



HAL
open science

Influence de l'hypoxie sur le système adénoenergique au cours de l'apnée de loisir

Caroline Vernet

► **To cite this version:**

Caroline Vernet. Influence de l'hypoxie sur le système adénoenergique au cours de l'apnée de loisir. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02959995

HAL Id: dumas-02959995

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02959995>

Submitted on 7 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 6 OCTOBRE 2020

PAR

Mme Caroline VERNET

Né(e) le 25 avril 1996 à Aix en Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**« INFLUENCE DE L'HYPOXIE SUR LE SYSTEME
ADENOSINERGIQUE AU COURS DE L'APNEE DE LOISIR »**

Membres du jury :

Président : M. le Professeur BENJAMIN GUILLET

Membres : M. le Professeur REGIS GUIEU
M. le Docteur en Pharmacie MICHEL JOURDAN

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	M. Maxime LOYENS
----------------------------	------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier Mme

Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier Mme

Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier M.

Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien

attaché Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Remerciements

A mon président et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Benjamin GUILLET,

Professeur universitaire à l'UFR de Pharmacie d'Aix Marseille et Praticien hospitalier (Directeur du Centre Européen de Recherche en Imagerie Médicale, CERIMED, Aix Marseille Univ ; Chef de service de Radiopharmacie APHM Marseille ; Chef de service du Laboratoire de Pharmacodynamie, UFR Pharmacie, Aix Marseille Univ (C2VN U1063, INSERM, INRA))

Qui a accepté de diriger ce travail de thèse et me qui fait l'honneur de présider le jury. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, pour le temps que vous m'avez accordé malgré votre emploi du temps chargé, vos remarques, vos conseils, et votre aide qui m'ont permis d'élaborer ce travail au mieux. Veuillez trouver ici mon plus profond respect et mes sincères remerciements.

Aux membres du jury :

-Monsieur le Professeur Régis GUIEU,

Professeur universitaire à l'UFR de médecine d'Aix Marseille et Praticien hospitalier (Chef de service du laboratoire de biochimie du CHU de Marseille (hôpital de la Timone), Directeur de l'UMR MD2 et du C2VN section Système adénoenergique, dysoxie et inflammation).

Pour m'avoir fait participer à vos expériences pendant mon stage hospitalier de cinquième année, ce qui m'a permis de découvrir ce domaine et m'a donné envie d'en faire mon sujet de thèse. Merci pour avoir accepté de co-diriger ce travail. Je vous remercie également pour votre disponibilité, le partage de vos connaissances, et votre grande aide durant l'écriture de cette thèse.

-Monsieur le Docteur Michel JOURDAN,

Avec qui j'ai pu faire mes premiers pas dans le monde pharmaceutique pendant mon stage de troisième et qui m'a donné le goût de l'officine. Je vous remercie tout particulièrement pour l'intérêt que vous avez porté au travail ainsi que pour l'honneur que vous me faites en acceptant d'être membre du jury.

A l'équipe du laboratoire de biochimie de la Timone ainsi qu'à l'équipe V du C2VN sans qui je n'aurais pas pu réaliser ma thèse. Merci d'avoir bien voulu partager les résultats d'expériences.

Je tenais à remercier plus particulièrement ma tutrice durant mon stage hospitalier Marion MARLINGE, Professeur universitaire et Praticien hospitalier à l'AP-HM, qui a rendu mon stage agréable et intéressant.

A mes parents et mes grands-parents,

Qui ont toujours cru en moi et m'ont soutenue dans mes choix. Merci de m'avoir accompagnée et encouragée durant ces longues années. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

Je vous aime.

A ma famille,

Merci à tous ceux qui ont pu se déplacer et être présents en ce jour et également à tous ceux qui n'ont pas pu venir. Je pense bien à vous.

A Nils,

Qui a toujours été là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments. Qui me soutient dans tous mes projets et qui m'apporte énormément. Merci pour cette dernière relecture.

Avec tout mon amour.

A Clotilde,

Qui m'a accompagnée et motivée pendant ces 6 ans et avec qui j'ai passé des moments inoubliables.

A tous ceux qui nous ont quittés trop tôt,

Vous serez toujours présents dans mon cœur.

*« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATINON, NI IMPROBATION
AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »*

Table des matières

Le phénomène d'hypoxie :	3
A. Introduction et généralités	3
1. Les différents types d'hypoxie en fonction de l'étiologie (1):	3
2. Les Symptômes :	6
B. La réponse de l'organisme au manque d'oxygène :	6
1. Réponse physiologique	6
2. HIFs : Facteurs clés de la réponse cellulaire à l'hypoxie (4) (5) (6)	7
Les conséquences physiologiques de l'immersion en apnée	11
La syncope hypoxique	14
A. Généralités.....	14
1. Définitions :	14
2. Facteurs favorisants :	14
B. La classification des différents types de syncopes :	15
C. Diagnostic (13) (14) :	19
1. L'examen clinique :	20
2. L'ECG :	21
3. Examens complémentaires :	21
D. Traitements et Actions préventives (12) (13) :	23
Le système adénoenergique	26
A. Structure et métabolisme :	26
B. Régulation (21) :	27
C. Récepteurs :	28
Travaux expérimentaux sur le modele de l'apnéiste	35
A. Sujets	36
B. Méthodes.....	37
1. Methode de Dosage de l'adénosine extracellulaire et de l'adénosine déaminase	37
2. Mesure de la fonction et de l'expression de ENT1 érythrocytaire	38
3. Expression des récepteurs A _{2B} par western blot.....	39
C. Statistiques :	40
D. Résultats	41
1. Evolution adénosine et adénosine déaminase avant et après apnée.....	42
2.Fonction du transporteur ENT1 :	44
3.Expression érythrocytaire du récepteur A _{2B} :	47

Conclusion	48
Recherche de prévention médicamenteuse pour les syncopes réflexes	49
A. Pistes de prévention	49
Discussion	51
Conclusion	52
Conseils à l'officine : rappels	53

Liste des figures :

Figure 1 : Régulation de HIF- α , page : 9

Figure 2 : Evolution des pressions partielles en oxygène et en dioxyde de carbone en fonction des différentes étapes durant l'apnée, page : 16

Figure 3 : Mécanisme de la syncope anoxique due à l'hyperventilation, page : 17

Figure 4 : Diagnostic différentiel entre la syncope et l'épilepsie, page : 20

Figure 5 : Arbre décisionnel de la prise en charge d'une syncope fondée sur l'évaluation initiale, page : 22

Figure 6 : Structure de l'adénosine, page : 26

Figure 7 : Métabolisme de l'adénosine, page : 27

Figure 8 : Représentation schématique des effets de l'activité des récepteurs de l'adénosine sur la production d'AMPC, page : 29

Figure 9 : Expression des récepteurs dans les tissus, page : 30

Figure 10 : Effets physiologiques en réponse à l'activation des récepteurs, page : 31

Figure 11 : Caractéristiques des candidats, page : 36

Figure 12 : Actions de la solution bloquante, page : 39

Figure 13 : Marqueurs biologiques avant et après l'apnée, page : 41

Figure 14 : Dosage de l'adénosine avant et après l'épisode d'apnée, page : 42

Figure 15 : Dosage de l'adénosine déaminase avant et après l'épisode d'apnée, page : 43

Figure 16 : Evolution des concentrations en adénosine dans le surnageant d'érythrocytes après addition de 1,5 μ M d'adénosine, page : 44

Figure 17 : Western blot ENT1, contrôles vs apnéistes, page : 45

Figure 18 : Evolution des concentrations en adénosine dans le surnageant d'érythrocytes après pré-traitement par du dipyridamole et addition de 1,5 μ M d'adénosine, page : 46

Figure 19 : Western blot A2B avant et après apnée, page : 47

Introduction :

L'homme a toujours exploré les fonds marins que ce soit pour se nourrir, pour le commerce, pour des recherches scientifiques...

Aujourd'hui nous avons plusieurs possibilités qui s'offrent à nous pour pratiquer la plongée sous-marine :

- La plongée en apnée qui repose sur le principe de suspendre sa respiration pendant l'immersion ce qui va entraîner l'arrêt des échanges gazeux entre les poumons et l'extérieur le temps de l'apnée.
- La plongée en scaphandre autonome qui repose sur le principe de respirer du gaz comprimé stocké dans des bouteilles.
- La plongée dans un navire submersible et étanche comme un sous-marin où la pression intérieure est similaire à la pression à la surface de l'eau. L'oxygène est obtenu par électrolyse de l'eau douce produite à bord. Le dioxyde de carbone rejeté par le corps humain sera envoyé dans la mer où il va se dissoudre.
- Et enfin, l'homme a développé des machines sous-marines qu'ils peuvent diriger de la surface. Elles leur permettront d'obtenir les informations recherchées grâce à des images, échantillons...

Dans le cadre de cette thèse, nous allons nous intéresser à la plongée en apnée.

La pratique de l'apnée semblerait exister depuis la préhistoire, nos ancêtres auraient pratiqué cette activité essentiellement pour se nourrir (ramassage de coquillages), mais aussi pour la beauté et les ressources diverses des fonds marins. Par exemple, des coraux et des nacres auraient été retrouvés près de momies datant de l'Égypte antique. Hippocrate aurait fait référence aux éponges sous-marines (*Euspongia officinalis*) qui étaient utilisées en chirurgie. De nos jours, la pratique de l'apnée est un loisir aussi bien

pour découvrir les fonds marins, profiter d'une sensation unique ou bien dépasser ses limites. Mais l'apnée peut également être une profession comme pour les ramasseurs de perles dans les fermes de perliculture, qui vont ensuite être commercialisées.

En 1988, c'est la sortie d'un célèbre film, *Le Grand bleu*, réalisé par Luc Besson, avec pour personnage principal, un passionné d'apnée. Ce film a été adoré du grand public, ce qui a permis de faire connaître et de démocratiser la pratique de l'apnée qui est devenue un loisir facilement accessible. C'est en 1996, à Villefranche-sur-Mer que les premiers championnats du monde d'apnée ont eu lieu. Le nombre de licenciés (apnéistes et plongeurs en scaphandre autonome) a nettement augmenté depuis la sortie du film. En parallèle, nous avons pu observer l'augmentation du nombre d'accidents dus à l'apnée, comme la syncope hypoxique qui est l'accident le plus fréquent et le plus grave car il induit un risque de noyade mais aussi des accidents neurologiques, des barotraumatismes graves, des accidents cardiovasculaires d'immersion...

Dans un premier temps nous allons nous intéresser au phénomène que l'apnéiste doit apprendre à maîtriser, l'hypoxie et les réactions physiologiques engendrées par cette condition. Puis, nous allons voir la réponse adaptative de l'organisme lors de l'immersion. Lorsque celle-ci est trop prolongée l'accident le plus fréquent, très souvent en relation avec l'hypoxie, se trouve être la syncope que nous allons étudier.

Dans un second temps, nous allons découvrir le système adénoenergique (c'est-à-dire l'adénosine et ses récepteurs) qui est impliqué dans la réponse physiologique lors d'hypoxie.

Et enfin, grâce aux précédentes recherches sur l'hypoxie d'altitude, nous avons voulu comparer le modèle de l'apnéiste à celui de l'alpiniste pour savoir si les réponses du système adénoenergique au niveau érythrocytaire, en condition d'hypoxie, sont semblables. Il existe différents types d'apnée mais le modèle utilisé dans l'expérience s'apparente à de l'apnée statique.

LE PHENOMENE D'HYPOXIE :

A. INTRODUCTION ET GENERALITES

Le mot « hypoxie » provient du grec, il est formé du préfixe « hypo- » qui signifie inférieur à la normale, du mot « oxy- » qui signifie oxygène (O₂) et du suffixe « -ie » qui décrit un état.

Nous pouvons donc définir l'hypoxie comme un état où la pression partielle en oxygène est inférieure à la normale, nous observons alors un déséquilibre entre les besoins tissulaires en oxygène et les apports.

1. LES DIFFERENTS TYPES D'HYPOXIE EN FONCTION DE L'ETIOLOGIE (1):

L'hypoxie est définie comme la baisse de la pression partielle en oxygène dans les tissus, elle est généralement secondaire à l'hypoxémie qui est la baisse de la pression partielle en oxygène dans le sang.

❖ Hypoxie d'origine anémique :

Se définit par une diminution de la capacité de transport en O₂. Elle peut avoir plusieurs origines comme la diminution du nombre d'hématies circulantes, une quantité insuffisante d'hémoglobine dans les hématies ou bien si l'hémoglobine n'est pas fonctionnelle et enfin une intoxication au monoxyde de carbone (CO). En effet, lors de ce type d'intoxication, le CO est capable de bloquer le transport de l'oxygène en se fixant sur l'hémoglobine pour laquelle il a une affinité 250 fois plus grande que l'O₂. De plus, dans ce cas, la liaison avec les cytochromes induit un dysfonctionnement mitochondrial entraînant une hypoxie cellulaire.

❖ Hypoxie histotoxique :

Cette fois-ci la quantité d'oxygène apportée aux tissus de l'organisme est suffisante mais ils sont incapables de l'utiliser normalement à cause de leur exposition à un produit toxique. Par exemple un empoisonnement au cyanure (perturbe la cytochrome oxydase impliquée dans le respiration cellulaire), consommation alcool, tabac, drogue...

❖ Hypoxie d'origine ischémique ou circulatoire :

Elle survient en cas de baisse du débit sanguin à la suite d'un trouble de la circulation. Le taux d'oxygène sanguin est normal mais les tissus ne sont pas suffisamment irrigués, on observe alors une diminution de l'apport d'O₂ et également de nutriments comme le glucose. Une insuffisance cardiaque va entraîner une hypoxie généralisée mais l'hypoxie peut également être localisée lors d'épisode thrombotique ou embolique (phlébite, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde ...).

❖ L'Hypoxémie :

Elle est générée lorsque la pression partielle en oxygène (PaO₂) dans le sang est trop faible. Une PaO₂ normale permet à l'oxygène de se déplacer depuis les poumons vers le sang. Lorsqu'elle diminue, c'est généralement que l'oxygène ne passe pas de façon optimale des poumons vers la circulation sanguine (hypoxémie d'origine ventilatoire). La quantité d'oxygène dans le sang est alors réduite. Notons que la valeur normale de la PaO₂ artérielle se situe entre 80 et 100 mmHg, tandis que l'air ambiant contient 21% d'oxygène (à 1013 hPa ou 760 mm Hg).

Elle peut être causée par :

- **Un syndrome restrictif** : c'est un trouble de la fonction ventilatoire dû à une diminution de la capacité vitale par une baisse de la force ou de l'efficacité musculaire inspiratoire. Les principales étiologies sont les atteintes de la paroi thoracique, les affections neuromusculaires, les maladies de la plèvre, l'obésité avec le syndrome d'apnées obstructives du sommeil, le syndrome de Pickwick et les maladies pulmonaires (2).
- **Un syndrome obstructif** : qui se caractérise par une diminution du calibre des bronches ce qui entraîne une diminution du débit de l'air (asthme, pathologies liées au tabagisme : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive, emphysème...).
- **L'hypoxie d'altitude** : est induite dans des conditions extrêmes, où la pression atmosphérique est diminuée ce qui entraîne une diminution de la pression partielle en oxygène. Nous observons également une diminution de la température et de la tension de vapeur d'eau ainsi qu'une augmentation des radiations solaires.
En effet, plus nous prenons de l'altitude plus la pression barométrique baisse, ceci est dû à la force de gravité de la terre, nous parlons alors de condition hypobarique (<1013 hPa).
- **L'hypoxie volontaire** : comme par exemple lors de l'hypoventilation volontaire ou alors lors de sport aquatique comme l'apnée statique... Cette fois-ci la pression atmosphérique est normobarique (1013 hPa), c'est l'arrêt volontaire de la respiration qui entraîne un arrêt des échanges gazeux entre les poumons et l'atmosphère. Cette technique va alors induire une diminution progressive de la pression partielle en oxygène.

2. LES SYMPTOMES :

L'hypoxie peut se traduire par différents signes : une fatigue, des maux de tête, des nausées et/ou vomissements, une accélération de la respiration et du rythme cardiaque, une cyanose : la peau prend une teinte bleutée, une désorientation, des troubles cognitifs...

Le cerveau est particulièrement sensible à l'hypoxémie et des lésions irréversibles (comme la perte de mémoire) peuvent survenir s'il en est privé trop longtemps. Lors d'une hypoxie sévère et prolongée, la personne peut perdre connaissance, être plongée dans le coma, voire se retrouver en mort cérébrale si elle n'est pas prise en charge rapidement et efficacement.

Le traitement le plus fréquent est l'oxygénothérapie qui va permettre de rétablir la normoxie.

B. LA REPONSE DE L'ORGANISME AU MANQUE D'OXYGENE :

1. REPONSE PHYSIOLOGIQUE

Une réponse physiologique générale de l'organisme va être mise en place pour compenser ce manque. Ce sont tout d'abord les chémorécepteurs, situés au niveau de la crosse aortique et des carotides, qui réalisent en continu une mesure du taux d'oxygène sanguin. Il existe aussi une régulation tissulaire locale. Si un niveau faible d'oxygène est décelé, un signal est envoyé au cerveau et, celui-ci en retour, émet des signaux qui vont induire une augmentation du volume inspiratoire et du rythme cardiaque.

Dans le cas d'une période prolongée en condition d'hypoxie, par exemple lors d'un séjour en altitude, le métabolisme est modifié. En effet comme il y a un manque d'oxygène, c'est la filière anaérobie de la glycolyse qui va prédominer. Nous pouvons également observer une augmentation du nombre d'érythrocytes, via la sécrétion d'érythropoïétine (Epo) par le rein, permettant d'augmenter l'hémoglobine et donc le transport en oxygène aux tissus.

Le facteur stimulant cette synthèse d'Epo, est la chute d'O₂ intra rénal. L'Epo est une hormone produite principalement par le rein et le foie en quelques heures. Une fois sécrétée dans le sang, elle va rejoindre la moelle osseuse où a lieu l'érythropoïèse (production d'érythrocytes). Là, elle va se lier aux récepteurs spécifiques exprimés à la surface des précurseurs érythroïdes, ce qui va induire leur maturation. Il en résulte alors une production importante d'érythrocytes.

Toutefois, un entraînement régulier permet de s'adapter à des conditions hypoxiques. Nous pouvons observer des modifications de la musculature squelettique, la normalisation du taux d'érythrocytes, l'augmentation du nombre de mitochondries, de capillaires et de l'activité enzymatique oxydative. En effet, lors d'un manque d'O₂, il y aura une augmentation de l'expression du facteur de croissance vasculaire (VEGF), conduisant à une augmentation du nombre de vaisseaux sanguins (3).

2. HIFS : FACTEURS CLEF DE LA REPONSE CELLULAIRE A L'HYPOXIE (4) (5) (6)

Hypoxia Inducible Factors (HIFs) :

Les facteurs HIFs sont induits lors d'une situation d'hypoxie et sont en fait des facteurs de transcription, ils sont présents dans toutes les cellules.

Il existe trois isoformes HIF-1, HIF-2, HIF-3. HIF-2 et HIF-3 ne sont retrouvées que dans un nombre réduit de tissus. Le complexe le plus actif de cette famille est le HIF-1, c'est un hétérodimère composé d'une unité régulatrice appelée HIF-1 α dont l'expression est dépendante de l'oxygène et d'une unité constitutive appelée HIF1- β ou ARNT1 (pour

Aryl Hydrocarbon Nuclear Translocator), non dépendante de l'oxygène. Ces deux unités font partie de la grande famille des facteurs de transcription bHLH-PAS (basic-helix loop helix / Per-ARNT-SIM). La partie basique intervient dans la fixation et la spécificité de la liaison de la protéine sur l'ADN (acide désoxyribonucléique) alors que le domaine HLH de la protéine agit sur la dimérisation des deux unités. PAS signifie que la protéine contient des séquences répétées imparfaites.

Seule l'unité α est régulée par l'oxygène. En effet, en situation de normoxie, HIF- α est hydroxylée dans le cytoplasme par des prolyl-hydroxylases PHD, puis elle va se lier sur le gène suppresseur de tumeur VHL (Von Hippel-Lindau). Une fois que ce dernier a reconnu HIF- α , il active le processus d'ubiquitinylation et le protéasome cytoplasmique va alors détruire la sous unité α et entraîne également l'activation de la protéine factor inhibiting HIF-1alpha qui agit au niveau du noyau en bloquant la transcription des gènes cibles.

En revanche, en situation d'hypoxie, les PDH n'ont plus assez de substrat (oxygène) pour hydroxyler HIF- α et donc elle ne se liera pas à VHL. Elle est alors transportée dans le noyau par translocation nucléaire où elle se liera à la sous-unité β ainsi qu'à certains cofacteurs comme le p300/CBP. Le complexe HIF-1 ainsi formé permettra la transcription des gènes cibles. L'hypoxie bloque également le facteur d'inhibition de HIF-1. C'est donc la concentration en oxygène dans la cellule qui détermine la stabilité post-traductionnelle de la protéine, même si les niveaux d'ARNm de HIF- α varient en réponse à l'hypoxie.

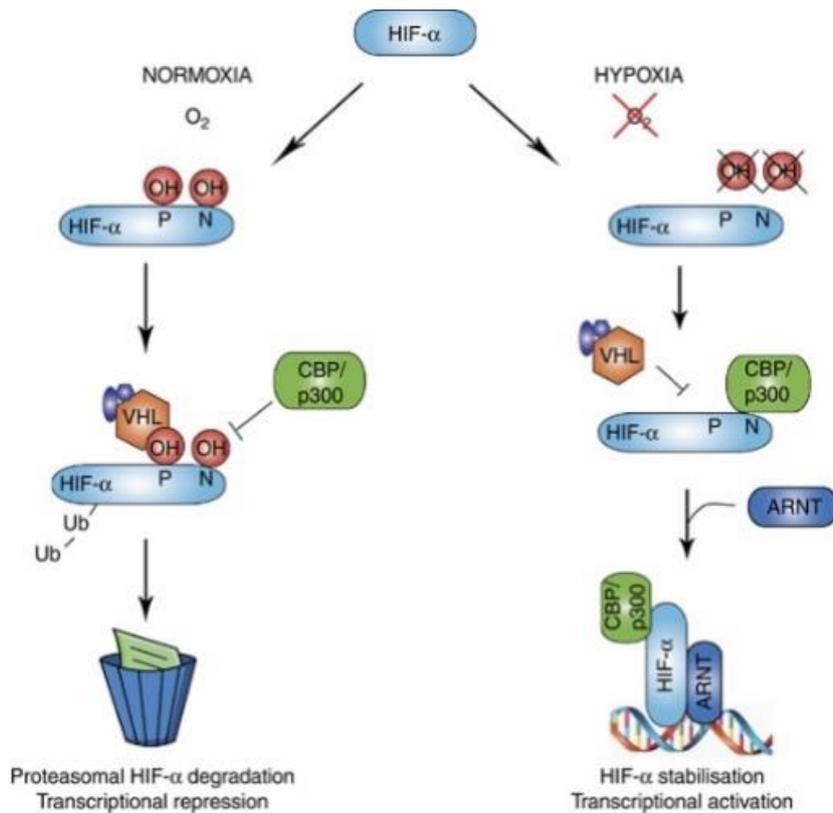


Figure 1 : Régulation de HIF-α, The emerging role of hypoxia, HIF-1 and HIF-2 in multiple myeloma - Scientific Figure on ResearchGate.

L'hétérodimère HIF-1 se fixe sur une séquence appelée HRE (Hypoxia Responsive Elements) et favorise son activation transcriptionnelle dans les cellules privées d'oxygène. C'est également le cas pour HIF-2a, cependant il active un nombre plus réduit de gènes. En revanche, HIF-3 agit comme un régulateur de l'activité de HIF-1 et HIF-2. La séquence HRE est retrouvée sur les gènes codant pour les transporteurs de glucose GLUT-1 et 3, les enzymes glycolytiques, VEGF : facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (qui entraîne une stimulation de l'angiogenèse), EPO et transferrine qui interviennent dans l'érythropoïèse, l'oxyde nitrique synthase inductible et l'hème oxygénase-1 qui synthétisent des vasodilatateurs, la tyrosine hydroxylase qui intervient dans la régulation de la respiration... Ces enzymes glycolytiques permettent de passer du métabolisme aérobie au métabolisme anaérobie qui va maintenir la production d'énergie nécessaire aux cellules lorsque les

apports en oxygène sont réduits. L'ensemble de ces gènes permettent au niveau cellulaire, mais aussi à l'échelle de l'organisme, une réponse adaptative à l'hypoxie.

L'hypoxie est le facteur majoritaire d'induction de HIF-1 α au niveau des cellules, cependant il existe d'autres stimulus, tels que l'insuline, l'IGF-1 et 2 (*insulin-like growth factor*), l'EGF (*epidermal growth factor*) ou le FGF (*fibroblast growth factor*), qui sont capables d'augmenter le niveau de ce facteur de transcription dans certains types cellulaires.

LES CONSEQUENCES PHYSIOLOGIQUES DE L'IMMERSION EN APNEE

Au cours de la plongée en apnée, il va y avoir des variations des conditions environnementales. La température (généralement plus froide que l'air), la pression hydrostatique qui augmente au fil de la profondeur. Dans un premier temps il y aura hyperoxie, puis normoxie et enfin hypoxie.

Quatre changements physiologiques vont apparaître lors de l'immersion (7), (8):

➤ **La splénocontraction :**

La rate est un organe lymphoïde mou situé dans la partie supérieure gauche de l'abdomen. Elle est composée de deux types de tissus : la pulpe blanche et la pulpe rouge. La pulpe blanche est composée de follicules lymphoïdes intervenant dans l'immunité. La pulpe rouge, qui représente la partie la plus grande de la rate, contient quant à elle, une importante quantité d'érythrocytes. Il est possible pour la rate de se contracter grâce à des protéines contractiles, lorsque l'organisme qui nécessite un apport en O₂ plus important comme lors d'exercice physique ou en condition d'hypoxie.

Dès l'immersion, on peut observer des contractions spléniques. Celles-ci vont entraîner une augmentation des érythrocytes circulants et ont pour but d'accroître la capacité de transport et de stockage de l'O₂.

Les contractions peuvent se prolonger jusqu'à 60 min après l'apnée.

➤ **La bradycardie :**

Dès lors que le visage est en contact avec de l'eau le rythme cardiaque diminue de 10% à 25%. L'effet est d'autant plus accentué que l'eau est froide. La bradycardie est à son maximum au bout de 20 secondes puis elle reste constante. Elle entraîne une

baisse du débit cardiaque et également du débit sanguin pulmonaire (9). Le débit sanguin pulmonaire joue un rôle dans le contrôle des échanges gazeux au niveau des poumons, la baisse de son débit entraîne donc une baisse des échanges au niveau des alvéoles. C'est la stimulation des récepteurs thermiques cutanés qui va conduire à la bradycardie, ils sont répartis sur tout le corps mais très abondants au niveau de la face. Ces thermorécepteurs sont innervés par les nerfs vagues du système parasympathique, qui ont une activité chronotrope négative.

- Les facteurs favorisant cette bradycardie sont : le jeune âge, le froid et l'entraînement.

- Les facteurs diminuant cette bradycardie sont : l'exercice (qui durant l'apnée va entraîner une tachycardie dans un premier temps puis la bradycardie va reprendre le dessus, mais elle sera quand même diminuée), la manœuvre de Valsalva (qui consiste à expirer de l'air vers les trompes d'Eustache, en ayant la bouche fermée et le nez pincé, ce qui va permettre de retrouver une pression égale de part et d'autre du tympan, cette manœuvre crée une pression positive ayant un effet bradycardisant) (10).

➤ **La vasoconstriction périphérique :**

La vasoconstriction intervient sous les effets combinés de la baisse de la température et de l'augmentation de la pression hydrostatique. Celle-ci va compenser la bradycardie et donc maintenir la pression artérielle. Grâce à la diminution de l'apport sanguin aux organes périphériques (plus résistants face à l'hypoxie), les organes nobles peuvent alors profiter d'un apport en O₂ habituel.

Les muscles vont travailler en anaérobiose, ils vont produire des déchets acides résultant des métabolismes oxydatifs (CO₂, lactates), cependant la vasoconstriction ne permettra pas l'évacuation de ces déchets. Ce phénomène va permettre de retarder l'acidose métabolique jusqu'à ce que la respiration reprenne.

➤ **Le transfert sanguin :**

Également appelé « Blood shift ». On peut observer ce phénomène dès l'immersion mais on retrouve un second transfert sanguin lorsque l'apnéiste descend en profondeur.

Tout d'abord, ce sont la poussée d'Archimède (qui facilite le retour veineux) et la pression hydrostatique (qui augmente avec la profondeur, elle est donc plus importante sur le bas du corps) qui vont créer le transfert sanguin vers le haut du corps et notamment le thorax. Ce transfert serait d'environ 500 mL à 1L de sang. L'augmentation du volume sanguin dans le thorax est détectée par les volorécepteurs au niveau du cœur qui, pour rétablir un volume normal et diminuer la pression, envoient un signal incitant l'organisme à diminuer la précharge. C'est la diurèse d'immersion.

A partir d'une certaine profondeur, la pression hydrostatique augmente et le volume pulmonaire va alors diminuer comme le décrit la loi de Boyle-Mariotte. ($P \times V = \text{constante}$). Le volume pulmonaire est réduit jusqu'à atteindre le volume résiduel. Lorsque le volume de la cage thoracique est comprimé à son minimum, il se crée une dépression à l'intérieur du thorax. Ce phénomène va attirer certains organes abdominaux vers le thorax qui seront retenus par le diaphragme. Cette dépression aspire le sang contenu dans les viscères et les extrémités puis le propulse dans la circulation pulmonaire. Les poumons et les capillaires alvéolaires sont ainsi remplis de sang et peuvent résister à l'écrasement car le vide intrathoracique est comblé. Ce second transfert sanguin est également compris entre 500 mL et 1L. Ces transferts peuvent entraîner des troubles du rythme ou de conduction cardiaques par distension des cavités cardiaques due à l'augmentation du retour veineux.

LA SYNCOPE HYPOXIQUE

A. GENERALITES

1. DEFINITIONS :

D'après la Haute Autorité de Santé, la syncope est un symptôme défini comme une perte de connaissance, à début rapide, de durée généralement brève, spontanément résolutive, s'accompagnant d'une perte du tonus postural, avec un retour rapide à un état de conscience normal. Elle est due à une hypoxie cérébrale globale et transitoire secondaire à une hypoperfusion sanguine cérébrale.

Il existe des états pré-syncopaux nommé « samba », mais cela ne signifie pas qu'ils soient toujours présents. En effet, une syncope peut survenir sans l'apparition de ces états, ou bien ces états peuvent ne pas évoluer vers une syncope.

La samba est une perte du contrôle moteur, qui entraîne des séries de convulsions incontrôlables. Ce sont ces convulsions, qui pourraient s'apparenter à une danse, qui sont à l'origine du nom « samba ». Elle est également due à l'anoxie cérébrale lors de l'arrêt de la ventilation durant l'apnée.

2. FACTEURS FAVORISANTS :

Les facteurs favorisant l'apparition d'une syncope sont : l'asthénie, l'eau froide, le stress, l'hyperventilation (principal facteur de risque de survenue d'une syncope pendant une séance d'apnée).

B. LA CLASSIFICATION DES DIFFERENTS TYPES DE SYNCOPES :

- **Syncope lors d'apnée : syncope anoxique**

Syncope anoxique : lorsque l'apnéiste résiste au réflexe de respiration quand la pression partielle en dioxyde de carbone (PaCO_2) atteint les 60mm Hg. Soit il résiste volontairement au réflexe de respiration pour essayer de dépasser ses limites et perd connaissance, soit il perd connaissance d'emblée.

- Samba et syncope après une hyperventilation (11):

Elles sont favorisées par l'hyperventilation, en effet certains apnéistes pratiquent cette technique avant la séance d'apnée pour retarder l'envie de respirer. L'hyperventilation est une ventilation supérieure à celle nécessaire pour assurer les besoins métaboliques. Il va alors évacuer plus de CO_2 que la normale, et apporter plus d' O_2 à son organisme. Au moment de plonger, avec l'hyperventilation, la PaO_2 sera légèrement augmentée et la PaCO_2 , quant à elle, sera diminuée de moitié.

Durant l'apnée, on retrouve 3 étapes : la descente, lorsque l'apnéiste est au fond et la remontée. Pendant la descente, les pressions partielles d' O_2 et de CO_2 augmentent car la pression extérieure augmente. Une fois arrivée au fond, il existe une hyperoxie qui diminue toutefois car l'organisme consomme petit à petit l' O_2 , donc sa pression partielle diminue, et en retour il y a une production du CO_2 , donc sa pression partielle augmente. Ce schéma continue lors de la remontée, mais la chute de la pression partielle en O_2 est intensifiée par la chute de la pression extérieure. L'hyperoxie de profondeur de fait, se transforme en hypoxie brutalement.

Ce sont les centres bulbaires qui sont chargés de stimuler la reprise de la respiration quand la PaCO_2 est supérieure à 60 mm Hg pour éliminer le CO_2 et réapprovisionner l'organisme en O_2 . Normalement, les pressions partielles en O_2 et en CO_2 sont inversement proportionnelles au cours de la respiration, donc quand le taux de CO_2 est trop important cela signifie que l'organisme a besoin de O_2 car son taux est trop faible. Or dans le cas de l'hyperventilation ces pressions n'évoluent plus

ensemble, il n'y a pas assez de CO₂ pour stimuler la reprise de la respiration alors que l'organisme est en manque d'O₂. C'est à ce moment-là que survient la samba.

Les manifestations cliniques peuvent survenir jusqu'à 20 secondes après la fin de l'apnée car, entre la reprise respiratoire et l'arrivée du sang oxygéné au niveau des récepteurs, il s'écoule un certain délai durant lequel la PaO₂ continue de diminuer et donc l'hypoxie cérébrale continue de s'amplifier. Une surveillance est alors requise même lorsque l'apnée est terminée.

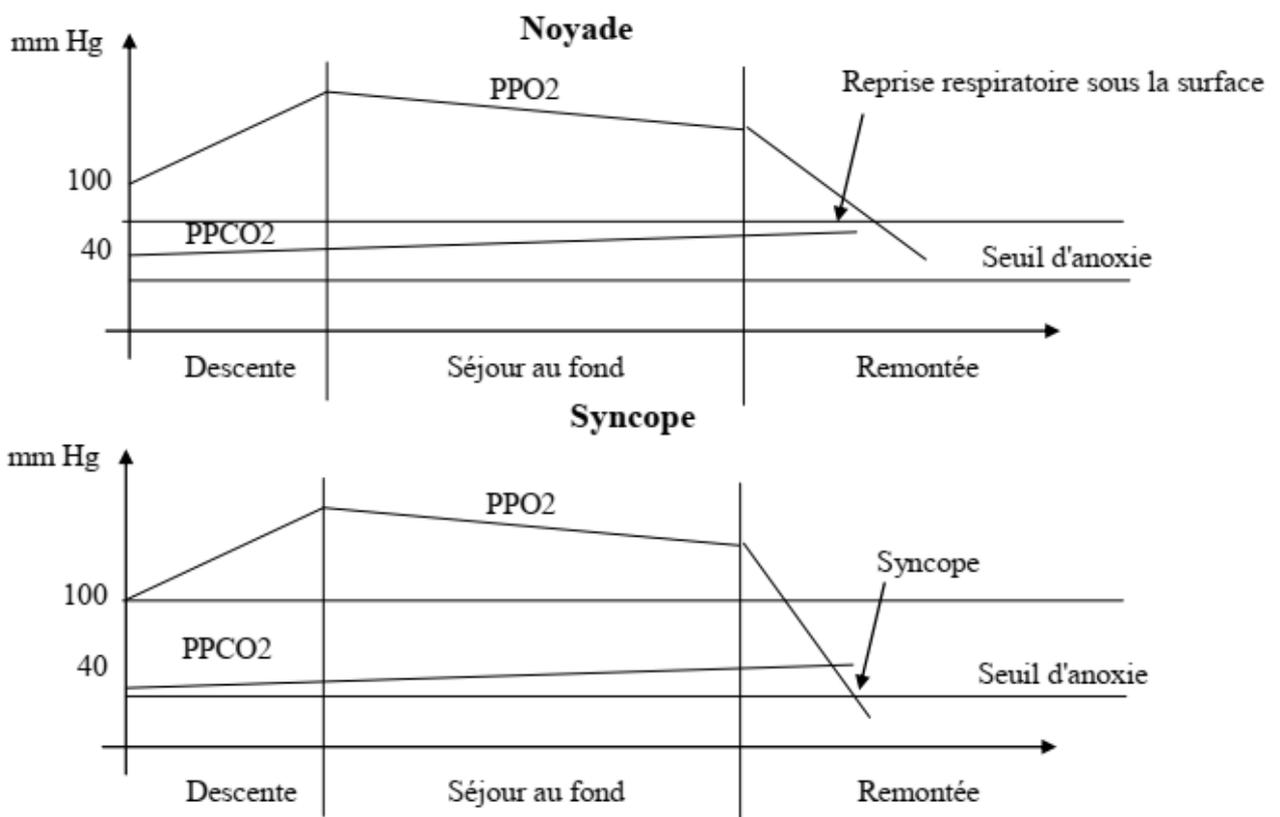


Figure 2 : Evolution des pressions partielles en oxygène et en dioxyde de carbone en fonction des différentes étapes durant l'apnée. FFESSM

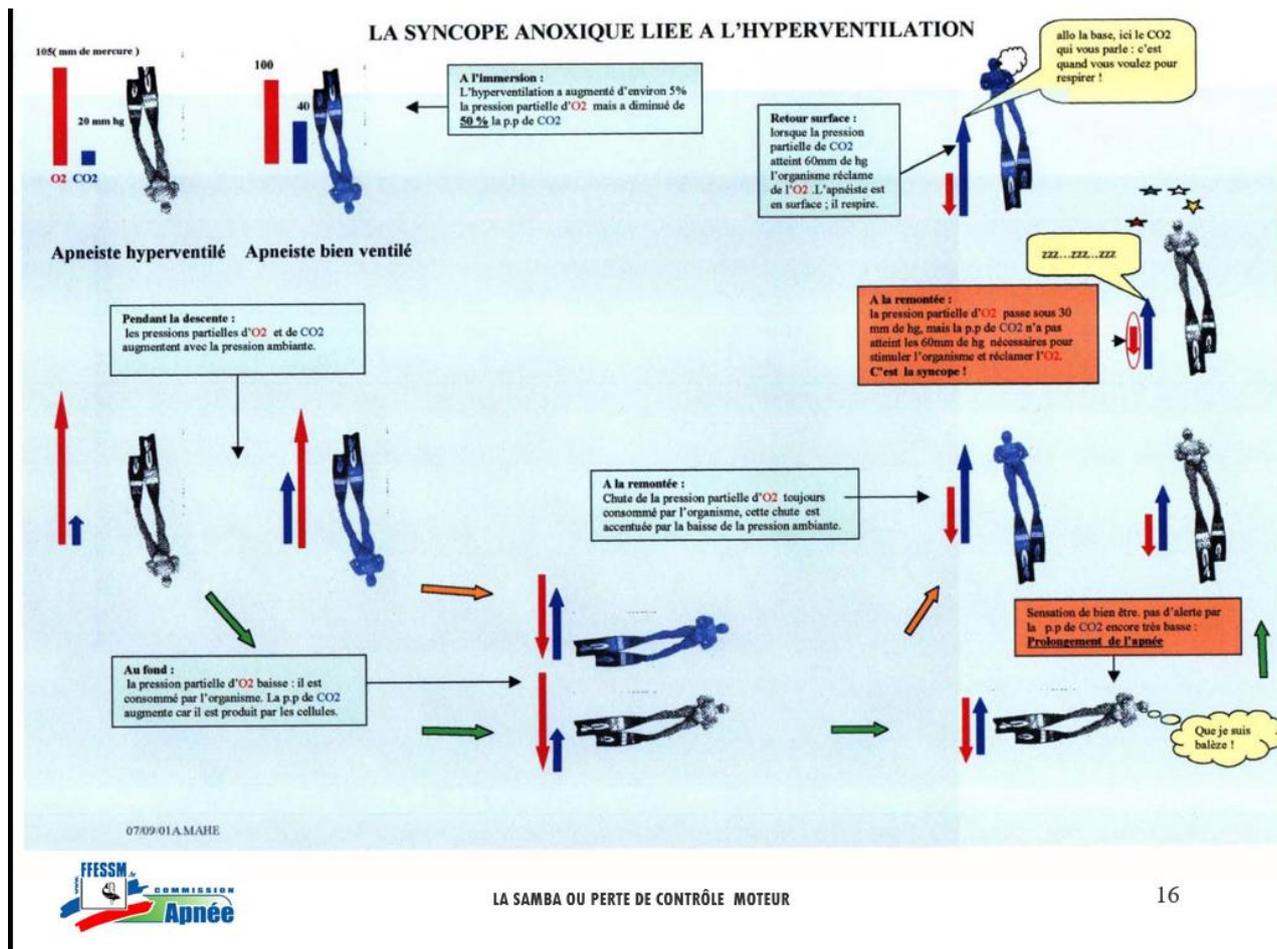


Figure 3 : Mécanisme de la syncope anoxique due à l'hyperventilation

- Syncope réflexe ou neurocardiogénique :

Elle entraîne une perte de connaissance brève due au réflexe de Bezold-Jarish (12) qui induit une baisse rapide de la pression artérielle accompagnée d'une bradycardie. Ce réflexe serait initié à la suite de la détection d'une hypovolémie par les mécanorécepteurs du ventricule gauche, des stimuli nociceptifs ou visuels et des variations de pression artérielle repérées par les barorécepteurs du sinus carotidien. Ces informations seront transmises au tronc cérébral, au niveau du tractus solitaire, qui, en réponse, activera le système neurovégétatif. Celui-ci induira une augmentation du tonus vagal au niveau cardiaque, on obtiendra alors une bradycardie, et une diminution du tonus sympathique, qui va amener à une vasodilatation des vaisseaux périphériques et donc une hypotension.

Il existe différentes formes (13) (14):

- Vasovagale : c'est la forme de syncope la plus fréquente. Elle survient chez le sujet à cœur sain en cas d'émotion forte (stress, peur, douleur, vue du sang) ou d'une station debout prolongée. Elle est favorisée par la fatigue, la chaleur mais n'a aucun lien avec l'hypoglycémie. Les symptômes sont caractéristiques : transpiration, pâleur, nausées, vertiges, vision floue... (Il existe également des formes atypiques, c'est-à-dire sans facteur déclencheur).
- Hypersensibilité du sinus carotidien
- Cardio-inhibitrice, sans prodrome avec adénosinémie basse
- Situationnelle : durant la miction, la défécation, lors de douleurs intenses, pendant la toux ou des éternuements, une manœuvre de Valsalva, ou bien après un effort physique important.

- Hypotension orthostatique :

Les syncopes dues à une hypotension orthostatique, surviennent lors du passage de la position couchée à la position debout. En effet, lors de ce changement de position, on peut observer une diminution transitoire du débit cardiaque et de la pression artérielle. Automatiquement, le système sympathique va s'activer et donc rétablir le débit cardiaque ainsi que la pression artérielle par une augmentation du retour veineux, une accélération de la fréquence cardiaque et une résistance vasculaire importante. Si le système nerveux autonome ne parvient pas à initier ou maintenir ces mécanismes compensatoires, la syncope peut survenir.

L'hypotension orthostatique peut être induite par une dysautonomie : Maladie de Parkinson, atrophie multi-systémique, démence à corps de Levy, neuropathie diabétique, amylose, ou lésions médullaires. Il existe également des dysautonomies d'origine médicamenteuse (vasodilatateur, diurétique, antidépresseur, neuroleptique) ou alcoolique.

- Les Syncopes hypoxiques doivent aussi être l'occasion de dépister une éventuelle pathologie valvulaire, rythmique ou coronarienne associée.

C. DIAGNOSTIC (13) (14) :

Les syncopes font partie des pertes de connaissance brèves non traumatiques. Ce sont l'anamnèse, l'examen clinique, la mesure de la pression artérielle en position couchée et debout et l'électrocardiogramme qui vont permettre d'établir le diagnostic. Le principal diagnostic différentiel d'une perte de connaissance brève est l'épilepsie. En effet, on retrouve dans cette pathologie des symptômes similaires à la syncope comme une perte de connaissance brève (même si elle n'a pas la même origine physiologique), des mouvements cloniques peuvent parfois être présents pendant une syncope, différents types de sensations avant ou après l'évènements.

Une fois les pathologies cardiaques intrinsèques éliminées, le diagnostic repose sur l'interrogatoire et sur 2 tests : le tilt test et l'ATP test. (15)

Le tilt test consiste à allonger le sujet sur une table mobile, de le sangler et de le « scoper » afin de mesurer les différents paramètres que sont la pression artérielle diastolique et systolique, le rythme cardiaque et la saturation pulsée en oxygène (SpO₂).

L'ATP test consiste à injecter rapidement un bolus de 20 mg d'adénosine triphosphate (ATP) qui va provoquer une réaction cardio-inhibitrice, le patient est alors sous surveillance électrocardiographique. Le test est considéré comme positif si le patient présente une asystolie durant plus de 6 secondes ou un bloc auriculo-ventriculaire durant plus de 10 secondes.

Signes cliniques suggérant le diagnostic	Crise d'épilepsie probable	Syncope probable
Signes lors de la perte de connaissance (tels qu'observés par un témoin)	Durée longue Les mouvements tonico-cloniques sont habituellement prolongés et leur apparition coïncide typiquement avec la perte de connaissance Mouvements cloniques d'un hémicorps Automatismes clairs tels que la mastication, la déglutition (lors d'une crise partielle) ou l'hypersalivation Hypertonie Morsure de la langue à sa partie latérale ou morsure de la face interne des joues Cyanose du visage	Durée courte Les mouvements myocloniques sont inconstants, toujours de courte durée (< 15 secondes) et ils commencent après la perte de connaissance Hypotonie Pâleur
Symptômes avant l'événement	Aura inconstante et variée : hallucinations visuelles, auditives, olfactives, sensitives ou mnésiques (impression de déjà-vu), etc.	Nausées, vomissements, gêne abdominale, sensation de froid, transpiration (à médiation neurale) Sensation de tête vide, vision trouble
Symptômes après l'événement	Confusion prolongée (plusieurs minutes) Douleurs musculaires	Absence de confusion ou de courte durée (quelques secondes) Nausées, vomissements, pâleur (à médiation neurale)
Autres éléments cliniques de moindre valeur évocateurs de crise (faible spécificité)	Antécédent familial d'épilepsie Survenue durant le sommeil Perte des urines notée après l'événement Céphalée après l'événement Somnolence après l'événement	

Figure 4 : Diagnostic différentiel entre la syncope et l'épilepsie, Recommandations professionnelles- Pertes de connaissance brèves de l'adulte : prise en charge diagnostique et thérapeutique des syncopes : HAS

1. L'EXAMEN CLINIQUE :

Il est guidé par les réponses données lors de l'interrogatoire. Il comporte la prise de la pression artérielle en position couchée (aux deux bras) et debout et donc la recherche d'hypotension orthostatique, l'auscultation cardiaque et des troncs supra-aortiques, ainsi que l'évaluation de l'hydratation.

Il est très important de distinguer à ce stade la syncope convulsivante, due à l'hypoxie cérébrale et qui peut comme la crise épileptique s'accompagner de pertes d'urines et de mouvement cloniques, d'une véritable crise épileptique car la prise en charge est différente. Dans le doute un EEG des 24 h sera pratiqué.

2. L'ECG :

L'électrocardiogramme (ECG) est rarement contributif au diagnostic mais permet d'identifier s'il y a des anomalies qui pourraient faire suspecter une cardiopathie.

Toutes ces données vont permettre de poser le diagnostic, de connaître la cause et donc le type de syncope. Parfois, après ces 3 étapes, le diagnostic reste encore incertain. Des examens complémentaires seront alors effectués.

Pour information, les syncopes neurocardiogéniques représentent plus de la moitié des syncopes diagnostiquées. En effet, environ 1,2% des admissions aux urgences sont des syncopes, dont 58% seront hospitalisées. Pour les patients qui auront pu être diagnostiqués, on retrouve 57% qui sont atteints de syncopes vasovagales et 15% qui sont atteints de syncopes orthostatiques. (13)

3. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

-Lorsqu'une cause cardiaque est suspectée : les recommandations sont de réaliser une échocardiographie, un holter ECG et tensionnel, et des études électrophysiologiques.

-Lorsqu'une syncope liée à l'hypotension orthostatique est suspectée : les recommandations sont de réaliser un test d'inclinaison, également appelé Tilt test. Ce test va reproduire les conditions de la syncope : chute de tension et bradycardie, en passant rapidement de la position couchée à la position debout. Si une syncope apparaît dans les 20 min, le test est positif. Si celle-ci ne se produit pas, des dérivés nitrés seront donnés au patient par une bouffée sublinguale et il attendra encore 20 min. Si aucune syncope n'apparaît après ces 40 minutes, le test est négatif.

-Lorsqu'une syncope réflexe est suspectée : les recommandations sont de réaliser un massage du sinus carotidien et un test d'inclinaison. Ce massage va ralentir le rythme

cardiaque et faire diminuer la pression artérielle, la durée de massage recommandée est de 5 secondes au minimum et 10 secondes au maximum. Le massage carotidien est réalisé en décubitus dorsal puis debout sur une table basculante, côté droit, puis gauche. Il permet de diagnostiquer une hypersensibilité des sinus carotidiens. Le diagnostic est certain si une syncope ou une lipothymie (état de malaise sans perte de connaissance) est reproduite pendant ou immédiatement après le massage en présence d'une asystolie dépassant 3 secondes et/ou une chute de la pression systolique de 50 mmHg ou plus.

Chez les patients chez qui la syncope reste inexplicée et sans prodrome, on peut réaliser un test à l'ATP. Ce test révèle alors un type spécifique de syncope neurocardiogénique à adénosine basse, on dit qu'elle est cardio-inhibitrice.

-Lorsque des symptômes suggèrent une pseudo-syncope psychogène ou qu'une véritable syncope est due à des médicaments psychotropes, il est recommandé de réaliser une évaluation auprès d'un psychiatre.

Lorsque le patient présente un seul épisode ou de rares syncopes, sans complication ou sans situation à risque, les tests de confirmation ne sont pas, généralement, nécessaires.

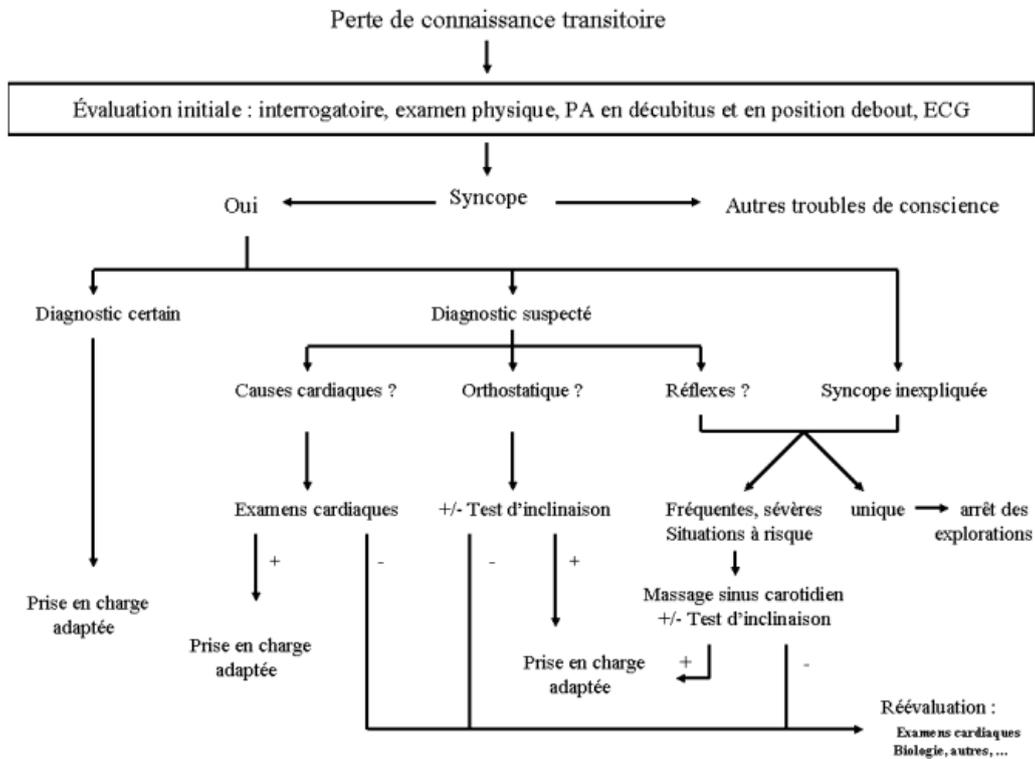


Figure 5 : Arbre décisionnel de la prise en charge d'une syncope fondée sur l'évaluation initiale, HAS

D. TRAITEMENTS ET ACTIONS PREVENTIVES (12) (13) :

- **Syncope réflexe :**

Les α ou β -bloquants sont efficaces mais seulement chez un patient sur deux. On a par exemple la Midodrine qui a un effet sympathomimétique direct sélectif des récepteurs alpha-adrénergiques périphériques ce qui entraîne une vasoconstriction au niveau veineux puis artériel. Cet effet prévient les troubles orthostatiques, augmente les résistances périphériques et provoque une élévation de la pression artérielle.

On a également la fludrocortisone qui est efficace dans près de la moitié des cas. Elle possède une activité minéralocorticoïde. A doses thérapeutiques, elle est à l'origine d'une rétention sodée et d'une augmentation de l'excrétion urinaire du potassium et des ions hydrogène ; ce qui entraîne une élévation de la pression artérielle.

La midodrine exerce un effet additif sur la fludrocortisone ce qui augmente le volume intravasculaire. L'association de midodrine et de fludrocortisone a été proposée.

Les patients peuvent également s'entraîner à désensibiliser leur système nerveux autonome de deux façons : tout d'abord en réalisant des Tilt test à répétition jusqu'à la disparition des syncopes, ou alors en s'entraînant à se maintenir debout contre un mur et les pieds joints, quotidiennement, pendant 30 minutes. En ce qui concerne les patients hypertendus, une réadaptation des traitements hypotenseurs est nécessaire. La stimulation cardiaque pourrait être intéressante dans les syncopes cardio-inhibitrice.

- **Hypotension orthostatique :**

Dans la majeure partie des cas, le traitement se limite à modifier le traitement des pathologies concomitantes. Il convient de rappeler aux patients qu'un apport hydrique quotidien suffisant est important. Une surélévation de la tête de lit pourrait diminuer la différence entre la position couchée et debout. Le port de bas de contention peut améliorer en cas d'insuffisance veineuse. Le patient peut réaliser des manœuvres de contractions isométriques avec croisement des jambes ou le serrage des mains.

- **Syncope anoxique (16) :**

Quand il s'agit de la samba, il suffit d'enlever le masque de l'apnéiste et de l'éloigner du bord pour éviter qu'il ne se blesse.

Lors de la syncope, comme il y a perte de connaissance, il faut vite sortir la tête de l'eau de la victime pour qu'elle ne se noie pas, après lui avoir retiré son masque on pourra lui administrer plusieurs insufflations bouche à nez. Une fois qu'elle aura repris connaissance, s'il n'y a pas de complication elle sera réoxygénée par masque à oxygène (15L/min) pendant 10 min. S'il y a eu un risque d'inhalation d'eau lors de la remontée, il y a un risque d'atteinte pulmonaire. La victime sera alors hospitalisée et surveillée par contrôle radiologique et gazométrique.

Pour prévenir ces syncopes, l'apnée doit toujours être réalisée sous surveillance, éviter les apnées répétées et rapprochées, respecter les périodes de récupération, avoir une bonne condition physique et ne pas vouloir dépasser ses limites. Il faut éviter de faire trop de mouvements, de mettre la tête en extension et de faire des tours d'horizon car cela consomme beaucoup d'énergie et l'organisme doit l'économiser. Le lestage doit être adapté pour ne pas demander trop d'effort lors de la remontée. Il est préférable de ne pas pratiquer la plongée en apnée après une plongée en bouteille au cours de la même journée. Il ne faut pas réaliser d'apnée statique au fond. Bien sûr il est préférable d'éviter de réaliser une hyperventilation avant l'épisode d'apnée.

Il existe un lien étroit entre les syncopes d'une manière générale et les syncopes anoxiques en particulier.

Mais avant d'aborder ce lien, il convient de faire un bref rappel sur le système adénosinergique.

LE SYSTEME ADENOSINERGIQUE

A. STRUCTURE ET METABOLISME :

L'adénosine est un nucléoside purique formé d'une base, l'adénine, rattachée à un noyau ribose par une liaison β -glycosidique.

L'adénosine est présente dans toutes les cellules de l'organisme. Elle est synthétisée en permanence en milieu intracellulaire et extracellulaire.

Tout d'abord, en milieu intracellulaire, elle peut provenir soit de la déphosphorylation de l'adénosine monophosphate, par des 5'nucléotidases intracellulaires, ou alors de l'hydrolyse de la S-adénylhomocystéine par la S-adénylhomocystéine hydrolase (SAH) via le cycle de la méthionine (17). L'adénosine formée dans les cellules est acheminée vers le milieu extracellulaire par le mécanisme de diffusion facilitée à l'aide de transporteurs spécifiques bi-directionnels, ce qui permet de maintenir l'équilibre des concentrations en adénosine entre les milieux intra et extracellulaire. Il existe également des transporteurs concentratifs, qui vont permettre de garder des concentrations intracellulaires en adénosine plus importantes. En effet, ces différences de concentrations sont nécessaires dans certains tissus comme les reins, les lymphocytes, les monocytes... Ces transporteurs ont été clonés et nommés par rapport à leur fonction (18) : Equilibrative Nucleoside Transport protein : ENT1 et ENT2 ; Concentrative Nucleoside Transport protein : CNT1 et CNT2.

Dans le milieu extracellulaire, l'adénosine provient de la déphosphorylation de l'ATP en adénosine monophosphate (AMP) par l'ecto-apyrase CD39 puis de la déphosphorylation de l'AMP en adénosine par CD37 une ecto-5'-nucléotidase (19). Elle peut également être obtenue à partir de l'AMPc libérée par des neurones. L'AMPc sera métabolisée par des phosphodiésterases pour donner de l'AMP puis transformée en adénosine par une ecto 5'-nucléotidase comme précédemment (20).

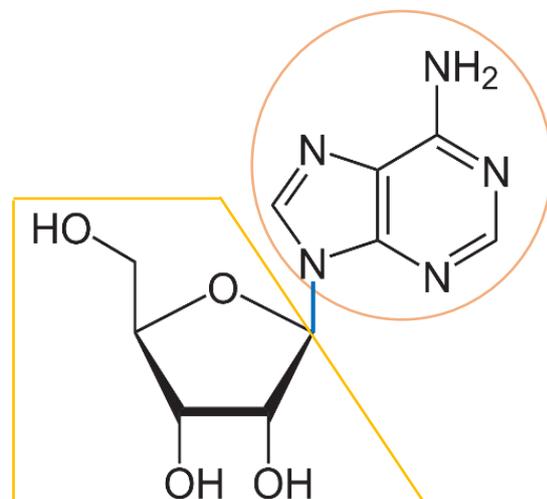


Figure 6 : Structure de l'adénosine

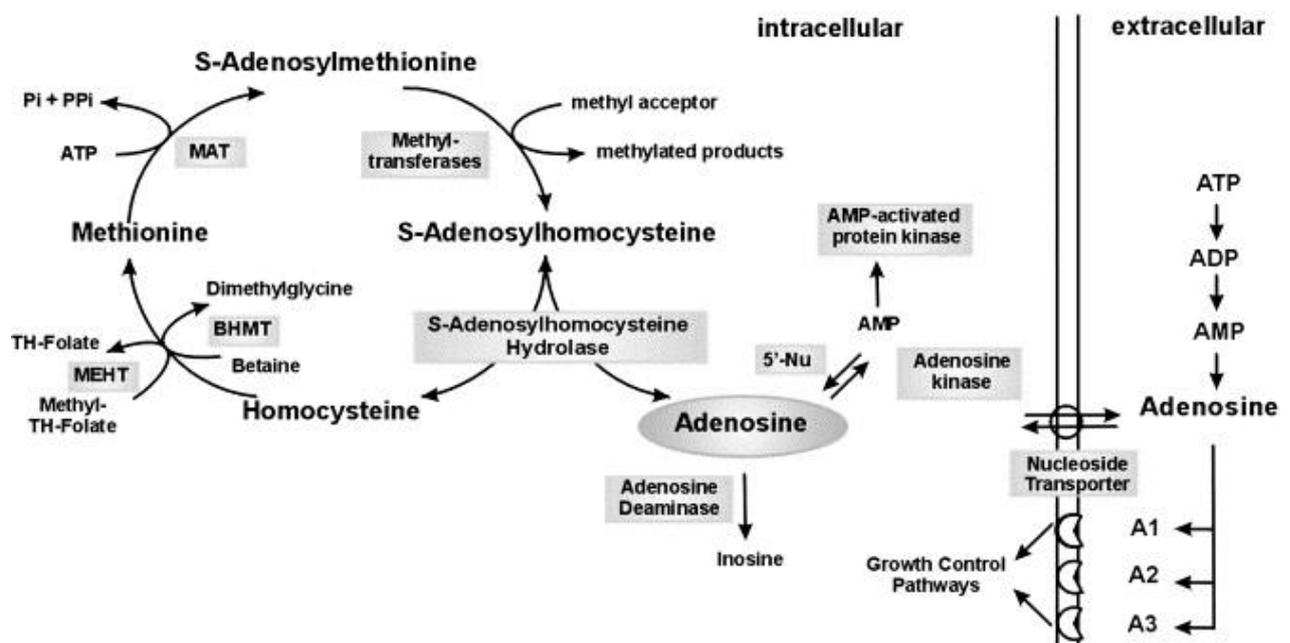


Figure 7: Métabolisme de l'adénosine

Role of S-adenosylhomocysteine hydrolase in adenosine-induced apoptosis in HepG2 cells, Marina Hermes, Hartmut Osswald, Doris Kloor, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Medicine, University of Tuebingen, Wilhelmstrasse 56, D-72074 Tuebingen, Germany

B. REGULATION (21) :

La production d'adénosine est régulée en fonction des conditions cellulaires. Dans des conditions normales, c'est-à-dire sans stress oxydatif, la concentration intracellulaire en adénosine est contrôlée par les enzymes et reste faible. La majeure partie de l'adénosine est obtenue par déphosphorylation de l'AMP et seulement 30% environ est obtenue par l'hydrolyse de la SAH.

En revanche, un stress oxydatif va fortement stimuler la synthèse d'adénosine par dégradation de l'ATP (intra et extracellulaire). La concentration en adénosine intracellulaire va donc augmenter et celle-ci sera transportée dans le milieu extracellulaire. La concentration en adénosine extracellulaire sera donc beaucoup plus élevée que la normale.

L'adénosine est un marqueur très sensible de l'hypoxie et du stress oxydatif (22).

Une fois libérée dans le plasma, elle a une demi-vie très courte, car elle est rapidement capturée par les érythrocytes via le transporteur équilibratif ENT1 ou métabolisée en inosine via l'adénosine déaminase (ADA) pour rejoindre le pool de l'acide urique.

En résumé, la régulation des concentrations extracellulaire en adénosine se fait pour l'essentiel par le captage érythrocytaire via ENT1 et par la déamination en inosine via l'adénosine déaminase.

C. RECEPTEURS :

L'adénosine exerce ses effets physiologiques par l'intermédiaire de récepteurs purinergiques. Ils font partie de la super famille des récepteurs couplés aux protéines G, il en existe 4 types : A₁, A_{2A}, A_{2B} et A₃.

Leur structure est composée d'une chaîne polypeptidique qui forme 7 hélices transmembranaires, avec une partie carboxy-terminale cytosolique et une partie amino-terminale extracellulaire. Les hélices sont formées par 25 à 30 acides aminés et sont reliés par six boucles dont trois intracellulaires et trois extracellulaires. Du côté extracellulaire ces boucles contiennent des sites pour les modifications post-traductionnelles comme par exemple glycosylation. Seul les récepteurs A₁ et A₃ contiennent des sites pour la palmitoylation dans le domaine carboxy-terminal. Les récepteurs A₂, quant à eux, possèdent des sites de fixation pour les protéines de régulation. En effet, sa partie c-terminale est composée de plus de 120 acides aminés qui permettent cette fixation. Il a été démontré que les résidus Histidine sont impliqués dans la reconnaissance et/ou l'activation du récepteur car ils établissent des liaisons hydrogènes avec le ligand (23).

Les quatre récepteurs ont pour effecteur commun l'adénylcyclase qui peut être inhibée ou stimulée suivant le récepteur activé. Les récepteurs A₁ et A₃ étant couplés aux protéines G_i, leur activation va induire une diminution de la concentration en AMPc par l'inhibition de l'adénylcyclase dans les cellules cibles alors que pour les récepteurs A_{2A} et A_{2B} qui sont couplés aux protéines G_s, leur activation va induire une augmentation de la concentration en AMPc par la stimulation de l'adénylcyclase. Dans certains tissus, A_{2A} peut être couplé à d'autres protéines G, comme par exemple dans le striatum où elle est couplée avec la protéine G_{olf} (24). Il faut savoir que le récepteur A_{2A} a une affinité plus faible pour l'adénosine par rapport au récepteur A₁. Les A_{2B} et A₃ ont une plus faible affinité pour l'adénosine, il faut donc des concentrations élevées en adénosine pour les activer.

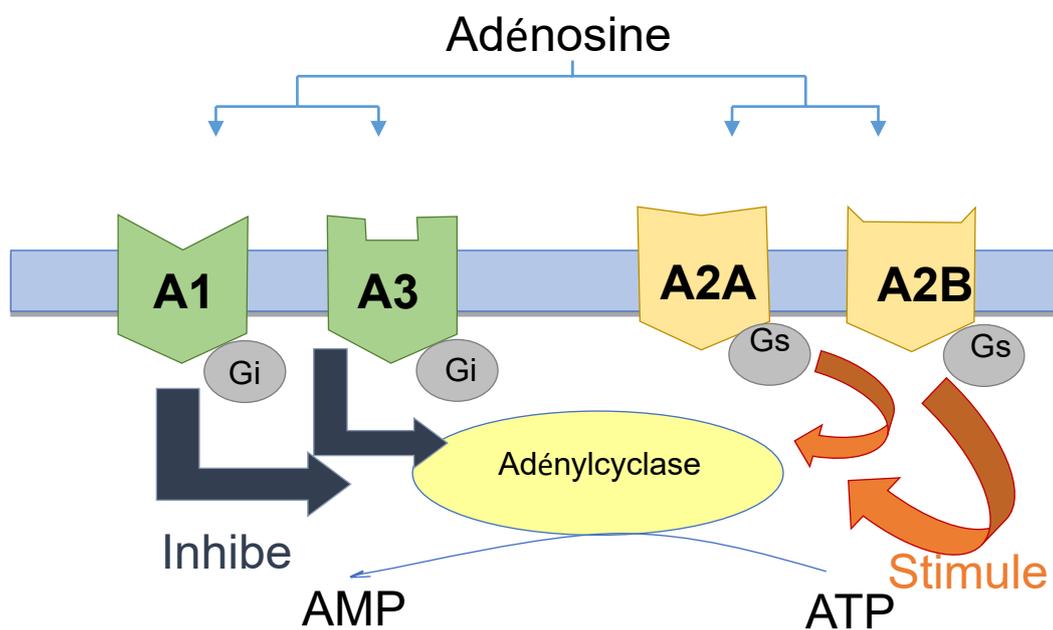


Figure 8 : Représentation schématique des effets de l'activité des récepteurs de l'adénosine sur la production d'AMPc

L'expression des récepteurs varie selon les tissus et leur activité est liée à cette expression.

	Expression forte	Expression intermédiaire	Expression faible
A₁R	Cerveau (cortex, cervelet, hippocampe) cornes dorsales de la moelle, yeux, cœur, surrénales	Autres régions du cerveau, muscle squelettique Foie, reins, tissus adipeux, glandes salivaires, œsophage, colon, testicules	Poumons, pancréas
A_{2A}R	Rate, thymus, lymphocytes, plaquettes, striatum, bulbes olfactifs	Cœur, poumons, vaisseaux sanguins	Autres régions du cerveau
A_{2B}R	Cæcum, colon	Poumon, vaisseaux, yeux, éminence médiane, Mastocytes	Tissus adipeux, surrénales, cerveau, reins, foie, ovaires
A₃R	Testicules Mastocytes	Cervelet, hippocampe Poumons, rate, hypophyse	Thyroïde, cerveau, cœur, intestin, surrénales, foie

Figure 9 : Expression des récepteurs dans les tissus, Thèse « Contribution à l'étude du système adénoenergique en pathologie cardiovasculaire », F. FRANCESCHI 2012

Effets physiologiques en réponse à l'activation des récepteurs selon les tissus :

Tissus	Récepteurs	A ₁	A _{2A}	A _{2B}	A ₃
Cœur et vaisseaux		Effet chronotrope , dromotrope et inotrope négatif → Bloc Auriculo- Ventriculaire. Vasoconstriction	Tachycardie Vasodilatation avec chute de la pression artérielle. Régulation du flux coronarien par les canaux potassiques sensibles à l'ATP.	Vasodilatation Régulation du flux coronarien par les canaux potassiques sensibles à l'ATP	
Poumons		Bronchoconstriction	Bronchodilatation		
Système nerveux central		Diminution de la libération de neuromédiateurs , effet sédatif et anticonvulsivant.	Augmentation de la libération de neuromédiateurs , stimulant.	Participe au contrôle de la motricité.	Effet neuroprotecteur via l'inhibition des voies glutamatergiques (25).
Plaquettes			Anti-agrégant plaquettaire		
Inflammation			Anti- inflammatoire	Dégranulation des mastocytes	Dégranulation des mastocytes

Figure 10 : Effets physiologiques en réponse à l'activation des récepteurs

- Les récepteurs A_1 et A_3 :

L'activation des récepteurs A_1 et A_3 a un effet protecteur contre les accidents d'ischémie-reperfusion myocardiques, pulmonaires et cérébraux (26), (27), (28).

Les récepteurs A_1 pourraient également agir sur l'angiotensine II et le sodium, ce qui pourrait améliorer le syndrome d'hypertension.

L'activation des récepteurs A_3 dans les cellules polynucléées, l'endothélium, les cardiomyocytes et les fibres musculaires lisses, favorise leur protection en stimulant le système anti-oxydatif grâce à la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion réductase (29).

- Les récepteur A_2 (A_{2A}/A_{2B}) :

L'activation des récepteurs A_2 va inhiber les canaux calciques voltage-dépendant et moduler les canaux potassiques, ce qui va entraîner un effet hypotenseur via la vasodilatation.

Les récepteurs A_2 sont protecteurs cette fois-ci contre les atteintes secondaires au phénomène d'ischémie-reperfusion, grâce à leur action anti-inflammatoire.

Les récepteurs A_{2B} ont une action inhibitrice sur la prolifération des fibres musculaires lisses vasculaires (30).

Quelques utilisations thérapeutiques :

- Traitement de tachycardie

L'adénosine est utilisée comme antiarythmique dans le traitement des tachycardies supra-ventriculaires. Elle doit être administrée sous monitoring continu et enregistrement électrocardiographique. L'administration doit se faire par bolus intraveineux rapide. De part son effet inhibiteur de la conduction nodale, elle permet de réduire les crises de tachycardie jonctionnelle. D'autre part, cette injection va permettre de différencier les tachycardies supra-ventriculaires, dont le rythme sera ralenti, d'une tachycardie ventriculaire, dont le rythme restera inchangé. Les effets indésirables très fréquents sont : flush facial, dyspnée, bradycardie, pause sinusale, pause post-extrasystolique, extrasystoles auriculaires, bloc auriculoventriculaire, troubles de l'excitabilité ventriculaire tels que des extrasystoles ventriculaires, tachycardies ventriculaires non soutenues, sensation de douleur/d'oppression dans la poitrine. Nous pouvons retrouver comme spécialité le KRENOSIN avec pour générique ADENOSINE MEDAC, réservée à l'usage hospitalier.

- Diagnostic de syncope

L'injection d'adénosine permet de diagnostiquer un type spécifique de syncope neurocardiogénique. Ce test à l'ATP consiste en l'injection intraveineuse de 20 mg d'ATP avec enregistrement continu d'un ECG. Le test est considéré comme positif si le patient présente une asystolie durant plus de 6 secondes ou un bloc auriculoventriculaire durant plus de 10 secondes.

Comme vu précédemment, l'adénosine est protectrice lors d'épisode d'ischémie, elle est donc utilisée au cours des interventions chirurgicales cardiaques ou bien d'infarctus du myocarde.

- Cardioplégie :

La cardioplégie est une technique qui permet d'arrêter l'activité du cœur pendant une chirurgie cardiaque. L'adénosine entre dans la composition des solutés administrés pour engendrer l'arrêt cardiaque au cours de la chirurgie sous ECG. De plus, elle a un rôle protecteur contre l'ischémie-reperfusion.

- Adénoscan :

C'est une solution injectable à base d'adénosine, destinée à être utilisée lors de la scintigraphie de perfusion myocardique lorsque l'épreuve d'effort est impossible à effectuer ou inappropriée. Il doit être administré sous surveillance cardiologique c'est-à-dire avec un contrôle continu de l'électrocardiogramme, en raison du risque de survenue d'arythmie. La fréquence cardiaque et la pression artérielle doivent être contrôlées. Ce produit est donc réservé à l'usage hospitalier. Adénoscan va induire une augmentation du débit sanguin dans les coronaires.

Les effets indésirables les plus fréquents sont : rougeur de la peau avec une sensation de chaleur au niveau du visage, gêne respiratoire et/ou abdominale, besoin de respirer profondément (dyspnée), céphalées, douleur dans la poitrine.

Il existe des contre-indications comme l'asthme et la BPCO, car il y a des risques de bronchospasmes comme l'adénosine va entraîner une vasoconstriction par l'intermédiaire des récepteurs A_1 . Pour pallier cette contrainte, il existe le Regadenoson, qui est un agoniste spécifique des récepteurs A_{2A} .

Pour information, il existe également la Persantine (Dipyridamole) injectable lorsque le test à l'effort ne peut être réalisé. Elle va inhiber la recapture de l'adénosine, ce qui va permettre d'avoir une forte concentration de celle-ci et donc d'obtenir des concentrations semblables à celles au cours d'un effort. Elle est plus souvent utilisée que l'Adénoscan.

TRAVAUX EXPERIMENTAUX SUR LE MODELE DE L'APNEISTE

Le système adénoenergique est crucial pour l'adaptation de l'organisme au manque d'oxygène. Il a été montré que l'hypoxie d'altitude entraînait une augmentation précoce de l'adénosine plasmatique en période ré-ascensionnelle. Cette augmentation des concentrations en adénosine favorise la vasodilatation périphérique et donc une meilleure oxygénation aux tissus et en même temps diminue la précharge en diminuant le retour veineux et donc en soulageant la fonction systolique du ventricule gauche. Par ailleurs l'activation des récepteurs A_{2A} , induit un effet inotrope positif (31). L'augmentation des concentrations en adénosine plasmatique en hypoxie d'altitude a été attribuée à une diminution de l'expression du transporteur ENT1 érythrocytaire (32). Cette diminution de l'expression pourrait être médiée par l'activation des récepteurs A_{2B} qui ne sont sollicités que lors de fortes concentrations en adénosine. En effet la baisse de l'expression de ENT1 induit une diminution du captage érythrocytaire de l'adénosine libérée par les cellules endothéliales et les myocytes lors de l'hypoxie.

Par ailleurs il a été montré que chez l'apnéiste, il existait une libération massive d'adénosine dans le sang circulant (33). Cette libération participe paradoxalement à la fois à l'adaptation à l'hypoxie (comme en altitude), mais aussi favorise les syncopes de part son effet bradycardisant via l'activation des récepteurs A_1 .

Le but de ce travail a été de déterminer si les mécanismes décrits à propos de l'hypoxie d'altitude se retrouvaient chez l'apnéiste. En particulier quel est l'impact d'une apnée prolongée sur i) les concentrations plasmatiques en adénosine, ii) sur le niveau d'expression de ENT1 érythrocytaire et iii) sur le niveau d'expression des récepteurs A_{2B} . Nous avons également étudié l'impact de la baisse de la pression partielle en dioxygène sur l'adénosine déaminase, une enzyme clef dans la régulation de la concentration en adénosine extra cellulaire.

Cette étude a été réalisée par : Marion MARLINGE, Donato VAIRO, Emmanuel FENOUILLET, Régis GUIEU, Equipe V du C2VN et Caroline VERNET.

A. SUJETS

10 apnéistes de haut niveau ont accepté de participer à l'étude. Le consentement éclairé et écrit a été obtenu pour chacun. Les apnéistes ont été installés sur une table d'examen avec une température constante (25°C). Il leur a été demandé de réaliser 4 ou 5 apnées sub-maximales préparatoires avec 3 min de récupération entre chaque apnée, puis une apnée maximale. 10 sujets non apnéistes (contrôles), appariés sur l'âge et le sexe ont servi de contrôle pour les bilans biologiques. Il n'a pas été demandé aux contrôles de faire une apnée.

Caractéristiques	Apnéistes	Contrôles	P
Age (année)	44+/-6 [21-57]	47+/-9 [27-61]	p>0,05
Indice de masse corporelle	77+/-13 [61-90]	78+/-11 [59-93]	p>0,05
Taille (cm)	179+/-11 [165-193]	175+/-14 [168-187]	p>0,05
Expérience (année)	12+/-7 [4-21]		
Entraînement par semaine (heures)	16+/-4 [8-20]		
Durée de l'apnée à sec (s)	260+/-118 [180-320]		

Figure 11 : Caractéristiques des candidats, les données sont sous forme de moyenne avec l'écart-type et d'intervalles.

B. METHODES

1. METHODE DE DOSAGE DE L'ADENOSINE EXTRACELLULAIRE ET DE L'ADENOSINE DEAMINASE

Prélèvements :

1 goutte de sang est prélevée après piqûre au doigt chez les apnéistes et immédiatement déposée sur papier buvard de type blot paper Whatman®. Après séchage en milieu sec et à température ambiante, les cartons sont stockés dans un milieu sec en attendant les dosages en spectrométrie de masse. Les prélèvements ont été effectués avant et en fin d'apnée.

Le dosage de l'adénosine est réalisé par un spectromètre de masse après extraction au méthanol suivant la technique déjà décrite (34). La spectrométrie de masse est une technique d'analyse physico-chimique permettant de détecter, d'identifier et de quantifier des molécules par la mesure de leur masse. Elle consiste à séparer les molécules chargées (précédemment ionisée en phase gazeuse) en fonction de leur rapport masse/charge.

Le dosage de l'adénosine déaminase, quant à lui, est indirect car on va doser l'ammoniac (NH₃) qui est produit lors de la dégradation de l'adénosine en inosine par l'ADA. L'ammoniac est dosée par méthode enzymatique utilisant la glutamate déshydrogénase (GLDH). La GLDH catalyse l'amination réductive du 2-oxoglutarate en présence de NH₄⁺ et de NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) pour former du glutamate et du NADP⁺.

GLDH



La concentration de NADP⁺ formée est directement proportionnelle à la concentration en ammoniac de l'échantillon. Elle est déterminée par spectrophotométrie en mesurant la diminution de l'absorbance.

2. MESURE DE LA FONCTION ET DE L'EXPRESSION DE ENT1 ERYTHROCYTAIRE

La technique a déjà été décrite (35). Brièvement, nous avons prélevé un échantillon de sang sur tube EDTA avant et après l'apnée chez les 10 apnéistes et chez 10 témoins appariés sur l'âge et le sexe. Les érythrocytes sont rincés par du sérum physiologique 3 fois (1V/5V). Après le dernier rinçage, des aliquots de 100µL de GR sont mélangés avec 100µL de sérum physiologique. Puis des concentrations croissantes d'adénosine exogènes sont ajoutées au mélange qui est vortexé brièvement. De la solution bloquante est ajoutée 30, 60 et 120 s après addition de l'adénosine afin de bloquer le recaptage de l'adénosine par les érythrocytes ainsi que la déamination en inosine. La solution bloquante est composée de dipyridamole, déoxycoformycine, inhibiteur des 5'-nucléotidases et inhibiteur de l'adénosine kinase. Ces composants vont permettre qu'aucune réaction n'ait lieu et donc de figer le captage à un temps précis. Les échantillons sont ensuite centrifugés et les surnageants congelés en attendant le dosage de l'adénosine.

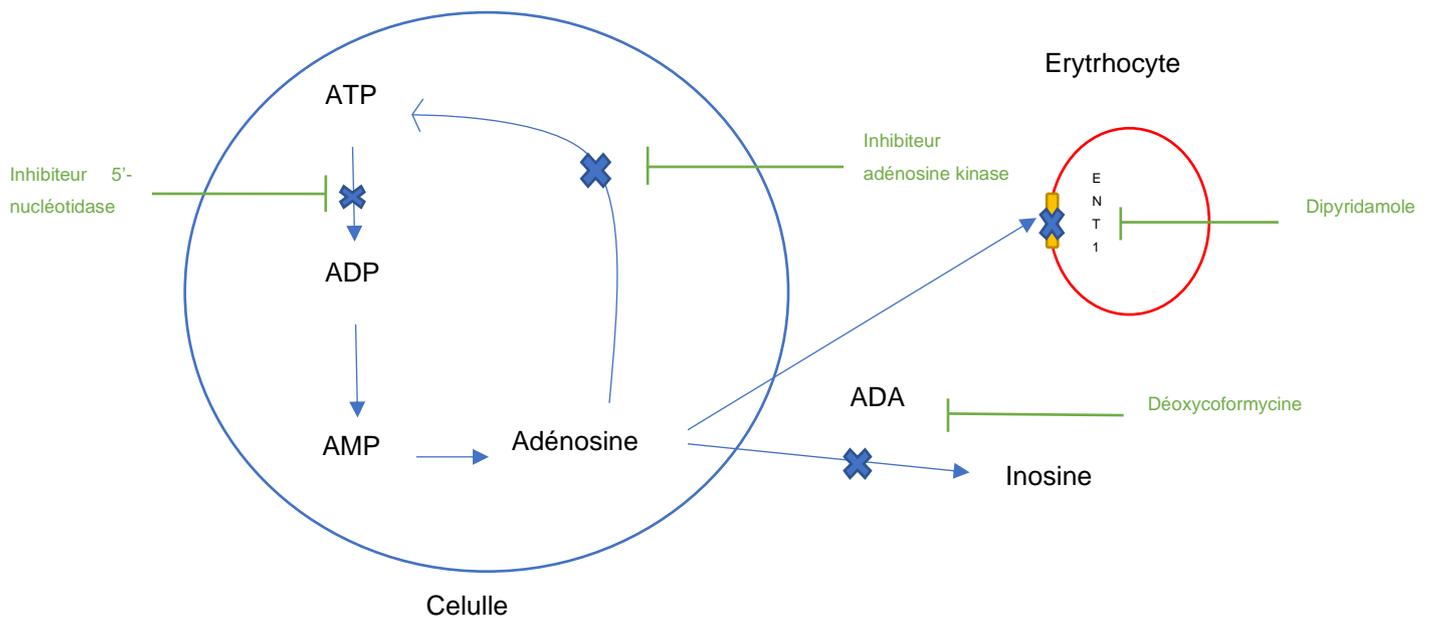


Figure 12 : Actions de la solution bloquante

Le niveau d'expression de ENT1 a été défini chez les contrôles et chez les apnéistes par western blot.

3. EXPRESSION DES RECEPTEURS A2B PAR WESTERN BLOT

Le niveau d'expression des A2B a été effectué au sein de l'équipe 5 du C2VN suivant une technique classique déjà décrite (36), en utilisant un anticorps monoclonal du commerce. La quantification des Westerns blots est évaluée par densitométrie en utilisant le programme Image J. Les valeurs sont calculées par référence ratio bande d'intérêt visualisé sur la bande correspondant à 38 Kda versus le background de la piste et exprimé en unités arbitraires.

C. STATISTIQUES :

Les données ont été exprimés en moyenne ou médiane et écart-type.

Pour les examens biologiques et les tests réalisées par les apnéistes avant et après un épisode d'apnée de même que pour l'évaluation de la fonction de ENT1 exprimé en % de recaptage de l'adénosine en fonction du temps, chaque sujet étant son propre témoin, le test statistique réalisé est le test non paramétrique de Wilcoxon.

En ce qui concerne la comparaison du niveau d'expression des protéines (ENT-1) en western blot, entre apnéistes et contrôles, nous avons utilisé une analyse de variance (ANOVA two way analysis). Pour cette dernière analyse, une différence d'au moins 20% était considérée comme ayant des conséquences physiopathologiques. De ce fait l'inclusion de groupes de 10 apparait suffisante.

On peut affirmer qu'il y a une différence entre les médianes des données avant et après l'apnée car le test est significatif $p < 0,01$ (figure 12, figure 14) et $p < 0,05$ (figure 15).

On peut affirmer que chaque échantillon est indépendant et donc que la concentration en adénosine est différente chez les apnéistes et chez les contrôles car le test est validé $p = 0,004$ (figure 16) et $p < 0,05$ (figure 17).

D. RESULTATS

Les apnéistes ont effectués une apnée moyenne de 260s environ, non immergés.

On va alors comparer l'évolution des lactates ainsi que de la PaO₂ avant et après l'apnée et également avec les contrôles.

En effet, la production de lactate s'observe en anaérobie, c'est-à-dire en absence d'oxygène. Et la PO₂ va nous indiquer la quantité d'oxygène.

Après celle-ci, nous avons observé que la PO₂ a diminué en moyenne au-dessous de 80mmHg, tandis que les lactates ont augmenté significativement (de 1,2+/-0,4 à 1,6+/-0,8 mmol/L), signant une hypoxie sévère.

Marqueurs biologiques	Avant l'apnée	Après l'apnée	Contrôles
Hémoglobine (g/L)	15.6+/-1.1 [14.8-17.2]	15.5+/-0.9 [15-17.3]	15.3+/-1 [15-16.1]
Hématocrite (%)	46+/-1.8 [45.7-49]	46.4+/-2 [46-48]	45.3+/-1.4 [44-47]
Lactates (mmol/L)	1.2+/-0.4	1.6+/-0.8*	1.2+/-0.5
PaO ₂	98+/-3	74+/-6*	94+/-5
Saturation (%)	99+/-0.5 [98-100]	79+/-6 [70-89]*	99+/-1

Figure 13 : Marqueurs biologiques avant et après l'apnée. *Wilcoxon test avant vs après apnée , p<0,01

1. EVOLUTION ADENOSINE ET ADENOSINE DEAMINASE AVANT ET APRES APNEE

Dosage de l'adénosine plasmatique avant et après l'épisode d'apnée :

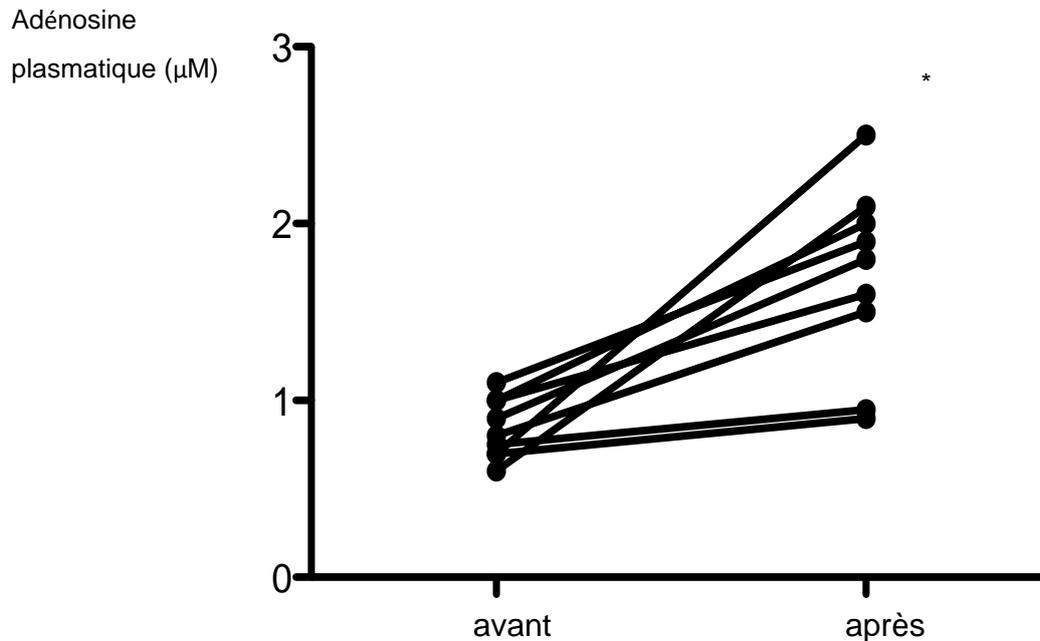


Figure 14 : Dosage de l'adénosine avant et après l'épisode d'apnée. *Wilcoxon test, $p < 0,001$

En basal, les apnéistes ont une valeur moyenne d'adénosinémie plus élevée que les contrôles : $0,9 \pm 0,3$ vs $0,65 \pm 0,25$, $p=0.001$

En fin d'apnée, les apnéistes ont une valeur d'adénosinémie de $1,7 \pm 0,6$ en moyenne. L'adénosine augmente de manière très importante en fin d'apnée, vraisemblablement en relation avec la baisse de la pression partielle en oxygène.

Dosage de l'adénosine déaminase avant et après l'épisode de l'apnée :

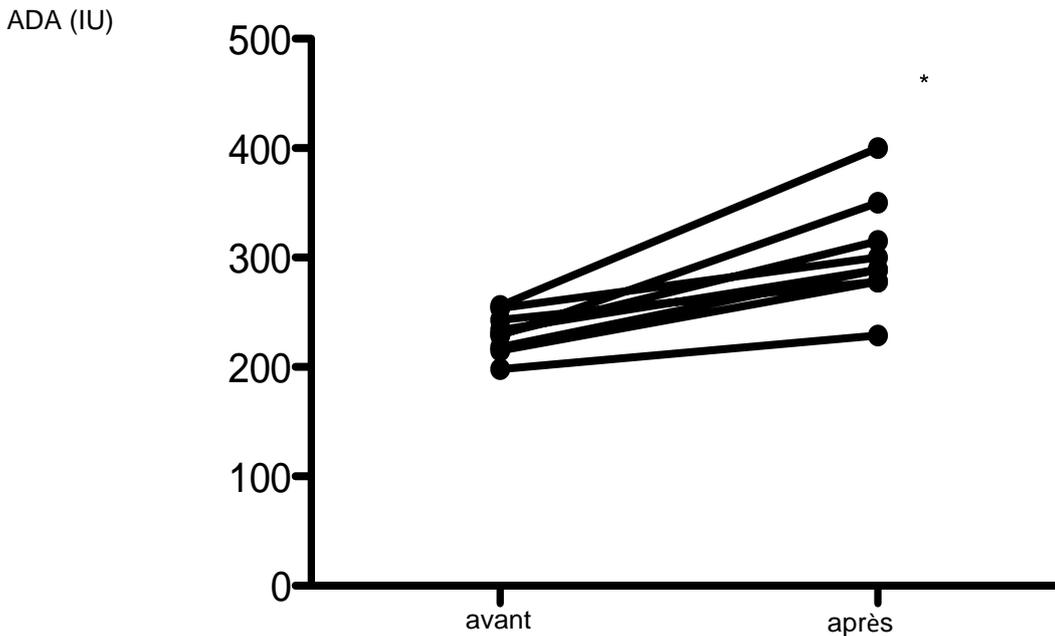


Figure 15 : Dosage de l'adénosine déaminase avant et après l'épisode d'apnée. *Wilcoxon test, $p < 0,05$

En basal, les apnéistes ont une valeur moyenne d'adénosine déaminase qui n'est pas significativement différente des contrôles : 210 ± 33 vs 188 ± 46 $p=0.09$

En fin d'apnée, les apnéistes ont une valeur d'adénosine déaminase de 260 ± 57 avec $p=0.001$.

On peut en conclure que l'adénosine déaminase augmente significativement en fin d'apnée.

On observe une augmentation de l'adénosine extracellulaire au cours de l'apnée. L'adénosine déaminase augmente progressivement avec une accélération en fin d'apnée, c'est-à-dire une fois que l'hypoxie a entraînée l'augmentation d'adénosine extracellulaire, ce qui montre que l'augmentation de l'adénosine extracellulaire sera régulée (détruite par l'ADA).

Cette expérience vient confirmer la théorie où l'adénosine intracellulaire est relarguée en cas d'hypoxie. Nous pouvons également confirmer qu'une partie de l'adénosine libérée va être dégradée car nous observons une augmentation de l'ADA associée à l'augmentation d'adénosine extracellulaire.

2.FONCTION DU TRANSPORTEUR ENT1 :

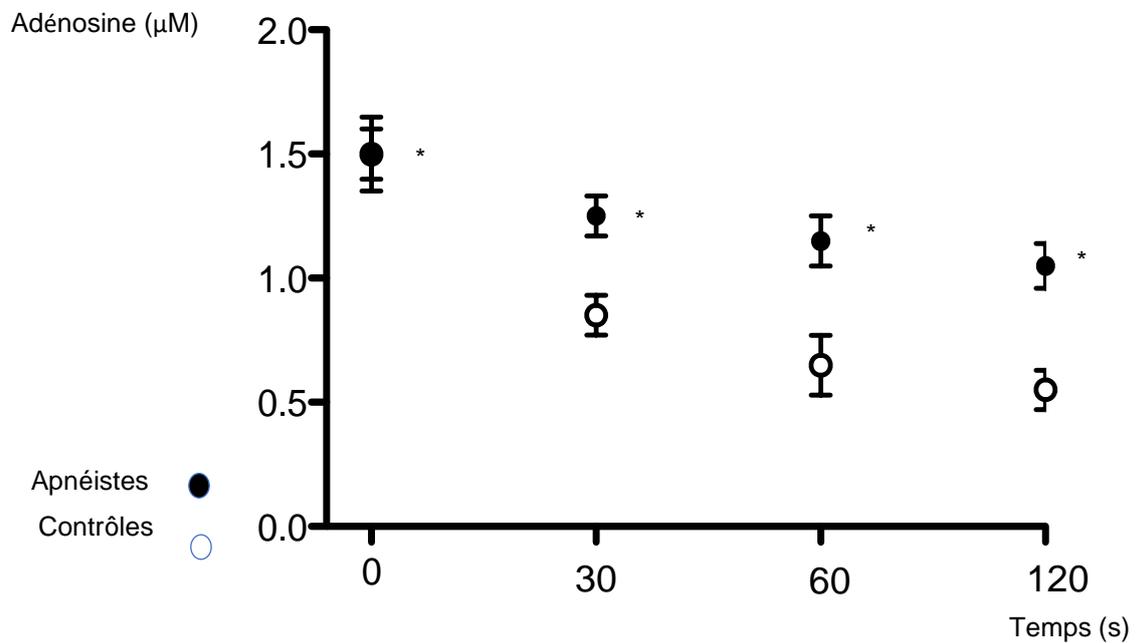


Figure 16 : Evolution des concentrations en adénosine dans le surnageant d'érythrocytes après addition de 1,5 µM d'adénosine. *ANOVA two way analysis, p=0,004

Temps (s)	Concentrations en adénosine extracellulaire chez les contrôles (µM)	Concentrations en adénosine extracellulaire chez les apnéistes (µM)
0	1,5	1,5
30	0,82	1,27
60	0,62	1,14
120	0,5	1,04

(valeurs obtenues par lecture graphique)

Grâce aux contrôles, nous pouvons confirmer que l'adénosine extracellulaire est rapidement capturée par les érythrocytes.

Nous montrons que le recaptage de l'adénosine par les érythrocytes des plongeurs est fortement altéré puisque les concentrations en adénosine dans le surnageant sont beaucoup plus élevées par rapport aux témoins.

Il existe vraisemblablement une diminution du niveau d'expression de ENT1 à la membrane de l'érythrocyte chez les apnéistes dû à l'entraînement, ce qui est confirmé par western blot.

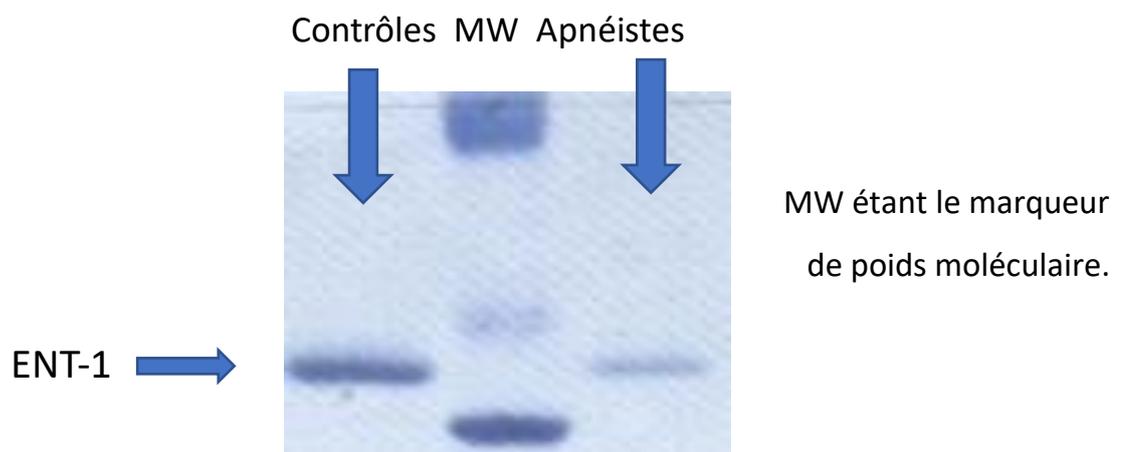


Figure 17 : Western blot ENT1, contrôles vs apnéistes

Dans un second temps, la même expérience a été renouvelée mais les transporteurs ENT1 ont été bloqués dès le début de l'expérience par du dipyridamole, pour montrer leur implication dans la capture de l'adénosine.

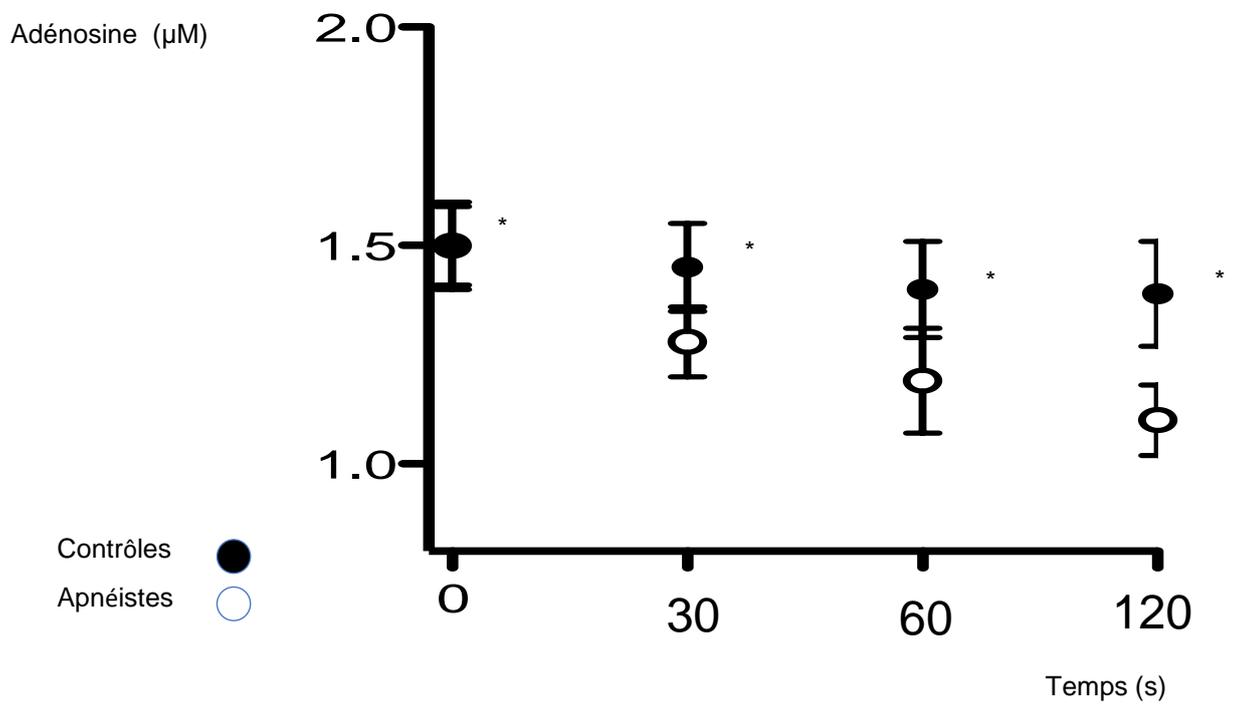


Figure 18 : Evolution des concentrations en adénosine dans le surnageant d'érythrocytes après pré-traitement par du dipyridamole et addition de 1,5 µM d'adénosine. *ANOVA, p<0,05

Temps (s)	Concentration en adénosine extracellulaire chez les contrôles (µM)	Concentration en adénosine extracellulaire chez les apnéistes (µM)
0	1,5	1,5
30	1,38	1,01
60	1,26	0,81
120	1,22	0,65

(valeurs obtenues par lecture graphique)

On observe que le dipyridamole inhibe fortement la capture de l'adénosine par les érythrocytes chez les contrôles alors qu'il est inefficace chez les apnéistes. On peut l'expliquer par la faible expression de ENT1 à la membrane.

3. EXPRESSION ÉRYTHROCYTAIRE DU RÉCEPTEUR A_{2B} :

Western blot réalisé avant l'épisode d'apnée



Western blot réalisé après l'épisode d'apnée

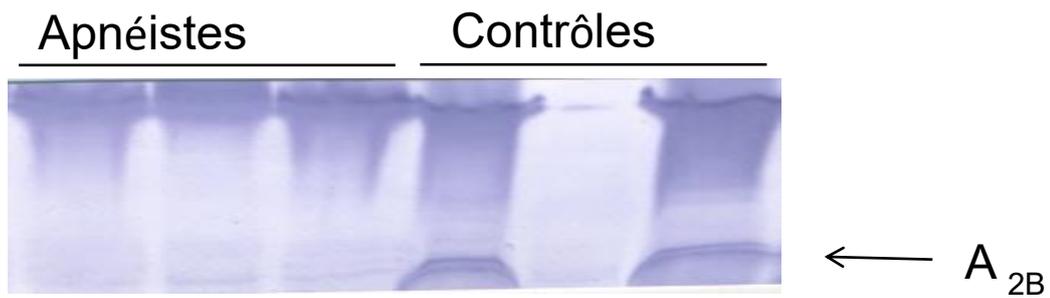


Figure 19 : Western blot A2B avant et après apnée

On observe un effondrement du niveau d'expression érythrocytaire du récepteur A_{2B} en comparaison des contrôles.

CONCLUSION

L'effondrement de l'activité de ENT1 chez les apnéistes participe à l'augmentation des concentrations plasmatiques en adénosine, ce qui a pour rôle de favoriser la vasodilatation et la meilleure oxygénation des territoires en souffrance.

La baisse du niveau d'expression de ENT1 chez les apnéistes est confirmée par western blot.

L'augmentation de l'adénosine déaminase d'une part et la diminution de l'expression des récepteurs A_{2B} , pourrait être un mécanisme physiologique de régulation et de protection de l'organisme contre l'excès d'adénosine circulant.

On peut conclure que l'adaptation des apnéistes à l'hypoxie est semblable à celle des alpinistes par l'augmentation des concentrations en adénosine extracellulaire. Cependant elle diffère par l'expression des récepteurs A_{2B} qui diminue et l'augmentation de l'adénosine déaminase.

Par la suite, des recherches vont être menées sur l'influence du pH et de l'hypercapnie sur des hématies de témoins.

RECHERCHE DE PREVENTION MEDICAMENTEUSE POUR LES SYNCOPES

REFLEXES

L'implication de l'adénosine dans les syncopes réflexes :

Comme nous l'avons vu précédemment, l'adénosine est massivement libérée lors d'épisodes d'hypoxie. Or, la syncope est due à une hypoxie cérébrale brève. De plus, par l'intermédiaire de ces récepteurs, l'adénosine peut induire une vasodilatation et une bradycardie. Ce sont deux phénomènes retrouvés lors de l'induction de la syncope réflexe.

On peut postuler que l'adénosine joue un rôle dans la survenue de cette syncope.

A. PISTES DE PREVENTION

Comme nous l'avons vu précédemment dans le chapitre sur les syncopes, à ce jour il n'y a pas de traitement médicamenteux reconnu très efficace pour les syncopes neurocardiogéniques, puisque la plupart des traitements (fludrocortisone, α ou β -bloquants) ne sont efficaces qu'une fois sur deux. Mais des recherches sont effectuées à ce sujet et ont permis de trouver des pistes potentielles de traitement notamment en rapport avec l'action de l'adénosine car nous savons qu'elle est impliquée.

“Efficacy of theophylline in patients with syncope without prodromes with normal heart and normal ECG”, de Brignole et al. (37)

Cette recherche se focalise sur les personnes présentant des syncopes vasovagales sans prodrome dont le profil purinergique est à adénosine basse.

Pour rappel, ces personnes tombent en syncope lors qu’elles ont une augmentation aiguë d’adénosine, même si celle-ci est très faible car leur taux basal est très bas. Donc une très faible augmentation peut activer les récepteurs A1 jusqu’à la bradycardie.

Les chercheurs ont alors pensé à un traitement qui bloquerait les récepteurs de l’adénosine pour contrer les effets de cette augmentation. La Théophylline est un antagoniste non spécifique des récepteurs à l’adénosine, ce qui en fait donc un traitement potentiel.

Ils ont administré de la théophylline à un groupe de 16 patients (hommes et femmes) et ont observé l’incidence des récives de syncopes par rapport à une période d’observation sans théophylline.

Pendant la période d’observation sans traitement les patients ont en moyenne eu 2,6 syncopes par an. Pendant le période de traitement par la Théophylline, les patients ont eu en moyenne 0,4 syncope par an.

On peut donc supposer que la théophylline serait efficace chez les patients atteints de syncope avec un ECG normal et sans prodrome.

DISCUSSION

La syncope hypoxique est la complication redoutée des apnéistes. Nous avons vu que la perte de connaissance était associée à une augmentation des concentrations en adénosine plasmatique. Cette augmentation a 2 effets majeurs :

-l'activation des récepteurs A_1 qui conduit à une bradycardie sévère voire à un bloc auriculoventriculaire

-l'activation des récepteurs A_{2A} qui conduit à une vasodilatation.

Les deux phénomènes peuvent survenir indépendamment (bradycardie ou vasodilatation) mais dans les fortes concentrations en adénosine observées lors d'apnées prolongées, il est très vraisemblable que la bradycardie et la vasodilatation se produisent en même temps, entraînant une chute de la pression artérielle et la perte de connaissance.

Nous avons vu que l'augmentation d'adénosine plasmatique était secondaire à une baisse de la fonction des transporteurs érythrocytaires ENT1. Cette baisse de transporteurs étant liée à un défaut d'expression.

Nous avons observé par ailleurs une baisse de l'expression des récepteurs A_{2B} érythrocytaires. Il s'agit très vraisemblablement d'un mécanisme d'adaptation à l'exposition chronique à de fortes concentrations en adénosine.

En effet si de manière aiguë l'augmentation de l'adénosinémie est bénéfique pour l'appareil cardiovasculaire en particulier parce qu'elle favorise la vasodilatation coronaire, des expositions fortes et prolongées à l'adénosine pourrait être délétère au long cours en favorisant les processus d'athérosclérose. Par ailleurs l'adénosine étant un immuno-suppresseur puissant, de fortes concentrations en adénosine pourrait altérer les défenses immunitaires.

CONCLUSION

Le modèle d'hypoxie volontaire confirme la très forte implication du système adénoenergique en réponse à l'hypoxie.

L'augmentation de l'adénosine extracellulaire liée à la baisse de la fonction de ENT1 a pour but d'installer une délivrance accrue d'O₂ via une vasodilatation périphérique. Cependant, cette vasodilatation peut être associée ou non à une bradycardie.

Ce mécanisme adaptatif a des limites puisqu'il peut provoquer des pertes de connaissances.

La prévention pourrait consister à la prise d'antagonistes des récepteurs à l'adénosine comme la caféine ou la théophylline dont l'action tachycardisant et vasoconstrictrice contrebalancerait la bradycardie et la vasoconstriction.

Toutefois, il faudra vraisemblablement s'attendre à des performances moindres (durée d'apnée et profondeur attendue diminuées) ce qui risque d'être un frein à la compliance.

CONSEILS A L'OFFICINE : RAPPELS

A l'officine, nous ne pouvons pas éviter les accidents qui sont fréquents en apnée mais les prévenir en délivrant des conseils.

Voici les principaux conseils pour sécuriser au minimum une séance d'apnée :

- ✓ Tout d'abord, il faut bien sûr être en forme physiquement et mentalement. En effet, pour être en conditions optimales, il est préférable d'être calme, reposé et sans pathologie pouvant altérer les capacités.
- ✓ Plonger à deux permet une intervention rapide si un problème survient, il est donc préférable que les deux apnéistes aient un niveau équivalent et également une capacité physique permettant de remonter son partenaire à la surface.
- ✓ Eviter les apnées répétées et rapprochées en respectant des périodes de récupération.
- ✓ Le temps passé dans l'eau, même si le plongeur n'est pas en apnée, va le refroidir et le fatiguer. Il faut donc éviter de prolonger ces temps pour ne pas diminuer ces capacités.
- ✓ Il est recommandé de ne pas réaliser une plongée en apnée après une plongée en bouteille dans la même journée.
- ✓ Ne pas essayer de dépasser ses limites en prolongeant trop longtemps la durée de l'apnée ou la profondeur.
- ✓ Lors de l'apnée, faut essayer de limiter les mouvements au maximum pour réduire les efforts et donc économiser l'énergie.
- ✓ Le lestage doit être adapté pour ne pas demander trop d'énergie à l'organisme lors de la remontée.
- ✓ Il ne faut pas réaliser d'apnée statique au fond.
- ✓ Bien sûr il est préférable d'éviter de réaliser une hyperventilation avant l'épisode d'apnée pour limiter les risques de syncope.
- ✓ Boire un café avant l'apnée (le prévenir du risque de diminution des performances mais de la diminution du risque de syncope)

Bibliographie :

1. Costalat G. Les effets de l'hypoxie chez le sujet sain et pathologique. 14 déc 2015 [cité 23 juill 2019]; Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01311341>
2. Arnal JM, Briquet A. Les insuffisances respiratoires restrictives [Internet]. 2014 [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: https://www.sfm.org/upload/70_formation/02_formation/02_congres/Urgences/urgences2014/donnees/pdf/014.pdf
3. Partie 2 : Les étapes de l'adaptation physiologique [Internet]. La médecine du sport. [cité 26 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.lamedecinedusport.com/dossiers/entrainement-en-hypoxie-le-point-sur-la-methode-vivre-en-haute-altitude-sentrainer-en-basse-altitude-partie-2-les-etapes-de-ladaptation-physiologique/>
4. Mekki MS. Conséquences de l'hypoxie sur la régulation de la signalisation HGF/SF-MET [Thèse de doctorat]. [Lille]: Université du droit et de la santé; 2015.
5. Maxwell Ph. PH. Le facteur HIF-1 induit par l'hypoxie et la sensibilité à l'oxygène. Actual Néphrologiques Jean Hambg. 2006;51-66.
6. Gothié E, Pouysségur J. HIF-1 : régulateur central de l'hypoxie. médecine/sciences. janv 2002;18(1):70-8.
7. Robin F. Le réflexe d'immersion : commission centre apnée : cours A4 2015 [Internet]. [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: http://crcentreapnee.free.fr/cours/pdf/2015_Le%20r%C3%A9flexe%20d%E2%80%99immersion.pdf
8. Dematteo A. La Syncope hypoxique en apnée sportive: description, facteurs favorisants [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Rennes 1; 2006.
9. Foster GE, Sheel AW. The human diving response, its function, and its control. Scand J Med Sci Sports. 2005;15(1):3-12.
10. Corriol JH. La plongée en apnée: physiologie, médecine, prévention. Paris, France: Masson; 2006. vi+207.
11. FFESSM [Fédération Française d'études et de sports sous-marins]. Samba [Internet]. Disponible sur: www.espace-apnee.fr › send › 2-cours-theoriques-apnee › 3-samba07
12. Netgen. Syncope vasovagale : test diagnostique et prise en charge [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 25 août 2019]. Disponible sur:

<https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-432/Syncope-vasovagale-test-diagnostique-et-prise-en-charge>

13. HAS. Pertes de connaissance brèves de l'adulte : prise en charge diagnostique et thérapeutique des syncopes. Recommandations professionnelles [Internet]. 2008 [cité 19 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2008-07/syncopes_-_recommandations.pdf
14. Guieu R, Deharo J-C, Ruf J, Mottola G, Kipson N, Bruzzese L, et al. Adenosine and Clinical Forms of Neurally-Mediated Syncope. *J Am Coll Cardiol*. 14 juill 2015;66(2):204-5.
15. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo J-C, Elliott PM, Fanciulli A, et al. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 1 juin 2018;39(21):e43-80.
16. Accident d'apnée - Commission Médicale et de Prévention Nationale [Internet]. [cité 25 août 2019]. Disponible sur: http://medical.ffessm.fr/?page_id=61
17. Broch OJ, Ueland PM. Regional and Subcellular Distribution of S-Adenosylhomocysteine Hydrolase in the Adult Rat Brain. *J Neurochem*. 1980;35(2):484-8.
18. Baldwin SA, Mackey JR, Cass CE, Young JD. Nucleoside transporters: molecular biology and implications for therapeutic development. *Mol Med Today*. 1 mai 1999;5(5):216-24.
19. Eltzschig HK, Faigle M, Knapp S, Karhausen J, Ibla J, Rosenberger P, et al. Endothelial catabolism of extracellular adenosine during hypoxia: the role of surface adenosine deaminase and CD26. *Blood*. 1 sept 2006;108(5):1602-10.
20. Jackson EK, Mi Z, Dubey RK. The Extracellular cAMP-Adenosine Pathway Significantly Contributes to the in Vivo Production of Adenosine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1 janv 2007;320(1):117-23.
21. Franceschi F. Contribution à l'étude du système adénoenergique en pathologie cardiovasculaire [Thèse de doctorat]. [France]: Aix-Marseille Université; 2013.
22. Sollevi A. Cardiovascular effects of adenosine in man; possible clinical implications. *Prog Neurobiol*. 1 janv 1986;27(4):319-49.
23. Katritch V, Cherezov V, Stevens RC. Structure-Function of the G-protein-Coupled Receptor Superfamily. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 6 janv 2013;53:531-56.

24. Kull B, Svenningsson P, Fredholm BB. Adenosine A2A Receptors are Colocalized with and Activate Golf in Rat Striatum. *Mol Pharmacol.* 1 oct 2000;58(4):771-7.
25. Rosito M, Deflorio C, Limatola C, Trettel F. CXCL16 Orchestrates Adenosine A3 Receptor and MCP-1/CCL2 Activity to Protect Neurons from Excitotoxic Cell Death in the CNS. *J Neurosci.* 29 févr 2012;32(9):3154-63.
26. Stambaugh K, Jacobson KA, Jiang JL, Liang BT. A novel cardioprotective function of adenosine A1 and A3 receptors during prolonged simulated ischemia. *Am J Physiol.* juill 1997;273(1 Pt 2):H501-505.
27. Neely CF, Keith IM. A1 adenosine receptor antagonists block ischemia-reperfusion injury of the lung. *Am J Physiol.* juin 1995;268(6 Pt 1):L1036-1046.
28. Heurteaux C, Lauritzen I, Widmann C, Lazdunski M. Essential role of adenosine, adenosine A1 receptors, and ATP-sensitive K⁺ channels in cerebral ischemic preconditioning. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 9 mai 1995;92(10):4666-70.
29. Maggirwar SB, Dhanraj DN, Somani SM, Ramkumar V. Adenosine acts as an endogenous activator of the cellular antioxidant defense system. *Biochem Biophys Res Commun.* 15 juin 1994;201(2):508-15.
30. Dubey RK, Gillespie DG, Osaka K, Suzuki F, Jackson EK. Adenosine inhibits growth of rat aortic smooth muscle cells. Possible role of A2b receptor. *Hypertens Dallas Tex* 1979. mars 1996;27(3 Pt 2):786-93.
31. Monahan TS, Sawmiller DR, Fenton RA, Dobson JG. Adenosine A2a-receptor activation increases contractility in isolated perfused hearts. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1 oct 2000;279(4):H1472-81.
32. Song A, Zhang Y, Han L, Yegutkin GG, Liu H, Sun K, et al. Erythrocytes retain hypoxic adenosine response for faster acclimatization upon re-ascent. *Nat Commun.* 7 févr 2017;8(1):1-13.
33. Joulia F, Coulange M, Lemaitre F, Costalat G, Franceschi F, Gariboldi V, et al. Plasma adenosine release is associated with bradycardia and transient loss of consciousness during experimental breath-hold diving. *Int J Cardiol.* 12 oct 2013;168(5):e138-41.
34. Marlinge M, Vairo D, Marolda V, Bruzzese L, Adjriou N, Guiol C, et al. Rapid Measurement of Adenosine Concentration in Human Blood Using Fixed Potential Amperometry: Comparison with Mass Spectrometry and High- Performance Liquid Chromatography. *J Anal Bioanal Tech.* 1 janv 2017;08.

35. Bonello L, Laine M, Kipson N, Mancini J, Helal O, Fromonot J, et al. Ticagrelor Increases Adenosine Plasma Concentration in Patients With an Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 11 mars 2014;63(9):872-7.
36. Ruf J, Vairo D, Paganelli F, Guieu R. Extracellular vesicles with ubiquitinated adenosine A2A receptor in plasma of patients with coronary artery disease. *J Cell Mol Med*. 2019;23(10):6805-11.
37. Brignole M, Iori M, Solari D, Bottoni N, Rivasi G, Ungar A, et al. Efficacy of theophylline in patients with syncope without prodromes with normal heart and normal ECG. *Int J Cardiol*. 15 août 2019;289:70-3.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.