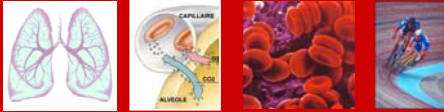


# Le parcours de l'oxygène

## Partie B



M1 S1  
C. Caillaud

## 1er étage : le poumon, bilan

Pour l'exercice d'intensité élevée à maximale :

- ✓ chez certains athlètes dont  $VO_2\max > 70$  ml/kg/min le poumon pourrait limiter du transfert de l' $O_2$
- ✓ plus probable chez ceux qui ont un « petit » poumon



Quelle implication dans la limitation de  $VO_2\max$  ?

## 1er étage : le poumon, bilan

Des études se sont intéressées à cette question :

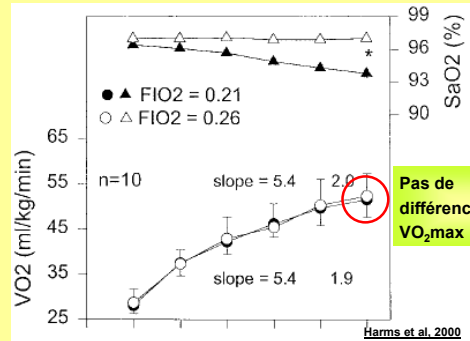
- quelle est  $\nearrow$   $FIO_2$  nécessaire pour ramener  $PaO_2$  et  $SaO_2$  à la normale
- normaliser  $PaO_2$  et  $SaO_2$  a-t-il un effet sur la  $VO_2\max$  ?



$FIO_2$  : 26%  
 $PaO_2$  ~ 100 mmHg  
 $SaO_2$  ~ 98%

## 1er étage : le poumon, bilan

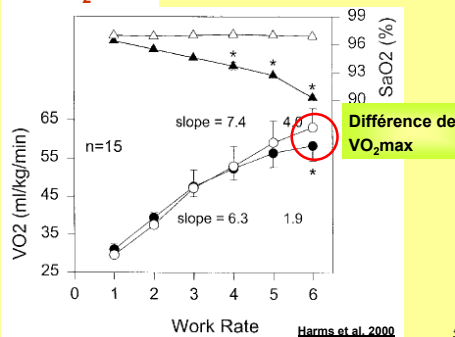
$\searrow$   $SaO_2 < 4\%$



Pas de différence de  $VO_2\max$

## 1er étage : le poumon, bilan

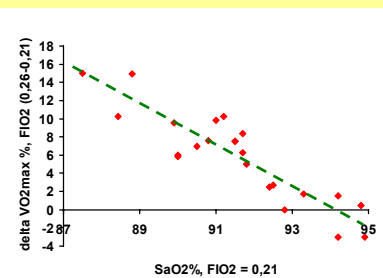
$\searrow$   $SaO_2 > 4\%$



Différence de  $VO_2\max$

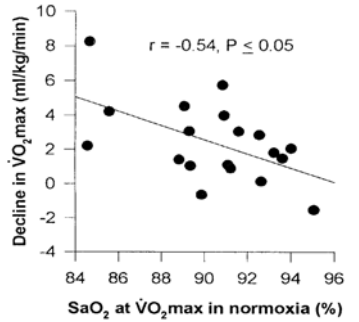
## 1er étage : le poumon, bilan

Relation entre l'amélioration de  $VO_2\max$  avec une  $FIO_2$  de 26% et la  $SaO_2$  initiale ( $FIO_2$  : 21%)



Powers et al. J Appl Physiol 1989  
Harms et al. MSSE 2000

Effet de valeurs basses de SaO<sub>2</sub> et PaO<sub>2</sub> sur l'adaptation à l'altitude, en particulier sur VO<sub>2</sub>max



Plus SaO<sub>2</sub> est faible en normoxie, plus la VO<sub>2</sub>max est affectée lors de l'exposition à l'hypoxie

Chez tous les sujets sains, sauf quelques athlètes ayant une VO<sub>2</sub>max très élevée : PaO<sub>2</sub> ~ 100 mmHg au cours de l'exercice même maximal

Remarque : PaO<sub>2</sub> < PAO<sub>2</sub>



Principalement induit par l'hétérogénéité physiologique du rapport VA/Q

Etape qui englobe :

- Le cœur
- L'apport convectif d'O<sub>2</sub> (contenu en globules rouges, Hb)
- La diffusion vers les tissus

Pour étudier les facteurs limitants potentiellement impliqués dans la transition repos/exercice et la VO<sub>2</sub>max, les protocoles ont manipulé :

- le contenu sanguin en O<sub>2</sub>
- le débit cardiaque
- le niveau d'entraînement

La transition repos / exercice .....

Lors de la transition repos/exercice :

Reste 2 étapes :

- convection circulatoire
- L'utilisation d'O<sub>2</sub> par le muscle



2 écoles

- Convection : Hughson
- L'utilisation cellulaire (Whipp, Mahler, Barstow)



Rôle de l'intensité de l'exercice

La convection limite-t-elle la cinétique lors de la transition repos/exercice ?

↘ CaO<sub>2</sub> par ↘ de FIO<sub>2</sub>

↘ Débit cardiaque par bêta bloquant

ralentissement de la cinétique



Pas suffisant

↗ CaO<sub>2</sub> par ↗ de FIO<sub>2</sub>

↗ Débit cardiaque

accélération de la cinétique, seulement à haute intensité (>SV)

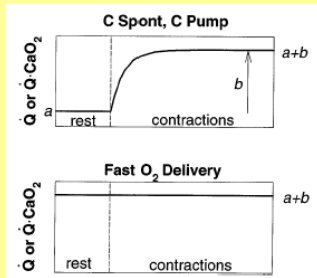
Quelques résultats expérimentaux.....

Intensité modérée, inférieure au seuil ventilatoire

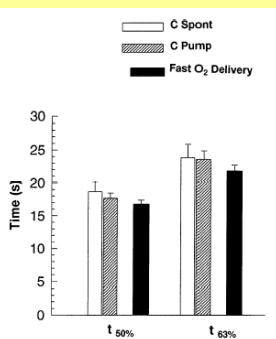
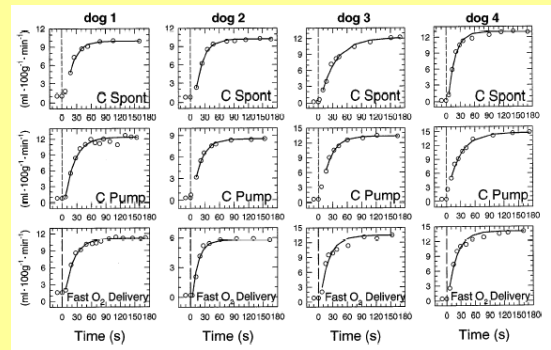
Grassi et al, JAP 1998

- Chez l'animal (chien)
- Stimulation du nerf sciatique pour induire des contractions musculaires (gastro) d'intensité modérée
- 4 min de contractions, (45 min de repos)x2
- cathéters veineux et artériel : calcul de VO<sub>2</sub> par l'équation de Fick :  $VO_2 = Q \cdot (CaO_2 - Cv O_2)$
- 3 conditions :
  - adaptation spontanée du débit de sang au muscle (Qm, contrôle)
  - adaptation manuelle de Qm, de façon similaire à l'adaptation spontanée
  - adaptation manuelle de Qm, avant les contractions au niveau atteint dans la situation contrôlée

Protocole de manipulation de Q



Grassi et al, JAP 1998



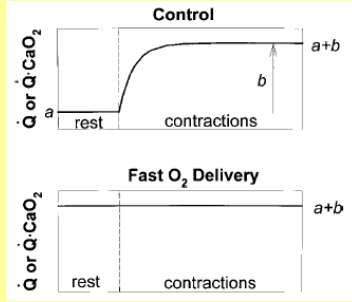
Pas de différence de cinétique de VO<sub>2</sub> : l'apport convectif d'O<sub>2</sub> n'est pas limitant dans la cinétique de VO<sub>2</sub> quand l'intensité est faible à modérée (sous le SV)

Intensité élevée, supérieure au seuil ventilatoire, ou proche du max

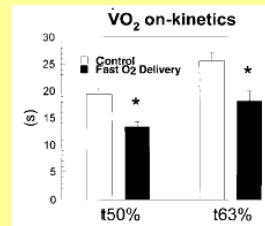
Grassi et al, JAP 2000

- Chez l'animal (chien)
- Stimulation du nerf sciatique pour induire des contractions musculaires (gastro) proches du max
- 4 min de contraction, (45 min de repos)x2
- cathéters veineux et artériel : calcul de VO<sub>2</sub> par l'équation de Fick :  $VO_2 = Q \cdot (CaO_2 - Cv O_2)$
- 2 conditions :
  - adaptation spontanée du débit de sang au muscle (Qm, contrôle)
  - ajustement de Qm, avant les contractions au niveau atteint dans la situation contrôlée

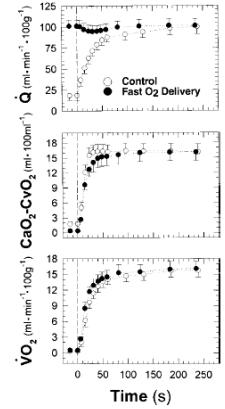
Protocole de manipulation de Q



Grassi et al, JAP 2000



Accélération de la cinétique de VO<sub>2</sub>  
Diminution de 30 % du déficit en O<sub>2</sub>

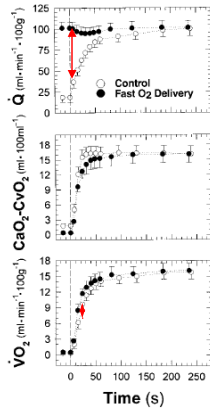


La différence de débit est plus importante que la différence de VO<sub>2</sub>



Intervention d'autres facteurs limitants ?

- diffusion périphérique de l'O<sub>2</sub> ?
- hétérogénéité du débit dans le muscle ?



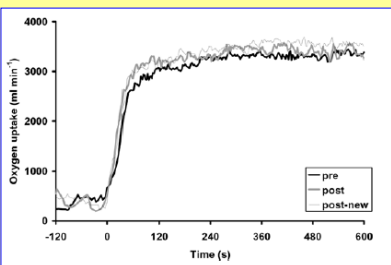
Chez l'homme :

↗ CaO<sub>2</sub> par ↗ Hct : traitement à l'érythropoïétine

- Intensité de l'exercice ~ seuil ventilatoire
- 1 groupe EPO et 1 groupe contrôle
- 4 semaines de traitement à l'EPO (50U/kg, 3x/sem)

Connes et al. 2003

Résultats chez un sujet représentatif  
Intensité : 65% de VO<sub>2</sub>max, 240 W (bicyclette ergométrique)  
pré : avant traitement (noir)  
post : après traitement (gris épais)



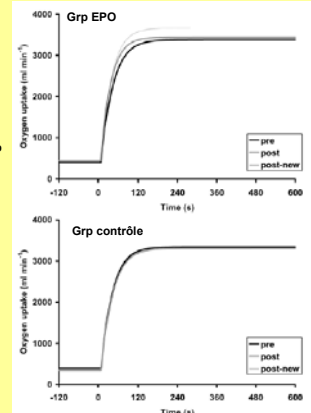
Résultats globaux :

Accélération de la cinétique de VO<sub>2</sub>  
Constante de temps réduite de 18%



Rôle de l'apport ?  
Possible...

**MAIS,**  
-effet de l'EPO sur le muscle ne peut pas être exclu...  
Connes et al. 2003



**Bilan** : la limitation de la cinétique VO<sub>2</sub> lors de la transition repos/exercice serait :

- ❑ Musculaire essentiellement quand **Intensité < Sv**
- ❑ donc liée à l'utilisation de l'O<sub>2</sub>
- **quelle est l'étape (l'enzyme ?) limitante ?**

- ❑ Probablement mixte : musculaire + convection sanguine, quand **Intensité > Sv**
- ❑ donc liée à l'apport + l'utilisation de l'O<sub>2</sub>

La VO<sub>2</sub>max .....

Depuis les travaux de Hill (1922) :



**Archibald Vivian Hill, Nobel Laureate, 1922.**  
(Photograph courtesy of the Nobel Committee)

De très nombreuses études ⇒ VO<sub>2</sub>max est limitée par l'apport d'O<sub>2</sub> aux mitochondries



En particulier, le **débit cardiaque** et le **débit sanguin aux muscles actifs**

Quelques résultats expérimentaux.....

**VO<sub>2</sub> musculaire lors d'un exercice bras/jambe**

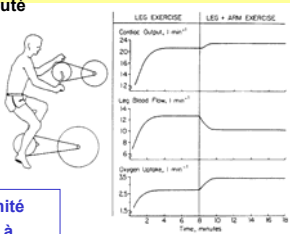
- 1) Exercice avec les jambes à 68% de VO<sub>2</sub>max
- 2) Un exercice avec les bras est rajouté



- Q<sub>mus</sub>
- maintien de la pression artérielle
- de la VO<sub>2</sub> par les jambes



Apport sanguin aux jambes est limité par une vasoconstriction destinée à maintenir la pression artérielle quand d'autres masses musculaires sont sollicitées

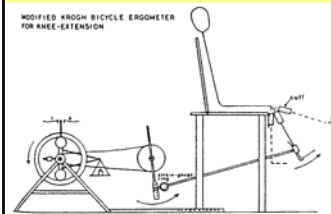


Secher et al, 1979

**VO<sub>2</sub> musculaire lors d'un exercice isolé**

Lors d'un exercice local, réalisé par une jambe :

- masse musculaire impliquée : 2 à 3 kg
- Q<sub>mus</sub> atteint 240 ml/100 g de tissu
- VO<sub>2</sub> atteint 300-400 ml/kg/min



Rôle important du système cardio-vasculaire en tant que facteur limitant de la VO<sub>2</sub>max lors d'exercice impliquant une grande masse musculaire

Saltin et al, 1985

Taille du cœur, Qcmax et VO<sub>2</sub>max

Question : si on arrive à ↗ Qc, est-ce que VO<sub>2</sub>max ↗

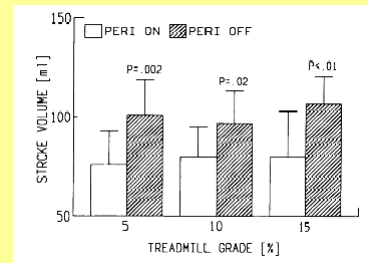
Hammond et al 1992

Intervention chirurgicale chez des cochons :

- ❖ Pericardectomie
- ❖ Exercice physique sur tapis roulant, avant et après l'intervention
- ❖ Exercice conduit jusqu'au max (plateau de VO<sub>2</sub> et de Qc)

31

Exercice sous maximal : un même Qc est atteint avec VES plus élevé et fc plus faible



32

Exercice maximal : VO<sub>2</sub>max ↗ par ↗ de Qcmax

Si le débit d'O<sub>2</sub> ↗, alors l'utilisation d'O<sub>2</sub> par le muscle par unité de temps ↗

L'apport convectif et le cœur sont bien impliqués dans la limitation de VO<sub>2</sub>max

## Effet de la péricardectomie sur la performance maximale,

Measure	Pericardium On	Pericardium Off	Percent Change	P
VO <sub>2</sub> , ml · kg <sup>-1</sup> · min <sup>-1</sup>	48 ± 3	63 ± 9	+31	0.02
AVO <sub>2</sub> D, vol/dl	9.8 ± 1.2	11.4 ± 1.1	+16	0.11
CO, l/min	22.6 ± 4.9	29.6 ± 6.3	+29	0.007
HR, beats/min	279 ± 18	273 ± 16	-2	0.23
SV, ml	82 ± 20	109 ± 22	+33	0.003
SV/kg, ml	1.8 ± 0.2	2.2 ± 0.3	+22	0.01
CO/kg, ml	504 ± 48	583 ± 85	+15	0.04
MAP, mmHg	150 ± 32	145 ± 12	-3	0.76

Hammond et al 1992

Mais ces travaux ont fini par amener la conclusion que l'apport convectif d'O<sub>2</sub> (Qc et Qm) représentait **LE** facteur limitant de la VO<sub>2</sub>max



Des travaux plus récents suggèrent que la limitation de VO<sub>2</sub>max est certainement multifactorielle

Wagner 1990-

34

En effet, l'apport d'O<sub>2</sub> (sous l'étage pulmonaire) ce n'est pas seulement le cœur et le débit sanguin au muscle,

**c'est aussi :**

- dissociation de l'Hb et la libération de l'O<sub>2</sub>
- diffusion de l'O<sub>2</sub> hors du globule rouge vers le plasma, puis la paroi capillaire, puis l'espace interstitiel, puis la cellule musculaire
- transport de l'O<sub>2</sub>, facilité par la myoglobine dans la cellule, vers la mitochondrie

35

1908 : Krogh suggère l'importance de la diffusion de l'O<sub>2</sub> depuis l'Hb jusqu'à la mitochondrie

1964 : Stainsby et Otis : même suggestion

1984 : Honig P<sub>mus</sub>O<sub>2</sub> est très basse et homogène à l'exercice, ce qui suggère le rôle de la myoglobine

1986 : Wagner montre qu'à VO<sub>2</sub>max, P<sub>vm</sub>O<sub>2</sub> est plus élevée à haute VO<sub>2</sub>max (niveau de la mer), qu'à basse VO<sub>2</sub>max (altitude)

36

2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

1987 : Wagner présente un modèle basé sur ses premiers résultats et les travaux antérieurs

Une relation linéaire lie P<sub>cap</sub>O<sub>2</sub> et VO<sub>2</sub>max

Rôle important de la diffusion de l'O<sub>2</sub> de Hb vers mito

VO<sub>2</sub>max, L·min<sup>-1</sup>

MEAN CAPILLARY PO<sub>2</sub>, torr

C. Caillaud, Université Montpellier I

2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

La part strictement convective de VO<sub>2</sub> peut s'écrire :

$$\dot{V}O_2 = Qc \cdot (CaO_2 - CvO_2)$$

La part diffusive de VO<sub>2</sub> peut s'écrire :

$$\dot{V}O_2 = DO_2 \cdot (P_{capO_2} - P_{mitoO_2})$$

C. Caillaud, Université Montpellier I

2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

Honig a montré que P<sub>mito</sub>O<sub>2</sub> ~ 1-2 à VO<sub>2</sub>max et peut être négligée dans l'équation 2

P<sub>cap</sub>O<sub>2</sub> peut être assimilée à P<sub>v</sub>O<sub>2</sub>

$$\dot{V}O_2 = DO_2 \cdot K \cdot P_vO_2$$

C. Caillaud, Université Montpellier I

2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

VO<sub>2</sub>max si la diffusion ne limitait pas

Loi de Fick : VO<sub>2</sub> = DO<sub>2</sub> · K · P<sub>v</sub>O<sub>2</sub>

Principe de Fick : VO<sub>2</sub> = Q · (CaO<sub>2</sub> - CvO<sub>2</sub>)

Consommation d'oxygène ml/min

PO<sub>2</sub> veineuse musculaire, Torr

PO<sub>2</sub> veineuse généralement mesurée à l'exercice maximal

C. Caillaud, Université Montpellier I

2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

Consommation d'oxygène ml/min

PO<sub>2</sub> veineuse musculaire, Torr

Niveau basal

Passage A → B : diminution de la convection sans modification de la diffusion

C. Caillaud, Université Montpellier I

2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

Consommation d'oxygène ml/min

PO<sub>2</sub> veineuse musculaire, Torr

Niveau basal

Passage A → D : diminution de la diffusion sans modification de l'apport convectif d'O<sub>2</sub>

C. Caillaud, Université Montpellier I

2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

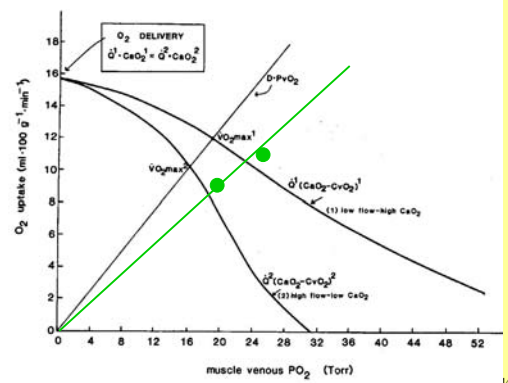
Hogan et al. 1989 ont testé le modèle :

-même apport convectif d'O<sub>2</sub> de deux façons différentes :

- Haut débit, CaO<sub>2</sub> bas
- Bas débit, CaO<sub>2</sub> élevé

Chez l'animal (le chien)

Contractions musculaires maximales pendant 4 min



2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

Cette étude montre que pour un même débit d'O<sub>2</sub>, la VO<sub>2</sub>max est très différente



Baisser CaO<sub>2</sub> et PaO<sub>2</sub> limite la diffusion qui est bien un facteur limitant important

Comme le prédit le modèle : la plus haute VO<sub>2</sub>max a été trouvée avec le bas débit et une PvO<sub>2</sub> élevée

2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

Henderson et al. 2202 : étude des déterminants de VO<sub>2</sub>max chez des rats sélectionnés sur plusieurs générations



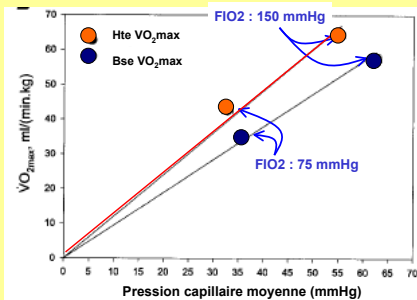
Définir des facteurs génétiques de la VO<sub>2</sub>max  
 - capacité d'exercice à haute intensité aérobie  
 - réponse à l'entraînement

Méthode :

-sélection des rats ayant la VO<sub>2</sub>max la plus élevée sur 6 générations

2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

VO<sub>2</sub>max après 6 générations : Rats Hte VO<sub>2</sub>max : 57 ± 1,4  
 Rats Bse VO<sub>2</sub>max : 65 ± 0,4



2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

	Haute VO <sub>2</sub> max		Basse VO <sub>2</sub> max	
	Hypoxie	Normoxie	Hypoxie	normoxie
Qmax ml/min/kg	427 ± 24	441 ± 34	344 ± 27	410 ± 14

La capacité de diffusion tissulaire de l'oxygène semble donc jouer un rôle capital



2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

Roca et al. 1992 : effet de l'entraînement chez l'homme

**Entraînement :** 5 x/sem pendant 9 semaines  
3 séances (S) sur vélo et deux en course à pied  
Pré et post entraînement : test max croissant sur vélo

**Vélo :**

S1 : 8 x 1-min à 100% de VO<sub>2</sub>max, récup. jusqu'à ce que VO<sub>2</sub> = 60% de VO<sub>2</sub>max  
S2 : 5 x 3-min à 100% de VO<sub>2</sub>max, récup. jusqu'à ce que VO<sub>2</sub> = 60% de VO<sub>2</sub>max  
S3 : 30-min à 80% de VO<sub>2</sub>max, } ➔ Charge toutes les deux semaines

**Course à pied :**  
S1 et S2 : 30-min de course à ~70-80% de VO<sub>2</sub>max  
Durée ➔ de 5-min toutes les 2 semaines

C. Caillaud, Université Montpellier I 49

2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

Résultats :

	Pré	Post	% de variation
VO <sub>2</sub> max corps entier (l/min)	2,6	3,5	+34%
VO <sub>2</sub> jambes à VO <sub>2</sub> max (l/min)	0,7	1,0	+36%
Débit sanguin à la jambe	5,1	6,5	+19%
Capacité de diffusion (jambe) ml/min/mmHg	18	25	+34%
Apport convectif d'O <sub>2</sub> (l/min)	0,98	1,21	+20%

C. Caillaud, Université Montpellier I 50

2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

L'entraînement ➔ VO<sub>2</sub>max et VO<sub>2</sub> à la jambe de +36%

➔ apport convectif d'O<sub>2</sub> : +20%

➔ diffusion : +36%

La diffusion participe pour une plus grande part à ➔ de VO<sub>2</sub>max

C. Caillaud, Université Montpellier I 51

2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

La diffusion tissulaire de l'O<sub>2</sub> est un facteur limitant majeur

Importance de la PO<sub>2</sub>, et donc de toutes les étapes de transfert depuis l'air atmosphérique

C. Caillaud, Université Montpellier I 52

2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

Parmi les facteurs autres que PO<sub>2</sub> qui peuvent influencer la diffusion de l'O<sub>2</sub> :

- ❑ La capacité de diffusion
  - ❑ la surface de diffusion (la capillarisation)
  - ❑ la distance de diffusion (la distance moyenne capillaire/mitochondries)

➔ Angiogénèse

➔ Du nombre de mitochondries

C. Caillaud, Université Montpellier I 53

2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

Amas de mitochondries

Globule rouge dans un vaisseau sanguin

1µm

C. Caillaud, Université Montpellier I 54

## 2<sup>ème</sup> étage : le transport sanguin de l'O<sub>2</sub> : la VO<sub>2</sub>max

Quelques réflexions sur les conséquences de ce modèle au niveau de l'entraînement:

- finalement, même pour développer VO<sub>2</sub>max : importance de la spécificité de l'exercice

- Cela permet d'expliquer pourquoi chez les personnes âgées ou les sujets déconditionnés, la musculation induit une amélioration de la VO<sub>2</sub>max

55

C. Caillaud, Université Montpellier I

## 3<sup>ème</sup> étage : le muscle, transition repos/exercice

Résultats précédents suggèrent un rôle du muscle dans la cinétique de VO<sub>2</sub> :  
métabolisme aérobie lui-même



quelle étape ?

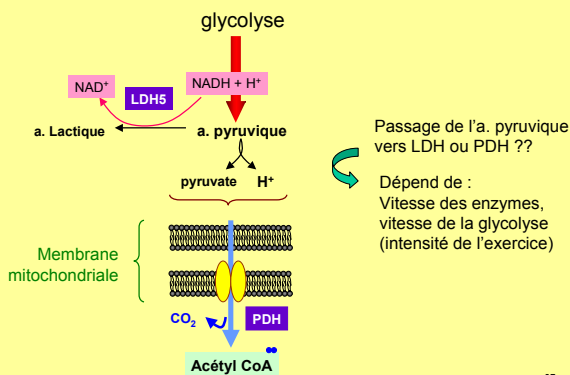


Pyruvate déhydrogénase (PDH) ?

56

C. Caillaud, Université Montpellier I

## 3<sup>ème</sup> étage : le muscle, transition repos/exercice



57

C. Caillaud, Université Montpellier I

## 3<sup>ème</sup> étage : le muscle, transition repos/exercice

Des études ont manipulé l'activation de PDH via l'utilisation de dichloroacétate (DCA)



Malgré l'augmentation importante de la forme active de PDH (PDHa)



Pas de modification significative de la cinétique de VO<sub>2</sub>



?

58

C. Caillaud, Université Montpellier I

## 3<sup>ème</sup> étage : le muscle, transition repos/exercice

Certaines études suggèrent un rôle du pH sanguin et/ou intra-cellulaire :

Lors de la répétition d'exercices : cinétique est accélérée au fur et à mesure des répétitions (↘ pH sanguin et probablement intra-cellulaire)

- Dans le sang : ↘ pH favorise la libération de l'O<sub>2</sub> par Hb
- Dans le muscle : effet sur la respiration cellulaire ??

59

C. Caillaud, Université Montpellier I