

LE PROJET TRANSHIPPOXIA

Alors que l'hypoxie accidentelle a des effets néfastes sur le système nerveux, les performances des apnéistes suggèrent que le cerveau dispose de mécanismes d'adaptation à un faible apport en oxygène.

L'objectif du projet TransverseHippoXia* est de découvrir les biomarqueurs de l'adaptabilité du cerveau en apnée, chez l'humain à NeuroSpin-Univ. Paris Saclay et transversalement chez l'animal à NeuroPSI-Univ. Paris Saclay**. Ce projet transverse humain/animal vise la mise en évidence des processus neurobiologiques de l'adaptabilité à l'hypoxie à différentes échelles depuis la cellule (chez l'animal) jusqu'aux aires cérébrales (chez l'humain).

A ce jour, nous avons acquis à NeuroSpin l'IRM de 17 apnéistes suivis pendant les saisons sportives 2022-2023 et 2023-2024, en comparaison à ceux de témoins sportifs non apnéistes. A NeuroPSI, nous avons entraîné plusieurs séries de rats en apnée volontaire, sur le même format que les entraînements des apnéistes.

A plus long terme, TransverseHippoXia devrait contribuer aux stratégies thérapeutiques pour des affections neurologiques hypoxiques, comme l'hypoxie néonatale.

*TransverseHippoXia - Directeur scientifique : Marion Noulhiane PhD-HDR Neurosciences NeuroSpin-CEA, doctorantes : Julia Micaux (Neurosciences, Paris Cité) & Laetitia Chambrun (Neurosciences, Paris Cité)** Valérie Doyère (PhD-HDR Neurosciences, DR CNRS)

I. CELLULES NERVEUSES : NEURONES ET ASTROCYTES

Différentes populations de cellules nerveuses vont coopérer pour permettre une adaptabilité à l'hypoxie dans les entraînements en apnée.

Les neurones (Fig.1A) ont pour fonction de faire circuler les informations. Chaque neurone est composé d'un corps cellulaire, contenant sa machinerie métabolique dont le noyau (organite qui contient l'information génétique), les mitochondries (organite pour fabriquer l'énergie cellulaire), et de deux types de prolongements pour communiquer (un axone et des dendrites) assurant la connexion entre les neurones. Le neurone est le principal consommateur de glucose (énergie métabolique) et d'oxygène, acheminés par les vaisseaux sanguins cérébraux en conditions aérobies 🧐.

🧐 Définitions

Conditions aérobies : se dit de l'ensemble des réactions chimiques d'un organisme se produisant en présence d'oxygène).

Conditions anaérobies : se dit de l'ensemble des réactions chimiques d'un organisme se produisant en l'absence d'oxygène).

Lactate : est l'appellation donnée à la forme ionisée de l'acide lactique. Cette molécule est un sel, majoritairement produit par les muscles, les globules rouges et les cellules nerveuses, au cours de la production d'énergie en conditions anaérobies. Ce n'est donc pas un déchet mais un substrat énergétique. Son dosage, appelé lactatémie, est généralement préconisé pour dépister une mauvaise oxygénation des tissus.

Projet HippoXia (CEA - financement ANR)

Marion Noulhiane (directeur scientifique, PhD-HDR, Neurosciences)

Valérie Doyère (PhD-HDR Neurosciences, DR CNRS NeuroPSI)

Julia Micaux & Laetitia Chambrun (Doctorantes, Neurosciences)

L'environnement des neurones est composé de cellules gliales, qui ont un rôle de soutien et de défense. Il en existe plusieurs types, celles qui nous intéressent ici sont les astrocytes (avec une morphologie en forme d'étoile, Fig.1B) qui ont pour fonctions de fournir les nutriments nécessaires aux neurones, de réguler leur environnement chimique et de moduler leur activité. L'astrocyte est capable d'absorber et de produire du lactate 🧐, acheminé par les vaisseaux sanguins cérébraux en conditions anaérobies 🧐

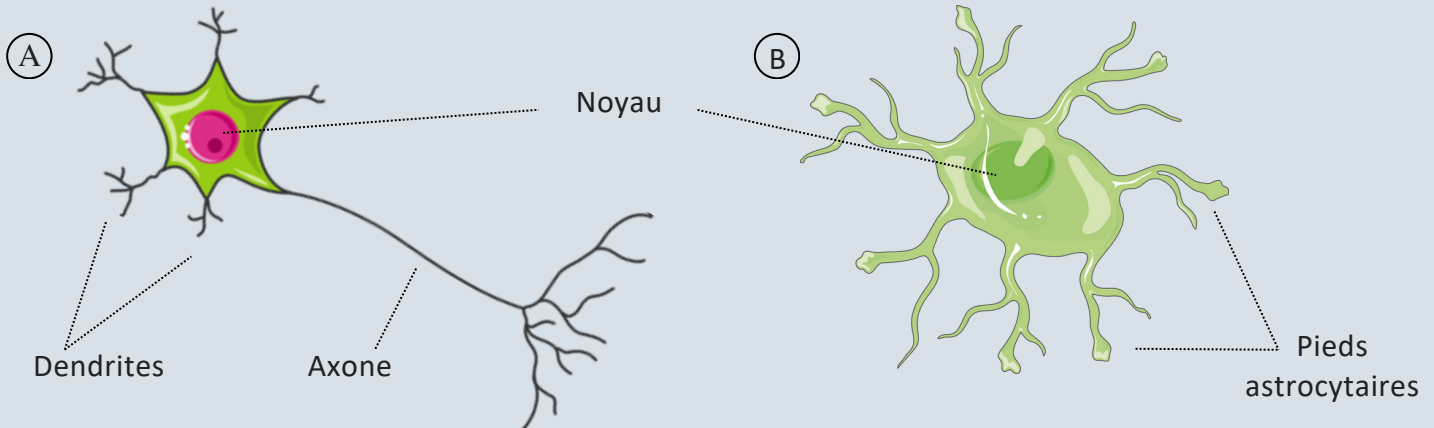


Figure 1 : Cellules nerveuses. 1A le neurone, 1B l'astrocyte

Les neurones et les astrocytes utilisent l'énergie métabolique (le glucose) libéré par les vaisseaux sanguins pour produire de l'énergie cellulaire (ATP-Adénosine Triphosphate ou de lactate) nécessaire au fonctionnement de l'organisme et notamment des neurones et des muscles. La filière de production d'énergie cellulaire va toutefois être différente selon les conditions d'aérobie et d'anaérobie (Fig.2).

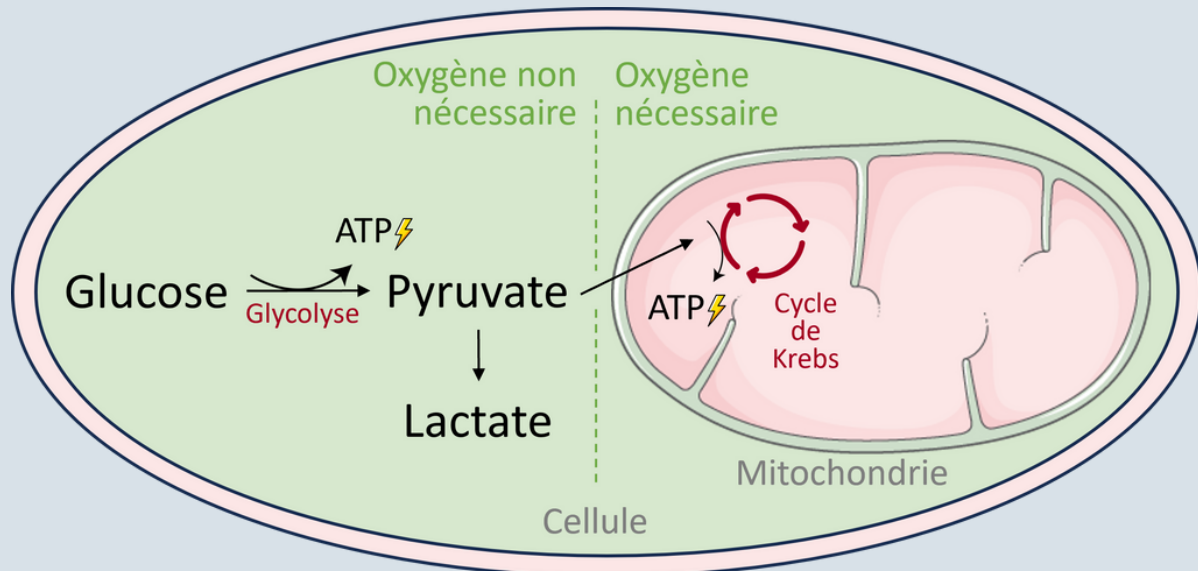


Figure 2 : Production d'énergie cellulaire

💡 Que se passe-t-il dans le cerveau de l'apnéiste selon les conditions d'entraînement en apnée (aérobies et anaérobies) ?

Projet Hippoxia (CEA - financement ANR)
Marion Noulhiane (directeur scientifique, PhD-HDR, Neurosciences)
Valérie Doyère (PhD-HDR Neurosciences, DR CNRS NeuroPSI)
Julia Micaux & Laetitia Chambrun (Doctorantes, Neurosciences)

II. AÉROBIE ET ANAÉROBIE

En **conditions aérobies**, le glucose est majoritairement dégradé selon un cycle biochimique complexe qui a lieu dans les mitochondries du neurone, nommé **Cycle de Krebs**, pour produire l'ATP, une source d'énergie cellulaire nécessaire au bon fonctionnement de l'organisme. La réalisation du cycle de Krebs nécessite la présence d'oxygène dans les mitochondries.

En **conditions anaérobies**, le manque d'oxygène implique que le glucose ne peut pas être dégradé par les mitochondries par la filière du Cycle de Krebs. Une autre filière énergétique est alors employée : la **glycolyse**. Dans cette filière, le glucose est dégradé en pyruvate lui-même dégradé en lactate, une autre source d'énergie cellulaire disponible pour le bon fonctionnement de l'organisme. La glycolyse ne nécessite pas la présence d'oxygène.

✔ **Donc, le lactate est un métabolite du glucose, produit par les tissus de l'organisme lorsque l'apport en oxygène est insuffisant, particulièrement intéressant dans les sports en apnée.**

💡 **Que se passe-t-il quand les neurones n'ont plus suffisamment d'oxygène et de glucose pour produire de l'ATP et du lactate lors d'un entraînement en apnée ?**

III. COOPÉRATION NEURONES / ASTROCYTES

En conditions anaérobies, la fabrication de l'énergie cellulaire n'est plus majoritairement issue des neurones puisque le fonctionnement du cycle de Krebs nécessite de l'oxygène.

On assiste alors à une **coopération entre neurones et astrocytes** (fig.3). Le glucose acheminé par les vaisseaux sanguins est dégradé par les astrocytes en pyruvate puis en lactate immédiatement disponible pour les neurones.

Cette coopération est nommée la **navette lactate entre astrocytes et neurones**. C'est un couplage métabolique et fonctionnel : les neurones envoient un message aux astrocytes, qui fournissent le lactate en retour pour répondre aux besoins énergétiques des neurones.

Projet HippoXia (CEA - financement ANR)

Marion Noulhiane (directeur scientifique, PhD-HDR, Neurosciences)

Valérie Doyère (PhD-HDR Neurosciences, DR CNRS NeuroPSI)

Julia Micaux & Laetitia Chambrun (Doctorantes, Neurosciences)

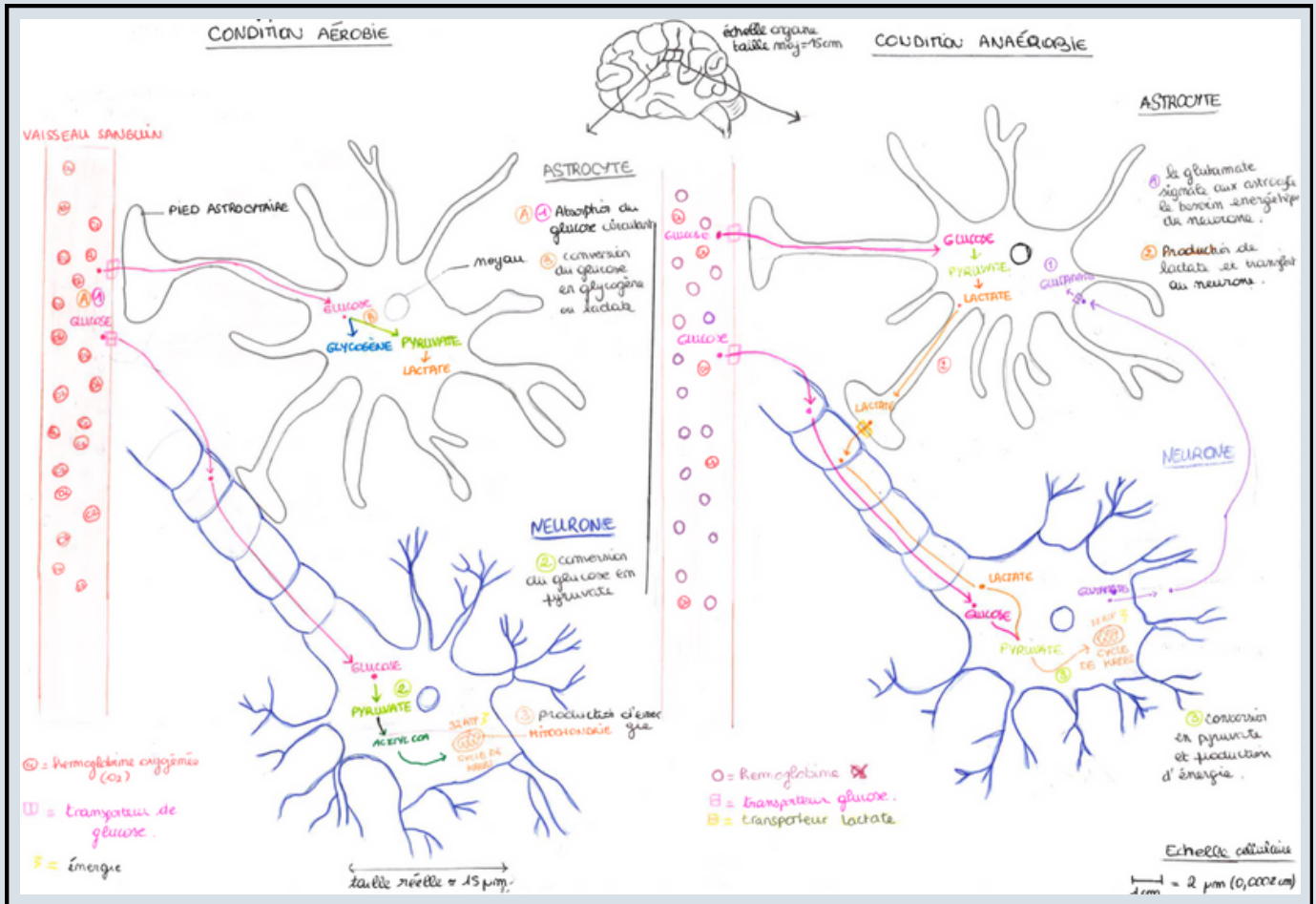


Figure 3 : Coopération entre les neurones et les astrocytes

✅ Donc, en conditions anaérobies : les astrocytes coopèrent avec les neurones, et le lactate issu des astrocytes vient combler les besoins énergétiques des neurones.

Chez les apnéistes, qui pratiquent un effort physique en conditions anaérobies, on constate tout d'abord une augmentation du débit sanguin cérébral, qui tend à compenser l'hypoxémie (i.e., taux faible d'oxygène dans le sang). Le couplage fonctionnel astrocytes/neurones amplifie également le débit sanguin cérébral : la quantité de lactate échangée augmente pour subvenir aux besoins énergétiques des neurones.

EN CONCLUSION

En conditions anaérobies, l'hypoxie va augmenter la perfusion et le métabolisme, en permettant un afflux sanguin plus important ainsi qu'une mise à disposition du lactate provenant des astrocytes : l'ensemble assure le maintien de l'activité neuronale pendant l'effort, jusqu'à une certaine limite.

Projet HippoXia (CEA - financement ANR)

Marion Noulhiane (directeur scientifique, PhD-HDR, Neurosciences)

Valérie Doyère (PhD-HDR Neurosciences, DR CNRS NeuroPSI)

Julia Micaux & Laetitia Chambrun (Doctorantes, Neurosciences)