer : la baisse du pH, l'augmentation du calcium systolique et l'hypoxie tissulaire. Ces éléments peuvent intervenir de façon simultanée dans la mesure où une hypoxie musculaire augmente la production de lactate, fait chuter le pH, et augmente le calcium dans la systole. Les variations des concentrations plasmatiques de **créatine phosphokinase (CPK)** et de **lacticoaldéhyde-déshydrogénase (LDH)** sont les plus couramment utilisées afin d'évaluer l'impact de l'exercice physique sur la libération, dans le sang, d'enzymes musculaires.

Il a été montré que les concentrations plasmatiques de ces enzymes s'élevaient en fonction de l'intensité et de la durée de l'exercice et que cet

effet était plus marqué chez les sujets peu entraînés. L'étude des isoenzymes de la LDH, présentes dans le sang, a montré que l'augmentation de la LDH sérique, au cours d'un effort, se fait essentiellement par une augmentation des sous-unités M qui prédominent dans le muscle squelettique et le foie. Ceci permet de supposer que les pertes de cette enzyme se font surtout aux dépens du capital enzymatique des cellules musculaires. L'exposition aiguë à une altitude de 2000 m majore l'élévation de la concentration plasmatique de CPK provoquée par un exercice supra-maximal. Au cours d'une épreuve de course de longue durée (1h30 à 70% du VO₂max) réalisée après un séjour de 24 heures à 1800 m d'altitude, les concentrations sériques de LDH et CPK sont plus élevées que lors d'une même épreuve réalisée en plaine. Toutefois, la signification physiologique de ces augmentations de la concentration d'enzymes musculaires, dans le sérum, sous l'effet de l'hypoxie, demeure incertaine.

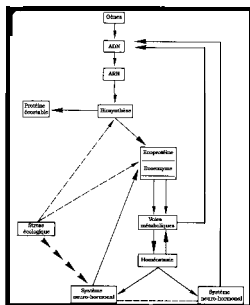


Figure 1 : Adaptation des synthèses protéiques aux variations du milieu